

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG SỬ DỤNG FOSFOMYCIN ĐƯỜNG TĨNH MẠCH TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT GIAI ĐOẠN 2019-2021

Bùi Thị Thảo Vân¹, Trần Quỳnh Như², Nguyễn Trúc Ý Nhi²,
Nguyễn Thanh Hải², Võ Duy Thông^{1,3}, Trần Thị Phương Mai²,
Phạm Thị Thu Hiền², Nguyễn Phương Dung², Nguyễn Thị Yên²,
Nguyễn Thị Hoa², Nguyễn Thị Ngọc Thuý², Bùi Thị Hương Quỳnh^{1,2}

TÓM TẮT

Mở đầu: Nhiễm khuẩn liên quan đến các vi khuẩn đa đề kháng đang là một thách thức lớn trong điều trị. Fosfomycin đường tĩnh mạch là một trong số các kháng sinh dự trữ dùng để điều trị vi khuẩn Gram âm và Gram dương kháng thuốc.

Mục tiêu: Khảo sát tình hình sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch tại bệnh viện Thống Nhất (BVTN).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 234 bệnh nhân (BN) sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2021 tại BVTN. Các thông số khảo sát bao gồm kết quả vi sinh, tình hình sử dụng fosfomycin và tính hợp lý chung của việc sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch. Tính hợp lý của fosfomycin được đánh giá dựa trên các hướng dẫn hiện hành.

Kết quả: *Klebsiella pneumoniae* (25%) và *Acinetobacter baumannii* (12,4%) là 2 tác nhân được phân lập nhiều nhất trên những BN sử dụng

fosfomycin đường tĩnh mạch. Trung vị thời gian sử dụng fosfomycin là 8 (5-11) ngày. Chỉ định chính của fosfomycin đường tĩnh mạch là nhiễm khuẩn hô hấp (47%) và nhiễm khuẩn huyết (41%). Đa số (81,2%) BN được sử dụng chế độ liều 12 g/ngày. Phác đồ phối hợp fosfomycin với 2 kháng sinh khác chiếm tỷ lệ cao nhất 59,4%. Tính hợp lý chung về sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch qua các năm 2019, 2020 và 2021 lần lượt là 51,1%, 70,0% và 60,8% ($p = 0,440$).

Kết luận: Tỷ lệ hợp lý trong sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch ở mức trung bình. Cần thiết phải tăng cường hoạt động quản lý sử dụng kháng sinh fosfomycin tại bệnh viện.

Từ khóa: Fosfomycin, vi khuẩn, tính hợp lý

SUMMARY

INVESTIGATION OF INTRAVENOUS FOSFOMYCIN USE AT THONG NHAT HOSPITAL FROM 2019 TO 2021

Introduction: The emergence of multidrug-resistant creates a big problem for treatment of infections. Intravenous fosfomycin is one of the last-resort antibiotics used to treat resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Objectives: To investigate the use of intravenous fosfomycin at Thong Nhat hospital.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted on 234 patients indicated with intravenous fosfomycin at Thong Nhat hospital from January 2019 to December 2021. Data including microbiogram results, the usage

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Thống Nhất

³Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Hương Quỳnh

SĐT: 0912261353

Email: bthquynh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 6/2/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/2/2023

Ngày duyệt bài: 1/6/2023

pattern, and appropriateness of fosfomycin usage were analysed. The appropriateness of fosfomycin usage was assessed based on current guidelines.

Results: *Klebsiella pneumoniae* (25%) and *Acinetobacter baumannii* (12.4%) were the two most common isolated pathogens in patients. The median duration of fosfomycin used was 8 (5-11) days. Intravenous fosfomycin was mainly indicated for patients with respiratory infections (47%) and sepsis (41%). Most patients (82.1%) used the daily dose of 12g. The combination therapy between two other antibiotics and fosfomycin was 59.4%. The overall appropriate rate of intravenous fosfomycin indication in 2019, 2020 and 2021 were 51.1%, 70.0%, and 60.8%, respectively ($p = 0.440$).

Conclusions: The appropriateness of intravenous fosfomycin used was at the medium level. It is necessary to strengthen the antimicrobial stewardship program to control the use of fosfomycin at the hospital.

