

THỬ NGHIỆM PHỐI HỢP AZTREONAM-AVIBACTAM VÀ CEFTAZIDIME/AVIBACTAM-COLISTIN TRÊN CÁC CHỦNG *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* KHÁNG CARBAPENEM PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Cao Trần Phương Linh¹, Nguyễn Hoàng Anh^{2,3} và Phạm Hồng Nhung^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Đại học Dược Hà Nội

Giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của aztreonam-avibactam (AZT-AVI) đối với 204 chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem phân lập từ bệnh phẩm hô hấp tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2025 được xác định bằng phương pháp vi pha loãng. 100 chủng trong số này được chọn ra để thử nghiệm phối hợp kháng sinh ceftazidime/avibactam (CZA)-colistin bằng phương pháp checkerboard. Kết quả cho thấy, MIC AZT-AVI của *P. aeruginosa* phân bố từ 1 µg/ml đến ≥ 32 µg/ml, với MIC₅₀ = 16 µg/ml và MIC₉₀ ≥ 32 µg/ml. 100% các chủng thử nghiệm phối hợp CZA-colistin cho kết quả tương tác không khác biệt. Những kết quả nghiên cứu không đạt được như kỳ vọng cho thấy việc lựa chọn phác đồ điều trị cho *P. aeruginosa* đa kháng vẫn là một vấn đề cấp bách và cần tích cực tìm ra hướng đi mới trong tương lai.

Từ khoá: MIC, *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam-avibactam (AZT-AVI), ceftazidime/avibactam (CZA), colistin (CS).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) là một trong những tác nhân gây bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng hàng đầu, đặc biệt trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe. Loài vi khuẩn này có nhiều cơ chế kháng kháng sinh phức tạp và các cơ chế này có thể phối hợp với nhau khiến cho khả năng kháng thuốc của *P. aeruginosa* thay đổi rất đa dạng, phức tạp, gây khó khăn trong việc điều trị.¹

Sự gia tăng tỷ lệ mắc các chủng vi khuẩn *P. aeruginosa* đa kháng thuốc (MDR- Multiple drug resistance) trên toàn thế giới là mối quan ngại về sức khỏe toàn cầu.² Carbapenem đã

từng là nhóm kháng sinh hiệu quả nhất, tuy nhiên, ngày càng nhiều các chủng kháng thuốc ở mức độ cao đã xuất hiện trên toàn thế giới, đòi hỏi cần thêm các kháng sinh mới hiệu quả cho các chủng vi khuẩn này.^{2,3}

P. aeruginosa được phân lập từ các quần thể châu Âu với tỷ lệ đa kháng thuốc là 12,9%. Tương tự, tại Hoa Kỳ, 7,1% các ca bệnh liên quan đến nhiễm trùng là do *P. aeruginosa* gây ra.⁴ Tại trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai, theo số liệu năm 2016, *P. aeruginosa* có tỷ lệ phân lập lên tới 15,1%, tỷ lệ nhạy cảm với hầu hết kháng sinh chỉ còn khoảng dưới 40% và với carbapenem chỉ còn dưới 30%. Thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh của 148 chủng *P. aeruginosa* với ceftolozane/tazobactam - một trong những thuốc kháng sinh hàng đầu được ưu tiên lựa chọn điều trị *P. aeruginosa* theo khuyến cáo của IDSA

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/03/2026

Ngày được chấp nhận: 16/04/2026

năm 2024, chỉ đạt 59%, còn ở chủng kháng carbapenem do sinh carbapenemase thì chỉ đạt 14%.⁵ Nhìn chung, các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem được WHO xem là tác nhân gây bệnh “nghiêm trọng”, cần ưu tiên cho nghiên cứu và phát triển kháng sinh mới khẩn cấp.⁴ Do hiện tại chưa tìm ra được một kháng sinh mới có hiệu quả nên liệu pháp điều trị mới sẽ tập trung vào việc tìm ra các phối hợp thuốc mới dựa trên các loại kháng sinh cũ.

Việc điều trị nhiễm trùng do các chủng vi khuẩn sản xuất carbapenemase, đặc biệt là metallo- β -lactamase (MBL), là một thách thức khó khăn trong ít nhất hai thập kỷ qua.⁶ Trong khi ceftolozane/tazobactam và CZA đều có hoạt tính kém đối với MBL, thì aztreonam (AZT) lại là một β -lactam ổn định với enzyme này. Do đó, AZT kết hợp với avibactam (AVI) (chất ức chế β -lactamase) có thể là hướng điều trị mới cho các tác nhân đa kháng thuốc biểu hiện ESBL, MBL hoặc các carbapenemase gốc serine khác.⁷

