

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



LƯU QUANG HUY

**PHÂN TÍCH VIỆC HIỆU CHỈNH LIỀU
KHÁNG SINH CHO BỆNH NHÂN SUY THẬN
TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

LƯU QUANG HUY

**PHÂN TÍCH VIỆC HIỆU CHỈNH LIỀU
KHÁNG SINH CHO BỆNH NHÂN SUY THẬN
TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH DƯỢC LÝ – DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: 8720205

**Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh
TS. Cẩn Tuyết Nga**

HÀ NỘI 2018

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình hoàn thành luận văn này tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy, cô, anh, chị và các bạn.

Tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn chân thành tới:

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh – giảng viên bộ môn Dược lực trường Đại học Dược Hà Nội, phó giám đốc trung tâm DI & ADR Quốc gia, người thầy kính mến đã hướng dẫn tận tình, truyền đạt cho tôi những kiến thức quý giá và cho tôi những nhận xét sâu sắc.

TS. Cẩn Tuyết Nga – phó trưởng khoa Dược bệnh viện Bạch Mai, người đã hỗ trợ nhiệt tình để tôi hoàn thành được đề tài này.

DS. Nguyễn Mai Hoa – chuyên viên trung tâm DI & ADR Quốc gia – người chị đã quan tâm và chỉ bảo tôi từ những ngày đầu thực hiện đề tài.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới ThS. Nguyễn Thu Minh, ThS. Đỗ Thị Hồng Gấm, ThS. Bùi Thị Ngọc Thực và các dược sĩ trong đơn vị Dược lâm sàng và thông tin thuốc - khoa Dược - bệnh viện Bạch Mai đã luôn giúp đỡ và tạo điều kiện để tôi hoàn thành đề tài này.

Cuối cùng, tôi xin dành những lời yêu thương nhất để bày tỏ lòng biết ơn tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn sát cánh, động viên tôi những lúc khó khăn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Học viên

Lưu Quang Huy

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN

DANH MỤC KÍ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	2
1.1. Đại cương về suy thận.....	2
<i>1.1.1. Khái niệm về suy thận.....</i>	2
<i>1.1.2. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng thận đến các quá trình dược động học</i>	4
1.2. Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân suy thận	7
<i>1.2.1. Nguyên tắc lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân suy thận</i>	7
<i>1.2.2. Dược động học và dược lực học kháng sinh ở bệnh nhân suy thận</i>	8
1.3. Hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận.....	9
<i>1.3.1. Nguyên tắc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận.....</i>	9
<i>1.3.2. Đánh giá chức năng thận.....</i>	10
<i>1.3.2. Các phương pháp cụ thể để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận</i>	13
1.4. Tổng quan các nghiên cứu đã thực hiện.....	14
1.5. Vài nét về địa điểm nghiên cứu.....	16
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	18
2.1. Đối tượng nghiên cứu	18

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	18
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	18
2.2. Phương pháp nghiên cứu	18
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	18
2.2.2. Các tiêu chí đánh giá.....	19
2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	20
2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	21
2.3. Xử lý số liệu	22
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	24
3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	24
3.1.1. Kết quả sàng lọc bệnh án	24
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	25
3.1.3. Đặc điểm về khoa, trung tâm điều trị.....	27
3.2. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận.....	28
3.2.1. Tỷ lệ các loại kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân suy thận	28
3.2.2. Tỷ lệ các lượt kê không được hiệu chỉnh liều phù hợp	30
3.2.3. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều của từng kháng sinh.....	31
3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp.....	34
3.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G1.....	34

<i>3.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G2.....</i>	<i>37</i>
<i>3.3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G3.....</i>	<i>40</i>
Chương 4. BÀN LUẬN.....	43
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	54
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC KÍ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

AUC	Diện tích dưới đường cong
BA	Bệnh án
CKD	Bệnh suy thận mạn
CG	Phương trình Cockcroft - Gault
CICr	Độ thanh thải creatinin
CKD - EPI	Phương trình CKD-Epidemiology Collaboration
ĐDH	Dược động học
ESRD	Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối
FDA	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
GFR	Mức lọc cầu thận
HCL	Hiệu chỉnh liều
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives
ICU	Khoa hồi sức tích cực
KS	Kháng sinh
MDRD	Phương trình Modification of Diet in Renal Disease
MIC	Nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn
MLCT	Mức lọc cầu thận
PK	Pharmacokinetic
PD	Pharmacodynamic
RIFLE	Risk, Injury, and Failure with the outcome classes Loss and End-stage kidney disease
SCr	Nồng độ creatinin huyết tương

DANH MỤC BẢNG

BẢNG	TÊN BẢNG	TRANG
Bảng 1.1.	Chẩn đoán CKD theo phân loại GFR và albumin niệu	2
Bảng 1.2	Phân loại suy thận cấp theo KDIGO 2012	3
Bảng 1.3	Các tiêu chuẩn RIFLE và AKIN trong chẩn đoán và phân loại AKI	4
Bảng 1.4	Các phương trình ước lượng các thông số đánh giá chức năng thận	11
Bảng 2.1	Các giai đoạn của suy thận theo phân loại của KDIGO 2012	19
Bảng 3.1	Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu	26
Bảng 3.2	Tỷ lệ bệnh án theo khoa, trung tâm điều trị	27
Bảng 3.3.	Số lượng và tỷ lệ lượt kê của các loại kháng sinh	28
Bảng 3.4	Số lượt kê được hiệu chỉnh liều không phù hợp	30
Bảng 3.5	Số lượt kê hiệu chỉnh liều không phù hợp của từng kháng sinh	32
Bảng 3.6	Đặc điểm hiệu chỉnh liều không phù hợp của levofloxacin và imipenem	33
Bảng 3.7	Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G1	35
Bảng 3.8	Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G2	38
Bảng 3.9	Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G3	41

DANH MỤC HÌNH

HÌNH	TÊN HÌNH	TRANG
Hình 3.1	Kết quả sàng lọc bệnh án	24

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận là một vấn đề sức khỏe quan trọng và gây tốn kém trong thực hành lâm sàng [35]. Đối tượng bệnh nhân suy thận cần được đặc biệt lưu ý do việc sử dụng thuốc, với liều lượng không được hiệu chỉnh phù hợp trên những bệnh nhân này có thể gây ra độc tính hoặc làm giảm hiệu quả điều trị. Ngược lại, hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp sẽ giúp tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm thiểu độc tính và chi phí điều trị [17]. Các nghiên cứu hồi cứu tiến hành tại một số nước trên thế giới đều cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân suy thận không được hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp lên đến hơn 50%. Trong đó, kháng sinh là nhóm thuốc có tần suất không được hiệu chỉnh liều phù hợp cao nhất [8], [11], [18]. Điều này dấy lên quan ngại, do sử dụng kháng sinh là một trong những nguyên nhân phổ biến gây ra các biến cố bất lợi cho bệnh nhân [20]. Trong khi đó, các biến cố bất lợi này có thể phòng tránh được nếu bệnh nhân sử dụng các kháng sinh đã được hiệu chỉnh liều tùy theo chức năng thận [23]. Kháng sinh là nhóm thuốc được sử dụng rất phổ biến trong điều trị, đặc biệt ở một bệnh viện tuyến cuối như Bệnh viện Bạch Mai, nơi có số lượng bệnh nhân rất lớn cùng nhiều chuyên khoa điều trị. Trên cơ sở đó, đề tài “**Phân tích việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại bệnh viện Bạch Mai**” được thực hiện với hai mục tiêu :

- 1. Đánh giá việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại bệnh viện Bạch Mai*
- 2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp trong mẫu nghiên cứu*

Chúng tôi hy vọng kết quả đề tài này có thể phản ánh được những đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai, từ đó, đưa ra những đề xuất nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và an toàn cho bệnh nhân trong thực hành lâm sàng.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về suy thận

1.1.1. Khái niệm về suy thận

Suy thận mạn (CKD) được định nghĩa là những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, tồn tại từ 3 tháng trở lên và gây ảnh hưởng đến sức khỏe. Theo hướng dẫn của Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (KDOQI) năm 2012, suy thận mạn được phân loại dựa theo nguyên nhân, mức lọc cầu thận (GFR) (G1-G5) và albumin niệu (A1-A3) như trong bảng 1.1. Trong đó, phần màu xanh thể hiện nguy cơ suy thận thấp, nếu không có dấu hiệu nào khác thì bệnh nhân không bị CKD; phần màu vàng thể hiện nguy cơ trung bình; phần màu cam thể hiện nguy cơ cao và phần màu đỏ thể hiện nguy cơ rất cao [24].

Bảng 1.1. Chẩn đoán CKD theo phân loại GFR và albumin niệu

				Phân loại theo albumin niệu		
				A1	A2	A3
				Bình thường hoặc tăng nhẹ	Tăng trung bình	Tăng nặng
				< 30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
Phân loại theo GFR(ml/ph/1.73m ²)	G1	Bình thường hoặc cao	≥ 90			
	G2	Suy giảm nhẹ	60-89			
	G3a	Suy giảm nhẹ tới trung bình	45-59			
	G3b	Suy giảm trung bình tới nặng	30-44			
	G4	Suy giảm nặng	15-29			
	G5	Suy thận	<15			

Suy thận cấp (AKI) là một hội chứng được biểu hiện bằng sự giảm nhanh và đột ngột của mức lọc cầu thận với thể tích nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ kéo dài trên 6 giờ và có nồng độ creatinin huyết thanh tăng thêm 0,5 mg/dl (44µg/l) hoặc tăng trên 50% so với giá trị ban đầu (trên 130µg/l) ở người trước đó có chức năng thận bình thường [36]. Suy thận cấp được chia thành các giai đoạn dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) và lượng nước tiểu theo phân loại của KDIGO (2012) được trình bày trong bảng 1.2.

Bảng 1.2. Phân loại suy thận cấp theo KDIGO 2012

Giai đoạn	SCr	Lượng nước tiểu
Giai đoạn 1	1,5-1,9 lần so với mức nền hoặc tăng $\geq 0,3$ mg/dL	<0,5 ml/kg/h trong 6-12h
Giai đoạn 2	2,0-2,9 lần so với mức nền	<0,5 ml/kg/h trong ≥ 12 h
Giai đoạn 3	3,0 lần so với mức nền hoặc tăng $\geq 4,0$ mg/dL hoặc bắt đầu phải thay thế thận, ở bệnh nhân <18 tuổi, eGFR <35 ml/phút/1,73 m ²	<0,3 ml/kg/h trong ≥ 24 h hoặc vô niệu trong ≥ 12 h

Trước đó, năm 2006, Lameire và cộng sự đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp (suy thận cấp) áp dụng trong các đơn vị cấp cứu, viết tắt là RIFLE (Risk, Injury, and Failure with the outcome classes Loss and End-stage kidney disease). Tiêu chuẩn này được ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative group) khuyến cáo áp dụng. Tiêu chuẩn RIFLE có ưu điểm giúp cho chẩn đoán sớm ngay từ khi xuất hiện nguy cơ suy thận cấp hoặc ở giai đoạn sớm tổn thương thận cấp, tương đối đơn giản và dễ áp dụng [5],[49]. Tiêu chuẩn RIFLE không áp dụng cho bệnh nhân đã có bệnh thận mạn tính và những bệnh nhân đã dùng thuốc lợi tiểu trước đó. Các tiêu chí RIFLE sau đó được sửa đổi bởi Acute Kidney Injury Network (AKIN), trong đó, bổ sung thêm mức tăng creatinin

huyết thanh tuyệt đối lên 0,3 mg/dL trong định nghĩa AKI, rút ngắn thời gian tăng nồng độ creatinin huyết thanh từ 7 ngày đến không quá 48 giờ và loại bỏ hai tiêu chí về hậu quả [31]. Các tiêu chuẩn RIFLE và AKIN trong chẩn đoán và phân loại AKI được thể hiện trong bảng 1.3.

Bảng 1.3. Các tiêu chuẩn RIFLE và AKIN trong chẩn đoán và phân loại AKI

RIFLE		Lượng nước tiểu	AKIN	
Nhóm	SCr		Giai đoạn	SCr
Nguy cơ	Tăng SCr trên 1,5 lần hoặc GFR giảm >25% trong vòng 7 ngày	Lượng nước tiểu <0,5 ml/kg/h trong >6h	Giai đoạn 1	Tăng SCr \geq 0,3 mg/dL hoặc tăng SCr >150-200% trong vòng 48h
Tổn thương thận cấp	Tăng SCr trên 2 lần hoặc GFR giảm >50%	Lượng nước tiểu <0,5ml/kg/h trong >12h	Giai đoạn 2	Tăng SCr > 200-300%
Suy thận cấp	Tăng SCr trên 3 lần, hoặc SCr> 4mg/dl (355 μ mol/l) hoặc GFR giảm >75%	Lượng nước tiểu <0,3ml/kg/h trong >12h hoặc vô niệu >12h	Giai đoạn 3	Tăng SCr>300% hoặc SCr>4 mg/dl kèm theo tăng đột ngột trên 0,5 mg/dL hoặc có thay thế thận
Thận mất chức năng	Cần thay thế thận >4 tuần			
Suy thận cấp	Cần thay thế thận>3 tháng			

1.1.2. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng thận đến các quá trình dược động học

Thận là cơ quan thải trừ thuốc quan trọng của cơ thể. Phần lớn các thuốc được đào thải qua thận ở dạng không đổi hoặc ở dạng đã chuyển hóa. Cần lưu ý rằng, suy giảm chức năng thận không chỉ làm thay đổi sự bài xuất thuốc qua thận mà còn ảnh hưởng đến cả các quá trình hấp thu, phân bố và chuyển hóa của thuốc trong cơ thể [50].

Hấp thu thuốc

Suy giảm chức năng thận dẫn đến ứ trệ tuần hoàn và cơ thể bị phù làm giảm gradient nồng độ của thuốc tại vị trí tiêm. Điều đó ảnh hưởng tới hấp thu của thuốc sử dụng theo đường tiêm bắp và tiêm dưới da [1]

Với các thuốc dùng qua đường uống, hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa thường không được nghiên cứu chi tiết ở bệnh nhân suy thận. Trong các nghiên cứu dược động học lâm sàng, tốc độ và mức độ hấp thu được đánh giá qua thời gian (T_{max}) thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}). T_{max} tăng nhẹ khi dùng một số thuốc theo đường uống cho bệnh nhân suy thận nặng. Tuy nhiên, điều này không đúng với tất cả các loại thuốc và hậu quả lâm sàng trong hầu hết các trường hợp là không đáng kể. T_{max} tăng ở những bệnh nhân này có thể là do việc chậm tháo rỗng dạ dày hoặc chỉ đơn giản do thời gian bán thải của thuốc bị kéo dài [50].

Phân bố thuốc

Việc xác định thể tích phân bố rất quan trọng trong những trường hợp cần sử dụng liều nạp cho bệnh nhân để nhanh chóng đạt được nồng độ điều trị trong huyết thanh. Thể tích phân bố của một số thuốc tăng đáng kể ở những bệnh nhân suy thận. Nguyên nhân của tình trạng này có thể do ứ dịch, giảm nồng độ protein huyết tương hoặc thay đổi liên kết của thuốc với mô. Trong khi đó, thể tích phân bố của một số thuốc như digoxin, pindolol, ethambutol lại giảm ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, có thể là do thuốc giảm liên kết với các mô [50].

Tỷ lệ liên kết của nhiều thuốc có bản chất acid với protein huyết tương giảm ở bệnh nhân suy thận do giảm nồng độ albumin trong huyết tương, do tích lũy các chất nội sinh gây ra cạnh tranh với thuốc tại vị trí liên kết trên phân tử albumin hoặc do thay đổi cấu trúc vị trí liên kết. Các thuốc có bản chất base có tỷ lệ liên kết với protein thường không bị ảnh hưởng khi sử dụng cho bệnh nhân

suy thận. Tuy nhiên, một số thuốc có thể tăng tỷ lệ liên kết với protein (ví dụ: bepridil, disopyramid) do alpha-1-acid glycoprotein tăng nhiều trong những trường hợp ghép thận hoặc bệnh nhân lọc máu [50].

Chuyển hóa thuốc

Một số nghiên cứu đã cho thấy suy giảm chức năng thận có thể ảnh hưởng tới cả các enzym chuyển hóa thuốc. Dowling và cộng sự đã sử dụng test thở erythromycin (erythromycin breath test – EBT) để đánh giá hoạt động của CYP3A ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD). Kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt tính của CYP3A ở bệnh nhân ESRD thấp hơn 28% so với bệnh nhân khỏe mạnh cùng độ tuổi, mặc dù các bệnh nhân này đã được lọc máu đầy đủ [12]. Dreisbach và cộng sự sử dụng phương pháp định lượng, xác định tỷ lệ nồng độ warfarin S/R để đánh giá hoạt tính của CYP2C9 cũng trên bệnh nhân ESRD. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, hoạt động của CYP2C9 ở những bệnh nhân này bị suy giảm nhiều hơn so với các enzym chuyển hóa warfarin khác [14].

Thải trừ thuốc

Thải trừ thuốc qua thận phụ thuộc vào quá trình lọc qua cầu thận, bài tiết qua ống thận và tái hấp thu. Khi chức năng lọc qua cầu thận bị suy giảm do suy thận, độ thanh thải của các thuốc thải trừ chủ yếu theo cơ chế này sẽ giảm và làm kéo dài thời gian bán thải của thuốc trong máu. Sự bài tiết của các thuốc được thải trừ qua hệ thống vận chuyển tích cực ở ống thận cũng bị giảm đi khi độ thanh thải creatinin giảm [9].

