

MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH VÀ KIỂU GENE CARBAPENEMASE CỦA CÁC CHỦNG *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI, 2019 - 2022

Nguyễn Thị Ánh¹, Vũ Ngọc Hiếu^{1,2}

Trần Thị Tuyết² và Phạm Hồng Nhung^{1,2,✉}

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

734 chủng *Pseudomonas aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2019 - 2022 được làm kháng sinh đồ bằng hệ thống tự động Vitek2 compact. 143 chủng kháng carbapenem được xác định 5 kiểu gene mã hóa carbapenemase thường gặp (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{OXA-48}) bằng kỹ thuật PCR. Kết quả cho thấy các chủng *P. aeruginosa* có mức độ nhạy cảm trung bình (40 - 70%) với các kháng sinh thử nghiệm. 71% các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem mang các gene mã hóa cho carbapenemase nhóm B (bla_{NDM} và bla_{IMP}). Piperacillin/tazobactam và amikacin có hiệu quả cao nhất trên các chủng kháng carbapenem. Dữ liệu nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cho các nhiễm trùng do *P. aeruginosa* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

Từ khóa: *P. aeruginosa*, kiểu gene carbapenemase.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pseudomonas aeruginosa là một trong những căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế tại các cơ sở y tế.^{1,2} Vi khuẩn thường gây bệnh cơ hội, liên quan đến nhiễm trùng ở bệnh nhân nặng hoặc suy giảm miễn dịch, gây viêm phổi bệnh viện, viêm phổi liên quan đến thở máy, nhiễm trùng tiết niệu, nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng nhiều cơ quan khác trong cơ thể.³ Nhiễm trùng do *P. aeruginosa* đặt ra thách thức lớn trong điều trị lâm sàng, không những làm tăng tỷ lệ tử vong mà còn gây kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị. Thời gian nằm viện kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện do

các chủng vi khuẩn đa kháng trong bệnh viện, đặc biệt tại các khoa điều trị tích cực, hồi sức cấp cứu.⁴ Những năm gần đây, tỷ lệ vi khuẩn đề kháng với nhiều kháng sinh ngày càng gia tăng, đặc biệt là với nhóm kháng sinh quan trọng như carbapenem. Bên cạnh đó, tỷ lệ lưu hành cao các chủng *Pseudomonas aeruginosa* sinh β -lactamase phổ mở rộng (ESBL) và sinh carbapenemase, trong khi lựa chọn kháng sinh điều trị đối với các chủng đề kháng này không nhiều.⁵ Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đưa *P. aeruginosa* kháng carbapenem vào danh sách những mầm bệnh ưu tiên hàng đầu cần được nghiên cứu và phát triển kháng sinh mới.⁶

Các kháng sinh mới như ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/ relebactam, aztreonam/avibactam đều là các kháng sinh phối hợp β -lactam với chất ức chế β -lactamase, có hoạt tính trên các trực khuẩn Gram âm đa kháng

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 02/05/2024

Ngày được chấp nhận: 06/05/2024

và được khuyến cáo sử dụng để điều trị các trực khuẩn Gram âm bao gồm cả *P. aeruginosa* kháng carbapenem.⁷ Vi khuẩn có thể đề kháng carbapenem theo nhiều cơ chế khác nhau như sinh carbapenemase thủy phân kháng sinh, cơ chế đề kháng do tăng cường biểu hiện AmpC β -lactamase, sinh ESBLs, mất porin hoặc do tăng cường hoạt động bơm đẩy làm giảm tính thấm của màng tế bào với kháng sinh.⁸ Tuy nhiên, hoạt tính của các kháng sinh mới không tốt như nhau trên các quần thể chủng có cơ chế đề kháng khác nhau, đặc biệt liên quan đến các kiểu carbapenemase nhóm A, B hay D theo phân loại của Ambler.⁹ Để có cơ sở lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm để điều trị các nhiễm trùng do *P. aeruginosa* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ cũng như lựa chọn được kháng sinh mới điều trị hiệu quả cho các nhiễm trùng *P. aeruginosa* kháng carbapenem, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm 2 mục tiêu: 1) Đánh giá mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *P. aeruginosa* phân lập được tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2019 - 2022; 2) Xác định kiểu gene mã hóa cho carbapenemase của các chủng *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem phân lập được ở Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2019 - 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các chủng *P. aeruginosa* phân lập được từ bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong 4 năm, 2019 - 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chủng *P. aeruginosa* phân lập lần đầu từ các mẫu bệnh phẩm khác nhau hoặc các lần cấy khác nhau của cùng bệnh nhân.