CZA là một BL-BLI (β -lactam- β -lactamase inhibitor) mới có hoạt tính *in vitro* tốt chống lại nhiều tác nhân gây bệnh Gram âm quan trọng. Tuy nhiên nó không có hoạt tính chống lại các chủng sản xuất MBL.² Với tình hình kháng thuốc ngày càng trở nên phức tạp, loại thuốc này cũng dần đánh mất đi tính hiệu quả vốn có của nó. Trong bối cảnh này, colistin (CS)- một kháng sinh cũ đã tái xuất hiện như một phương pháp điều trị cuối cùng cho vi khuẩn Gram âm MDR.⁸ Tuy nhiên, nhiều trường hợp đề kháng CS đã được ghi nhận. Không chỉ vậy, hiệu quả của CS đối với các chủng sản xuất carbapenemase lớp A, B, D là hạn chế và độc tính trên thận cũng rõ ràng (theo Tompkins K và cộng sự).⁹ Điều này đã thúc đẩy các nghiên cứu về phối hợp CZA-CS trên các chủng *P. aeruginosa* đa kháng thuốc với hy vọng tìm ra một liệu pháp mới hiệu quả hơn, giảm thiểu sự kháng thuốc so với phác đồ đơn độc, đồng thời

có thể hạn chế độc tính của colistin.

Hiện tại, các nghiên cứu về hiệu quả của phối hợp aztreonam-avibactam trên các chủng *P. aeruginosa* vẫn còn ít và chỉ dừng lại ở các báo cáo loạt ca bệnh nhỏ.¹⁰ Còn việc phối hợp hai thuốc CZA-CS hiện vẫn rất hiếm trong thực hành lâm sàng và độ hiệu quả của nó cần được thử nghiệm thêm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả *in vitro* của các phối hợp kháng sinh AZT-AVI và CZA-CS trên các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem phân lập từ bệnh phẩm hô hấp (bao gồm đờm và dịch phế quản) được định danh bằng máy định danh MALDI-TOF tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2025 - 6/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chủng *P. aeruginosa* phân lập lần đầu từ mỗi bệnh nhân.

- Chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem được xác định thông qua kết quả từ thử nghiệm kháng sinh đồ thường quy trên hệ thống máy kháng sinh đồ tự động BD Phoenix™ M50, thỏa mãn tiêu chuẩn kháng với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm carbapenem (nghĩa là có MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ với meropenem, imipenem hoặc ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ với ertapenem).

- Các chủng cho thử nghiệm phối hợp kháng sinh CZA-CS: các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem có MIC của CZA là ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ và/hoặc MIC của CS ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các chủng không hồi phục từ tử âm sâu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm phòng xét nghiệm.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2025

đến tháng 10/2025.

Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu

Chọn tất cả các chủng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Thực tế thu được 204 chủng.

Quy trình nghiên cứu

Thu thập các chủng *P. aeruginosa* được xác định là kháng carbapenem từ kết quả kháng sinh đồ thường quy thực hiện trên hệ thống máy tự động BD Phoenix M50 của Khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch Mai. Xác định giá trị MIC AZT, AZT-AVI, CZA và CS bằng phương pháp vi pha loãng.^{11,12} Phối hợp CZA với colistin bằng phương pháp checkerboard.¹³ Thử nghiệm sử dụng phương pháp kháng sinh đồ vi pha loãng 2 kháng sinh theo hai chiều để đánh giá hiệu quả kết hợp của 2 thuốc trên vi sinh vật thử nghiệm. Phương pháp này dựa trên tiêu chuẩn nhạy cảm của CLSI, đánh giá tác dụng của các nồng độ kháng sinh kết hợp. Các tương tác thuốc được tính toán, biểu diễn dưới dạng giá trị chỉ số “nồng độ ức chế riêng phần”- FIC (Fractional inhibitory concentration) và được diễn giải là có tác dụng hiệp đồng, không khác biệt hoặc đối kháng.¹³

Các điểm MIC breakpoint dùng để phân loại nhạy cảm, đề kháng được tham khảo từ CLSI M100 35th ed-2025 và hướng dẫn của EUCAST 2025.^{12,14} Riêng với aztreonam-avibactam, hiện nay chưa có phiên giải MIC breakpoint cho *P. aeruginosa* nên trong nghiên cứu này, giá trị MIC AZT-AVI được tham khảo từ MIC breakpoint của *Enterobacterales* (lưu ý: không phân loại nhạy kháng). Dải nồng độ thử nghiệm pha loãng bậc 2 được thiết kế từ 512 - 8 µg/ml với AZT, 32 - 0,5 µg/ml với CZA và AZT-AVI (nồng độ avibactam cố định là 4 µg/ml), 32-0,5 µg/ml với CS. Với thử nghiệm phối hợp CZA-CS, dải nồng độ của CZA là từ 128 - 0,25 µg/ml và CS là 32 - 0,5 µg/ml.

