

90,3 Gy. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tăng dần theo liều xạ. Tuy nhiên, tác giả nhận thấy liều xạ 90,3 Gy gây quá nhiều độc tính trầm trọng. Liều 83,8 Gy thì tương đối an toàn nếu V20 hai phổi (thể tích nhận liều chiếu xạ hơn 20 Gy) được kiểm soát dưới 25%. Tương tự, liều 77,4 Gy cũng an toàn nếu V20 hai phổi được kiểm soát từ 25 - 36% [6]. Tuy vậy, các nghiên cứu đều cho rằng việc tăng liều xạ phải tùy thuộc từng trường hợp cụ thể, đảm bảo liều bức xạ cho các cơ quan lành trong ngưỡng cho phép. Nếu tăng liều cao một cách đồng loạt (đặc biệt giai đoạn IIIB, có di căn hạch trung thất đối bên thì trường chiếu thường rất rộng) lại không mang đến lợi ích sống thêm, có thể do tác dụng phụ, độc tính của xạ trị lớn. Liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích hơn khi so với liều 60 Gy được công bố trong Hội nghị ASTRO 2011.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được điều trị đủ liều hoá xạ trị đồng thời đạt kết quả cao nhất; nếu không điều trị đủ liệu trình vì một lý do nào đó, lựa chọn điều trị tiếp một trong hai phương pháp nên ưu tiên đủ liều xạ trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer International Agency for Research on (2012).** GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
2. **Okawara Gordon, Mackay Jean A, Evans William K, et al. (2006).** Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*, **1(4)**, 377-393.
3. **Belani Chandra P, Choy Hak, Bonomi Phil, et al. (2005).** Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *Journal of clinical oncology*, **23(25)**, 5883-5891.
4. **Choy H, Akerley W, Safran H, et al. (1998).** Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, **16(10)**, 3316-3322.
5. **Schiller Joan H, Harrington David, Belani Chandra P, et al. (2002).** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **346(2)**, 92-98.
6. **Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. (2011).** A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy+/-cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. 53rd annual meeting of the American Society of Radiation Oncology, 2-6.

## PHÂN TÍCH VIỆC SỬ DỤNG COLISTIN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG NAI

Nguyễn Bích Tuyền<sup>1</sup>, Đỗ Thị Phương Dung<sup>1</sup>,  
Bùi Thị Hương Quỳnh<sup>2,3</sup>, Nguyễn Thị Hồng<sup>4</sup>, Võ Duy Thông<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích đặc điểm sử dụng colistin và đặc điểm về biến cố độc tính thận của colistin. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 112 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) trên 18 tuổi và có sử dụng colistin ít nhất 3 ngày từ 1/6/2019 đến 31/12/2019 tại bệnh viện Đa khoa Đồng Nai. Dữ liệu được thu thập và phân tích từ hồ sơ bệnh án của BN bao gồm các đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm vi sinh, đặc điểm sử dụng colistin, tình

hợp lý trong chỉ định, độc tính thận, yếu tố ảnh hưởng đến độc tính thận. **Kết quả:** Độ tuổi trung vị của các BN trong mẫu nghiên cứu là 65 tuổi, tỷ lệ nam giới là 56,3%. Khoa hô hấp có nhiều BN sử dụng colistin nhất (35,7%), có 97% BN mắc viêm phổi. *A.baumannii* được phân lập nhiều nhất với tỷ lệ 53,5%. Tỷ lệ đề kháng của *A. baumannii*, *P.aeruginosa* và *K.pneumonia* với colistin lần lượt là 2,2%, 4% và 4,8%. Tổng liều colistin đường tĩnh mạch BN nhận được trong 1 đợt điều trị là  $76,43 \pm 44,97$  MUI với 39,28% BN sử dụng liều nạp. Phác đồ 2 thuốc (colistin kết hợp với 1 kháng sinh khác) ưu thế nhất với tỷ lệ 66,5%. Trong đó, nhóm carbapenem được kết hợp nhiều nhất, tiêu biểu là meropenem (39,29%). Có 17,86% BN sử dụng colistin phù hợp, có 41,5% BN xuất hiện độc tính trên thận. **Kết luận:** Tỷ lệ sử dụng colistin hợp lý tương đối thấp và đã có sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn đề kháng với colistin. Cần có các biện pháp để nâng cao việc chỉ định thuốc hợp lý, ngăn ngừa xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc và giảm thiểu độc tính thận trên bệnh nhân.

**Từ khóa:** colistin, Gram âm, đề kháng, độc thận.

<sup>1</sup>Đại học Lạc Hồng, Đồng Nai

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Thống Nhất TP. Hồ Chí Minh.

