

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

Analysis of the order form approval for colistin in intensive care patients at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Đức Trung*, Nguyễn Duy Tám*,
Phạm Văn Huy*, Hoàng Thị Mỹ Hoa*,
Nguyễn Thị Thu Thủy**, Nguyễn Thu Huyền**,
Nguyễn Thị Liên Hương**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và đặc điểm kê đơn ban đầu của bệnh nhân chỉ định colistin tại Đơn vị Hồi sức tích cực và đặc điểm hoạt động duyệt phiếu yêu cầu sử dụng colistin (OF) của dược sĩ lâm sàng. **Đối tượng và phương pháp:** Toàn bộ bệnh nhân hồi sức tích cực có sử dụng colistin từ ngày 26/2/2020 đến ngày 17/5/2021 tại 02 đơn vị: Trung tâm Hồi sức tích cực và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và hồi sức - Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu. **Kết quả:** Có 132 bệnh nhân trong nghiên cứu, trong đó nhóm OF (n = 116); nhóm không có OF (n = 16). 03 vi khuẩn được phân lập nhiều nhất là *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* với tỉ lệ lần lượt là 49,6%, 25,9%, 15,0% tỉ lệ nhạy cảm colistin lần lượt là 92,6%, 76,5%, 88,3%. Có 96 vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc (DRP) được phát hiện và được can thiệp trong quá trình duyệt thuốc với tỉ lệ chấp thuận 75,0%. Tỉ lệ xuất hiện độc tính thận 47,5% trong đó mức độ R - nguy cơ: 82,8%, mức độ I - tổn thương: 17,2%. Tỉ lệ khỏi/đỡ 54,8%, tỉ lệ tử vong/xin về: 45,2%. **Kết luận:** Bệnh nhân tại khối hồi sức tích cực Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh nhân nặng đến rất nặng, tỉ lệ nhiễm vi khuẩn bệnh viện đa kháng cao. Việc áp dụng hoạt động duyệt OF colistin trên nhóm bệnh này của dược sĩ đã giúp chuẩn hóa và tối ưu hóa việc sử dụng colistin thông qua các can thiệp trực tiếp khi dược sĩ phát hiện DRP trong quá trình duyệt phiếu OF theo quy trình đã thống nhất. Việc phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng còn làm nâng cao sự chú ý của bác sĩ về sự an toàn cũng như hiệu quả khi sử dụng colistin trên bệnh nhân hồi sức tích cực.

Từ khóa: Colistin, phiếu yêu cầu sử dụng colistin (OF), các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc (DRP).

Summary

Ngày nhận bài: 10/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Liên Hương, Email: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

Objective: To analyse of clinical, microbiological and initial prescribing characteristics of patients who was used colistin in the intensive care unit at the 108 Military Central Hospital. To analyse of characteristics approving the order form for using colistin of clinical pharmacist. **Subject and method:** inpatients treated with colistin from February 26th 2020 to May 17th 2021 at 02 departments: The Intensive Care Center and Department of Air-borne infectious diseases and intensive care of 108 Military Central Hospital. **Method:** This was a prospective, observational study. **Result:** 116 patients were treated in group with OF and 16 in Non-OF. Three most common isolated species were *A. baumannii*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. There were 96 DRPs detected and interfered in the drug approval process with the acceptable rate of 75.0%. The rate of occurrence of nephrotoxicity was 47.5%, in which was stage R - risk: 82.8%, stage I - injury: 17.2%. The rate of cure/relief was 54.8%, death rate: 45.2%. **Conclusion:** The patients in the intensive care units of the 108 Military Central Hospital were critical ill patients with a high rate of multidrug-resistant infections. The using order form's colistin on this patient group helped to standardize and optimize the use of colistin through direct interventions when DRPs were detected by clinical pharmacists. Collaboration between doctors and clinical pharmacists contributes to the safety and effectiveness of colistin use in critically ill patients.

Keywords: Colistin, order form, DRP.

1. Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây tỉ lệ đề kháng kháng sinh ngày càng tăng cao, đặc biệt là sự xuất hiện của những chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc như *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* hay *Klebsiella pneumoniae* đã làm cho những lựa chọn trong điều trị căn nguyên này ngày càng ít đi [7]. Trước thực trạng đó, colistin đang là một lựa chọn cuối cùng của các nhà lâm sàng cho các nhiễm khuẩn gram âm đa kháng. Việc sử dụng colistin đang trở nên phổ biến ở các bệnh viện hạng hai trở lên. Sự tăng cường sử dụng colistin tại các đơn vị trong thời gian qua đã thúc đẩy phát sinh vi khuẩn đề kháng kháng sinh này. Trước thực trạng đó Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 5631/2020/QĐ-BYT về việc “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong Bệnh viện” nhằm mục đích quản lý và nâng cao hiệu quả sử dụng kháng sinh

và an toàn cho bệnh nhân khi sử dụng kháng sinh tại các cơ sở y tế trong cả nước, đặc biệt là quản lý các kháng sinh nhóm 1, trong đó có colistin [2]. Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108 là bệnh viện hạng đặc biệt quốc gia, bệnh viện tuyến cuối toàn quân, mô hình bệnh tật phức tạp, có nhiều bệnh nhân nặng, có nhiều khoa hồi sức tích cực với tỉ lệ sử dụng kháng sinh colistin cao. Để quản lý và tối ưu sử dụng colistin tại Bệnh viện chúng tôi tiến hành duyệt phiếu yêu cầu sử dụng colistin từ ngày 26/2/2020 đến nay.

