

4

2018

tạp chí

DƯỢC HỌC

SỐ 504 * NĂM THỨ 58 * THÁNG RA 1 KỶ * ISSN 0866 - 7861

Cây ngọc nữ biển

Clerodendrum inerme (L.) Gaertn.
Họ Cỏ roi ngựa - Verbenaceae



BỘ Y TẾ XUẤT BẢN

Địa chỉ Tòa soạn: 138A Giảng Võ - Quận Ba Đình - Hà Nội

Tel: 0243.8461430 - 0243.7368367

MỤC LỤC

NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT

- PHẠM THU HÀ, NGUYỄN THỊ HỒNG HÀ, TRẦN MINH ĐIỂN, NGUYỄN THỊ LIÊN HƯƠNG: Đánh giá việc lựa chọn kháng sinh ban đầu trên bệnh nhi nội trú mắc viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Nhi Trung ương 2
- VŨ HỒNG KHÁNH, NGUYỄN THANH HIỀN, VŨ ĐÌNH HÒA: Phân tích việc sử dụng colistin tại Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Việt Đức 7
- BÙI BÁ MINH, NGUYỄN THỊ LẬP: Đánh giá độc tính trên tim của PEG liposom doxorubicin so với doxorubicin trên mô hình *in vivo* và *in vitro* 11
- NGUYỄN MAI NAM, HÀ QUANG LỢI, PHẠM QUỐC TUẤN, NGUYỄN ĐỨC HÙNG, LƯƠNG PHONG VẤN, PHƯƠNG THIỆT THƯƠNG: Nghiên cứu đặc điểm thực vật của cây bù dẻ lá lớn thu hái tại Rừng Quốc gia Đền Hùng 15
- NGUYỄN ĐÌNH DŨNG, NGUYỄN THU HẰNG, PHÙNG THỊ HOA: Nghiên cứu đặc điểm hình thái, đặc điểm sinh trưởng, phát triển của một số giống đậu xanh và định tính thành phần hóa học của vỏ hạt đậu xanh 19
- LÝ HẢI TRIỀU, BÙI MINH QUANG, LÊ ĐỨC THANH, NGUYỄN THỊ THU HƯƠNG, HÀ VĂN LONG, LÊ VĂN MINH: Đặc điểm vi học và thành phần hóa học của lá ngọc nữ biển (*Clerodendrum inerme* (L.) Gaertn.) thu hái tại Phú Quốc (tỉnh Kiên Giang) 27
- BÙI LAN PHƯƠNG, TRẦN KIỀU DUYÊN, ĐOÀN THỊ NGỌC DIỆP, NGUYỄN THỊ KIỀU ANH: Xây dựng phương pháp định lượng ginsenosid Rb3 trong lá tam thất (*Panax notoginseng*) trồng tại Việt Nam 32
- NGUYỄN THỊ MAI, NGUYỄN THỊ KIỀU ANH: Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng acid chlorogenic trong viên nang mềm Bồ gan bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao 35
- VŨ ĐỨC LỢI, NGUYỄN THỊ HƯỜNG: Một số hợp chất phân lập từ vỏ hạt cây ý dĩ (*Coix lacryma-jobi* L.) 40
- VŨ THỊ QUỲNH, BÙI VĂN THUẬN, VŨ THỊ THU GIANG, PHẠM THỊ MINH HUỆ, NGUYỄN THỊ KIM THU: Nghiên cứu bào chế phytosome cao bạch quả 44
- HÀ VĂN THUY, NGUYỄN VĂN CƯỜNG: Phân tích ABC-VEN danh mục thuốc sử dụng tại Viện Y học cổ truyền Quân đội năm 2015 48
- NGUYỄN SƠN NAM, NGUYỄN TRUNG HÀ, NGUYỄN QUỲNH HOA: Phân tích danh mục thuốc đấu thầu năm 2018 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 52
- VŨ TRẦN NGỌC HÙNG, NGUYỄN THỊ VIỆT ÁI, LÊ THỊ HƯỜNG HOA, THÁI NGUYỄN HÙNG THU: Xây dựng phương pháp phân tích một số paraben bị cấm dùng trong mỹ phẩm 57
- VŨ THỊ DIỆP, CAO NGỌC ANH, TRẦN THỊ THU HIỀN, NGUYỄN THỊ THU, NGUYỄN HOÀNG TUẤN, NGUYỄN TIẾN DŨNG, ĐỖ THỊ HÀ: Góp phần xây dựng tiêu chuẩn cơ sở dược liệu bầy lá một hoa (*Paris polyphylla* var. *chinensis* (Franchet) H. Hara, Trilliaceae) ở Việt Nam 63
- TRẦN PHƯƠNG THẢO, HOÀNG VĂN HẢI, TRẦN THỊ THU HIỀN: Tổng hợp và thử tác dụng ức chế enzym glutaminyl cyclase của một số dẫn chất piperazin/piperidin của *N*-(4-methoxy-3-aminoalkoxy-phenyl)thiourea mới 67

