

Tối ưu hóa sử dụng colistin với sự tham gia của dược sĩ lâm sàng tại các đơn vị hồi sức tích cực

Optimizing colistin use with clinical pharmacist participation in intensive care units

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Nguyễn Trang Linh²,
Phạm Thái Dũng¹, Đặng Văn Ba¹, Nguyễn Việt Phương¹,
Lương Công Thức¹, Nguyễn Phương Linh²,
Nguyễn Hoàng Hải², Đinh Mỹ Trà², Đinh Văn Ngọc²,
Phùng Chi Kiên², Vũ Dương Anh Minh² và Lê Bá Hải^{2*}

¹Khoa Dược, Bệnh viện Quân y 103

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác động của việc triển khai chương trình quản lý sử dụng colistin có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng đối với thực hành kê đơn và kết quả điều trị các bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Quân y 103 (BVQY 103). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu bán thực nghiệm trước-sau, có so sánh nhóm chứng lịch sử, thực hiện tại các đơn vị hồi sức tích cực tại BVQY 103. Bệnh nhân sử dụng colistin đường tĩnh mạch ở nhóm chứng lịch sử từ 6/2022 đến tháng 6/2023 được so sánh với nhóm can thiệp là các bệnh nhân điều trị trong giai đoạn can thiệp từ tháng 3 đến tháng 7/2025 khi áp dụng rà soát bắt buộc của dược sĩ lâm sàng trước khi sử dụng; phương pháp ghép cặp theo điểm xu hướng được sử dụng để cân bằng đặc điểm ban đầu. Các chỉ số đánh giá gồm tính phù hợp của liều dùng, mức sử dụng kháng sinh, đáp ứng lâm sàng/vi sinh và tổn thương thận cấp. **Kết quả:** Có 42 bệnh nhân sử dụng colistin trong giai đoạn can thiệp; dược sĩ lâm sàng đưa ra 48 khuyến cáo cho 35 bệnh nhân (83,3%), với tỷ lệ chấp thuận 81,3%. Sau ghép cặp 1:1 (33 cặp), nhóm can thiệp có tỷ lệ tuân thủ phác đồ cao hơn về liều nạp (81,3% so với 61,1%), khoảng cách liều (100% so với 83,3%; $p=0,042$) và liều duy trì (69,7% so với 42,4%; $p=0,047$); thời gian điều trị colistin ngắn hơn (8 so với 12 ngày; $p=0,038$), thời gian dùng kháng sinh chung ngắn hơn (21 so với 29 ngày; $p=0,008$) và tổng liều colistin tích lũy thấp hơn (66 so với 86 MIU; $p=0,035$). Tỷ lệ tổn thương thận cấp trong quá trình điều trị colistin ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng (18,2% so với 36,0%), tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,207$). **Kết luận:** Việc triển khai chương trình quản lý sử dụng colistin có sự tham gia bắt buộc của dược sĩ lâm sàng có liên quan với cải thiện tính phù hợp của chế độ liều và giảm một số chỉ số sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân nặng. Kết quả nghiên cứu ủng hộ vai trò của dược sĩ lâm sàng trong quản lý sử dụng colistin tại bệnh viện.

Từ khóa: Can thiệp dược lâm sàng, quản lý sử dụng colistin, hồi sức tích cực, ghép cặp điểm xu hướng.

Summary

Objective: To evaluate the impact of implementing a mandatory clinical pharmacy-led colistin stewardship program on prescribing practices and treatment outcomes in critically ill patients at a tertiary hospital in Vietnam. **Methods:** A quasi-experimental before-and-after study with a historical control group was conducted in intensive care units of a tertiary hospital. Patients receiving intravenous

Ngày nhận bài: 9/9/2026, ngày chấp nhận đăng: 14/10/2026

* Tác giả liên hệ: hailb@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

colistin during the historical control period (June 2022 - June 2023) were compared with those treated during the intervention period (March - July 2025), when mandatory pharmacist review was implemented; propensity score matching was used to balance baseline characteristics, and adherence to dosing protocols, antibiotic utilization, clinical/microbiological response, and acute kidney injury (AKI) during colistin treatment were assessed. Results: 42 patients received colistin during the intervention period; pharmacists provided 48 recommendations for 35 patients (83.3%), with an acceptance rate of 81.3%. After 1:1 matching (33 pairs), the intervention group showed higher protocol adherence for loading dose (81.3% vs. 61.1%), dosing interval (100% vs. 83.3%; $p=0.042$), and maintenance dose (69.7% vs. 42.4%; $p=0.047$); shorter colistin therapy (8 vs. 12 days; $p=0.038$) and overall antibiotic duration (21 vs. 29 days; $p=0.008$); and lower cumulative colistin dose (66 vs. 86 million international units; $p=0.035$). The incidence of acute kidney injury (AKI) during colistin treatment was lower in the intervention group than in the historical control group (18.2% vs. 36.0%), although the difference was not statistically significant ($p = 0.207$). Conclusion: Implementation of a colistin stewardship program with mandatory clinical pharmacist involvement was associated with improved dosing appropriateness and reduced antibiotic utilization in critically ill patients. These findings support the role of clinical pharmacists in hospital-based colistin stewardship.

