

Y HỌC LÂM SÀNG

BACH MAI HOSPITAL N° 101, April 2018

DIỄN ĐÀN CỦA NGƯỜI THẦY THUỐC



JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

HỘI NGHỊ DƯỢC LÂM SÀNG BỆNH VIỆN BẠCH MAI LẦN THỨ NHẤT

BÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR CÓ CHỦ ĐÍCH THÔNG QUA CAN THIỆP
CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TẠI TRUNG TÂM DỊCH ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
BỆNH VIỆN BẠCH MAI (Tr.32)



Trong

SỐ NÀY

→ Diễn đàn y học/ *Medical forum*

1. Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 4
Use of antibiotic in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
Nguyễn Thu Minh, Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu
2. Ngộ độc Paracetamol (Acetaminophen) 10
Paracetamol (Acetaminophen) overdose
Nguyễn Trung Nguyên
3. Chia sẻ kinh nghiệm trong hoạt động quản lý và giảm sai sót thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 20
Experiences in medication error management at Vinmec Times City International Hospital
Phan Quỳnh Lan, Nguyễn Lê Trang, Nguyễn Thu Giang
4. Chương trình can thiệp nâng cao chất lượng và hiệu quả công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 27
Enhancing quality and effectiveness of adverse drug reaction report program in Vinmec Times City International Hospital
Đỗ Ngọc Trâm, Nguyễn Lê Trang, Dương Thanh Hải, Phan Quỳnh Lan

→ Nghiên cứu khoa học/ *Scientific research*

1. Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai 32
Impact of targeted spontaneous adr reporting through clinical pharmacist intervention at the Centre of Allergy and Clinical immunology, Bach Mai Hospital
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Văn Đoàn
2. Phân tích tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* và *Acinetobacter Baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016 43
Analysis of antimicrobial resistance of *K. Pneumoniae*, *p.Aeruginosa* and *A. Baumannii* isolated to the Intensive care department and the respiratory Center of the Bach Mai Hospital from 2012 to 2016
3. *Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Thu Minh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Ngô Quý Châu*
4. Phản ứng có hại của thuốc an thần kinh ghi nhận thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng 52
Evaluation of antipsychotic-induced adverse reactions with active surveillance by clinical pharmacists
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Trần Thị Hồng Anh, Nguyễn Tiến Phương, Nguyễn Doãn Phương, Dương Minh Tâm, Nguyễn Hoàng Anh

5. Phân tích danh mục thuốc được sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016 60
 Analysis of the list of drugs used at Bach Mai Hospital in 2016
Trần Nhân Thắng, Lê Thị Tuyết Mai, Đỗ Xuân Thắng
6. Thực trạng hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2017 70
 An analysis of the current situation of adverse drug reactions reporting in Bach Mai Hospital during the period 2013-2017
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Bùi Thị Ngọc Thực, Trần Thị Hồng Anh, Trần Ngân Hà, Nguyễn Hoàng Anh
7. Tăng thanh thải thận trên bệnh nhân điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực 81
 Augmented renal clearance in patients treated in the icu
Lê Ngọc Quỳnh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Đặng Quốc Tuấn, Bùi Văn Cường, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa
8. Dược động học quần thể của Vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân hồi sức tích cực 90
 Population pharmacokinetic of Vancomycin from continuous
Hồ Trọng Toàn, Trần Duy Anh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa, Đào Xuân Cơ
9. Đặc điểm hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai 97
 Analyzing antitiotic dose adjusment in renal failure at Bach Mai Hospital
Lưu Quang Huy, Nguyễn Mai Hoa, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh
10. Giám sát nồng độ Vancomycin trong điều trị 105
 Vancomycin therapeutic drug mornitoring
Dương Thanh Hải, Bùi Thanh Hà, Đỗ Thị Ngọc Trâm, Phan Quỳnh Lan
11. Việc sử dụng thuốc kháng sinh cho trẻ dưới 5 tuổi của bà mẹ và một số yếu tố liên quan 112
 Practice and related factors in antibiotics use for children under 5 years old
Nguyễn Thị Hoài Thu, Phạm Quỳnh Anh
12. Tình hình kháng kháng sinh của tác nhân gây bệnh viêm tai giữa mạn tính không nguy hiểm ở người lớn 122
 Antimicrobial resistance of pathogens in non-dangerous chronic otitis media in adults
Nguyễn Thị Hoài Thu, Nguyễn Văn Xuyên
12. Nghiên cứu các thuận lợi và khó khăn khi làm dược lâm sàng của dược sĩ tại một số bệnh viện ở Việt Nam 129
 Facilitators and barriers affect to hospital pharmacist in implementing clinical pharmacy
Nguyễn Thị Mai Loan, Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Hạnh, Trần Vân Anh
13. Giá trị của anti-ccp, procalcitonin, Interleukin-6 trong huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 135
 Value of anti- ccp, procalcitonin, interleukin-6 in rheumatoid arthritis
Nguyễn Minh Hiền, Đào Quang Minh, Trần Thanh Tú
14. Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR và đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến 142
 Relation between egfr mutation and metastasis characteristics of adenocarcinoma lung cancer patients in Bach Mai Hospital
Nguyễn Thị Lan Anh, Nguyễn Huy Bình, Đồng Khắc Hưng, Mai Trọng Khoa
15. Các biến cố bất lợi trên bệnh nhân ung thư điều trị ngoại trú ghi nhận thông qua hoạt động giám sát tích cực của dược sĩ lâm sàng 148
 Adverse drug events analysis on outpatients cancer via clinical pharmacist's active surveillance
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Đỗ Thị Hồng Gấm, Phan Thúy Yến, Nguyễn Thị Thêm, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Hoàng Anh, Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương

ĐẶC ĐIỂM HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH CHO BỆNH NHÂN SUY THẬN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Lưu Quang Huy*, Nguyễn Mai Hoa*, Cấn Tuyết Nga**, Nguyễn Hoàng Anh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả các đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều này. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án của 148 bệnh nhân trên 18 tuổi có sử dụng kháng sinh, có thời gian nằm viện trên 3 ngày và có mức lọc cầu thận không quá 60 ml/phút/1,73m². Liều kháng sinh sử dụng được đối chiếu độc lập với ba tài liệu tham khảo bao gồm: tờ hướng dẫn sử dụng biệt dược gốc (G1), Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing guide for Adults and Children 2007 (G2) và the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017 (G3) để đánh giá tính phù hợp của việc hiệu chỉnh liều theo chức năng thận. **Kết quả:** Tỷ lệ lượt kê đơn kháng sinh không được hiệu chỉnh liều phù hợp theo G1, G2, G3 lần lượt là 60,2%, 39,5% và 73,0%. Levofloxacin là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G1 và G3, imipenem là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G2. Nồng độ creatin huyết thanh có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp, cụ thể, nồng độ creatin huyết thanh tăng 1 đơn vị làm tăng nguy cơ hiệu chỉnh liều không phù hợp 0,4%. **Kết luận:** Tỷ lệ lượt kê kháng sinh không được hiệu chỉnh liều phù hợp tương đối cao. Việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cần được chú ý hơn ở những bệnh nhân suy thận mức độ nặng và cần thiết phải xây dựng một tài liệu chuyên biệt để hướng dẫn việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai.

Từ khóa: kháng sinh, suy thận, hiệu chỉnh liều

SUMMARY

ANALYZING ANTIBIOTIC DOSE ADJUSTMENT IN RENAL FAILURE AT BACH MAI HOSPITAL

Objective: The study aimed to describe the characteristics of antibiotic dose adjustment for patients with renal failure at Bach Mai Hospital and to analyze the factors affecting this dose adjustment. **Subjects and Methods:** A retrospective study was conducted by analysing medical records of 148 patients who were over 18 years of age, receiving antibiotics, having hospital stay over 3 days and glomerular filtration rates of no more than 60 ml/min/1.73 m² were enrolled. Dosage was independently compared with three reference materials: product information of innovation drugs (G1), Drug Prescribing in Renal Failure 2007 (G2) and the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017 (G3) to evaluate the dose adjustment.