CONTENTS

RESEARCH - TECHNIQUES

- PHẠM THU HÀ, NGUYỄN THỊ HỒNG HÀ, TRẦN MINH ĐIỂN, NGUYỄN THỊ LIÊN HƯƠNG: A survey on the selection of initial antibiotics for the pediatric inpatients with community-acquired pneumonia in Vietnam National Children's Hospital 2
- VŨ HỒNG KHÁNH, NGUYỄN THANH HIỀN, VŨ ĐÌNH HÒA: Retrospective study on the use of colistin at the Center of Anesthesia & Surgical Intensive Care of Viet Duc Hospital 7
- BÙI BÁ MINH, NGUYỄN THỊ LẬP: Estimation of *in vivo* and *in vitro* cardiotoxicity of PEG liposomal doxorubicin in comparison with free doxorubicin 11
- NGUYỄN MAI NAM, HÀ QUANG LỢI, PHẠM QUỐC TUẤN, NGUYỄN ĐỨC HÙNG, LƯƠNG PHONG VẤN, PHƯƠNG THIỆT THƯƠNG: Botanic characterization of the plant "bù dẻ lá lớn" - *Uvaria macrophylla* (Roxb.) native to the National Park of Hung King Temple 15
- NGUYỄN ĐÌNH DŨNG, NGUYỄN THU HẰNG, PHÙNG THỊ HOA: Study on morphology, growth and development of some varieties of the Vietnamese mungbean (*Vigna radiata* (L.) R. Wilczek) and phytochemistry of the seed coats 19
- LÝ HẢI TRIỀU, BÙI MINH QUANG, LÊ ĐỨC THANH, NGUYỄN THỊ THU HƯƠNG, HÀ VĂN LONG, LÊ VĂN MINH: Microscopic characters and phytochemical constituents of the plant *Clerodendrum inerme* (L.) Gaertn. collected in Phu Quoc island of Kien Giang province 27
- BÙI LAN PHƯƠNG, TRẦN KIỀU DUYÊN, ĐOÀN THỊ NGỌC DIỆP, NGUYỄN THỊ KIỀU ANH: Development of an HPLC method for determination of ginsenosid Rb3 in the leaves of *Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen grown in Vietnam 32
- NGUYỄN THỊ MAI, NGUYỄN THỊ KIỀU ANH: Development of an HPLC method for determination chlorogenic acid in the soft capsules of "Bo gan" 35
- VŨ ĐỨC LỢI, NGUYỄN THỊ HƯỜNG: Some natural compounds isolated from the hulls of adlay (*Coix lacryma-jobi* L.) 40
- VŨ THỊ QUỲNH, BÙI VĂN THUẬN, VŨ THỊ THU GIANG, PHẠM THỊ MINH HUỆ, NGUYỄN THỊ KIM THU: Study on formulation of phytosomes for *Ginkgo biloba* extracts 44
- HÀ VĂN THUY, NGUYỄN VĂN CƯỜNG: Examination of the list of drugs used in the Military Institute of Traditional Medicine in 2015 by ABC-VEN analysis 48
- NGUYỄN SƠN NAM, NGUYỄN TRUNG HÀ, NGUYỄN QUỲNH HOA: Analysis of the 2018' drug bidding list of 108 Military Central Hospital 52
- VŨ TRẦN NGỌC HÙNG, NGUYỄN THỊ VIỆT ÁI, LÊ THỊ HƯỜNG HOA, THÁI NGUYỄN HÙNG THU: Development of an HPLC method for determination 5 paraben substances usually used as illegal adulterants in cosmetic preparations 57
- VŨ THỊ DIỆP, CAO NGỌC ANH, TRẦN THỊ THU HIỀN, NGUYỄN THỊ THU, NGUYỄN HOÀNG TUẤN, NGUYỄN TIẾN DŨNG, ĐỖ THỊ HÀ: Pharmacognostic documentation of the plant *Paris polyphylla* var. *chinensis* (Franchet) H. Hara (Trilliaceae) of Vietnam 3
- TRẦN PHƯƠNG THẢO, HOÀNG VĂN HẢI, TRẦN THỊ THU HIỀN: Synthesis and enzymic inhibitory activity of some new piperazine/piperidine derivatives of *N*-(4-methoxy-3-aminoalkoxy-phenyl)thiourea on the glutaminyl cyclase enzyme 67