Suy thận có ảnh hưởng lớn đến các thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính, đặc biệt ở một số thuốc có độc tính cao và có khoảng điều trị hẹp như kháng sinh aminoglycosid, vancomycin. Suy giảm chức năng thận dẫn đến làm giảm hệ số thanh thải của thuốc, gây tích lũy, kéo dài $t_{1/2}$, dẫn tới làm tăng tác dụng và độc tính của thuốc [50]. Thực tế cho thấy chỉ những thuốc bài xuất qua

thận trên 50% ở dạng còn hoạt tính mới có $t_{1/2}$ tăng rõ rệt khi mức lọc cầu thận < 30ml/phút. Những thuốc bị chuyển hóa gần như 100% qua gan lại có $t_{1/2}$ gần như không đổi ở bệnh nhân suy thận [1], [4]

1.2. Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân suy thận

1.2.1. Nguyên tắc lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

Nhiễm khuẩn là một trong những nguyên nhân chính làm nặng thêm tình trạng bệnh và gây tử vong ở những bệnh nhân có bệnh thận [30]. Mặt khác, lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân suy thận cần cân nhắc đến khả năng gây độc tính của thuốc và cả những chất chuyển hóa của thuốc trong huyết thanh. Những tác dụng không mong muốn ít khi gặp ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường lại có thể xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân suy thận. Ví dụ, co giật do tích lũy kháng sinh beta-lactam hiếm xảy ra ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường nhưng có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận khi sử dụng ở liều cao [9].

Việc lựa chọn kháng sinh trước hết cần dựa vào độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh với kháng sinh, vị trí nhiễm khuẩn và cơ địa bệnh nhân. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận, nên ưu tiên những kháng sinh có động học không bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy thận. Đó là những kháng sinh được đào thải chủ yếu qua gan như kháng sinh macrolid, doxycyclin. Hay có thể lựa chọn những kháng sinh có $t_{1/2}$ ít kéo dài trong trường hợp suy thận như perfloxacin, ciprofloxacin. Ngược lại, cần tránh sử dụng những kháng sinh có độc tính cao trên thận như kháng sinh aminoglycosid hoặc vancomycin. Nếu bắt buộc sử dụng, cần tôn trọng nguyên tắc hiệu chỉnh liều và tốt nhất, nồng độ thuốc trong máu nên được giám sát chặt chẽ [2].

1.2.2. Dược động học và dược lực học kháng sinh ở bệnh nhân suy thận

Việc áp dụng các nguyên lý dược động học, dược lực học giúp tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu những ảnh hưởng bất lợi của kháng sinh. Đặc biệt, thông tin về dược động học và dược lực học kháng sinh còn là cơ sở cho việc hiệu chỉnh liều phù hợp cho những bệnh nhân suy thận trên lâm sàng [15].

Kháng sinh nhóm aminoglycosid

Việc sử dụng các kháng sinh aminoglycosid cho bệnh nhân suy thận khá phức tạp do sự thay đổi các thông số dược động học. Cụ thể, do giảm độ thanh thải và kéo dài thời gian bán thải của aminoglycosid ở những bệnh nhân suy thận dẫn tới khó đạt được mục tiêu dược lực học. Nếu chọn liều thuốc để đạt C_{max} cao sẽ dẫn tới kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc tăng cao trong huyết tương và làm tăng độc tính. Trái lại, nếu chọn liều để nồng độ đỉnh thấp để tránh độc tính, lại gây ra thất bại điều trị do aminoglycosid là kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Nồng độ đỉnh thấp cũng làm hạn chế hiệu quả hậu kháng sinh. Ngoài ra, khi chọn mục tiêu nồng độ đỉnh thấp, có thể làm gia tăng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn. Vì vậy, khi lựa chọn liều cho bệnh nhân suy thận, các bác sĩ điều trị cần cân nhắc giữa mức độ nặng của nhiễm khuẩn và chức năng thận của bệnh nhân để tránh độc tính. Liều sử dụng aminoglycosid cho bệnh nhân suy thận nên được cá thể hóa, kết hợp với giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết thanh, tình trạng lâm sàng và các dấu hiệu độc tính có thể xảy ra [15].

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon

Tương tự như kháng sinh aminoglycosid, fluoroquinolon cũng là nhóm kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu cho thấy việc đạt tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc tự do trong máu trên MIC (fAUC/MIC) cho hiệu quả lâm sàng tốt hơn tỷ lệ nồng độ đỉnh trên MIC (C_{max}/MIC). Hầu hết các kháng sinh fluoroquinolon, ngoài trừ moxifloxacin,

đều thải trừ qua thận và cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận. Để tối ưu hóa dược lực học, nên kéo dài khoảng cách đưa liều hơn là giảm liều khi hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận có sử dụng kháng sinh nhóm này. Trong trường hợp áp dụng phương pháp giảm liều duy trì, nên sử dụng thêm liều nạp cho bệnh nhân để nhanh chóng đạt được nồng độ điều trị [15].

Kháng sinh nhóm beta –lactam

Kháng sinh beta-lactam thuộc nhóm kháng sinh phụ thuộc thời gian, do đó, thời gian nồng độ trên MIC là yếu tố quyết định hiệu quả điều trị. Tối ưu hóa thông số này tương đối dễ dàng ở bệnh nhân suy thận do những bệnh nhân này ít khi có nồng độ đáy của kháng sinh thấp. Lý tưởng nhất để hiệu chỉnh liều trong trường hợp này là giảm liều thay vì kéo dài khoảng cách đưa liều để duy trì đủ nồng độ trên MIC. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều đầu tiên không nên giảm để đạt được nồng độ có tác dụng điều trị nhanh nhất [15].

1.3. Hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

1.3.1. Nguyên tắc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

Mục đích của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh ở bệnh nhân suy thận là giảm liều duy trì và/hoặc kéo dài khoảng cách đưa liều để tránh tích lũy nồng độ thuốc (và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc) trong huyết thanh. Ngoài ra, cần duy trì nồng độ trung bình của thuốc ở dạng tự do trong huyết thanh trong trạng thái ổn định ($C_{u,ss,ave}$) ngang bằng với mức ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường [50]. Bên cạnh đó, cần ước tính giá trị GFR để đánh giá giai đoạn suy thận và mục tiêu hiệu chỉnh liều. Việc hiệu chỉnh liều thuốc thông thường được thực hiện khi GFR dưới 50 ml/phút/1,73 m² [34].

Hiệu chỉnh liều có thể là giảm liều một lần, kéo dài khoảng cách giữa các liều hoặc áp dụng cả hai biện pháp này đồng thời. Bệnh nhân vẫn có thể cần sử dụng liều nạp trong trường hợp kháng sinh được dùng có thời gian bán thải dài

và cần đạt trạng thái ổn định trong huyết thanh nhanh chóng hoặc trong trường hợp thể tích phân bố của một thuốc tăng đáng kể ở bệnh nhân suy thận. Đối với liều duy trì, thường ưu tiên phương pháp kéo dài khoảng cách đưa liều và giữ nguyên liều do giá trị nồng độ đỉnh, nồng độ đáy và diện tích dưới đường cong đạt được sẽ như bệnh nhân có chức năng thận bình thường [37].

Đối với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, cần hiệu chỉnh liều cẩn thận, đồng thời, theo dõi chặt chẽ mức độ đáp ứng của thuốc để tối ưu hóa phác đồ điều trị [37]. Ngoài ra, với những thuốc này, nếu có thể, nên thực hiện theo dõi nồng độ thuốc trong máu trong trường hợp có bằng chứng về mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu với hiệu quả điều trị và độc tính trên lâm sàng [30].

Các khuyến cáo chi tiết cho từng thuốc được đề cập trong các tài liệu chuyên khảo cụ thể [9, 10]. Tuy nhiên, việc chỉ định dùng thuốc và liều dùng nên được cá thể hóa theo đáp ứng của bệnh nhân và nồng độ thuốc trong máu [37].

1.3.2. Đánh giá chức năng thận

Xác định GFR là phương pháp chính xác nhất để đánh giá chức năng thải trừ các chất qua thận. Tuy nhiên, để xác định trực tiếp GFR rất khó khăn và tốn kém [42]. Vì vậy, các phương trình Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) và CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) thường được sử dụng để ước tính GFR. Các phương trình này được trình bày trong bảng 1.4.

Bảng 1.4. Các phương trình để ước lượng những thông số đánh giá chức năng thận

Tên phương trình	Thông số ước lượng	Phương trình
Cockcroft and Gault	ClCr	$CL(\text{ml/phút}) = (140 - \text{tuổi}) \times (\text{cân nặng}) / (\text{SCr} \times 72) \times (0.85 \text{ nếu là nữ})$
MDRD (4 biến)	GFR	$GFR(\text{ml/phút}/1.73\text{m}^2) = 186 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{tuổi}^{-0.203} \times (0.742 \text{ nếu là nữ}) \times (1.21 \text{ nếu là người Mỹ gốc Phi})$
CKD-EPI	GFR	$GFR(\text{ml/phút}/1.73\text{m}^2) = 141 \times \min(\text{SCr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/K, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{tuổi}} \times (1.018 \text{ nếu là nữ}) \times (1.159 \text{ nếu là người da đen})$ $K=0.7 \text{ nếu là nữ}; 0.9 \text{ nếu là nam}$ $\alpha = -0.329 \text{ nếu là nữ}; -0.411 \text{ nếu là nam}$

Công thức CG được sử dụng rất phổ biến để ước tính chức năng thận phục vụ việc hiệu chỉnh liều thuốc trên lâm sàng [13]. Hướng dẫn của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) năm 1998 về việc thực hiện các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, công nhận rằng việc xác định thông số độ thanh thải creatinin huyết thanh (Clcr) bằng công thức CG là phương pháp đánh giá chức năng thận để hiệu chỉnh liều thuốc mang tính thực hành tốt hơn so với các lựa chọn khác [47]. Tuy nhiên, cũng có những ý kiến trái chiều về việc sử dụng công thức CG. Báo cáo của một chuyên gia Thụy Điển cho rằng đã đến lúc từ bỏ sử dụng công thức CG để ước tính mức lọc cầu thận, do công thức này không thực sự ước tính GFR mà ước tính độ thanh

thải creatinin nội sinh, dẫn đến đánh giá quá mức khoảng 20 ml/phút so với giá trị thực tế [45],[43].

Công thức MDRD được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán và phân loại các giai đoạn suy thận mạn. Đến năm 2008, 80% các cơ sở lâm sàng tại Mỹ có hệ thống tính toán tự động kết quả ước tính mức lọc cầu thận [22]. Chương trình giáo dục về Bệnh thận Quốc gia Hoa Kỳ (NKDEP) ban đầu cho rằng kết quả ước tính mức lọc cầu thận tính theo công thức MDRD không nên sử dụng để hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân. Tuy nhiên, khuyến cáo năm 2009 của tổ chức này lại ủng hộ cả việc sử dụng kết quả ước tính độ thanh thải creatinin theo công thức CG và ước tính mức lọc cầu thận theo công thức MDRD, với mục đích hiệu chỉnh liều [22]. Trong khuyến cáo của FDA cho các công ty sản xuất, kinh doanh dược phẩm cập nhật năm 2010, các hướng dẫn về việc hiệu chỉnh liều thuốc có thể dựa trên đồng thời cả độ thanh thải creatinin và mức lọc cầu thận [48].

Đã có nhiều nghiên cứu so sánh việc sử dụng hai công thức MDRD và CG để hiệu chỉnh liều thuốc. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng kết quả ước tính từ công thức MDRD luôn cao hơn so với công thức CG [19], [32]. Nghiên cứu của Elizabeth Hermsen và cộng sự so sánh việc sử dụng hai công thức này trong hiệu chỉnh liều kháng sinh đã đưa ra kết luận, có sự tương đồng mức độ trung bình giữa hai công thức khi đánh giá mức độ cần thiết của hiệu chỉnh liều của các kháng sinh, nhưng mức liều cụ thể được hiệu chỉnh lại khác nhau ở 40% bệnh nhân, 99% trong số đó sẽ được cho dùng liều cao hơn khi sử dụng công thức MDRD để đánh giá chức năng thận [21].

Ra đời từ năm 2009, công thức CKD-EPI cũng được sử dụng trong một số tình huống lâm sàng. Công thức này có độ chính xác tương tự công thức MDRD ở những kết quả ước tính mức lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73 m² và chính xác hơn ở những giá trị mức lọc cầu thận cao hơn [27]. Do thông tin về áp dụng công

thức này trong hiệu chỉnh liều thuốc còn hạn chế, vì vậy, các tổ chức như NKDEF vẫn chưa đưa ra khuyến cáo chính thức nào về sử dụng công thức CKD-EPI trong hiệu chỉnh liều [22].

1.3.2. Các phương pháp cụ thể để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

- **Liều nạp**

Liều nạp được quyết định bởi nồng độ kháng sinh mong muốn đạt được trong huyết thanh và thể tích phân bố. Do đó, trong trường hợp nồng độ thuốc mong muốn đạt được trong huyết thanh và thể tích phân bố không thay đổi, liều nạp của thuốc cũng không cần thiết hiệu chỉnh. Trong một số trường hợp, thể tích phân bố thay đổi nhẹ ở bệnh nhân suy thận, đặc biệt ở đối tượng bệnh nhân có nồng độ protein huyết tương thấp hoặc bị quá tải dịch lỏng. Khi đó, các bác sĩ điều trị có thể thay đổi liều nạp với một số thuốc có chỉ số điều trị hẹp như kháng sinh aminoglycosid [30].

- **Liều duy trì**

Khi chức năng thận suy giảm làm giảm độ thanh thải của thuốc, liều duy trì của thuốc cần được giảm tương ứng theo mức độ suy thận và tỷ lệ thải trừ thuốc qua thận. Ví dụ, nếu chức năng thận giảm còn 50% so với bình thường và 100% liều thuốc được thải trừ qua thận, liều duy trì cần được giảm xuống còn 50%. Hoặc nếu thuốc chỉ thải trừ 50% qua thận và bệnh nhân có chức năng thận chỉ còn 20% so với bình thường, liều duy trì tương ứng khoảng 60% liều bình thường [30]. Công thức tính liều duy trì như sau:

$$\frac{\text{Liều cho BN suy thận (liều/đơn vị thời gian)}}{\text{Liều cho BN bình thường (liều/đơn vị thời gian)}} = 1 - f_c (1 - \% \text{ chức năng thận còn lại})$$

Trong đó, các cách giảm liều duy trì bao gồm:

Phương pháp khoảng liều (giữ nguyên liều đơn, tăng khoảng cách giữa các liều)

Về nguyên tắc, do thải trừ thuốc qua thận giảm ở bệnh nhân suy thận nên tổng lượng thuốc đưa vào sẽ giảm đi khi giữ nguyên liều nhưng giảm khoảng cách giữa các liều. Phương pháp này đặc biệt hữu ích trong các trường hợp hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào liều và nồng độ đỉnh trong máu (ví dụ: kháng sinh aminoglycosid).

Phương pháp liều (giảm liều đơn, giữ nguyên khoảng cách giữa các liều)

Với phương pháp này, liều sử dụng một lần trên bệnh nhân giảm đi nhưng khoảng cách giữa các liều không thay đổi. Phương pháp này được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng, đặc biệt khi liều dùng và nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh không ảnh hưởng nhiều đến hiệu quả điều trị.

Phương pháp kết hợp (kết hợp giảm cả liều và tăng khoảng đưa liều)

Trong các trường hợp thuốc có chỉ số điều trị hẹp, cần kiểm soát chặt chẽ nồng độ thuốc trong máu cần áp dụng phương pháp kết hợp này để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

1.4. Tổng quan các nghiên cứu đã thực hiện

Năm 2004, Charron Long và cộng sự thực hiện một nghiên cứu tổng quan hệ thống nhằm đánh giá mức độ tuân thủ các khuyến cáo về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Các nguồn dữ liệu bao gồm MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Review of Effectiveness được tra cứu từ năm 1966 đến tháng 12 năm 2002 để tìm kiếm các dữ liệu y văn có liên quan. Kết quả cho thấy, đối với bệnh nhân nội trú, tỷ lệ không tuân thủ theo các khuyến cáo về liều tương đối cao, lên tới 19 - 67%. Phần lớn các thuốc không tuân thủ theo khuyến cáo là

kháng sinh. Các kháng sinh thường được sử dụng liều không phù hợp nhiều nhất là: ampicilin, cefuroxim, ceftazidim và gentamicin. Đáng chú ý, một nghiên cứu trong tổng quan hệ thống này cho thấy có tới 45% bệnh nhân nội trú được cho sử dụng quá liều thuốc, cụ thể cao hơn trung bình 2,5 lần so với khuyến cáo của nhà sản xuất [28].