Tiêu chuẩn loại trừ

Chủng chết khi cấy phục hồi từ ống chủng lưu giữ trong tủ âm hoặc không lưu giữ được vì phát triển quá yếu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, thu thập toàn bộ chủng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

Thực tế thu thập được 734 chủng.

Qui trình tiến hành nghiên cứu

Các chủng *P. aeruginosa* phân lập từ các loại bệnh phẩm được định danh và làm kháng sinh đồ thường qui bằng hệ thống Vitek2 Compact (Biomerieux). Phiên giải kết quả kháng sinh đồ theo tài liệu CLSI M100.¹⁰ Các chủng kháng carbapenem để xác định kiểu gene mã hóa cho carbapenemase bằng kỹ thuật PCR đa môi. DNA vi khuẩn được tách chiết bằng phương pháp tách nhiệt. PCR đa môi phát hiện 5 kiểu gene mã hóa carbapenemase thường gặp (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA-48}) sử dụng H-Star PCR Master Mix 2 (BioFACT™, Korea), trình tự primer và qui trình luân nhiệt theo nghiên cứu của Doyle D và cộng sự năm 2012.¹¹ Sản phẩm PCR được điện di trong thạch agarose 1,5% trong đệm 0,5x Tris-acetate-EDTA và được nhuộm bằng SYRB safe DNA gel stain (BioFACT™, Korea). Kích cỡ sản phẩm PCR của *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA-48} lần lượt là 900bp, 587bp, 398bp, 782bp và 438bp.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

Sử dụng test χ^2 để so sánh hai tỷ lệ, giá trị $p < 0,05$ được cho là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, không can thiệp trực tiếp trên bệnh nhân và quá trình điều trị. Thông tin và kết quả thu thập được chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

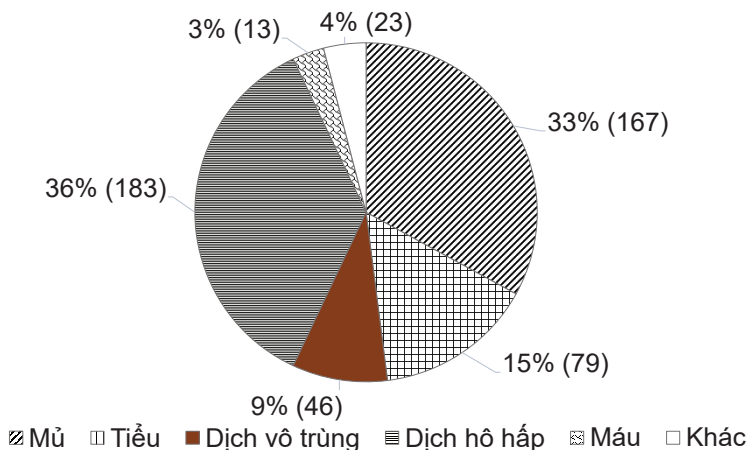
III. KẾT QUẢ

1. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *P. aeruginosa*

734 chủng *P. aeruginosa* từ các loại bệnh phẩm (số chủng theo từng năm 2019, 2020, 2021, 2022 lần lượt là 120, 178, 144 và 292 chủng).

