7
2018

tạp chí DƯỢC HỌC

SỐ 507 * NĂM THỨ 58 * THÁNG RA 1 KỲ * ISSN 0866 - 7861

Cây sâm Ngọc Linh

Panax vietnamensis Ha & Grushv.

Họ Nhân sâm - Araliaceae

BỘ Y TẾ XUẤT BẢN

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

Tel: 0243.8461430 - 0243.7368367

TẠP CHÍ DƯỢC HỌC
ISSN 0866 - 7861
7/2018 (Số 507 NĂM 58)

MỤC LỤC

NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT

- NGUYỄN THỊ MAI ANH, NGUYỄN VĂN LONG: Tổng quan về các nhóm chất cản quang sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh 2
- NGUYỄN BỬU HUY, PHAN THỊ PHỤNG, NGUYỄN MAI HOA, VŨ ĐÌNH HÒA, NGUYỄN HOÀNG ANH: Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ 8
- LÊ ĐÌNH QUANG, NGUYỄN PHƯƠNG NHUNG, NGUYỄN NGỌC CHIẾN, NGUYỄN VĂN LONG: Xây dựng công thức màng bao bảo vệ viên nén 2 lớp amoxicillin và acid clavulanic giải phóng kéo dài 14
- LÊ THỊ BÍCH HIỀN, NGUYỄN THỊ THANH HÒA, TRẦN THANH THỦY, NGUYỄN THỊ HOÀI: Sàng lọc hoạt tính ức chế enzym acetylcholinesterase của một số dược liệu khu vực miền Trung Việt Nam 20
- NGUYỄN THỊ CHI, PHẠM VIỆT TRANG, LÊ XUÂN TIẾN, NGUYỄN VĂN THANH: Nghiên cứu khả năng kháng oxy hóa và ức chế enzym α-glucosidase của cao chiết từ lá cây lá đắng (*Vernonia amygdalina* Del.), họ Cúc (Asteraceae) 25
- TẠ MẠNH HÙNG, PHẠM THANH HUYỀN, PHAN THỊ NGHĨA: Định lượng domperidon trong huyết tương người bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối với detector khối phổ (UPLC-MS/MS) 29
- PHẠM THỊ MINH TÂM, NGUYỄN HỮU SƠN, NGUYỄN THỊ NGỌC LINH, HUỲNH THỊ THANH THƯỢNG, NGUYỄN THỊ ÁNH NGUYỆT, TRẦN VIỆT HÙNG: Định danh một số mẫu sâm mang tên sâm Ngọc Linh bằng cách giải trình tự đoạn ITS 35
- NGUYỄN THỊ THUẬN, NGUYỄN NGỌC CHIẾN, PHẠM THỊ HUYỀN CHANG, NGUYỄN THỊ NGỌC, LÊ ĐÌNH HÙNG: Xây dựng phương pháp định lượng fenofibrat và acid fenofibric trong huyết tương chó bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao 41
- NGUYỄN THỊ HOÀI: Các hợp chất flavonoid và dẫn xuất của acid prenylbenzoic từ cây nhục tử gần (*Sarcosperma affinis* Gagnep.) 45
- NGUYỄN THỊ DUNG, MAN THANH LONG, BÙI HỒNG CƯỜNG, PHƯƠNG THIỆN THƯƠNG: Flavonoid và lignan phân lập từ phần dưới mặt đất của cây bát giác liên (*Podophyllum tonkinense* Gagnep.) thu hái ở Sa Pa, Lào Cai 48
- NGUYỄN NGỌC THẠCH, NGUYỄN ĐỨC HẠNH, HUỲNH TRẦN QUỐC DŨNG, NGUYỄN MINH ĐỨC: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời epimedin C và icariin trong cao dâm dương hoắc 54
- NGUYỄN THỊ LAN PHƯƠNG, NGUYỄN TUẤN ANH, NGUYỄN THỊ PHƯƠNG MAI, TRẦN VIỆT HÙNG: Nghiên cứu khảo nghiệm xây dựng chuyên luận Huyết giác và cao khô huyết giác trong Dược điển Việt Nam xuất bản lần thứ năm 59
- ĐÀO NGUYỆT SƯƠNG HUYỀN, LỮ NGUYỄN PHÚC HƯNG, NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN, NGUYỄN VĂN HÂN: Nghiên cứu bào chế dung dịch tiêm mesna 10% 63
- PHAN NGUYỄN TRƯỜNG THẮNG, TRẦN VIỆT HÙNG, LÊ THANH HOÀNG, TRẦN THỊ BẠCH MAI: Phân tích phát hiện một số tân dược chống tiểu đường trộn trái phép trong thuốc đông dược và thực phẩm chức năng 68

PHARMACEUTICAL JOURNAL
ISSN 0866 - 7861
7/2018 (N° 507 Vol. 58)