Nhiều nghiên cứu hồi cứu đã được tiến hành để đánh giá về việc hiệu chỉnh liều thuốc nói chung và kháng sinh nói riêng trên đối tượng bệnh nhân suy thận. Đầu tiên là nghiên cứu của Eric Decloedt và cộng sự thực hiện tại bệnh viện Groot Schuur, Nam Phi năm 2008. Nghiên cứu này phân tích hồ sơ bệnh án của 97 bệnh nhân suy thận có $eGFR \leq 50$ ml/phút/1.73 m² nhằm đánh giá tính phù hợp của việc hiệu chỉnh liều thuốc theo tài liệu “Drug Prescribing in Renal Failure”. Kết quả có tới 68% lượt kê đơn được hiệu chỉnh liều không phù hợp. Hơn nữa, 88% bệnh nhân được cho sử dụng ít nhất một thuốc với liều không phù hợp [11]. Nghiên cứu tương tự của Arpit Prajapati và cộng sự thực hiện năm 2009 tại Ấn Độ cho kết quả 81,11% số thuốc được kê đơn cho bệnh nhân có liều không được hiệu chỉnh phù hợp. Đáng chú ý, kháng sinh là nhóm thuốc được kê đơn không phù hợp nhiều nhất trong nghiên cứu này (79,8% số lượt kê không phù hợp) [8]. Trong đó, levofloxacin, ciprofloxacin và amoxicilin là những thuốc có số lượt kê đơn được hiệu chỉnh liều không phù hợp nhiều nhất. Ngoài ra, các trường hợp hiệu chỉnh liều không phù hợp chủ yếu ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn 3 (58,9%). Một nghiên cứu khác tại Iran năm 2009 đánh giá việc hiệu chỉnh liều của riêng nhóm kháng sinh trên bệnh nhân suy thận, trong đó, so sánh đồng thời với khuyến cáo trong hai nguồn tài liệu là “Drug Information Handbook” và “Drug Prescribing in Renal Failure”. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đơn thuốc được hiệu chỉnh liều không phù hợp theo hai tài liệu cũng tương đối cao,

lần lượt là 43,7% và 38,5% [16]. Ciprofloxacin và vancomycin là hai kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp nhiều nhất theo kết quả của nghiên cứu này.

Các yếu tố có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp ở bệnh nhân suy thận cũng được chỉ ra trong các nghiên cứu gần đây. Một nghiên cứu tiền cứu đã được thực hiện tại một bệnh viện ở Ethiopia năm 2013 nhằm đánh giá việc hiệu chỉnh liều các thuốc ở 73 bệnh nhân suy thận có $ClCr \leq 59$ ml/phút theo tài liệu “Drug prescribing in renal failure”, đồng thời phân tích các yếu tố liên quan đến việc hiệu chỉnh liều này. Kết quả cho thấy, nồng độ creatinin càng tăng thì xác suất liều kê đơn được hiệu chỉnh phù hợp cũng tăng theo, với tỷ suất chênh (OR) là 1,820 (khoảng tin cậy (CI) 95% là 1,232-2,690) [18]. Trong khi đó, nghiên cứu hồi cứu tại Pakistan năm 2016 phân tích bệnh án của 205 bệnh nhân có $eGFR \leq 60$ ml/phút/ $1.73 m^2$ đã chỉ ra các yếu tố liên quan đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp bao gồm: giai đoạn suy thận, số lượng thuốc dùng trong đợt điều trị và bệnh nhân có bệnh mắc kèm [38]. Trong đó, nguy cơ hiệu chỉnh liều không phù hợp ở bệnh nhân suy thận giai đoạn 5 thấp hơn 10,2 lần so với giai đoạn 3; số lượng thuốc dùng lớn hơn năm thuốc có nguy cơ thấp hơn 3,2 lần so với số lượng thuốc dưới năm thuốc và bệnh nhân có bệnh mắc kèm có nguy cơ này thấp hơn 2,2 lần so với không có bệnh mắc kèm. Nghiên cứu tương tự tại Bosnia and Herzegovina năm 2009 còn cho thấy giới tính cũng là một yếu tố liên quan khi đa phần các đơn kê không phù hợp gặp ở các bệnh nhân nữ với tỷ lệ 57,8% so với 42,2% ở bệnh nhân nam ($p = 0,05$) [29].

1.5. Vài nét về địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện Bạch Mai, một trong những bệnh viện lớn nhất cả nước. Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện hạng đặc biệt, hiện có 23 khoa lâm sàng, 6 khoa cận lâm sàng, 3 viện và 8 trung tâm với tổng cộng hơn

1900 giường bệnh. Bệnh viện là một trung tâm y tế có trình độ chuyên môn sâu về tất cả các chuyên ngành, nhất là các chuyên ngành nội khoa.

Đặc biệt, công tác dược lâm sàng và thông tin thuốc tại bệnh viện rất được quan tâm phát triển, và được đánh giá là một trong những nơi có hoạt động mạnh nhất trong toàn ngành. Hiện nay, bệnh viện đã triển khai đưa các dược sỹ lâm sàng đến làm việc tại nhiều viện và khoa lâm sàng như hồi sức tích cực, trung tâm hô hấp, trung tâm chống độc,...[51].

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của đề tài là hồ sơ bệnh án bệnh nhân nội trú được lưu trữ tại phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh án của bệnh nhân có ngày ra viện từ ngày 6/6/2016 đến ngày 12/6/2016 (7 ngày). Khoảng thời gian nghiên cứu này được lựa chọn ngẫu nhiên và đảm bảo tất cả bệnh án được chuyển từ khoa lâm sàng đến phòng Kế hoạch tổng hợp.
- Bệnh án của bệnh nhân có đầy đủ thông tin để tính toán mức lọc cầu thận theo công thức MDRD bốn biến số.
- Bệnh án của bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính theo công thức MDRD bốn biến số ≤ 60 ml/phút/1,73 m²
- Bệnh án của bệnh nhân được sử dụng ít nhất 1 kháng sinh theo đường toàn thân

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh án của bệnh nhân dưới 18 tuổi
- Bệnh án của bệnh nhân có số ngày nằm viện < 3 ngày

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp hồi cứu, mô tả cắt ngang dựa trên thông tin thu thập từ bệnh án. Trong đó, mỗi lần hoạt chất kháng sinh được kê có đường dùng, liều dùng một lần và khoảng cách giữa các lần đưa thuốc giống nhau trong một khoảng thời gian được coi là một lượt kê đơn.

2.2.2. Các tiêu chí đánh giá

✓ Đánh giá chức năng thận

Chức năng thận của bệnh nhân được đánh giá dựa trên giá trị ước tính mức lọc cầu thận (eGFR). Do không thu thập được đầy đủ thông tin về chiều cao, cân nặng của bệnh nhân nên để ước tính mức lọc cầu thận, nhóm nghiên cứu sử dụng công thức MDRD, với bốn biến số để tính toán như sau:

$eGFR = 186 \times SCr^{-1,154} \times \text{tuổi}^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times (1,21 \text{ nếu là người Mỹ gốc Phi})$.

Trong đó, SCr là nồng độ creatinin (đơn vị mg/dL), eGFR là mức lọc cầu thận ước tính (đơn vị ml/phút/1.73 m²).

Mức độ suy thận của bệnh nhân được đánh giá theo phân loại giai đoạn suy thận của KDIGO 2012 được trình bày trong bảng 2.1.

Bảng 2.1: Các giai đoạn của suy thận theo phân loại của KDIGO 2012

Giai đoạn	Đánh giá	MLCT
Giai đoạn 1	Bình thường hoặc cao	≥ 90 ml
Giai đoạn 2	Suy giảm nhẹ	60-89
Giai đoạn 3a	Suy giảm nhẹ tới trung bình	45-59
Giai đoạn 3b	Suy giảm trung bình tới nặng	30-44
Giai đoạn 4	Suy giảm nặng	15-29
Giai đoạn 5	Suy thận	<15

✓ Đánh giá tính phù hợp của việc hiệu chỉnh liều

Giá trị GFR thấp nhất trong khoảng thời gian kê của một lượt kê kháng sinh sẽ được dùng để đánh giá việc hiệu chỉnh liều tương ứng với từng lượt kê kháng sinh đó. Từng lượt kê kháng sinh sẽ được đối chiếu độc lập với ba tài liệu tham khảo để **đánh giá yêu cầu cần phải hiệu chỉnh liều** và tính phù hợp của việc hiệu chỉnh liều đó. Lượt kê đơn được coi là phù hợp với một khuyến cáo khi cả

liều một lần và khoảng cách giữa các liều sử dụng phù hợp với khuyến cáo đó. Các tài liệu tham khảo bao gồm:

- G1: Thông tin kê đơn của biệt dược gốc được truy xuất từ trang web của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (hoặc Hoa Kỳ đối với các kháng sinh không lưu hành tại Anh) [52],[53].
- G2: Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing guide for Adults and Children 2007 [9]
- G3: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017 [10]

Đối với các thuốc kết hợp kháng sinh với chất ức chế β -lactamase nếu như không có chuyên luận riêng trong tài liệu tham khảo thì sẽ sử dụng chuyên luận của kháng sinh ở dạng đơn chất có trong tài liệu tham khảo đó.

Bảng khuyến cáo hiệu chỉnh liều kháng sinh theo mức lọc cầu thận theo ba tài liệu trên được thể hiện trong Phụ lục 2.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Toàn bộ hồ sơ bệnh án được sàng lọc và lựa chọn theo quy trình sau:

- **Bước 1**

Tiến hành thu thập danh sách mã bệnh án của bệnh nhân ra viện từ tất cả các khoa, trung tâm của bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ ngày 6/6/2016 đến ngày 12/6/2016.

- **Bước 2**

Các bệnh án được sắp xếp tại kho lưu trữ theo khoa phòng và theo mã ICD10 (mã lưu trữ bệnh án). Vì vậy, bước tiếp theo cần chuyển mã bệnh án sang mã lưu trữ bệnh án tại tổ Thống kê - Hành chính, Phòng kế hoạch tổng hợp – bệnh viện Bạch Mai, thu được danh sách mã lưu trữ bệnh án.

- **Bước 3**

Tiến hành tìm kiếm từng bệnh án theo mã lưu trữ và sàng lọc bệnh án theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ tại tổ Lưu trữ - phòng kế hoạch tổng hợp – bệnh viện Bạch Mai.

- **Bước 4**

Sau khi đã lựa chọn được các bệnh án phù hợp, tiến hành thu thập dữ liệu và điền thông tin vào Phiếu thu thập thông tin bệnh án (Phụ lục 1). Phiếu thu thập thông tin bệnh án này bao gồm các nội dung như sau:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, ngày vào viện, ngày ra viện, chẩn đoán bệnh, bệnh mắc kèm.
- Kết quả xét nghiệm creatinin huyết thanh
- Loại kháng sinh sử dụng, đường dùng, liều dùng và thời gian sử dụng.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, thời gian nằm viện, khoa/phòng/trung tâm điều trị, tình trạng bệnh nhân: chẩn đoán, giai đoạn suy thận, có/không bệnh mắc kèm
- Đặc điểm sử dụng thuốc: tỷ lệ các nhóm thuốc/thuốc kháng sinh được sử dụng, thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị, số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị
- Đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh: tỷ lệ các lượt kê kháng sinh cần hiệu chỉnh liều, tỷ lệ các lượt kê kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp, nguyên nhân không phù hợp do khác biệt về liều dùng một lần hay do khác biệt về khoảng cách đưa liều
- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp: dựa trên tham khảo các nghiên cứu tương tự, nhóm nghiên cứu

lựa chọn các yếu tố để phân tích ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp bao gồm:

- ✓ Tuổi
- ✓ Giới
- ✓ Khoa, phòng, trung tâm điều trị
- ✓ Thời gian nằm viện
- ✓ Thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị
- ✓ Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị
- ✓ Nồng độ creatin huyết thanh
- ✓ Mức lọc cầu thận
- ✓ Bệnh nhân có/không bệnh mắc kèm
- ✓ Bệnh nhân có/không được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập từ bệnh án được điền vào mẫu phiếu thu thập số liệu (Phụ lục 1) sau đó được nhập vào phần mềm Microsoft Excel và cuối cùng được chuyển sang phần mềm SPSS 20.0 để xử lý.

Xử lý thống kê mô tả: Các biến số liên tục sẽ được biểu diễn dưới dạng trung bình \pm SD (độ lệch chuẩn) nếu có phân phối chuẩn hoặc dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu không có phân phối chuẩn. Các biến số định danh và phân hạng được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm.

Đối với mục tiêu phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp, nghiên cứu sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến để phân tích. Trong đó, phân tích đơn biến được áp dụng cho từng biến độc lập để tìm hiểu ảnh hưởng của các biến số độc lập này đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp. Tiếp theo, các biến số sẽ được kiểm tra sự liên quan

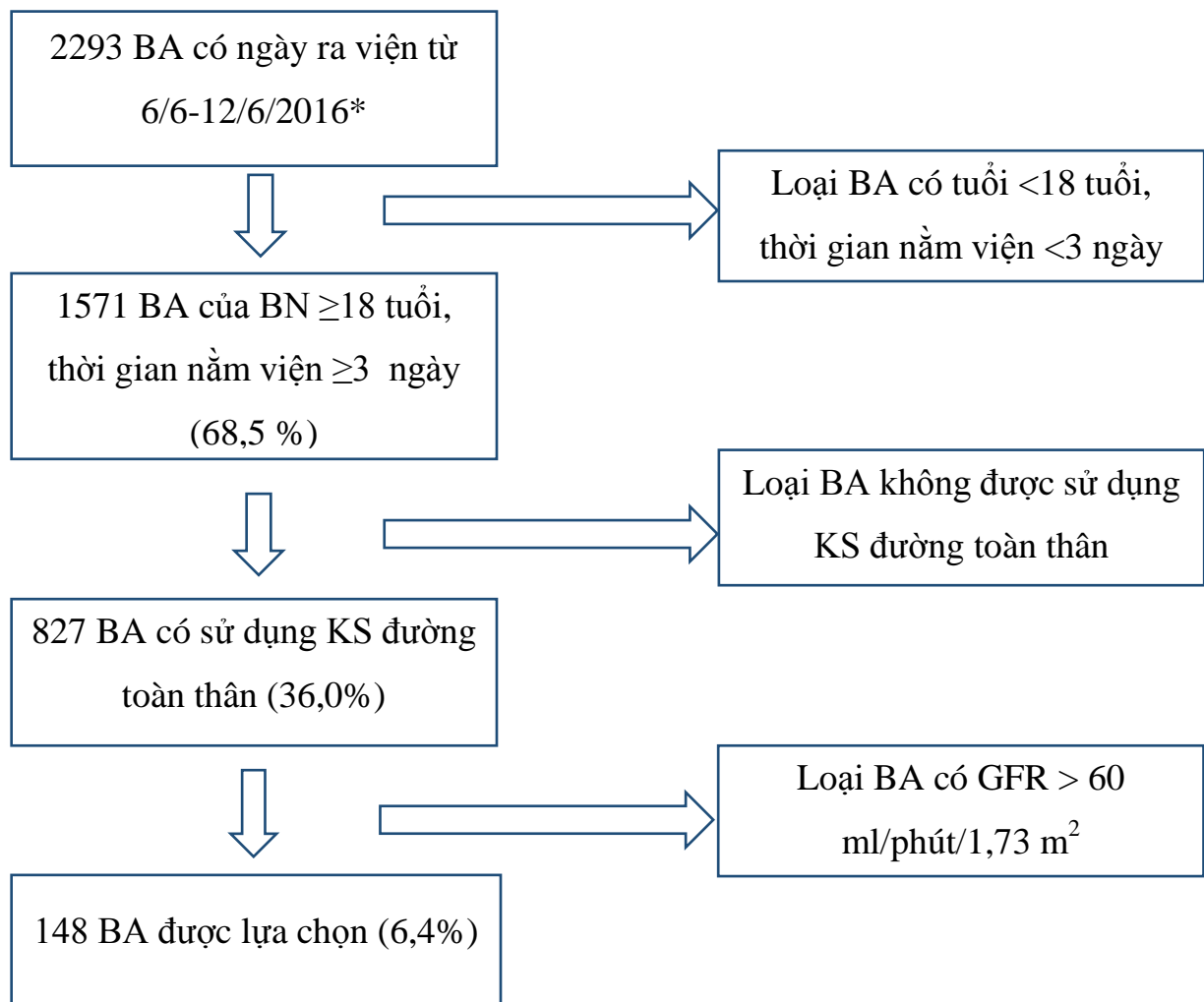
bằng kiểm tra tính đa cộng tuyến thông qua giá trị VIF (variance inflation factor) trước khi đưa vào mô hình phân tích đa biến. Những biến có giá trị VIF >2 sẽ được cân nhắc loại ra khỏi mô hình phân tích. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

3.1.1. Kết quả sàng lọc bệnh án

Kết quả sàng lọc hồ sơ bệnh án theo các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được thể hiện trong hình 3.1.



*: có 72 bệnh án không truy xuất được

Hình 3.1. Kết quả sàng lọc bệnh án

Từ 2293 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân có ngày ra viện trong khoảng thời gian từ 6/6/2016 đến 12/6/2016, sau khi sàng lọc thu được 148 bệnh án của bệnh nhân trên 18 tuổi và có số ngày nằm viện trên 3 ngày thỏa mãn tiêu chuẩn được sử dụng ít nhất một loại kháng sinh đường toàn thân và có mức lọc cầu thận ước tính không dưới 60 ml/phút/1.73 m², chiếm 6,4% tổng số bệnh án.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Các đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới, giai đoạn suy thận, thời gian nằm viện, thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị và số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị được thể hiện trong bảng 3.1.

Trong mẫu nghiên cứu, bệnh án của bệnh nhân là nam giới chiếm đa số với tỷ lệ là 60,8%. Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 62,6 tuổi. Trong đó, các bệnh án của bệnh nhân lớn hơn hoặc bằng 60 tuổi chiếm đa số, với tỷ lệ 64,8%. Suy thận mức độ 3a là giai đoạn có số lượng bệnh án nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 45,9%. Tỷ lệ bệnh án của bệnh nhân có các bệnh mắc kèm là 52,7%. Có tới 38,5% bệnh nhân được chẩn đoán hoặc có các bệnh mắc kèm liên quan tới thận. Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân lên tới 14,3 ngày. Thời gian trung bình sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị là 10 ngày. Số lượng kháng sinh trung bình sử dụng trong đợt điều trị là 1,9 kháng sinh, dao động trong khoảng từ 1 tới 5 kháng sinh.

Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (tỷ lệ %) hoặc trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)
<i>Giới tính:</i> Nam	90 (60,8%)
<i>Tuổi</i>	62,6 năm (19-90)
Độ tuổi 18-29	6 (4,1%)
Độ tuổi 30-39	9 (6,1%)
Độ tuổi 40-59	37 (25,0%)
Độ tuổi \geq 60	96 (64,8%)
<i>Giai đoạn suy thận</i>	
Giai đoạn 3a	68 (45,9%)
Giai đoạn 3b	36 (24,3%)
Giai đoạn 4	16 (10,8%)
Giai đoạn 5	28 (18,9%)
<i>Bệnh mắc kèm</i>	
Có	78 (52,7%)
Không	70 (47,3%)
<i>Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận</i>	
Có	57 (38,5%)
Không	91 (61,5%)
<i>Thời gian nằm viện</i>	14,3 ngày (3 - 79)
<i>Thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị</i>	10 ngày (1 - 42)
<i>Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị</i>	1,9 thuốc (1 - 5)

3.1.3. Đặc điểm về khoa, trung tâm điều trị

Số lượng và tỷ lệ bệnh án của bệnh nhân suy thận trong mẫu nghiên cứu theo khoa hoặc trung tâm điều trị được thể hiện trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh án theo khoa, trung tâm điều trị

Khoa/trung tâm	Số lượng	Tỷ lệ
Viện tim mạch	56	37,8 %
Thận - tiết niệu	17	11,5 %
Ngoại	16	10,8 %
Hô hấp	15	10,1 %
Tiêu hóa	13	8,8 %
Huyết học	11	7,4 %
Trung tâm ung bướu	5	3,4 %
Truyền nhiễm	4	2,7 %
Nội Tiết	3	2,0 %
Cơ xương khớp	3	2,0 %
Trung tâm Dự ứng - miễn dịch lâm sàng	2	1,4 %
Cấp cứu	1	0,7 %
Thần kinh	1	0,7 %
Đông Y	1	0,7 %
Tổng	148	100 %

Nhận xét

Các bệnh án thu thập được trong mẫu nghiên cứu đến từ 14 khoa lâm sàng và trung tâm điều trị. Trong đó, số lượng bệnh án của bệnh nhân ở Viện Tim mạch chiếm tỷ lệ cao nhất (37,8%). Tiếp sau đó, là các khoa Thận-tiết niệu

(11,5%), Ngoại (10,8%), Hô hấp (10,1%), Tiêu hóa (8,8%), Huyết học (7,4%). Các khoa khác có số lượng bệnh án đều nhỏ hơn 5%.

3.2. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

3.2.1. Tỷ lệ các loại kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Có tất cả 30 loại kháng sinh hoặc thuốc kết hợp giữa kháng sinh và chất ức chế β -lactamase được sử dụng cho bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu. Số lượng và tỷ lệ lượt kê của các loại kháng sinh được thể hiện trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Số lượng và tỷ lệ lượt kê của các loại kháng sinh

Nhóm		Kháng sinh	Số lượt kê	Tỷ lệ
β -lactam	Nhóm penicilin	Amoxicilin + acid clavulanic	4	1,3%
		Ampicillin + Sulbactam	2	0,7%
		Piperacillin/tazobactam	1	0,3%
		Piperacilin	1	0,3%
		Amipcillin	1	0,3%
	Nhóm cephalosporin	Cefoperazon + sulbactam	28	9,2%
		Ceftriaxon	31	10,2%
		Ceftazidim	18	5,9%
		Cefoperazon	17	5,6%
		Cefamandol	5	1,6%
		Cefazolin	7	2,3%
		Cefuroxim	7	2,3%

	Nhóm carbapenem	Meropenem	23	7,5%
		Imipenem	15	4,9%
		Ertapenem	9	3,0%
		Doripenem	2	0,7%
Nhóm aminoglycosid	Amikacin	3	1,0%	
	Gentamycin	1	0,3%	
Nhóm quinolon	Levofloxacin	36	11,8%	
	Ciprofloxacin	37	12,1%	
	Moxifloxacin	24	7,9%	
	Norfloxacin	3	1,0%	
	Ofloxacin	2	0,7%	
Nhóm macrolid	Clarithromycin	2	0,7%	
	Azithromycin	2	0,7%	
Nhóm khác	Clindamycin	8	2,6%	
	Metronidazol	7	2,3%	
	Vancomycin	6	2,0%	
	Sulfamethoxazol/trimethoprim	2	0,7%	
	Teicoplanin	1	0,3%	
Tổng			305	100%

Nhận xét:

Nhóm β -lactam (bao gồm nhóm penicilin, cephalosporin và carbapenem) là nhóm kháng sinh có số lượt kê đơn nhiều nhất với 16 hoạt chất, chiếm 56,1% tổng số lượt kê. Nhóm quinolon được kê đứng thứ hai, với 5 hoạt chất được kê đơn, chiếm 33,4% tổng số lượt kê.

Trong số các hoạt chất, ciprofloxacin và levofloxacin là kháng sinh được kê nhiều nhất, với tỷ lệ lần lượt là 12,1% và 11,8%. Tiếp sau đó là các kháng sinh: ceftriaxon (10,2%), cefoperazon + sulbactam (9,2%), moxifloxacin (7,9%), meropenem (7,5%), ceftazidim (5,9%), cefoperazon 5,6 (%) và imipenem (4,9%). Các loại kháng sinh còn lại được sử dụng chỉ dưới 10 lượt kê.

3.2.2. Tỷ lệ các lượt kê không được hiệu chỉnh liều phù hợp

Có tổng cộng 305 lượt kháng sinh được kê cho bệnh nhân. Số lượng và tỷ lệ các lượt kê không được hiệu chỉnh liều phù hợp được thể hiện trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Số lượt kê được hiệu chỉnh liều không phù hợp

	Theo G1	Theo G2	Theo G3
Số lượt cần hiệu chỉnh liều	128/305 (42,0%)	119/305 (39,0%)	126/305 (41,3%)
Số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp	77/128 (60,2%)	47/119 (39,5%)	92/126 (73,0%)
Số lượt không phù hợp về liều một lần	45/77 (58,4%)	20/47 (42,5%)	60/92 (65,2%)
Số lượt không phù hợp về khoảng cách đưa liều	45/77 (58,4%)	36/47 (76,6%)	59/92 (64,1%)

Nhận xét:

Theo tài liệu G1, số lượt kê cần hiệu chỉnh liều là 128 lượt (42,0%). Trong đó, số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp là 77 lượt, chiếm 60,2%. Số lượt kê khác biệt so với khuyến cáo về liều dùng một lần và về khoảng cách đưa liều là tương đương nhau, với 45 lượt (58,4%).

Theo tài liệu G2, số lượt kê cần hiệu chỉnh liều là 119 lượt (39,0%). Trong đó, số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp là 47 lượt, chiếm 39,5%. Sự không

phù hợp với khuyến cáo chủ yếu do khác biệt về khoảng cách đưa liều với 36 lượt (76,6%). Số lượt không phù hợp về liều một lần là 20 lượt (42,5%).

Theo tài liệu G3, số lượt kê cần hiệu chỉnh liều là 126 lượt (41,3%). Trong đó, số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp là 92 lượt, chiếm 73,0%. Số lượt kê khác biệt so với khuyến cáo về liều dùng một lần và về khoảng cách đưa liều gần tương đương nhau, lần lượt là 60 lượt (65,2%) khác biệt về liều một lần và 59 lượt (64,1%) khác biệt về khoảng cách đưa liều.

3.2.3. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều của từng kháng sinh

Trong 30 loại kháng sinh hoặc thuốc kết hợp kháng sinh với chất ức chế β -lactamase được sử dụng cho bệnh nhân suy thận trong mẫu nghiên cứu, có 17 loại có ít nhất một lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều tùy theo các khuyến cáo. Số lượng các lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều và số lượng các lượt kê hiệu chỉnh liều không phù hợp của từng loại kháng sinh này được thể hiện trong bảng 3.5.

Ciprofloxacin, levofloxacin, ceftazidim, imipenem và meropenem là 5 kháng sinh có số lượt kê cần hiệu chỉnh liều nhiều nhất theo cả ba khuyến cáo. Cụ thể, số lượt kê cần hiệu chỉnh liều của ciprofloxacin, levofloxacin, ceftazidim, imipenem, meropenem theo G1 lần lượt là 29, 26, 14, 13, 14 (lượt); theo G2 là 24, 27, 14, 10, 14 (lượt); theo G3 là 25, 27, 14, 13, 16 (lượt). Các kháng sinh khác đều có số lượt kê cần hiệu chỉnh liều nhỏ hơn 10 lượt dù theo tài liệu khuyến cáo nào.

Levofloxacin có số lượt kê hiệu chỉnh liều không phù hợp nhiều nhất theo tài liệu G1 và G3, với lần lượt 24 và 25 lượt. Trong khi đó, theo tài liệu G2, imipenem có số lượt kê hiệu chỉnh liều không phù hợp nhiều nhất với 9 lượt.

Bảng 3.5. Số lượt kê hiệu chỉnh liều không phù hợp của từng kháng sinh

Kháng sinh			Số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp/Số lượt cần hiệu chỉnh liều		
			Theo G1	Theo G2	Theo G3
Nhóm β -lactam	Nhóm penicilin	Amoxicilin+acid clavulanic	1/3	2/4	3/4
		Ampicilin+sulbactam	1/1	0/0	0/0
		Piperacilin/tazobactam	1/1	1/1	1/1
	Nhóm cephalosporin	Ceftazidim	6/14	4/14	13/14
		Cefuroxim	4/4	0/0	3/4
		Cefamandol	5/5	4/4	*
		Cefazolin	0/4	5/5	0/4
	Nhóm carbapenem	Doripenem	1/1	*	1/1
		Ertapenem	4/4	4/4	4/4
		Imipenem	8/13	9/10	9/13
Meropenem		5/14	5/14	10/16	
Nhóm aminoglycosid	Amikacin	3/3	2/3	2/3	
	Gentamicin	0/1	0/1	0/1	
Nhóm fluoroquinolon	Ciprofloxacin	10/29	6/24	11/25	
	Levofloxacin	24/26	2/27	25/27	
	Ofloxacin	1/1	1/1	1/1	
Nhóm khác	Teicoplanin	0/1	*	0/1	
	Sulfamethoxazol	1/2	1/2	1/2	
	Vancomycin	1/3	1/3	2/4	
	Clarithromycin	0/1	0/1	0/1	
Tổng		77/128	47/119	92/126	

*: không có thông tin trong tài liệu

Đặc điểm hiệu chỉnh liều không phù hợp của levofloxacin và imipenem được thể hiện chi tiết trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Đặc điểm hiệu chỉnh liều không phù hợp của levofloxacin và imipenem

	Levofloxacin			Imipenem		
	Theo G1	Theo G2	Theo G3	Theo G1	Theo G2	Theo G3
Số lượt có liều một lần cao hơn/số lượt liều một lần thấp hơn khuyến cáo	24/0	0/0	0/19	6/0	5/0	9/0
Số lượt có khoảng cách đưa liều dài hơn/số lượt có khoảng cách đưa liều ngắn hơn khuyến cáo	0/0	0/2	0/23	4/0	8/1	0/0
Số lượt có tổng liều/ngày cao hơn tổng liều/ngày tối đa theo khuyến cáo*	24	2	19	5	2	7
Số lượt HCL không phù hợp	24	2	25	8	9	9

*: tổng liều/ngày tối đa = liều một lần tối đa x số lần dùng thuốc tối đa trong ngày

Nhận xét:

Theo G1, tất cả các lượt kê levofloxacin không phù hợp đều có liều một lần cao hơn khuyến cáo. Trong khi đó, theo G3, kháng sinh này chủ yếu được sử dụng không phù hợp là do có liều một lần thấp hơn nhưng khoảng cách đưa liều lại ngắn hơn so với khuyến cáo. 100% các trường hợp hiệu chỉnh liều levofloxacin không phù hợp gây ra quá liều/ngày theo khuyến cáo của G1 và G2, còn theo G3 thì số lượt kê bị quá liều/ngày là 19/25 lượt. Đối với imipenem, kháng sinh này được sử dụng không phù hợp chủ yếu là do có liều một lần cao hơn và/hoặc khoảng cách đưa liều dài hơn theo cả ba tài liệu. Số lượt kê imipenem bị quá liều trên ngày lần lượt theo G1, G2, G3 là 5/8; 2/9; 7/9 lượt.

3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp

3.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G1

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến đánh giá mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G1 được thể hiện trong bảng 3.7

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy các biến có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo G1 bao gồm: số ngày nằm viện (OR= 0,959; 95% CI [0,928 – 0,991]; p=0,013), nồng độ creatinin huyết thanh (OR=1,005; 95% CI [1,002 – 1,008]; p=0,002, mức lọc cầu thận (OR=0,958; 95% CI [0,935 – 0,981]; p<0,001) và số ngày dùng kháng sinh (OR=0,954; 95% CI [0,912 – 0,997] ; p=0,037). Kiểm tra đa cộng tuyến tính, các yếu tố nồng độ creatin huyết thanh, mức lọc cầu thận, số kháng sinh sử dụng có giá trị VIF > 2. Nghiên cứu quyết định đưa các yếu tố: tuổi, giới, khoa/trung tâm điều trị, số ngày nằm viện, nồng độ creatinin huyết thanh, có/không bệnh mắc kèm, có/không được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận, số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị, vào mô hình phân tích đa biến.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy cho thấy, các yếu tố tương quan với việc hiệu chỉnh liều không phù hợp, bao gồm: số ngày nằm viện (OR=0,946; 95% CI [0,898 – 0,997]; p=0,037), nồng độ creatinin huyết thanh (OR=1,008; 95% CI [1,003 – 1,013]; p=0,002). Như vậy, cứ tăng thêm một ngày nằm viện thì nguy cơ liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G1 giảm 5,4%. Nồng độ creatinin huyết thanh tăng thêm 1 đơn vị ($\mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh không phù hợp theo G1 tăng 0,8%.

Bảng 3.7. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G1

Yếu tố ảnh hưởng (số lượt kê không phù hợp/ số liều cần hiệu chỉnh)	Phân tích đơn biến (OR [95% CI])	p-value	Phân tích đa biến (OR [95% CI])	p-value
Tuổi (năm)	0,992 (0,969-1,016)	0.504	0,998 (0,963-1,033)	0,902
Giới				
Nam (33/76)	0,690 (0,333 -1,431)	0,318	0,456 (0,173 – 1,202)	0,113
Nữ (18/52)	1	-	1	-
Khoa/phòng				
Hô hấp (11/22)	0,462 (0,129 – 1,657)	0,236	0,414 (0,097 – 1,763)	0,233
Ngoại (7/16)	0,593 (0,149 – 2,365)	0,459	0,401 (0,067 – 2,417)	0,319
Thận-Tiết Niệu (6/20)	1,077 (0,276 – 4,197)	0,915	0,195 (0,025 – 1,526)	0,119
Tiêu hóa (6/8)	0,154 (0,024 – 0,998)	0,050	0,127 (0,014 – 1,143)	0,066
Viện Tim mạch (15/43)	0,862 (0,272 – 2,729)	0,800	0,952 (0,241 – 3,763)	0,944
Khác (6/19)	1	-	1	-
Số ngày nằm viện (ngày)	0,959 (0,928 – 0,991)	0,013	0,946 (0,898 – 0,997)	0,037
Nồng độ creatinin huyết thanh	1,005 (1,002 – 1,008)	0,002	1,008 (1,003 – 1,013)	0,002

($\mu\text{mol/l}$)				
eGFR (ml/phút/1.73 m ²)	0,958 (0,935 – 0,981)	<0,001	-	-
Bệnh mắc kèm				
Có (26/66)	1,040 (0,512 – 2,110)	0,915	1,263 (0,449 – 3,552)	0,658
Không (25/62)	1	-	1	-
Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận				
Có (28/69)	0,936 (0,460 – 1,904)	0,854	0,677 (0,243 – 1,891)	0,457
Không (23/59)	1	-	1	-
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	0,954 (0,912 – 0,997)	0,037	1,013 (0,947 – 1,083)	0,709
Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị (thuốc)	0,901 (0,649 – 1,252)	0,535	-	-

3.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G2

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến đánh giá mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G2 được thể hiện trong bảng 3.8.

Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến, các biến có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo G1 bao gồm: nồng độ creatinin huyết thanh (OR=1,003; 95% CI [1,001- 1,005] và eGFR (OR=0,970; 95% CI [0,947 – 0,993]; p=0,012).

Kiểm tra đa cộng tuyến tính, các yếu tố nồng độ creatin huyết thanh và mức lọc cầu thận, số kháng sinh sử dụng có giá trị VIF > 2. Nghiên cứu quyết định đưa các yếu tố: tuổi, giới, khoa/trung tâm điều trị, số ngày nằm viện, nồng độ creatinin huyết thanh, có/không bệnh mắc kèm, có/không được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận, số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị, vào mô hình phân tích đa biến.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy chỉ có yếu tố nồng độ creatinin huyết thanh có tương quan với việc liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh không phù hợp (OR=1,008; 95% CI [1,003 – 1,013]; p=0,002). Như vậy, nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng thêm 1 đơn vị ($\mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G2 tăng 0,4%.