Trong thời gian nghiên cứu, thu thập được

Phân bố của các chủng *P. aeruginosa* theo bệnh phẩm (% , n)

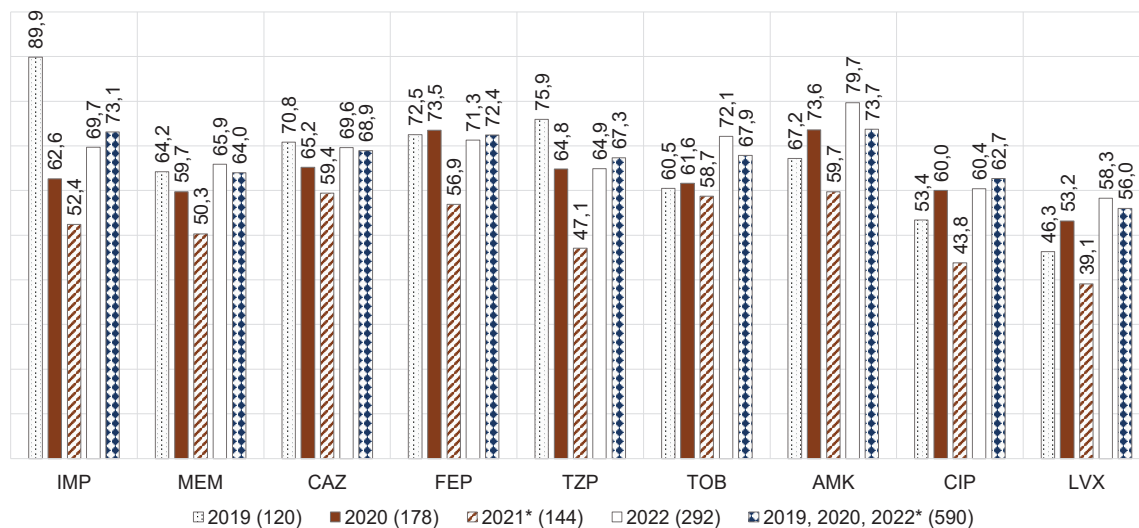


Biểu đồ 1. Tỷ lệ phân bố các chủng *P. aeruginosa* theo bệnh phẩm

P. aeruginosa chủ yếu phân lập từ bệnh phẩm dịch hô hấp (36%) và từ mủ (33%), chiếm

gần 70% tổng số chủng phân lập được. Các bệnh phẩm khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

% S

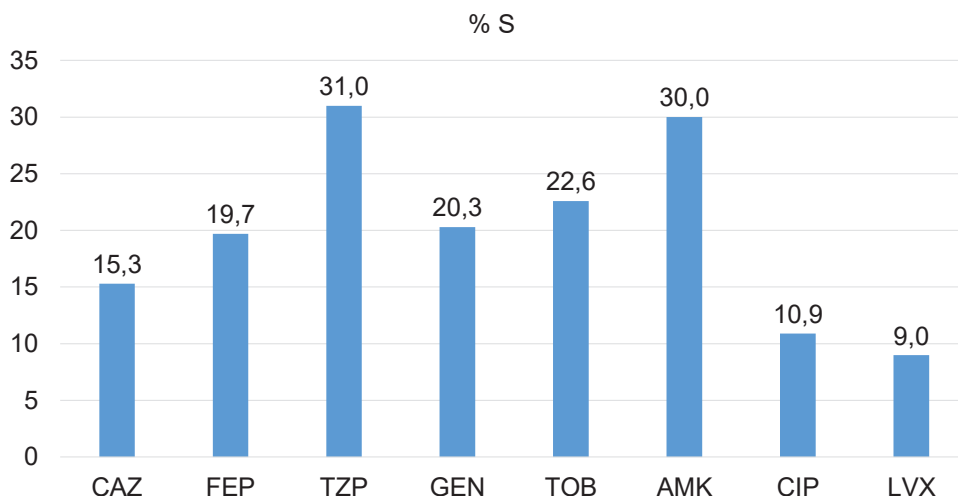


Biểu đồ 2. Mức độ nhạy cảm của *P. aeruginosa* với các kháng sinh theo năm

(IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, CAZ: Ceftazidime, FEP: Cefepime, TZP: Piperacillin/Tazobactam, GEN: Gentamicin, TOB: Tobramycin, AMK: Amikacin, CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin). * Các tỷ lệ được so sánh với $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Các chủng *P. aeruginosa* phân lập được ở các năm đều có mức độ cảm với các kháng sinh ở mức trung bình trên dưới 70%, ngoại trừ năm 2021 chỉ ở mức trên dưới 50% với tất cả các nhóm kháng sinh thử nghiệm. Nhóm quinolone