Bột kháng sinh được hòa tan để thu được dung dịch với nồng độ gốc ceftazidime, aztreonam và colistin là 8192 µg/ml, avibactam là 1024 µg/ml. Sau đó, pha loãng theo nồng độ giảm dần bậc 2. Nồng độ vi khuẩn cuối cùng trong mỗi giếng ~ 5x10⁵ CFU/ ml. Luôn có giếng chứng vi khuẩn và chứng canh thang trong mỗi plate thử nghiệm. Thử nghiệm lặp lại 2 lần/chủng và cấy đếm huyền dịch kiểm tra số lượng vi khuẩn. Đọc kết quả MIC bằng mắt thường tại giếng có nồng độ kháng sinh pha loãng nhỏ nhất ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn.

MIC₅₀ được định nghĩa là nồng độ kháng sinh thấp nhất có khả năng ức chế sự phát triển của ít nhất 50% số chủng. Tương tự, MIC₉₀ là nồng độ kháng sinh thấp nhất có khả năng ức chế sự phát triển của ít nhất 90% số chủng.

Mức độ tương tác của hai kháng sinh trong phối hợp CZA-CS được đánh giá dựa trên giá trị FIC, sử dụng công thức: $\sum FIC = FIC$ của CZA + FIC của CS.¹³ Trong đó:

$$FIC \text{ của CZA} = \frac{\text{MIC của CZA kết hợp}}{\text{MIC của CZA đơn lẻ}}$$

$$FIC \text{ của CS} = \frac{\text{MIC của CS kết hợp}}{\text{MIC của CS đơn lẻ}}$$

Phiên giải giá trị $\sum FIC$ (x): Hiệp đồng: $x \leq 0,5$; Không khác biệt: $0,5 < x \leq 4$; Đối kháng: $x > 4$.

Nghiên cứu sử dụng bột kháng sinh ceftazidime và avibactam sodium (Merck), colistin (Supelco), aztreonam (Toronto Research Chemicals), bột canh thang Mueller Hinton (Oxoid), máy đo độ đục PhoenixSpec™, plate 96 giếng vô trùng, pipet và đầu côn các thể tích.

Các chủng vi khuẩn được nuôi cấy trên môi trường thạch máu và canh thang MHB (BD, Mỹ) đã điều chỉnh cation (CAMHB). Đĩa thạch nuôi cấy vi khuẩn hay plate kháng sinh thử nghiệm được ủ trong 18-20 giờ, ở 35°C ± 2°C, trong tủ ẩm không có CO₂.

Thử nghiệm vi pha loãng sử dụng các chủng *P. aeruginosa* ATCC 27853 và *K. pneumoniae* ATCC 700603 làm chủng kiểm soát chất lượng, các giá trị MIC được phiên giải theo các tiêu chí của CLSI M100 35th ed-2025 và hướng dẫn của EUCAST 2025.^{12,14}

Xử lý số liệu

- Số liệu được nhập, lưu trữ vào phần mềm Microsoft Excel 2016.

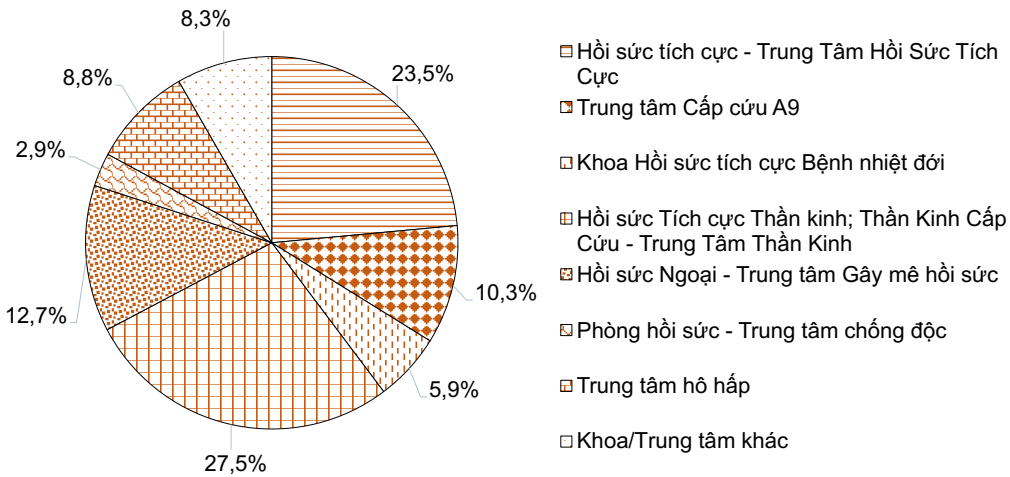
- Tính toán bằng các bước lọc, sử dụng hàm, vẽ biểu đồ trực tiếp trên phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. Đạo đức nghiên cứu