Keywords: Fosfomycin, bacteria, appropriateness

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Fosfomycin là một kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng nhóm phosphonic, được phát hiện sớm vào năm 1969⁽¹⁾. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Bộ Y Tế Việt Nam, fosfomycin đường tĩnh mạch được đưa vào danh sách kháng sinh dự trữ, sử dụng trong trường hợp các kháng sinh đầu tay không đạt hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn hoặc BN nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc^(2,3). Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát tình hình sử dụng fosfomycin tại Bệnh viện Thống Nhất giai đoạn năm 2019 - 2021 và làm cơ sở để theo dõi, đánh giá hiệu quả của công tác quản lý, sử dụng fosfomycin tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Tiêu chuẩn lựa chọn

Hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN đủ 18 tuổi trở lên được chỉ định sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch tại Bệnh viện Thống Nhất từ 1/1/2019 đến 31/12/2021.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch ít hơn 72 giờ.
- BN chuyển viện, trốn viện vì nguyên nhân không liên quan tới y khoa.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Tất cả các BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ. Nếu BN nhập viện nhiều đợt trong thời gian nghiên cứu và có chỉ định fosfomycin đường tĩnh mạch thì chỉ xét lần chỉ định fosfomycin đầu tiên.

Các tiêu chí khảo sát

Tiến hành thu thập thông tin về:

- Đặc điểm BN: Tuổi, nhóm tuổi, giới tính, độ lọc cầu thận ước tính (eGFR), phân bậc eGFR, độ thanh thải creatinin, khoa điều trị, nguồn gốc nhiễm khuẩn, số nhóm bệnh mắc kèm, loại nhóm bệnh mắc kèm, có ít nhất 1 phẫu thuật/thủ thuật xâm lấn, loại phẫu thuật/thủ thuật xâm lấn, nhập viện 90 ngày gần đây, kháng sinh đường tĩnh mạch 90 ngày gần đây.

- Đặc điểm vi sinh: BN được cấy bệnh phẩm trước chỉ định fosfomycin, kết quả vi sinh, mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với fosfomycin.

- Đặc điểm sử dụng fosfomycin: thời gian sử dụng fosfomycin, chỉ định, liều dùng, phác đồ sử dụng fosfomycin, kháng sinh phối hợp, tính hợp lý sử dụng fosfomycin

- Tiêu chí đánh giá tính hợp lý trong sử dụng fosfomycin:

• Hợp lý về chỉ định: Fosfomycin được đánh giá là hợp lý về chỉ định nếu tuân thủ theo tất cả các điều kiện sau: Là lựa chọn thay thế sau khi đã sử dụng kháng sinh đầu tay khác trên các BN không có hoặc ít nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa đề kháng (đối với BN có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa đề kháng thì có thể là lựa chọn ban đầu hoặc thay thế), được sử dụng phối hợp với các kháng sinh khác, có ít nhất một trong các chỉ định theo hướng dẫn của EMA⁽⁴⁾; Health Canada⁽⁵⁾, Sanford guide 2020⁽⁶⁾.

• Hợp lý về liều dùng: Liều dùng được đánh giá là hợp lý khi BN được sử dụng liều (cho người lớn) phù hợp theo các khuyến cáo, hướng dẫn điều trị của EMA⁽⁴⁾; Health Canada⁽⁵⁾, Sanford guide 2020⁽⁶⁾.

• Hợp lý chung: Được định nghĩa là khi BN được sử dụng fosfomycin hợp lý cả chỉ định và liều dùng.

Phương pháp thống kê

Sử dụng thống kê mô tả để trình bày dữ

liệu. Các phép kiểm thống kê được thực hiện với phần mềm thống kê SPSS version 22.0. Xác định tần số, tỷ lệ phần trăm, số trung bình: sử dụng phân tích thống kê mô tả. So sánh các tỷ lệ phần trăm (%) sử dụng phép kiểm chi bình phương (Chi square) hoặc phép kiểm Fisher (Fisher's exact test) khi so sánh 2 nhóm độc lập và dùng phép kiểm Chi bình phương (Chi square) khi so sánh 3 nhóm độc lập. So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm độc lập sử dụng phép kiểm t-test nếu phân phối chuẩn hoặc Mann-Whitney test với phân phối không chuẩn. So sánh 3 nhóm độc lập: One-way ANOVA đối với phân phối chuẩn hoặc Kruskal-Wallis đối với phân phối không chuẩn. Các kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Thống Nhất (Số 55/2021/BVTN-HĐYĐ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm của dân số nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 234)

