

Hiệu quả của việc duyệt sử dụng kháng sinh meropenem và colistin tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Impact of prior authorization of meropenem and colistin at University Medical Center Hochiminh City

Trần Thị Kiều Hân³,
Trần Ngọc Phương Minh²,
và Đặng Nguyễn Đoàn Trang^{1,2*}

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,
²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,
³Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

Tóm tắt

Mục tiêu: Duyệt kháng sinh ưu tiên quản lý là một trong những chiến lược quan trọng hàng đầu trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (ASP). Tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD HCM), việc duyệt các kháng sinh meropenem và colistin trước khi thực hiện y lệnh đã được tiến hành bởi các dược sĩ lâm sàng từ tháng 04/2021. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm khảo sát đặc điểm và đánh giá hiệu quả của việc duyệt sử dụng meropenem, colistin dựa trên hiệu quả điều trị, số lượng và chi phí sử dụng kháng sinh tại BV ĐHYD HCM. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, so sánh trước và sau khi triển khai duyệt KS UTQL trên 695 bệnh nhân được chỉ định meropenem hoặc colistin tại BV ĐHYD HCM, với 386 bệnh nhân ở giai đoạn 1 (tháng 10/2020) và 309 bệnh nhân ở giai đoạn 2 (tháng 10/2022). Các thông tin về bệnh nhân được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Sự thay đổi về thời gian điều trị với meropenem hoặc colistin, hiệu quả điều trị, chỉ số tiêu thụ và chi phí sử dụng kháng sinh là các biến số được sử dụng để đánh giá hiệu quả của việc duyệt kháng sinh. **Kết quả:** Độ tuổi trung vị của bệnh nhân trong giai đoạn 1 và giai đoạn 2 lần lượt là 70 (58-82) và 66 (53-77). So với giai đoạn 1, giai đoạn 2 có tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm vi sinh cao hơn (95,5% so với 90,4%) và tỷ lệ bệnh nhân được lấy mẫu thực hiện xét nghiệm vi sinh trước khi sử dụng KS kinh nghiệm cao hơn (90,2% so với 73,4%). So với giai đoạn 1, giai đoạn 2 có thời gian điều trị trung bình colistin ngắn hơn (11,0 ngày so với 13,5 ngày, $p=0,047$), chỉ số tiêu thụ colistin thấp hơn (4,9 so với 8,1 DDD/100 ngày-giường) và tổng chi phí colistin thấp hơn (16965,0 (5713,0-38691,0) nghìn đồng so với 42224,0 (17813,3-58529,3) nghìn đồng, $p=0,002$). Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian điều trị trung bình và chi phí sử dụng meropenem giữa hai giai đoạn. Tỷ lệ điều trị thành công cao hơn được ghi nhận ở giai đoạn 2 (90,3% so với 84,7%, $p=0,029$). Qua phân tích đa biến, duyệt KS trước khi sử dụng là một trong những yếu tố có liên quan đến khả năng thành công trong điều trị điều trị (OR = 1,984, KTC 95%: 1,025-3,841, $p=0,042$). **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh, đặc biệt vai trò can thiệp của dược sĩ lâm sàng trong việc duyệt kháng sinh ưu tiên quản lý.

Từ khóa: Duyệt kháng sinh, kháng sinh ưu tiên quản lý, meropenem, colistin.

Ngày nhận bài: 23/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 30/8/2024

*Người liên hệ: trang.dnd@umc.edu.vn - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

