PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG COLISTIN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH HÒA BÌNH NĂM 2018

Đinh Hoàng Thu
Bệnh viện đa khoa tỉnh Hòa Bình

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam mức độ đề kháng kháng sinh ngày càng tăng đặc biệt là các vi khuẩn Gr(-).Colistin là một kháng sinh phổ hẹp, có phổ tác dụng với một số vi khuẩn Gr(-) và được sử dụng ngày càng nhiều như là liệu pháp cuối cùng chống lại vi khuẩn Gr(-) đa kháng. BVĐK tỉnh Hòa Bình sử dụng colistin từ năm 2013 nhưng chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng colistin và chưa xây dựng hướng dẫn sử dụng colistin tại bệnh viện. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Khảo sát tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gr(-) tại BVĐK tỉnh Hòa Bình thông qua kết quả vi sinh tại bệnh viện trong hai năm 2017-2018.
2. Phân tích việc sử dụng colistin tại BVĐK tỉnh Hòa Bình năm 2018.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

* Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1:

Hồ sơ vi sinh nội trú có kết quả dương tính nuôi cấy vi khuẩn Gr(-), kết quả định danh vi khuẩn tại khoa vi sinh BVĐK tỉnh Hòa Bình trong hai năm 2017-2018

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu: giai đoạn 1/2017 – 12/2018

* Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2:

- Đối tượng nghiên cứu về mức độ tiêu thụ colistin tại BVĐK tỉnh Hòa Bình từ năm 2014-2018: Số lượng tiêu thụ thuốc kháng sinh và số ngày nằm viện tại các khoa lâm sàng từ 1/2014-12/2018. TCLT: số lượng thuốc tiêu thụ, số ngày nằm viện tại khoa Nhi, Nhi SS. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu dữ liệu (1/2014– 12/2018) và phân tích định lượng liều DDD/100 ngày nằm viện.

- Đối tượng nghiên cứu việc sử dụng colistin tại BVĐK tỉnh Hòa Bình năm 2018: Hồ sơ bệnh án điều trị nội trú có chỉ định dùng colistin từ tháng 1/2018 –12/2018 .TCLC: BN được chỉ định colistin 1/2018-12/2018. BN sử dụng colistin nhiều đợt hoặc nhiều BA liên tiếp chọn BA đầu tiên.TCLT: BN có thời gian sử dụng colistin dưới 48 giờ. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

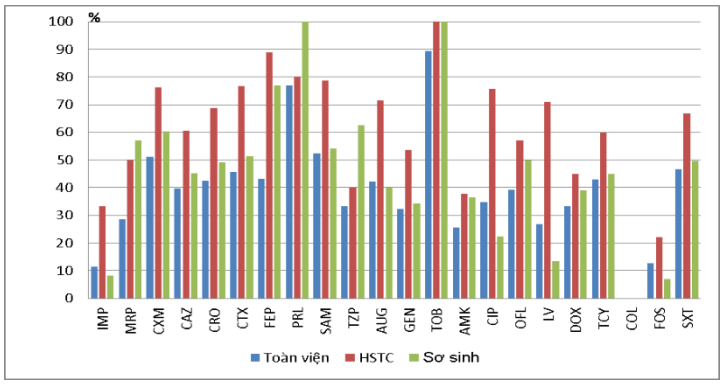
1.Tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gr(-) tại BVĐK tỉnh Hòa Bình thông qua kết quả vi sinh tại bệnh viện trong hai năm 2017-2018

Trong hai năm 2017-2018 từ 9927 hồ sơ vi sinh nuôi cấy lưu trữ trong sổ của khoa vi sinh tại thu được 1837 hồ sơ phân lập được vi khuẩn, 2055 kết quả KSĐ, 1516 hồ sơ phân lập được vi khuẩn Gr(-), 1683 kết quả KSĐ của vi khuẩn Gr(-).Ba khoa phân lập được nhiều vi khuẩn nhất là HSTC, nhi và nhi sơ sinh

