

Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Hà Tĩnh

Tôn Đức Quý*, Bùi Hoàng Dương, Võ Tá Sỹ, Trương Thị Hương Tràm
Nguyễn Đức Chung, Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Đinh Thị Thương Thương
Nguyễn Bá Chung, Nguyễn Thị Thu Hoài, Phạm Thị Hà Linh
Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Hà Tĩnh

Summary

This study was aimed at analyzing the consumption trend of carbapenems and identifying irrational use of carbapenem in Ha Tinh General Hospital to improve their therapeutic effectiveness in treatment of infections due to Gram negative bacteria. Consumption of carbapenems was extracted from the Pharmacy Department's management software and the total number of hospitalization days extracted from the hospital's management software from January 1, 2016 to December 31, 2019. Carbapenem usage in clinical practice was extracted from 101 in-patient medical records of patients from Intensive Care Unit, General Surgery Department, and Urology & Rheumatology Department, Ha Tinh General Hospital, using carbapenems from January 1, 2019 to December 31, 2019. As regards the consumption trend of carbapenems, the number of DDD doses per 100 days of hospitalization decreased in the period of 2016-2017, but gradually increased between 2017 and 2019. The consumption of meropenem and imipenem was stable (Mann - Kendall test $S = 7$, $p = 0.959$ and $S = -198$, $p = 0.082$). 11.88% of the patients were inappropriate dosage. 11.88% of the patients were given the drug with inappropriate number of times per day. 23.4% of the patients were given the antibiotic after an unsuitable antibiogram. These findings are the background for our hospital to carry out clinical pharmacy interventions in order to minimize the inappropriate use of antibiotics in the upcoming time.

Keywords: Consumption trend, drug use evaluation, carbapenem, Ha Tinh General Hospital.

Đặt vấn đề

Trong danh mục kháng sinh đang sử dụng tại bệnh viện, nhóm carbapenem được các nhà quản lý xếp vào các kháng sinh dự trữ và được chỉ định sử dụng trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng đến rất nặng, nghi ngờ hoặc xác định do vi khuẩn đa kháng [4]. Nhóm kháng sinh beta-lactam này là lựa chọn ưu tiên để điều trị các bệnh nhiễm trùng bệnh viện nghiêm trọng như viêm phổi, nhiễm trùng huyết... do phổ kháng khuẩn rộng và hiệu quả điều trị cao.

Trong bối cảnh kháng sinh là một vấn đề lớn của ngành y tế, lựa chọn kháng sinh hợp lý là giải pháp quan trọng giúp giảm sự đề kháng kháng sinh và tối ưu hóa sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng. Đồng thời, việc phân tích đánh giá sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem

là rất cần thiết. Một số nghiên cứu về sử dụng kháng sinh nói chung và sử dụng nhóm carbapenem nói riêng đã được thực hiện tại nhiều bệnh viện trên cả nước, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Hà Tĩnh [1, 2, 3]. Do đó, để giúp đề xuất một số giải pháp nhằm tối ưu sử dụng kháng sinh quan trọng này trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu:

1. Phân tích tình hình sử dụng carbapenem thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ tại Bệnh viện Đa khoa (BVĐK) Tỉnh Hà Tĩnh, giai đoạn 2016- 2019.

2. Phân tích thực trạng sử dụng và hiệu quả điều trị của phác đồ chứa carbapenem tại các khoa Hồi sức tích cực (HSTC), Ngoại tổng hợp và Thận - Cơ xương khớp Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Hà Tĩnh trong năm 2019.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu 1

Số lượng tiêu thụ thuốc nhóm carbapenem

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Bá Chung
Email: nguyenbachungdkh@gmail.com
Ngày nhận: 19/4/2021
Ngày phản biện: 20/7/2021
Ngày duyệt bài: 24/8/2021

từ phần mềm quản lý thuốc Khoa Dược và số ngày nằm viện của toàn Bệnh viện từ phần mềm quản lý Phòng Kế hoạch tổng hợp giai đoạn 01/1/2016 – 31/12/2019.

Tiêu chuẩn loại trừ: Số lượng tiêu thụ thuốc nhóm carbapenem và số ngày nằm viện của BN tại Khoa Nhi.

