



BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG
HAIPHONG INTERNATIONAL HOSPITAL

TẠP CHÍ DƯỢC LÂM SÀNG ĐA KHOA QUỐC TẾ Số thứ 2

Haiphong International Hospital/No.2, November 2020

Tối ưu hóa sử dụng kháng sinh – Dược lý di truyền trong cá thể hóa điều trị



TỜ DƯỢC LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG
Địa chỉ: 124 Nguyễn Đức Cảnh, Cát Dài, Q Lê Chân, Hải Phòng

TẠP CHÍ

DƯỢC LÂM SÀNG ĐA KHOA QUỐC TẾ

Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng

(Lưu hành nội bộ)

Chủ biên

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hồi

TS. BS. Nguyễn Thị Thu Phương

Cố vấn

PGS. TS. Nguyễn Văn Hùng

GS. Joseph S. Bertino Jr.

Ban biên tập

TS.DS. Trần Thị Ngân

DS. Trần Văn Anh

DS. Nguyễn Thị Diệu

Địa chỉ: Số 124 Nguyễn Đức Cảnh, Cát Dài, Lê Chân, Hải Phòng

SĐT: 0225 3955 888

Website: <https://hnh.vn/>

LỜI GIỚI THIỆU

Kính chào quý đồng nghiệp và các bạn đọc!

Với sự phát triển nhanh chóng của khoa học y tế, những thập kỷ gần đây đã chứng kiến sự ra đời hàng loạt các kỹ thuật, phác đồ và thuốc mới đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe ngày càng cao của người dân. Sự phát triển này cũng dẫn tới đòi hỏi tất yếu là năng lực chuyên môn của bác sĩ, dược sĩ cần được cập nhật và nâng cao không ngừng.

Được sự giúp đỡ của Ban lãnh đạo bệnh viện cùng với sự hợp tác tích cực của các thành viên Ban biên tập và tiếp nối thành công của số đầu tiên năm 2019, *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa Quốc Tế* ra mắt số thứ hai. Nội dung của tạp chí nhằm kịp thời cập nhật các thành tựu khoa học Y Dược lâm sàng, giới thiệu trang thiết bị hiện đại, kỹ thuật tiên tiến và các phương pháp, phác đồ, thông tin thuốc phục vụ thiết thực cho công tác chẩn đoán, điều trị và chăm sóc người bệnh. Nhờ đội ngũ các phó giáo sư, tiến sĩ và các bác sĩ có uy tín của Bệnh viện, Ban biên tập hi vọng *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa Quốc Tế* sẽ trở thành một ấn phẩm có uy tín, đáp ứng nhu cầu đào tạo, điều trị và nghiên cứu khoa học cho toàn thể nhân viên bệnh viện.

Thay mặt Ban biên tập, tôi hi vọng sẽ nhận được sự hợp tác, giúp đỡ, gắn bó, chia sẻ và đồng hành của các đồng nghiệp nhằm nâng cao chất lượng của *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa quốc tế*

Trân trọng cảm ơn!

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hồi

MỤC LỤC

LỜI GIỚI THIỆU	1
Tình trạng kháng kháng sinh và thực hiện mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng	5
Survey of antibiotic resistant and hospital infection control model in Haiphong International Hospital	5
Sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân có mẫu đờm cấy vi khuẩn dương tính tại bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019	14
The use of antibiotics in patients with positive bacterial sputum specimens in Hai Phong International Hospital 2019	14
Kết quả mô hình giảm thiểu nguy cơ sai sót trong kê đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019	23
Results of the model for minimizing the risk of errors in prescription for outpatients at Hai Phong International Hospital in 2019	23
Kết quả theo dõi nồng độ thuốc vancomycin trong máu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng	32
Application of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in a Vietnamese Private Hospital	33
Bước đầu ứng dụng xét nghiệm gen dược lý di truyền trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam	42
Ongoing initiatives in bringing the Preemptive Panel - Based Pharmacogenetic Testing to Clinical Decisions in Vietnam	43

Tình trạng kháng kháng sinh và thực hiện mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Trần Văn Anh^{1,2}, Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Quang Hùng³, Phạm Minh Khuê¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, ²Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng, ³Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng.

Nghiên cứu hồi cứu 2021 mẫu bệnh phẩm vi khuẩn dương tính với mục đích khảo sát tình hình kháng kháng sinh tại bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng và khảo sát mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện trong năm 2019. Nghiên cứu sử dụng phương pháp hồi cứu, mô tả cắt ngang dữ liệu hồ sơ bệnh án của Bệnh viện. Kết quả cho thấy tác nhân gây nhiễm khuẩn chủ yếu là các vi khuẩn Gram (-) (66%), trong đó *E.coli* chiếm tỷ lệ cao nhất (22%). Vi khuẩn Gram (+) gây bệnh chủ yếu là *S.aureus* (13%) và *S. pneumonia* (8,0%). *S. aureus* là vi khuẩn chính được tìm thấy ở bệnh phẩm mủ (7,8%). *E.coli* đã kháng với Ceftriaxone 52%, cefuroxime 55%, TMP/SMX (65%) và Ciprofloxacin (54%). *Klebsiella pneumonia* còn nhạy cảm cao, chỉ kháng cao nhất với TMP/SMX (28%), tuy nhiên đã có dấu hiệu kháng với nhóm carbapenem imipenem (9,0%) và meropenem (11%). *Streptococcus pneumoniae* còn khá nhạy cảm với levofloxacin và moxifloxacin với tỷ lệ kháng lần lượt là 2% và 1% nhưng đã kháng với kháng sinh nhóm macrolid với tỷ lệ 93%. *S. aureus* có tỷ lệ MRSA kháng cao như penicilline (100%), ciprofloxacin (94%), clindamycin (93%), azithromycin (94%), clarithromycin (89,2%), nhưng còn nhạy cảm 100% với linezolid. Khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng đã thực hiện đầy đủ nhiệm vụ theo đúng mô hình và quy trình Kiểm soát nhiễm khuẩn của Bộ Y tế.