Phân tích việc sử dụng colistin tại Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Việt Đức

Vũ Hồng Khánh¹, Nguyễn Thanh Hiền², Vũ Đình Hòa^{1*}

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Khoa Dược, Bệnh viện Việt Đức

*E-mail: vudinhhoa@gmail.com

Summary

The use of colistin (commonly known as the last resource antibiotic for gram negative bacteria) in the Center of Anesthesia & Surgical Intensive Care of Viet Duc Hospital in one year period from 9/2014 to 9/2015 was retrospectively investigated on its consumption and microbiology results. Medical records of adult patients with colistin treatment for more than 3 days were treated. Required information and data were collected using a parcular designed form and analyzed by descriptive statistic approach. A significant increase in the use of colistin was revealed. Though isolated bacteria still showed high susceptibility to colistin, the MIC distribution showed a clear trend of growing higher. Sixty four patients (62.1%) were prescribed colistin as empirical treatment without microbiological confirmation and other four patients (3.9%) received colistin in initial regimens. On average, the colistin course was 14.1 ± 5.6 days with the maintainance dose of 5.0 ± 1.6 MUI per day. No loading dose was applied in practice. Nephrotoxicity was observed in 7 patients (6.8%) and mortality rates were 10.7% after 14 days and 17.5% at the end of hospitalization.

Keywords: Colistin, loading dose, intensive care, nephrotoxicity, susceptibility.

Đặt vấn đề

Hiện nay, tình trạng đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gram âm đang ngày càng gia tăng và trở nên phổ biến trên thế giới. Đáng lo ngại hơn là sự xuất hiện ngày càng nhiều các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc như *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* kháng carbapenem làm cho việc lựa chọn kháng sinh trong điều trị những căn nguyên này ngày càng ít đi [10]. Trước thực trạng đó, colistin – một kháng sinh cũ thuộc nhóm polymyxin đang được các nhà lâm sàng sử dụng như liệu pháp cuối cùng trong điều trị các vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc [7]. Mặc dù đã được sử dụng từ lâu nhưng do độc tính cao nên colistin được sử dụng rất hạn chế trong một thời gian dài. Trước thực trạng kháng thuốc căng thẳng, các nỗ lực nghiên cứu được động học dược lực học với mục đích tối ưu hóa việc sử dụng colistin đã được thực hiện [9] nhằm đưa kháng sinh này trở lại trong điều trị trên lâm sàng. Tuy nhiên, điều này lại có thể dẫn đến việc tăng cường sử dụng colistin tại các đơn vị điều trị tích cực và thúc đẩy phát sinh vi khuẩn đề kháng nếu như không có biện pháp kiểm soát việc sử dụng colistin một cách hợp lý. Để tìm hiểu thực trạng sử dụng colistin hiện nay tại Trung tâm gây mê hồi sức ngoại khoa (TTGMHSNK) với vai trò là liệu pháp cứu hộ cuối cùng, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát mức độ tiêu thụ, khả năng đề kháng của vi khuẩn và đặc điểm sử dụng của colistin

cũng như độc tính trên thận của bệnh nhân điều trị tại TTGMHSNK Bệnh viện Việt Đức. Kết quả nghiên cứu cung cấp các thông tin để TTGMHSNK nhìn nhận lại thực tế sử dụng và có các đề xuất phù hợp nhằm tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh dự trữ cuối cùng này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện theo phương pháp mô tả hồi cứu. Để ghi nhận xu hướng tiêu thụ colistin, liều DDD/100 ngày nằm viện từng tháng (DDD-Defined Daily Dose: liều xác định hàng ngày) được tính theo công thức:

$$\text{DDD}/100 \text{ ngày -giường} = \frac{\text{Số MUI colistin trong 1 tháng} \times 100}{\text{DDD} \times \text{số ngày nằm viện}}$$

Trong đó DDD là 3 triệu đơn vị (MUI) được tra từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Hợp tác về phương pháp thống kê, Tổ chức Y tế thế giới. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng ghi nhận kết quả vi sinh liên quan đến độ nhạy cảm với colistin của ba chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng hàng đầu tại TTGMHSNK là *A. baumannii*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* dựa trên dữ liệu hồi cứu của Khoa Vi sinh.