Để đánh giá việc triển khai hoạt động duyệt phiếu yêu cầu sử dụng colistin cũng như hiệu quả an toàn việc sử dụng colistin chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Phân tích đặc điểm lâm sàng, đặc điểm vi sinh và đặc điểm kê đơn ban đầu của các bệnh nhân được chỉ định colistin tại Khoa Hồi sức tích cực và đặc điểm hoạt*

động duyệt phiếu yêu cầu sử dụng colistin (OF) của dược sĩ lâm sàng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Toàn bộ bệnh nhân hồi sức tích cực có sử dụng colistin từ ngày 26/2/2020 đến ngày 17/5/2021 tại 2 đơn vị: Trung tâm Hồi sức tích cực (A12) và Bệnh lây đường hô hấp và hồi sức (A4-C) Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có chỉ định colistin tại 02 đơn vị hồi sức nêu trên.

Tiêu chuẩn loại trừ:

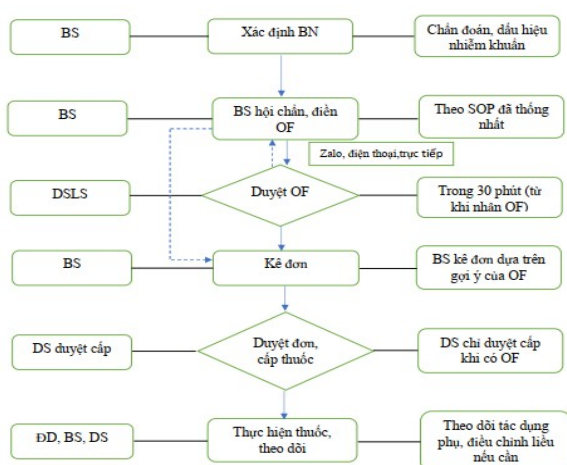
Bệnh nhân là cán bộ cao cấp

Đối với chỉ tiêu đánh giá hiệu quả điều trị, vi sinh và độc tính trên thận: Bệnh nhân sử dụng colistin ít hơn 48 giờ.

Đối với tiêu chí đánh giá độc tính thận: Bệnh nhân lọc máu khi bắt đầu dùng colistin, bệnh nhân lọc máu chu kỳ, bệnh nhân xuất hiện độc tính thận trong vòng 2 ngày sau khi dùng thuốc. Bệnh nhân dùng 2 hoặc > 2 đợt colistin liên tiếp.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp tiến cứu can thiệp theo quy trình như sau:



Hình 1. Quy trình sử dụng colistin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Bác sĩ điền phiếu yêu cầu sử dụng colistin (OF) theo quy trình thao tác chuẩn đã thống nhất trước đó (SOP). Dược sĩ căn cứ vào SOP duyệt lại yêu cầu sử dụng colistin của bác sĩ trên bệnh nhân. Trong trường hợp phát hiện thấy bác sĩ chưa áp dụng đúng theo SOP đưa ra ý kiến phản hồi cho bác sĩ. Mỗi nội dung sai khác so với SOP được tính là 1 DRP (drug related problems - các vấn đề liên quan đến thuốc). Nếu can thiệp của dược sĩ trên các DRP phát hiện được bác sĩ chấp thuận điều chỉnh khi kê đơn thì được tính là chấp thuận can thiệp. Ngược lại, nếu không điều chỉnh khi kê đơn là không chấp thuận can thiệp.

Độc tính thận được đánh giá bằng tiêu chuẩn RIFLE [4].

2.3. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS và Microsoft Excel để thống kê và phân tích số liệu. Thống kê mô tả được thực hiện bằng phần mềm SPSS 16.0. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn được biểu diễn bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Biến định tính được biểu diễn bằng số lượt xuất hiện và tỷ lệ %.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Có tổng cộng 132 bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu được chia thành 02 nhóm: Nhóm bệnh nhân có sử dụng phiếu yêu cầu sử dụng colistin (OF) trước chỉ định (116 bệnh nhân) và nhóm bệnh nhân không có phiếu yêu cầu sử dụng colistin trước chỉ định (16 bệnh nhân).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Thông tin	Bệnh nhân có OF (n = 116) (%)	Bệnh nhân không có OF (n = 16) (%)
Giới tính (Nam)	95 (81,9)	12 (75,0)
Tuổi	68,4 ± 16,7	66,2 ± 16,4
Số ngày nằm viện	27,5 (17,0 - 49,7)	26,0 (12,2 - 49,7)
Đặc điểm nhiễm khuẩn:		
Sốc nhiễm khuẩn	27 (23,3)	9 (56,3)
Viêm phổi	101 (87,1)	12 (75,0)
Nhiễm khuẩn huyết	23 (19,8)	3 (18,8)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	7 (6,0)	2 (12,5)
Nhiễm khuẩn khác	15 (12,9)	3 (18,8)
Số chẩn đoán nhiễm khuẩn:		
Chẩn đoán 1 nhiễm khuẩn	73 (62,9)	7 (43,8)
Chẩn đoán 2 nhiễm khuẩn	30 (25,9)	5 (31,2)
Chẩn đoán 3 nhiễm khuẩn	12 (10,3)	4 (25,0)
Chẩn đoán 4 nhiễm khuẩn	1 (0,9)	0 (0,0)
CrCl < 50ml/phút trước chỉ định colistin	61 (52,6)	13 (81,3)

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi khá cao với độ tuổi trung bình trên 65 tuổi với cả 2 nhóm bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm chức năng thận với mức lọc cầu thận CrCl < 50ml/phút ở nhóm bệnh nhân có sử dụng OF và không sử dụng OF lần lượt là 52,6% và 81,3%. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán 01 loại nhiễm khuẩn và chủ yếu là viêm phổi bệnh viện chiếm tỷ lệ 87,1% và 75,0% ở nhóm có sử dụng OF và không sử dụng OF tương ứng.