STT	Chủng vi khuẩn	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
1	*Acinetobacter spp*	325	19,3
2	*Burkholoderia spp*	9	0,5
3	*Enterobacter cloacae*	70	4,2
4	*Escherichia coli*	291	17,3
5	*Haemophylus influenza*	131	7,8
6	*Klebsiella pneumoniae*	504	29,9
7	*Proteus spp*	73	4,3
8	*Pseudomonas aeruginosa*	274	16,3
...	....	....	....
13	Tổng	1683	100

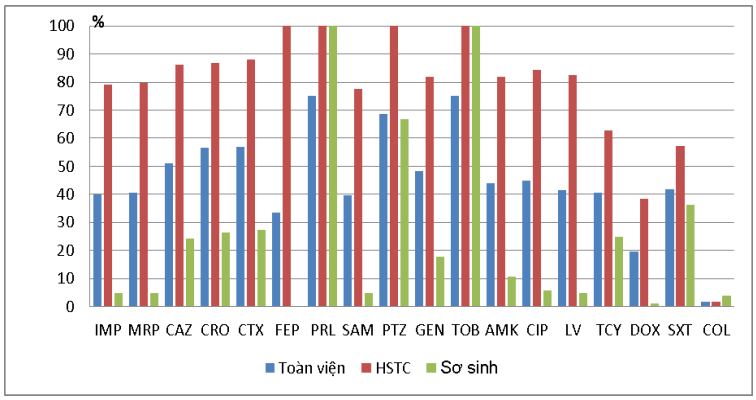
Mức độ đề kháng kháng sinh của *Klebsiella spp*

Toàn viện, *Klebsiella spp* kháng cao với tobramycin (90%), piperacilin (80%); hầu hết các kháng sinh còn lại bị kháng 30- 50%. Các kháng sinh còn nhạy cảm cao imipenem , fosfomycin (khoảng 90%), colistin 100%. Hai khoa HSTC và nhi sơ sinh là có tỷ lệ cấy cao nhất và có tỷ lệ kháng cao hơn toàn viện. Tỷ lệ kháng carbapenem tại hai khoa này cao hơn một nghiên cứu tại 15 đơn vị HSTC trong nước năm 2016 và gần bằng BVBM 60%.[1] [2] [3]



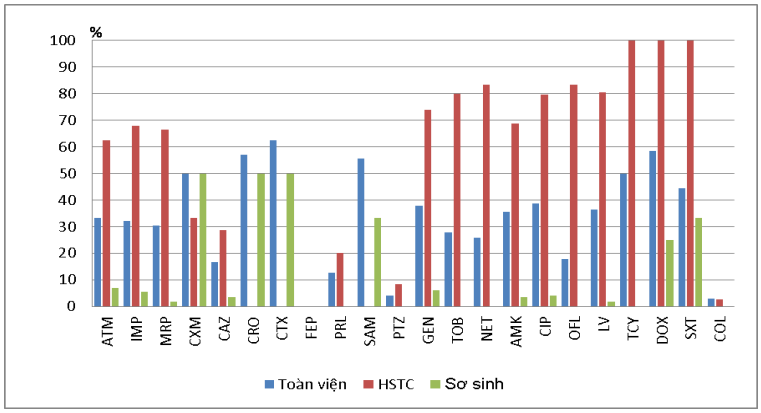
Mức độ đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter spp*

Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Acinetobacter spp* của toàn viện cao hầu như trên 40%; có hai trường hợp kháng với colistin (1 tại khoa HSTC và một tại khoa sơ sinh). Tỷ lệ kháng tại khoa sơ sinh rất thấp trong khi đó tỷ lệ kháng tại khoa HSTC rất cao hầu hết trong khoảng 80%. Tuy nhiên tỷ lệ đề kháng KS carbapenem tại HSTC vẫn thấp hơn tại một số nghiên cứu và tại BV Bạch Mai tỷ lệ kháng lên tới 90% theo số iệu năm 2016. [1] [2] [3]