Objective: Authorization of restricted antibiotics including meropenem and colistin is one of the most important strategies in the Antibiotic Stewardship Programs (ASP) in clinical settings. Prior authorization of meropenem and colistin has been implemented at University Medical Center, Ho Chi Minh City (UMC HCMC) since April 2021 by clinical pharmacists in the ASP core team. This study aims to evaluate the impact of prior authorization of meropenem and colistin at UMC HCMC. **Subject and method:** A before - after descriptive cross-sectional study was conducted on 695 patients indicated with either meropenem or colistin at UMC HCMC, including 386 patients in period 1 (October 2020) and 309 patients in period 2 (October 2022). Changes in length of treatment with meropenem or colistin, treatment success, consumption and cost of these antibiotics were the main outcomes in assessing the impact of intervention. **Result:** The median age of the patients in periods 1 and 2 were 70 (58 - 82) and 66 (53 - 77), respectively. There was an increase in the proportions of patients indicated for microbiology testing (95.5% vs 90.4%) and proper timing of specimen collection in period 2 compared to period 1 (90.2% vs 73.4%). Compared to period 1, shorter treatment duration with colistin (11.0 days vs 13.5 days, $p=0.047$), lower of consumption of colistin (4.9 vs 8.1 DDD/100 bed-days) and lower total cost of colistin (16965.0 (5713.0-38691.0) thousands VND vs 42224.0 (17813.3-58529.3) thousands VND, $p=0.002$) were observed in period 2. No significant difference was observed in either treatment duration with meropenem or total cost of meropenem between the two periods. Higher treatment success rate (90.3% vs 84.7%, $p=0.029$) was recorded in period 2. Prior authorization of antibiotics was one factor statistically associated with the likelihood of treatment success (OR = 1.984, 95% CI: 1.025-3.841, $p=0.042$). **Conclusion:** This study provided the proof of impact of the ASP, especially clinical pharmacy intervention on the use of restricted antibiotics.

Keywords: Prior authorization, restricted antibiotics, meropenem, colistin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng kháng sinh (KS) chưa hợp lý hoặc không cần thiết đã góp phần gây ra tình trạng đề kháng KS, đe dọa sức khỏe cộng đồng¹. Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ năm 2019, có gần 3 triệu ca nhiễm vi khuẩn (VK) đề kháng KS hàng năm, dẫn đến hơn 35 nghìn người tử vong và dự kiến sẽ làm tiêu tốn từ 300 tỷ đến 1000 tỷ USD cho nền kinh tế toàn cầu vào năm 2050. Để giải quyết vấn đề này, Tổ chức Y tế Thế Giới đã khuyến nghị thực hiện chương trình Quản lý sử dụng kháng sinh (QLSDKS), tập trung vào việc quản lý các KS dự trữ - lựa chọn cuối cùng cho nhiễm VK đa kháng. Tại Việt Nam, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 5631/QĐ-BYT vào ngày 31/12/2020 để hướng dẫn thực hiện QLSDKS trong bệnh viện.

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (BV ĐHYD HCM), việc duyệt các KS meropenem và colistin trước khi thực hiện y lệnh đã được tiến hành bởi các dược sĩ lâm sàng trong Ban QLSDKS từ tháng 04/2021. Để nâng cao hiệu suất duyệt KS trong cả tình huống thông thường và cấp cứu, Bệnh viện đã phát triển ứng dụng duyệt kháng sinh ưu tiên quản

lý (UTQL) trên hồ sơ bệnh án (HSBA) điện tử và ứng dụng UMC Home, chính thức triển khai vào ngày 15/04/2022. Ứng dụng UMC Home tích hợp với HSBA điện tử, gửi thông báo trực tiếp đến điện thoại của dược sĩ lâm sàng khi có phiếu yêu cầu KS, giúp dược sĩ tiếp nhận và xử lý thông tin nhanh hơn.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm các mục tiêu: (1) *Khảo sát đặc điểm nhiễm khuẩn và đặc điểm sử dụng meropenem, colistin*; (2) *Khảo sát đặc điểm của việc duyệt sử dụng meropenem, colistin*; (3) *Đánh giá hiệu quả của việc duyệt sử dụng KS meropenem, colistin tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu bao gồm HSBA của bệnh nhân (BN) điều trị nội trú tại BV ĐHYD HCM từ 18 tuổi trở lên, có chỉ định sử dụng meropenem hoặc colistin. Để tránh sự ảnh hưởng bởi các yếu tố tạm thời như Tết Nguyên đán và dịch COVID-19, dữ liệu được thu thập trong hai giai đoạn (giai đoạn 1: tháng 10/2020 và giai đoạn 2: tháng 10/2022).