Bảng 3.8. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G2

Yếu tố ảnh hưởng (số lượt kê không phù hợp/ số liều cần hiệu chỉnh)	Phân tích đơn biến (OR [95% CI])	p-value	Phân tích đa biến (OR [95% CI])	p-value
Tuổi (năm)	0,990 (0,966 – 1,014)	0,400	0,991 (0,958 – 1,025)	0,587
Giới				
Nam (27/72)	0,884 (0,416 – 1,878)	0,749	0,918 (0,376 – 2,242)	0,850
Nữ (19/47)	1	-	1	-
Khoa/phòng				
Hô hấp (5/18)	0,385 (0,096 – 1,536)	0,176	0,442 (0,099 – 1,968)	0,284
Ngoại (6/14)	0,750 (0,184 – 3,057)	0,688	0,645 (0,128 – 3,259)	0,596
Thận-Tiết niệu (8/18)	0,800 (0,216 – 2,967)	0,739	0,300 (0,051 – 1,751)	0,181
Tiêu hóa (2/8)	0,333 (0,053 – 2,115)	0,244	0,294 (0,041 – 2,118)	0,225
Viện Tim mạch(17/43)	0,654 (0,216 – 1,980)	0,452	0,586 (0,165 – 2,087)	0,410
Khác (9/18)	1	-	1	-
Số ngày nằm viện (ngày)	1,000 (0,970-1,030)	0,996	1,018 (0,976 – 1,062)	0,399
Nồng độ creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)	1,003 (1,001- 1,005)	0,004	1,004 (1,001 - 1,006)	0,007
eGRF ($\text{ml/phút}/1.73 \text{ m}^2$)	0,970 (0,947 – 0,993)	0,012	-	-

Bệnh mắc kèm				
Có (24/57)	1,233 (0,591-2,575)	0,577	0,975 (0,357 –2,660)	0,960
Không (23/62)	1	-	1	-
Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận				
Có (23/54)	0.789(0.377 – 1.650)	0,529	0.697 (0,253 –1,920)	0,485
Không (24/65)	1	-	1	-
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	0.959 (0.913 – 1.007)	0,091	0.960 (0,900 –1,024)	0,241
Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị (thuốc)	0.813 (0.572 – 1.155)	0,247	-	-

3.3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G3

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến đánh giá mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G3 được thể hiện trong bảng 3.9.

Các biến bao gồm: nồng độ creatinin huyết thanh (OR=1,003, 95% CI [1,000 – 1,006] ; p=0,049 và eGFR (OR=0,970; 95% CI [0,946 – 0,995]; p=0,018) có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp khi phân tích hồi quy logistic đơn biến.

Kiểm tra đa cộng tuyến tính, các yếu tố nồng độ creatin huyết thanh và mức lọc cầu thận có giá trị VIF > 2. Nghiên cứu quyết định đưa các yếu tố: tuổi, giới, khoa/trung tâm điều trị, số ngày nằm viện, nồng độ creatinin huyết thanh, có/không bệnh mắc kèm, có/không được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận, số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị và số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị vào mô hình phân tích đa biến.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy không có yếu tố nào tương quan với việc liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh không phù hợp theo G3.

Bảng 3.9. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp theo G3

Yếu tố ảnh hưởng (số lượt kê không phù hợp/ số liều cần hiệu chỉnh)	Phân tích đơn biến (OR [95% CI])	p-value	Phân tích đa biến (OR [95% CI])	p-value
Tuổi (năm)	1,001 (0,976 – 1,026)	0,936	1,015 (0,980 – 1,052)	0,394
Giới				
Nam (55/77)	0,811 (0,358 – 1,836)	0,615	1,295 (0,453 – 3,700)	0,629
Nữ (37/49)	1	-	1	-
Khoa/phòng				
Hô hấp (15/21)	1,071 (0,279 – 4,115)	0,920	1,284 (0,279 – 5,908)	0,748
Ngoại (12/15)	1,714 (0,351 – 8,372)	0,505	1,937 (0,286 – 13,125)	0,498
Thận-Tiết niệu (19/22)	2,714 (0,577 – 12,767)	0,206	3,104 (0,414 – 23,260)	0,270
Tiêu hóa (2/7)	0,171 (0,026 – 1,144)	0,069	0,142 (0,018 – 1,096)	0,061
Viện Tim mạch(30/41)	1,169 (0,359 – 3,803)	0,796	1,028 (0,279 – 3,783)	0,967
Khác (14/20)	1		1	-
Số ngày nằm viện (ngày)	0,992 (0,961 – 1,024)	0,626	0,997 (0,954 – 1,042)	0,901
Nồng độ creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)	1,003 (1,000 – 1,006)	0,049	1,003 (0,999 – 1,007)	0,134
eGRF ($\text{ml/phút}/1.73 \text{ m}^2$)	0,970 (0,946 – 0,995)	0,018	-	-

Bệnh mắc kèm				
Có (47/69)	0,570 (0,253 – 1,285)	0,175	0,662 (0,218 – 2,010)	0,467
Không (45/57)	1	-	1	-
Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận				
Có (50/71)	0,737 (0,330 – 1,647)	0,457	0,596 (0,211 – 1,688)	0,330
Không (42/55)	1	-	1	-
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	0,983 (0,938 – 1,029)	0,454	1,014 (0,940 -1,093)	0,719
Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị (thuốc)	0,877 (0,604 – 1,275)	0,492	0,775 (0,426 -1,410)	0,404

Chương 4. BÀN LUẬN

Ở bệnh nhân suy thận, các thông số dược động học của thuốc thay đổi dẫn đến cần hiệu chỉnh liều thuốc cho những đối tượng này. Việc sử dụng liều không phù hợp sẽ dẫn tới nguy cơ gây ra độc tính hoặc giảm hiệu quả điều trị. Một nghiên cứu được thực hiện tại sáu bệnh viện ở Mỹ năm 2006 đã chỉ ra rằng có tới hơn 65% bệnh nhân gặp các biến cố bất lợi hoặc biến cố bất lợi tiềm tàng có thể phòng tránh nếu được hiệu chỉnh liều hợp lý [23]. Cũng theo nghiên cứu này, kháng sinh là nhóm liên quan nhiều nhất đến các biến cố bất lợi. Điều này rất đáng lo ngại do kháng sinh là nhóm thuốc được sử dụng tương đối phổ biến ở bệnh nhân suy thận. Sử dụng liều kháng sinh không phù hợp có thể làm tích lũy thuốc trong cơ thể, dẫn đến tăng độc tính và gây ra các hậu quả như: nhiễm độc thần kinh, co giật, thậm chí hôn mê [34]. Ngoài ra, sử dụng liều kháng sinh không hợp lý còn có thể dẫn đến nguy cơ thiếu liều, không đạt được hiệu quả điều trị, thậm chí góp phần gây ra kháng thuốc. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện, với mong muốn mô tả toàn diện nhất các đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận ở Bệnh viện Bạch Mai. Từ đó, nghiên cứu hy vọng đề xuất được những biện pháp hữu ích giúp đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn cho bệnh nhân.

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình tương đối cao (62,6 tuổi), với số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 64,8% mẫu nghiên cứu. Kết quả này khá tương đồng so với các nghiên cứu hồi cứu tương tự được thực hiện tại Iran, Nam Phi và Ấn Độ [8], [11], [16]. Chức năng sinh lý bình thường của thận suy giảm dần theo tuổi. Tuy nhiên, cũng cần chú ý rằng khoảng 40% các trường hợp ngộ độc thuốc xảy ra ở người cao tuổi [33]. Bên cạnh đó, có tới 38,5% bệnh nhân được chẩn đoán hoặc có các bệnh mắc kèm liên quan đến thận. Thận có thể

là cơ quan trực tiếp chịu tác động của các biến cố bất lợi do độc tính của một số thuốc như kháng sinh aminoglycosid hay vancomycin. Do đó, những đặc điểm này cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu là những đối tượng nguy cơ cao, có khả năng lớn gặp các hậu quả xấu trong trường hợp không được cho sử dụng liều kháng sinh đã được hiệu chỉnh phù hợp.

Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu mắc suy thận ở giai đoạn 3a. Điều này tương đối dễ hiểu do việc lựa chọn bệnh án được tiến hành một cách ngẫu nhiên từ tất cả các khoa/trung tâm điều trị. Như vậy, chủ yếu bệnh nhân trong nghiên cứu ở mức độ suy thận trung bình, ngoại trừ khoa Thận – tiết niệu.

Tỷ lệ bệnh án của bệnh nhân thu thập được Viện Tim mạch chiếm 37,8% mẫu nghiên cứu. Đây là nơi có số lượng bệnh nhân điều trị đông nhất trong Bệnh viện Bạch Mai. Ngoài ra, mối liên quan giữa bệnh lý suy tim và suy thận thể hiện ở tỷ lệ mắc suy tim ở bệnh nhân suy thận có thể lên tới 65-70%, cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới việc số lượng bệnh án trong nghiên cứu thu được nhiều nhất tại đơn vị này [41].

Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân (14,3 ngày) và thời gian sử dụng kháng sinh tương đối dài (10 ngày) cũng phản ánh đặc điểm của bệnh nhân tại bệnh viện Bạch Mai. Trong đó, phần lớn bệnh nhân điều trị tại đây là những bệnh nhân nặng, có nhiều bệnh mắc kèm và việc điều trị tương đối phức tạp.

4.2. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

Việc sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân suy thận trong nghiên cứu có nhiều điểm đáng lưu ý. Số lượng kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân suy thận khá đa dạng, với 30 loại kháng sinh hoặc kháng sinh kết hợp với chất ức chế β -lactamase. Tuy nhiên, việc sử dụng này chỉ tập trung vào một số nhóm và một số loại kháng sinh nhất định. Nhóm β -lactam và nhóm fluoroquinolon được sử dụng nhiều nhất, trong khi nhóm aminoglycosid được sử dụng rất ít, chỉ với 4 lượt kê

đơn. Điều này không quá ngạc nhiên do aminoglycosid là nhóm kháng sinh có độc tính trên thận, cần hạn chế sử dụng cho bệnh nhân suy thận, trong trường hợp bắt buộc sử dụng, cần theo dõi rất chặt chẽ [37]. Số lượt kê của bốn loại kháng sinh cefoperazon, cefoperazon + sulbactam, ceftriaxon và moxifloxacin cao hơn rõ rệt so với các kháng sinh khác, lên tới 100 lượt, chiếm 32,8% tổng số lượt kê. Điều này hoàn toàn hợp lý theo nguyên tắc lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân suy thận. Đây đều là những kháng sinh có tỷ lệ thải trừ qua thận dưới 50% và thời gian bán thải của thuốc ít thay đổi ở bệnh nhân suy thận. Cả ba tài liệu tham khảo chúng tôi tham khảo trong nghiên cứu này cũng đều khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận khi sử dụng những thuốc trên.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ lượt kê kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp tương đối nhiều (60,2% theo G1, 39,5% theo G2 và 73,0% theo G3). Điều này rất đáng lưu ý khi đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu là những đối tượng có nguy cơ cao gặp những biến cố bất lợi do việc sử dụng liều không phù hợp. Khi so sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới, mặc dù có sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu và các tài liệu tham khảo nhưng kết quả trong nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu hồi cứu khác tại Nam Phi, Ấn Độ và Iran, với khoảng 40 - 80% lượt kê không phù hợp [8], [16], [18]. Các kết quả trên cho thấy việc hiệu chỉnh liều không phù hợp tương đối phổ biến trong thực hành lâm sàng và thực sự là vấn đề đáng quan tâm giúp đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Mặc dù tỷ lệ hiệu chỉnh liều không phù hợp tương đối tương đồng giữa các nghiên cứu nhưng tỷ lệ các lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều lại khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các lượt kê kháng sinh cần phải hiệu chỉnh liều khoảng 40% (theo G1, G2, G3 lần lượt là 42,0%; 39,0%; 41,3%). Kết quả này cao hơn khi so sánh với kết quả trong

nghiên cứu tại Nam Phi khi chỉ có 19% lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều [11]. Lý do có thể do nghiên cứu tại Nam Phi lựa chọn nghiên cứu việc hiệu chỉnh liều ở tất cả các nhóm thuốc trên bệnh nhân suy thận, trong khi nghiên cứu này chỉ nghiên cứu việc hiệu chỉnh liều của riêng nhóm thuốc kháng sinh. Tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu việc hiệu chỉnh liều kháng sinh tại một bệnh viện tại Iran, kết quả của nghiên cứu này lại thấp hơn. Cụ thể, trong nghiên cứu tại Iran, số lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều lên tới gần 80% [16]. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu ở Iran có tới hơn 30% điều trị ở khoa hồi sức tích cực (ICU), trong khi nghiên cứu của chúng tôi không thu thập được bệnh án của bệnh nhân nào ở khoa này. Đây thường là đối tượng bệnh nhân nặng, được chỉ định các loại kháng sinh có hiệu lực điều trị mạnh nhưng lại có độc tính trên thận, ví dụ như vancomycin. Thực vậy, trong nghiên cứu tại Iran, vancomycin là kháng sinh được sử dụng nhiều thứ hai với 64 lượt kê, còn trong nghiên cứu của chúng tôi, vancomycin chỉ có 6 lượt kê.

Trong số các kháng sinh có liều được hiệu chỉnh không phù hợp, levofloxacin có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất, theo G1 và G3; imipenem có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất, theo G2. Phân tích chi tiết về đặc điểm hiệu chỉnh liều không phù hợp của hai kháng sinh này chúng tôi nhận thấy, levofloxacin được sử dụng không phù hợp theo khuyến cáo G1 chủ yếu do có liều một lần cao hơn khuyến cáo. Cụ thể mức liều một lần được khuyến cáo đối với levofloxacin trong các trường hợp $ClCr \leq 50$ ml là không quá 250 mg, trong khi liều levofloxacin được sử dụng phổ biến ở bệnh viện là 500 mg. Ngược lại, nếu so sánh theo tài liệu G3, levofloxacin được sử dụng không phù hợp chủ yếu do có liều một lần thấp hơn (liều một lần khuyến cáo cho các mức độ suy thận theo G3 là 750 mg). Mặc dù liều một lần của levofloxacin có thể cao hơn hay thấp hơn so với các khuyến cáo khác nhau, nhưng khi xét về tổng liều sử dụng

trong ngày đều nhận thấy nguy cơ rất cao bệnh nhân được sử dụng quá liều tối đa trên ngày theo cả ba tài liệu, khoảng 76-100% (lần lượt theo G1, G2, G3 là 24/24 lượt, 2/2 lượt và 19/25 lượt). Kết quả này tương đối cao khi so sánh với kết quả chỉ có 28,2% số đơn thuốc được kê cho bệnh nhân suy thận được đánh giá là quá liều theo một nghiên cứu tại Hàn Quốc năm 2005 [39]. Đối với imipenem, chúng tôi cũng nhận thấy phần lớn các lượt kê không phù hợp có liều một lần cao hơn khuyến cáo (6/8 lượt theo G1, 5/9 lượt theo G2 và 9/9 lượt theo G3). Số lượt kê imipenem có tổng liều sử dụng trong ngày cao hơn tổng liều tối đa khuyến cáo cũng cao đáng kể (lần lượt theo G1, G2, G3 là 5/8 lượt, 2/9 lượt, 7/9 lượt). Như vậy, có thể nhận thấy nguy cơ chủ yếu khi hiệu chỉnh liều không phù hợp hai loại kháng sinh trên cho bệnh nhân là do quá liều, gây tích lũy thuốc và có khả năng dẫn đến độc tính. Điều này rất đáng lo ngại do cả hai kháng sinh trên đều có thể gây ra các biến cố nghiêm trọng. Levofloxacin có thể gây độc tính trên thần kinh trung ương hoặc bệnh thần kinh ngoại vi, trong khi đó, imipenem có thể tích lũy và gây ra co giật nếu như không được giảm liều ở bệnh nhân suy thận [34].