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

**Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Lưu Quang Huy, Email: quanghuy.luu1990@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/03/2018, Ngày phản biện: 22/03/2018, Ngày chấp nhận đăng: 23/03/2018

Results: The proportion of inappropriate dose adjustment were 60.2%, 39.5% and 73.0%, according to G1, G2, and G3, respectively. Levofloxacin was the most frequently inappropriate adjustment drug with reference to G1 and G3, while imipenem was the the most one with reference to G2. Serum creatinine levels are correlated with inappropriate dosage adjustment. An increase in serum creatinin of 1 unit increased the risk of inappropriate dose adjustment by 0.4%. **Conclusion:** The proportion of unadjusted antibiotic doses were relatively high. Adjustment of antibiotic dosage should be given more attention in patients with severe renal impairment and it is necessary to develop a specialized document to guide the dose adjustment for patients with renal failure at Bach Mai Hospital.

Key words: antibiotic, kidney failure, dose adjustment

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận là đối tượng đặc biệt cần lưu ý trong thực hành lâm sàng 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 [9]. Thực tế, các nghiên cứu hồi cứu tiến hành tại một số nước trên thế giới đều cho thấy việc hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân suy thận không phù hợp lên tới hơn 50%. Trong đó, kháng sinh là nhóm thuốc có tần suất không được hiệu chỉnh liều phù hợp cao nhất [2],[5],[6]. Đây là nhóm thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị, đặc biệt ở một bệnh viện tuyến cuối như Bệnh viện Bạch Mai, có số lượng bệnh nhân rất lớn cùng nhiều chuyên khoa điều trị. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh trên đối tượng bệnh nhân suy thận ở Bệnh viện Bạch Mai và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân nội trú trong khoảng thời gian một tuần trong năm 2016 thỏa mãn các tiêu chuẩn như sau: bệnh án của bệnh nhân có ngày ra viện từ ngày 6/6/2016 đến ngày 12/6/2016 (7 ngày), có kết quả xét nghiệm

creatinin huyết thanh, có mức lọc cầu thận ước tính theo công thức MDRD bốn biến số ≤ 60 ml/phút/1,73 m² và được kê đơn ít nhất một kháng sinh theo đường toàn thân. Bệnh án của bệnh nhân dưới 18 tuổi, bệnh án của bệnh nhân có số ngày nằm viện < 3 ngày bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu 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. Từng lượt kê kháng sinh này được đối chiếu độc lập với ba tài liệu tham khảo để đánh giá tính phù hợp của việc hiệu chỉnh liều, bao gồm thông tin kê đơn của biệt dược gốc được truy xuất từ các trang web của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh và Hoa Kỳ (G1), Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing guide for Adults and Children 2007 (G2) [3] và the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017 (G3) [4]. 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.

Chức năng thận của bệnh nhân được đánh giá dựa trên mức lọc cầu thận (GFR). 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: $GFR(\text{ml}/\text{phút}/1,73\text{m}^2) = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{tuổi}^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times (1,21 \text{ nếu là người Mỹ gốc Phi})$. Giá trị GFR thấp nhất trong khoảng thời gian kê của một lượt kê kháng sinh sẽ được dùng để đánh giá chức năng thận tương ứng với từng lượt kê kháng sinh đó. Mức độ suy thận của bệnh nhân được đánh giá theo phân loại giai đoạn suy thận của KDIGO 2012. Trong đó, giai đoạn 1 có $GFR \geq 90 \text{ ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$; giai đoạn 2 có GFR từ 60-89 $\text{ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$; giai đoạn 3a có GFR từ 45-59 $\text{ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$; giai đoạn 3b có GFR từ 30-44 $\text{ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$; giai đoạn 4 có GFR từ 15-29 $\text{ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$ và giai đoạn 5 có $GFR < 15 \text{ ml}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$ [3].

Dựa trên kết quả đánh giá của tài liệu tham chiếu được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu tham khảo là “Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing guide for Adults and Children”, nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh. Các yếu tố nguy cơ được tham khảo từ các nghiên cứu tương tự, bao gồm: tuổi, giới, khoa/phòng điều trị, thời gian nằm viện, số kháng sinh sử dụng, thời gian sử dụng kháng sinh, bệnh nhân có bệnh mắc kèm, bệnh nhân có chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận và giai đoạn suy thận [2], [5], [6].