Các HSBA thiếu thông tin, không thể tiếp cận được, HSBA của BN trốn viện, xin xuất viện hoặc thời gian điều trị KS dưới 3 ngày được loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, so sánh 2 giai đoạn trước (10/2020) và sau khi triển khai duyệt KS UTQL trên BN được chỉ định meropenem hoặc colistin (10/2022). **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn toàn bộ tất cả các mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chí loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

Các tiêu chí khảo sát của nghiên cứu bao gồm:

Đặc điểm nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu, đặc điểm nhiễm khuẩn (có/không chỉ định thực hiện xét nghiệm vi sinh, thời điểm cấy vi sinh, VK phân lập được), đặc điểm sử dụng KS meropenem, colistin (đặc điểm chỉ định, loại phác đồ sử dụng, đặc điểm điều trị).

Đặc điểm của việc duyệt sử dụng KS meropenem, colistin (người duyệt, loại phiếu yêu cầu, trường hợp yêu cầu, thời gian duyệt phiếu yêu cầu, ý kiến của Ban QLSDKS).

Hiệu quả của việc duyệt sử dụng KS meropenem, colistin được đánh giá dựa trên sự so sánh hiệu quả điều trị (thời gian điều trị, kết quả

điều trị ghi nhận từ HSBA), chỉ số tiêu thụ KS meropenem, colistin (DDD/100 ngày - giường) và chi phí KS meropenem, colistin giữa 2 giai đoạn nghiên cứu.

Xử lý số liệu: Tất cả các phép kiểm thống kê được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Phân tích hồi quy logistic đa biến được sử dụng để khảo sát các yếu tố liên quan đến khả năng thành công điều trị (kết quả điều trị đỡ/giảm ghi nhận từ HSBA). Các kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh theo quyết định số 917/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 28/11/2022.

III. KẾT QUẢ

Mẫu nghiên cứu bao gồm 695 HSBA của BN được chỉ định meropenem hoặc colistin (386 BN ở giai đoạn 1 và 309 BN ở giai đoạn 2).

3.1. Đặc điểm chung và đặc điểm nhiễm khuẩn của BN trong mẫu nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu ở hai giai đoạn được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu (n = 695)

Đặc điểm nghiên cứu		Giai đoạn 1 (n ₁ = 386)	Giai đoạn 2 (n ₂ = 309)	p
Tuổi (năm), TV (KTPV)		70 (58-82)	66 (53-77)	0,001
Giới tính, n (%)	Nam	204 (52,8)	157 (50,8)	0,593
	Nữ	182 (47,2)	152 (49,2)	
BMI (kg/m ²) (n = 671), TB ± ĐLC		21,8 ± 3,7	22,1 ± 3,8	0,428
eGFR (ml/phút/1,73m ²) (n = 692), TV (KTPV)		62,0 (39,0-88,1)	67,0 (40,0-87,0)	0,785
Số bệnh mắc kèm, TV (KTPV)		2 (1-3)	2 (1-3)	0,728
Loại bệnh mắc kèm, n (%)	Bệnh lý tim mạch	243 (63,0)	191 (61,8)	0,758
	Đái tháo đường týp 2	137 (35,5)	104 (33,7)	0,613
	Bệnh lý tiêu hoá	116 (30,1)	102 (33,4)	0,365
	Bệnh lý mạch máu	82 (21,2)	69 (22,3)	0,730
	Bệnh lý ung thư	77 (19,9)	49 (15,9)	0,164
	Bệnh thận mạn	77 (19,9)	72 (23,3)	0,285
	Bệnh lý gan	56 (14,5)	36 (11,7)	0,276
Hội chứng Cushing		29 (7,5)	23 (7,4)	0,972
Điểm Charlson, TV (KTPV)		4 (2-6)	4 (2-5)	0,018
TV (KTPV): Trung vị (khoảng tứ phân vị); BMI: Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)				

3.1.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn của BN trong mẫu nghiên cứu

Số lượng và loại bệnh nhiễm khuẩn của BN trong mẫu nghiên cứu trong 2 giai đoạn được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Số lượng và loại bệnh nhiễm khuẩn của BN trong mẫu nghiên cứu (n = 695)

