

vào tuổi bệnh nhân và tính chất u trong mô.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al.** Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2003;97(S10):2631-2642.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG.** *Clinical Gynecologic Oncology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2017.
- Nguyễn Thị Thủy Hà.** Phương pháp phẫu thuật u quái buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp Chí Y Dược Học.* 2022;61:77-82.
- Hắc Ngọc Hùng.** Nhận xét kết quả phẫu thuật khối u buồng trứng lành tính tại Bệnh viện Phụ sản Thanh Hóa trong năm 2010 và 2015. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2016.
- Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al.** Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2).
- Nguyễn Hải Linh.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp phẫu thuật các khối u buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 1-2012 đến tháng 12-2012. Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.

## ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA SUY TIM THEO KHUYẾN CÁO TRƯỚC XUẤT VIỆN TRÊN NGƯỜI BỆNH SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM

Nguyễn Vũ Đạt<sup>1,2</sup>, Nguyễn Văn Sĩ<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Suy tim là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong và nhập viện ở người bệnh tim mạch. Việc khởi trị nội khoa theo khuyến cáo (GDMT: Guideline-directed medical treatment) được khuyến khích thực hiện sớm trong giai đoạn trước xuất viện để tạo thuận lợi về tối ưu hoá liều thuốc khi điều trị ngoại trú và có thể giúp cải thiện dự hậu. **Mục tiêu:** Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định tỉ lệ chỉ định các thuốc điều trị suy tim trên người bệnh suy tim phân suất tổng máu giảm trong giai đoạn trước xuất viện. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 110 người bệnh suy tim phân suất tổng máu giảm chuẩn bị xuất viện tại khoa tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy. Đơn thuốc được ghi nhận ở thời điểm xuất viện. Sự phù hợp với khuyến cáo điều trị suy tim được đánh giá độc lập bởi một chuyên gia tim mạch dựa trên phác đồ điều trị suy tim của Bộ Y tế Việt Nam năm 2022. **Kết quả:** Tỉ lệ chỉ định trước xuất viện các thuốc điều trị suy tim giúp cải thiện tiên lượng bao gồm ACEi/ARB, ARNI, ức chế SGLT2, chẹn beta và kháng aldosterone lần lượt là: 60,9%, 20,9%, 74,5%, 52,7% và 79,1%. Tỉ lệ sử dụng lợi tiểu quai là 48,2%. **Kết luận:** Điều trị nội khoa suy tim theo khuyến cáo trên đối tượng suy tim phân suất tổng máu giảm cần được tối ưu hơn, đặc biệt ở các nhóm thuốc ARNI và chẹn beta.

**Từ khóa:** Suy tim phân suất tổng máu giảm, GDMT, điều trị trước xuất viện

### SUMMARY

#### PRE-DISCHARGE GUIDELINE-DIRECTED

<sup>1</sup>Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Sĩ

Email: si.nguyen.ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.4.2024

Ngày duyệt bài: 22.5.2024

### MEDICAL TREATMENT IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

**Introduction:** Heart failure is one of the leading causes of mortality and hospitalization in cardiovascular patients. The initiation of guideline-directed medical treatment (GDMT) is recommended early in the pre-discharge phase to facilitate optimal medication titration during outpatient management and potentially improve patient outcomes. **Objective:** To determine the rate of prescription of heart failure medications in patients having heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) during the pre-discharge phase. **Method:** A descriptive cross-sectional study was conducted on 110 heart failure patients with reduced ejection fraction discharged from cardiology department, Cho Ray Hospital. Medication prescriptions were recorded at the time of discharge. Adherence to heart failure treatment recommendations was independently assessed by a cardiologist based on the treatment guideline version 2022 of the Vietnamese Ministry of Health. **Results:** The rates of pre-discharge prescription of heart failure medications associated with improved prognosis, including ACEi/ARB, ARNI, SGLT2 inhibitors, beta blockers and aldosterone antagonists, were 60.9%, 20.9%, 74.5%, 52.7%, and 79.1%, respectively. The rate of loop diuretic use was 48.2%. **Conclusion:** GDMT in patients with HFrEF during the pre-discharge phase needs to be optimized, particularly ARNI and beta-blocker therapy. **Keywords:** HFrEF, GDMT, pre-discharge treatment