Từ khóa: Kháng kháng sinh; mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn; nhiễm khuẩn bệnh viện

Survey of antibiotic resistant and hospital infection control model in Haiphong International Hospital

The study retrospectively studied 2021 positive bacterial specimens for the purpose of investigating the situation of antibiotic resistance at Hai Phong International Hospital and investigating the infection control model at the hospital in 2019. This research used the retrospective method, which described cross-sectional data of the Hospital's medical records. The results showed that the main infectious agents were Gram (-) (66%)

bacteria, of which *E.coli* accounted for the highest percentage (21.5%). Gram (+) bacteria causing diseases mainly were *S.aureus* (12.8%) and *S. pneumonia* (8.0%). *S. aureus* was the main bacteria found in purulent specimens (7.8%). *E.coli* was resistant to ceftriaxone 55.1%, cefuroxime 56.1%, TMP/SMX (67.6%) and ciprofloxacin (56.4%). *Klebsiella pneumonia* was still highly sensitive, only resistant to TMP/SMX (28.3%), but showed signs of resistance to carbapenem imipenem (9.0%) and meropenem (10.8%). *Pseudomonas aeruginosa* was most resistant to ciprofloxacin and levofloxacin with the rates of 20.2% and 22%, respectively. *S. aureus* had a high rate of resistant MRSA such as penicilline (100%), ciprofloxacin (94%), clindamycin (93%), azithromycin (94%), clarithromycin (89.2%), but was also 100% susceptible to linezolid. The Department of Infection Control at Hai Phong International Hospital has fully implemented its tasks in accordance with the model and process of infection control of the Ministry of Health.

Keywords: Antibiotic resistant; infection control model; hospital infections

Đặt vấn đề

Kháng kháng sinh (KKS) hiện là một trong những thách thức và mối quan tâm hàng đầu ở hầu hết các quốc gia trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, các cơ sở khám chữa bệnh phải đối mặt với tốc độ lan rộng của các chủng vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), năm 2019 có khoảng 700.000 ca tử vong do KKS, dự tính đến năm 2050 con số này là 10.000.000 ca [1]. Các chủng vi khuẩn KKS cũng là nguyên nhân chính gây nên tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV). NKBV làm kéo dài thời gian nằm viện từ 7-15 ngày, tăng việc sử dụng kháng sinh, do đó, làm chi phí điều trị tăng lên từ 2-4 lần so với trường hợp không bị NKBV [2]. Một nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy NKBV làm kéo dài thời gian nằm

viện 15 ngày. Với viện phí trung bình mỗi ngày là 192.000 VND, có thể ước tính chi phí phát sinh do NKBV vào khoảng 2.880.000 VND [3]. Từ các lý do trên, nhận thấy việc điều tra về tỷ lệ KKS và mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện là một công việc vô cùng cần thiết nhằm đánh giá tỉ lệ KKS của các vi khuẩn gây bệnh thường gặp và các quy trình kiểm soát sự lây lan của vi khuẩn trong môi trường khám chữa bệnh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm các mục tiêu mô tả tình hình kháng kháng sinh tại bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019 và khảo sát mô hình Kiểm soát nhiễm khuẩn của Bệnh viện.

Phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Kết quả xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm của các bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng từ ngày 01/01/2019- 31/12/2019. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu: Tất cả các kết quả mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn chấp nhận nuôi cấy. Tiêu chuẩn loại trừ mẫu: kết quả mẫu bệnh phẩm không có ghi đầy đủ thông tin.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Từ ngày 01/01/2019 đến 31/12/2019 tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp hồi cứu, mô tả cắt ngang dữ liệu xét nghiệm phân lập vi sinh và kháng kháng sinh có tại hồ sơ bệnh án thỏa, mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, được thu thập từ bệnh án điện tử của Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu của nghiên cứu là toàn bộ 2021 kết quả mẫu bệnh phẩm của Bệnh viện đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện. Nhóm nghiên cứu lấy toàn bộ kết quả mẫu bệnh phẩm của bệnh viện phù

hợp các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu.

Biến số nghiên cứu

Mục tiêu 1: Tỷ lệ (%) các mẫu vi khuẩn phân lập, tỷ lệ kháng kháng sinh.

Mục tiêu 2: Mô hình và quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện.

Phương pháp thu thập thông tin

Thông tin trong nghiên cứu được thu thập dựa vào bệnh án điện tử trong năm 2019, hiện được lưu trữ tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng.

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 22. Số liệu kết quả tình trạng KKS được trình bày theo tần số và tỷ lệ %. Kết quả khảo sát theo mục tiêu 2 là nhận xét đánh giá mức độ thực hiện và tuân thủ, dựa trên Mô hình chuẩn do Bộ Y tế qui định.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng theo quyết định số 15/QĐ-ĐKQT.

Kết quả

Tình trạng kháng kháng sinh

Các tác nhân gây nhiễm khuẩn chủ yếu là các vi khuẩn Gram (-) (66%). Trong đó, *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất (21,5%) trong tổng số các bệnh nhân có mẫu bệnh phẩm

cho kết quả cấy dương tính. Tiếp sau đó là các vi khuẩn như *H. influenzae* (11,9%), *K. pneumoniae* (8,0%), *P. aeruginosa* (5,7%), và *A. baumannii* (2,5%). Các vi khuẩn Gram (+) gây bệnh chủ yếu là *S. aureus* (12,8%) và *S. pneumonia* (8,0%) (Bảng 1).

Tỷ lệ kháng của *E. Coli* với trimethoprim/sulfamethoxazol là cao nhất, 65%, theo sau là kháng nhóm cephalosporin kể cả thế hệ 3 và thế hệ 4 với tỷ lệ khá cao từ 34 % (cefepime) đến 54% (cefotaxime, ceftriaxone) đến 55% (cefuroxime) (bảng 2).

Tỷ lệ kháng của *K.pneumoniae* với các kháng sinh nhìn chung tương đối thấp, tỷ lệ kháng cao nhất với trimethoprim/sulfamethoxazol chiếm 28%. Sau đó là các kháng sinh cefuroxime và cefotaxime (10/168 mẫu bệnh phẩm loại khỏi phân tích do thiếu kết quả kháng sinh đồ) (bảng 3.)

Tỷ lệ kháng của phế cầu khá cao với các kháng sinh clarithromycin (93%), azithromycin (93%), erythromycin (94%). Ngược lại, *S. pneumonia* nhạy cảm 100% với linezolid và vancomycin (bảng 4).