CONTENTS

RESEARCH - TECHNIQUES

- NGUYỄN THỊ MAI ANH, NGUYỄN VĂN LONG: Review on the contrast agents commonly used in imaging diagnosis 2
- NGUYỄN BỬU HUY, PHAN THỊ PHỤNG, NGUYỄN MAI HOA, VŨ ĐÌNH HÒA, NGUYỄN HOÀNG ANH: Critical analysis of the actual use of antibiotics for patients with hospital- and ventilator-acquired pneumonia at the Intensive Care Unit of the Can Tho General Hospital 8
- LÊ ĐÌNH QUANG, NGUYỄN PHƯƠNG NHUNG, NGUYỄN NGỌC CHIẾN, NGUYỄN VĂN LONG: Formulation of a film-coating for 2-layer sustained release tablets of amoxicillin and clavulanic acid 14
- LÊ THỊ BÍCH HIỀN, NGUYỄN THỊ THANH HÒA, TRẦN THANH THỦY, NGUYỄN THỊ HOÀI: Screening investigation of some medicinal plants from the Central Vietnam for the inhibitory activity on acetylcholinesterase enzyme 20
- NGUYỄN THỊ CHI, PHẠM VIỆT TRANG, LÊ XUÂN TIẾN, NGUYỄN VĂN THANH: Antioxidant activity and inhibitory property on the α-glucosidase enzyme of the extracts from *Vernonia amygdalina* Del. (Asteraceae) 25
- TẠ MẠNH HÙNG, PHẠM THANH HUYỀN, PHAN THỊ NGHĨA: Development of an ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for determination of human plasma domperidone 29
- PHẠM THỊ MINH TÂM, NGUYỄN HỮU SƠN, NGUYỄN THỊ NGỌC LINH, HUỲNH THỊ THANH THƯỢNG, NGUYỄN THỊ ÁNH NGUYỆT, TRẦN VIỆT HÙNG: Taxonomic identification of some so-called "Ngọc Linh ginseng" of Vietnam by DNA-sequencing the ITS region 35
- NGUYỄN THỊ THUẬN, NGUYỄN NGỌC CHIẾN, PHẠM THỊ HUYỀN CHANG, NGUYỄN THỊ NGỌC, LÊ ĐÌNH HÙNG: Development of an HPLC method for simultaneous determination of fenofibrate, fenofibric acid and their active metabolites in dog's serum 41
- NGUYỄN THỊ HOÀI: Flavonoid compounds and derivatives of prenylbenzoic acid from the plant *Sarcosperma affinis* (Gagnep.) 45
- NGUYỄN THỊ DUNG, MAN THANH LONG, BÙI HỒNG CƯỜNG, PHƯƠNG THIỆN THƯƠNG: Some flavonoid and lignan compounds isolated from the aerial parts of *Podophyllum tonkinense* Gagnep. collected in Sa Pa (Lao Cai) 48
- NGUYỄN NGỌC THẠCH, NGUYỄN ĐỨC HẠNH, HUỲNH TRẦN QUỐC DŨNG, NGUYỄN MINH ĐỨC: Development of an HPLC method for simultaneous determination of epimedin C and icariin in the extracts of *Epimedium sp.* 54
- NGUYỄN THỊ LAN PHƯƠNG, NGUYỄN TUẤN ANH, NGUYỄN THỊ PHƯƠNG MAI, TRẦN VIỆT HÙNG: Study on establishment of the pharmacopoeial nomographs of *Lignum Dracaenae* and *Extractum Dracaenae siccus* for the Vietnamese Pharmacopoeia 5th Edition 59
- ĐÀO NGUYỆT SƯƠNG HUYỀN, LỮ NGUYỄN PHÚC HƯNG, NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN, NGUYỄN VĂN HÂN: Study on formulation and preparation of injection solution mesna 10% 63
- PHAN NGUYỄN TRƯỜNG THẮNG, TRẦN VIỆT HÙNG, LÊ THANH HOÀNG, TRẦN THỊ BẠCH MAI: Qualitative analysis for detection of some chemical hypoglycemic agents illegally added to traditional medicines and food supplements for diabetes mellitus 68

Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ

Nguyễn Bửu Huy[1], Phan Thị Phụng[1]
Nguyễn Mai Hoa[2], Vũ Đình Hòa[2], Nguyễn Hoàng Anh[2*]
[1]Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ
[2]Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội
**E-mail: anh90tk@yahoo.com*