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

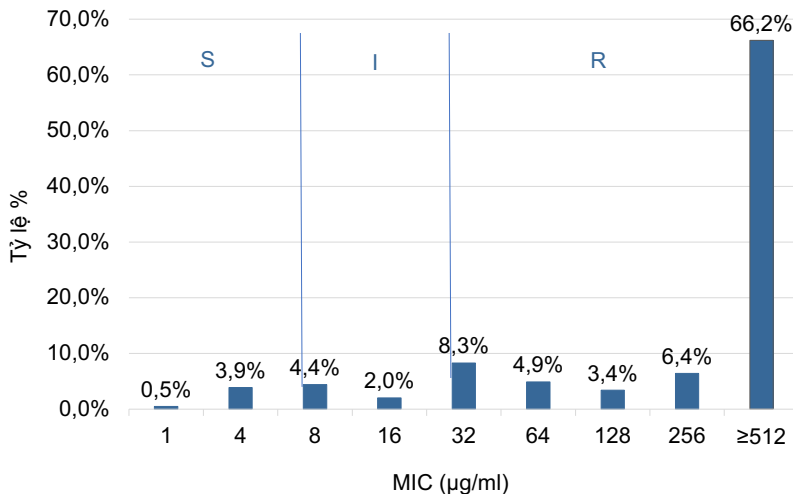
III. KẾT QUẢ

Chúng tôi thực hiện thử nghiệm trên 204 chủng *P. aeruginosa* từ bệnh phẩm hô hấp, trong đó bệnh phẩm đờm chiếm 79,9% (n = 163), còn lại là dịch phế quản chiếm 20,1% (n = 41). Phân bố các chủng nghiên cứu theo khoa phòng như sau:



Biểu đồ 1. Phân bố các chủng nghiên cứu theo các Khoa/Trung tâm

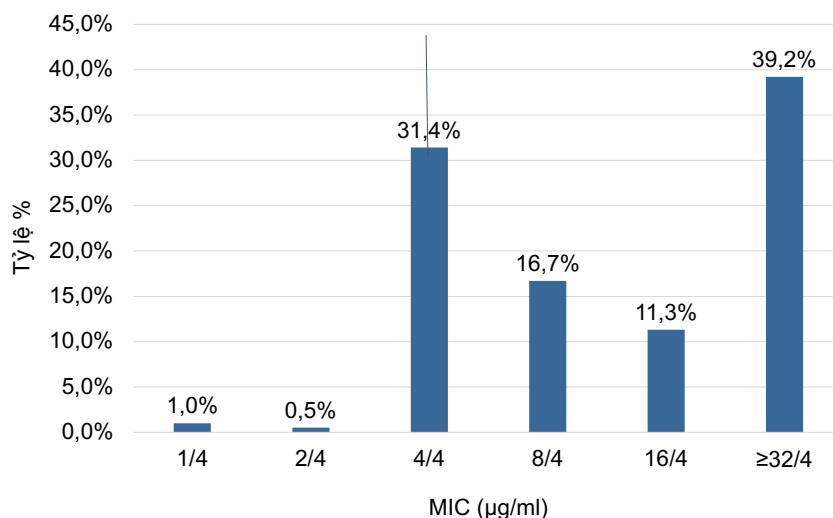
Các chủng từ bệnh nhân nằm hồi sức (bao gồm Khoa Hồi sức tích cực và phòng Hồi sức của các khoa/ trung tâm khác) chiếm tới 82,9%.



Biểu đồ 2. Phân bố giá trị MIC của AZT với 204 chủng *P. aeruginosa*

Thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh của 204 chủng *P. aeruginosa* với aztreonam cho thấy dải MIC trải dài từ 1 µg/ml đến ≥ 512 µg/ml; tuy nhiên, không có giá trị MIC = 2 µg/ml. Trong đó tỷ lệ nhạy cảm với aztreonam chỉ

chiếm 8,8%, trung gian 2%, còn lại 89,2% là đề kháng. MIC₅₀ và MIC₉₀ đều ở mức ≥ 512 µg/ml cho thấy *P. aeruginosa* đã kháng ở mức cao với kháng sinh này khi dùng đơn độc.



Biểu đồ 3. Phân bố giá trị MIC của AZT-AVI với 204 chủng *P. aeruginosa*

MIC AZT-AVI của *P. aeruginosa* phân bố từ 1 µg/ml đến ≥ 32 µg/ml, với MIC₅₀=16 µg/ml và MIC₉₀ ≥ 32 µg/ml. Các giá trị MIC AZT-AVI sẽ được chia làm hai khoảng là ≤ 4 µg/ml (32,9%)

và > 4 µg/ml (67,1%).