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập liệu và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2013 và SPSS 20.0. Phân tích hồi quy logistic đơn biến được áp dụng cho từng biến độc lập để tìm hiểu ảnh hưởng của các biến độc lập này với việc hiệu chỉnh liều không phù hợp. Các biến độc lập tiếp tục được kiểm tra tính đa cộng tuyến thông qua giá trị VIF (variance inflation factor). Các biến có giá trị $VIF > 2$ sẽ được cân nhắc đưa ra khỏi mô hình phân tích, các biến còn lại được đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến để xác định các yếu tố ảnh hưởng với việc hiệu chỉnh liều không phù hợp. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Trong 2293 bệnh án của bệnh nhân ra viện trong khoảng thời gian từ 6/6/2016 đến 12/6/2016, có 148 bệnh án (chiếm 6,5%) được đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (tỷ lệ %) hoặc trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)
Giới tính: Nam	90 (60,8%)
Tuổi	62,6 năm (19-90)
Thời gian nằm viện	14,3 ngày (3-79)
Giai đoạn suy thận	
Giai đoạn 3a	68 (45,9%)
Giai đoạn 3b	36 (24,3%)
Giai đoạn 4	16 (10,8%)
Giai đoạn 5	28 (18,9%)
Bệnh mắc kèm	
Có	78 (52,7%)
Không	70 (47,3%)
Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận	
Có	57 (38,5%)
Không	91 (61,5%)
Thời gian sử dụng kháng sinh	10 ngày (1-42)
Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị	1,9 thuốc (1-5)
Khoa phòng/trung tâm	
Viện tim mạch	56 (37,8%)
Thận – tiết niệu	17 (11,5%)
Hô hấp	15 (10,1%)
Ngoại	16 (11,0%)
Tiêu hóa	13 (8,7%)
Huyết học	11 (7,4%)
Khác	18 (12,0%)

Phần lớn bệnh án của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là nam giới (60,8%), có tuổi trung bình là 62,6 tuổi, có tình trạng suy thận chủ yếu ở giai đoạn 3a (45,9%). Có 38,5% bệnh nhân có chẩn đoán mắc các bệnh về thận hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận. Bệnh án của bệnh nhân nằm ở nhiều khoa điều trị khác nhau, trong

đó, bệnh án từ Viện Tim mạch chiếm số lượng lớn nhất (37,8%).

Đặc điểm về hiệu chỉnh liều kháng sinh

Tổng số lượt kê kháng sinh cho bệnh nhân là 305 lượt kê. Đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều kháng sinh

	Theo G1	Theo G2	Theo G3
Số lượt cần hiệu chỉnh liều	128/305 (42,0%)	119/305 (39,0%)	130/305 (42,6%)
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	32/77 (41,5%)	11/47 (23,4 %)	33/92 (35,9%)
Số lượt không phù hợp về khoảng cách đưa liều	32/77 (41,5%)	27/47 (57,4%)	32/92 (34,8%)
Số lượt không phù hợp về liều và khoảng cách đưa liều	13/77 (18,0%)	9/47 (19,2%)	27/92 (29,3%)

Số lượt kê đơn kháng sinh cần hiệu chỉnh liều theo các khuyến cáo G1, G2, G3 lần lượt là 128 lượt (42,0%), 119 lượt (39,0%) và 130 lượt (42,6%). Trong đó, số lượt kê đơn không phù hợp theo khuyến cáo G1 là 77 (60,2%), theo G2 là 47 (39,5%) và theo G3 là 92 (70,8%). Sự khác biệt với khuyến cáo về liều một lần và khoảng cách

giữa các liều tương đương nhau khi đánh giá theo tài liệu G1 và G3. Trong khi đó, theo tài liệu G2, phần lớn lượt kê đơn không phù hợp do sự khác biệt về khoảng cách đưa liều (57,4%).

Đặc điểm về hiệu chỉnh liều của từng kháng sinh được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm về hiệu chỉnh liều 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
		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	9/14
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	11/27
	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	2/5
	Clarithromycin	0/1	0/1	0/1
Tổng		77/128	47/119	92/130

*: không có thông tin trong tài liệu

Levofloxacin, ciprofloxacin, imipenem, meropenem và ceftazidim là những kháng sinh có số lượt kê cần phải hiệu chỉnh liều nhiều nhất theo cả 3 tài liệu. Trong đó, levofloxacin là kháng sinh có số lượt kê đơn không phù hợp nhiều nhất theo tài liệu G1 (24/26 lượt) và G3 (25/27 lượt). Trong khi đó, nếu đánh giá theo tài liệu G2, levofloxacin chỉ có 2 lượt kê không phù hợp. Imipenem là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo tài liệu G2 (9/10 lượt).