<sup>4</sup>Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thông

Email: duythong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 5.3.2021

Ngày duyệt bài: 16.3.2021

**SUMMARY****INVESTIGATION OF COLISTIN USE AT THE DONG NAI GENERAL HOSPITAL**

**Objective:** This study was thus conducted to analyze the use of colistin and nephrotoxicity characteristics. **Study population and methods:** A descriptive cross – sectional study was conducted on 112 patient medical records over 18 years old who used colistin at least 3 days and indicated colistin from June 1<sup>st</sup> 2019 to December 31<sup>th</sup> 2019 at Dong Nai General Hospital. Patient medical records were collected for data analysis including characteristics of the study population, microbiologic characteristic, antibiotic use, rationality, nephrotoxicity, potential risk factors for colistin-induced nephrotoxicity. **Results:** The median age of the study population was 65 and 56.3% of the population was male. The respiratory department (35.7%) for the most cases of colistin use, over 97% of patients had pneumonia. *A.baumannii* were the most common isolated organism (53.48%). Resistance rates of colistin to *A.baumannii*, *P.aeruginosa* and *K. pneumonia* were 2.2%, 4% and 4.8%, respectively. The average cumulative colistin dose during the course of treatment was  $76.43 \pm 44.97$  MUI. The combination of two antibiotics (66.5%) was the most dominant regimen. Colistin plus meropenem was the most frequently combination administered (39.29%). Loading dose was observed 39.28% of cases. Only 17.86% of cases was found to be rationally indicated. Nephrotoxicity was observed in 41.5%. **Conclusion:** The rate of appropriate indication of antibiotic was relatively low, there were strains of bacteria resistant to colistin. It is necessary to prescribe rationally, prevent resistant strains and minimize the rate of nephrotoxicity for patients.

**Keywords:** Colistin, resistance, gram negative, nephrotoxicity

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hiện nay, tình trạng đề kháng kháng sinh đang ngày càng gia tăng, đây là thách thức rất lớn trong việc chăm sóc sức khỏe toàn cầu. Trong đó, đề kháng kháng sinh với các chủng gram âm đa kháng đang được quan tâm chú ý hơn cả bởi tỷ lệ tử vong cao kèm theo gia tăng chi phí trong quá trình điều trị. Trước thực trạng đó, colistin là được xem lựa chọn cuối cùng điều trị các vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc mặc dù đây là một kháng sinh có độc tính cao trên thận [1], [2]. Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai là một trong những bệnh viện có mô hình nhiễm khuẩn bệnh tương đối phức tạp, tình hình đề kháng kháng sinh luôn được bệnh viện quan tâm. Trong những năm gần đây, bệnh viện đã liên tục tiếp nhận nhiều trường hợp nhiễm khuẩn nặng đòi hỏi can thiệp bằng các kháng sinh hiếm, trong đó có kháng sinh colistin. Do đó, nghiên cứu thực hiện với mục tiêu phân tích đặc điểm

sử dụng colistin và đặc điểm về biến cố độc tính thận của colistin.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả

**Tiêu chuẩn chọn mẫu.** Hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN đủ 18 tuổi trở lên được chỉ định sử dụng colistin ít nhất 3 ngày tại bệnh viện Đa khoa Đồng Nai từ 1/6/2019 đến 31/12/2019.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** HSBA không đầy đủ thông tin để thu thập. Bệnh nhân chuyển viện/khoa, xin về hoặc tử vong không do nguyên nhân nhiễm trùng. Bệnh nhân ung thư, HIV-AIDS, phụ nữ có thai.

**Cỡ mẫu:** Tất cả các HSBA thoả tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Số BN thực tế chọn vào nghiên cứu là 112 BN.

**Thu thập số liệu**

**Đặc điểm BN:** Tuổi, nhóm tuổi, giới tính, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian nằm viện trước khi dùng colistin, khoa điều trị, loại nhiễm trùng, đặc điểm bệnh kèm, can thiệp xâm lấn, tình trạng ra viện, chức năng thận. **Đặc điểm vi sinh:** chỉ định làm xét nghiệm vi khuẩn học (có, không), loại mẫu bệnh phẩm (đờm, máu, mủ và mẫu khác), kết quả phân lập vi khuẩn (dương tính, âm tính), loại vi khuẩn phân lập được, kháng sinh đồ (nhạy, trung gian, đề kháng). **Đặc điểm sử dụng colistin:** Kháng sinh kinh nghiệm trước khi dùng colistin, kháng sinh dùng kèm với colistin, đường dùng, liều dùng, BN dùng liều nạp (có, không).