có hiệu quả thấp nhất trên các chủng *P. aeruginosa*. Tỷ lệ nhạy cảm với tất cả các kháng sinh của các chủng *P. aeruginosa* phân lập năm 2021 thấp hơn của các chủng phân lập trong 3 năm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3. Mức độ nhạy cảm của chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem với các kháng sinh

(CAZ: Ceftazidime, FEP: Cefepime, TZP: Piperacillin/Tazobactam, GEN: Gentamicin, TOB: Tobramycin, AMK: Amikacin, CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin)

143 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem trong số 734 chủng có mức độ nhạy cảm với các kháng sinh khác cũng rất thấp. Còn khoảng 30% các chủng kháng carbapenem còn nhạy cảm với piperacillin/tazobactam và amikacin.

2. Kiểu gene mã hóa cho carbapenemase của các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem

Trong số 734 chủng *P. aeruginosa* phân lập được trong 4 năm, có 143 chủng *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem còn sống khi cấy chuyển từ ống lưu giữ trong tủ âm sâu. Các chủng kháng carbapenem được chạy PCR phát hiện mang 5 loại gene carbapenemase thường gặp (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{OXA-48}).

Bảng 1. Phân bố các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem theo kiểu gene mã hóa carbapenemase

STT	Kiểu gene mã hóa (phân loại theo Ambler) ⁷	% (n)
1	bla_{NDM} (mã hóa carbapenemase nhóm B)	44,8 (64)
2	bla_{IMP} (mã hóa carbapenemase nhóm B)	21,0 (30)
3	bla_{VIM} (mã hóa carbapenemase nhóm B)	0,0 (0)
4	bla_{KPC} (mã hóa carbapenemase nhóm A)	2,1 (3)
5	bla_{OXA-48} (mã hóa carbapenemase nhóm D)	0,0 (0)

STT	Kiểu gene mã hóa (phân loại theo Ambler) ⁷	% (n)
6	<i>bla</i> _{NDM} + <i>bla</i> _{VIM}	4,2 (6)
7	<i>bla</i> _{IMP} + <i>bla</i> _{KPC}	0,7 (1)
8	Không mang gene nào trong 5 gene	27,3 (39)
9	Tổng số	100,0 (143)

Trong số 143 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem được thử nghiệm, có 71% các chủng mang gen mã hóa carbapenemase nhóm B: *bla*_{NDM} (44,8%) và *bla*_{IMP} (21,0%). 3 chủng (2,1%) chỉ mang *bla*_{KPC}. Không phát hiện được chủng nào mang *bla*_{VIM} hoặc *bla*_{OXA-48}. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy có 7 (4,9%)

chủng mang phối hợp 2 kiểu gen mã hóa carbapenemase. Còn lại 39 (27,3%) chủng không mang gene mã hóa carbapenemase nào trong số 5 gene được sàng lọc.

Các nhóm kiểu gene có số chủng đủ lớn (tối thiểu 30 chủng) được phân tích mức độ nhạy cảm với các kháng sinh.