Summary

The use of antibiotics for treatment of hospital- and ventilator-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit (ICU) of Can Tho General Hospital was investigated by prospective observation on the patients with diagnosis of pneumonia at least 48 hours after ICU admission in the period of 11/2017 - 02/2018. The appropriateness of prescribing of empirical antibiotics were microbiologically evaluated. Besides, the rationality of empirical regimens and pathogen-specific therapies was assessed in observance of IDSA/ATS guidelines for HAP/VAP 2016. The study involved 57 patients with pneumonia (the patients with less than 5 days of hospitalization were excluded). Of them, 08 (14.5%) received appropriate empirical therapy with regard to the pathogen identification. Meanswhile, A. baumannii isolation proved the inappropriate empirical therapy showed an increasing tendency (OR 4.82 - 95%; CI: 0.95 - 24.32) (statistically unsignificant, p = 0.089). In reference to the guidance of IDSA/ATS (2016), 87.3% of empirical therapies and 71.1% of pathogen-specific regimens appeared inappropriate. The most commonly prescribed antibiotics in ICU were carbapenems, to 84.2% of patients. However, the recommendation of prolonged infusion of carbapenems was rather seldom observed (22.0% with imipenem and 26.7% with meropenem). Colistin was prescribed to 35.1% of patients and mostly found in alternative regimens (95%). In conclusion, these findings suggested that empirical antibiotics should target to A. baumannii and the antibiotic dose should be optimized by PK/PD consideration.

***Keywords**: Hospital-acquired pneumonia, ventilator-acquired pneumonia, ICU patients, carbapenem, colistin.*

Đặt vấn đề

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) và viêm phổi thở máy (VPTM) là bệnh lý nặng, thường gặp nhất trong số các nhiễm khuẩn bệnh viện [10]. Khoảng 8 - 10% bệnh nhân điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực (HSTC) mắc VPBV và tỷ lệ này ở bệnh nhân thở máy khoảng 27%. Vấn đề chủ chốt trong điều trị VPBV/VPTM là lựa chọn kháng sinh, đặc biệt là phác đồ kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm. Chỉ định kháng sinh phù hợp quyết định sự thành công của điều trị, tránh được vòng xoắn thất bại điều trị - kháng thuốc - tử vong tại khoa HSTC [2]. Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ là bệnh viện hạng I trong khu vực Đồng bằng Sông Cửu Long, với số lượng bệnh nhân lớn được tiếp nhận từ tuyến dưới chuyển lên, thậm chí từ tuyến trên chuyển về nên nguy cơ tập trung các bệnh lý nhiễm khuẩn phức tạp là vấn đề cần quan tâm. Hiện tại, chưa có nghiên cứu tổng kết tình hình sử dụng kháng sinh, đặc biệt là trong điều trị các nhiễm khuẩn bệnh viện tại đơn vị. Nhận thấy tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh hợp lý tại một bệnh viện có quy mô lớn, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm phân tích tình hình sử dụng kháng sinh điều trị trên bệnh nhân VPBV/VPTM tại Khoa HSTC, từ đó, đề xuất các giải pháp giúp tăng cường hiệu quả sử dụng kháng sinh tại Khoa HSTC, Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nhập viện trong giai đoạn từ 11/2017 đến 02/2018 được chẩn đoán viêm phổi sau thời điểm nhập Khoa HSTC ít nhất 48 giờ và không có bất kì dấu hiệu ủ bệnh nào lúc nhập khoa điều trị trước đó. Việc chẩn đoán VPBV/VPTM được căn cứ trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ/ Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (IDSA/ATS) (2016) [8]. Các bệnh nhân điều trị tại Khoa HSTC dưới 5 ngày; bệnh nhân chỉ sử dụng các kháng sinh carbapenem, quinolon, aminoglycosid và colistin bằng đường dùng khác đường tiêm/truyền tĩnh mạch; bệnh nhân không thu thập được đầy đủ thông tin; bệnh nhân không được chỉ định định lượng nồng độ creatinin huyết thanh; bệnh nhân lao phổi, ung thư, dị dạng lồng ngực, dị tật bẩm sinh; bệnh nhân được đặt nội khí quản từ khoa khác chuyển đến sẽ được loại trừ.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc thời gian tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Các bệnh nhân được theo dõi các thông tin liên quan đến tình trạng bệnh, sử dụng thuốc và kết quả vi sinh cho đến khi xuất viện hoặc chuyển khoa. Việc đánh giá sự phù hợp giữa phác đồ kháng sinh ban đầu với kết quả kháng sinh đồ (KSĐ) được thực hiện trên những bệnh nhân có kết quả vi sinh dương tính với ngưỡng > 10^5 cfu/ml đồng thời có kháng sinh đồ tương ứng kèm theo. Phác đồ kháng sinh ban đầu được đánh giá là phù hợp với kháng sinh đồ khi vi khuẩn phân lập được còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ với ít nhất một kháng sinh bệnh nhân đang sử dụng. Sự phù hợp giữa phác đồ kháng sinh với khuyến cáo của IDSA/ATS (2016) được tiến hành ở giai đoạn điều trị theo kinh nghiệm trong trường hợp phác đồ được chỉ định ngay sau thời điểm lấy bệnh phẩm nuôi cấy và ở giai đoạn xác định rõ căn nguyên trong trường hợp kết quả vi sinh dương tính [8]. Phác đồ kháng sinh đươc coi là phù hợp khi ít nhất có một kháng sinh đóng vai trò chính trong phác đồ được dùng phù hợp với khuyến cáo. Biến cố tổn thương thận cấp được xác định theo tiêu chuẩn AKIN (2006) [9]. Tính phù hợp trong hiệu chỉnh liều kháng sinh carbapenem theo độ thanh thải creatinin (Clcr) của bệnh nhân được đánh giá dựa trên tài liệu Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2016) [4].