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong và nhập viện ở bệnh nhân tim mạch. Một nghiên cứu đời thực cho thấy tỉ lệ tử vong trong hai năm ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu thất trái giảm là 22,5% và khoảng 56,0% người bệnh tái nhập viện do suy tim trong 30 ngày kể từ khi có biến cố suy tim xảy ra.<sup>1</sup> Điều trị nội khoa theo khuyến cáo

(GDMT: Guideline-directed medical treatment) được chứng minh giúp giảm tử vong và tái nhập viện trên đối tượng suy tim phân suất tống máu giảm.<sup>2</sup> Việc khởi trị GDMT được khuyến thực hiện sớm trong giai đoạn trước xuất viện để tạo thuận lợi về tối ưu hoá liều thuốc khi điều trị ngoại trú và có thể giúp cải thiện dự hậu cho người bệnh.<sup>3</sup>

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

**2.1. Dân số nghiên cứu**

- Dân số mục tiêu: Người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm chuẩn bị xuất viện tại bệnh viện tuyến cuối.

- Dân số khảo sát: Người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm tại khoa tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy chuẩn bị xuất viện.

**2.2. Tiêu chuẩn chọn người bệnh**

- Tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu: Người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm từ 18 tuổi trở lên nhập viện vì suy tim, được điều trị ổn định và chuẩn bị cho xuất viện tại khoa tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

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

**2.4. Cỡ mẫu.** Cỡ mẫu được tính theo công thức  $N = 1,96.p.(1-p)/m^2$  với  $p = 0,21$  là tỉ lệ chỉ định ARNI theo nghiên cứu của tác giả Phạm Trương Mỹ Dung<sup>4</sup> và  $m$  được chọn là 0,06. Theo công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu là  $N = 91$ .

**2.5. Phương pháp chọn mẫu.** Chúng tôi áp dụng phương pháp lấy mẫu thuận tiện để chọn những người bệnh đủ tiêu chuẩn chọn mẫu và loại ra những người bệnh trong tiêu chuẩn loại trừ.

**2.6. Định nghĩa biến số**

- Suy tim phân suất tống máu giảm: Những người bệnh có biểu hiện lâm sàng phù hợp với suy tim và phân suất tống máu thất trái (EF)  $\leq 40\%$  đo trên siêu âm tim bằng phương pháp Simpson 2 bình diện.

- Nguyên nhân suy tim: Bao gồm bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh tim không do thiếu máu cục bộ, được 2 bác sĩ chuyên khoa tim mạch độc lập xác định và sau đó đạt đồng thuận dựa trên thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng.

- Điều trị nội khoa suy tim theo khuyến cáo: Đơn thuốc bao gồm loại thuốc được ghi nhận ở thời điểm xuất viện. Chúng tôi ghi nhận nội dung đơn thuốc xuất viện tương đồng cao với đơn thuốc nội viện ngày hôm trước. Sự phù hợp với khuyến cáo điều trị suy tim được đánh giá độc lập bởi một chuyên gia tim mạch dựa trên phác đồ điều trị của Bộ Y tế Việt Nam năm 2022.<sup>2</sup>

**2.7. Đo phân suất tống máu thất trái**

- Người thực hiện: các bác sĩ có chứng chỉ siêu âm tim tại khoa tim mạch bệnh viện Chợ Rẫy.

- Thiết bị: Máy siêu âm Vivid E95, GE Healthcare.

- Kỹ thuật đo: Đầu dò đặt ở mỏm tim hướng lên đáy tim, chọn mặt cắt 4 buồng từ mỏm ở hai thì tâm thu và tâm trương. Vẽ đường viền quanh bờ nội mạc thất trái. Máy sẽ tự động tính thể tích tâm thu, thể tích tâm trương và EF. Kết quả EF theo kỹ thuật 2 bình diện sẽ kết hợp thêm giá trị đo đặc như trên ở mặt cắt 2 buồng từ mỏm.

**2.8. Xử lý số liệu.** Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ %. Các biến số định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn hoặc trung vị-tứ phân vị đối với biến định lượng không có phân phối chuẩn.

**2.9. Đạo đức trong nghiên cứu khoa học.** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (số 830/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 3/11/2022).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Từ thời gian tháng 11/2022 đến tháng 8/2023, chúng tôi thu nhận 110 người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm nhập viện khoa tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy thỏa các tiêu chuẩn của nghiên cứu.

