

6

2018

tạp chí

DƯỢC HỌC

SỐ 506 * NĂM THỨ 58 * THÁNG RA 1 KỶ * ISSN 0866 - 7861



Cây hồng ri

Cleome spinosa Jacq.

Họ Mần mản - Capparaceae



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

- NGUYỄN THỊ KIM THU, NGUYỄN THỊ THANH HƯƠNG: Khảo sát thực trạng thuốc tồn kho tại Bệnh viện Da liễu Trung ương năm 2017 2
- ĐỖ THỊ DIỆU HẰNG, ĐINH THỊ MINH HẢO, NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN, HOÀNG THỊ KIM HUYỀN: Đánh giá sử dụng thuốc trong điều trị viêm khớp dạng thấp tại Khoa Nội thận - Cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế 5
- NGUYỄN THỊ GIANG, HỒ THỊ THU HÀ, LÊ THỊ THANH HOA, LƯU THỊ HUYỀN TRANG, VŨ THỊ THƠM, DƯƠNG THỊ LY HƯƠNG: Xây dựng mô hình và bước đầu đánh giá tác dụng chống huyết khối của cao giàu saponin tam thất hoang trên chuột thực nghiệm 9
- PHẠM TOÀN QUYÊN, THÁI KHẮC MINH, LÊ MINH TRÍ: Đánh giá khả năng gắn kết *in silico* giữa các kháng sinh cephalosporin thế hệ 5 với PBP2a bình thường và đột biến của MRSA 16
- ĐOÀN THÁI HƯNG NGUYỄN THÙY DƯƠNG, NGUYỄN MINH KHÔI, PHƯƠNG THIÊN THƯƠNG: Nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm của rễ cây viễn chí hoa vàng (*Polygala arillata*) 21
- VÕ PHƯỚC HẢI, PHAN TIÊU LONG, NGUYỄN XUÂN THANH, TRƯƠNG NGỌC TUYẾN: Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số dẫn chất pyrazol-5-on và pyrazol-5-ol 25
- NGUYỄN ĐỨC TÀI, LÊ TUẤN ANH, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG: Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn của một số dẫn chất 2-pyrazolin 30
- LÊ THỊ QUỲNH GIANG, TRẦN THÚY NGÂN, NGUYỄN HOÀNG ANH, VÕ THỊ THU THỦY, LÊ ĐOÀN TRÍ, VŨ DUY HỒNG: Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh dự phòng và điều trị ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 36
- ĐOÀN THỊ HƯỜNG, HỒ VIỆT ĐỨC, PHẠM THANH KỶ, NGUYỄN THỊ HOÀI: Một số hợp chất phân lập từ phần trên mặt đất của cây thạch tùng đuôi ngựa (*Huperzia phlegmaria* (L.) Rothm.) ở Việt Nam 42
- NGUYỄN VIỆT DŨNG, NGUYỄN DUY THUẬN, PHẠM THỊ VÂN ANH, LÊ CẢNH VIỆT CƯỜNG, LÊ THỊ LIÊN, HOÀNG LÊ TUẤN ANH: Ba hợp chất được phân lập từ phần đoạn dichloromethan từ phần trên mặt đất loài ban lá dím (*Hypericum sampsonii* Hance) 45
- NGUYỄN LÊ THANH TUYÊN, ĐOÀN TRÍ HẠNH DUNG, NGÔ THỊ NGỌC YẾN, TRẦN THỊ VÂN ANH, ĐỖ THỊ HỒNG TỰOÍ: Khảo sát độc tính cấp và tác động chống đông máu của huyết giác (*Dracaena cambodiana* Pierre ex Gagnep., Dracaenaceae) 50
- BÙI THỊ THANH HÀ, TRẦN THỊ VÂN ANH: Nghiên cứu tổng hợp 5-(3'-fluorobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion và một số dẫn chất base Mannich hướng tác dụng kháng tế bào ung thư 54
- NGUYỄN PHÚC ĐÁM, NGUYỄN HOÀNG TRUNG, THÁI THỊ TUYẾT NHUNG, NGUYỄN THỊ NGỌC VÂN, NGUYỄN THỊ THU TRÂM: Phân lập các hợp chất trong phần chiết ethyl acetat của thân và lá cây hồng ri (*Cleome spinosa* Jacq.) thu hái ở Mỹ Tho (Tiền Giang) 57
- TRẦN HỒNG ĐĂNG, VŨ QUÝ CHIẾN, NGUYỄN VĂN THỊNH, LÊ QUANG THẢO, DƯƠNG MINH TẤN, NGUYỄN VĂN HÙNG, BÙI QUỐC THÁI: Hoàn thiện quy trình sản xuất glucomannan từ lát nưa khô (*Amorphophallus konjac* K. Koch) ở quy mô công nghiệp 62