Kết hợp số liệu thử nghiệm MIC AZT đơn độc và phối hợp AZT-AVI, chúng tôi thấy hiệu quả làm giảm MIC AZT của avibactam như sau:

Bảng 1. Hiệu quả làm giảm MIC AZT khi phối hợp với avibactam

MIC của AZT (µg/ml)	MIC của AZT-AVI (µg/ml)	Số chủng (n)	Tỷ số giảm MIC (lần)
1; 4; 16	Tương ứng 1/4; 4/4; 16/4	13	Không giảm
8	8/4	7	Không giảm
	1/4 và 4/4	2	2 - 8
32	32/4	16	Không giảm
	8/4	1	4
64	64/4	8	Không giảm
	8/4 và 16/4	2	4 - 8
128	> 32/4	3	Không xác định
	4/4; 16/4 và 32/4	4	4 - 32
256	> 32/4	8	Không xác định
	8/4 và 32/4	5	8 - 32

MIC của AZT ($\mu\text{g/ml}$)	MIC của AZT-AVI ($\mu\text{g/ml}$)	Số chủng (n)	Tỷ số giảm MIC (lần)
≥ 512	> 32/4	27	Không xác định
	32/4	12	≥ 16
	16/4	17	≥ 32
	8/4	24	≥ 64
	4/4	54	≥ 128
	2/4	1	≥ 256

Các trường hợp không xác định được tỷ số giảm MIC là những trường hợp MIC nằm ngoài dải thử nghiệm (> 32/4 $\mu\text{g/ml}$), giá trị MIC của những chủng này có thể $\geq 64/4$ $\mu\text{g/ml}$, nên dù MIC AZT có giảm cũng không đáng kể và cũng không có ý nghĩa về lâm sàng.

Chúng tôi nhận thấy tỷ số giảm MIC và số lượng chủng giảm được MIC có xu hướng tăng khi giá trị MIC của AZT tăng. Ở các giá trị MIC AZT từ 1 - 256 $\mu\text{g/ml}$, đa số các chủng có giá trị MIC AZT trong phối hợp AVI không đổi, số chủng còn lại có tỷ số giảm MIC đạt từ 2 - 32

lần với 14/69 chủng (20,3%). Với MIC AZT ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$, giá trị MIC AZT trong phối hợp với avibactam có sự thay đổi rõ rệt nhất, 108/135 chủng (80%) có MIC AZT giảm từ 16 đến ≥ 256 lần. Trong đó, có tới 55/108 chủng có MIC AZT-AVI đạt đến mức $\leq 4/4$ $\mu\text{g/ml}$. Khi phối hợp với avibactam, MIC₅₀ của AZT cũng đã giảm được khoảng 32 lần.

Chúng tôi thực hiện thử nghiệm phối hợp CZA-CS trên 100 chủng *P. aeruginosa* thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu bằng phương pháp checkerboard.

Bảng 2. Hiệu quả phối hợp ceftazidime/avibactam và colistin trên các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem bằng phương pháp checkerboard

Giá trị	Kháng sinh	
	CZA	CS
MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	128	1
MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	> 128	2
MIC ₅₀ phối hợp ($\mu\text{g/ml}$)	$\leq 0,25$	1
MIC ₉₀ phối hợp ($\mu\text{g/ml}$)	$\leq 0,25$	2
FIC trung bình	≈ 1	

MIC CZA của các chủng *P. aeruginosa* thử nghiệm phối hợp phân bố từ 8 $\mu\text{g/ml}$ đến ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$. MIC của CS nằm trong khoảng từ 0,5 $\mu\text{g/ml}$ - 32 $\mu\text{g/ml}$ tuy nhiên không ghi nhận chủng nào có MIC là 4 - 8 $\mu\text{g/ml}$. Trên 100 chủng thử nghiệm phối hợp, 100% các chủng tương tác không khác biệt với chỉ số FIC ≈ 1 . Trong đó

94/100 chủng có MIC của CS phối hợp không thay đổi so với MIC CS đơn độc và tại giá trị MIC của CS thì MIC của CZA nhận giá trị bất kỳ thuộc dải thử nghiệm (nhỏ nhất là $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$). Duy chỉ có 6/100 chủng còn lại có giá trị MIC của CS giảm đi 2 lần khi phối hợp với CZA (MIC CZA cũng giảm 2 - 4 lần nhưng vẫn ở giá trị cao).