**3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (N=110)**

Nhân khẩu học	
Tuổi (năm)	61,9 $\pm$ 16,0
Nam giới	68 (61,8)
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 $\pm$ 2,6
Đặc điểm suy tim	
Phân độ chức năng	
- NYHA I	0 (0)
- NYHA II	92 (83,6)
- NYHA III	18 (16,4)
- NYHA IV	0 (0)
Nguyên nhân suy tim	
- Thiếu máu cục bộ	95 (86,3)
- Không do thiếu máu cục bộ	15 (13,6)
Tình trạng đồng mắc	
Tăng huyết áp	96 (87,3)
Đái tháo đường type 2	45 (40,9)
Rối loạn lipid máu	95 (86,3)
Bệnh thận mạn giai đoạn IV-V	10 (9,1)
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	3 (2,7)
Đột quỵ	6 (5,5)

<b>Kết quả cận lâm sàng</b>	
EF Simpson (%)	27,5 ± 7,8
HGB (g/dL)	12,1 ± 2,2
BUN (mg/dL)	25,7 ± 15,4
eGFR (mL/phút/1,73m <sup>2</sup> da)	63,0 ± 27,5
Natri máu (mEq/L)	136,3 ± 4,9
NT-proBNP (pg/mL)	1395(841-2619)

NYHA: New York Heart Association, HGB: Hemoglobin, BUN: Blood urea nitrogen, eGFR: estimated Glomerular filtration rate, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

**Nhận xét:** Nữ giới chiếm đa số. Hầu hết người bệnh có suy tim ở phân độ chức năng NYHA II. Ba bệnh đồng mắc thường gặp nhất là tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và đái tháo đường type 2.

### 3.2. Điều trị nội khoa suy tim

**Bảng 2. Tỷ lệ chỉ định thuốc điều trị suy tim trước khi xuất viện (N = 110)**

<b>ACEi/ARB</b>	67 (60,9)
<b>ARNI</b>	23 (20,9)
<b>Chẹn beta</b>	58 (52,7)
<b>Kháng aldosterone</b>	87 (79,1)
<b>Ức chế SGLT2</b>	82 (74,5)
<b>Lợi tiểu quai</b>	53 (48,2)

ARNI: Sacubitril/Valsartan, ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, SGLT2: Sodium glucose cotransporter 2.

**Nhận xét:** ARNI có tỷ lệ chỉ định thấp nhất và tiếp theo là nhóm chẹn beta. Lợi tiểu quai được sử dụng trên gần một nửa số người bệnh.

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 61,9, khá tương đồng với các tác giả cùng khảo sát đối tượng người bệnh suy tim Việt Nam.<sup>4</sup> Đối với những nghiên cứu khác tại châu Á, chúng tôi cũng ghi nhận lứa tuổi này cũng không có sự sai biệt quá nhiều nhưng lại trẻ hơn so với nghiên cứu Âu Mỹ.<sup>5,6</sup> Có thể giải thích điều này dựa trên vị trí địa lý, môi trường sống, sắc tộc cũng như trình độ chăm sóc y tế phát triển ở các nước Âu Mỹ có thể liên quan đến việc thời gian sống kéo dài hơn ở dân số suy tim. Với người bệnh suy tim, tuổi cao là yếu tố nguy cơ của tái nhập viện và tử vong. Trên người lớn tuổi, khả năng xuất hiện các bệnh đồng mắc tăng cao hơn so với nhóm trẻ hơn. Điều này dẫn đến khó khăn trong điều trị tối ưu hoá các thuốc cải thiện tiên lượng tử vong trong suy tim do có thể xuất hiện các chống chỉ định của thuốc. Ngoài ra, tình trạng suy giảm chức năng các cơ quan khiến cho việc chuyển hoá và thải trừ thuốc kém hơn dẫn

đến nhóm người này dễ xuất hiện tác dụng phụ của thuốc.