Hoạt động kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện

Hoạt động kiểm soát nhiễm khuẩn ở bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế Hải Phòng được tiến hành thông qua Hệ thống kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện (Hình 1). Đứng đầu Hệ

thống là Ban giám đốc, trực tiếp sau đó là Trưởng khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn và mạng lưới KSNK bệnh viện bao gồm các thành viên đại diện các khoa lâm sàng và cận lâm sàng; mỗi khoa cử ít nhất một bác sĩ hoặc một điều dưỡng tham gia mạng lưới kiểm soát nhiễm khuẩn. Các thành viên được thường xuyên tập huấn về kiểm soát nhiễm khuẩn và các quy trình nhằm tránh các lây nhiễm trong bệnh viện.

Bảng 1. Tỷ lệ một số vi khuẩn phân lập tại Bệnh viện năm 2019 (n=2021)

	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn Gram (-)		
<i>E. coli</i>	435	22,0
<i>H. influenzae</i>	241	12,0
<i>K. pneumonia</i>	168	8,0
<i>P. aeruginosa</i>	116	6,0
<i>A. baumannii</i>	51	3,0
Khác	323	16,0
Tổng VK Gram (-)	1334	66,0
Vi khuẩn Gram (+)		
<i>S. aureus</i>	258	13
<i>S. pneumonia</i>	162	8,0
Khác	240	12,0
Tổng VK Gram (+)	660	32,7
Khác	27	1,0

Khoa kiểm soát nhiễm khuẩn của bệnh viện phối hợp với các khoa liên quan thực hiện một số hoạt động chủ yếu sau: 1) Thiết lập hệ thống điều tra phát hiện,

thông báo và đánh giá các NKBV; 2) Xây dựng các quy định về chế độ và hình thức cách ly phù hợp theo điều kiện thực tế tại Bệnh viện; 3) Đề xuất và giám sát triển khai các biện pháp cần thiết nhằm hạn chế sự lây truyền các nhiễm khuẩn trong phạm vi Bệnh viện và môi trường xung quanh; 4) Kiểm tra và hướng dẫn thực hiện công tác vô khuẩn theo các quy trình; 5) Xây dựng chương trình và phối hợp thực hiện công tác tuyên truyền giáo dục, đào tạo, tập huấn cho nhân viên bệnh viện về công tác kiểm soát nhiễm khuẩn; 6) Giám sát việc sử dụng kháng sinh và vi khuẩn kháng thuốc.

Bảng 2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *E. Coli* (n=435)

Kháng sinh	Tỷ lệ kháng	
	n	%
Amoxicillin/ Clavulanic	123	28
Cefuroxime	238	55
Ceftazidime	178	41
Ceftriaxone	227	52
Cefotaxime	233	54
Cefepime	146	34
Imipenem	3	1
Meropenem	3	1
Amikacin	7	2
Gentamicin	171	39
Ciprofloxacin	237	54
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	284	65

Bảng 3. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *K.pneumoniae* (n=158)

Kháng sinh	Tỷ lệ kháng	
	n	%
Amoxicillin/ Clavulanic	34	20
Cefuroxime	43	26
Ceftazidime	32	19
Ceftriaxone	36	21
Cefotaxime	42	25
Cefepime	30	18
Imipenem	15	9,0
Meropenem	18	11
Amikacin	13	8
Gentamicin	30	18
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	47	28

Bảng 4. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* (n=162)

Kháng sinh	Tỷ lệ kháng	
	n	%
Levofloxacin	4	2
Moxifloxacin	2	1
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	139	86
Clindamycin	150	93
Azithromycin	151	93
Clarithromycin	150	93
Erythromycin	153	94
Linezolid	0	0,0
Vancomycin	0	0,0
Doxycycline	111	69

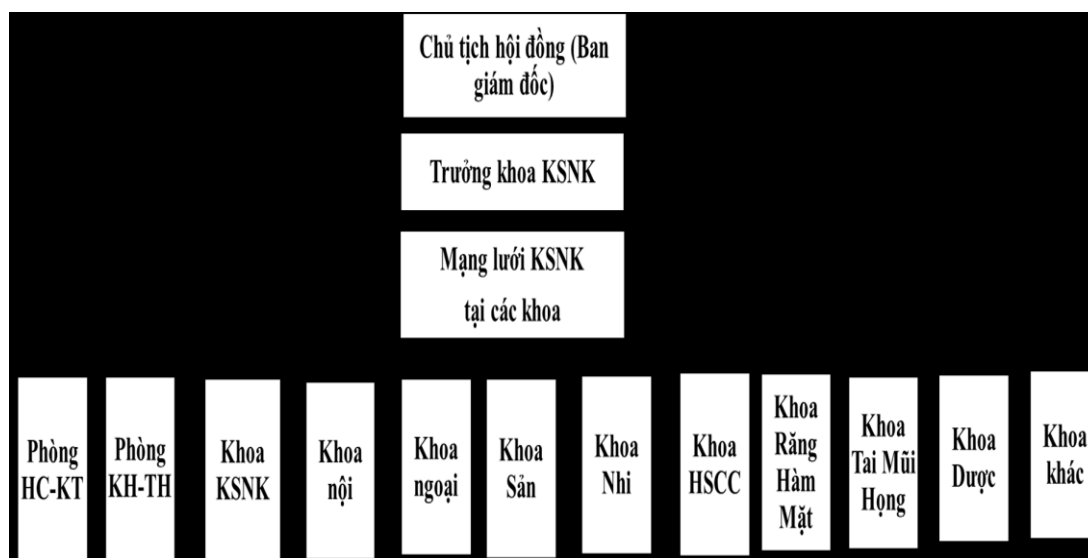
Bàn luận

Kết quả của nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu “Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009 của Bộ Y tế Việt Nam phối hợp với Dự án Hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh GARP Việt Nam và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford “Trong số các tác nhân gây bệnh phân lập được, vi khuẩn Gram âm chiếm đa số với 78,5%, vi khuẩn Gram dương chiếm 21,5%. Tại tất cả các bệnh viện, vi khuẩn đường ruột chiếm đa số như *E. coli* và *Klebsiella spp*”. Hai loại vi khuẩn Gram âm thường gặp gồm *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter spp*, là hai căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp. *S. aureus* là vi khuẩn Gram dương thường gặp nhất [4]. Tỷ lệ sinh men beta-lactamase phổ rộng (ESBL) của *E. coli* tại bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng là tương đồng với tỷ lệ sinh ESBL của *E. coli* phân lập từ bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp, Hải Phòng từ năm 2015- 2017 (40%)[5]. Cũng theo báo cáo nêu trên, tỷ lệ sinh ESBL của *E. coli* dao động từ 17,4% ở BV Đồng Tháp đến 57,4% ở bệnh viện Việt Đức [4]. Như vậy, khác với những năm 70, nhiễm khuẩn chủ yếu do vi khuẩn Gram dương, hiện nay nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm đang chiếm ưu thế. Các vi khuẩn Gram âm gây bệnh tại bệnh viện thường đa kháng kháng sinh. Nghiên cứu