CONTENTS

RESEARCH - TECHNIQUES

- NGUYỄN THỊ KIM THU, NGUYỄN THỊ THANH HƯƠNG: Analysis of 2017' annual drug inventory of the National Hospital of Dermatology and Venereology 2
- ĐỖ THỊ DIỆU HẰNG, ĐINH THỊ MINH HẢO, NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN, HOÀNG THỊ KIM HUYỀN: A survey on the drug use in treatment of rheumatoid arthritis at the Nephrology - Musculoskeletal Department of Hue Central Hospital 5
- NGUYỄN THỊ GIANG, HỒ THỊ THU HÀ, LÊ THỊ THANH HOA, LƯU THỊ HUYỀN TRANG, VŨ THỊ THƠM, DƯƠNG THỊ LY HƯƠNG: Development of a mouse-tail thrombosis model for estimation of anti-thrombotic activity of the saponin-rich extracts of *Panax stipuleanatus* H. T. Tsai & K. M. Feng 9
- PHẠM TOÀN QUYÊN, THÁI KHẮC MINH, LÊ MINH TRÍ: Docking study *in silico* between two cephalosporins of the 5th generation with the original and mutant PBP2a of MRSA 16
- ĐOÀN THÁI HƯNG NGUYỄN THÙY DƯƠNG, NGUYỄN MINH KHÔI, PHƯƠNG THIÊN THƯƠNG: Analgesic and anti-inflammatory properties of the roots of *Polygala arillata* 21
- VÕ PHƯỚC HẢI, PHAN TIÊU LONG, NGUYỄN XUÂN THANH, TRƯƠNG NGỌC TUYẾN: Synthesis and antimicrobial, antifungal activity of some derivatives of pyrazol-5-one and pyrazol-5-ol 25
- NGUYỄN ĐỨC TÀI, LÊ TUẤN ANH, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG: Synthesis and antibacterial activity of some 2-pyrazoline derivatives 30
- LÊ THỊ QUỲNH GIANG, TRẦN THÚY NGÂN, NGUYỄN HOÀNG ANH, VÕ THỊ THU THỦY, LÊ ĐOÀN TRÍ, VŨ DUY HỒNG: The current use of antibiotics in prevention and treatment of infections in patients with neutropenia at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion 36
- ĐOÀN THỊ HƯỜNG, HỒ VIỆT ĐỨC, PHẠM THANH KỶ, NGUYỄN THỊ HOÀI: Some phytochemical compounds from the aerial parts of *Huperzia phlegmaria* (L.) Rothm. native to Vietnam 42
- NGUYỄN VIỆT DŨNG, NGUYỄN DUY THUẬN, PHẠM THỊ VÂN ANH, LÊ CẢNH VIỆT CƯỜNG, LÊ THỊ LIÊN, HOÀNG LÊ TUẤN ANH: Three natural compounds isolated from the dichloromethane extractive fractions from the aerial parts of *Hypericum sampsonii* Hance 45
- NGUYỄN LÊ THANH TUYÊN, ĐOÀN TRÍ HẠNH DUNG, NGÔ THỊ NGỌC YẾN, TRẦN THỊ VÂN ANH, ĐỖ THỊ HỒNG TỰOÍ: Oral acute toxicity and antithrombotic effect of the ethanol extracts from *Dracaena cambodiana* Pierre ex Gagnep. (Dracaenaceae) 50
- BÙI THỊ THANH HÀ, TRẦN THỊ VÂN ANH: Synthesis of 5-(3'-fluorobenzyliden)thiazolidine-2,4-dione and some of its Mannich with respect to the cytotoxicity against cancer cellines 54
- NGUYỄN PHÚC ĐÁM, NGUYỄN HOÀNG TRUNG, THÁI THỊ TUYẾT NHUNG, NGUYỄN THỊ NGỌC VÂN, NGUYỄN THỊ THU TRÂM: Isolation of some natural compounds from the ethylacetate extracts of the stems and leaves of *Cleome spinosa* Jacq. collected in My Tho (Tien Giang province) 57
- TRẦN HỒNG ĐĂNG, VŨ QUÝ CHIẾN, NGUYỄN VĂN THỊNH, LÊ QUANG THẢO, DƯƠNG MINH TẤN, NGUYỄN VĂN HÙNG, BÙI QUỐC THÁI: Improvement of a industrial scale process for production of glucomannan from the dried tuber slices of *Amorphophallus konjac* K. Koch 62

Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh dự phòng và điều trị ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Lê Thị Quỳnh Giang¹, Trần Thúy Ngân¹, Nguyễn Hoàng Anh^{1*}

Võ Thị Thu Thủy¹, Lê Doãn Trí², Vũ Duy Hồng²

¹Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc,
Trường Đại học Dược Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

*E-mail: anh90tk@yahoo.com

Summary

Actual clinical practice of infection prevention and management in neutropenic patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) was investigated by retrospective study involving the medical records of 137 adult neutropenic patients with 149 neutropenia episodes. For antibiotic use, a large proportion was combined regimens, making up 60.7% of prevention regimens and 78.5% of management regimens. The adherence to the National Comprehensive Cancer Network's Guideline for Prevention and Treatment of Cancer-related Infections (2015) rated relatively low, with 11.5% of prevention regimens and 19.0% of initial management regimens. These findings suggested further studies to establish a clinical practice guideline for the use of antibiotics in cancerous neutropenic patients at NIHBT.