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 1,6/1. Điều này rất tương đồng với nghiên cứu của những tác giả trong nước và quốc tế.<sup>4,5</sup> Tác giả Santema từ đoàn hệ BIOSTAT-CHF có rút ra được kết luận, người bệnh suy tim nữ giới có lẽ cần liều ACEi, ARB và chẹn beta thấp hơn so với nam giới. Điều này được giải thích qua việc nữ giới có trọng lượng cơ thể thấp hơn, khối lượng mỡ cao hơn và thể tích tuần hoàn ít hơn so với nam giới, dẫn đến nồng độ các thuốc tan trong nước có nồng độ đỉnh trong máu cao hơn và thời gian tác dụng của các thuốc tan trong dầu kéo dài hơn. Ngoài ra, cung lượng tim ở phụ nữ thấp hơn khiến lưu lượng máu đến gan và thận thấp hơn so với nam giới kèm theo sự biểu lộ các cytochrome P450 isoenzyme khiến chuyển hoá thuốc chậm hơn và kéo dài nồng độ thuốc.<sup>6</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi chọn người bệnh tham gia nghiên cứu vào giai đoạn chuẩn bị xuất viện và ghi nhận tỷ lệ sử dụng thuốc cải thiện tiên lượng tử vong có tỷ lệ cao, đặc biệt là nhóm thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (RA: ACEi/ARB) và ARNI có tỷ lệ sử dụng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới.<sup>4,5</sup> Khi tách riêng nhóm ARNI, tỷ lệ còn khá khiêm tốn với chưa đến 1/5 số người tham gia được chỉ định và tác giả Phạm Trương Mỹ Dung cũng cho kết quả này trong nghiên cứu gần đây.<sup>4</sup> Thử nghiệm TRANSITION và PIONEER-HF cho thấy dùng ARNI trong giai đoạn nội viện giúp cải thiện chỉ số peptide lợi niệu natri, qua đó có thể kỳ vọng giảm tái nhập viện và tử vong.<sup>7,8</sup>

Nhóm ức chế SGLT2 được sử dụng với tỷ lệ khá cao trong khảo sát của chúng tôi. Trong các nghiên cứu tương tự chúng tôi tìm được, không có báo cáo về tỷ lệ sử dụng ức chế SGLT2. Điều này có thể lý giải được vì nhóm thuốc ức chế SGLT2 chỉ mới được đưa vào khuyến cáo điều trị suy tim phân suất tống máu giảm trong những năm gần đây. Thuốc ức chế SGLT2 cũng mang lại nhiều lợi ích trong giai đoạn suy tim cấp ổn định, thể hiện trong thử nghiệm lâm sàng EMPULSE.<sup>9</sup> Về phương diện thực hành, thuốc có sự dung nạp tốt vì không ảnh hưởng đến cơ bóp cơ tim cũng như còn có tác dụng lợi tiểu. Liều điều trị theo khuyến cáo là cố định khi so sánh với các nhóm thuốc cải thiện tiên lượng khác.<sup>2</sup> Vì vậy, việc chỉ định sớm ức chế SGLT2 trước khi xuất viện nên được khuyến khích thực hiện.

Chúng tôi ghi nhận việc sử dụng nhóm thuốc chẹn beta thấp hơn so với các nghiên cứu tương

tự.<sup>4</sup> Giai đoạn nội trú, ngay lúc ổn định suy tim là thời điểm thích hợp để khởi động điều trị nội khoa theo khuyến cáo. Với chẹn beta, việc khởi trị sớm trong thời gian này giúp tạo thuận lợi cho việc tối ưu hoá liều trong giai đoạn theo dõi ngoại trú.<sup>10</sup> Khoa tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy tập trung những trường hợp suy tim nặng cùng với lưu lượng người bệnh đông nên có thể ảnh hưởng đến việc khởi trị chẹn beta trong giai đoạn trước xuất viện.

Kháng aldosterone được khởi trị với tỉ lệ cao. Phương thức thực hành này có nhiều lợi ích trên lâm sàng. Kháng aldosterone giúp giảm tác dụng phụ hạ kali máu trong quá trình điều trị lợi tiểu nội viện. Thuốc này tương đối dễ kê đơn khởi trị do không ảnh hưởng đến cơ bóp cơ tim và chức năng thận như chẹn beta và ức chế hệ RA.<sup>2,3</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở thời điểm xuất viện có tỉ lệ sử dụng lợi tiểu quai furosemide ở mức độ trung bình (48,2%), thấp hơn so với các nghiên cứu tham chiếu khác.<sup>4</sup> Việc sử dụng lợi tiểu tương ứng với giai đoạn cần đạt "suy tim khô". Mục tiêu của điều trị lợi tiểu là nhằm đạt trạng thái cân bằng thể tích dịch với liều thấp nhất có thể. Liều lợi tiểu phải được điều chỉnh tùy thuộc theo nhu cầu của người bệnh và thay đổi theo thời gian. Ở một số trường hợp không triệu chứng sung huyết và đã cân bằng thể tích dịch, thuốc lợi tiểu có thể được xem xét tạm ngưng. Sử dụng quá mức lợi tiểu quai có thể ảnh hưởng đến huyết áp và/hoặc gây suy giảm chức năng thận dẫn đến khó khăn cho việc khởi trị/tăng liều các thuốc trụ cột trong điều trị suy tim.<sup>2</sup>