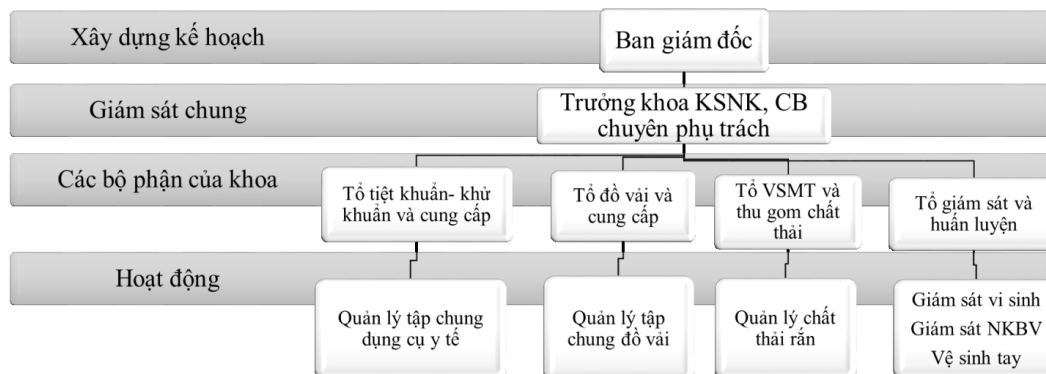
theo dõi xu hướng kháng thuốc kháng vi sinh SMART (Study for Monitoring Antimicetriaxonebial Resistance Trends) tại Việt Nam thực hiện trên các vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ nhiễm khuẩn ổ bụng và nhiễm khuẩn đường tiết niệu năm 2011 cho thấy các vi khuẩn này khi đã tiết được ESBL thì sẽ không chỉ đề kháng được với các kháng sinh thông thường hay các kháng sinh cephalosporin tất cả các thế hệ mà còn có tỷ lệ cao kháng được các aminoglycoside và các fluoroquinolone. Kháng sinh hữu hiệu dành cho vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* là carbapenem, tuy nhiên kháng sinh này đang bị đe dọa do 2 vi khuẩn này có khả năng tiết carbapenemase và gen kháng kháng sinh nằm trên plasmid hoặc trên các transposon hiện đang rất phổ biến tại Nam Á, châu Âu và châu Mỹ [6, 7].

Nhóm carbapenem vẫn còn tác dụng tốt với *E. coli* với tỷ lệ nhạy >90%. Kết quả này tương đồng với kết quả của nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn gram [-] theo kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam của tác giả Phạm Hùng Vân, cũng như nghiên cứu tỷ lệ và tính kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn tiết niệu tại bệnh viện Quân y 103 (2014 - 2016) của tác giả Kiều Chí Thành và nhiều công trình nghiên cứu khác [3, 6, 7]. Chính vì vậy carbapenem đã được thừa nhận là vũ

khí hữu hiệu nhất trong điều trị các nhiễm trùng bệnh viện hay nhiễm khuẩn nặng gây ra do E. coli, K. pneumoniae hay Enterobacter tiết ESBL [8]. H. influenzae có tỷ lệ kháng cao với các kháng sinh thông dụng: Ampicillin 89,6 %, SXT (94,2%). Kết quả này tương đồng với kết quả của nghiên cứu tình hình đề kháng kháng sinh của S. pneumoniae và H. influenzae phân lập từ nhiễm khuẩn hô hấp cấp theo kết quả nghiên cứu đa trung tâm (SOAR) 2016-2018 tại Việt Nam: ampicillin (82%), SXT (91%) [9]. S. pneumoniae kháng với levofloxacin và moxifloxacin lần lượt là 2,5% và 1,3%. Hiện nay, trên phạm vi toàn cầu, tình trạng pneumococcus kháng fluoroquinolone còn rất hiếm nhưng đang có khuynh hướng gia tăng. fluoroquinolone tác dụng trên vi khuẩn thông qua cơ chế ức chế tổng hợp DNA. Kháng thuốc xuất hiện bằng cơ chế đột biến các gen gyrA và parC [10].



Hình 1. Tổ chức hệ thống kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện



Hình 2. Sơ đồ quản lý công tác kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện

Kết luận

Các tác nhân gây nhiễm khuẩn chủ yếu là các vi khuẩn Gram với vi khuẩn *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất. *E. coli* cũng là căn nguyên hàng đầu gây nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn tiết niệu. *S. aureus* là vi khuẩn chính gây nhiễm khuẩn da và mô mềm do đó có tỷ lệ chiếm ưu thế trong bệnh phẩm mủ. Tỷ lệ sinh ESBL của *E. coli* và *K. pneumoniae* lần lượt là 52,7% và 16,5%. Mô hình kiểm soát nhiễm khuẩn của bệnh viện được tổ chức hiệu quả và có giám sát chặt chẽ, phát hiện, báo cáo và đưa ra biện pháp can thiệp kịp thời nhằm hạn chế tối đa NKBV liên quan tới chăm sóc y tế.

Chẩn đoán bệnh truyền nhiễm bằng cách xác định vị trí nhiễm trùng, khám thực thể (ví dụ, suy giảm miễn dịch, bệnh tiểu đường, tuổi cao) và chẩn đoán vi sinh khi có thể. Điều quan trọng là phải phân lập mầm bệnh cụ thể trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa đến tính mạng, đặc biệt đối với các tình huống có thể phải điều trị kéo dài (ví dụ viêm nội tâm mạc, viêm khớp nhiễm trùng, nhiễm trùng đĩa đệm và viêm màng não).

Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. 2019.
2. Jia H, Li L, Li W, Hou T, Ma H, Yang Y, et al. Impact of Healthcare-Associated Infections on Length of Stay: A Study in 68 Hospitals in China. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2590563.

Để tối ưu hóa chẩn đoán vi sinh, các bác sĩ lâm sàng cần đảm bảo rằng các mẫu được lấy đúng và nộp kịp thời cho phòng vi sinh, tốt nhất là trước khi bắt đầu liệu pháp kháng sinh. Chẩn đoán nhiễm khuẩn cũng cần dựa vào tiền sử phơi nhiễm, như trong trường hợp bệnh nhân bị viêm phổi không hồi phục đã cư trú hoặc đi du lịch đến miền tây nam Hoa Kỳ nơi Coccidioidomycosis lưu hành. Mặc dù chẩn đoán vi sinh lý tưởng dựa trên dữ liệu như nuôi cấy vi khuẩn hoặc nấm hoặc xét nghiệm huyết thanh học, nhưng thường thì nguyên nhân vi sinh học có thể được suy luận từ các kinh nghiệm lâm sàng. Ví dụ, viêm mô tế bào thường do streptococci hoặc staphylococci gây ra, và điều trị kháng sinh có thể được thực hiện trong trường hợp không có kết quả kháng sinh đồ. Tương tự, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng không cần nhập viện cũng có thể được điều trị theo kinh nghiệm bằng một loại kháng sinh fluoroquinolone hoặc macrolide mà không cần xét nghiệm vi sinh [1].

3. Trương Văn Việt và Lê Thị Anh Thư. Quy trình thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn 2006 [Available from: <http://choray.vn/quitrinhkiemsoat/eBooks.html>].
4. Nguyễn Văn Kính và Lương Ngọc Khuê. Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009. 2009.
5. Hà Thị Bích Ngọc và Trần Đức. Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm thường gặp phân lập từ bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp, Hải phòng. Y học dự phòng. 2019:131-137.
6. Hsueh P-R, Hawkey PM. Consensus statement on antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in Asia. International journal of antimicrobial agents. 2007;30(2):129-33.
7. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3471-3484.
8. Price K, Pursiano T, DeFuria M, Wright G. Activity of BB-K8 (amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1974;5(2):143-152.
9. Phạm Hùng Vân và Phạm Thái Bình. Tình hình đề kháng các kháng sinh của *S.pneumoniae* và *H. influenzae* phân lập từ nhiễm khuẩn hô hấp cấp - Kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Việt Nam (SOAR) 2010 - 2011. Tạp Chí Y Học Thực Hành. 2012;12:855.
10. Song J-H, Chung DR. Respiratory infections due to drug-resistant bacteria. Infectious Disease Clinics. 2010;24(3):639-653.

Sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân có mẫu đờm cấy vi khuẩn dương tính tại bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Dương Thị Dung¹, Nguyễn Quang Hùng³, Nguyễn Thanh Hồi^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, ²Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng, ³Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng

Nghiên cứu hồi cứu dữ liệu từ bệnh án nhằm mục đích mô tả tình hình sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân có mẫu bệnh phẩm đờm cấy vi khuẩn dương tính và tính hợp lý trong sử dụng kháng sinh tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng trong năm 2019. Kết quả cho thấy: Trong tổng số 104 bệnh án, căn nguyên *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất (18,3%). Tỷ lệ nhạy cảm của *K. pneumoniae* với các kháng sinh nhóm carbapenem, cephalosporin và aminoglycosid cao, trên 70%. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị gồm 5 nhóm, nhóm beta-lactam được sử dụng nhiều nhất (53,9%), trong đó ceftazidim có số lượt chỉ định cao nhất, chiếm 34,3%. Phác đồ kháng sinh sử dụng đơn thuần chủ yếu là ceftazidim (83,7%), phác đồ phối hợp được sử dụng nhiều nhất là ceftazidim + ciprofloxacin (55,7%). Liều kháng sinh được dùng thích hợp chiếm 93,2%, liều dùng không thích hợp chiếm tỷ lệ ít (6,8%). Tỷ lệ bệnh nhân có phác đồ sau cấy phù hợp về phổ kháng khuẩn cao (91,3%), tỷ lệ không phù hợp thấp (8,7%). Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý về phổ kháng khuẩn và liều dùng dẫn đến hiệu quả điều trị không đổi hoặc làm nặng hơn gấp 16,5 lần so với nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý.

Từ khóa: Sử dụng kháng sinh; mẫu bệnh phẩm đờm; kháng kháng sinh.

The use of antibiotics in patients with positive bacterial sputum specimens in Hai Phong International Hospital 2019

The study retrospective data from medical records aimed to describe the use of antibiotics in patients with positive bacterial sputum specimens and the reasonable use of antibiotics at Hai Phong International hospital in 2019. The results showed that: Out of a total of 104 medical records, the etiology of *K. pneumoniae* accounted for the highest percentage (18.3%). The susceptibility rate of *K. pneumoniae* to carbapenem,

cephalosporin and aminoglycoside antibiotics is high, over 70%. Antibiotics used in treatment include 5 groups, beta-lactam group is used the most (53.9%), of which ceftazidime has the highest number of indications, accounting for 34.3%. Antibiotic regimen using only ceftazidime (83.7%), the most used combination regimen is ceftazidim + ciprofloxacin (55.7%). The appropriate antibiotic dose accounted for 93.2%, the inappropriate dose accounted for a small proportion (6.8%). The proportion of patients with antimicrobial spectrum matching regimen was high (91.3%), and the rate of nonconforming was low (8.7%). Irrational use of antibiotics in terms of antibacterial spectrum and dose leads to unchanged treatment effect or 16.5 times worsening compared to the group using appropriate antibiotics.