3.2. Đặc điểm vi sinh trong mẫu nghiên cứu

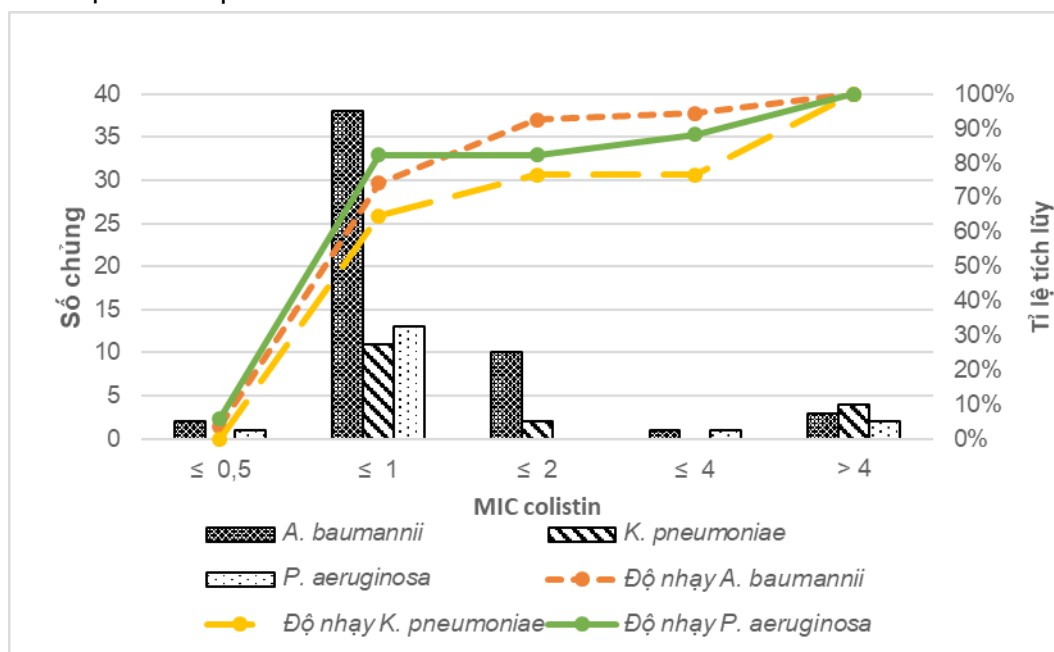
Tổng hợp kết quả phân lập vi sinh với các mẫu bệnh phẩm khác nhau được thể hiện tại Bảng 2:

Bảng 2. Đặc điểm phân lập vi sinh trong nghiên cứu

Bệnh phẩm Vi khuẩn	Đờm n = 101 (%)	Máu n = 14 (%)	Nước tiểu n = 4 (%)	Dịch n = 28 (%)	Tổng n = 147 (%)
<i>A. baumannii</i>	55 (54,4)	1 (7,1)	1 (25,0)	16 (57,1)	73 (49,6)
<i>K. pneumoniae</i>	21 (20,8)	8 (57,1)	1 (25,0)	8 (28,6)	38 (25,9)
<i>P. aeruginosa</i>	19 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,7)	22 (15,0)
Khác	6 (6,0)	5 (35,8)	2 (50,0)	1 (3,6)	14 (9,5)

Có 130/132 (98,5%) bệnh nhân được chỉ định phân lập vi khuẩn trước khi chỉ định colistin với tổng số 147 lần phân lập được vi khuẩn. Có 02 bệnh nhân chuyển từ tuyến dưới lên đã xác định được căn nguyên vi khuẩn từ tuyến trước được chỉ định colistin ngay. 03 vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* với tỷ lệ lần lượt là 49,6%, 25,9%, 15,0%. Một số vi khuẩn gram âm khác phân

lập được xác định là vi khuẩn gây bệnh chiếm 9,5% bao gồm (*E. aerogenes*, *E. coli*, *B. cepacia*...). Mức độ nhạy cảm của 03 chủng vi khuẩn *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* được thể hiện ở Hình 2.



Hình 2. Kết quả phân bố MIC colistin của một số vi khuẩn

Phương pháp xác định MIC colistin tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là phương pháp canh thang hoặc vi pha loãng, lựa chọn phương pháp nào phụ thuộc vào khả năng cung ứng hóa chất theo từng thời điểm. Đa số các chủng còn nhạy cảm với colistin, độ nhạy cảm của 03 chủng vi khuẩn *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* tính đến thời điểm khảo sát được ghi nhận lần lượt là 92,6%, 76,5%, 88,3% (Điểm gây nhạy cảm với colistin theo CLSI: MIC ≤ 2: nhạy cảm; 2 < MIC ≤ 4: trung gian; MIC > 4: đề kháng). Trong nghiên cứu ghi nhận được các chủng trung gian với colistin bao gồm: 1/54 (1,8%) chủng *A. baumannii* 1/17 (5,9%) chủng *P. aeruginosa*. Đặc biệt có sự xuất hiện kháng colistin với cả 03 chủng vi khuẩn *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* lần lượt là: 3/54 (5,5%), 4/17 (23,5%), 2/17 (11,7%).

3.3. Đặc điểm kê đơn colistin của bác sĩ

Sau khi OF được duyệt (trong 30 phút kể từ khi bác sĩ gửi cho dược sĩ), các bác sĩ căn cứ vào OF để chỉ định colistin trên bệnh nhân.