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý thống kê mô tả bằng Microsoft Excel 2016 và SPSS 22.0. So sánh hai tỷ lệ được thực hiện bằng test Fisher exact.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu

Có 57 ca mắc VPBV/VPTM trong tổng số 222 bệnh nhân có thời gian điều trị trên 2 ngày, chiếm tỷ lệ 25,3%. Đặc điểm của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được mô tả ở bảng 1.

Bảng 1. *Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu*

Chỉ tiêu		*n (%) hoặc TB ± SD (n = 57)*
Viêm phổi thở máy	VPTM sớm	17 (29,8)
	VPTM muộn	22 (38,6)
VPBV trên bệnh nhân không thở máy		18 (31,6)
Giới tính nam		37 (64,9)
Tuổi (năm)		69,7 ± 13,6
Điểm APACHE II		25,8 ± 5,6
Thời gian điều trị với kháng sinh (ngày)		17,2 ± 9,5
Sử dụng kháng sinh trên 14 ngày		29 (50,9)
Bệnh nhân có thông khí nhân tạo xâm nhập		53 (93,0)
Độ thanh thải creatinin (ml/phút)		38,6 ± 17,0
Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút		49 (86,0)

Có 39/57 bệnh nhân (68,4%) mắc VPTM trong đó đa số bệnh nhân (22/39) là VPTM muộn (xuất hiện sau trên 5 ngày thở máy). Bệnh nhân có xu hướng tuổi cao với độ tuổi trung bình là 69,7 ± 13,6 năm. Điểm APACHE II trung bình của bệnh nhân khá cao với 25,8 ± 5,6 điểm. Thời gian sử dụng kháng sinh dài với trung bình khoảng 17 ngày trong đó kháng sinh trên 14 ngày khoảng một nửa bệnh nhân có sử dụng kháng sinh trên 14 ngày. Clcr trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu khá thấp khoảng 38,6 ± 17 ml/phút, trong đó, 49/57 (86%) bệnh nhân VPBV/VPTM có Clcr ban đầu dưới 60 ml/phút.

Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh điều trị trên bệnh nhân VPBV/VPTM trong mẫu nghiên cứu

Các kháng sinh có tỷ lệ kê đơn hàng đầu

Các kháng sinh có tỷ lệ kê đơn hàng đầu đều có hoạt tính hướng đến trực khuẩn mủ xanh gồm các kháng sinh carbapenem, penicillin chống trực khuẩn mủ xanh, quinolon và aminoglycosid. Có 35,1% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được chỉ định colistin. Kháng sinh chống tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA) gồm vancomycin và teicoplanin được kê đơn với tỷ lệ thấp hơn lần lượt là 10,5% và 7,0%. Danh sách các kháng sinh được kê đơn cho bệnh nhân được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. *Các kháng sinh được kê đơn cho bệnh nhân (N = 57)*

Kháng sinh	*n (%)*	*Kháng sinh*	*n (%)*
Carbapenem		*Glycopeptid*	
Imipenem	41 (71,9)	Vancomycin	6 (10,5)
Meropenem	15 (26,3)	Teicoplanin	4 (7,0)
Penicilin chống trực khuẩn mủ xanh		*Aminoglycosid*	
Piperacillin/tazobactam	21 (36,8)	Amikacin	24 (42,1)
Quinolon		*Khác*	
Ciprofloxacin	26 (45,6)	Co-trimoxazol	12 (21,1)
Levofloxacin	16 (28,1)	Ampicillin/sulbactam	4 (7,0)
		Colistin	20 (35,1)

Nếu xem phác đồ đầu tiên sử dụng trên bệnh nhân là phác đồ ban đầu thì có 57 phác đồ tương ứng với số lượng bệnh nhân. Trong 57 bệnh nhân, có 33 bệnh nhân (57,9%) cần thay đổi phác đồ ban đầu trong quá trình điều trị. Trong khi đó, với quy ước phác đồ ban đầu có kèm theo chỉ định lấy mẫu bệnh phẩm là phác đồ kinh nghiệm thì chỉ có 55 phác đồ kinh nghiệm, do 2 bệnh nhân không ghi nhận chỉ định kháng sinh ngay sau khi lấy bệnh phẩm. Đặc điểm phác đồ kinh nghiệm được trình bày trong bảng 3.