Keywords: Clinical pharmacy intervention, colistin stewardship, intensive care unit, propensity score matching.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc (MDR) như *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* hay *Pseudomonas aeruginosa* đã gia tăng đáng kể trong những năm gần đây, trong khi số lượng kháng sinh mới ra đời còn hạn chế, khiến lựa chọn điều trị cho các tác nhân này ngày càng thu hẹp¹. Trong bối cảnh đó, colistin - một kháng sinh thế hệ cũ đã được sử dụng trở lại như một trong những lựa chọn điều trị đối với một số nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc, đặc biệt khi các kháng sinh thay thế phù hợp không thể sử dụng. Theo hướng dẫn IDSA 2026, vị trí của colistin phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh, vị trí nhiễm khuẩn và các kháng sinh còn hoạt tính, trong đó một số kháng sinh mới được ưu tiên đối với những nhiễm khuẩn Gram âm kháng thuốc cụ thể².

Mặc dù vẫn có vai trò trong thực hành lâm sàng, việc sử dụng colistin đòi hỏi phải được tối ưu hóa cẩn thận vì cả hiệu quả và độc tính đều liên quan chặt chẽ đến chiến lược liều dùng và cách thức sử dụng thuốc³. Tối ưu hóa sử dụng colistin có thể góp phần cải thiện kết quả điều trị, giảm nguy cơ tổn thương thận cấp và hạn chế sự phát triển đề kháng kháng sinh⁴.

Bệnh viện Quân y 103 (BVQY 103) là bệnh viện tuyến cuối trực thuộc Học viện Quân y, tiếp nhận tỷ lệ lớn bệnh nhân nặng cần thủ thuật xâm lấn và thời gian nằm viện kéo dài, góp phần làm tăng gánh nặng nhiễm khuẩn bệnh viện. Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc gia tăng theo thời gian đã làm tăng nhu cầu sử dụng colistin, đặc biệt tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Chống độc và Khoa Truyền nhiễm.

Sau khi triển khai quy trình bắt buộc dược sĩ lâm sàng (DSLS) rà soát đơn kê colistin tại BVQY 103, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Đánh giá tác động của chương trình quản lý sử dụng colistin bắt buộc có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng đối với tính phù hợp của việc kê đơn, mức độ sử dụng kháng sinh và kết quả điều trị lâm sàng ở các bệnh nhân nặng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) nhập viện tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Chống độc và Đơn nguyên Hồi sức thuộc Khoa Truyền nhiễm, BVQY 103, sử dụng colistin đường tĩnh mạch trong ít nhất 72 giờ nhằm bảo đảm thời gian theo dõi cần thiết để đánh giá quá trình sử dụng thuốc và kết quả điều trị.

Bệnh nhân được lựa chọn trong hai giai đoạn: Trước triển khai quy trình rà soát bắt buộc của DSLS (nhóm chứng lịch sử, 01/6/2022 - 03/6/2023) và sau triển khai (nhóm can thiệp, 26/3/2025 - 31/7/2025).

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bán thực nghiệm trước-sau, có so sánh nhóm chứng lịch sử. Giai đoạn trước triển khai, việc kê đơn colistin theo thực hành thường quy, không có rà soát bắt buộc của DSLS; bệnh nhân được xác định hồi cứu từ hồ sơ bệnh án. Giai đoạn sau triển khai quy trình rà soát bắt buộc của DSLS được áp dụng cho tất cả đơn thuốc có colistin theo phác đồ được bệnh viện phê duyệt ngày 04/02/2025 (Quyết định số 385/QĐ-BVQY 103). Theo quy trình, bác sĩ điều trị liên hệ với dược sĩ lâm sàng trước khi lĩnh thuốc colistin. Hai dược sĩ lâm sàng có trình độ tiến sĩ dược học thực hiện rà soát chỉ định, liều nạp, liều duy trì theo chức năng thận và phương thức lọc máu, kháng sinh phối hợp và xét nghiệm MIC theo phác đồ đã được phê duyệt. Các khuyến cáo được trao đổi với bác sĩ điều trị để xem xét và điều chỉnh khi cần thiết.