Keywords: National Institute of Hematology and Blood Transfusion, antibiotic, prophylaxis, treatment.

Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn hiện là nguyên nhân chính gây tử vong trên bệnh nhân ung thư, đặc biệt là những bệnh nhân ung thư máu. Giảm bạch cầu trung tính (BCTT) là một biến chứng phổ biến ở bệnh nhân điều trị hóa chất và cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn trên những bệnh nhân này. Nghiên cứu của Carlisle năm 1993 cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng là 46,3 đợt nhiễm trùng/1.000 ngày giảm BCTT; trong đó, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết là 12,9 đợt nhiễm khuẩn/1.000 ngày có giảm BCTT [2]. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu về việc quản lý nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân giảm BCTT được thực hiện tại Hàn Quốc, Ấn Độ, Anh [3,4,8]. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có nghiên cứu tương tự nào được thực hiện tại Việt Nam. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HH-TM TƯ), một bệnh viện tuyến Trung ương về chuyên khoa bệnh máu và truyền máu với tỷ lệ ung thư máu chiếm 46,5% [1]. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm bước đầu phân tích và mô tả các phác đồ kháng sinh được sử dụng để dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn cho bệnh nhân giảm BCTT tại Viện HH-TM TƯ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Để phân tích các phác đồ kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân giảm BCTT, nghiên cứu lựa chọn bệnh án của tất cả bệnh nhân nội trú tại ba khoa điều trị các bệnh máu ác tính (đây là các khoa có các bệnh nhân có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính cao nhất tại Viện), đồng thời cũng là ba khoa có lượng tiêu thụ kháng sinh cao nhất trong giai đoạn 2014-2016 theo dữ liệu phân tích tại Khoa Dược-Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, các bệnh án có ngày ra viện trong khoảng 1/5/2015-31/5/2015, bệnh nhân có tuổi ≥ 18 và có ít nhất một đợt giảm BCTT. Trong đó, đợt giảm BCTT được định nghĩa là khoảng thời gian bệnh nhân có số lượng BCTT giảm xuống dưới 500 tế bào/ μL [6].

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả cắt ngang dựa trên các số liệu và thông tin thu thập từ bệnh án.

Tiêu chuẩn đánh giá: Dựa trên tính phù hợp với Hướng dẫn Dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến ung thư của Hệ thống Ung thư Quốc gia

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN).

Để phân tích các phác đồ kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân giảm BCTT, tỷ lệ phác đồ khởi đầu được lựa chọn phù hợp được xác định dựa trên Hướng dẫn Dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến ung thư của Hệ thống Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2015 [6]. So với các hướng dẫn của Bộ Y tế cho xử trí nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm BCTT, hướng dẫn của NCCN không có sự khác biệt về điều trị nhưng đưa ra các tiêu chí rõ ràng và chi tiết về việc phân tầng nguy cơ nhiễm khuẩn của bệnh nhân cũng như lựa chọn các phác đồ kháng sinh sử dụng theo phân tầng nguy cơ, cụ thể gồm có:

- Phân tầng nguy cơ nhiễm khuẩn để lựa chọn kháng sinh dự phòng (bảng 1).
- Khuyến cáo dự phòng với nguy cơ trung bình

và cao: Fluoroquinolon (FQ); trong trường hợp không dung nạp FQ, thay thế bằng cotrimoxazol.

- Phân tầng nguy cơ nhiễm khuẩn để lựa chọn kháng sinh điều trị (bảng 2).

- Hướng dẫn lựa chọn kháng sinh điều trị dựa trên phân tầng nguy cơ: với bệnh nhân nguy cơ thấp, khuyến cáo sử dụng kháng sinh đường uống gồm ciprofloxacin + amoxicillin/clavulanic hoặc ciprofloxacin + clindamycin (với bệnh nhân dị ứng penicillin) hoặc moxifloxacin; với bệnh nhân nguy cơ cao, phác đồ kháng sinh với piperacillin-tazobactam, carbapenem, ceftazidim hoặc cefepim là “xương sống” và khuyến cáo phối hợp với aminosid hoặc vancomycin trong các trường hợp cụ thể. Ngoài ra, với một số vị trí/dạng nhiễm khuẩn cụ thể như da, niêm mạc, hô hấp... NCCN có đưa ra những hướng dẫn cụ thể [6].