Đặc điểm các phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm

Bảng 3. *Đặc điểm các phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm (N = 55)*

Phác đồ điều trị	*n (%)*
Số kháng sinh trong phác đồ kinh nghiệm	
1 kháng sinh	3 (5,5)
2 kháng sinh	51 (92,7)
3 kháng sinh	1 (1,8)
Các kháng sinh được kê đơn trong phác đồ kinh nghiệm	
Có quinolon	40 (72,7)
Có carbapenem	30 (54,5)
Có piperacillin - tazobactam	20 (36,4)
Có amikacin	12 (21,8)

Hầu hết bệnh nhân được phác đồ kinh nghiệm phối hợp hai kháng sinh (92,7%). Bác sĩ có xu hướng sử dụng các kháng sinh nhắm đến điều trị *P. aeruginosa*.

Đánh giá sự phù hợp của việc lựa chọn kháng sinh và hiệu quả điều trị

Để tìm hiểu tính hợp lý của phác đồ kinh nghiệm với thực tế vi sinh, chúng tôi tiến hành đối chiếu việc lựa chọn phác đồ kinh nghiệm với kết quả xét nghiệm vi sinh. Kết quả đánh giá được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. *Đánh giá sự phù hợp giữa phác đồ kinh nghiệm với kháng sinh đồ*

Mức độ đánh giá	*n (%) (N = 55)*	*OR (khoảng tin cậy 95%), p***
Phù hợp	8 (14,5)	4,82 (0,95 - 24,32), p = 0,089
Có nhiễm *A. baumannii*	3 (5,5)	
Không nhiễm *A. baumannii*	5 (9,0)	
Không phù hợp	35 (63,6)	
Có nhiễm *A. baumannii*	26 (47,3)	
Không nhiễm *A. baumannii*	9 (16,3)	
*Không xác định**	12 (21,8)	

**: kết quả XNVS âm tính; **: sử dụng phép kiểm Fisher Exact test*

Tỷ lệ phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm không phù hợp với kháng sinh đồ khá cao (63,6%). Phác đồ kinh nghiệm có xu hướng không phù hợp với kháng sinh đồ nếu vi khuẩn phân lập được là *A. baumannii* tuy rằng mối tương quan này chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, ngay cả khi đã xác định được căn nguyên gây bệnh, việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp vẫn là thách thức với bác sĩ điều trị do kết quả vi sinh và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không hoàn toàn nhất quán với nhau.

Đánh giá tính phù hợp của việc lựa chọn kháng sinh ở giai đoạn điều trị theo kinh nghiệm và giai đoạn đã xác định rõ căn nguyên theo khuyến cáo của IDSA/ATS (2016) được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. *Đánh giá sự phù hợp của việc lựa chọn kháng sinh với khuyến cáo của IDSA/ATS (2016)*

Mức độ đánh giá	*n (%)*
Phác đồ kinh nghiệm (N = 55)	
Phù hợp	48 (87,3)
Không phù hợp	7 (12,7)
Phác đồ sau kết quả vi sinh (N = 45)*	
Phù hợp	32 (71,1)
Không phù hợp	13 (28,9)

**: 12 bệnh nhân có kết quả XNVS âm tính nên không được so sánh*

Ở giai đoạn điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, 87,3% số phác đồ phù hợp với khuyến cáo. Khi đã xác định được căn nguyên, 71,1% bệnh nhân được lựa chọn phác đồ phù hợp với khuyến cáo.

Đánh giá về cách sử dụng hai nhóm kháng sinh carbapenem (imipenem và meropenem) và colistin được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. *Đánh giá về cách dụng của imipenem, meropenem và colistin*

Tiêu chí đánh giá	*Imipenem (N = 41)*	*Meropenem (N = 15)*	*Colistin (N = 20)*
	n (%) hoặc TB ± SD	*n (%) hoặc TB ± SD*	*n (%) hoặc TB ± SD*
Thời gian điều trị (ngày)	10 ± 5	12 ± 6	12 ± 6
Lựa chọn ban đầu	26 (63,4)	3 (20,0)	1 (5)

Lựa chọn thay thế	15 (36,6)	12 (80,0)	19 (95)
Truyền tĩnh mạch kéo dài (3 - 4 giờ)	9 (22,0)	4 (26,7)	-
Liều dùng cao hơn liều khuyến cáo theo Clcr của bệnh nhân	35 (85,4)	8 (53,3)	-
Sử dụng ngay khi có kháng sinh đồ	-	-	8 (40)
Sử dụng khi diễn tiến lâm sàng xấu đi	-	-	12 (60)
Có sử dụng liều nạp	-	-	19 (95)
Liều nạp (MUI)	-	-	6,0 ± 1,2

Có 80% lượt chỉ định kháng sinh meropenem được dùng với vai trò phác đồ thay thế, trong khi đó, tỷ lệ này với imipenem chỉ là 36,6%. Chế độ truyền kéo dài đối với carbapenem chỉ được áp dụng ở 22% trường hợp sử dụng imipenem và 26,7% trường hợp sử dụng meropenem. Số bệnh nhân dùng liều cao hơn khuyến cáo là 35 (85,4%) bệnh nhân dùng imipenem và 8 (53,3%) bệnh nhân điều trị bằng meropenem.