Bệnh nhân được thu thập tiến cứu qua phiếu yêu cầu phê duyệt colistin. Khoảng cách giữa hai giai đoạn phản ánh thời gian xây dựng, phê duyệt phác đồ và đào tạo nhân viên.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: Toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong giai đoạn can thiệp ($n = 42$) và toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong giai đoạn chứng lịch sử ($n = 57$) được đưa vào nghiên cứu. Ghép cặp theo điểm xu hướng (PSM) được thực hiện theo tỷ lệ 1:1 bằng phương pháp ghép cặp cận gần nhất (nearest-neighbor matching), không hoàn lại (without replacement), với khoảng chênh lệch tối đa cho phép (caliper) bằng 0,2 lần độ lệch chuẩn của logit điểm xu hướng. Điểm xu hướng được ước tính bằng mô hình hồi quy logistic đa biến với các biến: tuổi, giới, khoa điều trị, mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) ban đầu, bệnh mắc kèm, vị trí nhiễm khuẩn và loại tác nhân gây bệnh. Sau ghép cặp, thu được 33 cặp bệnh nhân đưa vào phân tích so sánh; 9 bệnh nhân nhóm can thiệp và 24 bệnh nhân nhóm chứng không được đưa vào mẫu sau ghép cặp. Mức độ cân bằng các đặc điểm nền sau ghép được đánh giá bằng chỉ số chênh lệch chuẩn hóa (standardized mean

difference - SMD). Giá trị tuyệt đối của SMD dưới 0,1 được xem là mức cân bằng tốt giữa hai nhóm.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Chỉ tiêu chính là mức độ tuân thủ phác đồ kê đơn colistin của bệnh viện (chỉ định, liều nạp, khoảng cách liều, liều duy trì theo chức năng thận/lọc máu), được xây dựng dựa trên khuyến cáo đồng thuận quốc tế về liệu pháp polymyxin^{5, 6}. Chỉ tiêu phụ bao gồm: Đáp ứng lâm sàng tại 48 giờ và cuối điều trị, được đánh giá dựa trên diễn biến triệu chứng, dấu hiệu nhiễm khuẩn và các chỉ số xét nghiệm sẵn có (thân nhiệt, bạch cầu, CRP, procalcitonin) ghi nhận trong bệnh án. Đáp ứng hoàn toàn khi các dấu hiệu nhiễm khuẩn được đánh giá trở về bình thường; đáp ứng một phần khi có cải thiện nhưng chưa trở về bình thường; không đáp ứng khi tình trạng nhiễm khuẩn không cải thiện hoặc diễn biến nặng hơn. Các xét nghiệm không được thực hiện tại thời điểm đánh giá không được xem là không đáp ứng. Kết quả vi sinh được đánh giá dựa trên khả năng loại trừ tác nhân gây bệnh ban đầu qua các kết quả cấy theo dõi. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của colistin đối với các chủng vi khuẩn phân lập được xác định bằng phương pháp vi pha loãng canh thang (broth microdilution). Theo ngưỡng phiên giải của CLSI, MIC $\leq 2\text{mg/L}$ được phân loại trung gian (I), MIC $\geq 4\text{mg/L}$ được phân loại kháng (R) và không thiết lập mức nhạy cảm (S) đối với colistin.

Các chỉ số sử dụng kháng sinh (thời gian điều trị colistin, thời gian dùng kháng sinh chung, tổng liều colistin tích lũy); và tổn thương thận cấp (AKI) trong quá trình điều trị colistin, được đánh giá theo tiêu chuẩn RIFLE 2004 dựa trên thay đổi creatinin huyết thanh so với kết quả xét nghiệm gần nhất trước khi bắt đầu sử dụng thuốc⁷. AKI được ghi nhận khi biến đổi chức năng thận xuất hiện sau ít nhất 2 ngày sử dụng colistin và duy trì tối thiểu 24 giờ. Chức năng thận được theo dõi từ khi bắt đầu sử dụng colistin đến khi bệnh nhân kết thúc điều trị tại bệnh viện. Đối với phân tích AKI, những bệnh nhân đã lọc máu trước điều trị hoặc không có đủ dữ liệu creatinin để đánh giá được loại khỏi mẫu phân tích. Phục hồi chức năng thận được xác định khi creatinin trở về trong khoảng $\pm 25\%$ so với giá trị trước điều trị.