Đặc điểm sử dụng colistin được hồi cứu trên các bệnh án của tất cả bệnh nhân người lớn (> 18 tuổi) ra viện, tử vong hoặc nặng xin về tại TTGMHSNK trong khoảng thời gian từ 1/9/2014 – 1/9/2015 thỏa mãn tiêu chuẩn có chỉ định dùng colistin ít nhất 3 ngày. Các thông tin nhân khẩu học, thời gian nằm viện,

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

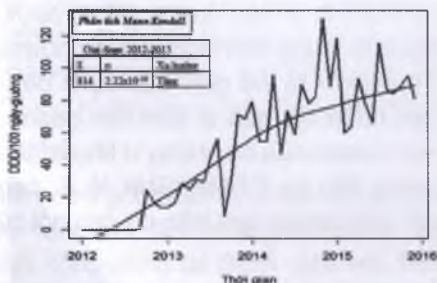
chỉ số creatinin máu, nuôi cấy vi sinh, đặc điểm sử dụng thuốc và kết quả điều trị được ghi nhận từ bệnh án vào mẫu thu thập thông tin được thiết kế sẵn. Mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) của các bệnh nhân trong nghiên cứu được tính theo công thức CKD-EPI [6]. Các chỉ tiêu nghiên cứu về đặc điểm sử dụng colistin gồm có vị trí của colistin trong phác đồ sử dụng kháng sinh; thời gian sử dụng colistin; liều duy trì trung bình hàng ngày; tổng liều tích lũy trong cả đợt điều trị; số bệnh nhân được dùng liều nạp; tỷ lệ bệnh nhân có liều duy trì phù hợp với khuyến cáo của cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) [4] hoặc thấp hơn hay cao hơn khuyến cáo này. Kết quả điều trị được ghi nhận trên hai tiêu chí gồm tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận (được định nghĩa là tình trạng tăng nồng độ creatinin máu trên 50% so với giá trị tại ghi nhận trước khi bắt đầu dùng thuốc hoặc phải áp dụng liệu pháp thay thế thận trong thời gian dùng colistin) và tỷ lệ tử vong hoặc tiến triển nặng xin về.

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê mô tả nhờ phần mềm SPSS 19.0 trong đó các biến số liên tục được biểu diễn bằng trung bình ± độ lệch chuẩn và biến số không liên tục được trình bày bằng tỉ lệ phần trăm. Xu hướng tiêu thụ colistin được đánh giá bằng kiểm định Mann Kendal với phần mềm R3.2.2.

Kết quả nghiên cứu

Xu hướng tiêu thụ colistin tại TTGMHSNK

Kết quả về xu hướng tiêu thụ colistin tại TTGMHSNK được mô tả trong hình 1 cho thấy colistin bắt đầu được sử dụng từ năm 2012 và tăng nhanh về mức độ tiêu thụ ở các năm sau đó với kết quả kiểm định xu hướng Mann Kendall có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ tiêu thụ hàng tháng trong khoảng thời gian 2014-2015 thường cao hơn 50 DDD/100 ngày nằm viện.

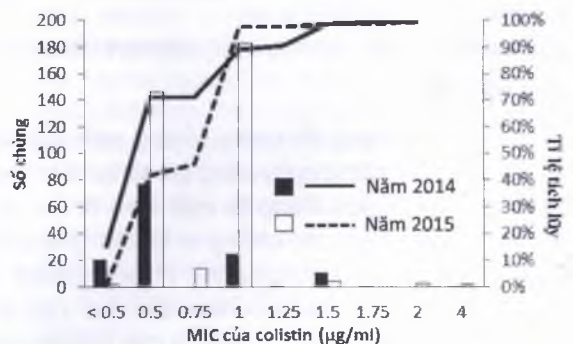


Hình 1. Xu hướng tiêu thụ của colistin tại TTGMHSNK, Bệnh viện Việt Đức

Mức độ nhạy cảm với colistin của một số chủng vi khuẩn phân lập được

Tính đến thời điểm kết thúc khảo sát, dữ liệu

về độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin hồi cứu được chỉ được ghi nhận được với chủng *A. baumannii* trong hai năm 2014 và 2015 cho thấy đa số vẫn còn nhạy cảm với colistin (trên 98,8%) và ghi nhận một số chủng được đánh giá là kháng thuốc (8/673 chủng). Để phản ánh chính xác hơn độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin, thực hiện xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là hết sức cần thiết. Kết quả về phân bố MIC của colistin với *A. baumannii* được trình bày trong hình 2. Năm 2014 đa số (70%) chủng vi khuẩn phân lập được có MIC ≤ 0,5 µg/mL trong khi sang năm 2015, MIC có xu hướng chuyển dịch về phía phải với tỉ lệ kết quả MIC ≤ 0,5 µg/mL chỉ còn khoảng dưới 50%. Đáng kể, đã ghi nhận một số chủng có MIC lên đến 2 hoặc 4 µg/mL. Tương tự, số chủng *P. aeruginosa* còn nhạy trên kháng sinh đồ là khá cao (99%) trong đó ghi nhận có 4/394 trường hợp được đánh giá là kháng. Trường hợp phân lập ra *Klebsiella* không được làm kháng sinh đồ và MIC với colistin.