Bảng 1. Phân tầng nguy cơ nhiễm khuẩn để lựa chọn kháng sinh dự phòng

Nguy cơ	Đối tượng cụ thể
Thấp	Hầu hết các u rắn điều trị phác đồ hóa chất chuẩn hoặc thời gian giảm BCTT dự kiến < 7 ngày.
Trung bình	Các bệnh: ghép tế bào gốc tự thân, đa u tủy xương, u lympho, lơ xê mi kinh dòng lympho; các bệnh nhân điều trị phác đồ có nhóm dẫn chất purin như fludarabin, clofarabin, nelarabin, cladribin hoặc có thời gian giảm BCTT dự kiến 7-10 ngày.
Cao	Lơ xê mi cấp (bao gồm cả dòng tủy và dòng lympho) đang dùng phác đồ tấn công hoặc củng cố; bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài bao gồm cả bệnh nhân ghép từ máu dây rốn hoặc bệnh nhân có ghép chống chủ dùng liều cao corticoid (> 20 mg/ngày); bệnh nhân điều trị với alemtuzumab hoặc có thời gian giảm BCTT dự kiến > 10 ngày.

Bảng 2. Phân tầng nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn để lựa chọn kháng sinh điều trị

Nguy cơ	Tiêu chí
Thấp (Không có yếu tố nguy cơ cao, có hầu hết các yếu tố nguy cơ thấp)	Bệnh nhân đang điều trị ngoại trú tại thời điểm sốt hoặc không có các bệnh mắc kèm cấp tính có liên quan; hoặc không suy gan; không suy thận. Thời gian giảm sâu BCTT dự kiến ngắn (≤ 100 tế bào/ μ L trong < 7 ngày). Tình trạng sức khỏe tốt (điểm ECOG: 0-1). Điểm MASCC ≥ 21 .
Cao (Có một trong các tiêu chí)	Điểm MASCC < 21. Bệnh nhân đang điều trị nội trú tại thời điểm sốt hoặc có các bệnh mắc kèm có liên quan hoặc tình trạng lâm sàng không ổn định. Suy gan (các enzym gan tăng gấp 5 lần giới hạn bình thường trên). Suy thận ($Cl_{cr} < 30$ mL/phút). Tình trạng ung thư tiến triển hoặc mất kiểm soát. Viêm phổi hoặc các biến chứng nhiễm khuẩn khác có biểu hiện lâm sàng. Phác đồ điều trị có alemtuzumab. Viêm niêm mạc mức độ 3-4.

Ghi chú. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Xử lý kết quả

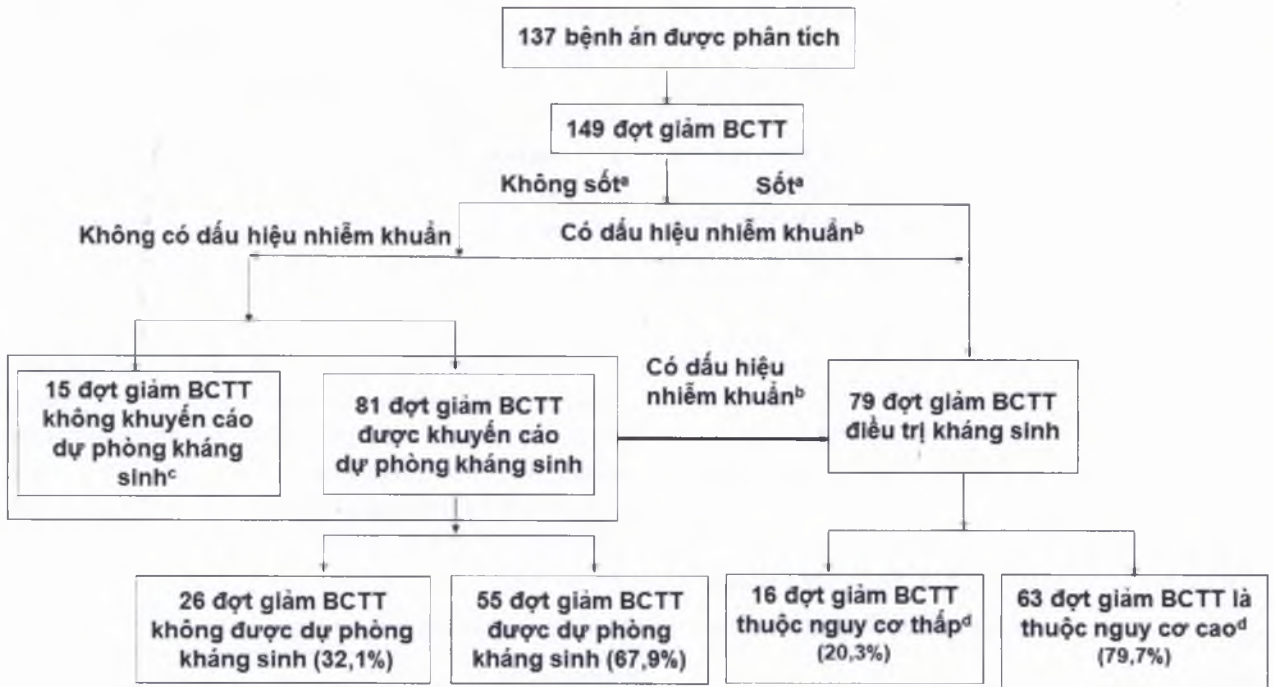
Dữ liệu được thống kê và xử lý trên phần mềm Microsoft Excel 2016 và SPSS 22.