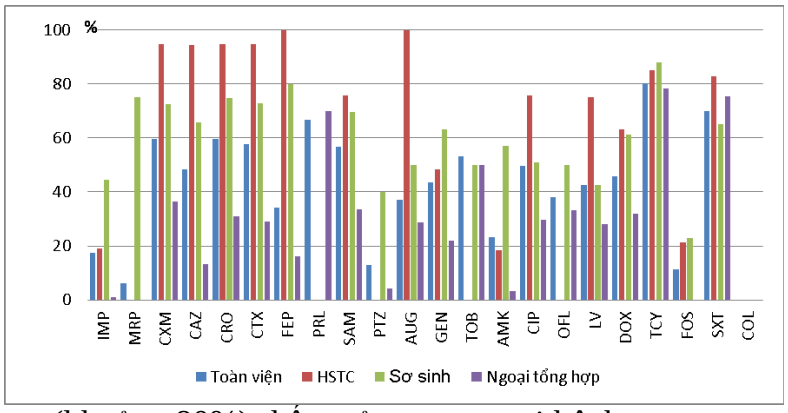
Mức độ đề kháng kháng sinh của *Pseudomonas spp.*

Toàn viện phần lớn các kháng sinh có tỷ lệ kháng nằm trong khoảng 30-40%. Các kháng sinh còn nhạy cảm là piperacilin+tazobactam (95,1%); piperacilin 87,5%. Xuất hiện 3 chủng kháng colistin. Tại khoa sơ sinh tỷ lệ kháng rất thấp trong khi tại HSTC tỷ lệ kháng cao hơn rất nhiều đặc biệt đối với các kháng sinh tetracylin, doxiciin. Kết quả thu được tại bệnh viện tương tự một số nghiên cứu của các đơn vị HSTC trong nước và tại BVBạch Mai. [1] [2] [3]



Mức độ đề kháng kháng sinh của *Escherichia coli*

Toàn viện tỷ lệ kháng kháng sinh của *E. coli* chủ yếu trong khoảng từ 40-60%. Ba khoa HSTC, sơ sinh và ngoại tổng hợp là các khoa có tỷ lệ cấy ra E. coli cao nhất. Tại HSTC E. coli đã kháng với hầu hết các cephalosporin thế hệ 3 đến hơn 94% và quinonlon khoảng 70% tuy nhiên vẫn còn nhạy cảm với amikacin,fosfomycin, carbapenem (khoảng 80%)- kết quả tương tự tại bệnh viện Bạch Mai. Tuy nhiên tại sơ sinh là tỷ lệ kháng với imipenem cao tới 44,4%, meropenem (>70%), còn nhạy cảm cao nhất với fosfomycin và colistin. Khoa ngoại tổng hợp có tỷ lệ kháng gần tương đương toàn viện [3] [4].



1.2 Phân tích việc sử dụng colistin tại BVĐK tỉnh Hòa Bình năm 2018

Năm 2018, hơn 95% lượng colistin tiêu thụ tại khoa HSTC. Xu hướng tiêu thụ colistin của khoa HSTC tại các năm 2013-2018 có xu hướng tăng.

Tiến hành lựa chọn nghiên cứu 96 hồ sơ bệnh án sử dụng colistin thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

* Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu:

Tuổi trung bình 55,2±19,4 (năm), nam giới chiếm đa số (82%). Nhìn chung, tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn so với một số nghiên cứu nghiên cứu về sử dụng colistin tại một số bệnh viện khác(Y hà nội 70, hữu nghị 80,5, 108 63). Trong 96 bệnh án có 05 bệnh án nhi sơ sinh, 06 bệnh án không có thông tin cân nặng, cân nặng trung bình 53,25±8,02 (kg). Phần lớn các bệnh nhân nằm tại khoa HSTC chiếm 87,5%. Đặc điểm khá tương đồng với nghiên cứu tại các bệnh viện khác [5] [6] [7]

Đặc điểm	(N)	Giá trị
Tuổi (năm)	91	55,2±19,4
Giới tính: Nam (%)	96	82%
Cân nặng (kg)	85	53,3%±8,0
Khoa phòng:- HSTC - Khoa Nhi sơ sinh - Khoa Ngoại tổng hợp - Khoa ngoại tiết niệu - Khoa HSCC	96	84 (87,5%) 05 (5,2%) 02 (2,1%) 04 (4,2%) 01(1%)
Thời gian nằm viện (ngày)		17,5 (10-29)
Thời gian điều trị tại BV trước khi sử dụng colistin (ngày)		4,2 (0,9-8,2)
Thời gian sử dụng colistin (ngày)		10,7±7,6