Đặc điểm nghiên cứu		Giai đoạn 1 (n ₁ = 386)	Giai đoạn 2 (n ₂ = 309)	p
Số bệnh nhiễm khuẩn, TV (KTPV)		1 (1-1)	1 (1-1)	0,724
Loại bệnh nhiễm khuẩn, n (%)	Nhiễm khuẩn hô hấp	163 (42,2)	107 (34,6)	0,041
	Nhiễm khuẩn huyết/Sốc nhiễm khuẩn	89 (23,1)	79 (25,6)	0,443
	Nhiễm khuẩn ổ bụng	69 (17,9)	62 (20,1)	0,463
	Nhiễm khuẩn da mô mềm	42 (10,9)	31 (10,0)	0,717
	Nhiễm khuẩn tiết niệu	39 (10,1)	27 (8,7)	0,542
	Nhiễm khuẩn thần kinh	7 (1,8)	14 (4,5)	0,038
	Nhiễm khuẩn khác	45 (11,7)	43 (13,9)	0,374
TV (KTPV): Trung vị (khoảng tứ phân vị); BMI: Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)				

Ở giai đoạn 2 của nghiên cứu, tỷ lệ BN được chỉ định thực hiện xét nghiệm vi sinh là 95,5% cao hơn giai đoạn 1 (90,4%, p=0,011) và tỷ lệ BN được lấy mẫu thực hiện xét nghiệm vi sinh trước khi sử dụng KS kinh nghiệm cao hơn giai đoạn 1 (90,2% so với 73,4%, p<0,001).

Trong nghiên cứu, có 2973 mẫu bệnh phẩm của 644 BN được chỉ định xét nghiệm vi sinh. Tỷ lệ bệnh phẩm phân lập được tác nhân gây bệnh là 37,3%. Trong đó, BN nhiễm đơn VK chiếm đa số (61,4%). *Klebsiella pneumoniae* (37,0%), *Escherichia coli* (30,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (19,2%), *Acinetobacter baumannii* (13,2%) và *Staphylococcus aureus* (14,5%) là các VK được phân lập phổ biến nhất. Có 386 BN trong mẫu nghiên cứu được ghi nhận nhiễm các VK đa kháng thuốc với các đặc điểm sinh men ESBL, sinh men AmpC, kháng carbapenem (VK gram âm) và MRSA (VK gram dương), kết quả được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm đề kháng kháng sinh được ghi nhận trong mẫu nghiên cứu (ghi nhận trên từng bệnh nhân) (n = 386)

Đặc điểm đề kháng	Tổng số BN n (%)	Giai đoạn 1 (n ₁ = 201) n (%)	Giai đoạn 2 (n ₂ = 185) n (%)	Giá trị p
VK Gram âm	242 (62,7)	115 (57,2)	127 (68,6)	0,020
Sinh men ESBL	132 (34,2)	66 (32,8)	66 (35,7)	0,557
Sinh men AmpC	67 (17,4)	15 (7,5)	52 (28,1)	<0,001
Kháng carbapenem	149 (38,6)	69 (34,3)	80 (43,2)	0,072
VK Gram dương				
MRSA	33 (8,5)	21 (10,4)	12 (6,5)	0,164
Mỗi BN có thể nhiễm nhiều hơn 1 vi khuẩn đề kháng; Mỗi vi khuẩn có thể có nhiều hơn 1 cơ chế đề kháng				

3.2. Đặc điểm sử dụng meropenem và colistin của BN trong mẫu nghiên cứu

Trong mẫu nghiên cứu, 98,7% BN được chỉ định sử dụng meropenem. Ở giai đoạn 2, tỷ lệ BN sử dụng phác đồ thay thế cao hơn giai đoạn 1 (59,2% so với 46,1%; p=0,001); tỷ lệ BN được điều trị kinh nghiệm với

meropenem giảm so với giai đoạn 1 (88,8% so với 94,0%; $p=0,015$), tỷ lệ BN sử dụng meropenem trong phác đồ phối hợp lần lượt là 56,3% và 67,1% và levofloxacin là KS được sử dụng phối hợp với meropenem phổ biến nhất (tương ứng ở hai giai đoạn là 41,9% và 34,3%).