Bảng 2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của *P. aeruginosa* kháng carbapenem theo kiểu gene

Kiểu gene	n	Tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh (%)									
		IPM	MEM	CAZ	FEP	TZP	GEN	TOB	AMK	CIP	LVX
<i>bla</i> _{NDM}	64	3,1	3,1	17,2	22,4	32,3	25	27,0	33,3	14,3	4,8
<i>bla</i> _{IMP}	30	20,0	0,0	3,3	3,6	81,3	6,9	3,3	43,5	0,0	0,0
Không mang gene nào	39	7,7	5,4	56,4	61,3	64,7	53,8	60,5	67,7	15,8	11,4

(CAZ: Ceftazidime, FEP: Cefepime, TZP: Piperacillin/Tazobactam, GEN: Gentamicin, TOB: Tobramycin, AMK: Amikacin, CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin)

Các chủng *P. aeruginosa* mang gen mã hóa carbapenemase có tỉ lệ đề kháng với hầu hết kháng sinh cao hơn so với các chủng không mang gene mã hoá carbapenemase. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm mang gene mã hoá carbapenemase, các chủng chỉ mang gene *bla*_{IMP} có tỉ lệ nhạy cảm tới 81,3% với piperacillin/tazobactam, 20% với imipenem. Các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem không mang cả 5 gene còn nhạy cảm trung bình (53,8 - 67,7%) với nhiều kháng sinh nhóm cephalosporin và aminoglycoside. Piperacillin/tazobactam và amikacin có mức độ nhạy cảm cao nhất trên cả 3 nhóm *P.*

aeruginosa.

IV. BÀN LUẬN

P. aeruginosa là tác nhân gây nhiễm trùng cơ hội, có cấu trúc di truyền linh động, dễ thay đổi cùng với việc sở hữu nhiều cơ chế đề kháng nên nó là một trong những tác nhân gây nhiễm trùng đáng quan ngại, với tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao.¹² *P. aeruginosa* thường gây bệnh trên những đối tượng suy giảm miễn dịch, trên bệnh nhân hồi sức tích cực, bệnh nhân mắc nhiều bệnh lý nền. Trong các cơ sở y tế, *P. aeruginosa* là một trong các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất, có khả năng gây

nhiễm trùng ở nhiều vị trí trên cơ thể.^{1,3} Trong nghiên cứu này, *P. aeruginosa* phân lập được nhiều nhất trong bệnh phẩm dịch tiết hô hấp (36%). Tỷ lệ phân lập được *P. aeruginosa* trong bệnh phẩm dịch tiết hô hấp tại các bệnh viện khác trên cả nước như bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên (62,38%), bệnh viện C Đà Nẵng (60,5%) và bệnh viện Nguyễn Tri Phương (48,9%) đều cao hơn nhiều so với tỷ lệ này tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội.¹³⁻¹⁵ Có sự khác biệt đó có thể do Bệnh viện Đại học Y Hà Nội có qui mô số giường bệnh nội trú nhỏ khoảng 400 giường nhưng số bệnh nhân ngoại trú rất cao, gần 3000 bệnh nhân/ngày, khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, nơi hay tập trung các bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* có số giường nhỏ nên mô hình bệnh tật và đặc điểm dịch tễ của các tác nhân gây bệnh mang tính đặc thù với mô hình khám chữa bệnh của bệnh viện. Các nhiễm trùng khác do *P. aeruginosa* như nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng tiết niệu... cũng có tỷ lệ phân lập được *P. aeruginosa* tương tự như ở 3 bệnh viện trên.

Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *P. aeruginosa* phân lập được với các kháng sinh thử nghiệm có tỷ lệ nhìn chung dao động trong khoảng 40 - 70%. Trong đó, mức độ nhạy cảm với kháng sinh nhóm quinolone, đặc biệt là với levofloxacin là thấp nhất. Tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh của *P. aeruginosa* phân lập tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội cũng tương tự như của các chủng phân lập được tại bệnh viện tuyến trung ương, tuyến tỉnh như Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên (45 - 70%, 505 chủng), 16 bệnh viện trong hệ thống giám sát kháng kháng sinh quốc gia (46 - 65%, 6564 chủng), Bệnh viện Bạch Mai (44 - 66%, 104 chủng) nhưng thấp hơn so với các các chủng phân lập tại bệnh viện tuyến quận, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương (75 - 90%, 940 chủng).^{13,15-17} Năm 2021, các chủng