**Đặc điểm vi khuẩn phân lập trong mẫu nghiên cứu*

Trong tổng số 156 mẫu bệnh phẩm được nuôi cấy các bệnh phẩm chủ yếu là dịch tỵ hầu, máu, đờm. Số bệnh phẩm dương tính trong mẫu nghiên cứu 94/156 trong đó tỷ lệ các vi khuẩn Gr(-) phân lập chiếm hơn 90%. Bốn vi khuẩn chủ yếu phân lập được là Acinetobacter spp (37,78%), Klebsiella spp (30%), P. aeruginosa (21,11%) và E. coli (13,33%). Các nghiên cứu tại bệnh viện Hữu Nghị, bệnh viện trung ương quân đội 108 và bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2018 cũng cho kết quả phân lập tương tự. [5] [6] [7].

Nội dung		N	Số lượng (tỷ lệ %)
Các loại bệnh phẩm được nuôi cấy		156	**156 (100 %)**
Dịch chân catheter			1 (0,6%)
Dịch chân dẫn lưu			2 (1,3%)
Dịch màng phổi			1 (0,6%)
Máu			33 (21,2%)
Đờm			87 (55,8%)
Dịch tỵ hầu			27 (17,3%)
...			
Số bệnh phẩm dương tính với vi khuẩn		94	**94 (100%)**
Gram âm	*Klebsiella spp*		27 (30%)
	P. aeruginosa		19 (21,1%)
	E. coli		12 (13,3%)
	Acinetobacter sp		34 (37,8%)
	Enterobacter cloacae		1 (1,1%)
	Proteus spp		5 (5,6%)
	Providencia rettgeri		1 (1,1%)
Gram dương	*Staphylococcus aureus*		7 (7,8%)

Chỉ định colistin trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn: Chỉ định viêm phổi và liên quan 65,6%. Các nghiên cứu tại một số bệnh viện năm 2018 cho kết quả tương tự: bệnh viện hữu nghị (69,9%), đại học y hà nội (46,9%) tại BVĐK THB các BN có tình trạng viêm phổi có các vấn đề về hậu phẫu chấn thương sọ não chiếm tỷ lệ cao 26%.

Tỷ lệ chỉ định theo kết quả kháng sinh đồ

Đặc điểm	N	Số BN (%)
BN không có chỉ định nuôi cấy định danh VK	**96**	**15 (15,6%)**
BN được chỉ định nuôi cấy nhưng âm tính	**96**	**24 (25%)**
BN được chỉ định trước khi sử dụng colistin	24	**7**
BN được chỉ định sau khi sử dụng colistin		15
BN sử dụng phác đồ tuyến trên		02
BN được chỉ định nuôi cấy có kết quả KSĐ	**96**	**57 (59,4%)**
BN được chỉ định trước khi sử dụng colistin	**57**	**32 (33,3%)**
BN dùng theo kết quả KSĐ	32	24
BN không dùng theo kết quả KSĐ		7
BN được chỉ định sau khi sử dụng colistin	**57**	**25 (26%)**
BN không sử dụng theo kết quả KSĐ	25	8
BN được chỉ định theo kết quả KSĐ		7
BN được chỉ định sau khi sử dụng colistin theo KSĐ nhưng có kết quả muộn sau 72h		7

Đặc điểm phác đồ chứa colistin trong mẫu nghiên cứu Tỷ lệ sử dụng colistin phối hợp cao 99%, bằng bệnh viện twquân đội 108; cao hơn một số nghiên cứu tại : bệnh viện hữu nghị (68,9%), đại học y hà nội (87,6%), Kháng sinh phối hợp nhiều nhất là fluoroquinolon sau đó là carbapenem. Trong khi đó tại theo nghiên cứu tại các bệnh viện khác carbapenem là kháng sinh được phối hợp nhiều nhất. [5] [6] [7]