Keywords: Use of antibiotics; specimen of sputum; antibiotic resistan

Đặt vấn đề

Sự ra đời của kháng sinh đã đánh dấu một bước tiến vượt bậc trong việc phòng và điều trị bệnh do vi khuẩn gây ra. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc kháng sinh không hợp lý làm tăng thời gian nằm viện, tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện, tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn, tỷ lệ tử vong và tăng chi phí điều trị cho bệnh nhân. Khoảng 50% bệnh nhân nội trú tại các cơ sở y tế được kê đơn thuốc kháng sinh, trong đó có 30% - 50% đơn thuốc được coi là không phù hợp hoặc không cần thiết [1-3]. Tại Việt Nam tỷ lệ mắc các bệnh lý nhiễm khuẩn rất cao, đứng hàng thứ hai (16,7%) chỉ sau các bệnh lý tim mạch (18,4%), cùng với tình hình kháng kháng sinh (KKS) luôn ở mức báo động khiến cho việc lựa chọn sử dụng kháng sinh hợp ý đang là thách thức lớn và nhận được quan tâm rất cao [4]. Trong nghiên cứu này, dựa

trên dữ liệu bệnh án chuẩn về việc sử dụng kháng sinh ở một bệnh viện lớn tại Hải Phòng, chúng tôi nhằm mục tiêu mô tả tình hình sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân có mẫu bệnh phẩm cấy đờm dương và tính hợp lý trong sử dụng kháng sinh tính tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là hồ sơ bệnh án chuẩn của bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng, thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thời điểm nhập viện từ 01/01/2019 đến 31/12/2019; có kết quả nuôi cấy định danh vi khuẩn dương tính từ mẫu bệnh phẩm đờm; có sử dụng phác đồ điều trị kháng sinh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các xét nghiệm vi sinh không có kết quả kháng sinh đồ tương ứng. Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân sử dụng kháng sinh dưới 48 giờ hoặc không sử dụng kháng sinh.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu dựa trên dữ liệu bệnh án có được từ ngày 01/01/2019 đến 31/12/2019 tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang, dựa trên các thông tin thu được từ bệnh án điện tử của các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí cuộc nghiên cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z^2 p(1 - p)}{e^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu; Z là giá trị phân phối tương với độ tin cậy lựa chọn (nếu độ tin cậy là 95% thì z là 2.056); p là ước tính tỉ lệ % của tổng thể; q=1-p; e là sai số cho phép = 5% [5] ; Với độ tin cậy là 95%, sai số cho phép 5% thì cỡ mẫu nghiên cứu là: 104 bệnh án.

Phương pháp chọn mẫu

Để khảo sát tình hình kháng kháng sinh ở những mẫu bệnh phẩm đờm cấy định danh vi khuẩn dương tính, nhóm nghiên cứu lấy tất cả các mẫu bệnh phẩm phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn

Để đánh giá sử dụng kháng sinh hợp lý trên nhóm bệnh nhân có kết quả cấy định danh vi khuẩn dương tính, nhóm nghiên cứu lấy ngẫu nhiên 104 bệnh án phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn

Biến số nghiên cứu

Mục tiêu 1: Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu: Đặc điểm về tuổi, giới tính, thời gian điều trị trung bình, kết quả điều trị, mô hình nhiễm khuẩn

Đặc điểm vi khuẩn phân lập trong mẫu nghiên cứu: Tỷ lệ các vi khuẩn phân lập, độ nhạy cảm của vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm sử dụng thuốc: Tỷ lệ các kháng sinh sử dụng và nhóm kháng sinh, đặc điểm phác đồ ban đầu và phác đồ sau cấy.

Mục tiêu 2: Tính hợp lý về liều dùng của các loại kháng sinh, tính hợp lý về phổ kháng khuẩn trong phác đồ kháng sinh sau cấy, mối liên quan giữa sử dụng kháng sinh, thời gian điều trị và hiệu quả điều trị.

Phương pháp thu thập thông tin

Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp thuận tiện, chọn liên tục tất cả các bệnh án đủ tiêu chuẩn trong suốt thời gian nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu thu thập số liệu hồi cứu bệnh án điện tử và được lưu trữ file excel.

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 22 và Excel 2010. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (SD). Các biến số liên tục phân phối không chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung vị (khoảng tứ phân vị), các biến định tính được biểu diễn theo số lượng và tỷ lệ %. Nghiên cứu sử dụng phân tích đơn biến cho từng biến độc lập để tìm hiểu mối liên hệ giữa các biến độc lập này với kết quả điều trị, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tiếp theo sử dụng kiểm định independent t-test để so sánh sự khác biệt về số ngày nằm viện trung bình giữa các nhóm sử dụng kháng sinh, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu

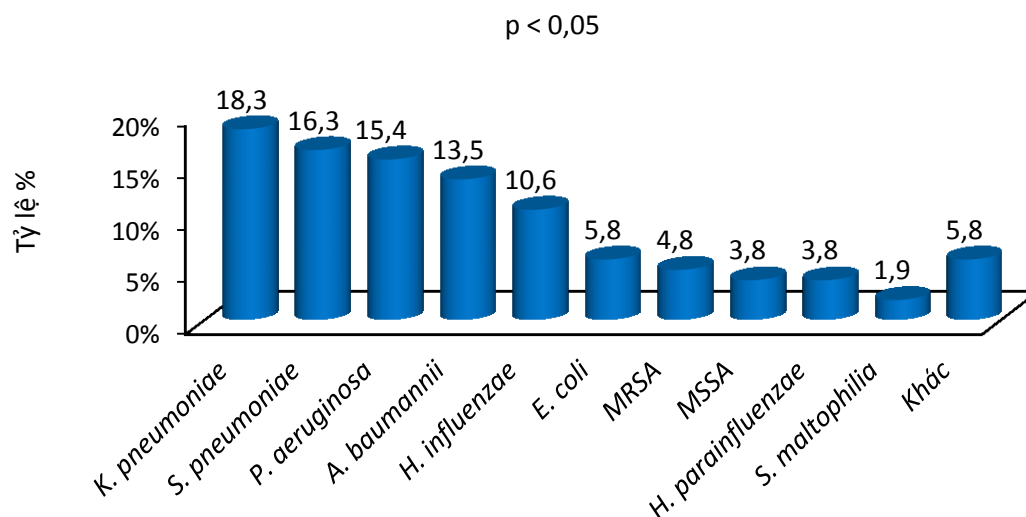
Nghiên cứu được tiến hành theo các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y sinh và được chấp thuận bởi sự chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng theo quyết định số 15/QĐ-ĐKQT. Số liệu kết quả công bố được sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải phòng.