**Tiêu chí đánh giá tính hợp lý trong sử dụng colistin:**

Colistin được đánh giá là hợp lý nếu tuân theo tất cả các điều kiện sau: Có chỉ định làm kháng sinh đồ trước khi dùng colistin và kết quả vi khuẩn chỉ còn nhạy cảm với colistin [1]. Colistin đường tĩnh mạch phổi hợp với ít nhất 1 kháng sinh khác hoặc colistin khí dung [1], [2]. Tuân thủ chế độ liều theo các khuyến cáo của FDA hoặc EMA [3].

**Bảng 1.** Chế độ liều colistin theo hướng dẫn theo EMA và FDA [3]

	EMA	FDA
<b>Liều nạp</b>	9 MUI (300mg)	5mg/kg Tối đa 300mg
<b>Liều duy trì (theo độ thanh thải creatinin– C<sub>ICr</sub>)</b>		
C <sub>ICr</sub> ≥ 80 ml/phút	9 MUI/ngày (300 mg)	75,000-150,000 UI/kg/ngày (2,5 – 5 mg/kg)
50 đến < 80	9 MUI/ngày	75,000-114,000

ml/phút	(300 mg)	UI/kg/ngày (2,5-3,8mg/kg)
30 đến < 50 ml/phút	5,5 – 7,5 MUI/ngày (183 – 25 mg)	75,000 UI/kg/ngày (2,5 mg/kg)
10 đến < 30 ml/phút	4,5 – 5,5 MUI/ngày (150 -183 mg)	30,000 UI/kg/ngày (1,5 mg/kg)
ClCr < 10 ml/phút	3,5 MUI/ngày (117 mg)	Không đề cập

Các yếu tố liên quan đến việc sử dụng hợp lý colistin: sử dụng hồi quy logistic để xác định các yếu tố ảnh hưởng, bao gồm: tuổi, giới, khoa điều trị, bệnh nhiễm khuẩn, loại bệnh kèm, thời gian nằm viện.

**Độc tính trên thận và các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính thận:** Độc tính thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) trên 1,5 lần hoặc tốc độ lọc cầu thận (ClCr) giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng colistin [4]. Mức độ độc tính thận được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "R - Nguy cơ", "I - Tổn thương" và "F - Suy" [4].

**Bảng 2.** Phân loại mức độ độc thận theo tiêu chuẩn RIFLE

Mức độ	Tiêu chuẩn GFR
Nguy cơ (R)	SCr tăng 1,5 lần hay GFR giảm trên 25%
Tổn thương (I)	SCr tăng 2 lần hay GFR giảm trên 50%
Suy giảm chức năng (F)	SCr tăng trên 3 lần hay GFR giảm trên 75%

**Các yếu tố liên quan đến độc tính thận:** Sử dụng hồi quy logistic để xác định các yếu tố liên quan đến độc tính thận, bao gồm: tuổi, giới tính, loại bệnh kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường), các thuốc dùng kèm ảnh hưởng đến chức năng thận (furocemid, steroid, adrenalin, ACEI/ARB, NSAID, vancomycin, aminoglycosid, furosemid), sử dụng 2 thuốc độc thận trở lên.

**Phân tích số liệu:** Dữ liệu được xử lý trên Microsoft Excel 2010 và SPSS Statistic 20.0. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được trình bày bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD). Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được trình bày bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được trình bày theo tần số và tỷ lệ %. So sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm BN độc lập bằng phép kiểm chi bình phương (hoặc Fisher exact test). So sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm BN phụ thuộc bằng phép kiểm Mc Nemar. So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm BN phụ thuộc sử dụng

pair sample t-test, hoặc Wilcoxon test. Phân tích hồi quy logistic (Regression Binary Logistic) được sử dụng để đánh giá sự liên quan của các yếu tố đến tính hợp lý của việc sử dụng colistin; đánh giá các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Đặc điểm bệnh nhân.** Có 112 BN được chỉ định dùng colistin trong khoảng thời gian từ 1/6/2019 đến 31/12/2019 thỏa điều kiện nghiên cứu. Kết quả về đặc điểm của BN trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.