Các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh không hợp lý

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	0,990 (0,957 -1,025)	0,573
Giới				
Nam (27/72)	0,884 (0,416 – 1,878)	0,749	0,955 (0,372 – 2,457)	0,925
Nữ (19/47)	1	-	-	-
Khoa/phòng				
Hô hấp (5/18)	0,385 (0,096 – 1,536)	0,176	0,462 (0,100 – 2,143)	0,324
Ngoại (6/14)	0,750 (0,184 – 3,057)	0,688	0,685 (0,127 – 3,695)	0,660
Thận-Tiết niệu (8/18)	0,800 (0,216 – 2,967)	0,739	0,318 (0,052 – 1,948)	0,216
Tiêu hóa (2/8)	0,333 (0,053 – 2,115)	0,244	0,296 (0,041 – 2,119)	0,225
Viện Tim mạch(17/43)	0,654 (0,216 – 1,980)	0,452	0,588 (0,165 – 2,092)	0,412
Khác (9/18)	1	-	-	-
Số ngày nằm viện (ngày)	1,000 (0,970-1,030)	0,996	1,019 (0,976 – 1,063)	0,388
Nồng độ creatinin huyết thanh (µmol/l)	1,003 (1,001- 1,005)	0,004	1,004 (1,001 – 1,006)	0,007
Giai đoạn suy thận				
3a (9/32)	0,196 (0,059 – 0,643)	0,007	2,197 (0,101-47,791)	0,617
3b (14/39)	0,280 (0,091 – 0,857)	0,026	1,442 (0,082-25,326)	0,803
4 (10/27)	0,294 (0,089 – 0,974)	0,045	2,127 (0,211-21,488)	0,522
5 (14/21)	1	-	-	-

Bệnh mắc kèm Có (24/57) Không (23/62)	1,233 (0,591-2,575) 1	0,577 -	0,980 (0,359 – 2,675)	0,969 -
Được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận Có (23/54) Không (24/65)	0.789(0.377 – 1.650) 1	0,529 -	0,704 (0,256 – 1,940)	0,497 -
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	0.959 (0.913 – 1.007)	0,091	0,964 (0,896 – 1,038)	0,336
Số kháng sinh sử dụng trong đợt điều trị (thuốc)	0.813 (0.572 – 1.155)	0,247	0,930 (0,536 – 1,613)	0,796

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy các yếu tố có mối tương quan với việc liều kê được hiệu chỉnh không phù hợp bao gồm: nồng độ creatinin huyết thanh và giai đoạn suy thận. Đây cũng là hai biến có giá trị VIF>3 khi kiểm tra đa cộng tuyến tính giữa các biến độc lập. Nghiên cứu quyết định loại biến giai đoạn suy thận ra khỏi phân tích đa biến. Kết quả phân tích đa biến cho thấy, nồng độ creatin huyết thanh có liên quan đến việc hiệu chỉnh liều không phù hợp. Cụ thể, nếu nồng độ creatin huyết thanh tăng 1 đơn vị (đơn vị tính là $\mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ hiệu chỉnh liều kháng sinh không phù hợp tăng 0,4%.

IV. BÀN LUẬN

Hiệu chỉnh liều thuốc ở bệnh nhân suy thận đóng vai trò quan trọng trong 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 [7]. Cũng theo nghiên cứu này, kháng sinh là nhóm liên quan nhiều nhất đến các biến cố bất lợi. 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 [9]. 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 thực sự đáng lưu ý khi mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu này có độ tuổi trung bình khá cao (62,6 tuổi) và có tới 38,5% bệnh nhân được chẩn đoán hoặc có các bệnh mắc kèm liên quan thận. Đây là đối tượng nguy cơ cao, có khả năng lớn gặp các hậu quả bất lợi trong trường hợp như không được cho sử dụng liều kháng sinh đã được hiệu chỉnh 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 chiếu nhưng kết quả trong nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu hồi cứu khác, với khoảng 40 - 80% lượt kê không phù hợp [2], [5], [6]. Trong đó, kháng sinh có số lượt hiệu chỉnh liều không phù hợp nhiều nhất theo tài liệu G1 và G3 là levofloxacin, trong khi theo tài liệu G2 là imipenem. Điều này rất đáng lo ngại do cả hai kháng sinh trên đều có thể gây ra các biến cố nghiêm trọng khi sử dụng liều không hợp lý. Levofloxacin có thể gây độc tính trên thần kinh trung ương hoặc bệnh thần kinh ngoại vi. Imipenem có thể tích lũy ở bệnh nhân suy thận và gây ra co giật nếu như không được giảm liều ở bệnh nhân suy thận [9]. 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.