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, các lựa chọn điều trị cho nhiễm trùng *P. aeruginosa* kháng carbapenem còn rất hạn chế. Aztreonam phối hợp với avibactam nổi lên như một lựa chọn điều trị mới tiềm năng cho nhóm vi khuẩn Gram âm MDR, đặc biệt là nhóm sinh enzyme MBL khi mà kháng sinh mới tốt như CZA lại không có tác dụng trên những vi khuẩn này. Tuy nhiên, kết quả thử nghiệm phối hợp này trên 204 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem của nghiên cứu lại rất hạn chế. Mặc dù avibactam cũng đã phần nào thể hiện vai trò trong việc phối hợp giúp giảm MIC của aztreonam trên 122/204 chủng, đặc biệt là với những chủng có MIC cao ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$ giảm được xuống mức 4 $\mu\text{g/ml}$ (≥ 128 lần), nhưng chúng tôi nhận thấy số lượng các chủng đạt được hiệu quả này vẫn còn ít. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 16/4 $\mu\text{g/ml}$ và $\geq 32/4$ $\mu\text{g/ml}$. Hai giá trị này vẫn còn cao, không giống như mong đợi của chúng tôi. Trong một nghiên cứu của Wright H và cộng sự, đối với *Enterobacteriaceae*, 99,9% các mẫu phân lập bị ức chế bằng sự kết hợp của aztreonam-avibactam với MIC₉₀ là 0,12 $\mu\text{g/ml}$. Họ cũng nhận thấy rằng aztreonam-avibactam kém hiệu quả hơn khi thử nghiệm trên *P. aeruginosa* với giá trị MIC₉₀ của aztreonam là 32 $\mu\text{g/ml}$ hoặc 64 $\mu\text{g/ml}$.¹⁵ Nghiên cứu của Carola Mauri và cộng sự cũng chỉ ra rằng hoạt tính kháng khuẩn cao của AZT (MIC ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$) khi kết hợp với AVI hoặc CZA trên các mẫu phân lập hầu hết thuộc về *Enterobacterales* và chủ yếu là các chủng sản xuất enzyme thuộc nhóm MBL, trong khi hoạt động kháng khuẩn thấp của AZT (giá trị MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$) lại hầu như hoàn toàn thuộc về *P. aeruginosa* với 724 chủng.⁶ Một nghiên cứu khác trên 4074 phân lập *P. aeruginosa*, thử nghiệm aztreonam-avibactam lại cho kết quả MIC₅₀/MIC₉₀ $\leq 0,03/0,12$ $\mu\text{g/ml}$, 99,9 – 100% các chủng bị ức chế ở giá trị ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$.¹⁶ Nghiên cứu này có cỡ mẫu lớn hơn, kết quả đưa ra cũng rất tích cực, trái ngược với hai nghiên

cứu trên và nghiên cứu của chúng tôi. Do chưa có nhiều nghiên cứu cũng như sự không đồng nhất của các kết quả được công bố, có thể thấy việc sử dụng AZT kết hợp với avibactam đem lại tác dụng khả quan với *Enterobacterales* sản xuất MBL nhưng trên *P. aeruginosa* thì hiệu quả chưa chắc chắn. Bởi các phân lập *P. aeruginosa* hiện nay có cơ chế kháng thuốc rất phức tạp, ngoài sinh enzyme, *P. aeruginosa* chủ yếu đề kháng bằng cơ chế giảm tính thấm (mất porin) hoặc biểu hiện quá mức các hệ thống bơm đẩy ra. Hơn nữa, kết quả thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh cũng thay đổi phụ thuộc vào dịch tể quần thể chủng giữa các vùng địa lý khác nhau.

Hiện tại, IDSA chưa đưa ra bất kỳ một khuyến cáo điều trị nào liên quan đến liệu pháp phối hợp kháng sinh trên *P. aeruginosa* đa kháng, tuy nhiên Hiệp hội cũng đề xuất việc sử dụng phác đồ có phối hợp polymyxin trong trường hợp không còn lựa chọn nào khác.¹⁷ Điều này cũng dễ lý giải, các phối hợp kháng sinh có khả năng cải thiện kết quả bằng cách mở rộng phổ hoạt động kháng khuẩn, giảm nguy cơ kháng thuốc và có thể tạo ra hiệu quả kháng khuẩn đáng kể hơn thông qua tác dụng hiệp đồng. CZA là một kháng sinh mới và tốt, được khuyến cáo hàng đầu theo IDSA 2024, nhưng trong quá trình điều trị đã xuất hiện nhiều chủng kháng thuốc.¹⁷ Colistin lại là một kháng sinh cũ, bị hạn chế sử dụng đơn độc do vấn đề về độc tính và được xem là lựa chọn điều trị cuối cùng. Phối hợp hai kháng sinh này về mặt lý thuyết giúp chúng ta đạt được những lợi ích từ việc kết hợp kháng sinh đã đề cập ở trên. Nghiên cứu do Hao, M và cộng sự thực hiện đã chứng minh rằng việc sử dụng liệu pháp phối hợp colistin cho nhiễm trùng Gram âm kháng carbapenem mang lại kết quả vượt trội về khả năng thanh thải vi khuẩn (74,1%), đáp ứng lâm sàng (94,4%) và giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày khi so sánh với việc sử dụng liệu pháp đơn trị colistin.¹⁸ Trong một nghiên cứu trên 40 phân lập *P. aeruginosa* đa kháng của Mataraci