Bảng 3. Đặc điểm sử dụng colistin của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm	Bệnh nhân có OF (n = 116) (%)	Bệnh nhân không có OF (n = 16) (%)
Loại chỉ định			
Đích		109 (94,0)	16 (100,0)
Kinh nghiệm		7 (6,0)	0 (0,0)
Số ngày sử dụng colistin tĩnh		10 (6 - 16)	7,5 (2,3 - 15,8)

mạch		
Tỉ lệ BN dùng liều nạp	110 (94,8)	10 (62,5)
Liều nạp sử dụng	6,5 ± 1,5	7,3 ± 1,9
Liều duy trì trung bình	7,5 ± 2,5	7,4 ± 2,8
Tổng liều tích lũy	72 (34,5 - 109,5)	47 (24 - 85)
Tỉ lệ BN sử dụng khí dung*	65 (64,4)	6 (50,0)
Liều khí dung sử dụng*	4,2 ± 1,3	4,0 (3,3 - 4,3)
Số ngày sử dụng colistin khí dung*	3 (1 - 9)	1 (1 - 4,3)
Theo dõi creatinin huyết thanh:		
Ít nhất 1 lần/2 ngày	79 (68,1)	14 (87,5)
Theo dõi không thường xuyên	34 (29,3)	2 (12,5)
Không theo dõi	3 (2,6)	0 (0)
Theo dõi Scr muộn	31 (26,7)	3 (18,8)

*: Chỉ tính các trường hợp có chẩn đoán viêm phổi.

Colistin chủ yếu được sử dụng trong phác đồ điều trị đích khi đã có kết quả phân lập vi sinh, chiếm 94% của bệnh nhân có OF và 100% với bệnh nhân không có OF. Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng liều nạp ở nhóm có OF cao hơn nhóm không có OF là 94,8% và 62,5%. Trong 6 bệnh nhân nhóm có OF không dùng liều nạp có 03 bệnh nhân đã dùng colistin từ tuyến trước và 03 bệnh nhân chỉ sử dụng colistin đường khí dung do bác sĩ lo ngại tình trạng suy thận của bệnh nhân. Liều duy trì được sử dụng ở cả 2 nhóm khá tương đồng khoảng 7,5 MIU/ngày. Thời gian sử dụng liều tĩnh mạch ở 2 nhóm khá dao động trung vị ở nhóm có OF là 10 ngày, khoảng tứ phân vị là 6 và 16 ngày, nhóm không có OF trung vị 7,5 ngày, khoảng tứ phân vị 2,3 và 15,8 ngày. Tổng liều tích lũy của nhóm có OF cao hơn nhóm không có OF với trung vị lần lượt là 72 MIU và 47 MIU. Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng khí dung ở những bệnh nhân viêm phổi là ở nhóm có OF và không có OF lần lượt là 64,4% và 50% với mức liều ở 2 nhóm khoảng 4MIU/ngày. Các bệnh nhân được theo dõi chức năng thận khá tốt ở cả 2 nhóm bệnh nhân.

3.4. Đặc điểm duyệt phiếu OF của dược sĩ

Đặc điểm duyệt phiếu, các vấn đề liên quan đến thuốc (DRP), số lượt can thiệp và mức độ chấp thuận của bác sĩ được thể hiện tại Bảng 3.

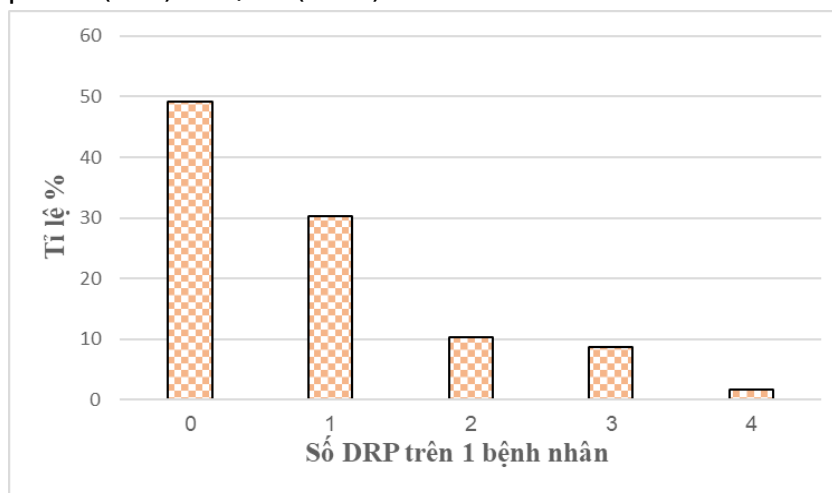
Bảng 3. Đặc điểm phát hiện DRP và can thiệp trong nghiên cứu (n = 116)

Thông tin duyệt phiếu OF	Phù hợp với SOP n (%)	Số DRP phát hiện n (%)	Số lượt can thiệp n = 96 (%)	Chấp thuận can thiệp n (%)
Chỉ định	116 (100,0)	0 (0)	0	0
Nồng độ đích (Css)	104 (89,7)	12 (10,3)	12 (12,5)	9 (75,0)
Liều nạp	92 (79,3)	24 (20,7)	24 (25,0)	21 (87,5)
Liều duy trì	96 (82,8)	20 (17,2)	20 (20,8)	16 (80,0)

Khí dung ¹	72 (71,2)	29 (25,0)	29 (30,2)	17 (58,6)
Kháng sinh dùng kèm	111 (95,7)	5 (4,3)	5 (5,2)	4 (80,0)
Liều kháng sinh dùng kèm	110 (94,8)	6 (5,2)	6 (6,3)	5 (83,3)
Tổng		96	96 (100,0)	72 (75,0)

¹: Liều khí dung được tính với cỡ mẫu là 101 bệnh nhân có nhiễm khuẩn hô hấp.