P. aeruginosa phân lập được có mức độ nhạy cảm với tất cả các kháng sinh đều thấp nhất so với các chủng phân lập ở 3 năm còn lại. Có thể là vì năm 2021, ảnh hưởng của đại dịch COVID-19, bệnh viện hầu như chỉ tiếp nhận các bệnh nhân nặng vào điều trị, bệnh nhân nhiễm COVID-19 nằm lâu, đã được điều trị dài ngày với kháng sinh nên hầu như các chủng phân lập được có tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh cao hơn hẳn, chỉ còn nhạy cảm ở mức trên dưới 50%. Xu hướng này không giống với các báo cáo ở các nước khác trên thế giới như nghiên cứu ở Romania, Coseriu và cộng sự thấy tỷ lệ đề kháng của *P. aeruginosa* phân lập trong giai đoạn dịch 2020 - 2021 với carbapenem, quinolone đều giảm hơn so với giai đoạn trước dịch năm 2018 - 2019.¹⁸ Nghiên cứu của Serrettiello và cộng sự ở Ý cũng thấy trong giai đoạn đại dịch, tỷ lệ nhạy cảm của *P. aeruginosa* với amikacin, tobramycin và cefepime đều cao hơn trước dịch.¹⁹ Các tác giả này cho rằng có sự thay đổi giảm tỷ lệ đề kháng trong dịch so với giai đoạn trước dịch là do có các hướng dẫn điều trị hợp lý, kịp thời trong giai đoạn dịch cùng với những tiếp cận về phối hợp kháng sinh có tác dụng hiệp đồng, với những chiến lược điều trị kháng sinh kết hợp với chất tạo chelat với sắt, với chất ức chế quorum sensing, liệu pháp sử dụng phage.¹⁹ Ở Việt Nam, có lẽ chúng ta vẫn chưa tiếp cận được với các liệu pháp điều trị mới đó cùng với kháng sinh nên có thể tỷ lệ đề kháng không giảm trong giai đoạn dịch COVID-19.

Phân tích kiểu gene mã hóa cho carbapenemase của 143 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem phát hiện sự có mặt của các gene mã hóa carbapenemase ở 104 chủng còn 39 chủng không mang một trong năm gen mã hóa carbapenemase nào được thử nghiệm trong nghiên cứu này. Có thể các chủng không mang gene này có cơ chế kháng carbapenem

khác như sinh ESBL hoặc AmpC β -lactamase phối hợp với cơ chế giảm tính thấm màng tế bào do đột biến mất porin hay tăng cường hoạt động của hệ thống bơm đẩy...⁸ Một nguyên nhân nữa có thể là do trong nghiên cứu chỉ tập trung phát hiện 5 gene mã hóa carbapenemase thường gặp (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{OXA-48}) nhưng các chủng *P. aeruginosa* còn có thể có các gene khác mã hóa cho carbapenemase như bla_{GES} , $bla_{OXA-198}$, $bla_{OXA-913}$, $bla_{OXA-486}$... không được phát hiện trong nghiên cứu này. Vì vậy, cần nghiên cứu thêm để xác định được rõ hơn cơ chế đề kháng carbapenem của các chủng *P. aeruginosa*.