Colistin chủ yếu được dùng như lựa chọn thay thế (95%). Có 8 (40%) trường hợp dùng ngay sau khi có kết quả kháng sinh đồ, còn lại 12 (60%) bệnh nhân chỉ thay đổi phác đồ chứa colistin khi diễn tiến lâm sàng xấu đi. Chế độ liều nạp với kháng sinh này đã được các bác sĩ tại đây đặc biệt lưu ý sử dụng. Mức liều nạp được ghi nhận trong nghiên cứu này là 6 ± 1,2 MUI.

Khi kết thúc điều trị, bệnh nhân được đánh giá hiệu quả điều trị thành công hay thất bại về mặt lâm sàng bởi bác sĩ điều trị, đồng thời, xác định tỷ lệ xuất hiện biến cố trên thận trong mẫu nghiên cứu. Nội dung đánh giá về hiệu quả điều trị được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7. *Hiệu quả điều trị (N = 57)*

Tiêu chí	*n (%)*
Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng sau phác đồ kinh nghiệm	16 (28,1)
Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng sau đợt điều trị	33 (57,9)
Tỷ lệ xuất hiện tổn thương thận cấp (AKI)	14 (24,5)
Tỷ lệ tử vong ngày 28	12 (21,1)

Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng sau phác đồ ban đầu là 28,1%. Về kết quả điều trị cuối cùng, 33 (57,9%) bệnh nhân được điều trị thành công được chuyển khoa hoặc cho xuất viện. Tỷ lệ tổn thương thận cấp ghi nhận được trong mẫu nghiên cứu là 24,5%. Tỷ lệ tử vong ở ngày 28 là 21,1%.

Bàn luận

Nghiên cứu đã ghi nhận tỷ lệ phù hợp cao của phác đồ kháng sinh với hướng dẫn IDSA/ATS (2016) ở cả giai đoạn điều trị theo kinh nghiệm lẫn khi xác định được căn nguyên. Trong đó, carbapenem đóng vai trò chủ đạo ở cả phác đồ ban đầu và thay thế. Tuy nhiên, có khoảng 64% phác đồ kinh nghiệm không phù hợp với kết quả phân lập vi sinh. Tỷ lệ bệnh nhân dùng liều carbapenem cao hơn so với liều khuyến cáo theo chức năng thận của bệnh nhân tương đối cao trong khi khá ít bệnh nhân được áp dụng chế độ truyền tĩnh mạch kéo dài được khuyến cáo.

Lựa chọn kháng sinh phù hợp sẽ rút ngắn được thời gian nằm viện, giảm chi phí điều trị và tỷ lệ tử vong [3]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có phác đồ theo kinh nghiệm phù hợp với khuyến cáo của IDSA/ATS (2016) khá cao lên đến 87,3%, thể hiện đơn vị dường như đã thực sự lưu ý đến việc cập nhật áp dụng các khuyến cáo của hội nghề nghiệp uy tín vào điều trị cho đối tượng bệnh nhân đặc biệt này. Tuy nhiên, có đến 57,9% bệnh nhân phải thay đổi kháng sinh sau đó, với thời gian sử dụng kháng sinh khá dài, trong đó, có tới hơn 50% bệnh nhân dùng kháng sinh trên 14 ngày. Điều này cho thấy các khuyến cáo dù cập nhật nhưng cũng chưa chắc đã phù hợp với thực tế môi trường điều trị tại đơn vị cụ thể. Thực tế, nghiên cứu này chỉ quan sát được một tỷ lệ thấp (14,5%) phác đồ kinh nghiệm phù hợp với kết quả

xét nghiệm vi sinh sau đó, thấp hơn khá nhiều so với tỷ lệ 46% ghi nhận được trong một nghiên cứu công bố trước đây [1]. Kết quả này, một lần nữa cho thấy tình hình nhiễm khuẩn tại Khoa HSTC rất phức tạp khó dự đoán căn nguyên để lựa chọn phác đồ kinh nghiệm phù hợp. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng ghi nhận xu hướng phác đồ kinh nghiệm không phù hợp với kháng sinh đồ nếu vi khuẩn phân lập được là *A. baumannii*. Mặc dù mối tương quan này chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu trong nghiên cứu còn tương đối nhỏ nhưng cũng phần nào cho thấy nhiễm *A. baumannii* có thể là một trong những nguyên nhân liên quan đến việc thất bại của phác đồ kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm.