Trong quá trình duyệt phiếu yêu cầu sử dụng colistin Dược sĩ đã phát hiện 96 DRP trên tổng cộng 7 tiêu chí: Chỉ định, nồng độ đích (Css), liều nạp, liều duy trì, khí dung, kháng sinh dùng kèm và liều kháng sinh dùng kèm. Trong đó về mặt chỉ định không phát hiện DRP có sự thống nhất cao giữa bác sĩ và dược sĩ khi không phát hiện DRP nào. 100% các DRP đều được can thiệp bởi dược sĩ khi phát hiện trong quá trình duyệt phiếu tới bác sĩ. Tỷ lệ đồng thuận của bác sĩ khi được can thiệp là 75,0%. Tuy nhiên một số can thiệp bác sĩ không đồng ý với can thiệp của dược sĩ, trong đó nhiều nhất là can thiệp về chỉ định khí dung trên bệnh nhân có viêm phổi khi tỷ lệ đồng thuận của bác sĩ là 17/29 (58,6%), nồng độ đích (Css) là 9/12 (75%).



Hình 3. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện DRP trong quá trình duyệt OF

Có 57 (49,1%) bệnh nhân dược sĩ lâm sàng không phát hiện DRP và không thực hiện can thiệp. 59 (50,9%) bệnh nhân còn lại có phát hiện DRP với 1 DRP, 2 DRP, 3 DRP, 4 DRP lần lượt là 35 (30,2%), 12 (10,3%), 10 (8,6%) và 2 (1,7%).

3.5. Đặc điểm xuất hiện độc tính thận

Trong 132 bệnh nhân được theo dõi (116 bệnh nhân có OF, 16 bệnh nhân không có OF). Số bệnh nhân lọc máu trước chỉ định colistin, lọc máu chu kỳ ở 2 nhóm là 40 và 10 bệnh nhân. Ở nhóm bệnh nhân có OF số bệnh nhân sử dụng colistin dưới 2 ngày 3 bệnh nhân, số bệnh nhân sử dụng 2 đợt cách nhau dưới 14 ngày là 3 bệnh nhân, số bệnh nhân xuất hiện độc tính trong 2 ngày sử dụng là 9 bệnh nhân, nhóm không OF là 1 bệnh nhân. Như vậy nhóm có OF còn 61 bệnh nhân và nhóm không có OF còn 5 bệnh nhân. Vì số lượng bệnh nhân đáp ứng tiêu chí để đánh giá độc tính thận ở nhóm không có OF với cỡ mẫu quá nhỏ 5 bệnh nhân nên chúng tôi không đánh giá trên nhóm đối tượng này. Vậy có 61 bệnh nhân nhóm có OF thỏa mãn tiêu chí đánh giá chức năng thận.

Bảng 5. Đặc điểm gặp độc tính thận

Đặc điểm	Kết quả
Tổng số bệnh nhân gặp độc tính thận: Số lượng (%)	29 (47,5)
Mức độ R - nguy cơ, n (%)	24 (82,8)
Mức độ I - tổn thương, n (%)	5 (17,2)
Thời gian xuất hiện độc tính (ngày): Trung vị (tứ phân vị)	5 (4-8)

Tỉ lệ bệnh nhân xuất hiện độc tính thận là 47,5%. Thời gian xuất hiện độc tính có trung vị là 5 ngày, khoảng tứ phân vị là 4 đến 8 ngày. Các độc tính xuất hiện chủ yếu ở mức độ "R - nguy cơ" với tỉ lệ 82,8% còn lại là mức độ "I - tổn thương".

3.6. Đặc điểm hiệu quả điều trị và hiệu quả vi sinh

Đối chứng với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ có 104 bệnh nhân trong nhóm có OF và 12 bệnh nhân trong nhóm không có OF phù hợp để xác định hiệu quả điều trị và hiệu quả vi sinh. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6:

Bảng 6. Đặc điểm kết quả điều trị

Đặc điểm	Bệnh nhân có OF, n = 104 (%)	bệnh nhân không có OF, n = 12 (%)
Hiệu quả điều trị		
Khỏi/đỡ	57 (54,8)	5 (41,7)
Tử vong/xin về	47 (45,2)	7 (58,3)
Hiệu quả vi sinh		
Khỏi vi sinh	15 (14,4)	0 (0)
Không khỏi vi sinh	23 (22,1)	3 (25,0)
Không được cấy lại sau khi sử dụng colistin	66 (63,5)	9 (75,0)

Kết quả điều trị bệnh nhân khỏi/đỡ, giảm chiếm tỉ lệ 54,8% ở nhóm có OF và 41,7% ở nhóm không có OF, bên cạnh đó có 45,2% và 58,3% bệnh nhân ở nhóm có OF và không có OF tử vong hoặc xin về. Về hiệu quả vi sinh đa số bệnh nhân không được cấy lại vi sinh sau khi điều trị tỉ lệ lên tới 63,5% và 75,0% ở nhóm bệnh nhân có OF và không có OF. Đối với nhóm có OF tỉ lệ bệnh nhân khỏi vi sinh là 14,4%, không khỏi vi sinh là 22,1%.