Việc sử dụng liều kháng sinh không phù hợp cho bệnh nhân có thể do nhiều nguyên nhân. Thứ nhất có thể do bác sĩ đã không đánh giá chức năng thận của bệnh nhân trước khi kê đơn dẫn đến việc không hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân. Thứ hai, có thể do bác sĩ lựa chọn một phương pháp khác để đánh giá chức năng thận so với nghiên cứu của chúng tôi. Ví dụ, bác sĩ chỉ dựa vào nồng độ creatinin huyết thanh thay vì sử dụng mức lọc cầu thận để đánh giá mức độ suy thận của bệnh nhân, dẫn tới việc bỏ qua một số trường hợp bệnh nhân có mức độ suy thận nhẹ đến trung bình nhưng giá trị nồng độ creatinin vẫn trong giới hạn bình thường, kéo theo việc hiệu chỉnh liều cũng bị bỏ qua. Thứ ba, tài liệu tham khảo được bác sĩ sử dụng để hiệu chỉnh liều có thể khác biệt so với các

tài liệu chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu này. Ngay trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu cũng nhận thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa các tài liệu tham khảo về việc hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Trong trường hợp levofloxacin, khi đối chiếu với tài liệu G1 và G3, số lượt kê không phù hợp lần lượt là 24 và 25 lượt. Trong khi đó, nếu so sánh với tài liệu G2, levofloxacin chỉ có 2 lượt kê không phù hợp. Nguyên nhân của kết quả này do đối với cùng một thuốc, các tài liệu đưa ra các khuyến cáo rất khác nhau về liều sử dụng một lần và khoảng cách giữa các liều. Điều này không quá bất ngờ vì các nghiên cứu trên thế giới cũng như Việt Nam, đều chỉ ra rằng có sự không thống nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu dùng để tra cứu thông tin liều dùng và hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận [3], [25]. Sự không thống nhất về khuyến cáo này gây khó khăn cho các nhà lâm sàng khi phải quyết định lựa chọn tài liệu tham khảo để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Chính vì vậy, cần cân nhắc xây dựng một tài liệu khuyến cáo chuyên biệt cho việc hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận dựa trên sự đồng thuận của các nhà lâm sàng và đặc điểm bệnh nhân tại bệnh viện. Cuối cùng, việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo khuyến cáo có thể do bác sĩ đã chủ đích lựa chọn mức liều để phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Để giảm thiểu những sai sót trong việc hiệu chỉnh liều thuốc nói chung và kháng sinh nói riêng cho bệnh nhân suy thận, việc xây dựng phần mềm hỗ trợ kê đơn có tích hợp hiệu chỉnh liều là cần thiết. Việc tích hợp này cho phép những nhà lâm sàng xác định và phân loại bệnh nhân theo các mức độ suy thận. Từ đó, đưa ra các cảnh báo về việc cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân hoặc đưa ra mức liều khuyến cáo dựa theo các tài liệu tham khảo. Nghiên cứu thực hiện tại Tây Ban Nha năm 2012 nhằm đánh giá hiệu quả của việc sử dụng phần mềm hỗ trợ kê đơn điện tử có tích hợp hướng dẫn hiệu chỉnh liều, cho thấy việc này giúp

giảm hơn 20% các trường hợp đơn thuốc được kê với liều không phù hợp cho bệnh nhân suy thận [44]. Việc sử dụng các phần mềm hỗ trợ này còn giúp tăng sự quan tâm của bác sĩ tới những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, cung cấp thông tin về liều sử dụng và giúp tiết kiệm thời gian tra cứu tài liệu trong thực hành lâm sàng [40].

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp

Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận, chúng tôi không nhận thấy các yếu tố tuổi, giới, khoa/trung tâm điều trị, số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt điều trị, số kháng sinh trong đợt điều trị, bệnh mắc kèm và bệnh nhân được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận có mối tương quan với việc kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp, bất kể nguồn tài liệu được sử dụng để tham chiếu. Kết quả này tương đồng với kết quả của các nghiên cứu về hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân suy thận tại Nam Phi hay Palestin [11], [46]. Như vậy, các yếu tố trên không phải là các dấu hiệu giúp bác sĩ chú ý hơn đến việc hiệu chỉnh liều hợp lý cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa nồng độ creatinin huyết thanh với việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp theo tài liệu G1 và G2. Cụ thể, nồng độ creatinin cao làm tăng nguy cơ hiệu chỉnh liều không phù hợp. Xu hướng tương tự cũng được nhận thấy khi sử dụng tài liệu G3 để tham chiếu, mặc dù chỉ nhận thấy mối liên quan khi phân tích đơn biến trong khi phân tích đa biến mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này trái ngược với kết quả trong nghiên cứu đánh giá việc hiệu chỉnh liều các thuốc tại một bệnh viện ở Ethiopia. Trong nghiên cứu này, nồng độ creatin cao làm tăng khả năng hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp [18]. Sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu, cỡ mẫu và việc lựa chọn nhóm thuốc để phân tích có thể là nguyên nhân của

sự khác biệt này. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một vấn đề đáng lo ngại khi bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh càng cao thì khả năng hiệu chỉnh liều không hợp lý lại càng tăng. Khi phân tích cụ thể hơn, phần lớn liều kê kháng sinh được hiệu chỉnh không phù hợp ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn 4 và 5 là do có liều cao hơn so với liều khuyến cáo. Rõ ràng, đây là những đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các biến cố bất lợi, đặc biệt là các tác dụng bất lợi phụ thuộc liều như độc tính trên thần kinh trung ương của kháng sinh nhóm fluoroquinolon hoặc imipenem. Vì vậy, các nhà lâm sàng cần chú ý hơn đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh ở những đối tượng này nhằm nâng cao an toàn cho bệnh nhân.

Ngoài ra, yếu tố số ngày nằm viện cũng được nhận thấy có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp khi so sánh với tài liệu G1. Tuy nhiên, chúng tôi chưa nhận thấy kết quả tương tự ở bất kỳ nghiên cứu nào trước đó. Vì vậy, cần tiến hành thêm các phân tích với cỡ mẫu lớn hơn để kết luận ảnh hưởng của thời gian nằm viện đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp.

4.4. Ưu điểm và hạn chế của đề tài

Đề tài của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, việc lựa chọn bệnh án từ các khoa, trung tâm điều trị được thu thập một cách ngẫu nhiên, tuy nhiên, chúng tôi không thể truy xuất được bệnh án của tất cả các khoa, trung tâm mong muốn vào mẫu nghiên cứu. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi không thu thập được bệnh án từ khoa hồi sức tích cực. Nguyên nhân, do đặc thù của khoa hồi sức tích cực chủ yếu tiếp nhận các bệnh nhân nặng. Sau một thời gian điều trị, bệnh nhân tử vong hoặc được chuyển sang các khoa khác. Vì vậy, với phương pháp thu thập số liệu lựa chọn các bệnh án có ngày ra viện trong khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi chưa lựa chọn được bệnh án của khoa này. Trong khi đó, khoa hồi sức tích cực là một trong những khoa sử dụng kháng

sinh với số lượng lớn và chủng loại đa dạng. Do đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể chưa phản ánh được toàn bộ thực trạng của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại bệnh viện Bạch Mai, đặc biệt là trên đối tượng bệnh nhân điều trị khoa hồi sức tích cực. Điều này cũng cho thấy cần thiết có thêm các nghiên cứu đánh giá việc hiệu chỉnh liều này cho các bệnh nhân tại những khoa có đặc điểm riêng biệt như khoa hồi sức tích cực. Ngoài ra, do nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp hồi cứu nên việc không thể thu thập được tất cả các bệnh án mong muốn là điều không thể tránh khỏi. Thực tế, chúng tôi không tìm thấy được thông tin của 72 bệnh án trên tổng số hơn hai nghìn bệnh án ra viện trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Thứ hai, việc không loại bỏ các bệnh án của bệnh nhân có nguy cơ tổn thương thận cấp khi mức lọc cầu thận giảm đột ngột trên 25% trong 1 - 7 ngày hoặc nồng độ creatinin huyết thanh tăng trên 1,5 lần so với giá trị ban đầu có thể dẫn đến sai số trong kết quả nghiên cứu. Việc sử dụng các công thức để ước tính mức lọc cầu thận cũng như việc phân loại giai đoạn suy thận như trong nghiên cứu ở những trường hợp này chưa thực sự phù hợp [26]. Từ đó, kết luận việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp cũng có thể không chính xác do chức năng thận của bệnh nhân có thể phục hồi và các bác sĩ có thể không cần quan tâm tới việc lựa chọn một mức liều thấp hơn cho bệnh nhân.

Thứ ba, do thông tin về cân nặng của bệnh nhân không được ghi nhận đầy đủ trong bệnh án nên chúng tôi không thể sử dụng công thức Cockcroft and Gault để ước tính mức lọc cầu thận. Trong khi đó, phần lớn các tài liệu tham khảo đều đưa ra khuyến cáo về liều dựa trên mức lọc cầu thận tính theo công thức này. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng có sự khác biệt về việc hiệu chỉnh liều khi sử dụng công thức MDRD so với sử dụng công thức Cockcroft and Gault. Nghiên cứu của Monica Golik và cộng sự tiến hành tại một bệnh viện ở Mỹ đưa

ra kết quả về sự không tương đồng trong việc hiệu chỉnh liều của bốn loại kháng sinh theo hai phương pháp ước tính mức lọc cầu thận bằng công thức MDRD và CG là 22,8 – 36,3% [19]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng so sánh kết quả ước tính mức lọc cầu thận của bệnh nhân khi sử dụng hai công thức này. Sự khác biệt về giá trị GFR của lượt kê các kháng sinh cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận được thể hiện bằng biểu đồ Bland-Altman (Phụ lục 3). Kết quả cho thấy, 90% giá trị ước tính mức lọc cầu thận bằng công thức MDRD cao hơn khi ước tính bằng công thức CG. Trung bình sự chênh lệch về giá trị giữa hai cách ước tính là 10,2 ml/phút. Sự khác biệt rõ rệt thường tập trung ở những lượt kê đơn cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận khoảng 40 - 60 ml/phút.

Tuy nhiên, đề tài này cũng có một số ưu điểm đáng ghi nhận. Đầu tiên, mặc dù tại bệnh viện Bạch Mai chưa có hệ thống bệnh án điện tử nhưng chúng tôi vẫn sàng lọc được một số lượng bệnh án lớn, lên đến hơn 2000 bệnh án ở hầu hết các khoa, trung tâm điều trị của bệnh viện. Đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu rất đa dạng, với các mức độ suy thận từ trung bình đến nặng. Vì vậy, kết quả của nghiên cứu đã phần nào phản ánh được bức tranh toàn cảnh của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai. Điều này khác biệt so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam về vấn đề này. Trong đó, việc phân tích hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận thường chỉ được tiến hành tại một chuyên khoa điều trị các bệnh về thận hoặc tiến hành trên đối tượng bệnh nhân suy thận nặng [6], [7].

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng ba loại tài liệu tham khảo có độ tin cậy cao, được sử dụng phổ biến trên lâm sàng, và có các đặc trưng khác nhau để đảm bảo tính khách quan của nghiên cứu. Tài liệu thứ nhất là tờ thông tin kê đơn của biệt dược gốc. Đây là nguồn thông tin được cơ quan quản lý dược phẩm của quốc gia cấp phép phê duyệt và có tính chất pháp lý trong thực

hành lâm sàng. Tuy nhiên, thông tin về việc hiệu chỉnh liều trong thông tin sản phẩm rất ít được cập nhật do cần dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc giám sát hậu mãi trên số lượng lớn bệnh nhân. Tài liệu thứ hai là “Drugs Prescribing for Renal Failure: Dosing Guideline for Adults and Children” bởi Trường môn Y khoa Hoa Kỳ (AMA) [9]. Mặc dù tài liệu đã được xuất bản tương đối lâu từ năm 2007 và chưa được cập nhật từ sau đó nhưng vẫn được coi là tài liệu chuyên khảo hàng đầu về sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận. Đây cũng là tài liệu tham khảo được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu về hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân suy thận mà chúng tôi tham khảo được [8], [11], [16], [38]. Tài liệu thứ ba là “The Sanford Guide” cập nhật năm 2017. Tài liệu này tập trung vào việc cung cấp thông tin về cách sử dụng và quản lý kháng sinh trên lâm sàng và được cập nhật thường xuyên qua các năm [10].

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua phân tích hồ sơ bệnh án của bệnh nhân suy thận được sử dụng kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đánh giá việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

Tỷ lệ lượt kê đơn kháng sinh cần hiệu chỉnh liều theo các khuyến cáo G1, G2, G3 lần lượt là 42,0%, 39,0%, 41,3%.

Tỷ lệ lượt kê đơn không phù hợp theo khuyến cáo G1 là 60,2%, theo G2 là 39,5%, theo G3 là 73,0%.

Levofloxacin là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G1 (24 lượt) và G3 (25 lượt), imipenem là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G2 (9 lượt).

Theo cả ba tài liệu, phần lớn các lượt kê không phù hợp của levofloxacin và imipenem đều có liều một lần hoặc tổng liều dùng trong ngày cao hơn so với khuyến cáo.

2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp

Theo G1, các yếu tố có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp bao gồm: số ngày nằm viện (OR=0,946; 95% CI [0,898 – 0,997]; p=0,037) và nồng độ creatinin huyết thanh (OR=1,008; 95% CI [1,003 – 1,013]; p=0,002).

Theo G2, chỉ có nồng độ creatinin huyết thanh có mối tương quan với việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp với OR=1,008; 95% CI [1,003 – 1,013]; p=0,002.

Theo G3, không có yếu tố nào có mối tương quan với việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp.

Kiến nghị

Từ những kết quả thu được trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi xin đưa ra một số đề xuất như sau:

Thứ nhất, cần xây dựng tài liệu chuyên biệt cho việc hiệu chỉnh liều kháng sinh ở bệnh nhân suy thận dựa trên các tài liệu y văn và có sự đồng thuận từ bác sĩ và dược sĩ lâm sàng.

Thứ hai, tích hợp hướng dẫn hiệu chỉnh liều kháng sinh ở bệnh nhân suy thận trên vào phần mềm hỗ trợ kê đơn tại bệnh viện. Điều này sẽ tạo thuận lợi cho bác sĩ và dược sĩ trong việc quyết định liều phù hợp cho bệnh nhân, đồng thời giảm thiểu việc sử dụng liều không phù hợp.

Thứ ba, cần tiến hành thêm các nghiên cứu đánh giá việc hiệu chỉnh liều kháng sinh ở bệnh nhân suy thận điều trị tại các khoa có đặc thù riêng như khoa hồi sức tích cực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trường Đại học Dược Hà Nội (2006), *Dược lâm sàng đại cương*, NXB Y học.
2. Eugene Bergogne Pierre Dellamonica (2004), *Kháng sinh trị liệu trong thực hành lâm sàng*, NXB Y học, pp. 616-619.
3. Trần Thị Thu Hằng và cộng sự (2011), "Đánh giá thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều trong các cơ sở dữ liệu thực hành tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*, 3(2011), pp. 82-87.
4. Issel Bacher Raunwald, Wilson, Martin, (1999), *Các nguyên lý y học nội khoa Harrison tập 1*, NXB Y học, pp. 616-619.
5. Hà Hoàng Kiệm (2010), *Thận học lâm sàng*, NXB Y học.
6. Nguyễn Thị Hoài Ly (2016), Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân lọc máu cấp cứu tại khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
7. Triệu Thị Tuyết Vân (2006), Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân suy thận mạn tính tại khoa thận tiết niệu bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Tiếng Anh

8. Arpit Prajapati Barna Ganguly (2013), "Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study", *J Pharm Bioallied Sci*, 5(2), pp.
9. Bennett W. M., Aronoff G. R., Morrison G., Golper T. A., Pulliam J., Wolfson M., Singer I. (2007), *Drug prescribing in renal failure*, American College of Physicians, pp.

10. David N. Gilbert Michael S. Saag (2017), *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017*, Antimicrobial Therapy Incorporated., pp.
11. Decloedt E., Leisegang R., Blockman M., Cohen K. (2010), "Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital", *S Afr Med J*, 100(5), pp. 304-6.
12. Dowling T. C., Briglia A. E., Fink J. C., Hanes D. S., Light P. D., Stackiewicz L., Karyekar C. S., Eddington N. D., Weir M. R., Henrich W. L. (2003), "Characterization of hepatic cytochrome p4503A activity in patients with end-stage renal disease", *Clin Pharmacol Ther*, 73(5), pp. 427-34.
13. Dowling T. C., Matzke G. R., Murphy J. E., Burckart G. J. (2010), "Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches", *Pharmacotherapy*, 30(8), pp. 776-86.
14. Dreisbach A. W., Japa S., Gebrekal A. B., Mowry S. E., Lertora J. J., Kamath B. L., Rettie A. E. (2003), "Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease", *Clin Pharmacol Ther*, 73(5), pp. 475-7.
15. Eyler R. F., Mueller B. A. (2010), "Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease", *Adv Chronic Kidney Dis*, 17(5), pp. 392-403.
16. Fahimi F., Emami S., Rashid Farokhi F. (2012), "The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction", *Iran J Pharm Res*, 11(1), pp. 157-61.
17. Falconnier A. D., Haefeli W. E., Schoenenberger R. A., Surber C., Martin-Facklam M. (2001), "Drug Dosage in Patients with Renal Failure Optimized by Immediate Concurrent Feedback", *J Gen Intern Med*, 16(6), pp. 369-75.

18. Getachew H., Tadesse Y., Shibeshi W. (2015), "Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia", *BMC Nephrol*, 16, pp. 158.
19. Golik M. V., Lawrence K. R. (2008), "Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease", *Pharmacotherapy*, 28(9), pp. 1125-32.
20. Gurwitz J. H., Field T. S., Harrold L. R., Rothschild J., Debellis K., Seger A. C., Cadoret C., Fish L. S., Garber L., Kelleher M., Bates D. W. (2003), "Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting", *JAMA*, 289(9), pp. 1107-16.
21. Hermsen E. D., Maiefski M., Florescu M. C., Qiu F., Rupp M. E. (2009), "Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials", *Pharmacotherapy*, 29(6), pp. 649-55.
22. Hudson J. Q., Nyman H. A. (2011), "Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient", *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20(5), pp. 482-91.
23. Hug B. L., Witkowski D. J., Sox C. M., Keohane C. A., Seger D. L., Yoon C., Matheny M. E., Bates D. W. (2009), "Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney", *Kidney Int*, 76(11), pp. 1192-8.
24. Isakova T., Nickolas T. L., Denburg M., Yarlagadda S., Weiner D. E., Gutierrez O. M., Bansal V., Rosas S. E., Nigwekar S., Yee J., Kramer H. (2017), "KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and

Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)", *Am J Kidney Dis*, 70(6), pp. 737-751.