Kết quả nghiên cứu

Từ 733 bệnh án thu thập được tại các khoa

lựa chọn có ngày ra viện trong khoảng 1/5/2015-31/5/2015, chọn lựa được 137 bệnh án đạt tiêu chuẩn để đưa vào phân tích với 149 đợt giảm BCTT được ghi nhận. Quy trình phân tích việc sử dụng kháng sinh được trình bày trong hình 1.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật



Ghi chú. a, b, c, d tham khảo hướng dẫn của NCCN năm 2017
 Hình 1. Sơ đồ quy trình phân tích bệnh án

Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân được thể hiện trong bảng 3. Trong 137 bệnh án được phân tích, trung vị độ tuổi bệnh nhân là 55 tuổi; số ngày nằm viện có trung vị là 21 ngày; số ngày trong đợt giảm BCTT có trung vị là 7 ngày và số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt giảm BCTT có trung vị là 5 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân nam xấp xỉ bệnh nhân nữ (nam - chiếm 54,7%). Bệnh chính và bệnh mắc kèm của bệnh nhân được phân loại theo mã ICD 10, trong đó, 63 bệnh án (46,0%) có bệnh chính được ghi nhận là lơ xê mi dòng tủy; hai bệnh mắc kèm phổ biến nhất trong phân tích là viêm gan virus mạn và đái tháo đường typ II.

Bảng 3. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm-đơn vị	Kết quả (N = 137)
Tuổi-năm (trung vị)	55
Giới-số lượng (%)	
Nam	75 (54,7%)
Nữ	62 (45,3%)
Số ngày nằm viện-ngày (trung vị)	21
Số ngày trong một đợt giảm BCTT-ngày (trung vị)	7
Số ngày sử dụng kháng sinh trong đợt giảm BCTT-ngày (trung vị)	5

Bệnh chính-số lượng (%)

Lơ xê mi dòng tủy (C92)	63 (46,0%)
Lơ xê mi dòng lympho (C91)	28 (20,4%)
U Lympho dạng không phải nang (C83)	21 (15,3%)
Hội chứng loạn sản tủy xương (D46)	17 (12,4%)
Khác (bao gồm C90, C93, C94, C88, D47)	8 (5,9%)

Bệnh mắc kèm-số lượng (%)

Không có bệnh mắc kèm	89 (65,0%)
Viêm gan virus mạn (B18)	25 (18,2%)
Đái tháo đường typ II (E11)	12 (8,8%)
Khác (bao gồm I15, D02, M10, J44, N10, A18, D25)	11 (8,0%)

Đặc điểm phác đồ kháng sinh dự phòng cho bệnh nhân giảm BCTT

Đặc điểm phác đồ kháng sinh dự phòng cho bệnh nhân giảm BCTT được thể hiện trong bảng 4. Trong 149 đợt giảm BCTT có 81 đợt được khuyến cáo dự phòng theo hướng dẫn NCCN năm 2015, trong đó có 55 (67,9%) được dự phòng kháng sinh và 26 đợt (32,1%) không được dự phòng kháng sinh. Trong 55 đợt được dự phòng kháng sinh, có tất cả 61 phác đồ kháng sinh được sử dụng với 6 lần thay đổi phác đồ.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Bảng 4. Các phác đồ kháng sinh dự phòng cho bệnh nhân giảm BCTT

Phác đồ	Kháng sinh (N = 61)	Số lượt (n)	Tỷ lệ (%)
Đơn độc		24	39,3
	Tổng	37	60,7
	FQ/C2G	11	18,0
	FQ/C3G	10	16,4
Phối hợp	FQ/C4G	8	13,2
	FQ/ PEN	5	8,3
	FQ/carbapenem	2	3,2
	C4G/dẫn chất imidazol	1	1,6
Phác đồ phù hợp với khuyến cáo của NCCN		7	11,5

Chú thích: FQ – Kháng sinh nhóm flouroquinolon; C2G: kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2, C3G: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, C4G: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4; PEN: Kháng sinh nhóm Penicillin

Trong 61 phác đồ kháng sinh dự phòng, có 24 phác đồ kháng sinh đơn độc (39,3%), 37 phác đồ phối hợp kháng sinh (60,7%). Tất cả các phác đồ phối hợp kháng sinh đều là phác đồ phối hợp 2 kháng sinh; trong đó, hầu hết (36/37 phác đồ) là dạng phối hợp có chứa FQ. Trong số 61 phác đồ kháng sinh dự phòng, chỉ có 7 phác đồ kháng sinh (11,5%) được lựa chọn phù hợp với khuyến cáo của NCCN năm 2015.

Đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu cho bệnh nhân giảm BCTT có sốt/nhiễm khuẩn

Đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu cho bệnh nhân giảm BCTT có sốt/nhiễm khuẩn được thể hiện trong bảng 5 và 6.

Trong 149 đợt giảm BCTT, có 79 đợt có sốt/nhiễm khuẩn dùng kháng sinh điều trị. Trong đó, có 55 đợt

Bảng 6. Số lượng và tỷ lệ phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu phù hợp với khuyến cáo của NCCN

Nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn	Số đợt giảm BCTT (n)	Tỷ lệ (%) (N = 79)	Số phác đồ khởi đầu phù hợp	Tỷ lệ (%)
Thấp	16	20,3	0	0,0
Cao	63	79,7	15	23,8
Tổng	79	100,0	15	19,0

Bàn luận

Trong các phác đồ sử dụng điều trị dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính tại Viện, phác đồ điều trị phối hợp chiếm chủ yếu với tỷ lệ 37/61 phác đồ dự phòng và 62/79 phác đồ

(69,6%) sử dụng kháng sinh điều trị ngay khi có giảm BCTT mà chưa được sử dụng dự phòng trước đó. Ngoài ra, có 24 đợt (30,4%) sử dụng kháng sinh điều trị sau khi đã được dự phòng nhưng vẫn có dấu hiệu nhiễm khuẩn sau đó.

Bảng 5. Các phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu

Phác đồ	Kháng sinh (N = 79)	Số đợt (n)	Tỷ lệ (%)
Đơn độc		17	21,5
	Tổng	62	78,5
	FQ/C4G	17	21,5
	FQ/C3G	16	20,2
	FQ/Carbapenem	10	12,7
Phối hợp	FQ/C2G	4	5,0
	FQ/PEN	3	3,8
	C3G/PEN	3	3,8
	Carbapenem/AG	3	3,8
	FQ/C2G/dẫn chất imidazol	2	2,5
	Khác	5	5,0

Trong 79 phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu, có 62 phác đồ phối hợp kháng sinh (78,5%) - gấp 3,6 lần so với số phác đồ kháng sinh đơn độc với 17 phác đồ (21,5%). Đa số phác đồ phối hợp kháng sinh (53/62 phác đồ) là phối hợp chứa FQ.

Trong 79 đợt giảm BCTT có dấu hiệu nhiễm khuẩn, phần lớn số đợt giảm BCTT trong đó bệnh nhân được phân tầng nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn cao với 63 đợt (79,7%), nhiều gấp khoảng 4 lần so với số đợt trong đó bệnh nhân được phân tầng nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn thấp với 16 đợt (20,3%). Trong 79 phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu chỉ có 15 phác đồ kháng sinh (19,0%) được lựa chọn phù hợp với khuyến cáo của NCCN năm 2015, toàn bộ ở những đợt cơ nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

điều trị khởi đầu. Trong đó phác đồ phối hợp chủ yếu là phác đồ có chứa kháng sinh nhóm flouroquinolon. Điều này cũng cho thấy sự tương đồng với số liệu khảo sát tại Khoa Dược về lượng tiêu thụ kháng sinh tại Viện trong giai đoạn từ 2014-2016: FQ là nhóm

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

kháng sinh được tiêu thụ nhiều nhất tại Viện, với 12,61 DDD/100 ngày nằm viện (DDD là liều xác định hàng ngày-Defined Dose Daily). Theo nghiên cứu của Ozorowski và cộng sự (2009) tại một viện huyết học-truyền máu tại Ba Lan, FQ cũng là nhóm kháng sinh tiêu thụ nhiều thứ hai, với 10,2 DDD/100 ngày nằm viện^[5]. Nhìn chung, nhóm FQ được sử dụng phổ biến ở các bệnh viện chuyên khoa huyết học do hiện các hướng dẫn sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân giảm BCTT đều khuyến cáo dùng kháng sinh FQ trong dự phòng nhiễm khuẩn và điều trị trong một số nhiễm khuẩn cụ thể^[4,6].