Mục tiêu 2

Hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN nội trú tại Khoa HSTC, Ngoại tổng hợp và Thận Cơ xương khớp BVĐK Tỉnh Hà Tĩnh từ 01/1/2019 đến 31/12/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Toàn bộ các HSBA có sử dụng phác đồ kháng sinh chứa carbapenem.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ bệnh án không

$$CrCl (mL / phút) = (140 - tuổi) \times (cân nặng, kg) \times (0,85 \text{ nếu là nữ}) / (72 \times Cr (mg/dl))$$

Đánh giá tính hợp lý về liều lượng và nhịp đưa thuốc: Sau khi tính mức lọc cầu thận của từng bệnh nhân theo công thức Cockcroft-Gault, nhóm nghiên cứu đánh giá sự phù hợp liều lượng, nhịp đưa thuốc sử dụng các tài liệu là tờ HDSD các thuốc được Bộ Y tế phê duyệt và The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016.

- Đánh giá phù hợp: Khi liều lượng và nhịp đưa thuốc đúng với hướng dẫn 1 trong 2 hoặc cả 2 tài liệu trên.

- Đánh giá không phù hợp: Khi liều lượng và nhịp đưa thuốc không đúng với hướng dẫn của đồng thời 2 tài liệu trên.

Phân tích lựa chọn kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ (KSD): Đánh giá lựa chọn kháng sinh áp dụng với các bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ.

- Lựa chọn phù hợp: Khi kháng sinh được chỉ định phù hợp với độ nhạy cảm theo kết quả KSD, tuân thủ nguyên tắc xuống thang kháng

tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang.

Chỉ tiêu đánh giá, phân tích

Bộ tiêu chí đánh giá được xây dựng dựa trên sự đồng thuận của một dược sĩ lâm sàng và 6 bác sĩ điều trị tại các khoa lấy hồ sơ đưa vào nghiên cứu. Sau đó được phê duyệt bởi Hội đồng Thuốc và Điều trị (Quyết định số 55/BVĐKT ngày 12/7/2020 của Hội đồng Thuốc và Điều trị BVĐK Tỉnh Hà Tĩnh).

Chức năng thận: Được đánh giá bằng độ thanh thải creatinin theo công thức Cockcroft-Gault:

sinh theo Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020^[4].

- Lựa chọn không phù hợp: Khi chỉ định kháng sinh không phù hợp với độ nhạy cảm theo kết quả KSD, không tuân thủ nguyên tắc xuống thang kháng sinh theo Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020^[4].

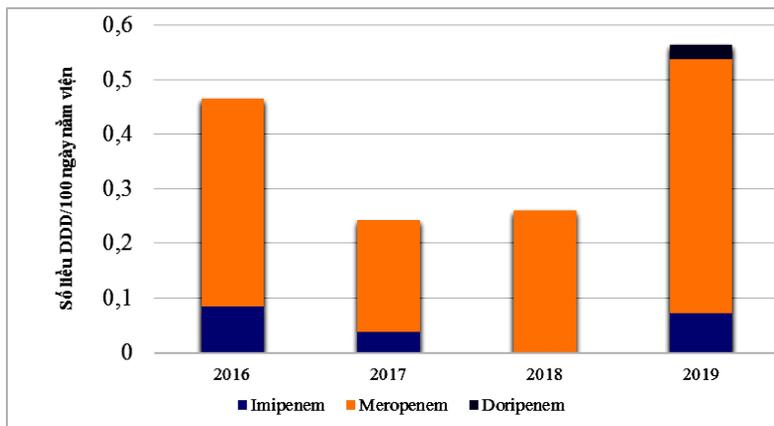
Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0.

Sử dụng kiểm định Mann - Kendall để phân tích xu hướng tiêu thụ từng thuốc nhóm carbapenem của toàn Bệnh viện.

Kết quả nghiên cứu

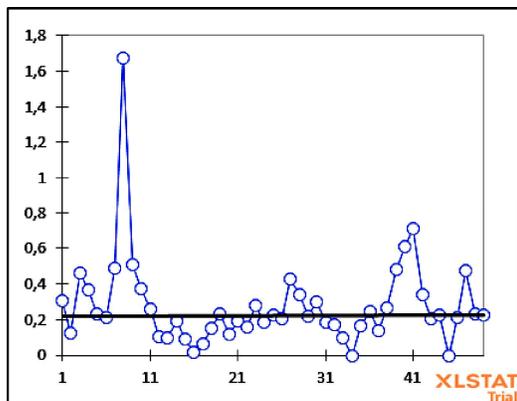
Đặc điểm và xu hướng tiêu thụ các thuốc trong nhóm carbapenem của Bệnh viện giai đoạn 2016-2019