Đặc điểm BN		Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
Tuổi (trung vị; khoảng tứ phân vị)		73 (61-83)	79 (65-86)	73 (63-85)	0,156
Nhóm tuổi, n (%)	≥ 65 tuổi	32 (68,1)	62 (68,9)	75 (77,3)	0,34
	< 65 tuổi	15 (31,9)	28 (31,1)	22 (22,7)	
Giới tính, n (%)	Nam	28 (59,6)	52 (57,8)	58 (59,8)	0,957
	Nữ	19 (40,4)	38 (42,2)	39 (40,2)	
Độ lọc cầu thận ước tính (eGFR)	Trung bình ± độ lệch chuẩn	51,0 (26,1-78,3)	54,1 (31,0-86,4)	44,9 (21,0-68,6)	0,091
phân bậc eGFR, n (%)	> 60 ml/phút/1,73 m ²	20 (42,6)	42 (46,7)	31 (32,0)	0,110
	≤ 60 ml/phút/1,73 m ²	27 (57,4)	48 (53,3)	66 (68,0)	
Độ thanh thải creatinin		43,0 (23,0-	47,0 (31,0-	40,0 (27,0-	0,391

mL/phút, n (%)		55,8)	83,0)	76,5)	
Khoa điều trị, n (%)	Hồi sức tích cực	36 (76,6)	65 (72,2)	64 (66,0)	0,847
	Khác ^a	11 (23,4)	35 (27,8)	33 (34,0)	
Nguồn gốc nhiễm khuẩn, n (%)	Nhiễm khuẩn bệnh viện	16 (34,1)	36 (40,0)	42 (43,3)	0,467
	Nhiễm khuẩn cộng đồng	28 (59,5)	52 (57,8)	51 (52,6)	
	Khác ^a	3 (6,4)	2 (2,2)	4 (4,1)	
Số nhóm bệnh mắc kèm, n (%)	< 2 bệnh	14 (29,8)	32 (35,6)	31 (32,0)	0,766
	≥ 2 bệnh	33 (70,2)	58 (64,4)	66 (68,0)	
Loại nhóm bệnh mắc kèm, n(%)	Tim mạch	29 (63,0)	66 (73,3)	66 (68,0)	0,450
	Tiêu hóa	5 (11,1)	5 (5,6)	8 (8,2)	0,509
	Hô hấp	3 (6,4)	8 (9,1)	12 (15,7)	0,303
	Nội tiết, đái tháo đường	21 (45,7)	31 (34,4)	41 (42,3)	0,372
	Cơ xương khớp	0 (0,0)	2 (2,2)	4 (4,1)	0,335
	Thận, tiết niệu	11 (23,9)	27 (30,0)	23 (23,7)	0,575
	Thần kinh	13 (28,3)	23 (25,6)	29 (29,9)	0,802
	Ung bướu	0 (0,0)	2 (2,2)	5 (5,2)	0,207
Có ít nhất 1 phẫu thuật/thủ thuật xâm lấn, n (%)		45 (95,7)	75 (83,3)	91 (93,8)	0.02
Loại phẫu thuật/thủ thuật xâm lấn, n (%)	Đặt nội khí quản	25 (53,2)	64 (71,1)	56 (57,7)	0,02
	Mở khí quản	9 (19,1)	18 (20,2)	17 (17,5)	0,065
	Catheter tĩnh mạch trung tâm	15 (31,9)	38 (42,2)	33 (34,0)	0,909
	Catheter tĩnh mạch đùi	12 (25,5)	16 (17,8)	14 (14,4)	0,379
	Catheter tĩnh mạch cảnh	1 (2,1)	3 (3,3)	4 (4,1)	0,266
	Lọc thận	16 (34,0)	24 (26,7)	24 (24,7)	0,825
	Sonde dạ dày	17 (36,2)	32 (35,6)	43 (44,3)	0,493
	Sonde tiểu lưu	18 (38,3)	29 (32,2)	31 (32,0)	0,417
Nhập viện 90 ngày gần đây, n (%)	Có	16 (34,0)	25 (27,8)	20 (20,6)	0,204
	Không	31 (66,0)	65 (72,2)	77 (79,4)	
Có dùng kháng sinh đường tĩnh mạch 90 ngày gần đây, n (%)	Có	8 (17,0)	11 (12,2)	9 (9,3)	0,404
	Không	39 (83,0)	79 (87,8)	88 (90,7)	

Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu

Tỷ lệ BN trong mẫu nghiên cứu được cấy bệnh phẩm trước chỉ định fosfomycin là 153/234 (65,4%). Tỷ lệ mẫu cấy dương tính ghi nhận là 260/399 (65,2%) và tỷ lệ BN xác định được vi khuẩn gây bệnh trước khi chỉ định fosfomycin là 79 (32,5%). Một số đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu qua các năm được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Một số đặc điểm vi sinh trong mẫu nghiên cứu (n = 234)