**Bảng 3.** Đặc điểm BN trong mẫu nghiên cứu (n = 112)

Đặc điểm	Phân bố	Tần suất (%)
Tuổi	< 60	41(37, 96%)
	60 – 75	22 (20, 37%)
	> 75	45 (41, 67%)
	Trung vị (IQR)	65 (54 - 78)
Giới	Nam	63 (56,3%)
	Nữ	49 (43,8%)
Cân nặng (kg)	Trung vị (IQR)	50 (45-60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Trung bình ± SD	21,25 ± 4,03
Tổng thời gian nằm viện	Trung vị (IQR)	26 (18 – 40)
Thời gian nằm viện trước khi dùng colistin	Trung vị (IQR)	11 (7-16)
Khoa điều trị	Hô hấp	40 (35,7%)
	Hồi sức tích cực	34 (30, 4%)
	Thần kinh	27 (24,1%)
	Nội tiết	5 (4,5%)
	Khác	6 (5,4%)
Loại nhiễm khuẩn	Viêm phổi	109 (97,3%)
	Nhiễm trùng huyết	31 (27,7%)
	Da, mô mềm	20 (17,9%)
	Nhiễm trùng thần kinh (viêm màng não)	14 (12,5%)
	Nhiễm trùng khác	12 (10,7%)
Bệnh kèm	Tăng huyết áp	42 (37,5%)
	Suy thận	37 (33%)
	Tai biến mạch máu não	32 (28,6%)
	Suy hô hấp cấp	31 (27,7%)
	COPD	21 (18,8%)
	Đái tháo đường	20 (17,9%)
Can thiệp xâm lấn	Thở máy	96 (85,7%)
	Đặt nội khí quản	94 (83,9%)

	Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm	24 (21,4%)
	Lọc máu	21 (18,8%)
	Can thiệp ngoại khoa khác	24 (21,4%)

**Đặc điểm vi sinh.** Có 104 BN (92,86%) được chỉ định phân lập vi khuẩn. Trong đó, có 172 mẫu

bệnh phẩm dương tính với 7 loại vi khuẩn. Bao gồm mẫu đờm chiếm tỷ lệ nhiều nhất (80,81%), mẫu máu (7,56%), mẫu mủ (9,88%), khác (1,94%). Vi khuẩn *A. baumannii* được phân lập nhiều nhất với tỷ lệ 53,48%. Kết quả phân lập vi khuẩn cụ thể được trình ở ở bảng 4.

**Bảng 4.** Tỷ lệ vi khuẩn phân lập theo mẫu bệnh phẩm (n = 172)

Vi khuẩn	Đờm (n=139) Tần số (%)	Máu (n=13) Tần số (%)	Mủ (n=17) Tần số (%)	Khác (n=3) Tần số (%)	Tổng (n=172) Tần số (%)
<i>A. baumannii</i>	86 (61,87%)	0 (0%)	5 (29,41%)	1 (33,3%)	92 (53,48%)
<i>K.pneumoniae</i>	18 (12,95%)	4 (30,77%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (12,79%)
<i>P.aeruginosa</i>	21 (15,1%)	2 (15,38%)	2 (11,76%)	0 (0%)	25 (14,53%)
<i>P.mirabilis</i>	5 (3,6%)	1 (7,69%)	3 (17,65%)	0 (0%)	9 (5,23%)
<i>S.aureus</i>	4 (2,88%)	1 (7,69%)	4 (23,53%)	1 (33,33%)	10 (5,81%)
<i>S.maltophilia</i>	5 (3,6%)	2 (15,38%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (4,1%)
<i>E.coli</i>	0 (0%)	3 (23,09%)	3 (17,65%)	1 (33,33%)	7 (4,1%)

Kết quả kháng sinh đồ cho thấy có sự đề kháng khác nhau của vi khuẩn với các kháng sinh, trong đó đã xuất hiện sự đề kháng của colistin với các chủng phân lập được phân lập, tỷ lệ nhạy cảm của colistin với *A. baumannii* là 97,8%; với *K. pneumoniae* và *P.aeruginosa* thấp hơn, lần lượt là 95,2% và 96%.

**Đặc điểm sử dụng colistin và tính hợp lý trong sử dụng colistin**

**Đặc điểm sử dụng colistin.** Có khoảng 17 kháng sinh thường được sử dụng để điều trị các nhiễm trùng trước khi dùng colistin. Trong đó, levofloxacin được lựa chọn nhiều nhất với 43,64%, kế đến là vancomycin (34,55%). Có 100% BN được chỉ định colistin cùng với ít nhất 1 loại kháng sinh bất kỳ. Trong đó, chủ yếu là kết hợp với meropenem (39,29%) và imipenem (33,93%). Kết quả về phác đồ phối hợp colistin với kháng sinh được trình bày ở bảng 5.