Hình 2. Kết quả phân bố MIC của colistin với *A. baumannii* phân lập được từ các bệnh nhân TTGMHSNK

Đặc điểm sử dụng colistin tại TTGMHSNK

Trong thời gian 1 năm, có tổng cộng 450 bệnh án của bệnh nhân điều trị tại TTGMHSNK được ghi nhận trong đó nhóm nghiên cứu tiếp cận được 396 bệnh án. Sau khi đối chiếu với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, có 103 bệnh án được lựa chọn để phân tích số liệu. Một số đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (n = 103)

Thông tin	n (%)
Tuổi	42,2 ± 17,7
Giới tính (Nam)	84 (81,6)
Thời gian nằm viện*	29,1 ± 14,8
Chức năng thận eGFR < 50 ml/phút	13 (12,6)
Bệnh nhân có thở máy	103 (100,0)

*: Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 42,2 trong đó nam giới chiếm chủ yếu với 84 (81,6%) bệnh nhân. Thời gian nằm viện trung bình của các bệnh nhân là 29,1 ngày. Toàn bộ các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có thở máy và trong đó có 13 (12,6%) bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính nhỏ hơn 50 ml/phút.

Các bệnh nhân được chỉ định điều trị với các phác đồ kháng sinh khác nhau trong đó phác đồ chứa colistin được khảo sát kĩ. Vị trí của colistin trong phác đồ cũng như đặc điểm về sử dụng colistin được tổng hợp trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về việc sử dụng colistin trong mẫu nghiên cứu (n = 103)

Thông số	n (%)
Vị trí colistin trong phác đồ	
Khởi đầu	4 (3,9)
Thay thế lần 1	42 (40,8)
Thay thế lần 2	51 (49,5)
Thay thế từ lần 3 trở lên	6 (5,8)
Thời gian dùng colistin (ngày) ^a	14,1 ± 5,6
Liều trung bình hàng ngày (MUI/ngày) ^a	5,0 ± 1,6
Tổng liều cả đợt điều trị (MUI) ^a	63,6 ± 3,1
Số bệnh nhân được dùng liều nạp	0 (0,0)
Số bệnh nhân được làm xét nghiệm creatinin máu trong tất cả các ngày dùng colistin	9 (8,7)
Tổng số ngày được làm xét nghiệm creatinin máu (n = 1320)	319 (22,6)
Số bệnh nhân được làm xét nghiệm creatinin máu trong thời gian dùng colistin	80 (77,7)
Liều duy trì phù hợp với khuyến cáo (n = 80)	4 (5,0)
Liều duy trì thấp hơn liều khuyến cáo (n = 80)	76 (95,0)

^a Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

Colistin chủ yếu được sử dụng trong các phác đồ thay thế, chiếm 96,1% và thường được dùng phối hợp với một hoặc hai kháng sinh khác, trong đó chủ yếu là các kháng sinh nhóm carbapenem. Có 3 bệnh nhân được dùng colistin trong phác đồ đơn độc (2,9%). Thời gian sử dụng colistin trung bình của các bệnh nhân là 14,1 ngày. Liều duy trì trung bình hàng ngày của các bệnh nhân ghi nhận được là 5,0 MUI/ngày. Tổng liều duy trì tích lũy trong cả đợt điều trị trung bình là 63,6 MUI và toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều không được dùng liều nạp. Việc theo dõi xét nghiệm creatinin máu của các bệnh nhân trong nghiên cứu chưa được thường xuyên, chỉ có 9 bệnh nhân (8,7%) được theo dõi creatinin máu trong toàn bộ các ngày dùng colistin. Trong tổng số

80 bệnh nhân được làm xét nghiệm creatinin từ một ngày trở lên có 4 bệnh nhân có liều phù hợp với khuyến cáo về chế độ liều của colistin năm 2014 của EMA và 76 bệnh nhân còn lại có liều thấp hơn khuyến cáo này.