Khi đối chiếu với hướng dẫn dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến ung thư của NCCN năm 2015, tỷ lệ sử dụng kháng sinh phù hợp với hướng dẫn này tại Viện tương đối thấp: có tới 26/81 đợt giảm BCTT cần được dự phòng nhưng không được dự phòng (chiếm 32,1%), chỉ có 7/61 phác đồ kháng sinh dự phòng phù hợp với khuyến cáo (chiếm 11,5%) và 15/79 phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn khởi đầu phù hợp với khuyến cáo (chiếm 19,0%). Điều này có thể do Viện hiện chưa áp dụng một hướng dẫn thống nhất sử dụng kháng sinh bệnh nhân có giảm BCTT. Việc phân tầng nguy cơ và lựa chọn kháng sinh ở những bệnh nhân này tại Viện hầu hết dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ điều trị. Bên cạnh đó phương pháp hồi cứu cũng là một hạn chế của nghiên cứu với những khó khăn trong quá trình thu thập thông tin và đánh giá. Tuy nhiên, với việc lựa chọn hướng dẫn NCCN năm 2015 đã giúp việc phân tầng nguy cơ bệnh nhân cũng như đánh giá với thông tin và thực tế trong bệnh án của Viện so với các hướng dẫn của IDSA, hướng dẫn của Nhật Bản... dễ dàng hơn. Nghiên cứu của Rosa (2014) tại Brazil, cho thấy tỷ lệ tuân thủ sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân sốt giảm BCTT tương đối thấp, 53%. Nguyên nhân được tác giả đưa ra là do các bác sĩ thường xuyên phải thực hiện nhiều nhiệm vụ cùng lúc, không có thời gian tham khảo các hướng dẫn dẫn đến nhiều trường hợp sử dụng kháng sinh đơn độc cho những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính có thêm các nhiễm khuẩn xác định được khuyến cáo sử dụng kháng sinh phối hợp^[7]. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phác đồ kháng sinh không phù hợp với hướng dẫn thấp chủ yếu là do phối hợp kháng sinh không cần thiết, với 36/61 phác đồ kháng sinh dự phòng được sử dụng là phối hợp FQ với một kháng sinh khác.

Trong số 79 phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu cho bệnh nhân giảm BCTT có dấu hiệu nhiễm khuẩn, chỉ có 15 phác đồ được lựa chọn phù hợp với hướng dẫn của NCCN (chiếm 19,0%). Hầu hết các phác đồ (55/64 phác đồ) không phù hợp với khuyến cáo là do lựa chọn kháng sinh không phù hợp và phối hợp kháng sinh không cần thiết, đặc biệt là phối hợp với FQ (51/64 phác đồ). Các hướng dẫn của IDSA (Infectious Diseases Society of America- Hiệp hội Nhiễm trùng Hoa Kỳ) và NCCN về quản lý nhiễm khuẩn trên bệnh nhân giảm BCTT đều khuyến cáo sử dụng phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu cho bệnh nhân giảm BCTT là phác đồ đơn độc, phác đồ phối hợp kháng sinh trong các trường hợp cụ thể như nghi ngờ/xác định nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng thuốc, nghi ngờ/xác định nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram dương và nhiễm khuẩn tại một số vị trí xác định^[4,6]. Trên thực tế, tại Anh, phác đồ kháng sinh phối hợp cũng được sử dụng phổ biến hơn so với phác đồ kháng sinh đơn độc, với phối hợp kháng sinh được ghi nhận nhiều nhất là β -lactam/AG (aminoglycosid)^[8].

Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong dự phòng và điều trị khởi đầu nhiễm khuẩn trên bệnh nhân giảm BCTT tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, phác đồ kháng sinh chủ yếu được sử dụng là phác đồ phối hợp (tương ứng là 60,7% và 78,5%). Tỷ lệ phác đồ kháng sinh dự phòng và điều trị khởi đầu nhiễm khuẩn phù hợp với NCCN năm 2015 thấp, tương ứng là 11,5% và 19,0%. Thông qua kết quả này nghiên cứu cũng góp phần cung cấp dữ liệu về thực trạng cũng như đánh giá ban đầu về sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân giảm BCTT và góp phần tiến tới các nghiên cứu sâu hơn để giúp cho việc xây dựng hướng dẫn xử trí và kiểm soát nhiễm khuẩn nói chung và trong nhiễm khuẩn ở bệnh nhân ung thư có giảm BCTT nói riêng để áp dụng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

Tài liệu tham khảo

1. Đoàn Văn Chính (2016), "Xu hướng biến đổi mô hình bệnh lý huyết học và một số đáp ứng về nguồn nhân lực tại Viện Huyết học – truyền máu Trung ương giai đoạn 2010-2014", *Luận văn Thạc sỹ Quản lý bệnh viện, Trường Đại học Y tế công cộng*.
2. Carlisle P. S., Gucalp R. et al. (1993), "Nosocomial infections in neutropenic cancer patients", *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 14(6), pp. 320-324.
3. Choi S. M., Park S. H. et al. (2008), "Current antimicrobial usage for the management of neutropenic fever in Korea: A nationwide survey", *J. of Korean Medical Science*, 23(6),

pp. 941-947.