Điều trị nội khoa theo khuyến cáo đối với người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm trong giai đoạn trước xuất viện cần được tối ưu hoá. Các nhóm thuốc nên lưu tâm là ARNI và chẹn beta. Kết quả của chúng tôi có thể mang tính đại diện cho khoa tim mạch ở những bệnh viện tuyến cuối. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn có một số hạn chế nhất định bao gồm (1) chưa khảo sát chi tiết về liều lượng thuốc và (2) các yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định thuốc điều trị suy tim. Cần có những nghiên cứu tương tự thực hiện đa trung tâm và có cỡ mẫu phù hợp để làm sáng tỏ những hạn chế nói trên.

## V. KẾT LUẬN

Điều trị nội khoa theo khuyến cáo đối với người bệnh suy tim phân suất tống máu giảm trong giai đoạn trước xuất viện cần được tối ưu hoá. Tuy là thuốc kinh điển nhưng chẹn beta có tỉ lệ sử dụng còn thấp. Nhóm thuốc mới như ức chế SGLT2 lại có tỉ lệ chỉ định cao trong khi

ngược lại, ARNI có tỉ lệ sử dụng thấp nhất. Cần có sự quan tâm đúng mức và các biện pháp phù hợp để cải thiện những kết quả nói trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Butler J, Yang M, Manzi MA, et al.** Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* Mar 5 2019; 73(8): 935-944. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049
2. **Bộ Y tế Việt Nam.** Quyết định 1857/QĐ-BYT ngày 05/07/2022 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn". <https://kcb.vn/phac-do/quyet-dinh-1857-qd-byt-ngay-05-07-2022-ve-viec-ban-hanh-tai-lieu-chuyen-mon-huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-suy-tim-cap.html>
3. **Metra M, Adamo M, Tomasoni D, et al.** Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jul;25(7):1115-1131. doi: 10.1002/ejhf.2888.
4. **Phạm Trương Mỹ Dung.** Khảo sát sự tối ưu điều trị suy tim mạn theo đồng thuận trường môn tim Hoa Kỳ 2021 tại bệnh viện Nhân dân Gia Định. Luận văn chuyên khoa cấp 2. 2022.
5. **Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, et al.** Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol.* Nov 15 2016; 223:163-167. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.256
6. **Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al.** A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* Jun 2016;18(6):716-26. doi:10.1002/ejhf.531
7. **Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al.** Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* Aug 2019; 21(8):998-1007. doi: 10.1002/ejhf.1498
8. **Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.** Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* Feb 7 2019; 380(6): 539-548. doi:10.1056/NEJMoa1812851
9. **Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al.** Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation.* Jul 26 2022; 146(4): 279-288. doi: 10.1161/circulationaha.122.059725
10. **Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, et al.** 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* Feb 16 2021; 77(6): 772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022

# PHÁT HIỆN GEN SINH $\beta$ -LACTAMASE Ở NHỮNG CHỦNG PSEUDOMONAS AERUGINOSA KHÔNG CÓ KIỂU HÌNH ĐỀ KHÁNG

Lưu Thị Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Văn An<sup>2,3</sup>, Lê Nguyễn Minh Hoa<sup>4</sup>, Chu Dũng Sĩ<sup>1,5</sup>, Lê Thị Trang Nhung<sup>6</sup>, Lê Hạ Long Hải<sup>6,7</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) là nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm trùng phức tạp ở hầu hết các nơi trên thế giới. Cơ chế thiết yếu giúp vi khuẩn này đề kháng lại các kháng sinh thuộc nhóm  $\beta$ -lactam chính là do chúng có thể sản xuất  $\beta$ -lactamase phổ rộng- Extended spectrum beta-lactamase (ESBL). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kỹ thuật Real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) đa môi được sử dụng để xác định các gen sinh ESBL cụ thể trong 24 chủng *P. aeruginosa* không kháng lại kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam. **Kết quả:** Trong số 24 chủng *P. aeruginosa* được thử nghiệm, 17 chủng (70,8%) được xác định là mang gen ESBL. Trong các chủng mang gen sinh ESBL, gen CTX-M là gen phổ biến nhất (82,4%), sau đó là gen TEM (35,3%) và gen SHV (5,9%). Các chủng mang một gen hoặc 2 gen kết hợp. **Kết luận:** Kết quả của nghiên cứu cho thấy sự phổ biến của ESBL trong số các chủng *P. aeruginosa* phân lập lâm sàng. Do đó chúng ta cần thực hiện các biện pháp theo dõi thích hợp để kiểm soát nhiễm trùng và sử dụng thuốc kháng sinh thích hợp trong môi trường y tế. **Từ khóa:** *Pseudomonas aeruginosa*, gen ESBL, Real-time PCR.