Kết quả điều trị trên mẫu nghiên cứu được phân tích gồm tỷ lệ tử vong hoặc tiến triển nặng xin về và tỷ lệ gặp độc tính trên thận thông qua nồng độ creatinin máu được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ gặp độc tính trên thận và tử vong/nặng xin về (n = 103)

Chỉ tiêu	n (%)
Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận	7 (6,8)
Tỷ lệ tử vong/nặng xin về trong 14 ngày	11 (10,7)
Tỷ lệ tử vong/nặng xin về trong cả đợt điều trị	18 (17,5)

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, có 7 trường hợp bệnh nhân ghi nhận xuất hiện độc tính trên thận (6,8%). Số trường hợp tử vong hoặc tiến triển nặng xin về ghi nhận được sau 14 ngày của đợt điều trị bằng colistin là 11 (10,7%) bệnh nhân. Nếu tính trong cả đợt điều trị, đã có 18 bệnh nhân tử vong hoặc nặng xin về được ghi nhận trong mẫu nghiên cứu.

Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc tiêu thụ colistin có xu hướng gia tăng tại TTGMHSNK trong khi tình trạng giảm nhạy cảm của vi khuẩn với colistin đã được ghi nhận. Bên cạnh đó, về mặt sử dụng colistin, chúng tôi nhận thấy có một tỷ lệ khá cao (62,1%) bệnh nhân được kê đơn colistin theo kinh nghiệm không có kết quả vi sinh trong khi tất cả các bệnh nhân không được áp dụng chế độ liều nạp và đa số (76/80) bệnh nhân sử dụng liều duy trì thấp hơn liều khuyến cáo của EMA. Những kết quả này gợi ý cần có sự điều chỉnh trong sử dụng colistin nhằm cải thiện hiệu quả và an toàn trong điều trị của kháng sinh dự trữ cuối cùng này.

Trong tình hình các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc ngày càng trở nên phổ biến bao gồm kháng cả các kháng sinh dự trữ như carbapenem thì việc đưa colistin là một kháng sinh cũ vào điều trị được coi như giải pháp tình thế [5]. Tỷ lệ lớn bệnh nhân được dùng colistin theo kinh nghiệm cho thấy tính chất phức tạp trong điều trị mà ở đó một kháng sinh dự trữ cuối cùng phải được dùng khi không có căn cứ vi khuẩn học một cách chắc chắn. Mặc dù đa số trường hợp dùng colistin là trong các phác đồ kháng sinh thay thế nhưng cũng có đến 4 trường hợp

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

(3,9%) dùng colistin trong phác đồ khởi đầu với lý do biểu hiện nhiễm trùng rất nặng ngay từ lúc vào khoa. Điều này đặt ra nhu cầu cần có những hướng dẫn cụ thể từ Hội đồng Thuốc và Điều trị trong việc quyết định các trường hợp được dùng colistin trên thực tế lâm sàng.

Bên cạnh đó, số liệu tiêu thụ colistin có xu hướng gia tăng theo từng năm có thể làm tình hình vi khuẩn kháng thuốc trở nên phức tạp hơn. Đã có những ghi nhận cho thấy xu hướng gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) ở các chủng vi khuẩn đa kháng điển hình như *A. baumannii* [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng gia tăng MIC của colistin với *A. baumannii* cũng bước đầu được ghi nhận. Do đó, dù mức độ nhạy cảm trên kháng sinh đồ còn rất cao nhưng sự chuyển dịch MIC này cũng đã đưa ra tín hiệu cho thấy cần thận trọng hơn với việc sử dụng colistin hiện nay. Kết quả từ nghiên cứu chỉ ra một số bất cập trong việc dùng colistin tại đơn vị mà ở đó đặc biệt lưu ý là tình trạng không dùng liều nạp và áp dụng chế độ liều duy trì khá thấp so với các quan điểm điều trị hiện tại. Các nghiên cứu Dược động học/Dược lực học (PK/PD) của colistin gần đây đã cho thấy nồng độ thuốc tương ứng với các chế độ liều kinh điển trên bệnh nhân còn duy trì chức năng thận có xu hướng khá thấp so với điểm gãy vi sinh khuyến cáo ở những chủng vi khuẩn đa kháng [8]. Kết quả mô phỏng các chế độ liều khác nhau gợi ý rằng chế độ liều nạp 9 MUI và liều duy trì 4,5 MUI mỗi 12 giờ giúp đạt nhanh nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng và nồng độ đạt được cao hơn so với liều 3MUI mỗi 8 giờ [9]. Các kết quả nghiên cứu PK/PD đã cung cấp các căn cứ khoa học để cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) năm 2014 đưa ra khuyến cáo cụ thể về liều dùng của colistin trong đó một liều nạp 9 MUI là hết sức cần thiết, đặc biệt ở các bệnh nhân nặng, và sau đó là liều duy trì 9 MUI mỗi ngày chia 2 đến 3 lần. Tất cả các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều không được áp dụng chế độ liều nạp hoặc chỉ được dùng một liều tiêm tĩnh mạch chậm 2 MUI lúc khởi đầu điều trị dẫn đến hệ quả có thể làm nồng độ thuốc chậm đạt trạng thái cân bằng [9]. Điều này có thể ảnh hưởng lớn tới hiệu quả điều trị trong các trường hợp các bệnh nhân hồi sức nặng với nguy cơ nhiễm các vi khuẩn có tính kháng thuốc cao như trong nghiên cứu này. Thêm vào đó, không chỉ có liều nạp mà liều duy trì của colistin quan sát được trong nghiên cứu cũng khá thấp, chỉ vào khoảng 5 MUI /ngày. Các nghiên cứu trên lâm sàng áp dụng chế độ liều cao đã cho