4. Bàn luận

Colistin là một kháng sinh dự trữ, một trong những lựa chọn cuối cùng trong điều

trị các nhiễm trùng nặng do vi khuẩn gram âm đa kháng. Việc xây dựng hướng dẫn các quy trình quản lý sử dụng nhóm 1 cần có kế hoạch và lộ trình thực hiện theo đúng hướng dẫn của quyết định số 5631/2020/QĐ-BYT [2]. Theo đó colistin là kháng sinh nhóm 1 - nhóm cần ưu tiên quản lý phải được duyệt bằng phiếu yêu cầu sử dụng (OF) trước khi kê đơn cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 132 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu chia thành 02 nhóm: nhóm bệnh nhân có OF (n = 116) chiếm 87,9% và nhóm bệnh nhân không có OF (n = 16) bệnh nhân

chiếm 12,1%. Số lượng bệnh nhân có OF gấp 7,2 lần số lượng bệnh nhân không có OF điều này cho thấy phần lớn bác sĩ đã chú ý đến việc sử dụng OF khi chỉ định cho bệnh nhân sử dụng colistin. Việc này có ý nghĩa lớn khi chỉ định của bác sĩ được cân nhắc kỹ lưỡng và được duyệt lại bởi dược sĩ giúp chuẩn hóa, tối ưu hóa về sử dụng thuốc kháng sinh theo đúng hướng dẫn của Bộ Y tế.

Các bệnh nhân được chỉ định colistin trong nghiên cứu cơ bản đã có chẩn đoán rõ về nhiễm khuẩn, cũng như xác định vi khuẩn. Nghiên cứu đã chỉ ra phần lớn chỉ định colistin là chỉ định đích, sau khi đã xác định rõ vi khuẩn với tỉ lệ chỉ định đích ở nhóm bệnh nhân có OF là 94% và nhóm không có OF là 100%. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán với một loại nhiễm khuẩn và chủ yếu là viêm phổi bệnh viện chiếm tỉ lệ 87,1% và 75% ở nhóm có OF và không có OF. Việc hoàn thiện phiếu yêu cầu sử dụng colistin đã giúp xác định được rõ chức năng thận ban đầu của bệnh nhân bằng việc tính độ thanh thải creatinin (CrCl) theo công thức Cockcroft - Gault của toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu trước khi sử dụng colistin. So với kết quả nghiên cứu năm 2018 tại bệnh viện thì đã có thay đổi đáng kể về việc chú ý chức năng thận ban đầu của bệnh nhân của bác sĩ khi chỉ định colistin [3]. Hơn nữa trong nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỉ lệ bệnh nhân có mức lọc cầu thận ban đầu trước chỉ định colistin $CrCl < 50$ ml/phút khá cao ở nhóm có OF là 52,6% và nhóm không có OF là 81,3%. Điều này cho thấy việc cá thể hóa chế độ liều cho bệnh nhân là cần thiết. Việc xác định được CrCl ban đầu có ý nghĩa vô cùng quan trọng để xác định được liều duy trì khi sử dụng colistin theo công thức Garonzik hay theo đồng thuận quốc tế về polymycin [5, 9].

Có 130/132 (98,5%) bệnh nhân có chỉ định xác định vi sinh trước chỉ định colistin với 147 lần phân lập được vi khuẩn. 2 bệnh nhân không có chỉ định xác định vi sinh là bệnh nhân chuyển từ tuyến dưới lên đã dùng colistin do có kết quả vi sinh trước đó. Các chủng phân lập được trong nghiên cứu chủ yếu là gram âm trong đó 3 vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* với tỉ lệ lần lượt là 49,6%, 25,9%, 15,0%. Tỉ lệ này có sự khác biệt so với kết quả khảo sát năm 2018 là 33,8%, 19,3% và 17,2%, tuy có khác biệt về đối tượng nghiên cứu và thời điểm nghiên cứu [3]. Nghiên cứu cũng ghi nhận tỉ lệ đề kháng đối với colistin cao hơn so với năm 2018 cụ thể tỉ lệ nhạy cảm của *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* trong nghiên cứu là 92,6%, 76,5% và 88,3%, trong khi năm 2018 tỉ lệ nhạy cảm của 3 vi khuẩn trên lần lượt là 98,6%, 95,7% và 100,0%. Điều này cho thấy sự đề kháng của vi khuẩn ở các khoa hồi sức là cao hơn so với mặt bằng chung ở Bệnh viện. Đặc biệt đối với trực khuẩn mủ xanh trong năm 2018 không ghi nhận đề kháng, tuy nhiên trong nghiên cứu ghi nhận 2/17 trường hợp chiếm tỉ lệ 11,7%. Sự gia tăng đề kháng đối với colistin càng cho thấy vai trò quan trọng trong việc quản lý sử dụng kháng sinh này càng trở nên cần thiết, khi các kháng sinh điều trị gram âm đa kháng ngày càng hạn hẹp.

Việc áp dụng quy trình thao tác chuẩn (SOP) trong việc sử dụng colistin tại 2 Khoa Hồi sức A12 và A4-C làm tăng tính thống nhất trong sử dụng kháng sinh này đồng thời nâng cao sự tuân thủ về chỉ định và cách dùng của bác sĩ đối với kháng sinh colistin trên bệnh nhân. Mặt khác, việc duyệt phiếu OF nâng cao việc quản lý, giám sát sử dụng colistin của khoa Dược và tối ưu hóa khi lựa chọn kháng sinh này trong điều trị. Trong giai đoạn triển khai