Xử lý số liệu: Biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn bằng Shapiro-Wilk, trình bày dưới dạng

trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). So sánh nhóm dùng kiểm định chi bình phương/Fisher's exact (biến định tính) và t-Student/Wilcoxon rank-sum (biến định lượng). Phân tích được thực hiện trên nhóm đã ghép cặp bằng phần mềm R 4.2.1; giá trị p hai phía $<0,05$ được coi có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Học viện Quân y phê duyệt năm 2025 (Quyết định số 996/QĐ-HVQY, ngày 26/3/2025). Việc sử dụng dữ liệu cho mục đích nghiên cứu được các khoa lâm sàng liên quan và Khoa Dược, Bệnh viện Quân y 103 cho phép; dữ liệu bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm can thiệp dược lâm sàng

Từ 26/3/2025 đến 31/7/2025, có 42 bệnh nhân sử dụng colistin trong giai đoạn can thiệp và đều được dược sĩ lâm sàng rà soát (100%). Trong đó, 35/42 bệnh nhân (83,3%) có khuyến cáo can thiệp, với tổng cộng 48 khuyến cáo (trung bình 1,37 khuyến cáo/bệnh nhân có can thiệp), gồm 4 nhóm chính (Bảng 1); 7 bệnh nhân còn lại không phát sinh vấn đề can thiệp. Các khuyến cáo về phối hợp kháng sinh được chấp thuận toàn bộ (100%), tiếp theo là yêu cầu xét nghiệm (91,7%); các khuyến cáo

về liều nạp và liều duy trì có tỷ lệ chấp thuận thấp hơn (66,7% và 71,4%).

Bảng 1. Loại và tỷ lệ chấp thuận can thiệp của dược sĩ lâm sàng liên quan đến điều trị colistin

Loại can thiệp	Số lượng	Chấp thuận, n (%)
Liều nạp	18	12 (66,7)
Liều duy trì	7	5 (71,4)
Phối hợp kháng sinh với colistin	11	11 (100)
Xét nghiệm (yêu cầu làm MIC)	12	11 (91,7)
Tổng số can thiệp	48	39 (81,3)

MIC: Nồng độ ức chế tối thiểu.

Các khuyến cáo về phối hợp kháng sinh bao gồm bổ sung hoặc thay đổi kháng sinh phối hợp với colistin dựa trên tình trạng lâm sàng, kết quả vi sinh và đáp ứng điều trị; các kháng sinh phối hợp chủ yếu thuộc nhóm beta-lactam. Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của colistin đối với vi khuẩn phân lập được nhằm đánh giá mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin, hỗ trợ lựa chọn và tối ưu hóa phác đồ điều trị.

3.3. Đặc điểm bệnh nhân sau ghép cặp

Sau ghép cặp theo điểm xu hướng, nghiên cứu thu được 33 cặp bệnh nhân để phân tích so sánh. Đặc điểm nhân khẩu học, tình trạng lâm sàng, chức năng thận ban đầu và đặc điểm nhiễm khuẩn của hai nhóm sau ghép cặp được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Một số đặc điểm chính của nhóm bệnh nhân sau ghép cặp (n = 33/nhóm)

Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p	SMD trước PSM	SMD sau PSM
Tuổi (năm), trung vị (IQR)	66 (42-75)	65 (52-77)	0,449	0,238	0,237
Nam giới, n (%)	28 (84,9)	27 (81,8)	$>0,999$	0,058	0,081
eGFR, trung vị (IQR)	71,7 (49,2 - 97,9)	62,3 (40,4 - 87,7)	0,453	0,011	0,186
Suy tim, n (%)	1 (3,0)	2 (6,1)	$>0,999$	0,078	0,146
Đột quỵ, n (%)	5 (15,1)	7 (21,2)	0,750	0,311	0,158
Viêm phổi, n (%)	30 (90,9)	31 (93,9)	$>0,999$	0,405	0,115
Nhiễm trùng tiết niệu	5 (15,1%)	8 (24,2%)	0,536	0,283	0,230
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	4 (12,1)	11 (33,3)	0,076	0,185	0,523

Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p	SMD trước PSM	SMD sau PSM
<i>A. baumannii</i> , n (%)	22 (66,7)	25 (75,8)	0,587	0,810	0,202
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	6 (18,2%)	7 (21,2%)	>0,999	0,260	0,076
<i>K. pneumoniae</i> , n (%)	5 (15,1%)	2 (6,1%)	0,427	0,286	0,299

IQR: Khoảng tứ phân vị; eGFR: Mức lọc cầu thận ước tính; PSM: ghép cặp điểm xu hướng; SMD: chênh lệch chuẩn hóa. SMD trước PSM được xác định trên 57 bệnh nhân nhóm chứng và 42 bệnh nhân nhóm can thiệp; SMD sau PSM được xác định trên 33 bệnh nhân mỗi nhóm. Các giá trị SMD được trình bày dưới dạng giá trị tuyệt đối.