thấy liều cao colistin có liên quan đến hiệu quả điều trị cao hơn, cụ thể mức liều 9 MUI cho tỉ lệ khởi là 63% so với 41% ứng với mức liều 6 MUI [9]. Như vậy, việc cân nhắc tăng liều duy trì so với thực hành hiện tại có thể phải cân nhắc đặc biệt đối với các bệnh nhân có chức năng thận còn được duy trì tốt.

Việc tăng liều colistin cần phải có sự cân nhắc cẩn trọng vì đây là một kháng sinh có phạm vi điều trị khá hẹp với độc tính trên thận rất cao [1]. Bản thân các nghiên cứu PK/PD cũng đã mô phỏng chế độ liều cao hơn nữa nhưng đều khuyến cáo là khó áp dụng trên thực tế vì lo ngại độc tính của colistin [9]. Độc tính trên thận của colistin phụ thuộc nhiều vào chức năng thận của bệnh nhân do thận đóng vai trò quan trọng trong thải trừ colistin methansulfonat, là tiền thuốc được chuyển hóa thành colistin mà colistin là chất có độc tính cao với thận [7]. Do đó, cần giám sát chức năng thận một cách chặt chẽ cân nhắc điều chỉnh liều duy trì tương ứng một cách hợp lý [1]. Trong nghiên cứu này, chỉ có 9 bệnh nhân (8,7%) được làm xét nghiệm creatinin máu hàng ngày trong quá trình dùng colistin. Tính tổng tất cả các ngày được làm xét nghiệm creatinin máu của tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu thì chỉ là 319 ngày, chiếm 22,6% trong tổng số ngày được điều trị bằng colistin và tương ứng với trung bình cứ 5 ngày dùng colistin mới có 1 ngày được theo dõi xét nghiệm creatinin máu. Với tần suất làm giám sát chức năng thận không thường xuyên như vậy thì khả năng khó phát hiện sớm các trường hợp tổn thương thận và dẫn đến tăng nguy cơ gặp suy thận. Trong 80 bệnh nhân được theo dõi creatinin máu, chỉ có 4 bệnh nhân có liều duy trì colistin phù hợp với khuyến cáo của EMA và 76 bệnh nhân còn lại được sử dụng liều thấp hơn khuyến cáo. Đây cũng có thể là lý do mà chỉ có 7 (6,8%) bệnh nhân được ghi nhận có gặp độc tính trên thận và tỉ lệ này tương đối thấp so với nghiên cứu trước đây tại Khoa Điều trị tích cực bệnh viện Bạch Mai là 22,9% [1]. Bên cạnh đó, do đặc thù của Bệnh viện chuyên ngành ngoại khoa với độ tuổi bệnh nhân tương đối trẻ trung bình khoảng 42 tuổi. Khả năng bệnh nhân còn duy trì được chức năng thận là khá cao trong đó có thể có những bệnh nhân gặp tăng thanh thải thận trong quá trình điều trị. Duy trì hoặc tăng chức năng thận có thể làm giảm nguy cơ gây độc cho thận của colistin nhưng đồng thời cũng làm gia tăng nguy cơ nồng độ thuốc không đạt và từ đó ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị. Vì vậy, việc cân nhắc tăng liều

(Xem tiếp trang 26)

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

6. Lê Khánh Trai (1994), "Đậu xanh một thức ăn thông dụng, một vị thuốc thanh nhiệt giải độc", *Tạp chí Dược học*, (3), tr. 12-14.