nghiên cứu 100% phiếu OF được duyệt bởi dược sĩ lâm sàng và được phản hồi đúng trong thời gian quy định. Điều này cho thấy dược sĩ lâm sàng đảm bảo được việc duyệt phiếu và việc trao đổi giữa bác sĩ và dược sĩ liên tục, không bị ngắt quãng. Trong 116 bệnh nhân sử dụng phiếu OF có 57 (49,1%) bệnh nhân trong quá trình duyệt phiếu dược sĩ không phát hiện DRP và không thực hiện can thiệp. Có 59 (50,9%) bệnh nhân có phát hiện DRP phần lớn phát hiện 1 DRP trong phiếu yêu cầu, tuy nhiên vẫn có 2 trường hợp phát hiện tới 4 DRP trong quá trình duyệt phiếu OF. Nghiên cứu ghi nhận số DRP giảm dần theo thời gian, lý do có thể ban đầu bác sĩ chưa quen với việc viết phiếu OF và chịu sự kiểm soát của dược sĩ trong quá trình duyệt phiếu. Tuy nhiên, việc điền phiếu OF đã làm thay đổi đáng kể về thái độ kê đơn colistin của bác sĩ. Trong 7 tiêu chí duyệt phiếu OF, chỉ tiêu về chỉ định không ghi nhận DRP, điều này cho thấy khi chỉ định colistin bác sĩ đã cân nhắc rất kỹ trước khi quyết định và có sự đồng thuận cao khi dược sĩ duyệt tiêu chí này. Đối với tiêu chí nồng độ đích (Css), trong quy trình có áp dụng 03 chế độ liều với nồng độ đích tương ứng $Css = 1; 1,5$ và 2 cho các nhiễm khuẩn khác nhau. Phần lớn bác sĩ đã tuân thủ SOP với tỉ lệ 89,7%, có 12 DRP được phát hiện trong tiêu chí này được can thiệp và tỉ lệ chấp thuận là 9/12 DRP, 3 trường hợp bác sĩ không chấp thuận can thiệp liên quan đến lựa chọn $Css = 1,5$ khi chỉ định cho bệnh nhân viêm phổi. Có 24 DRP liều nạp được can thiệp với tỉ lệ chấp thuận 100% với liều trung bình $6,5 \pm 1,5$ (MIU). Việc áp dụng chế độ liều nạp với colistin có ý nghĩa rất lớn trong việc nhanh chóng đạt được nồng độ điều trị đặc biệt đối với colistin một kháng sinh có cơ chế dược động học phức tạp [6]. Tỉ lệ sử dụng liều nạp ở nhóm có OF là 94,8% và 62,5% ở nhóm không có OF. Trong đó đối với

nhóm có OF có 6 bệnh nhân không áp dụng chế độ liều nạp có 03 bệnh nhân đã sử dụng colistin từ tuyến dưới và 03 bệnh nhân chỉ áp dụng chế độ khí dung do lo ngại độc tính trên bệnh nhân đang có suy thận cấp, ở nhóm không có OF có 06 bệnh nhân không áp dụng chế độ liều nạp, trong đó 01 bệnh nhân chuyển từ tuyến dưới và 05 bệnh nhân không rõ lý do. Điều này cho thấy vai trò của dược sĩ đã thay đổi đáng kể về việc áp dụng chế độ liều nạp cho bệnh nhân. Kết quả này càng được chứng minh rõ ràng hơn khi so sánh với kết quả khảo sát sử dụng colistin năm 2018 tại bệnh viện khi chỉ có 32,7% bệnh nhân sử dụng liều nạp [3]. Về liều duy trì, phần lớn các bệnh nhân được áp dụng đúng chế độ liều theo SOP, có 20 DRP được phát hiện và can thiệp với tỉ lệ đồng ý của bác sĩ là 80%. Thời gian sử dụng colistin khá dao động với trung vị 10 ngày đối với nhóm OF và 7,5 ngày với nhóm không có OF với mức liều trung bình lần lượt là 6,5MIU, 7,3MIU/ngày ở 2 nhóm nghiên cứu. Mức liều này nhìn chung cao hơn so với kết quả khảo sát năm 2018 là 4,4MIU/ngày. Qua đó cho thấy bác sĩ đã mạnh tay hơn và yên tâm hơn khi được thống nhất sử dụng quy trình với sự hỗ trợ của dược sĩ. Trong nghiên cứu ghi nhận nhiều nhất là DRP về khí dung đối với những bệnh nhân có chẩn đoán nhiễm khuẩn hô hấp với 29 DRP và tỉ lệ chấp thuận của bác sĩ là 17/29 (58,6%). Mặc dù trong SOP khuyến cáo nên sử dụng khí dung cho tất cả các bệnh nhân có viêm phổi tuy nhiên, trong quá trình can thiệp các bác sĩ không hoàn toàn đồng ý với khuyến cáo này và cho rằng chỉ nên áp dụng khí dung đối với bệnh nhân đang thở máy. Việc sử dụng colistin đường khí dung nhìn chung vẫn còn chưa thống nhất ở các y văn mặc dù có khuyến cáo nên sử dụng khí dung ở những bệnh nhân có chẩn đoán viêm phổi do *Pseudomonas aeruginosa* ở

bệnh nhân bị xơ nang [8, 9]. Theo SOP không khuyến cáo chỉ sử dụng colistin đường khí dung, tuy nhiên trong nghiên cứu vẫn ghi nhận 3 trường hợp bác sĩ chỉ sử dụng colistin đường khí dung do lo ngại độc tính trên thận của thuốc trên bệnh nhân có nền suy thận. Tuy nhiên nghiên cứu cũng chỉ ra tỉ lệ bệnh nhân sử dụng colistin đường khí dung cho bệnh nhân có chẩn đoán viêm phổi cao hơn so với kết quả nghiên cứu năm 2018 lần lượt là 64,4%, 50% (nhóm OF, không có OF) và 21,5%. Một chú ý quan trọng khác khi chỉ định kháng sinh colistin là không sử dụng đơn độc kháng sinh này mà phải phối hợp với một kháng sinh khác [1]. Trong phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu, tỉ lệ sử dụng kháng sinh dùng kèm được tuân thủ tốt, với kháng sinh được lựa chọn phối hợp chủ yếu là nhóm carbapenem.