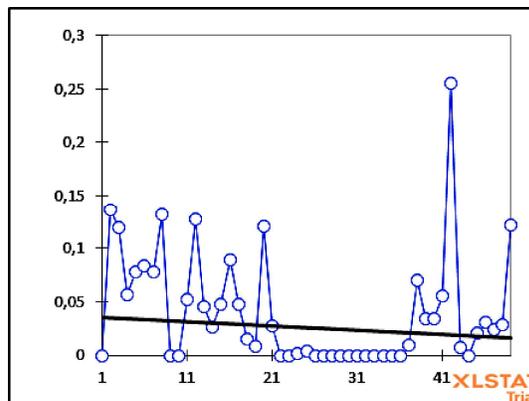
Hình 1. Tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem của Bệnh viện trong giai đoạn 2016-2019

Nhận xét: Số liều DDD/100 ngày nằm viện của kháng sinh nhóm carbapenem giảm trong các giai đoạn 2016-2017 nhưng tăng lên trong giai đoạn 2018-2019. Trong đó meropenem là

hoạt chất được sử dụng nhiều nhất. Doripenem mới được đưa vào sử dụng trong giai đoạn 2019-2020, nên số DDD/100 ngày nằm viện chiếm tỷ lệ thấp nhất.



Meropenem
S = 7; p = 0,959 > 0,05
Không có xu hướng



Imipenem
S = -198; p = 0,082 > 0,05
Không có xu hướng

Hình 2. Xu hướng tiêu thụ các kháng sinh trong nhóm carbapenem trong Bệnh viện theo phân tích Mann-Kendall

Nhận xét: Trong giai đoạn 2016-2019, mức độ tiêu thụ meropenem và imipenem không có xu hướng tăng. Xu hướng tiêu thụ các kháng sinh nhóm carbapenem được minh họa cụ thể qua phân tích xu hướng Mann – Kendall. Meropenem và imipenem có xu hướng tiêu thụ khá ổn định với các chỉ số của kiểm định Mann – Kendall tương ứng là S = 7, p = 0,959 và S = -198, p = 0,082. Doripenem mới đưa vào sử dụng năm 2019, chiếm tỷ lệ nhỏ nên không thể

áp dụng kiểm định này.

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong năm 2019, có 120 bệnh nhân có sử dụng carbapenem tại Khoa HSTC, Ngoại tổng hợp và Thận - Cơ xương khớp, sau khi loại trừ 17 bệnh án trùng và 2 bệnh án không tìm thấy, nhóm nghiên cứu thu được 101 hồ sơ bệnh án đưa vào phân tích. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

STT	Chỉ số	Số lượng (n = 101)	Tỷ lệ (%)	Trung bình hoặc trung vị
1	Tuổi			67 (52,5 - 76)
2	Khoa điều trị	Thận Cơ xương khớp: 21 HSTC: 35 Ngoại - Tổng hợp: 45	20,7 34,7 44,6	
3	Giới tính	Nam: 74	73,3	
4	Thời gian điều trị (ngày)			15 (12-19)
5	Cân nặng (kg)			50,4 ± 6,7
6	Mức lọc cầu thận (ml/phút):			44 (29 - 59,5)
	ClCr ≥ 130	1	1	
	50 < ClCr < 130	37	36,6	
	ClCr ≤ 50	63	62,4	
7	Can thiệp			
	Đặt sonde JJ	5	4,9	
	Lọc máu ngắt quãng	7	6,9	
	Đặt NKQ	8	7,8	
	Catheter TM trung tâm	9	8,8	
	Thở máy	22	21,6	
	Sonde dạ dày	12	11,8	
	Sond tiểu	39	38,2	

Nhận xét: Tuổi của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu khá cao với trung vị là 67 tuổi. Bệnh nhân là nam giới chiếm phần lớn (73,3%) so với nữ giới. Cân nặng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu trung bình $50,4 \pm 6,7$ kg. Thời gian bệnh nhân điều trị tại 3 khoa trong nghiên cứu

khá dài, trung vị là 15 ngày. Bệnh nhân có ClCr ≤ 50 (ml/phút) chiếm 62,4%. Tỷ lệ bệnh nhân dùng các thủ thuật cao lần lượt là sonde tiểu với 38,2%, thở máy với 21,6%, đặt sonde dạ dày 11,8%.