Tiêu chí	Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
BN cấy mẫu bệnh phẩm, n (%)	30 (63,8)	61 (67,8)	62 (63,9)	0,831
Tỷ lệ cấy dương tính trên số mẫu bệnh phẩm, n (%)	65 (55,1)	114 (79,2)	81 (59,1)	0,534
BN xác định được tác nhân gây bệnh trước khi chỉ định fosfomycin, n (%)	16 (34,0)	32 (36,4)	31 (34,1)	0,934

Trong số các mẫu cấy dương tính, *Klebsiella pneumoniae* và *Acinetobacter baumannii* là 2 vi khuẩn được phân lập nhiều nhất (25% và 14,2%). Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* sinh ESBL ghi nhận được trong mẫu nghiên cứu là

50,2%, *Staphylococcus spp.* đề kháng methicillin là 71,0%.

Tỷ lệ BN được thử độ nhạy cảm với fosfomycin là 12/234 (5,1%) và được thực hiện trên BN giai đoạn năm 2019. Tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm với fosfomycin được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3: Tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn với fosfomycin

Tên vi khuẩn	Số mẫu được thử độ nhạy cảm với fosfomycin (n = 12)	Kháng với fosfomycin
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2/3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2/2
<i>Escherichia coli</i>	3	0/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0/1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0/1

Đặc điểm sử dụng fosfomycin

Thời gian sử dụng fosfomycin trung vị là 8 (5 - 11) ngày. Chỉ định chính của fosfomycin bao gồm nhiễm khuẩn đường hô

hấp chiếm 110/234 (47%), nhiễm khuẩn huyết chiếm 96/234 (41%). Phân bố các loại nhiễm khuẩn tại thời điểm chỉ định fosfomycin được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4: Chỉ định fosfomycin trong mẫu nghiên cứu (n = 234)

Chỉ định	Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
	Tần số (tỷ lệ %)			
Viêm tủy xương	2 (4,3)	1 (1,1)	2 (2,1)	0,918
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp	0 (0,0)	4 (4,4)	2 (2,1)	
Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện	8 (17,0)	23 (25,6)	25 (25,8)	
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	1 (2,1)	1 (1,1)	2 (2,1)	
Nhiễm khuẩn da mô mềm có biến chứng	1 (2,1)	4 (4,4)	3 (3,1)	
Nhiễm khuẩn huyết	20 (42,6)	36 (40)	40 (41,2)	
Viêm phổi cộng đồng	13 (27,7)	20 (22,2)	21 (21,6)	
Khác	2 (4,3)	1 (1,1)	2 (2,1)	

Trong số 234 hồ sơ bệnh án, liều dùng fosfomycin liều 4 g mỗi 8 giờ chiếm 82,1%. Chế độ liều cao nhất và thấp nhất được ghi nhận trong mẫu nghiên cứu lần lượt là 16 g/ngày và 2 g/ngày. Các chế độ liều dùng fosfomycin khác nhau được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5: Các chế độ liều dùng của fosfomycin trong mẫu nghiên cứu (n = 234)

Liều dùng	Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
	Tần suất (tỷ lệ %)			
12-16 g/ngày	42 (89,4)	75 (83,3)	76 (78,4)	0,567
16 g/ngày	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	
12 g/ngày	42 (89,4)	74 (82,2)	76 (78,4)	
6-8 g/ngày	0 (0,0)	7 (7,8)	11 (11,3)	
8 g/ngày	0 (0,0)	4 (4,4)	9 (9,3)	
6 g/ngày	0 (0,0)	3 (3,3)	2 (2,1)	
2-4 g/ngày	5 (10,6)	7 (7,8)	9 (9,3)	
4 g/ngày	3 (6,4)	5 (5,6)	5 (5,2)	
3 g/ngày	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	
2 g/ngày	2 (4,3)	1 (1,1)	4 (4,1)	
2 g mỗi 48h	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,0)	

Fosfomycin được chỉ định trong phác đồ thay thế và phác đồ ban đầu lần lượt là 62,4% và 37,6%. Số lượng các kháng sinh phối hợp với fosfomycin trong phác đồ dao động từ 1-4 thuốc, trong đó, việc sử dụng

phối hợp fosfomycin với hai kháng sinh khác chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,4%. Các kháng sinh, nhóm kháng sinh thường được phối hợp với fosfomycin được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6: Các kháng sinh thường được phối hợp với fosfomycin (n = 234)