Tỷ lệ BN được chỉ định colistin là 10,5% trong đó 97,2% BN đã được sử dụng KS khác trước đó. Tỷ lệ điều trị kinh nghiệm với colistin trong hai giai đoạn lần lượt là 61,1% và 54,1% ($p=0,542$). Hầu hết BN được chỉ định colistin phối hợp với các KS khác (94,5%), trong đó meropenem là phổ biến nhất (52,9% và 68,6%).

3.3. Đặc điểm của việc duyệt sử dụng meropenem, colistin

Việc duyệt sử dụng meropenem đa số được tiến hành trước khi điều dưỡng thực hiện y lệnh cho BN, người thực hiện duyệt là thành viên Ban QLSDKS được phân công. Trong số 309 BN thuộc giai đoạn 2, có 497 phiếu của 298 BN được duyệt trước khi KS được sử dụng. Tỷ lệ BN sử dụng meropenem và colistin được duyệt trước khi sử dụng lần lượt là 96,4% và 100%. Bảng 4 trình bày một số đặc điểm của việc duyệt meropenem và colistin.

Bảng 4. Đặc điểm của việc duyệt meropenem và colistin (n = 497)

Nội dung khảo sát			Tần số (n)	Tỷ lệ %
Người duyệt phiếu yêu cầu sử dụng KS UTQL	Được sĩ lâm sàng		497	100
Loại phiếu yêu cầu sử dụng KS UTQL	Lần đầu		316	63,6
	Gia hạn		181	36,4
Trường hợp yêu cầu sử dụng KS UTQL ^a (n = 316)	Đặc biệt	Cấp cứu	124	39,3
		Ngoài giờ hành chính	136	43,0
	Thông thường		56	17,7
Lý do sử dụng KS UTQL ghi nhận từ phiếu yêu cầu sử dụng KS UTQL ^b	Theo phân tầng nguy cơ của BN		301	60,6
	Không/kém đáp ứng với KS sử dụng trước đó		109	21,9
	Dựa trên kết quả vi sinh		94	18,9
	ADE của KS sử dụng trước đó		4	0,8
	Khác		42	8,5
Ý kiến của Ban QLSDKS	Đồng ý		495	99,6
	Không đồng ý		2	0,4

^aGhi nhận trên phiếu yêu cầu lần đầu, ^bMột phiếu có thể có nhiều hơn một lý do ADE (Adverse Drug Event): biến cố bất lợi của thuốc

Thời gian duyệt phiếu yêu cầu sử dụng KS UTQL (thời gian từ lúc hoàn thành y lệnh có KS UTQL đến lúc hoàn thành việc duyệt sử dụng) trong mẫu nghiên cứu (thời gian trung vị) đối với phiếu yêu cầu lần đầu là 3,0 (0,5-16,0) giờ, đối với phiếu gia hạn là 3,1 (0,4-20,5) giờ. Thời gian duyệt trung vị ghi nhận trên phiếu yêu cầu lần đầu các trường hợp thông thường là 0,7 (0,1-2,5) giờ, các trường hợp cấp cứu là 0,6 (0,2-2,3) giờ và các trường hợp ngoài giờ hành chính là 15,6 (11,6-31,2) giờ.

3.4. Hiệu quả của việc duyệt sử dụng KS meropenem, colistin tại BV ĐHYD TPHCM

Kết quả điều trị

Trung vị thời gian nằm viện không khác biệt giữa hai giai đoạn nghiên cứu (15,0 (9,0-24,0) ngày ở giai đoạn 1 so với 15,0 (10,0-24,0) ngày ở giai đoạn 2, $p=0,799$). Trung vị thời gian điều trị với meropenem cũng không khác biệt giữa 2 giai đoạn (đều là 7,0 (5,0-10,0) ngày). Tuy nhiên, thời gian điều trị với colistin ở

giai đoạn 2 thấp hơn giai đoạn 1 (11,0 (4,5-16,5) ngày so với 13,5 (6,0-27,0) ngày, $p=0,047$). Đồng thời, tỷ lệ điều trị thành công ghi nhận ở giai đoạn 2 cao hơn giai đoạn 1 (90,3% so với 84,7%, $p=0,029$).