**Bảng 5.** Đặc điểm phác đồ phối hợp colistin với kháng sinh khác (N=112)

Loại phác đồ	Tần số	Tỷ lệ
<b>Colistin đơn trị</b>	0	0%
<b>Colistin phối hợp với 1 kháng sinh khác</b>	<b>95</b>	<b>84,82%</b>
Meropenem	27	24,11%
Imipenem-cilastatin	21	18,75%
Amipicillin-sulbactam	14	12,5%
Cefopirazon	7	6,25%
Doripenem	5	4,46%
Amikacin	5	4,46%
Cotrim	5	4,46%
<b>Colistin phối hợp với 2 kháng sinh khác</b>	44	39,29%

Imipenem + linezolid	7	6,25%
Meropenem + linezolid	4	3,57%
Meropenem + amikacin	3	2,68%
Khác	30	26,79%
<b>Colistin phối hợp với 3 kháng sinh khác</b>	4	3,57%
Amikacin + ampicillin-sulbactam + meropenem	1	0,89%
Amikacin + imipenem + meropenem	2	1,78%
Amikacin + imipenem + linezolid	1	0,89%

Hầu hết colistin được dùng qua đường tĩnh mạch (99,11%), chỉ có 1 trường hợp dùng đường tĩnh mạch kết hợp với khí dung. Kết quả về liều colistin được trình bày ở bảng 6.

**Bảng 6.** Đặc điểm liều dùng colistin

Đặc điểm	Giá trị
Liều tích lũy trong toàn đợt điều trị, trung bình $\pm$ SD	76,43 $\pm$ 44,97 MUI
Liều trung bình hàng ngày, trung bình $\pm$ SD	7,94 $\pm$ 2,27 MUI
Số BN sử dụng liều nạp (n = 112), tần suất (%)	44 (39,28%)
Liều nạp trung bình, trung bình $\pm$ SD	11,59 $\pm$ 3,5 MUI

**Tính hợp lý trong sử dụng colistin.** Kết quả cho thấy 17,65% bệnh nhân có mức liều phù hợp với khuyến cáo của EMA, trong khi đó theo khuyến cáo của FDA có 25,4% BN sử dụng liều trong khoảng khuyến cáo. Kết quả so sánh liều colistin trong mẫu nghiên cứu với liều khuyến cáo của EMA và FDA được trình bày qua bảng 7.

**Bảng 7.** So sánh liều colistin trong mẫu nghiên cứu với liều EMA và FDA N=102)

	Clcr>80 ml/p (n=27)	Clcr 50-80 ml/p (n=33)	Clcr 30-50 ml/p (n=21)	Clcr 10-30ml/p (n=19)	Clcr<10 ml/p (n=2)	LIỀU NAP n=44
<b>So sánh với khoảng liều khuyến cáo của EMA</b>						
Cao hơn khuyến cáo	10 (37,04%)	1 (3,03%)	5 (23,81%)	11 (57,89%)	1 (50%)	32 (72,72%)
Trong khoảng khuyến cáo	4 (14,81%)	1 (3,03%)	12 (57,14%)	1 (5,26%)	0 (0%)	6 (13,64%)
Thấp hơn khuyến cáo	13 (48,15%)	31 (93,94%)	4 (19,05%)	7 (36,84%)	1 (50%)	6 (13,64%)
<b>So sánh với khoảng liều khuyến cáo của FDA</b>						
Cao hơn khuyến cáo	8 (29,63%)	23 (69,7%)	20 (95,24%)	19 (100%)	-	-
Trong khoảng khuyến cáo	18 (66,67%)	8 (24,24%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Thấp hơn khuyến cáo	1 (3,7%)	2 (6,06%)	1 (4,76%)	0 (0%)	-	-

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 20 (17,86%) trường hợp được chỉ định colistin hợp lý. Các trường hợp sử dụng không hợp lý được trình bày ở bảng 8.

**Bảng 8.** Tỷ lệ BN không đáp ứng các tiêu chí sử dụng hợp lý colistin (N=112)

Đặc điểm	Tần số (Tỷ lệ %)
Không được phân lập vi khuẩn trước khi dùng colistin	8 (7,14%)
Colistin không phải là kháng sinh nhạy cảm duy nhất trong kháng sinh đồ	48 (42,86%)
Liều dùng không phù hợp với FDA hoặc EMA	68 (60,71%)

Kết quả hồi quy logistic cho thấy các yếu tố về tuổi, giới tính, khoa điều trị, thời gian nằm viện, loại bệnh nhiễm khuẩn, loại bệnh kèm không liên quan đến việc sử dụng hợp lý colistin trong mẫu nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Đặc điểm liên quan đến độc tính trên thận.** Kết quả về đặc điểm chức năng thận trước và sau dùng colistin được trình bày ở bảng 9.