Phân tích tính hợp lý về chế độ liều carbapenem phù hợp với các hướng dẫn

Bảng 2. Đánh giá liều và nhịp đưa thuốc carbapenem phù hợp với chức năng thận theo công thức Cockcroft - Gault

Tên thuốc	Đánh giá không phù hợp về liều lượng, nhịp đưa thuốc (N = 101)		
	Liều lượng	Nhịp đưa thuốc	Liều và nhịp đưa thuốc
Meropenem	3 (2,97)	9 (8,91)	0
Imipenem	2 (1,98)	0	0
Doripenem	7 (6,93)	3 (2,97)	3 (2,97)
Tổng (%)	12 (11,88)	12 (11,88)	0

Nhận xét: Kết quả cho thấy có 12 (11,88%) trường hợp chỉ định liều không phù hợp, trong đó chủ yếu gặp ở doripenem với 7 (6,93%). Có 12 (11,88%) chỉ định nhịp đưa thuốc không phù hợp, chủ yếu gặp ở meropenem với 9 (8,91%). Có 3 (2,97%) không phù hợp đồng thời cả liều và nhịp đưa thuốc gặp ở bệnh nhân được chỉ định doripenem.

Phân tích lựa chọn kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ

Có 47 bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ được đưa vào phân tích lựa chọn kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ. Kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Đánh giá lựa chọn thuốc theo kết quả kháng sinh đồ

Đánh giá lựa chọn kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ	Số lượng (n = 47)	Tỷ lệ (%)
Phù hợp	36	76,6%
Không phù hợp	11	23,4%

Nhận xét: Có 76,6% lựa chọn kháng sinh phù hợp với kết quả kháng sinh đồ. Có 23,4% được đánh giá là lựa chọn không phù hợp.

Bàn luận

Về xu hướng tiêu thụ nhóm carbapenem của toàn Bệnh viện từ năm 2016-2019, thì số liều DDD/100 ngày nằm viện đều dưới 0,6 trong 4 năm. Năm 2017 có số liều giảm, tăng dần lên tới năm 2019. Tuy nhiên, so với trên các bệnh viện trong nước, như nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyên tại Bệnh viện Bạch Mai (2018) là 6 - 7, gấp 10 lần so với nghiên cứu của chúng tôi [1]. Một khảo sát trên 530 bệnh nhân tại bệnh viện tại Pháp (2007) cho thấy giá trị DDD/1000 ngày nằm viện với kháng sinh carbapenem cao nhất cũng chỉ ở mức 20 liều ở các bệnh viện đại học

và bệnh viện chuyên khoa ung bướu [7]. Sự khác biệt này do bệnh viện chúng tôi ở tuyến thấp hơn, chủ yếu chỉ tiếp nhận điều trị cho các bệnh nhân trong tỉnh.

Với vai trò là 1 bệnh viện tuyến tỉnh, thường xuyên tiếp nhận các ca bệnh nhiễm khuẩn nặng thì nhu cầu sử dụng carbapenem là rất cần thiết. Tuy nhiên trong khi xu hướng tiêu thụ carbapenem tăng lên tại hầu hết các bệnh viện trong nước thì BVĐK Tỉnh Hà Tĩnh vẫn giữ được xu hướng tiêu thụ ổn định. Điều này phản ánh phần nào tình hình kháng kháng sinh tại Bệnh viện còn thấp so với các bệnh viện khác, mặt khác, nó còn cho thấy được hiệu quả của các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện.

Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có độ tuổi khá cao với trung vị là 67 và khoảng đa số với 73,3%. Đa số bệnh nhân có mức lọc cầu thận bị suy giảm (Clcr < 50 ml/phút) chiếm 62,4%. Trong nghiên cứu các bệnh nhân mắc các yếu tố nhiễm vi khuẩn đa kháng như thời gian điều trị tương đối dài với trung vị là 15 ngày, đang được điều trị sử dụng các can thiệp (thở máy 26,1%, sonde tiểu 38,2%, đặt nội khí quản 7,8%).

Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Hà Phương (2014) cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện xảy ra cao nhất ở nhóm bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi [3]. Một nghiên cứu (năm 2011) cũng chỉ ra tuổi cao là yếu tố nguy cơ độc lập dự đoán tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem [9]. Nghiên cứu của Trần Ngọc (2018) tại Bệnh viện Đa khoa Tây Ninh cũng cho thấy đặt sonde tiểu, sonde dạ dày và thở máy là các can thiệp

bệnh nhân hay sử dụng, đều có liên quan đến nhiễm khuẩn do các vi khuẩn *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Klebsiella pneumoniae* [2].