## SUMMARY

### DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM $\beta$ -LACTAMASE GENES IN PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATES WITH PHENOTYPIC NON-RESISTANT PROFILE

**Objectives:** *Pseudomonas aeruginosa* is a leading cause of infections in most parts of the world. The production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) is an essential mechanism of  $\beta$ -lactam resistance in the bacterium. **Methods:** In this cross-sectional study, 24 *P. aeruginosa* strains displaying non-resistance to the tested antibiotics were examined. Multiplex Real-time PCR was employed to identify ESBL genes within these strains. **Results:** Of

the 24 *Pseudomonas aeruginosa* isolates with a phenotypic non-resistant profile, 17 (70.8%) isolates were found to contain ESBL genes. Among these ESBL-positive isolates, the bla<sub>CTX-M</sub> (82.4%) was the most common gene, followed by bla<sub>TEM</sub> (35.3%), and bla<sub>SHV</sub> (23.5%), either alone or in combination.

**Conclusion:** The results of this study showed the notable prevalence of ESBL genes among the clinical isolates of *P. aeruginosa*, indicating the urgency for the implementation of appropriate follow-up measures for infection control and proper administration of antimicrobial agents in medical settings. **Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL gene, Real-time PCR.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Pseudomonas aeruginosa* đã, đang và sẽ tiếp tục là một trong những vi khuẩn được báo cáo là mầm bệnh phổ biến ở nhiều khu vực [5]. Tại Việt Nam, theo báo cáo năm 2020 của Bộ Y Tế, *P. aeruginosa* là một trong năm loài vi khuẩn phổ biến nhất được phân lập từ tất cả các nguồn bệnh phẩm [1]. Vi khuẩn này không chỉ là một trong những căn nguyên gây nhiễm trùng phổ biến mà còn được biết đến bởi khả năng đề kháng đa dạng với nhiều loại kháng sinh. Nổi bật trong số đó phải kể đến *P. aeruginosa* đề kháng với  $\beta$ -lactam phổ rộng do sinh enzym  $\beta$ -lactamase (Extended spectrum beta-lactamase - ESBL). ESBL là các  $\beta$ -lactamase serine, chúng có khả năng thủy phân các kháng sinh  $\beta$ -lactam phổ rộng và bị ức chế bởi các chất ức chế  $\beta$ -lactamase, đặc biệt là clavulanate. Các gen mã hóa sinh enzyme này rất đa dạng về bản chất và có thể được nhóm thành nhiều họ. Trong số các đó, các gen TEM, SHV, CTX là các gen phổ biến đã được xác định. Mặt khác, các gen sinh ESBL kể trên đã được xác định có thể di truyền qua trung gian plasmid, do đó chúng không chỉ được di truyền theo chiều dọc cho các thế hệ mà còn có thể truyền ngang cho các vi khuẩn khác [7]. Điều này đã làm gia tăng nhanh chóng tốc độ lan truyền gen kháng thuốc trong quần thể vi khuẩn. Một nghiên cứu tại Ghana cho thấy gen sinh ESBL được phát hiện ở 84,2% các chủng *P. aeruginosa*. Gần 88,0% chủng *P. aeruginosa* lâm sàng và 80,9% chủng *P. aeruginosa* phân lập trong môi trường tạo ra ESBL, cho thấy mức độ phổ biến cao của các enzym này ở cả chủng phân lập lâm sàng và môi trường. Tuy nhiên trong nghiên cứu này cũng chỉ ra mặc dù gen

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng- Vĩnh Bảo

<sup>2</sup>Học viện Quân Y

<sup>3</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>4</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung Ương

<sup>5</sup>Học viện Y dược Cổ truyền Việt Nam

<sup>6</sup>Bệnh viện Đa liễu Trung ương

<sup>7</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hạ Long Hải

Email: lehalonghai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.4.2024

Ngày duyệt bài: 23.5.2024