STT	Loại phác đồ	N	Số lượng (%)
I	Dùng đơn độc	96	01 (1,0%)
II	Phối hợp kháng sinh		
1	Phối hợp 1 kháng sinh trong quá trình sử dụng colistin	96	34 (35,5%)
	Flouroquinolon	34	**26**
	Carbapenem		3
2	Phối hợp 2 kháng sinh trong quá trình sử dụng colistin	96	37 (38,5%)
	Beta-lactam và chất ức chế beta-lactamase + **Flouroquinolon**	37	**7**
	Cephalosporin thế hệ 2 + **Flouroquinolon**		**1**
	Cephalosporin thế hệ 3 + **Flouroquinolon**		**11**
	Cephalosporin thế hệ 4 + **Flouroquinolon**		**2**
	Glycopeptid + **Flouroquinolon**		**2**
	Carbapenem + **Flouroquinolon**		**3**
	Carbapenem + Glycopeptid		2
	Carbapenem + Macrolid		1
	….		
3	Thay đổi kháng sinh trong quá trình sử dụng colistin	96	25 (26,0%)

Chế độ liều nạp của colistin trong mẫu nghiên cứu: Các bệnh nhân được sử dụng liều nạp có tỷ lệ cao hơn các nghiên cứu 2018 của một số bv. ….. Theo thông tin sản phẩm EMC và theo đồng thuận quốc tế năm 2019 về sử dụng polymycin, liều nạp không còn được khuyến cáo theo trọng lượng cơ thể như khuyến cáo nghiên cứu Garonzik 2017 mà cố định là 9MUI cho tất cả các bệnh nhân…Trug bình liều nạp 7,3MUI cao hơn tại nghiên cứu tại BV Hữu nghị 4,4MUI. [5] [6] [7]

Chế độ liều nạp	N	Số lượng, n (%)
Không dùng liều nạp	96	15 (15,6%)
Có dùng liều nạp	96	81 (84,4%)
Các mức liều nạp 4MUI 5MUI 6MUI 7MUI 8MUI 8,5MUI 9MUI	81	 1(1,2%) 2(2,5%) 12(14,8%) 33(40,7%) 19(23,5%) 1(1,2%) 13(16,0%)
Trung bình liều nạp		7,3±1,1
Khoảng cách liều nạp-liều duy trì: 24 giờ	81	81 (100%)

Chế độ liều duy trì: Trong 64 bệnh nhân có chế độ liều duy trì colistin không đổi trong suốt qua trình sử dụng colistin, 45/64 BN . Chế độ liều duy trì trung bình 7,6MUI/ngày cao hơn tại các nghiên cứu khác Bệnh viện TWQĐ 108 liều duy trì trung bình hàng ngày 4,4MUI/ngày; BV Hữu nghị 3,8MUI/ngày; [5] [6] [7].

Tổng liều /ngày	Chế độ liều	Số lượng
2MUI	1MUI ×2lần/ngày	4
5MUI	5MUI× 1lần/ngày	1
6MUI	3MUI×2 lần/ngày	10
7MUI	3,5MUI×2 lần/ngày	4
8MUI	4MUI×2 lần/ngày	21
9MUI	3MUI×3 lần/ngày	24

Giám sát chức năng thận: Theo đồng thuận quốc tế năm 2019 BN cần theo dõi chức năng thận và điều chỉnh hàng ngày phù hợp theo khuyến cáo. [8] [9] [10]. Tuy nhiên tỷ lệ giám sát chức năng thận thông qua việc theo dõi chức năng thận vẫn còn hạn chế.