Chỉ số tiêu thụ meropenem và colistin

Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số DDD/100 ngày - giường của meropenem giữa 2 giai đoạn nghiên cứu. Tuy nhiên, ở colistin, sự giảm rõ rệt số DDD/100 ngày - giường được ghi nhận rõ rệt ở giai đoạn 2 so với giai đoạn 1 (4,9 so với 8,1).

Chi phí meropenem và colistin trên từng BN

Chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chi phí sử dụng meropenem giữa hai giai đoạn. Tuy nhiên, đối với colistin, chi phí trên một BN được ghi nhận thấp hơn có ý nghĩa thống kê

ở giai đoạn 2 (16965,0 (5713,0-38691,0) nghìn đồng) so với giai đoạn 1 (42224,0 (17813,3-58529,3) nghìn đồng), $p=0,002$).

Các yếu tố liên quan đến khả năng thành công trong điều trị

Các yếu tố có $p<0,05$ trong phân tích hồi quy logistic đơn biến được đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến. Kết quả cho thấy việc duyệt KS trước khi sử dụng có liên quan đến khả năng thành công trong điều trị (OR = 1,984; KTC 95%: 1,025-3,841; $p=0,042$). Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận một số yếu tố khác có liên quan đến khả năng thành công điều trị như: eGFR tăng, không nhiễm khuẩn hô hấp, điểm Charlson giảm, không nhiễm vi khuẩn gram âm kháng carbapenem. Kết quả được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Các yếu tố có liên quan đến khả năng thành công trong điều trị của BN trong mẫu nghiên cứu trong phân tích hồi quy logistic đa biến

Yếu tố khảo sát	OR	KTC 95%	p
eGFR, ml/phút/1,73m ²	1,011	1,001-1,021	0,038
Nhiễm khuẩn hô hấp (Có)	0,510	0,263-0,987	0,046
Điểm Charlson	0,778	0,617-0,982	0,034
Nhiễm vi khuẩn gram âm kháng carbapenem (Có)	0,186	0,089-0,387	<0,001
Duyệt trước khi sử dụng (Có)	1,984	1,025-3,841	0,042

KTC: Khoảng tin cậy

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, BN có độ tuổi trung vị tương đối cao, lần lượt là 70 (58-82) tuổi và 66 (53-77) tuổi. Các yếu tố như suy giảm miễn dịch, bệnh lý mắc kèm, suy dinh dưỡng và các yếu tố xã hội (ví dụ như ở viện dưỡng lão, khả năng tiếp cận chăm sóc kém) làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ở người lớn tuổi. Một số nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm khuẩn nặng và tỷ lệ tử vong ở người lớn tuổi (trên 65 tuổi) cao hơn so với người trẻ tuổi². Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự cải thiện về tỷ lệ BN được chỉ định xét nghiệm vi sinh (tăng từ 90,4% lên 95,5%; $p=0,011$),

tỷ lệ BN được lấy mẫu thực hiện xét nghiệm vi sinh trước khi sử dụng KS kinh nghiệm (tăng từ 73,4% lên 90,2%; $p<0,001$). Sự thay đổi tương tự cũng đã được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Võ Thị Hà (2020) với tỷ lệ chỉ định xét nghiệm vi sinh tăng từ 70% lên 77%, tỷ lệ BN được chỉ định lấy mẫu vi sinh trước khi kê đơn KS kinh nghiệm tăng 14% lên 45%³. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy tín hiệu tích cực về việc tuân thủ các khuyến cáo về vi sinh trong chương trình QLSDKS của BV ĐHYD HCM.