Đánh giá bằng chỉ số SMD cho thấy sau ghép cặp điểm xu hướng, mức độ chênh lệch giảm ở một số đặc điểm nền như đột quy, viêm phổi và các tác nhân gây bệnh *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. Tuy nhiên, một số đặc điểm vẫn còn mất cân bằng sau ghép, đặc biệt là sốc nhiễm khuẩn, với SMD tăng từ 0,185 trước ghép lên 0,523 sau ghép. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng (33,3% so với 12,1%), mặc dù sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,076$).

Mức độ tuân thủ phác đồ kê đơn colistin của bệnh viện

Có sự tương đồng giữa hai nhóm, phần lớn dựa trên kết quả kháng sinh đồ (Bảng 3). Tỷ lệ bệnh nhân được dùng liều nạp cao hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp (97,0% so với 54,6%; $p=0,001$); liều nạp phù hợp phác đồ cao hơn ở nhóm can thiệp nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (81,3% so với 61,1%; $p=0,222$). Khoảng cách liều phù hợp đạt 100% ở nhóm can thiệp so với 83,3% ở nhóm chứng ($p=0,042$). Tỷ lệ sử dụng liều duy trì phù hợp phác đồ cao hơn ở nhóm can thiệp, cả trong những ngày không lọc máu (69,7% so với 42,4%; $p=0,047$) và ở bệnh nhân được lọc máu liên tục (80,0% so với 0%; $p=0,048$).

Bảng 3. Tính phù hợp của việc sử dụng colistin ở nhóm chứng và nhóm can thiệp

Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 33)	Nhóm can thiệp (n = 33)	p
Lựa chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ	27/33 (81,8)	32/33 (97,0)	0,110
Chỉ định phù hợp phác đồ	33/33 (100)	33/33 (100)	1
Có dùng liều nạp	18/33 (54,6)	32/33 (97,0)	0,001
Liều nạp phù hợp phác đồ*	11/18 (61,1)	26/32 (81,3)	0,222
Khoảng cách liều nạp-duy trì phù hợp*	15/18 (83,3)	32/32 (100)	0,042
Liều duy trì trong những ngày không lọc máu phù hợp phác đồ †	14/33 (42,4)	23/33 (69,7)	0,047
Liều duy trì phù hợp phác đồ (CRRT)†	0/5 (0)	4/5 (80,0)	0,048

Các giá trị trình bày dưới dạng n/N (%) CRRT: Lọc máu liên tục. *Tính trên bệnh nhân có dùng liều nạp. † Đánh giá theo chế độ liều duy trì trong những ngày không lọc máu, bao gồm cả bệnh nhân có thực hiện CRRT ở những ngày điều trị khác. ‡ Tính trên bệnh nhân lọc máu liên tục (nhóm chứng n=5; nhóm can thiệp n = 5).

3.3. Đáp ứng lâm sàng và thời gian sử dụng kháng sinh

Tại 48 giờ, tỷ lệ đáp ứng lâm sàng ở nhóm can thiệp cao gấp đôi nhóm chứng (57,6% so với 27,3%; $p=0,028$); tỷ lệ sạch vi khuẩn và thành công điều trị chung cao hơn nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm

can thiệp có trung vị thời gian điều trị colistin, thời gian sử dụng kháng sinh chung và tổng liều colistin tích lũy thấp hơn nhóm chứng (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả điều trị và thời gian sử dụng kháng sinh ở nhóm chứng và nhóm can thiệp

Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 33)	Nhóm can thiệp (n = 33)	p
Đáp ứng lâm sàng tại 48 giờ, n (%)	9 (27,3)	19 (57,6)	0,028
Sạch vi khuẩn, n (%) [*]	8 (57,1)	15 (83,3)	0,132
Thành công điều trị chung, n (%)	21 (63,6)	27 (81,8)	0,091
Thời gian dùng kháng sinh chung (ngày), trung vị (IQR)	29 (22-36)	21 (15-28)	0,008
Thời gian dùng colistin (ngày), trung vị (IQR)	12 (9-15)	8 (7-12)	0,038
Tổng liều colistin tích lũy (MIU), trung vị (IQR)	86 (60-117)	66 (44-92)	0,035

IQR: Khoảng tứ phân vị; MIU: Triệu đơn vị quốc tế. ^{*}Tính trên bệnh nhân có kết quả vi sinh theo dõi (nhóm chứng n = 14; nhóm can thiệp n = 18).