Kết quả

Căn nguyên vi khuẩn và kháng sinh sử dụng

Các căn nguyên vi sinh phân lập được từ bệnh phẩm đờm rất đa dạng với hơn 10 chủng vi khuẩn khác nhau. Trong đó, *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất với 18,3%, chiếm tỷ lệ ít hơn là các vi khuẩn *A. baumannii*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* với tỷ lệ tương ứng là 13,5%; 10,6%; 15,4% và 16,3%. Các chủng vi khuẩn còn lại chiếm tỷ lệ ít hơn (5,8%) ($p < 0,05$) (Hình 1).

Độ nhạy cảm của *K. pneumoniae* trong mẫu nghiên cứu vẫn giữ ở mức cao với các kháng sinh qua kết quả kháng sinh đồ thu được. Trong đó, tỷ lệ nhạy cảm của *K. pneumoniae* với các kháng sinh nhóm carbapenem và aminoglycosid vẫn giữ ở mức cao, trên 80%. Với kháng sinh nhóm cephalosporin, vi khuẩn *K. pneumoniae* có tỷ lệ nhạy cảm tương đối cao, chủ yếu trên 70%, riêng kháng sinh cefotaxim, tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất với 37,5% (Hình 1).



Hình 1. Phân bố dương tính với căn nguyên vi sinh phân lập được trong mẫu nghiên cứu (n = 241)

Kháng sinh được sử dụng trong mẫu nghiên cứu gồm 5 nhóm, trong đó, nhóm beta – lactam được sử dụng nhiều nhất với 179 lượt kê đơn tương ứng 53,9%. Chiếm tỷ lệ cao thứ 2 là nhóm kháng sinh quinolon với 25,0%. Hai nhóm kháng sinh khác chiếm tỷ lệ thấp hơn là nhóm aminoglycosid và peptid với tỷ lệ tương ứng là 8,1% và 6,6%. Trong nhóm beta – lactam, hai phân nhóm kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là phân nhóm cephalosporin và nhóm carbapenem với tổng tỷ lệ tương ứng là 36,7% (bảng 1).

Sự phù hợp và kết quả điều trị

Trong mẫu nghiên cứu, có 57,7% bệnh nhân được giữ nguyên phác đồ ban đầu, trong đó có 51,9% phác đồ ban đầu có phổ kháng khuẩn đã phù hợp với kết quả kháng sinh đồ. Phác đồ kháng sinh sau cấy có sự phù hợp cao về phổ kháng khuẩn với

vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu, có tổng 91,3% phác đồ sau cấy phù hợp về phổ kháng khuẩn với vi khuẩn, có 8,7% phác đồ không phù hợp về phổ kháng khuẩn ($p < 0,05$) (Bảng 2).

Kết quả điều trị đỡ/giảm ở nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý về phổ tác dụng và liều dùng ở hai nhóm là khác biệt nhau ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị đỡ/giảm ở nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý (93,4%) cao hơn so với nhóm sử dụng kháng sinh không hợp lý (46,2%). Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị không đổi/nặng hơn ở nhóm sử dụng hợp lý (6,6%) thấp hơn so với nhóm sử dụng kháng sinh không hợp lý (53,8%). Bệnh nhân sử dụng kháng sinh không hợp lý có nguy cơ dẫn đến kết quả điều trị không đổi/nặng hơn cao gấp 16,5 lần so với

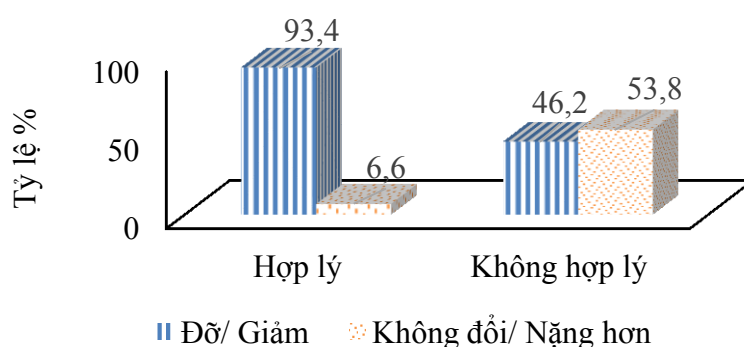
nhóm bệnh nhân sử dụng kháng sinh hợp lý (Hình 2).

Bảng 1. Tỷ lệ các kháng sinh được sử dụng điều trị (n = 332)

Nhóm/Kháng sinh	Số lượt kê đơn		Nhóm/Kháng sinh	Số lượt kê đơn	
	n	%		n	%
Beta – lactam			Aminoside		
Ampicillin/ Sulbactam	5	1,5	Gentamycin	1	0,3
Amoxicillin	1	0,3	Amikacin	26	7,8
Oxacilin	1	0,3	Glycopeptide		
Piperacilin/ Tazobactam	11	3,3	Vancomycin	7	2,1
Carbapenem			Colistin	15	4,5
Meropenem	31	9,3	Flouroquinolone		
Imipenem	8	2,4	Levofloxacin	11	3,3
Cephalosporin			Ciprofloxacin	61	3,3
Cefotaxim	2	0,6	Moxifloxacin	11	18,4
Ceftriaxone	3	0,9	Nhóm khác		
Ceftazidime	114	34,3	Metronidazol	11	3,3
Cefepim	2	0,6	Linezolid	3	0,9
Cefazolin	1	0,3	Doxycyclin	3	0,9
			Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	3	0,9
			Clindamycin	1	0,3
			Tổng	332	100

Bảng 2. Đặc điểm phù hợp về phổ kháng khuẩn của phác đồ điều trị (n = 104)

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ%	p
BN có thay đổi phác đồ kháng sinh	Phác đồ KS phù hợp về phổ kháng khuẩn	41	39,4	p < 0,001
	Phác đồ KS không phù hợp về phổ kháng khuẩn	3	2,9	
	Tổng	44	42,3	
BN không thay đổi phác đồ kháng sinh	Phác đồ KS phù hợp về phổ kháng khuẩn	54	51,9	p < 0,001
	Phác đồ KS không phù hợp về phổ kháng khuẩn	6	5,8	
	Tổng	60	57,7	
Tổng		104	100	



Hình 2. Kết quả điều trị ở 2 nhóm sử dụng kháng sinh (n = 104)