Carbapenem đóng vai trò chủ đạo trong các phác đồ kháng sinh tại Khoa HSTC, với tỷ lệ xuất hiện trên 50% số lượt chỉ định phác đồ ban đầu lẫn phác đồ thay thế. Đây cũng là nhóm kháng sinh được chỉ định điều trị nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu, chiếm 84,2% số lượt chỉ định. Cần lưu ý, mức độ tiêu thụ carbapenem có liên quan chặt chẽ với gia tăng tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn [7]. Để tối ưu hóa dược động học/dược lực học trong sử dụng kháng sinh carbapnem, imipenem và meropenem được khuyến cáo thực hiện chế độ truyền kéo dài 3 - 4 giờ, có thể kết hợp với tăng liều ở mỗi lần đưa thuốc trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nguy cơ mắc các chủng có MIC cao [5]. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân được áp dụng triệt để chế độ truyền kéo dài nhằm đạt mục tiêu fT/MIC > 40% trong nghiên cứu này không nhiều với 22% trường hợp dùng imipenem và 26,7% trường hợp dùng meropenem. Bên cạnh đó, có 85,4% bệnh nhân sử dụng imipenem và 53,3% bệnh nhân sử dụng meropenem trong mẫu nghiên cứu được kê đơn mức liều cao hơn khuyến cáo tương ứng với Clcr của những bệnh nhân này. Mức liều cao carbapenem có thể làm tăng nguy cơ dẫn đến biến cố bất lợi trên thần kinh trung ương do kháng sinh carbapenem có thể tích lũy gây ra co giật nếu như không được điều chỉnh liều phù hợp ở bệnh nhân suy thận [11].

Colistin hiện nay được coi là lựa chọn cuối cùng trong điều trị các chủng gram âm đa kháng. Liều nạp đối với kháng sinh này được bác sĩ tại Khoa HSTC đặc biệt quan tâm và chỉ định tương đối đầy đủ (95%). Việc áp dụng chế độ liều nạp đã được chứng minh không những đảm bảo nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng nhạy cảm với vi khuẩn, mà còn rút ngắn thời gian đạt nồng độ điều trị thay vì chỉ sử dụng liều duy trì [6]. Toàn bộ các lượt chỉ định colistin tại đây đều được phối hợp với các loại kháng sinh khác rất đa dạng, nổi bật nhất là carbapenem. Phác đồ phối hợp colistin và carbapenem không chỉ cho tác dụng hiệp đồng trên các chủng vi khuẩn đa kháng mà còn để hạn chế phát sinh các chủng đề kháng mạnh [12].

Về hiệu quả điều trị, có 21,1% bệnh nhân được ghi nhận tử vong ở ngày 28 nhưng chưa xác định rõ nguyên nhân. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân ICU bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố và tỷ lệ tử vong cao trong nghiên cứu này có thể liên quan đến đặc điểm của bệnh nhân với bệnh cảnh nặng, tuổi cao, chức năng thận suy giảm khá nhiều, với trên 80% bệnh nhân có Clcr < 60 ml/phút. Trong thời gian theo dõi chúng tôi cũng ghi nhận một số biến cố AKI với tỷ lệ 24,5%. AKI trong hồi sức tích cực thực chất là một hội chứng xảy ra do nhiều nguyên nhân như thiếu dịch, nhiễm khuẩn, đặc biệt là sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng. Tuy nhiên, đây cũng có thể là biến cố bất lợi điển hình liên quan đến các thuốc sử dụng như colistin, vancomycin hay aminoglycosid. Với cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên chúng tôi không thể phân tích sâu hơn mối tương quan này trên quần thể bệnh nhân VPBV/VPTM tại đây nhưng thực tế cũng ghi nhận 8/14 bệnh nhân tổn thương thận cấp trong quá trình điều trị bằng colistin.

Kết luận

Kết quả của nghiên cứu đã khái quát được tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân VPBV/VPTM mắc tại Khoa HSTC, Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ. Tỷ lệ bệnh nhân có phác đồ kinh nghiệm phù hợp với khuyến cáo của IDSA/ATS (2016) khá cao lên đến 87,3% nhưng lại có tới 57,9% bệnh nhân phải thay đổi kháng sinh sau đó. Thực tế, nghiên cứu này chỉ quan sát được một tỷ lệ thấp (14,5%) phác đồ kinh nghiệm phù hợp với kết quả xét nghiệm vi sinh. Phác đồ kinh nghiệm không phù hợp với kháng sinh đồ có xu hướng liên quan đến việc phân lập được *A. baumannii*. Carbapenem là nhóm kháng sinh được kê đơn nhiều nhất tại khoa HSTC với 84,2% số lượt chỉ định. Hình thức truyền kéo dài chưa được áp dụng phổ biến đối với kháng sinh carbapenem. Có 35,1% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được chỉ định colistin và chủ yếu là lựa chọn thay thế (95%). Mặc dù kết quả nghiên cứu chưa thể hiện được mối tương quan rõ ràng giữa việc phân lập được *A. baumannii* và sự phù hợp của phác đồ kinh nghiệm