7. Nguyễn Việt Thân (2003), *Kiểm nghiệm dược liệu*

bằng phương pháp hiển vi, Nxb. Khoa học & Kỹ thuật, tập 1, tr. 13-17.

8. Nguyễn Nghĩa Thìn (2007), *Các phương pháp nghiên cứu thực vật*, NXB. Đại học Quốc gia Hà Nội, tr. 23-276.

(Ngày nhận bài: 15/02/2018 - Ngày phản biện: 02/04/2018 - Ngày duyệt đăng: 16/04/2018)

Phân tích việc sử dụng... (Tiếp theo trang 10)

colistin là cần thiết và phải đi kèm với yêu cầu giám sát chặt chẽ chức năng thận nhằm sớm phát hiện các trường hợp tổn thương thận hoặc tăng thanh thải thận để có những điều chỉnh phù hợp^[11].

Bên cạnh các kết quả đạt được, nghiên cứu cũng còn tồn tại một số hạn chế. Với đặc thù nghiên cứu hồi cứu nên không thể tránh khỏi tình trạng thông tin ghi chép trong bệnh án cũng như các số liệu vi sinh không đầy đủ. Điều này đã làm hạn chế khá nhiều khả năng phân tích sâu hơn đặc điểm sử dụng thuốc. Việc không theo dõi được đầy đủ các xét nghiệm creatinin máu trong thời gian điều trị với colistin cũng làm cho khả năng biện giải độc tính trên thận hoặc đánh giá chức năng thận gặp khó khăn.

Kết luận

Nghiên cứu hồi cứu tình hình sử dụng colistin tại Trung tâm Gây mê hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Việt Đức cho thấy việc kê đơn theo kinh nghiệm là rất phổ biến. Tất cả các bệnh nhân không được dùng liều nạp colistin trong khi liều duy trì khá thấp so với các khuyến cáo và quan điểm điều trị hiện nay. Việc giám sát chức năng thận trong quá trình điều trị còn chưa được thực hiện thường xuyên. Những kết quả này đã đặt ra nhu cầu cần cập nhật chế độ liều mới, nhất là với đối tượng bệnh nhân hồi sức ngoại khoa đồng thời cần tiến hành thêm các nghiên cứu về chức năng thận cũng như giám sát nồng độ colistin trong máu để cải thiện tính an toàn và hiệu quả của kháng sinh dự trữ cuối cùng này.

Tài liệu tham khảo

1. Đào Xuân Cơ, Dương Thanh Hải, Trần Nhân Thắng và CS. (2016), "Nghiên cứu độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 441(62), tr. 120-133.

2. Đào Xuân Cơ, Nguyễn Đăng Tuấn, Phạm Hồng Nhung và CS. (2016), "Phân tích hiệu quả và độc tính trên thận của colistin chế độ liều cao trên bệnh nhân nhiễm trùng bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện

Bạch Mai", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 441(62), tr. 36 - 44.

3. Ahlem Trifi, Abdellatif S., Daly F. et al. (2016), "Efficacy and toxicity of high-dose colistin in multidrug-resistant gram-negative bacilli infection: A comparative study of a matched series", *Antimicrobial Section/Original paper*, 16(61), pp. 190 - 196.

4. European European Medicines Agency, *European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines*, 2014.

5. Falagas M. E. Kaisaikou S. K. (2005), "Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections", *Clin. Infect. Dis.*, 40, pp. 1333-1341.

6. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. (2009), "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Ann. Intern. Med.*, 150(9), pp. 604-612.

7. Li J., Nation R. L., Turnidge J. D. et al. (2006), "Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections", *Lancet Infect. Dis.*, 6(9), pp. 589-601.

8. Markou N., Markantonis S. L., Dimitrakis E. et al. (2008), "Colistin serum concentrations after intravenous administration in Critically Ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: A Prospective, Open-label, uncontrol study", *Clin. Ther.*, 30(1), pp. 143-151.

9. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L. E. et al. (2009), "Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria", *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 53(8), pp. 3430-3436.

10. Sader H. S., Farrell D. J., Flamm R. K. et al. (2014), "Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011)", *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 78(4), pp. 443-448.

11. Udy A. A., Roberts J. A., Boots R. J. et al. (2010), "Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill", *Clin. Pharmacokinet.*, 49(1), pp. 1-16.

(Ngày nhận bài: 09/02/2018 - Ngày phản biện: 04/04/2018 - Ngày duyệt đăng: 16/04/2018)