Kara E và cộng sự¹⁹, giá trị MIC₉₀ của CZA và colistin lần lượt là 64 µg/ml và 8 µg/ml. Tương tác hiệp đồng khi phối hợp hai kháng sinh này cũng đạt được với 66,7% số chủng thử nghiệm. 100 chủng *P. aeruginosa* trong nghiên cứu của chúng tôi có MIC₉₀ của CZA và colistin lần lượt là > 128 µg/ml và 2 µg/ml, không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện tương tác hiệp đồng khi phối hợp hai kháng sinh này. Kết quả này không giống với mong đợi và cũng không đồng nhất với các nghiên cứu đã được công bố.

Chúng tôi lựa chọn giá trị MIC ≥ 8 µg/ml của CZA làm tiêu chuẩn chọn mẫu cho thử nghiệm phối hợp kháng sinh. Mặc dù MIC = 8 µg/ml vẫn được phân loại là nhạy cảm nhưng đây là giới hạn nhạy cảm cuối cùng, giá trị này rất bất bênh và trong bối cảnh ngày càng xuất hiện nhiều chủng kháng thuốc thì những chủng có giá trị MIC ≥ 8 µg/ml rất dễ trở thành các chủng kháng CZA trong quá trình điều trị. Chúng tôi nhận thấy rằng với 100 chủng *P. aeruginosa* có MIC CZA ≥ 8 µg/ml, chỉ có 10% (10/100) số chủng có MIC với AZT-AVI ≤ 4/4 µg/ml. Đáng lo ngại hơn là có 5 chủng đề kháng colistin với giá trị MIC cao (16 - 32 µg/ml). Những chủng này đều kháng CZA và thử nghiệm phối hợp thuốc cũng không hiệu quả. Duy chỉ có 2/5 chủng có MIC với AZT-AVI đạt 4/4 µg/ml. Đây là một tiếng chuông cảnh báo khi mà những chủng còn lại gần như không còn sự lựa chọn điều trị nào khác.

Toàn bộ kết quả của nghiên cứu này với hai hướng đi mới vẫn cho thấy sự khó khăn trong việc lựa chọn sử dụng kháng sinh cho *P. aeruginosa* đa kháng, nhất là khi đa phần các chủng này đều ở trên các bệnh nhân nặng nằm tại đơn vị Hồi sức tích cực của các Khoa/Trung tâm khác nhau. Trên thực tế, các phối hợp này vẫn còn những hạn chế khi sử dụng trong thực hành lâm sàng. Thứ nhất, các bác sĩ lâm sàng không ưu tiên các phối hợp này vì chi phí cao, đặc biệt là hiện tại chưa có kháng sinh dạng kết hợp aztreonam và avibactam nên muốn sử

dụng thì phải phối hợp AZT và CZA. Thứ hai, liệu pháp phối hợp chủ yếu được cân nhắc là lựa chọn cuối cùng do vẫn còn thiếu các nghiên cứu về lợi ích thực sự của các phác đồ kết hợp thuốc cũng như dữ kiện thử nghiệm lâm sàng. Thứ ba, có một vấn đề đáng ngại là liệu nó có đẩy nhanh quá trình kháng thuốc hay không vẫn chưa được biết.

Kết quả ghi nhận trong nghiên cứu này được thực hiện trong điều kiện *in vitro*, do đó chủ yếu phản ánh tiềm năng tương tác kháng khuẩn giữa aztreonam và avibactam trên các chủng *P. aeruginosa* khảo sát. Đây là bước sàng lọc ban đầu có ý nghĩa quan trọng, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trên mô hình *in vivo* và lâm sàng. Tuy nhiên, hiệu quả *in vitro* không phải lúc nào cũng tương quan hoàn toàn với hiệu quả điều trị trên lâm sàng, do thuốc ở trong cơ thể người bệnh còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như đặc tính dược động học/dược lực học, khả năng phân bố thuốc đến ổ nhiễm khuẩn, đáp ứng miễn dịch của vật chủ, tải lượng vi khuẩn, cũng như các yếu tố bệnh nền và mức độ nặng của nhiễm trùng. Vì vậy, các kết quả nghiên cứu nên được hiểu như bằng chứng bước đầu về tiềm năng của phối hợp AZT-AVI và cần được kiểm chứng thêm bằng các nghiên cứu *in vivo* cũng như các nghiên cứu lâm sàng trước khi có thể đưa ra khuyến cáo sử dụng rộng rãi.