Kiểu gene carbapenemase thường gặp nhất là bla_{NDM} (49%), bla_{IMP} (21,7%), chỉ 2% mang bla_{KPC} . Kết quả này khác với nghiên cứu của Trương Thiên Phú và cộng sự tại bệnh viện Chợ Rẫy với kiểu gene chiếm tỉ lệ cao nhất là bla_{IMP} 45,3%, tiếp đó là bla_{NDM} 10,9% và có tới 4,7% mang bla_{VIM} .²⁰ Nghiên cứu của Hai Anh Tran và cộng sự trên 72 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem phân lập tại Hà Nội lại thấy 66,7% chủng mang bla_{IMP} , 9,7% chủng mang bla_{KPC} và có 1 chủng lần đầu tiên phát hiện tại Việt Nam có mang bla_{DIM} .²¹ Trên thế giới, dịch tễ phân tử của gene mã hóa cho carbapenemase của chủng *P. aeruginosa* cũng rất khác nhau ở các quốc gia thuộc các khu vực địa lý khác nhau. Metallo- β -lactamase (carbapenemase nhóm B) chiếm ưu thế, đặc biệt là các enzyme VIM, IMP và NDM. Một số khu vực khác như ở Brazil, Thụy Điển, Anh, Trung Quốc có lưu hành các chủng sinh enzyme SPM, DIM ở Ba Lan, GIM ở Đức, SIM ở Trung Quốc, KPC và GES hay gặp ở châu Âu và châu Á còn OXA ít được phát hiện nhất.¹² Nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện chủng mang mang bla_{VIM} , bla_{OXA-48} là những gene cũng đã được phát hiện ở nhiều nơi trên thế giới¹² và có một tỷ lệ nhỏ (4,9%) chủng mang phối hợp hai carbapenemase

khác nhau có thể cùng nhóm hoặc thuộc hai nhóm khác nhau. Ba nhóm *P. aeruginosa* mang gene bla_{NDM} , bla_{IMP} và không mang bất cứ các gene nào trong số 5 gene được sàng lọc có đủ số chủng (> 30 chủng/nhóm) được phân tích mức độ nhạy cảm với các kháng sinh. Các chủng *P. aeruginosa* mang gene mã hóa carbapenemase có tỉ lệ đề kháng với hầu hết kháng sinh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các chủng không mang gene mã hoá carbapenemase. Piperacillin/tazobactam và amikacin có hiệu quả cao nhất trên cả 3 nhóm *P. aeruginosa*. Có một điểm đáng lưu ý trong nghiên cứu này là các chủng mang bla_{IMP} có mức độ nhạy cảm với imipenem đến 20% và đề kháng hoàn toàn với meropenem. bla_{IMP} có nhiều biến thể, trong đó biến thể bla_{IMP-6} có khả năng ly giải meropenem tốt hơn imipenem nên rất có thể gene bla_{IMP} ở các chủng *P. aeruginosa* phân lập ở Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là biến thể bla_{IMP-6} .²² Các biến thể khác như bla_{IMP-15} , bla_{IMP-26} , bla_{IMP-51} đều đề kháng rất cao với imipenem.²¹ Với các chủng sinh carbapenemase nhóm B phổ biến như trong nghiên cứu này thì các kháng sinh β -lactam phối hợp với chất ức chế β -lactamase mới như ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam hay meropenem/vabobactam đều không có tác dụng. Lựa chọn điều trị cho các chủng này tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội có thể là kháng sinh cũ như cephalosporin, piperacillin/tazobactam, aminoglycoside, colistin, aztreonam nếu còn nhạy hoặc kháng sinh mới cefiderocol.⁵

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu thử nghiệm trên 734 chủng *P. aeruginosa* phân lập trong 4 năm (2019 - 2022) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho thấy mức độ nhạy cảm với các kháng sinh ở mức trung bình (khoảng 40 - 70%). Các chủng kháng carbapenem chủ yếu do cơ chế sinh carbapenemase nhóm B (71%) nên

không còn nhiều lựa chọn cho điều trị cho các chủng này. Piperacillin/tazobactam và amikacin có hiệu quả cao nhất trên các chủng kháng carbapenem (30%). Dữ liệu nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cho các nhiễm trùng do *P. aeruginosa* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Folic MM, Djordjevic Z, Folic N, et al. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Chemotherapy*. 2021;33(5):294-301. doi:10.1080/1120009X.2020.1823679.

2. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00031-19. doi:10.1128/CMR.00031-19.

3. Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):1-27. doi:10.1038/s41392-022-01056-1.

4. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital-Acquired Infections. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/.

5. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:106-112. doi:10.1016/j.mib.2017.10.028.

6. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Accessed September 11, 2023. www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-ne

eded.

7. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL, et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015-16. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(3):648-657. doi:10.1093/jac/dkx438.

8. Hong MC, Hsu DI, Bounthavong M. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and β -lactamase-inhibitor combination. *Infect Drug Resist*. 2013;6:215-223. doi:10.2147/IDR.S36140.

9. Yahav D, Giske CG, Graamatniece A, et al. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2021. doi.org/10.1128/CMR.00115-20.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Vol CLSI supplement M100. 33th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.

11. Doyle D, Peirano G, Lascols C, et al. Laboratory Detection of *Enterobacteriaceae* That Produce Carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(12):3877-3880. doi:10.1128/jcm.02117-12.

12. Halat DH, Moubareck CA. The intriguing carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current status, genetic profile, and global epidemiology. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):507-515.

13. Nguyễn Thị Huyền, Lê Thị Hương Lan, Nguyễn Vũ Trung, và cs. Mức độ kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* phân lập được tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên 2017-2021. *Tạp chí y học Việt Nam*. 2023;523(1):115-119. doi.org/10.51298/vmj.v523i1.4423.

14. Nguyễn Thị Đoàn Trinh, Phan Thị Hương Lan, Hoàng Thị Minh Hòa, và cs. Đặc điểm gây bệnh và tính kháng kháng sinh của

Pseudomonas aeruginosa tại Bệnh viện C Đà Nẵng. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023;(58). doi.org/10.58490/ctump.2023i58.706.

15. Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn, Lê Thị Thu Ngân, Nguyễn Minh Hà. Đặc điểm phân bố và tính kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương giai đoạn 2020 - 2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;(536). doi.org/10.51298/vmj.v536i1B.8846.

16. Bộ y tế. Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020. 2023

17. Nguyễn Nhật Anh, Phạm Thanh Duy, Phạm Hồng Nhung. Xác định hiệu quả kháng khuẩn của ceftolozane/tazobactam với các chủng *Pseudomonas aeruginosa* tại bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023;168(7):86-93.

18. Coseriu RL, Vintilă C, Mare AD, et al. Epidemiology, Evolution of Antimicrobial Profile and Genomic Fingerprints of *Pseudomonas aeruginosa* before and during COVID-19:

Transition from Resistance to Susceptibility. *Life*. 2022;12:2049.

19. Serretiello E, Manente R, Dell'Annunziata F, et al. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2023;11:1918. doi.org/10.3390/microorganisms11081918.

20. Phu TT, Mai LP, Quan NM, et al. Carbapenem Resistant Gene of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2020;29(1):22055-22057.

21. Hai Anh Tran, Thi Ngoc Bich Vu, Son Tung Trinh, et al. Resistance mechanisms and genetic relatedness among carbapenemase-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from three major hospitals in Hanoi, Vietnam (2011-2015). *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2021;3(3). doi.org/10.1093/jacamr/dlab103.

22. Yoon E, Jeong SH. Mobile carbapenemase genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2021;12:614058. doi: 10.3389/fmicb.2021.614058.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS AND CARBAPENEMASE GENES OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL, 2019 - 2022

From 2019 to 2022, 734 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated at Hanoi Medical University Hospital were identified and their antibiotic resistance profile were determined by Vitek2 compact system. The presence of five common carbapenemase-encoding genes (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , bla_{OXA-48}) was investigated by PCR in 143 carbapenem-resistant strains. The results indicated moderate sensitivity (40 - 70%) of *P. aeruginosa* strains to the tested antibiotics. Among carbapenem-resistant strains, 71% carried genes encoding class B carbapenemases (bla_{NDM} , bla_{IMP}). Notably, piperacillin/tazobactam and amikacin demonstrated high efficacy against carbapenem-resistant strains. These findings support clinicians in selecting empirical antibiotic therapy for infections causing by *P. aeruginosa* prior to obtaining antibiotic susceptibility results.

Keywords: *P. aeruginosa*, carbapenemase gene.