3.4. Tổn thương thận cấp trong quá trình điều trị colistin

Tổn thương thận cấp (AKI) trong quá trình điều trị colistin được đánh giá ở 25 bệnh nhân nhóm chứng và 22 bệnh nhân nhóm can thiệp, sau khi loại trừ các trường hợp đã lọc máu trước điều trị hoặc không có xét nghiệm creatinin. Tỷ lệ AKI thấp hơn ở nhóm can thiệp (18,2% so với 36,0%; p=0,207), tuy chưa đạt ý nghĩa thống kê. Về mức độ, nhóm can thiệp chỉ ghi nhận giai đoạn Nguy cơ (R) và Tổn thương (I), không có trường hợp ở giai đoạn Suy (F); trong khi nhóm chứng có 2 trường hợp (22,2% số bệnh nhân có AKI) ở giai đoạn Suy. Phục hồi chức năng thận được ghi nhận ở 2/4 bệnh nhân (50,0%) nhóm can thiệp, không ghi nhận trường hợp hồi phục nào ở nhóm chứng (p=0,067).

Bảng 5. Tổn thương thận cấp trong quá trình điều trị colistin ở hai nhóm

Biến số	Nhóm chứng (n = 25)	Nhóm can thiệp (n = 22)	p
Xuất hiện AKI trong quá trình điều trị, n (%)	9 (36,0)	4 (18,2)	0,207
Phục hồi chức năng thận (trong số bệnh nhân có AKI), n (%)	0 (0)	2 (50,0)	0,067

Phân loại tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn RIFLE (Risk - Nguy cơ, Injury - Tổn thương, Failure - Suy).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy việc rà soát bắt buộc của dược sĩ lâm sàng đối với đơn kê colistin có liên quan với cải thiện tuân thủ các chiến lược liều dùng theo phác đồ, sử dụng kháng sinh hợp lý hơn và xu hướng an toàn hơn về thận, phù hợp với vai trò của dược sĩ lâm sàng trong quản lý sử dụng kháng sinh. Tuy nhiên, do thiết kế nghiên cứu trước-sau và cỡ mẫu nhỏ, các kết quả này nên được diễn giải là mối

liên quan thay vì quan hệ nhân quả. Kết quả này cũng tương đồng với các báo cáo trong nước và khu vực về vai trò của dược sĩ lâm sàng trong tối ưu hóa sử dụng colistin, như tại Bệnh viện Việt Đức 8, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 ⁹, cũng như các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Thái Lan ¹⁰ và Thổ Nhĩ Kỳ ¹¹.

Bên cạnh tối ưu hóa chế độ liều colistin, chương trình còn bao gồm các khuyến cáo về lựa chọn

kháng sinh phối hợp và xác định MIC của colistin đối với vi khuẩn phân lập được. Đồng thuận quốc tế về sử dụng polymyxin năm 2019 ưu tiên phối hợp với kháng sinh còn hoạt tính khi có thể, tuy nhiên chiến lược phối hợp cần được cân nhắc theo tác nhân gây bệnh và các lựa chọn điều trị còn lại⁵. Trong bối cảnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng, các lựa chọn kháng sinh còn hoạt tính thường hạn chế, đồng thời khả năng tiếp cận các kháng sinh mới tại bệnh viện trong giai đoạn nghiên cứu còn hạn chế. Một số kháng sinh như meropenem vẫn được sử dụng phối hợp mặc dù vi khuẩn đã kháng trên kháng sinh đồ; trong khi hoạt tính của tigecycline và fosfomycin chưa thể xác định đầy đủ do thiếu kết quả MIC và/hoặc ngưỡng phiên giải phù hợp. Do đó, dữ liệu hiện có chưa cho phép xác định đáng tin cậy tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một kháng sinh phối hợp còn hoạt tính. Các khuyến cáo về phối hợp kháng sinh và xét nghiệm MIC có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị; vì vậy, hiệu quả quan sát được cần được xem xét trong bối cảnh tác động tổng thể của chương trình can thiệp được lâm sàng, thay vì chỉ quy cho việc tối ưu hóa chế độ liều colistin.

Liệu pháp colistin vẫn là một thách thức ở bệnh nhân nặng do chiến lược liều dùng phức tạp, biến thiên dược động học lớn và nguy cơ tổn thương thận cấp đã được biết rõ^[4, 5]; liều nạp không phù hợp, liều duy trì không nhất quán và điều chỉnh liều theo chức năng thận chưa đầy đủ vẫn thường gặp trong thực hành thường quy⁶. Số lượng can thiệp tương đối cao và tỷ lệ chấp thuận cao trong nghiên cứu của chúng tôi phản ánh những khó khăn thực tế mà bác sĩ gặp phải khi kê đơn colistin, đồng thời cho thấy sự hợp tác liên chuyên khoa hiệu quả, tương tự các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh có sự tham gia của dược sĩ đã được báo cáo trước đây^{12, 13}.