**Bảng 9.** Đặc điểm chức năng thận trước và sau khi dùng colistin

Giá trị	Trước dùng colistin (N=102)	Sau dùng colistin (N=102)	p
SCr (mmol/L)	105,39 ±83,32	136,00 ±103,49	<0,05
ClCr (ml/phút)	61,29±35,73	59,80±50,66	<0,05
Lọc máu(%)	9,8%	10,78%	>0,05

Theo phân loại độc thận của RIFLE, có 8,3% BN có nguy cơ độc thận, 48,7% BN tổn thương thận và 23% BN suy thận. Kết quả hồi quy

logistic cho thấy yếu tố tuổi trên 75 và THA có ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận của BN đang điều trị bằng colistin. Kết quả cụ thể được trình bày ở bảng 10.

**Bảng 10.** Các yếu tố ảnh hưởng đến độc thận

Đặc điểm	Giá trị p	OR	CI 95%
Giới nam	0,189	2,091	0,696-6,281
Nhóm tuổi	<60	0,025	0,190
	60-75	0,429	0,594
	>75		
THA	0,015	4,658	1,356-16,003
ĐTĐ	0,091	0,202	0,032-1,293
Suy thận mạn	0,564	0,677	0,180-2,552
Furocemid	0,672	1,401	0,295-6,660
Steroid	0,529	1,613	0,364-7,139
Adrenalin	0,051	4,528	0,992-20,678
ACEI/ARB	0,823	0,812	0,131-5,048
NSAID	0,758	0,733	0,102-5,255
Sử dụng 2 thuốc độc thận trở lên	0,803	1,290	0,175-9,498

**Hiệu quả điều trị và độc thận.** Về kết quả điều trị, BN có tình trạng xuất viện là khỏi/đỡ là 59/112 (52,7%), có 40 BN (35,7%) không đổi/tử vong hoặc xin về và 13 BN (11,6%) có phải chuyển viện lên tuyến trên.

Kết quả phân tích hiệu quả ở các mức liều theo khuyến cáo kèm theo nguy cơ độc tính thận xuất hiện ở các khoảng liều được chỉ định được trình bày ở bảng 11. Trong đó, việc điều trị có hiệu quả được đánh giá dựa trên kết quả lúc ra viện là đỡ/khoài.

**Bảng 11.** Bảng so sánh hiệu quả điều trị với độc tính thận

	Đánh giá liều	Hiệu quả	Giá trị p	Độc tính thận	Giá trị p
Theo FDA	Dưới liều khuyến cáo (3,9%)	-	< 0,001	-	< 0,001
	Trong khoảng liều (25,4%)	76,92%		8,5%	
	Cao hơn liều khuyến cáo (68,6%)	41,43%		27,5%	
Theo EMA	Dưới liều khuyến cáo (54,9%)	53,57%	> 0,05	18,1%	> 0,05
	Trong khoảng liều (17,65%)	50%		6,4%	
	Cao hơn liều khuyến cáo (27,5%)	46,43%		19,1%	

#### IV. BÀN LUẬN

Có 7,14% BN không được BN không được chỉ định phân lập vi khuẩn. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Hồng Khánh và cộng sự tại Bệnh viện Việt Đức với 3,9% BN [5]. Theo khuyến cáo của Bộ Y Tế và cơ quan quản lý dược châu Âu EMA, colistin chỉ được chỉ định khi có kết quả nuôi cấy vi khuẩn và kháng sinh đồ. Do đó, cần giảm thiểu việc sử dụng colistin theo kinh nghiệm khi chưa có kết quả vi sinh rõ ràng. Trên các BN được chỉ định phân lập vi khuẩn, chủ yếu phân lập được các vi khuẩn Gram âm, chiếm tỷ lệ nhiều nhất là *A. baumannii* (53,48%), kể đến là *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Đây là những vi khuẩn đa kháng hàng đầu, với sự thất bại trong điều trị khi sử dụng các loại kháng sinh khác, do đó colistin là lựa chọn cuối cùng đối với các tác nhân gây bệnh này. Kết quả kháng sinh đồ cho thấy đã có sự đề kháng colistin với các chủng vi khuẩn *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Trương Công Bằng và cộng sự năm 2016 [6] cho thấy tỷ lệ nhạy cảm của colistin với các chủng vi khuẩn là 100%. Điều này một lần nữa nhắc nhở các nhà lâm sàng cần thận trọng hơn khi chỉ định điều trị colistin với chế độ liều phù hợp, hạn chế tối đa phát sinh các chủng đề kháng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa có trường hợp nào sử dụng colistin đơn độc, tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Koksai I. và cộng sự trên 133 BN với tỷ lệ BN sử dụng phác đồ 2 thuốc chiếm ưu thế nhất (84,82%), phác đồ 4 thuốc có colistin là khá hiếm [8]. Các khuyến cáo về liều lượng có sự khác nhau giữa EMA và FDA, trong đó liều của EMA cao hơn hẳn FDA, do đó, tỷ lệ BN dùng liều colistin thấp hơn theo khuyến cáo của EMA chiếm tỷ lệ đa số (54,9%), trong khi đó tỷ lệ liều cao hơn theo khuyến cáo của FDA lên đến gần 70%. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 6 BN (13,64%) sử dụng chế độ liều nạp phù hợp theo khuyến cáo EMA. Trong khi tỷ lệ BN sử dụng liều nạp cao hơn khuyến cáo lên đến 72,72%. Theo khuyến cáo của EMA một liều nạp 9 MUI đủ để colistin đạt ngưỡng trị liệu tốt, do vậy việc sử dụng liều nạp