Trong nghiên cứu, vi khuẩn Gram âm chiếm đa số trong các vi khuẩn phân lập được (85,5%). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Kính (2009)⁴. Enterobacteriaceae là nhóm VK có tỷ lệ

phân lập cao nhất (66,8%), trong đó tỷ lệ sinh men ESBL và kháng carbapenem ở giai đoạn 1 lần lượt là 51,2% và 40,3%. Tỷ lệ này có giảm ở giai đoạn sau khi thực hiện duyệt KS UTQL nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,307$ và $p=0,954$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN sử dụng meropenem trong phác đồ thay thế tăng từ 46,1% ở giai đoạn 1 lên 59,2% ở giai đoạn 2 nhưng ổn định đối với colistin (97,2%). Điều này phù hợp với mục tiêu của chiến lược duyệt KS UTQL là các KS UTQL cần được dự trữ và chỉ được sử dụng trong trường hợp thất bại điều trị với phác đồ trước đó. Các thông số khảo sát đặc điểm sử dụng của colistin không thay đổi có ý nghĩa thống kê sau khi thực hiện duyệt KS UTQL, có thể được lý giải rằng colistin đã được xem là một KS dự trữ và đã được quản lý sử dụng nghiêm ngặt trước khi thực hiện duyệt KS UTQL tại BV ĐHYD HCM.

Trong giai đoạn 2, tỷ lệ BN có sử dụng KS UTQL nhưng chưa được duyệt trước khi sử dụng là 3,6%, do tại thời điểm nghiên cứu bệnh viện chưa triển khai duyệt meropenem tại một số khoa/đơn vị. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy 100% phiếu yêu cầu sử dụng KS UTQL được duyệt bởi dược sĩ lâm sàng. Đây là một minh chứng cho vai trò quan trọng của dược sĩ lâm sàng trong quản lý sử dụng KS nói riêng và trong đảm bảo tính hợp lý, an toàn trong sử dụng thuốc nói chung. Trong giờ hành chính và các tình huống cấp cứu, thời gian duyệt trung vị trong khoảng dưới 1 giờ. Điều này đảm bảo tính kịp thời của việc sử dụng KS, góp phần cải thiện chất lượng điều trị trên BN. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Trung tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021) cũng cho thấy 100% phiếu yêu cầu được duyệt bởi dược sĩ dược lâm sàng và thời gian duyệt trong vòng 30 phút theo quy định tại Bệnh viện⁵.

Trong nghiên cứu này, thời gian nằm viện trung bình không có sự khác biệt đáng kể giữa hai giai đoạn nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Võ Thị Hà (2020)³ và tác giả Delory T (2013)⁶. Nghiên cứu của tác giả Wangchinda W (2022)⁷, Horikoshi Y (2016)⁸ cho thấy thời gian nằm viện giảm có ý nghĩa thống kê sau khi triển khai duyệt KS. Thời gian điều trị với

meropenem không thay đổi đáng kể, nhưng giảm có ý nghĩa thống kê đối với colistin giữa 2 giai đoạn nghiên cứu (13,5 ngày giảm còn 11 ngày, $p=0,047$). Tỷ lệ BN điều trị thành công khi xuất viện tăng từ 84,7% lên 90,3% ($p=0,029$). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây như của Võ Thị Hà (2020)³, Nguyễn Đức Trung (2021)⁵, Wangchinda W (2022)⁷. Trong giai đoạn 2 của nghiên cứu, mức tiêu thụ colistin giảm từ 8,1 xuống 4,9 DDD/100 ngày - giường mắc dù tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định colistin tăng (12,2% so với 9,4%). Trong bối cảnh tình hình đề kháng KS gia tăng, đặc biệt là VK kháng carbapenem tăng trong mẫu nghiên cứu, sự giảm mức tiêu thụ colistin có thể cho thấy tác động tích cực trong việc kiểm soát sử dụng colistin tại BV ĐHYD HCM.

Đối với meropenem, sự giảm về chi phí ước tính trung bình giữa hai giai đoạn không có ý nghĩa thống kê ($p=0,539$ và $p=0,535$), nhưng đối với colistin, chi phí ước tính ở giai đoạn 2 thấp hơn giai đoạn 1 có ý nghĩa thống kê ($p=0,049$). Nghiên cứu của tác giả Horikoshi Y (2016)⁸ cho thấy việc duyệt trước khi sử dụng đối với một số KS giúp giảm chi phí KS khoảng 26.000 USD/năm.