Qua nghiên cứu cho thấy 12 bệnh nhân (11,88%) sử dụng liều và nhịp đưa thuốc không phù hợp với khuyến cáo, trong đó có cả trường hợp dùng quá liều và một số trường hợp dùng thiếu liều. So với nghiên cứu của Ngô Thị Thu (2017), có 67,8% bệnh nhân chỉ định chế độ liều meropenem cho nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và viêm màng não cao hơn khuyến cáo và 7,3% chế độ liều imipenem thấp hơn khuyến cáo [5]. Việc sử dụng thiếu liều, nhịp đưa thuốc không phù hợp có thể làm giảm nồng độ thuốc trong máu và không đạt được mục tiêu PK/PD là %T > MIC 40%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp sử dụng thiếu liều chủ yếu gặp ở bệnh nhân sử dụng doripenem. Điều này có thể là vì đây là một kháng sinh mới đưa vào điều trị tại Bệnh viện trong năm 2019 nên bác sĩ chưa có kiến thức đầy đủ về chế độ liều. Mặt khác, một số trường hợp dùng quá liều carbapenem gặp ở bệnh nhân dùng meropenem và imipenem. Việc sử dụng quá liều nhóm kháng sinh này làm tăng độc tính, vì vậy việc tính toán chức năng thận, chế độ liều phù hợp, theo dõi chức năng thận thường xuyên góp phần hạn chế tối thiểu tác dụng phụ gây ra trên bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 47 hồ sơ bệnh án (HSBA) có kết quả kháng sinh đồ được đưa vào đánh giá lựa chọn kháng sinh cho thấy có 23,4% lựa chọn không hợp lý do không thực hiện xuống thang kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ. Điều này gia tăng tần suất sử dụng và tỷ lệ đề kháng đối với các kháng sinh dự trữ cho điều trị các nhiễm trùng đa kháng, nhiễm trùng nặng. Tuy nhiên, do tính chất của một nghiên cứu hồi cứu nên việc đánh giá tính hợp lý của việc sử dụng này còn gặp khó khăn, nguyên nhân có thể là do tính sẵn có của các thuốc trên, tình trạng bệnh nhân tại thời điểm có kháng sinh đồ hoặc kháng sinh đang dùng trước đó và đang đáp ứng tốt với phác đồ điều trị hiện có nên có thể ảnh hưởng tới quyết định cuối cùng của bác sĩ.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu phản ánh mức độ tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Hà Tĩnh ở mức thấp và ít thay đổi theo thời gian. Vẫn còn tồn tại các vấn đề liên quan đến sử dụng kháng sinh carbapenem

trong điều trị nhiễm trùng: Việc không hiệu chỉnh liều kháng sinh phù hợp với mức lọc cầu thận, liều lượng, nhịp đưa thuốc chưa phù hợp với các khuyến cáo và xuống thang kháng sinh chưa hợp lý.

Kết quả này là cơ sở để Ban quản lý sử dụng kháng sinh của Bệnh viện xây dựng hướng dẫn về chế độ liều cho các kháng sinh nhóm carbapenem, cũng như đẩy mạnh các hoạt động được lâm sàng trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh của Bệnh viện.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Tuyền (2018), "Phân tích thực trạng sử dụng carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai", *Luận văn Cao học, Trường Đại học Dược Hà Nội*.
2. Trần Ngọc (2018), "Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn Gram (-) tại khoa HSTC-Chống độc Bệnh viện Đa khoa Tây Ninh", *Luận văn Cao học, Trường Đại học Dược Hà Nội*.
3. Trần Thị Hà Phương (2014), "Nghiên cứu tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai năm 2014", *Đề tài cấp cơ sở, BVĐK Đồng Nai*.
4. Bộ Y tế (2016), *Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện*, ban hành kèm theo Quyết định số 5631 ngày 31 tháng 12 năm 2020.
5. Ngô Thị Thu (2017), "Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem tại khoa HSTC - Bệnh viện nhi Thanh Hóa", *Luận văn Dược sĩ chuyên khoa I, Trường Đại học Dược Hà Nội*.
6. GARP Việt Nam, *Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009: Dự án Hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh GARP Việt Nam và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford*.
7. David P. Nicolau (2008), "Carbapenems: A potent class of antibiotics", *Expert Opin. Pharmacother*, 9 (1), pp. 23-37.
8. Zachary K. C., Bayne P. S., et al. (2001), "Contamination of gowns, gloves, and stethoscopes with vancomycin-resistant enterococci", *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*, 22 (9), pp. 560-564.
9. Tumbarello M., Viale P., et al. (2012), "Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy", *Clin. Infect. Dis.*, 55 (7), pp. 943-950.