vượt quá khuyến cáo có thể tăng nguy cơ gây độc tính cho BN nên cần giám sát chặt chẽ hơn với những BN này. Có đến 42,86% BN sử dụng colistin khi colistin không phải là thuốc nhạy cảm duy nhất. Giải thích cho điều này có thể do BN nặng nhập viện trong tình trạng nghiêm trọng kèm đa nhiễm trùng, do đó colistin được sử dụng theo kinh nghiệm, đồng nghĩa một số lựa chọn tối ưu hơn đã bị bỏ qua. Có 60,71% BN sử dụng liều không hợp lý theo các khuyến cáo. Điều này đòi hỏi Hội đồng thuốc và điều trị tại bệnh viện cần có những hướng dẫn cụ thể hơn cho các trường hợp sử dụng colistin trên lâm sàng. Kết quả chung, có 20 (17,86%) trường hợp được chỉ định colistin hợp lý, kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Trương Công Bằng và cộng sự [6], tác giả đã ghi nhận hơn 32,8% BN sử dụng hợp lý colistin.

SCR sau khi dùng colistin cao hơn thời điểm trước khi dùng colistin và CICr có xu hướng giảm sau khi dùng colistin, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), chứng tỏ chức năng thận của BN có sự suy giảm sau khi dùng thuốc. Nghiên cứu của Vũ Hồng Khánh và cộng sự báo cáo tỷ lệ BN được theo dõi chức năng thận trong khi đang điều trị colistin là 22,6% [5]. Trong khi đó tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,42%. Điều này cho thấy bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai đang dần chú trọng đến việc theo dõi chức năng thận cho BN đang được điều trị bằng colistin. Ở BN dưới 60 tuổi khả năng xảy ra độc tính trên thận thấp hơn nhóm BN trên 75 tuổi ( $p < 0,05$ , OR= 0,190; 95% CI 0,044-0,814), lý giải điều này do BN trên 75 tuổi có chức năng thận suy giảm kết hợp với việc sử dụng thêm colistin, một thuốc có độc tính thận, dẫn đến nguy cơ độc tính tăng cao. Tác giả Trương Công Bằng cho rằng yếu tố về tuổi, nhiễm trùng hô hấp, furocemid, amphotericin B ảnh hưởng đến độc tính trên thận [6]. Nghiên cứu Koksai đã chỉ ra tuổi cao, nồng độ creatinin huyết thanh cao trước khi điều trị góp phần dẫn đến gia tăng độc tính trên thận [8]. Các BN nhập viện trong tình trạng mắc nhiều BN lý nên do đó việc phối hợp thuốc điều trị là khó tránh khỏi, nhưng phải luôn

hết sức thận trọng khi phối hợp các thuốc có nguy cơ độc thận. Theo FDA có 25,4% BN sử dụng liều trong khoảng khuyến cáo và hiệu quả đem lại lên đến 76,92% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với việc dùng colistin cao hơn khuyến cáo ( $p < 0,05$ ), trong khi đó độc tính thận xuất hiện chỉ 8,5%. Tương tự, theo EMA có 17,65% BN trong khoảng liều khuyến cáo và hiệu quả điều trị đem lại là 50%, độc tính là 6,4%, tuy nhiên các kết quả này không có sự khác biệt với các khoảng liều khác. Qua đó có thể thấy rằng, việc tuân thủ khuyến cáo góp phần đem lại hiệu quả trị liệu cao hơn cho BN sử dụng colistin. Tuy nhiên, vấn đề độc thận không loại trừ khả năng BN sử dụng đồng thời nhiều thuốc gây độc thận. Do đó chưa có cơ sở khẳng định liều cao colistin sẽ gây độc tính cho BN.