với kháng sinh đồ nhưng Khoa HSTC vẫn nên cân nhắc đặt mục tiêu điều trị là *A. baumannii* ngay từ phác đồ ban đầu theo kinh nghiệm, đồng thời, thực hiện triệt để việc tối ưu hóa chế độ liều dùng kháng sinh để nâng cao hiệu quả sử dụng các thuốc này.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Minh Giang, Trần Văn Ngọc (2011), "Khảo sát đặc điểm lâm sàng và vi sinh trên bệnh nhân viêm phổi thở máy tại Khoa Săn sóc đặc biệt Bệnh viện Nhân dân Gia Định", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18(số 1), tr. 284.

2. Bassetti M et al (2015), "Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria", *Intens. Care Med.*, 41(5), pp. 776-795.

3. Chastre J., Fagon J. Y. (2002), "Ventilator –associated pneumonia", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165, pp. 867-903.

4. David N. Gilbert, Michael S. Saag (2017), *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017*, 45th edition, Antimicrobial Therapy Incoporated.

5. Federico Perez M. D., Nadim G. E. chakhtoura M. D., Krisztina Papp - Wallace PhD, Brigid M. Wilson & Robert A. Bonomo M. D. (2016), "Treatment option for infection caused by carbapenem - resistant Enterobacteriaceae: can we apply "Precision Medicine" to antimicrobial chemotherapy?", *Expert Opion on Pharmacotherapy*, 17, pp. 760 - 781.

6. Garonzik S. M., Li J., Thamlikitkul V., Paterson D., Shoham S., Jacob J. (2011), "Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and form colistin in critically ill patients from a muliticenter study provide dosing suggestions for varrious categories of patients", *Antimicrob Agents and Chemother*, 55(7), pp. 3284 - 3294.

7. Guclu E., Ogutlu A. et al. (2017), "Antibiotic consumption in Turkish hospitals; a multi-centre point prevalence study", *J. Chemother.*, 29(1), pp. 19-24.

8. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., Muscedere J. et al (2016), "Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated *Pneumonia*: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society", *Clin. Infect. Dis.*, 63(5), e61-e111.

9. Mehta R. L., Kellum J. A., Shah S. V. et al. (2007), "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury", *Crit. Care*, 11, R31.

10. Mehta R. M., Niedermann M. S. (2003), "Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas", *J. Inten. Care Med.*, 18, pp. 175.

11. Thomas G. Slama (2007), "Clinical review: Balancing the therapeutic, safety, and economic issues underlying effective antipseudomonal carbapenem use", *Crit. Care*, 12(5), 233.

12. Sheng W., Wang J., Li S., Lin Y., Cheng, Chen Y., Chang S. (2011), "Comparative *in vitro* antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem - resistant *Acinetobacter* species", *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 70(3), pp. 380 - 386.

(*Ngày nhận bài: 01/06/2018 - Ngày phản biện: 13/06/2018 - Ngày duyệt đăng: 15/07/2018)*

Xây dựng công thức màng bao bảo vệ viên nén 2 lớp amoxicillin và acid clavulanic giải phóng kéo dài

Lê Đình Quang*, Nguyễn Phương Nhung
Nguyễn Ngọc Chiến, Nguyễn Văn Long
Trường Đại học Dược Hà Nội
**E-mail: ledinhquangdhd@gmail.com*

Summary

A coating film was formulated for 2-layer extended release tablets of amoxicillin and clavulanic acid. The tablets were coated with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E15, Eudragit EPO [poly(methacrylate-methylmethacrylate)], Eudragit E100, Opadry, and Opadry AMB [poly(vinylalcohol)-based formulation]. HPMC E15 was selected as polymer, and combined with talc, stearic acid, PEG 6000 (20%; 10% and 15%, respectively, calculared on the polymer). The coating weight gain of the obtained tablets was 4%. The film-coating showed good moisture-proof properties with a moisture absorption of 0.41% after 6 hours' exposition to the ambient humidity of 95%. Chemically, the obtained HPMC coated tablets were stable. The amoxicillin and clavulanic acid contents remained unchanged (105.1 and 102.2%, respectively) after 3 days of storage under natural ambient conditions.

Keywords: *Amoxicillin, acid clavulanic, 2-layer tablets, film membrane, protection.*