Một điều dễ nhận thấy là có sự khác biệt rõ rệt về kết quả nghiên cứu khi sử dụng các tài liệu tham khảo khác nhau để đánh giá. 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 sử dụng để tra cứu thông tin liều dùng và hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận [1], [8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ba loại tài liệu tham khảo với 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. Tài liệu thứ hai là “Drugs Prescribing for Renal Failure: Dosing Guideline for Adults and Children” bởi Trường môn Y khoa Hoa Kỳ (AMA). 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 [2],[5], [6]. 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 [4]. 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.

Cuối cùng, khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận, chúng tôi nhận thấy không có mối tương quan giữa các yếu tố: tuổi, giới, khoa phòng điều trị, số ngày nằm viện, số ngày dùng kháng sinh, số kháng sinh sử dụng, bệnh mắc kèm và bệnh nhân được chẩn đoán hoặc có bệnh mắc kèm liên quan đến thận với việc kháng sinh được hiệu chỉnh liều không phù hợp. Tuy nhiên, nồng độ creatin huyết thanh có mối tương quan với việc hiệu chỉnh liều không phù hợp, cụ thể, nồng độ creatin huyết thanh cao làm tăng nguy cơ liều kê được hiệu chỉnh không phù hợp. 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 khi nghiên cứu này cho thấy nồng độ creatin cao làm tăng khả năng hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp [6]. 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. Tuy nhiên, kết quả này cũng có thể 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.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có điểm hạn chế khi không sử dụng được công thức Cock-croft and Gault để ước tính mức lọc cầu thận. 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. Tuy nhiên, một nghiên cứu so sánh việc hiệu chỉnh liều của bốn loại kháng sinh theo mức lọc cầu thận được

ước tính theo hai công thức MDRD và Cockcroft and Gault cho thấy sự không tương đồng khi tính toán bằng hai công thức này chỉ chiếm 22,8 - 36,3% [10].

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu đã phản ánh đặc điểm của việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận ở Bệnh viện Bạch Mai. Tỷ lệ lượt kê kháng sinh không được hiệu chỉnh liều phù hợp tương đối cao, cụ thể là 60,2% theo G1, 39,5% theo G2 và 73,0% theo G3. Levofloxacin là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G1 và G3,

imipenem là kháng sinh có số lượt kê không phù hợp nhiều nhất theo G2. Nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ creatinin huyết thanh và việc hiệu chỉnh liều không phù hợp, cụ thể, nồng độ creatin huyết thanh tăng 1 đơn vị làm tăng nguy cơ hiệu chỉnh liều không phù hợp 0,4%. Vì vậy, việc hiệu chỉnh liều kháng sinh cần được đặc biệt chú ý ở những đối tượng bệnh nhân suy thận nặng. Ngoài ra, cần xây dựng một tài liệu chuyên biệt để hướng dẫn việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Thu Hằng (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*, số 3/2011, trang 82-87.
2. Ahsan Saleem, Imran Masood (2016), “Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis”.
3. Andrassy K. M. (2013), "Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'", *Kidney Int*, 84(3), pp. 622-3.
4. David N. Gilbert, Michael S. Saag (2017), *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017*, 45th edition, Antimicrobial Therapy Incorporated.
5. Fanak Fahimi, Sepideh Emami, Farin Rashid Farokhi (2012), “The Rate of Antibiotic Dosage Adjustment in Renal Dysfunction”, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 11 (1), pp.157-161
6. Henok Getachew, Yewondwossen Tadesse, Workineh Shibesh (2015), “Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia”, *BMC Nephrology* 16
7. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al (2009), “Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney”, *Kidney Int*, 76(11), pp. 1192-1198.
8. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD (2013), “Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources?”, *Internal Medicine Journal*, p77-85.
9. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:1487–96.
10. Monica V. Golik, Kenneth R. Lawrence (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), p1125–1132.