## V. KẾT LUẬN

Qua kết quả khảo sát trên 112 HSBA, nghiên cứu đã góp phần cho thấy tình hình sử dụng colistin, tính hợp lý trong sử dụng và độc tính thận. Tỷ lệ sử dụng colistin hợp lý tương đối thấp 17,86% và đã có sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn đề kháng với colistin, đồng thời độc tính trên thận ở bệnh nhân có sử dụng colistin khá cao (41,5%). Do đó cần có các biện pháp để nâng

cao việc chỉ định thuốc hợp lý, ngăn ngừa xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc và giảm thiểu độc tính thận trên bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế.** Dược Thư Quốc Gia Việt Nam. Chuyên luận: Colistin. 2015; 462-464.
2. **Kalil A.C. et al.** Management of adults with hospital acquired and ventilator-associated pneumonia. Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. 2016; 63(5):4-39.
3. **Nation R. L. et al.** Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?. Clin Infect Dis. 2016; 62(5):552-558.
4. **Lopes J. A., Jorge S.** The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clinical Kidney Journal. 2013; 6(1):8-14.
5. **Vũ Hồng Khánh, Nguyễn Thị Huyền, Vũ Đình Hòa.** Phân tích việc sử dụng colistin tại Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Việt Đức. Tạp chí dược học. 2018; 504(58):7-10.
6. **T.C. Bang, D.N.D. Trang.** Investigation on colistin use at the University Medical Center Hochiminh City. Pharm Sci Asia. 2018; 45(1):37-44.
7. **Nguyễn Hương Trà, Nguyễn Tuấn Dũng.** Khảo sát việc sử dụng colistin tại bệnh viện nhân dân 115. Tạp chí Y Học Tp. HCM. 2020; 24(2):68-71.
8. **Koksai I. et al.** Evaluation of Risk Factors for Intravenous Colistin Use-related Nephrotoxicity. Oman Med J. 2016; 31(4):318-321.

# KẾT QUẢ THỰC HIỆN QUY TRÌNH QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ THOÁT VỊ ĐĨA ĐỆM CỘT SỐNG THẮT LƯNG CHO NGƯỜI BỆNH TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THANH HOÁ NĂM 2020

Trịnh Văn Tâm<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hiến<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng (TVĐDCSTL) tại khoa phục hồi chức năng, bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hoá, theo quy trình quản lý điều trị TVĐDCSTL được xây dựng tại bệnh viện năm 2020.  
**Phương pháp:** Can thiệp thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước sau không có nhóm chứng. Với cỡ mẫu 300 người bệnh, được chọn thuận tiện trong thời gian nghiên cứu. Đánh giá một số chỉ tiêu lâm sàng kết quả điều trị sau 15 ngày và 30 ngày điều trị. Sử dụng phương pháp phỏng vấn trực tiếp và khám lâm sàng

để thu nhận thông tin từ người bệnh. **Kết quả:** Sau 15 và 30 ngày điều trị một số chỉ số lâm sàng của người bệnh được cải thiện rõ rệt. Tình trạng chung của người bệnh sau 30 ngày điều trị đạt kết quả điều trị rất tốt là 69,7%; kết quả tốt đạt 26,0%, kết quả trung bình 4,3%, không có kết quả điều trị kém. Với kết quả đạt được chúng tôi khuyến nghị có thể tiếp tục duy trì và mở rộng áp dụng quy trình quản lý điều trị TVĐDCSTL tại khoa phục hồi chức năng bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hoá.

**Từ khóa:** Thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng; Quy trình quản lý điều trị, Xoa bóp bấm huyệt.

## SUMMARY

### RESULTS OF IMPLEMENTING TREATMENT MANAGEMENT PROCEDURE FOR LUMBAR SPINAL DISC HERNIATION PATIENTS AT THANH HOA PROVINCE GENERAL HOSPITAL IN 2020

**Objective:** The study aims to evaluate the results of lumbar spinal disc herniation treatment at the

<sup>1</sup>Bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hoá.

<sup>2</sup>Viện Đào tạo Y học dự phòng và Y tế Công cộng, Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Văn Tâm

Email: tvtambvth@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.3.2021

Ngày duyệt bài: 12.3.2021