Kháng sinh phối hợp cùng fosfomycin đường tĩnh mạch	Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
	Tần số (tỷ lệ %)			
Carbapenem	19 (40,4)	27 (30,0)	26 (26,8)	0,256
Colistin	16 (34,0)	32 (35,6)	32 (33,0)	0,934
Linezolid	21 (44,7)	39 (43,3)	44 (45,4)	0,961
Teicoplanin	8 (17,0)	13 (14,4)	10 (10,3)	0,491
Quinolon	7 (14,9)	17 (18,9)	17 (17,5)	0,843
Cephalosporin thế hệ III, IV	10 (21,3)	19 (21,1)	23 (23,7)	0,899
Aminoglycosid	8 (17,0)	14 (15,6)	10 (10,3)	0,439
Các kháng sinh khác	7 (14,9)	12 (13,3)	17 (17,5)	0,726

Tính hợp lý fosfomycin tại Bệnh viện Thống Nhất giai đoạn 2019 - 2021

Tỷ lệ hợp lý chung của fosfomycin đường tĩnh mạch ở năm 2019, 2020 và 2021 lần lượt là 24/47 (51,1%); 63/90 (70,0%) và 59/97 (60,8%), $p = 0,087$. Trong các tiêu chí về tính hợp lý của fosfomycin đường tĩnh

mạch (bao gồm tính hợp lý về chỉ định, hợp lý về liều dùng và tính hợp lý chung), tiêu chí tính hợp lý về liều dùng được tuân thủ tốt nhất (80,0-90,8%). Tính hợp lý sử dụng fosfomycin tại Bệnh viện Thống nhất qua các năm được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7: Các tiêu chí về tính hợp lý sử dụng fosfomycin ở các năm (n = 234)

Tiêu chí	Năm 2019 (n = 47)	Năm 2020 (n = 90)	Năm 2021 (n = 97)	Giá trị p
	Tần số (tỷ lệ %)			
Hợp lý về chỉ định	30 (63,8)	66 (73,3)	65 (67,0)	p = 0,046; p12 = 0,046
Hợp lý về liều dùng	24 (80,0)	63 (95,5)	59 (90,8)	p = 0,126; p12 = 0,025
Hợp lý chung	24 (51,1)	63 (70,0)	59 (60,8)	p = 0,087; p12 = 0,029

Một số lý do không hợp lý của fosfomycin đường tĩnh mạch bao gồm sử dụng fosfomycin làm kháng sinh kinh nghiệm ban đầu ở BN không có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa đề kháng, BN không có chẩn đoán nhiễm khuẩn, chế độ liều dùng chưa hợp lý theo chức năng, đối kháng sinh sang fosfomycin chưa rõ lý do.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ BN xác định được tác nhân gây bệnh trước khi sử dụng fosfomycin trong nghiên cứu là 79 (32,5%). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Putensen C. và cộng sự (2019) là 71,8%⁽⁷⁾. *Klebsiella pneumoniae* và *Acinetobacter baumannii* là các vi khuẩn được phân lập nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu (25% và 14,2%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Hương Giang và cộng sự (2022) tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai là *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae* (28,2% và 19,7%)⁽⁸⁾. *Klebsiella pneumoniae* và *Acinetobacter baumannii* hiện nay được xem là các tác nhân phổ biến gây nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến, đặc biệt đây là những vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng cao với các kháng sinh. Do đó, BN nhiễm những vi khuẩn này là đối tượng cần phải sử dụng những kháng sinh dự trữ như fosfomycin.

Các BN trong mẫu nghiên cứu có số ngày điều trị trung bình với fosfomycin là 8 (5-11) ngày, kết quả này thấp hơn so với

nghiên cứu của Putensen C. và cộng sự (2019) là $12 \pm 8,6$ ngày⁽⁷⁾. Hiện nay chưa có khuyến cáo cụ thể về số ngày sử dụng fosfomycin trong điều trị nhiễm khuẩn, do đó, thời gian sử dụng fosfomycin được căn cứ dựa trên mức độ nặng, đáp ứng lâm sàng, cận lâm sàng về nhiễm khuẩn của BN. Nghiên cứu cho thấy fosfomycin được chỉ định nhiều nhất trong nhiễm khuẩn hô hấp (47%), nhiễm khuẩn huyết (41%) và không ghi nhận chỉ định fosfomycin cho các trường hợp nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương là nhiều nhất (21,5%)⁽⁷⁾. Điều này có thể do sự khác biệt về mô hình bệnh nhiễm khuẩn giữa các bệnh viện nghiên cứu. Liều dùng fosfomycin 12 g/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất và tương đồng với nghiên cứu của Dinh A. và cộng sự (2012) với hầu hết liều fosfomycin là 3g, 3-4 lần/ngày⁽⁹⁾ và tương đồng với nghiên cứu của Putensen C. và cộng sự (2019) là $13,7 \pm 3,5$ g liều trung bình hàng ngày⁽⁷⁾.