25. Khanal A., Castelino R. L., Peterson G. M., Jose M. D. (2014), "Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources?", *Intern Med J*, 44(1), pp. 77-85.
26. Lameire N., Hoste E. (2004), "Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure", *Curr Opin Crit Care*, 10(6), pp. 468-75.
27. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., 3rd, Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., Ckd E. P. I. (2009), "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Ann Intern Med*, 150(9), pp. 604-12.
28. Long C. L., Raebel M. A., Price D. W., Magid D. J. (2004), "Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease", *Ann Pharmacother*, 38(5), pp. 853-8.
29. Markota N. P., Markota I., Tomic M., Zelenika A. (2009), "Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment", *J Nephrol*, 22(4), pp. 497-501.
30. Matthew J. Cervelli (2007), *The Renal Drug Reference Guide*, Adelaide, South Australia Kidney Health Australia, pp. 62.
31. Mehta R. L., Kellum J. A., Shah S. V., Molitoris B. A., Ronco C., Warnock D. G., Levin A., Acute Kidney Injury Network (2007), "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury", *Crit Care*, 11(2), pp. R31.

32. Moranville M. P., Jennings H. R. (2009), "Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments", *Am J Health Syst Pharm*, 66(2), pp. 154-61.
33. Muhlberg W., Platt D. (1999), "Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications", *Gerontology*, 45(5), pp. 243-53.
34. Munar M. Y., Singh H. (2007), "Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease", *Am Fam Physician*, 75(10), pp. 1487-96.
35. National Kidney Foundation (2002), "K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative", *Am J Kidney Dis*, pp. p1-246.
36. Palevsky P. M., Liu K. D., Brophy P. D., Chawla L. S., Parikh C. R., Thakar C. V., Tolwani A. J., Waikar S. S., Weisbord S. D. (2013), "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury", *Am J Kidney Dis*, 61(5), pp. 649-72.
37. Paparella M., Martina V., Rizzo M. A., Gallieni M. (2015), "What every doctor should know about drug safety in patients with chronic kidney disease", *Contrib Nephrol*, 184, pp. 24-50.
38. Saleem A., Masood I. (2016), "Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis", *PLoS One*, 11(7), pp.
39. Sheen S. S., Choi J. E., Park R. W., Kim E. Y., Lee Y. H., Kang U. G. (2008), "Overdose rate of drugs requiring renal dose adjustment: data analysis of 4 years prescriptions at a tertiary teaching hospital", *J Gen Intern Med*, 23(4), pp. 423-8.

40. Shemeikka T., Bastholm-Rahmner P., Elinder C. G., Veg A., Tornqvist E., Cornelius B., Korkmaz S. (2015), "A health record integrated clinical decision support system to support prescriptions of pharmaceutical drugs in patients with reduced renal function: design, development and proof of concept", *Int J Med Inform*, 84(6), pp. 387-95.
41. Silverberg D., Wexler D., Blum M., Schwartz D., Iaina A. (2004), "The association between congestive heart failure and chronic renal disease", *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 13(2), pp. 163-70.
42. Slikensen JR Kasiske BL (2004), *Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria*, pp.
43. Soveri I., Berg U. B., Bjork J., Elinder C. G., Grubb A., Mejare I., Sterner G., Back S. E., Group Sbu Gfr Review (2014), "Measuring GFR: a systematic review", *Am J Kidney Dis*, 64(3), pp. 411-24.
44. Such Diaz A., Saez de la Fuente J., Esteva L., Alanon Pardo A. M., Barrueco N., Esteban C., Rodriguez I. E. (2013), "Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system", *Int J Clin Pharm*, 35(6), pp. 1170-7.
45. Swedish Council on Health Technology Assessment. (2011), *Methods to Estimate and Measure Renal Function (Glomerular Filtration Rate): A Systematic Review*, Stockholm, pp.
46. Sweileh W. M., Janem S. A., Sawalha A. F., Abu-Taha A. S., Zyoud S. H., Sabri I. A., Al-Jabi S. W., Jaradat N. A., Zaid A. A. (2007), "Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16(8), pp. 908-12.
47. US Department of Health and Human Services (1998), *Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study*

design, data analysis, and impact on dosing and labeling, Food and Drug Administration, Editor.

48. US Food and Drug Administration (2010), *Draft guidance for industry: pharmacokinetics in patient with impaired kidney function – study design DA, and impact on dosing and labeling*.
49. Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. (2006), "Defining acute renal failure: RIFLE and beyond", *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(6), pp. 1314-9.
50. Verbeeck R. K., Musuamba F. T. (2009), "Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction", *Eur J Clin Pharmacol*, 65(8), pp. 757-73.

Trang web tham khảo

51. Trang web của bệnh viện Bạch Mai, truy cập ngày 28/03/2018
<http://bachmai.gov.vn/index.php/vi/>
52. Trang web của cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration),
<https://www.fda.gov/>
53. Trang web của cơ quan quản lý dược phẩm Anh (Medicines and Healthcare Products and Regulatory Agency)
<http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>

PHỤ LỤC 1: Phiếu thu thập thông tin bệnh nhân bệnh viện Bạch Mai

1. Họ và tên:.....Mã BA.....Mã lưu trữ.....
2. Tuổi3. Giới tính
4. Cân nặng(kg). 5. Chiều cao(cm)
6. Ngày vào viện 7. Ngày ra viện
8. Chẩn đoán vào viện:.....
9. Chẩn đoán ra viện:.....
10. Các bệnh mắc kèm:
.....
.....
.....
11. Chỉ số Creatinin huyết thanh:

Lần	Ngày làm xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Tính CC theo CG (ml/min)	Tính eGFR theo MDRD (ml/min/1.73m²)
Lần 1				
Lần 2				
Lần 3				
Lần 4				
Lần 5				
Lần 6				
Lần 7				
Lần 8				
Lần 9				

12. Lý do dùng KS:

.....

.....

.....

.....

.....

13. Kháng sinh sử dụng và liều dùng

STT	Tên KS	Đường dùng	Liều dùng	Ngày sử dụng	Ghi chú
1					
2					
3					
4					
5					
6					

14. Ghi chú

.....

.....

.....

PHỤ LỤC 2: Bảng khuyến cáo hiệu chỉnh liều kháng sinh

Kháng sinh	Khuyến cáo theo G1	Khuyến cáo theo G2	Khuyến cáo theo G3
Amikacin	Liều bình thường: 15 mg/kg/ngày Hoặc 7,5 mg/kg/q12h ClCr>50 ml/phút: không cần chỉnh liều ClCr<=50 ml/phút: Liều nạp: 7,5 mg/kg Liều duy trì mỗi 12h= ClCr/ClCr bình thường x 7,5 mg/kg	Liều bình thường: 7.5mg/kg q12h hoặc 15mg/kg qd ClCr >50 ml/phút: q12-24h ClCr: 10-50 ml/phút: 24-72h ClCr <10 ml/phút: 48-72h	Liều bình thường: 7.5mg/kg q12h ClCr >50-90 ml/phút: 7.5mg/kg q12h ClCr:10-50 ml/phút: 7.5mg/kg q24h ClCr: <10 ml/phút: 7.5mg/kg q48
Amoxicilin+ clavulanat	Liều bình thường: 500/125 mg q8h ClCr: 10-30 ml/phút: 500/125 mg q12h ClCr<10 ml/phút: 500/125 mg q24h	Liều bình thường:250-500mg q8h ClCr: >50 ml/phút: q8h ClCr: 10-50 ml/phút:q8-12h ClCr: <10 ml/phút: q24h	Liều bình thường: 500 mg q8h ClCr: >50-90 ml/phút: 500 mg q8h ClCr: 10-50 ml/phút: 250-500 mg q12h ClCr: <10 ml/phút: 250-500 mg

			q24h
Ampicilin+sulbactam	Liều bình thường: 1,5g (1g ampicilin+0,5 g sulbactam) -3g (2g ampicilin+1g sulbactam) q6h ClCr \geq 30 ml/ph/1.73m ² : 1.5-3g q6-8h ClCr:15-29 ml/ph/1.73m ² : 1.5-3g q12h ClCr: 5-14 ml/ph/1.73m ² : 1.5-3g q24h	Ampicilin Liều bình thường:250-2g q6h ClCr $>$ 50 ml/phút: q6h ClCr 10-50 ml/phút:q6-12h ClCr $<$ 10 ml/phút: q12-24h	Liều bình thường: 3g q6h $>$ 50-90 ml/phút: 3g q6h 10-50 ml/phút: 3g q12h $<$ 10 ml/phút: 3g q24h
Azithromycin	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Cefamadol	Liều bình thường: 500mg-1g q4-8h 50-80 ml/phút: 0,75 mg-2g, q4-6h 25-50 ml/phút: 0,75 mg- 2g, q6-8h	Liều bình thường: 0.5-1g, q4-8h $>$ 50 ml/phút: q6h 10-50 ml/phút: q6-8h $<$ 10 ml/phút: q8-12h	Không có thông tin

	<10 ml/phút: 0,5-1g q12h		
Cefazolin	Liều bình thường: NK TB đến nặng: 500 mg-1g q6-8h NK nhẹ: 250-500 mg q8h NK cấp: 1g q12h NK nặng, đe dọa tính mạng: 1-1,5g q6h >=55 ml/phút: liều bình thường 35-54 ml/phút: 100% liều q8h 11-34 ml/phút: 50% liều q12h <=10 ml/phút: 50% liều q18-24h	Liều bình thường: 0.25-2g q6h >50 ml/phút: q8 10-50 ml/phút: q12h <10 ml/phút: q24-48h	Liều bình thường: 1-2g q8h >50-90 ml/phút: 1-2g q8h 10-50 ml/phút: 1-2g q12h <10 ml/phút: 1-2g q24-48h
Cefoperazon	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Ceftazidime	31-50 ml/phút: 1 g q12h 16-30 ml/phút: 1 g q24h 6-15 ml/phút: 1/2 g q24h <6 ml/phút: 1/2 g q48h	Liều bình thường: 1-2g q8h >50 ml/phút: q8-12h 10-50 ml/phút: q12-24h <10 ml/phút: q24-48h	Liều bình thường: 2g q8h >50-90 ml/phút: 2g q8-12h 10-50 ml/phút: 2g q12-24h <10 ml/phút: 2g q24-48h

Ceftriaxon	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Cefuroxim	Liều bình thường 125-500 mg q12h ≥ 30 ml/ph/1.73m ² : không cần chỉnh liều 10-29 : q24h < 10 : q48h	Không cần HCL	Không cần HCL
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin IV: Liều bình thường: 400 mg 2-3 lần/ngày > 60 ml/ph/1.73: liều bình thường 30-60: 200-400 mg q12h < 30 : 200-400 mg q24h Ciprofloxacin PO: Liều bình thường: 500 -750 mg q12h > 60 ml/ph/1.73m ² : liều bình thường	Liều bình thường:500-750mg (400 mg nếu tiêm TM) q12h > 50 ml/phút: 100% liều 10-50 ml/phút:50-75% < 10 ml/phút: 50%	Ciprofloxacin IV Liều bình thường: 400 mg q12h $> 50-90$ ml/phút: 400 mg q12h 10-50 ml/phút: 400 mg q24h < 10 ml/phút: 400 mg q24h Ciprofloxacin PO: Liều bình thường: 500-750mg q12h $> 50-90$ ml/phút: 500-750 mg q12h 10-50 ml/phút: 250-500 mg

	30-60: 250-500 mg q12h <30: 250 mg q24h		q12h <10 ml/phút: 500 mg q24h
Clarithromycin	Liều bình thường:250-500mg q12h <30 ml/ph: giảm 50% liều	Liều bình thường:250-500mg q12h, liều thứ 2: 1g q24h >50 ml/phút: k cần chỉnh liều 10-50 ml/phút:50-100% liều <10 ml/phút: 50%	Liều bình thường: 500 mg q12h >50-90 ml/phút: 500mg q12h 10-50 ml/phút:500mg q12-24h <10 ml/phút: 500mg q24h
Clindamycin	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Doripenem	Liều bình thường: 500 mg q8h >50: không cần chỉnh liều >=30-<=50: 250 mg q8h >10-<30: 250 mg q12h	Không có thông tin	Liều bình thường: 500 mg q8h >50-90: 500mg q8h 30-50: 250mg q8h 10-30: 250mg q12h <10: k có thông tin
Ertapenem	Liều bình thường: 1g q24h >30 ml/ph/1.73m ² : không cần chỉnh liều <30: không có đủ thông tin	Liều bình thường: 1g q24h >50 ml/phút: 100 % 10-50 ml/phút: 100 % (nhà sx khuyến cáo: <=30: giảm 50% <10 ml/phút: 50%	Liều bình thường: 1g q24h 30-90 ml/phút: 1g q24h <30 ml/phút: 0.5g q24h

Gentamicin	Liều bình thường: 5 mg/kg/ngày q6-8h >70 ml/phút: 80 mg q8h 30-70 ml/phút: 80 mg q12h 10-30 ml/phút: 80 mg q24h 5-10 ml/phút: 80 mg q48h <5 ml/phút: 80 mg sau lọc máu	Liều bình thường: 1.7mg/kg q8h or 5-7mg/kg, qd >50 ml/phút: q8-24h 10-50 ml/phút: q12-48h <10 ml/phút: q48-72h	Gentamicin ODD (liều 1 lần/ngày) >80 ml/phút: 5.1 mg/kg/q24h 60-80 ml/phút: 4 mg/kg/q24h 40-60 ml/phút: 3.5 mg/kg/q24h 30-40: 2.5 mg/kg/q24h 20-30: 4 mg/kg/q48h 10-20: 3 mg/kg/q48h <10: 2 mg/kg/q72h Gentamicin MDD Liều bình thường: 1.7-2mg/kg q8h >50-90: 1.7-2 mg/kg q8h 10-50: 1.7-2 mg/kg q24h <10: 1.7-2mg/kg q48h
Imipenem	Nếu chỉ định dùng 2g/ngày: Liều bình thường: 500 mg q6h 60-90: 400 mg q6h	Liều bình thường: 0.25-1g q6h >50 ml/phút: 100% 10-50 ml/phút: 50%	Liều bình thường: 0.5g q6h 50-90 ml/phút: 250-500 mg q6-8h

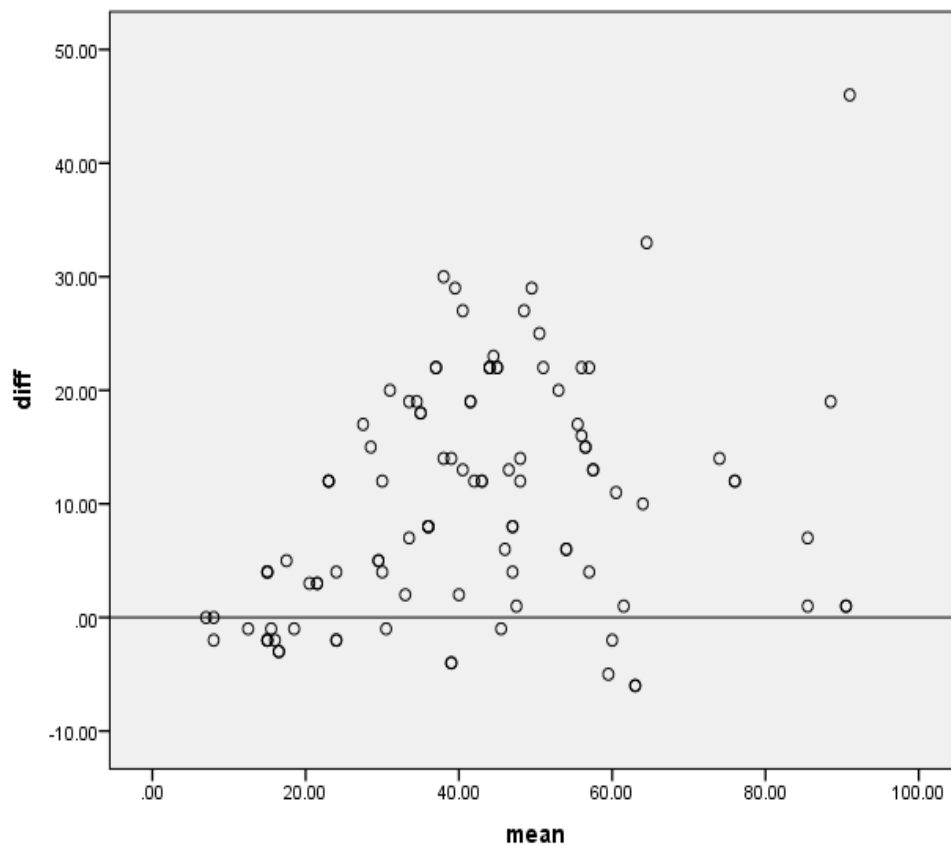
	<p>30-60: 300 mg q6h 15-30: 200 mg q6h Nếu chỉ định dùng 3g/ngày: Liều bình thường: 1g q8h 60-90: 500 mg q6h 30-60: 500 mg q8h 15-30: 500 mg q12h Nếu chỉ định dùng 4g/ngày: Liều bình thường: 1g q6h 60-90: 750 mg q8h 30-60: 500 mg q6h 15-30: 500 mg q12h</p>	<10 ml/phút: 25%	<p>10-50 ml/phút: 250 mg q6-12h <10 ml/phút: 125-250 mg q12h</p>
Levofloxacin	<p>Nếu chỉ định dùng 250 mg/ngày Liều đầu: 250 mg, sau đó: 20-50 ml/phút: 125 mg q24h 10-19 ml/phút: 125 mg q48h <10 ml/phút: 125 mg q48h Nếu chỉ định dùng 500 mg/ngày</p>	<p>Liều bình thường: 250-750 mg q24h >50 ml/phút: 100% liều 10-50 ml/phút: 250-750 mg q24-48h (liều khởi đầu 500-750 mg)</p>	<p>Liều bình thường: 750 mg q24h >50-90 ml/phút: 750mg q24h 20-49 ml/phút: 750mg q48h <20 ml/phút: 750 mg/lần, sau đó 500mg q48h</p>