Giám sát chức năng thận	N	SốBN
BN có số ngày điều trị <7 ngày	91	39
BN không được xét nghiệm lại chức năng thận	39	8
BN được theo dõi ít nhất 1 lần sau ngày sử dụng colistin		31
BN có số ngày điều trị trên ≥7 ngày	91	52
BN được theo dõi chức năng thận ít nhất 2 lần/tuần	52	36
BN được theo dõi chức năng thận 1 tuần/lần		12
Không giám sát sau ngày sử dụng colistin		04
…		
BN cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận	91	21
BN được hiệu chỉnh liều	91	4

IV. KẾT LUẬN

Tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gr(-) tại BVĐK tỉnh Hòa Bình trong hai năm 2017-2018:

Bốn vi khuẩn Gr(-) phân lập được nhiều nhất tại BV:

1. Klebsiella spp (29,9 %) còn nhạy cảm cao fosfomycin 97,3%, colistin 100%. HSTC và Nhi SS có tỷ lệ kháng KS cao.

2. *Acinetobacter spp* (19,3 %): 2 trường hợp kháng với colistin. HSTC tỷ lệ kháng cao, tỷ lệ kháng carbapenem 80%.

3. P. aeruginosa (17,3%): 3 trường hợp kháng colistin. KS nhạy cảm tốt: piperacilin+tazobactam (95,1%); piperacillin 87,5%; HSTC có tỷ lệ kháng cao; Nhi sơ sinh tỷ lệ kháng thấp.

4. *E. coli* (16,3%): HSTC đã kháng cephalosporin thế hệ 3 (94%) và quinonlon khoảng 70%. Nhi sơ sinh tỷ lệ kháng imipenem 44,4%, meropenem (>70%), nhạy cảm tốt với fosfomycin và colistin.

Tình hình sử dụng colistin tại BVĐK tỉnh Hòa Bình năm 2018: Lượng colistin tiêu thụ 2014-2018 chủ yếu tại khoa HSTC và có xu hướng tăng. Nghiên cứu 96 bệnh nhân sử dụng colistin năm 2018 có 156 BP được nuôi cấy, có 94 BP phân lập được VK. VK chủ yếu là *Klebsiella spp* (30%), *Acinetobacter spp* (37,78%), *P. aeruginosa*

(21,11%) và *E. coli* (13,33%). Chỉ định viêm phổi và liên quan: 65,6%. Tỷ lệ phối hợp KS là 99%, KS chủ yếu được phối hợp là KS nhóm quinonlon. Bệnh nhân sử dụng liều nạp: 84,4%; Liều nạp trung bình: 7,3±1,1MUI; Tỷ lệ xuất hiện biến cố trên thận 20,3%; Có 12 BN không giám sát chức năng thận. Số BN cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận 21 (21,9%), số BN được hiệu chỉnh liều chỉ: 4 (19%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phu VD1 et al (2016), "Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units.".
2. Dat VQ1 et al (2017), "Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome.", *BMC Infect Dis. 2017 Jul 12;17(1):493. doi: 10.1186/s12879-017-2582-7*
3. Phạm Hồng Nhung và cs (2017), *tạp chí nghiên cứu Y học (109)*, số 4/2017, tr. 1-8
4. Lý Ngọc Kính và cộng sự (2009-2010), "Tìm hiểu thực trạng sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn bệnh viện tại các đơn vị điều trị tích cực ở một số cơ sở khám, chữa bệnh năm 2009-2010
5. Nguyễn Đức Trung và cộng sự (2019), "Phân tích thực trạng sử dụng colistin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108", *Tạp chí y dược lâm sàng 108*.
6. Nguyễn Thị Thu Thủy và cộng sự (2019), "Phân tích thực trạng sử dụng colistin tại Bệnh viện Hữu Nghị", *Tạp chí y dược lâm sàng 108*..
7. Điều Thị Ngọc Châu (2019), "Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh colistin tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội", *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Trường Đại học Dược Hà Nội*.
8. Garonzik SM2 et al Nation RL1 (2016), "Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?", *Clin Infect Dis. 2016 Mar 1;62(5):552-558. doi: 10.1093/cid/civ964. Epub 2015 Nov 25.*
9. Garonzik SM et al Nation RL (2017), "Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. ", *Clinical infectious diseases: An official publication of the infectious Diseases Society of America 64(5):* .
10. 2 et al Karageorgos SA1 (2019), "Intravenous colistin use for infections due to MDR Gram-negative bacilli in critically ill paediatric patients: a systematic review and meta-analysis.", *J Antimicrob Chemother. 2019 Sep 1;74(9):2497-2506. doi: 10.1093/jac/dkz165.*