Tính hợp lý về chỉ định fosfomycin tăng từ 63,8% (năm 2019) đến 73,3% (năm 2020) và giảm nhẹ (năm 2021) với 67,0%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Năm 2019, tính không hợp lý về chỉ định được ghi nhận nhiều nhất là việc fosfomycin được chỉ định trên BN khi chưa sử dụng phác đồ kinh nghiệm ưu tiên và chưa cân nhắc về các yếu tố nguy cơ mắc vi khuẩn đa kháng. Việc tăng tính hợp lý về chỉ định sau khi có sự can thiệp của ban quản lý sử dụng kháng sinh được xem là tương đồng với nghiên cứu của

Đặng Thị Lan Anh và cộng sự (2019). Tuy nhiên, mức độ hợp lý về chỉ định của nghiên cứu chúng tôi không có sự tăng cao rõ rệt như nghiên cứu của Đặng Thị Lan Anh, từ 18,3% tăng đến 86,4% ($p < 0,001$)⁽¹⁰⁾. Tính hợp lý về liều dùng đã có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê sau năm 2019 từ mức hợp lý 80% lên 95,5% vào năm 2020 ($p_{12} = 0,025$). Tuy nhiên, tỷ lệ này giảm nhẹ vào năm 2021 (90,8%) và khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{23} = 0,324$) giảm nhẹ ở 2021 (90,8%) và khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{23} = 0,324$). Điều này có thể được giải thích dựa trên tình hình dịch bệnh COVID-19 diễn ra vào phức tạp vào năm 2021, nguồn nhân lực được lâm sàng được tập trung tham gia các hoạt động chống dịch khác nên dẫn đến việc giám sát, quản lý sử dụng kháng sinh ít chặt chẽ hơn.

Nhìn chung, cải thiện về tính hợp lý trong việc sử dụng fosfomycin thể hiện không quá rõ rệt qua các năm khảo sát. Tuy nhiên, sự thay đổi từng bước trong các năm phần nào cho thấy được bước đầu vai trò của ban quản lý sử dụng kháng sinh Bệnh viện Thống Nhất.

V. KẾT LUẬN

Tính hợp lý chung trong việc sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch tại Bệnh viện Thống Nhất ở mức trung bình. Do đó, cần tăng cường công tác quản lý sử dụng fosfomycin nhằm tối ưu hoá hiệu quả điều trị, hạn chế và ngăn ngừa sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn đề kháng fosfomycin.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn khoa Dược, Phòng Kế hoạch tổng hợp, kho lưu trữ hồ sơ bệnh án, Phòng công nghệ thông tin

Bệnh viện Thống Nhất đã hỗ trợ việc thu thập số dữ liệu cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB.** (2017), "Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature", Clin Microbiol Infect, 23(6), 363-372.
2. **Bộ Y tế** (2020), Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.
3. **World Health Organization** (2017), The Selection and Use of Essential Medicines.
4. **European Medicines Agency** (2021), Fosfomycin-containing medicinal products.
5. **Health Canada** (2021), Drug Product Database, IVOZFO.
6. **Sanford Guide Antimicrobial Stewardship** (2020), Fosfomycin IV.
7. **Putensen C, Ellger B, Sakka SG, et al.** (2019), "Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries", Infection, 47(5):827-836.
8. **Bùi Thị Hương Giang, Nguyễn Đức Quỳnh.** (2022), "Đặc điểm kháng kháng sinh và các yếu tố nguy cơ tử vong của nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai". Tạp chí Y học Việt Nam, 515.1.
9. **Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L,** (2012), "Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria", Scandinavian journal of infectious diseases, 44(3):182-189.
10. **Đặng Thị Lan Anh,** (2019), "Đánh giá hiệu quả can thiệp tăng cường sử dụng hợp lý Fosfomycin đường tĩnh mạch tại Bệnh viện Thanh Nhàn", Trung tâm DI & ADR quốc gia.