4. Freifeld A. G., Bow E. J. et al. (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America", *Clinical Infectious Diseases*, 52(4), pp. e56–e93.

5. Ozorowski T., Kawalec M. et al. (2009), "The effect of an antibiotic policy on the control of vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak and on the resistance patterns of bacteria isolated from the blood of patients in a hematology unit", *Polish Archives of Internal Medicine*, 119(11), pp. 712-718.

6. National Comprehensive Cancer Network (2015), *Prevention and treatment of cancer-related infections*.

7. Rosa R. G., Goldani L. Z. et al. (2014), "Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study", *BMC Infectious Diseases*, 14(1), pp. 286.

8. Ziglam H. M., Gelly K. J. et al. (2005), "A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom", *Clinical and Laboratory Haematology*, 27(6), pp. 374-378.

(Ngày nhận bài: 04/05/2018 - Ngày phản biện: 24/05/2018 - Ngày duyệt đăng: 14/06/2018)

Tổng hợp và thử hoạt tính... (Tiếp theo trang 35)

Trong số 5 chalcon và 15 dẫn chất 2-pyrazolin thử nghiệm, chỉ có chalcon C1 có hoạt tính trung bình trên *S. aureus*, các dẫn chất 2-pyrazolin có hoạt tính tốt hơn so với chalcon.

Các chất có hoạt tính tốt **HP6-HP10** (MIC 4-8 µg/ml) đều có nhóm thế 1-phenyl trên nhân 2-pyrazolin. Các dẫn chất còn lại HP1- HP5 hoặc HP11- HP15, nhóm thế vị trí số 1 trên nhân 2-pyrazolin là acetyl hoặc hydro thì không có hoạt tính hoặc hoạt tính trung bình (**HP2, HP3, HP5**). Do đó, nhóm thế ở vị trí số 1 trên nhân 2-pyrazolin ảnh hưởng lớn đến hoạt tính của cả phân tử.

So sánh hoạt tính của **HP2, HP3** và **HP5**, việc thay đổi nhóm -CH₃ (**HP3**) thành nhóm -Br (**HP2**) hoặc -Cl (**HP5**) làm tăng hoạt tính, gắn -Cl hoạt tính tăng mạnh hơn so với -Br (32 µg/ml của **HP5** so với 64 µg/ml của **HP2**). Tuy nhiên khi so sánh hoạt tính của các dẫn chất **HP6-HP10**, sự thay đổi nhóm thế trên vòng A không ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính, trái lại, nhóm thế -Br trong hợp chất **HP7** làm giảm hoạt tính của chất này (8 µg/ml).

Từ kết quả kháng khuẩn *in vitro*, phân tích quan hệ cấu trúc và hoạt tính, chúng tôi có một vài nhận xét sau đây:

1. Việc tạo ra khung 2-pyrazolin có ý nghĩa quan trọng, làm tăng đáng kể hoạt tính so với nguyên liệu chalcon.

2. Nhóm thế ở vị trí 1 trên nhân 2-pyrazolin ảnh hưởng lớn đến hoạt tính, khi nhóm này là phenyl, hoạt tính tăng đáng kể so với nhóm hydro và acetyl.

3. Nhóm thế halogen trên vòng A cũng có thể làm tăng hoạt tính của toàn bộ phân tử.

Kết luận

Trong nghiên cứu này, 5 chalcon và 15 dẫn chất 2-pyrazolin được tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn *in vitro*, trong đó có 5 hợp chất có tác dụng tốt trên *S. aureus* (MIC 4-8 µg/ml). Dữ kiện về các phản ứng hóa học trong nghiên cứu này có thể áp dụng để tổng hợp các dẫn chất khác có cấu trúc tương tự. Nghiên cứu này cũng đưa ra một vài nhận xét về mối liên quan cấu trúc – hoạt tính của những chất thử nghiệm. Những kết quả trên đây có thể được sử dụng trong những nghiên cứu tiếp theo để tìm ra những hợp chất 2-pyrazolin có hoạt tính kháng khuẩn tốt hơn.

Tài liệu tham khảo

1. WHO (2014), "Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014".

2. Alex J. M., R. Kumar (2014), "4,5-Dihydro-1 H-pyrazole: an indispensable scaffold", *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 29, 427-442.

3. Kumar. S. et al.(2009), "Biological activities of pyrazoline derivatives—a recent development", *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 4, 154-163.

4. Liu J. J., et al, (2014), "Synthesis, and antibacterial activity of novel 4, 5-dihydro-1 H-pyrazole derivatives as DNA gyrase inhibitors", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12, 998-1008.

5. Rajendra Prasad Y., G. V. S. Kumar and S. M. Chandrashekar (2013), "Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydropyrazole derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents", *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22, 2061-2078.

(Ngày nhận bài: 13/05/2018 - Ngày phản biện: 23/05/2018 - Ngày duyệt đăng: 14/06/2018)