Một trong những cải thiện nổi bật ở nhóm can thiệp là tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng liều nạp cao hơn (97,0% so với 54,6%), đồng thời khoảng cách giữa liều nạp và liều duy trì được tuân thủ tốt hơn. Đây là những yếu tố quan trọng giúp nhanh chóng đạt nồng độ colistin cần thiết trong điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân nặng có nhiều thay đổi về dược động học [6, 14]. Kết quả này có thể góp phần giải thích tỷ

lệ đáp ứng lâm sàng tại 48 giờ cao hơn ở nhóm can thiệp, mặc dù đáp ứng điều trị còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác. Bên cạnh đó, tỷ lệ sử dụng liều duy trì phù hợp phác đồ cũng cao hơn ở nhóm can thiệp, cho thấy vai trò của dược sĩ lâm sàng trong hỗ trợ bác sĩ lựa chọn và điều chỉnh liều colistin theo chức năng thận, phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây^{12, 15}.

Nhóm can thiệp cũng ghi nhận thời gian sử dụng colistin và tổng liều tích lũy thấp hơn nhóm chứng. Kết quả này có thể liên quan đến việc dược sĩ lâm sàng tham gia rà soát và hỗ trợ điều chỉnh điều trị kịp thời. Tuy nhiên, thời gian điều trị ngắn hơn chưa đủ để khẳng định hiệu quả điều trị tốt hơn khi chưa có đầy đủ thông tin về lý do ngừng thuốc và các kết cục lâm sàng liên quan. Về an toàn trên thận, tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) trong quá trình điều trị ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng (18,2% so với 36,0%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm can thiệp không ghi nhận trường hợp AKI ở mức độ Suy (F) và có 2/4 bệnh nhân hồi phục chức năng thận, trong khi nhóm chứng có 2 trường hợp ở mức độ Suy (F) và không ghi nhận trường hợp hồi phục. Những kết quả này cho thấy xu hướng thuận lợi về an toàn trên thận ở nhóm can thiệp, song cần được diễn giải thận trọng do cỡ mẫu nhỏ và AKI còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như sốc nhiễm khuẩn, thuốc có nguy cơ độc thận hoặc thuốc cản quang^{4, 6}.

Đáng chú ý, mặc dù đã thực hiện ghép cặp theo điểm xu hướng, hai nhóm vẫn còn mất cân bằng về tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn ($|SMD| = 0,523$). Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng (33,3% so với 12,1%), nhưng nhóm can thiệp vẫn ghi nhận một số kết quả thuận lợi về tuân thủ chế độ liều và sử dụng kháng sinh. Điều này cho thấy các kết quả thuận lợi quan sát được không xuất phát từ việc nhóm can thiệp có tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn thấp hơn. Tuy nhiên, sự mất cân bằng về mức độ nặng và các yếu tố tiên lượng chưa được kiểm soát đầy đủ vẫn có thể ảnh hưởng đến kết quả, đặc biệt là đáp ứng lâm sàng và AKI. Do đó, chưa thể khẳng định các khác biệt về kết quả điều trị là do can thiệp được lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy khoảng cách giữa việc có phác đồ kê đơn và việc áp dụng nhất quán trong thực hành lâm sàng: dù phác đồ colistin đã được xây dựng từ trước, mức tuân thủ trong thực hành thường quy vẫn còn thay đổi, và việc rà soát có cấu trúc của dược sĩ dưỡng như đã giúp chuyển hóa khuyến cáo của phác đồ thành quyết định lâm sàng thời gian thực, tương tự các quan sát trong những chương trình quản lý sử dụng kháng sinh khác¹². Điều này gợi ý rằng việc tích hợp dược lâm sàng vào quy trình kê đơn thường quy có thể đặc biệt phù hợp với các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế, nơi khả năng tiếp cận chuyên gia bệnh truyền nhiễm hay hệ thống hỗ trợ quyết định còn hạn chế, giúp cải thiện chất lượng kê đơn kháng sinh mà không đòi hỏi thêm nhiều nguồn lực.