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận là 29/61 (47,5%). Kết quả này cao hơn khi so sánh với kết quả khảo sát năm 2018 với tỉ lệ xuất hiện độc tính là 31,6%. Điều này có thể giải thích là do năm 2018 khảo sát trên toàn bộ đối tượng bệnh nhân nội trú sử dụng colistin của toàn viện, ở nghiên cứu này chỉ nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân ở hai khoa hồi sức. Với đặc điểm bệnh nhân ở khoa hồi sức nhìn chung có nền bệnh nặng hơn so với toàn viện. Mặt khác tuy tỉ lệ độc tính ghi nhận cao hơn so với năm 2018 nhưng tỉ lệ gặp độc tính chủ yếu ở mức độ R - nguy cơ với tỉ lệ 82,8%, 17,2% xuất hiện độc tính ở mức độ I - tổn thương và không ghi nhận ở mức độ F - suy thận, trong khi tỉ lệ xuất hiện độc tính năm 2018 các mức R, I và F lần lượt là 38,7%, 29,0 và 32,3%. Kết quả này có thể do tác động của việc áp dụng SOP theo dõi chức năng thận thường xuyên bằng xét nghiệm creatinine huyết thanh (Scr) ít nhất 1 lần/2 ngày với tỉ lệ tuân thủ 68,1% và có theo

dõi nhưng không thường xuyên là 29,3%. Ở nhóm không sử dụng OF tỉ lệ theo dõi chức năng thận cũng được bác sĩ chú ý với tỉ lệ cao 87,5% tuân thủ SOP. Có 26,7% bệnh nhân có OF và 18,8% ở nhóm không có OF được theo dõi creatinine huyết thanh sau khi đã kết thúc sử dụng colistin điều này có thể giúp phát hiện những trường hợp xuất hiện độc tính muộn khi sử dụng colistin.

Kết quả phân tích hiệu quả điều trị cho thấy tỉ lệ bệnh nhân khỏi/đỡ giảm trong cả đợt điều trị là 54,8% ở nhóm có OF và 41,7% ở nhóm không có OF. Kết quả này thấp hơn so với kết quả khảo sát năm 2018 khi tỷ lệ khỏi/đỡ là 63,3% điều này có thể do đặc điểm bệnh nhân nặng ở khối bệnh nhân hồi sức. Bên cạnh đó việc đánh giá hiệu quả vi sinh sau điều trị còn chưa được các bác sĩ chú ý với tỉ lệ 63,5% và 75,0% ở nhóm có OF và không có OF.

Nhìn chung trong quá trình triển khai nghiên cứu đa số các bác sĩ đã thực hiện tốt quy trình đã thống nhất. Tuy nhiên về mặt thời gian vẫn còn một số phiếu yêu cầu sử dụng colistin gửi đến dược sĩ duyệt bị muộn. Dù đây là một tiêu chí quan trọng trong quá trình duyệt phiếu OF. Tuy nhiên, việc áp dụng SOP thực hiện tại 2 khoa hồi sức đã làm thay đổi đáng kể hành vi kê đơn của bác sĩ ngay cả đối với bệnh nhân không gửi phiếu OF. Để tiếp tục hoàn thiện hơn quy trình sử dụng colistin tại Bệnh viện cần ứng dụng công nghệ thông tin trong quá trình hoàn thiện, gửi phiếu OF và giúp dược sĩ thuận tiện trong quá trình duyệt thuốc.

5. Kết luận

Với đặc điểm là bệnh viện tuyến cuối, các bệnh nhân tại khối hồi sức tích cực Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh nhân nặng đến rất nặng, tỉ lệ nhiễm vi khuẩn bệnh viện đa kháng cao. Việc áp dụng hoạt động duyệt OF colistin trên

nhóm bệnh này của dược sĩ đã giúp chuẩn hóa và tối ưu hóa việc sử dụng colistin thông qua các can thiệp trực tiếp khi dược sĩ phát hiện DRP trong quá trình duyệt phiếu OF theo quy trình thống nhất. Qua đó làm thay đổi đáng kể thái độ kê đơn của bác sĩ khi chỉ định kháng sinh colistin. Việc phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng còn làm nâng cao sự chú ý của bác sĩ về sự an toàn cũng như hiệu quả khi sử dụng colistin trên bệnh nhân hồi sức tích cực.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, 708/2015/QĐ-BYT.
2. Bộ Y tế (2020) *Quyết định về việc ban hành tài liệu "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện"*. Bộ Y tế, 5631/2020/QĐ-BYT.
3. Nguyễn Đức Trung và cộng sự (2019) *Phân tích thực trạng sử dụng colistin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 14, trang 30-36.
4. Lopes, José António and Jorge, Sofia (2012) *The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review*. Clinical Kidney Journal 6(1): 8-14.
5. Nation, Roger L et al (2017) *Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients*. Clinical infectious diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America 64(5): 565-571.
6. Plachouras D et al (2009) *Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 53(8): 3430-3436.
7. Sader HS et al (2014) *Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011)*. Diagn Microbiol Infect Dis 78(4): 443-448.
8. Solé-Lleonart C et al (2016) *Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: A call for international guidelines*. Clin Microbiol Infect 22(4): 359-364.
9. Tsuji BT et al (2019) *International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the american college of clinical pharmacy (ACCP), european society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of america (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)* 39(1): 10-39.