Kết quả phân tích hồi quy logistic cho thấy việc duyệt KS UTQL trước khi sử dụng là yếu tố liên quan đến khả năng thành công trong điều trị (OR: 1,984, KTC 95%: 1,025-3,841, $p=0,042$). Sự ảnh hưởng tích cực của việc duyệt KS UTQL trước khi sử dụng đến kết quả điều trị cũng được chứng minh qua nghiên cứu của Wangchinda W (2022)⁶.

Việc đánh giá hiệu quả của chương trình QLSDKS với các tiêu chí tương tự nghiên cứu này (sự thay đổi các chỉ số tiêu thụ kháng sinh, chi phí kháng sinh, số ngày điều trị với kháng sinh, tỷ lệ xét nghiệm vi sinh trước sử dụng kháng sinh) đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trước đây^{6, 7, 8}. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá hiệu quả của việc duyệt sử dụng KS ở khía cạnh so sánh sự phù hợp của chỉ định do việc đánh giá tiêu chí này cần dựa trên hướng dẫn cụ thể của từng loại nhiễm khuẩn và cần rất nhiều thông tin từ bệnh nhân để có thể phân tầng bệnh nhân và đánh giá chính xác. Đồng thời, ở giai đoạn 2 của nghiên cứu,

chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ đồng thuận rất cao của thành viên Ban QLSDKS khi tiến hành duyệt (> 90%) chứng tỏ sự tuân thủ chặt chẽ hướng dẫn điều trị trong kê đơn ở cơ sở nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Các kết quả nghiên cứu đã cung cấp các thông tin về đặc điểm nhiễm khuẩn, tình hình đề kháng kháng sinh, đặc điểm sử dụng kháng sinh, đặc điểm duyệt các kháng sinh meropenem, colistin trước khi thực hiện y lệnh và các kết quả điều trị cũng như chỉ số tiêu thụ, chi phí của hai kháng sinh KS UTQL này trong hai giai đoạn trước/sau khi tiến hành việc duyệt sử dụng trên ứng dụng điện tử. Các kết quả ghi nhận được từ nghiên cứu là các minh chứng thiết thực về hiệu quả của chương trình QLSDKS, đặc biệt là vai trò thiết yếu của dược sĩ lâm sàng trong chương trình này.

Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn Ban QLSDKS Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM đã hỗ trợ nghiên cứu và Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM đã tài trợ cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pollack LA, Srinivasan A (2014) *Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention*. Clin Infect Dis. 59 3(3):S97-100. doi:10.1093/cid/ciu542.
2. Giovannenze F, Murri R, Palazzolo C et al (2021) *Predictors of mortality among adult, old and the oldest old patients with bloodstream infections: An age comparison*. Eur J Intern Med 86: 66-72. doi:10.1016/j.ejim.2020.12.017.
3. Võ Thị Hà, Hà Thị Thuý, Võ Đức Chiến *Kết quả phiếu duyệt sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương*. Tạp Chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh 20(5), tr. 45-51.
4. Nguyễn Văn Kính, Cao Hưng Thái, Trương Quốc Cường, Ngô Thị Bích Hà và cộng sự (2009) *Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009*. Dự án hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh GARP Việt Nam và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford.
5. Nguyễn Đức Trung, Nguyễn Duy Tám, Phạm Văn Huy, Hoàng Thị Mỹ Hoa và cộng sự (2021) *Phân tích hoạt động duyệt phiếu yêu cầu sử dụng thuốc colistin trên bệnh nhân hồi sức tích cực tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, Tập 16 (Tháng 11/2021), tr. 1-11.
6. Delory T, De Pontfarcy A, Emirian A et al (2013) *Impact of a program combining pre-authorization requirement and post-prescription review of carbapenems: An interrupted time-series analysis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 32(12): 1599-1604. doi:10.1007/s10096-013-1918-5.
7. Wangchinda W, Srisompong J, Chayangsu S et al *Impact of Antibiotic Authorisation at Three Provincial Hospitals in Thailand: Results from a Quasi-Experimental Study*. Antibiotics (Basel) 11(3): 354. doi: 10.3390/antibiotics11030354.
8. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K (2016) *Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in Pseudomonas aeruginosa at a children's hospital in Japan*. J Infect Chemother 22(8): 532-535. doi:10.1016/j.jiac.2016.05.001.