P. aeruginosa là vi khuẩn rất nhanh xuất hiện khả năng kháng thuốc trong quá trình điều trị, đồng thời các cơ chế kháng thuốc cũng vô cùng phức tạp. Điều này rất khác với nhóm vi khuẩn đường ruột nên chúng ta rất khó lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm dựa trên cơ chế đề kháng, càng không thể ngoại suy các kết quả thử nghiệm trên *Enterobacterales* cho *P. aeruginosa* cũng như đánh đồng kết quả của các nghiên cứu tương tự do sự khác biệt về dịch tễ chủng của từng khu vực. Do vậy, việc lựa chọn kháng sinh cho *P. aeruginosa* dựa vào kết quả kháng sinh đồ với từng cá thể là vô

cùng quan trọng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu các phối hợp kháng sinh mới trên 204 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2025 đều cho kết quả hạn chế. Chỉ có 32,9% các chủng có MIC AZT-AVI đạt được mức ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$. Phối hợp CZA-CS không cho thấy bất kỳ trường hợp tương tác hiệp đồng nào. Điểm này cho thấy chúng ta không nên đánh đồng kết quả của các nghiên cứu tương tự và sử dụng các phối hợp trên như một liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm khi chưa có kết quả kháng sinh đồ. Đây vẫn là một vấn đề cấp bách và cần tích cực tìm ra hướng đi mới trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:39.

2. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2018;78(6):675-692. doi:10.1007/s40265-018-0902-x

3. Rostami S, Farajzadeh-Sheikh A, Shoja S, et al. Investigating of four main carbapenem-resistance mechanisms in high-level carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):127-132. doi:10.1016/j.jcma.2017.08.016

4. Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. 2022;58(3):123-145. doi:10.1016/j.jmp.2022.06.003.

5. 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. doi:10.52852/tcncyh.v168i7.

6. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, et al. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing Gram-negatives: a systematic review of *in vitro* studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1012. doi:10.3390/antibiotics10081012

7. Angela Raffaella Losito, Francesca Raffaelli, Paola Del Giacomo, et al. New drugs for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections with limited treatment options: A narrative review. *Antibiotics*. 2022;11(5):579.

8. El-Sayed Ahmed MAEG, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):868-885. doi:10.1080/22221751.2020.1754133

9. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2053-2068. doi:10.1007/s10096-021-04296-1

10. Deckers C, Bélik F, Denis O, et al. Comparison of testing methods assessing the *in vitro* efficacy of the combination of aztreonam with avibactam on multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Ann Clin Microbiol Antimicrobials*. 2024;23:47. doi:10.1186/s12941-024-00825-4.

11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *M07—Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. 12th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *M100—Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 35th*

Edition. 35th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2025.

13. Leber AL, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th ed. Vol 2, Sec 5, Chap 16:1034-1056. Washington, DC: ASM Press; 2016.

14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. Published January 1, 2025. <https://www.eucast.org>

15. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(10):704-712.

16. Sader HS, Mendes RE, Kimbrough JH, et al. Activity of aztreonam/avibactam and recently approved β -lactamase inhibitor combinations against *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive

care unit and non-intensive care unit patients. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(6):564. doi:10.3390/antibiotics13060564.

17. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published July 12, 2024. doi:10.1093/cid/ciae403.

18. Hao M, Yang Y, Wu S, et al. Combination regimens with colistin sulfate versus colistin sulfate monotherapy in the treatment of infections caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(10).

19. Mataraci Kara E, Yilmaz M, İstanbullu Tosun A. Synergistic activities of ceftazidime-avibactam in combination with different antibiotics against colistin-nonsusceptible clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(9):659-665. doi:10.1080/23744235.2020.1767803

Summary

IN VITRO EFFECT OF AZTREONAM-AVIBACTAM AND CEFTAZIDIME/AVIBACTAM-COLISTIN COMBINATIONS AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED AT BACH MAI HOSPITAL

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of aztreonam–avibactam (AZT-AVI) were determined for 204 carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from respiratory specimens at Bach Mai Hospital in 2025 using the broth microdilution method. Of these, 100 isolates were selected for assessment of the *in vitro* activity of the ceftazidime/avibactam (CZA)-colistin combination by the checkerboard method. The results showed that the MICs of aztreonam-avibactam against carbapenem-resistant *P. aeruginosa* ranged from 1 $\mu\text{g/ml}$ to $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, with the MIC₅₀ equaled to 16 $\mu\text{g/ml}$ and the MIC₉₀ at $\geq 32 \mu\text{g/ml}$. For the ceftazidime/avibactam-colistin combination, all tested isolates (100%) exhibited an indifferent interaction. These findings were less favorable than anticipated, indicating that the selection of effective therapeutic options for multidrug-resistant *P. aeruginosa* remains a major clinical challenge and underscoring the need for further investigation of novel treatment strategies.

Keywords: MIC, *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam-avibactam (AZT-AVI), ceftazidime/avibactam (CZA), colistin (CS).