Nghiên cứu còn một số hạn chế: cỡ mẫu tương đối khiêm tốn tại một trung tâm duy nhất có thể làm giảm khả năng khái quát hóa và sức mạnh thống kê, đặc biệt với kết quả lâm sàng và tổn thương thận cấp; tiêu chuẩn sử dụng colistin ít nhất 72 giờ, mặc dù nhằm bảo đảm thời gian theo dõi tối thiểu để đánh giá quá trình điều trị, vẫn có thể gây sai lệch chọn mẫu do loại trừ các trường hợp ngừng thuốc hoặc tử vong sớm; do đó, kết quả nghiên cứu chủ yếu phản ánh quần thể bệnh nhân tiếp tục điều trị colistin ít nhất 72 giờ. Bên cạnh đó, khoảng cách gần hai năm giữa hai giai đoạn nghiên cứu và thời gian thu nhận khác nhau có thể dẫn đến nhiễu theo thời gian do những thay đổi về mô hình đề kháng kháng sinh, khả năng tiếp cận thuốc, thực hành điều trị hồi sức, xét nghiệm vi sinh và kiểm soát nhiễm khuẩn. Mặc dù áp dụng PSM, nghiên cứu vẫn còn sự mất cân bằng ở một số đặc điểm nền, đặc biệt là sốc nhiễm khuẩn ($|SMD| = 0,523$), đồng thời chưa thể kiểm soát các thay đổi theo thời gian không được đo lường. Các chỉ số đánh giá mức độ nặng như SOFA, APACHE II và một số yếu tố tiên lượng khác cũng chưa được thu thập đầy đủ, đồng nhất giữa hai giai đoạn. Do đó, nguy cơ nhiễu tồn dư chưa thể được loại trừ hoàn toàn và nghiên cứu chưa đủ cơ sở để khẳng định mối quan hệ nhân quả giữa can thiệp dược lâm sàng và kết quả điều trị.

V. KẾT LUẬN

Việc triển khai quy trình bắt buộc có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng trong quản lý sử dụng colistin có liên quan với cải thiện tính phù hợp của việc kê đơn, giảm thời gian sử dụng kháng sinh và tổng liều colistin tích lũy ở bệnh nhân nặng. Nghiên cứu cũng ghi nhận xu hướng thuận lợi về đáp ứng lâm sàng và tổn thương thận cấp (AKI) trong quá trình điều trị colistin, mặc dù chưa đủ bằng chứng để khẳng định lợi ích lâm sàng. Kết quả ủng hộ việc tích hợp dược sĩ lâm sàng vào quy trình quản lý sử dụng colistin tại bệnh viện; tuy nhiên, cần các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận các kết quả này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: A systematic analysis with forecasts to 2050*. Lancet 404(10459): 1199-1226.
2. Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ (2026) *Infectious Diseases Society of America 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections*. Clin Infect Dis: ciag481. doi:10.1093/cid/ciag481.
3. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR et al (2006) *Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections*. Lancet Infect Dis, 6(9):589-601.
4. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB *Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: An extended review (2000-2019)*. Emerg Microbes Infect 9(1): 868-885.
5. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A et al (2019) *International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins*. Pharmacotherapy 39(1): 10-39.
6. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al (2017) *Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients*. Clin Infect Dis 64(5): 565-571.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and*

- information technology needs. *Crit Care* 8(4):R204-212.
8. Nguyen TH, Nguyen TT, Le TMH, Nguyen HA, Nguyen HA, Luu QT (2023) *Impact of Antimicrobial Stewardship Program on Usage of Colistin at The Viet Duc University Hospital*. *Vietnam Med J* 526(1B): 294-298.
 9. Nguyen DT, Nguyen DT, Pham VH, Hoang TMH, Nguyen TTT, Nguyen TH, Nguyen TLH (2021) *Analysis of The Order Form Approval for Colistin in patients at 108 Military Central Hospital*. *J 108 Clin Med Pharm* 16(11/2021).
 10. Tipanong G, Chotirat N, Rongpong P, Thanawan C, Alan EG (2025) *The Impact of Pharmacist-led Education and Prospective Audit and Feedback on Antibiotic Dose Optimization in Thailand*. *J Pharm Policy Pract* 18(1).
 11. Büşra E, Lütfiye MD, Tekin T, Umut SK, Erdem Y, Enes El et al (2026) *Impact of Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship on Antibiotic Use in Intensive Care*. *J Am Coll Clin Pharm*, 9(3).
 12. Albayrak A, Özger HS, Başgut B, Aygencel Bıkmaz G, Karahalil B (2023) *Impact of clinical pharmacist's interventions on clinical outcomes in appropriate use of colistin: A prospective pre-post intervention study*. *J Chemother* 35(8): 712-720.
 13. Almeleebia TM, Orayj KM, Alghamdi WA, Almanasef MA, Hany O, Ibrahim ARN (2024) *Evaluation of Pharmacy Intern Interventions on Antimicrobial Use in University-Affiliated Hospitals*. *J Clin Med* 13(17).
 14. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ioannidis K, Tsagkari V, Galani L et al (2015) *Colistin Population Pharmacokinetics after Application of a Loading Dose of 9 MU Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 59(12): 7240-7248.
 15. Adams AJ (2021) *Pharmacy to Dose: An Approach to Enhancing Team-Based Care*. *Innov Pharm* 12(2).