	Liều đầu: 500 mg, sau đó: 20-50 ml/phút: 250 mg q24h 10-19 ml/phút: 125 mg q24h <10 ml/phút: 125 mg q24h Nếu chỉ định dùng 500 mg q12h Liều đầu: 500 mg, sau đó: 20-50 ml/phút: 250 mg q12h 10-19 ml/phút: 125 mg q12h <10 ml/phút: 125 mg q24h	<10 ml/phút: 250-500 mg q48h (liều khởi đầu 500 mg)	
Meropenem	26-50 ml/ph: 1 đơn vị liều q12h 10-25 ml/phút: 1/2 đơn vị liều q12h <10 ml/phút: 1/2 đơn vị liều q24h	Liều bình thường: 1-2g q8h >50 ml/phút: k cần chỉnh liều 10-50 ml/phút: 100% liều, q12h <10 ml/phút: 100% liều q24h	Liều bình thường: 1g q8h >50-90 ml/phút: 1g q8h 25-50 ml/phút: 1g q12h 10-25 ml/phút: 500 mg q12h <10 ml/phút: 500 mg q24h
Metronidazole	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Moxifloxacin	Không cần HCL	Không cần HCL	Không cần HCL
Norfloxacin	Liều bình thường 400 mg q12h ≥30 ml/phút/1.73 m ² : không	Liều bình thường: 400mg q12h >50 ml/phút: q12h	Liều bình thường: 400 mg q12h >30-90 ml/phút: 400 mg q12h

	cần HCL <30 ml/phút/1.73 m ² : 400 mg q24h	10-50 ml/phút:q12-24h <10 ml/phút:400mg q24h	<30 ml/phút: 400 mg q24h
Ofloxacin	Liều bình thường: 400 mg q12h 20-50 ml/ph: 100-200 mg q24h <20: 100 mg q24h hoặc 200 mg q48h	Liều bình thường:200-400mg q12h >50: 100% liều 10-50:200-400mg q24h <10:200mg q24h	Liều bình thường: 200-400 mg q12h >50-90: 200-400mg q12h 10-50: 200-400 mg q24h <10: 200mg q24h
Piperacilin+tazobactam	>40 ml/phút: không cần chỉnh liều 20-40 ml/phút: liều tối đa khuyến cáo 4g/0.5g q8h <20 ml/phút: liều tối đa khuyến cáo 4g/0.5g q12h	Piperacilin Liều bình thường: 3-4g q6h >50 ml/phút: q6h 10-50 ml/phút: q6-12h <10 ml/phút: q12h	Liều bình thường: 3.375 -4.5 g, q6-8h 50-90 ml/phút: 100% 10-50 ml/phút: 2.25g q6h; <20: q8h <10 ml/phút: 2.25g q8h
Sulfamethoxazole	Liều bình thường:800 mg q12h >30 ml/phút: 800 mg q12h 15-30 ml/phút: 800 mg q24h <15 ml/phút: không khuyến cáo	Liều bình thường:1.0g q8h >50 ml/phút: q12h 10-50 ml/phút: q18h <10 ml/phút: q24h	Liều bình thường: 5-20 mg/kg/ngày q6-12h >50-90 ml/phút 5- 20mg/kg/ngày q6-12h

			<p>30-50 ml/phút: 5-20mg/kg/ngày q6-12h</p> <p>10-29 ml/phút: 5-10 mg/kg/ngày q12h</p> <p><10 ml/phút: 5-10 mg/kg q24h</p>
Teicoplanin	<p>Liều bình thường 6-12mg/kg/ngày</p> <p>30-80: ½ liều bình thường</p> <p><30: 1/3 liều bình thường</p>	Không có thông tin	<p>Liều bình thường: 6mg/kg/ngày</p> <p>50-90: q24</p> <p>10-50: q48</p> <p><10: q72</p>
Vancomycin	<p>Liều bình thường: 500mg -1g q6-12h</p> <p>60 ml/phút: 925 mg/24h</p> <p>50 ml/phút: 770 mg/24h</p> <p>40 ml/phút: 620 mg/24h</p> <p>30 ml/phút: 465 mg/24h</p> <p>20 ml/phút: 310 mg/24h</p> <p>10 ml/phút: 155 mg/24h</p>	<p>Liều bình thường: 500-1.25g q12h</p> <p>>50 ml/phút: 1g q12-24h</p> <p>10-50 ml/phút: 1g q24-96h</p> <p><10 ml/phút: 1g q4-7 ngày</p>	<p>Liều bình thường: 1g q12h</p> <p>>50-90 ml/phút: 15-30 mg/kg q24-96h</p> <p>10-50 ml/phút: 15 mg/kg q24-96h</p> <p><10 ml/phút: 7.5 mg/kg q2-3 days</p>

PHỤ LỤC 3: Biểu đồ Bland-Altman so sánh giá trị eGFR tính theo công thức MDRD và CG



Diff: sự khác biệt giữa hai cách tính

Mean: trung bình giá trị eGFR

Cỡ mẫu: 106 lượt kê của các kháng sinh cần hiệu chỉnh liều

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

TT	TÊN	TUỔI	NGÀY VÀO VIỆN	NGÀY RA VIỆN	MÃ LƯU TRỮ (ICD 10)
1	Phạm Văn T.	55	24-05-16	07-06-16	I61/353
2	Bùi Thị T.	66	10-05-16	06-06-16	M05/225
3	Nguyễn Tùng T.	66	24-05-16	07-06-16	M10/70
4	Phạm Ngọc C.	72	31-05-16	10-06-16	M10/117
5	Lê Tiến B.	82	07-05-16	07-06-16	S06/19
6	Trần Xuân H.	66	03-06-16	08-06-16	J47/133
7	Nguyễn Thế Ng.	81	05-06-16	08-06-16	J44/577
8	Trần Thị V.	83	03-06-16	08-06-16	J44/555
9	Chu Văn K.	70	24-05-16	08-06-16	J44/511
10	Nguyễn Thị T.	84	30-05-16	07-06-16	J18/740
11	Cao Thị B.	67	27-05-16	08-06-16	J18/500
12	Hoàng Văn K.	83	01-06-16	07-06-16	A15/138
13	Phùng Văn K.	85	17-05-16	06-06-16	J44/703
14	Ngô Thị T.	70	29-05-16	06-06-16	J44/479
15	Nguyễn Thị X.	78	24-05-16	06-06-16	J18/743
16	Vi Văn T.	76	26-05-16	10-06-16	J44/809
17	Nguyễn Thị R.	86	01-06-16	10-06-16	J44/705
18	Hoàng Long Đ.	60	02-06-16	09-06-16	J44/523
19	Nguyễn Thị M.	59	23-05-16	09-06-16	J18/492
20	Lê Thị C.	62	02-06-16	09-06-16	J45/81
21	Vũ Đình D.	69	23/5/2016	07-06-16	C94/402
22	Phạm Văn N.	64	02-06-16	08-06-16	C92/523
23	Đào Thị G.	81	24-05-16	08-06-16	D56/147
24	Đặng Đình H.	50	27-05-16	08-06-16	C90/600
25	Mai Văn H.	63	05-05-16	08-06-16	C90/456
26	Đậu Thị B.	56	23-05-16	07-06-16	C90/571
27	Vũ Đình D.	69	01-06-16	07-06-16	C90/402
28	Nguyễn Đăng P.	39	17-05-16	07-06-16	C83/199
29	Phạm Thị Đ.	78	02-06-16	09-06-16	D75/246

30	Trần Thị Q.	45	18-05-16	10-06-16	C92/505
31	Trần Thị T.	56	25-05-16	06-06-16	C91/83
32	Trần Văn T.	58	30-05-16	08-06-16	C20/25
33	Nguyễn Thị Đ.	57	29-05-16	09-06-16	N22/1
34	Đặng Danh N.	76	10-05-16	12-06-16	N20/162
35	Nguyễn Thị T.	82	30-05-16	09-06-16	C20/21
36	Lê Tuấn A.	19	26-05-16	09-06-16	S36/13
37	Bạch Thị Á.	76	24-05-16	10-06-16	N20/79
38	Nguyễn Thị T.	70	03-06-16	11-06-16	K65/16
39	Tạ Thị M.	56	03-06-16	07-06-16	K35/406
40	Nguyễn Thị T.	51	01-06-16	07-06-16	S72/29
41	Lê Thị Hải V.	40	03-06-16	08-06-16	C71/62
42	Nguyễn Thị T.	61	25-05-16	08-06-16	N30/2
43	Đặng Xuân Đ.	67	25-05-16	07-06-16	C24/16
44	Nguyễn Thị L.	71	02-06-16	07-06-16	M87/47
45	Nguyễn Đình Q.	76	30-05-16	06-06-16	K35/822
46	Thái Văn T.	40	31-05-16	06-06-16	M5/075
47	Lê Hữu Đ.	62	25-05-16	06-06-16	C16/41
48	Nguyễn Đình X.	60	01-06-16	08-06-16	E11/342
49	Trần Văn T.	62	30-05-16	09-06-16	E11/215
50	Mai Thị B.	78	29-05-16	09-06-16	E11/219
51	Khuất Văn D.	58	24-05-16	10-06-16	E11/349
52	Nguyễn Văn K.	51	07-06-16	11-06-16	N18/1202
53	Hoàng Văn H.	23	27-05-16	10-06-16	N18/829
54	Nông Thị H.	30	24-05-16	08-06-16	N18/1128
55	Đỗ Thị H.	54	03-06-16	10-06-16	N18/748
56	Nguyễn Anh T.	33	23-05-16	10-06-16	N18/837
57	Hoàng Tiên L.	76	18-05-16	10-06-16	N18/862
58	Nguyễn Văn M.	46	01-06-16	10-06-16	N18/740
59	Đinh Văn N.	58	19-05-16	10-06-16	N18/905
60	Hoàng Khắc T.	79	30-05-16	10-06-16	N17/72
61	Trần Minh C.	46	03-06-16	09-06-16	Q6/166
62	Nguyễn Thị H.	26	25-05-16	09-06-16	N05/107
63	Nguyễn Thị L.	37	13-05-16	08-06-16	N05/120
64	Đỗ Thị G.	31	16-05-16	08-06-16	N05/67

65	Vũ Văn Q.	61	23-05-16	07-06-16	N17/76
66	Tạ Thị Bích N.	39	31-05-16	07-06-16	N18/732
67	Đặng Thị D.	30	18-05-16	07-06-16	N18/763
68	Vũ Công M.	59	01-06-16	08-06-16	N18/80
69	Nguyễn Việt T.	87	27-05-16	07-06-16	I63/1092
70	Trần Huy T.	62	30/5/2016	08-06-16	K74/478
71	Đông Văn S.	65	03-06-16	08-06-16	K74/472
72	Lê Ngọc T.	59	28-05-16	10-06-16	K74/552
73	Hà Hồng V.	68	01-06-16	10-06-16	K74/459
74	Lương Xuân M.	58	06-06-16	10-06-16	K70/394
75	Nguyễn Đăng H.	47	06-06-16	09-06-16	C22/179
76	Châu Quang T.	64	12-05-16	10-06-16	K85/355
77	Nguyễn Thế Đ.	67	01-06-16	10-06-16	K85/287
78	Lê Minh T.	64	27-05-16	10-06-16	K70/717
79	Phạm Văn .	55	26-05-16	10-06-16	K74/627
80	Phạm Văn Ng.	60	10-05-16	09-06-16	K74/559
81	Nguyễn Văn Ch.	59	28-05-16	07-06-16	K85/386
82	Vũ Thị T.	72	23-05-16	09-06-16	L53/111
83	Nguyễn Văn T.	63	23-05-16	10-06-16	L53/153
84	Bùi Văn N.	73	25-04-16	10-06-16	C34/888
85	Phạm Tiến D.	76	09-05-16	06-06-16	G00/108
86	Nguyễn Văn Đ.	47	02-06-16	07-06-16	J18/111
87	Trần Thị H.	53	01-06-16	06-06-16	B17/54
88	Lưu Văn Q.	54	03-06-16	10-06-16	A41/419
89	Bùi Quang N.	68	01-06-16	10-06-16	C22/689
90	Nguyễn Thị N.	67	12-05-16	06-06-16	C76/291
91	Trần Nguyên T.	79	02-06-16	08-06-16	C16/432
92	Vũ Ngọc Ch.	72	13-05-16	06-06-16	C22/1545
93	Nguyễn Văn Q.	55	21/4/2016	09-06-16	Q21/314
94	Đặng Thị D.	77	06-06-16	10-06-16	Q21/206
95	Vũ Văn D.	75	06-06-16	10-06-16	I50/349
96	Đinh Thị L.	73	08-06-16	10-06-16	I50/427
97	Nguyễn Thị C.	58	23-03-16	10-06-16	Z95/476
98	Bùi Thị T.	57	12-04-16	10-06-16	Z95/595
99	Lê Ngọc H.	62	18-05-16	10-06-16	I50/403

100	Lê Thanh T.	68	31-05-16	09-06-16	I50/381
101	Phạm Ngọc C.	61	16-05-16	10-06-16	N18/2
102	Phan Thị Thu H.	56	31-05-16	10-06-16	I49/367
103	Trần Thị Nh.	47	02-06-16	10-06-16	I47/206
104	Đặng Văn C.	62	03-06-16	10-06-16	I21/741
105	Nguyễn Văn S.	63	25-05-16	09-06-16	I11/157
106	Trịnh Doãn T.	76	23-05-16	09-06-16	I20/1374
107	Nguyễn Thị L.	74	02-06-16	09-06-16	I05/475
108	Nguyễn Thị T.	64	19-05-16	08-06-16	Z95/468
109	Nguyễn Văn B.	73	01-06-16	10-06-16	J17/53
110	Tạ Thị P.	60	06-06-16	10-06-16	I50/498
111	Phạm Thị M.	62	27-05-16	10-06-16	I50/194
112	Trịnh Thị H.	90	30-05-16	09-06-16	I50/429
113	Bùi Thanh P.	69	31-05-16	09-06-16	I21/850
114	Phạm Công T.	71	30-04-16	09-06-16	I50/424
115	Trần Xuân M.	78	03-06-16	10-06-16	I50/298
116	Dương Thị B.	55	03-06-16	07-06-16	I50/207
117	Đặng Văn T.	74	25-05-16	07-06-16	Z95/439
118	Phạm Đức T.	72	11-05-16	08-06-16	Z95/328
119	Nguyễn Văn Q.	21	05-05-16	08-06-16	Z95/370
120	Nguyễn Văn T.	68	03-06-16	08-06-16	I20/1277
121	Nguyễn Trọng T.	80	16-05-16	07-06-16	I10/1069
122	Hoàng Thị D.	62	31-05-16	08-06-16	I83/45
123	Lê Văn H.	59	11-05-16	08-06-16	I50/507
124	Lê Thị Nh.	79	31-05-16	07-06-16	I50/362
125	Nguyễn Thị H.	80	03-06-16	08-06-16	I50/367
126	Trần Thị H.	71	01-06-16	07-06-16	I49/298
127	Lê Quang H.	69	18-05-16	08-06-16	Z95/623
128	Nguyễn Văn Đ.	79	03-06-16	09-06-16	I52/193
129	Trần Thị Hợp C.	76	24-05-16	10-06-16	I10/1049
130	Vũ Trường H.	56	06-06-16	10-06-16	I20/1091
131	Hoàng Văn H.	34	22-04-16	06-06-16	Z95/576
132	Lê Văn H.	23	17-05-16	10-06-16	I05/359
133	Lê Huy D.	67	09-05-16	06-06-16	Z95/381
134	Phan Thị N.	63	26-05-16	06-06-16	I20/1406

135	Hoàng Thị N.	83	28-05-16	06-06-16	I20/1371
136	Vũ Thị Th.	73	26-05-16	06-06-16	I10/1072
137	Hà Văn Ư.	83	31-05-16	06-06-16	I10/1302
138	Nguyễn Văn L.	72	24-06-16	29-06-16	I63/1142
139	Trần Đình H.	66	28-05-16	06-06-16	I08/113
140	Nguyễn Phi T.	71	02-06-16	06-06-16	I21/879
141	Đoàn Thị H.	48	27-05-16	06-06-16	I49/501
142	Nguyễn Xuân H.	57	27-05-16	06-06-16	I63/136
143	Hà Kim H.	76	31-05-16	07-06-16	I21/899
144	Đặng Văn C.	62	03-06-16	10-06-16	I21/741
145	Lò Hải D.	39	06-06-16	10-06-16	I10/1103
146	Phan Công U.	78	02-06-16	10-06-16	I51/38
147	Bê Văn D.	22	28-04-16	09-06-16	Z95/337
148	Đinh Đình Q.	66	03-06-16	10-06-16	I51/46

XÁC NHẬN CỦA TỔ LƯU TRỮ HỒ SƠ

PHÒNG KHTH BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Dược sĩ Lưu Quang Huy đã nghiên cứu 148 bệnh án có tên và mã lưu trữ như trên

NGƯỜI XÁC NHẬN

HL
Nguyễn Thị Lý