Bàn luận

Các chủng vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu là các vi khuẩn gram âm, hầu hết là các chủng vi khuẩn có thể gây nhiễm trùng bệnh viện. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính các vi khuẩn phổ biến ở cộng đồng như *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, chiếm tỷ lệ ít hơn. Khảo sát với bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, căn nguyên gây bệnh

chiếm tỷ lệ cao nhất là *K. pneumoniae* (22,9%), cao thứ 2 là *S. pneumoniae* (16,7%). Mô hình bệnh nhiễm khuẩn trong mẫu nghiên cứu với hai nhiễm khuẩn chính là viêm phổi mắc phải cộng đồng và đợt cấp COPD, đặc điểm cơ cấu tỷ lệ vi sinh được coi là phù hợp với mô hình và có sự tương đồng với một số nghiên cứu khác. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Ngô Quý Châu và cộng sự, nghiên cứu

tại bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội, cho thấy *K. pneumoniae* là nguyên nhân gặp nhiều nhất (42,1%), các nguyên nhân khác ít gặp hơn là *H. influenzae* (10,5%), *S. pneumoniae* (10,5%), *P. aeruginosa* (13,2%) [6]. Các nghiên cứu vi sinh được thực hiện tại châu Âu và châu Mỹ trước đó chỉ ra rằng tác nhân gây bệnh chủ yếu trong đợt cấp COPD là *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* [6]. Độ nhạy cảm của vi khuẩn *K. pneumoniae* với các kháng sinh trong mẫu nghiên cứu vẫn còn giữ ở mức cao. Kết quả này khác biệt với kết quả nghiên cứu của Trần Nhật Minh tại bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ đề kháng của *K. pneumoniae* với carbapenem lên đến 75% [7]. Mặc dù vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn khá nhạy cảm với kháng sinh, các biện pháp quản lý kháng sinh, giúp tối ưu hoá việc sử dụng kháng sinh cần được nghiên cứu và thực hiện nghiêm túc để bảo tồn các nhóm kháng sinh dự trữ cuối cùng như carbapenem và aminoglycosid.

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của MH Kolf và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị không thay đổi tại bệnh viện của bệnh nhân nhiễm khuẩn điều trị bằng kháng sinh không hợp lý (42,0%) lớn hơn đáng kể so với bệnh nhân nhiễm khuẩn điều trị bằng kháng sinh hợp lý (17,7%) [8]. Sử dụng kháng sinh càng hợp lý càng làm

tăng hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng số ngày nằm viện trung bình của 2 nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý và không hợp lý có sự khác biệt ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Frigail Fraser và cộng sự cho kết quả là điều trị bằng kháng sinh không phù hợp có tỷ lệ tử vong (20,1%) cao hơn với nhóm bệnh nhân sử dụng kháng sinh phù hợp (11,8%) và thời gian nằm viện trung bình dài hơn ít nhất 2 ngày đối với nhóm bệnh nhân sử dụng kháng sinh phù hợp. Sử dụng kháng sinh hợp lý giúp giảm thời gian nằm viện cho bệnh nhân, từ đó giảm chi phí điều trị và tăng hiệu quả điều trị.

Kết luận

Căn nguyên vi sinh được phân lập từ mẫu đờm chiếm tỷ lệ cao nhất là *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ nhạy cảm của *K. pneumoniae* với các kháng sinh nhóm carbapenem, cephalosporin và aminoglycosid còn tương đối cao. Tỷ lệ bệnh nhân có phác đồ sau cấy phù hợp về phổ kháng khuẩn cao (91,3%), tỷ lệ bệnh nhân có phác đồ sau cấy không phù hợp phổ kháng khuẩn chiếm tỷ lệ thấp (8,7%). Sử dụng kháng sinh không hợp lý về phổ kháng khuẩn và liều dùng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, làm tăng nguy cơ dẫn đến hiệu quả điều trị không đổi/nặng hơn gấp 16,5 lần so với nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý. Nhóm

sử dụng kháng sinh hợp lý có thời gian nằm viện ngắn hơn 10 ngày so với nhóm sử dụng kháng sinh không hợp lý. Nhóm sử dụng kháng sinh hợp lý có thời gian sử dụng kháng sinh ngắn hơn 9 ngày so với

nhóm sử dụng kháng sinh không hợp lý. Như vậy, sử dụng kháng sinh hợp lý giúp làm giảm số ngày sử dụng kháng sinh và giảm thời gian nằm viện.

Tài liệu tham khảo

1. EFridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. 2014; 63(9): 194.
2. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. 2014; 312(14): 1438-46.
3. Van De Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. 2008; 14(11): 1722.
4. Bộ Y Tế. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2015.
5. Smieszek T, Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Hopkins S, Sharland M, et al. Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care. J Antimicrob Chemother. 2018; 73(suppl_2): ii36-ii43.
6. Ngô Quý Châu, Nguyễn Thanh Hồi, Trần Thu Thủy. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng viêm phổi mắc phải cộng đồng điều trị tại khoa hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành. 2005: 126-31.
7. Trần Nhật Minh. Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và phác đồ điều trị của nhiễm khuẩn do Klebsiella pneumoniae tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai. Hà Nội: Đại học Dược Hà Nội; 2019.
8. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJJC. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. 1999; 115(2): 462-74.

Kết quả mô hình giảm thiểu nguy cơ sai sót trong kê đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Phạm Minh Khuê¹, Nguyễn Quang Chính³, Nguyễn Thanh Hồi^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, ²Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng, ³Trung tâm truyền thông giáo dục sức khỏe Hải Phòng

Nghiên cứu đã tiến hành phân tích 1000 đơn thuốc ngoại trú được kê trong năm 2018 và năm 2019 nhằm mô tả kết quả mô hình giảm thiểu nguy cơ sai sót thuốc trong kê đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019. Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% số đơn thuốc được kê phù hợp với quy chế kê đơn. Tỷ lệ đơn thuốc sử dụng thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất giảm gần 50%. Tỷ lệ đơn thuốc thiếu hướng dẫn sử dụng giảm mạnh ở cách dùng, liều dùng. Tỷ lệ đơn thuốc bẻ, nghiền đối với thuốc không được bẻ, nghiền giảm gần như tuyệt đối. Tỷ lệ tương tác thuốc gặp phải giảm từ 29,8% còn 17,8%, trong đó tương tác mức độ chống chỉ định giảm từ 6,2% còn 0,4%. Tỷ lệ sai sót về thuốc và thời gian/khoảng thời gian điều trị cũng giảm (sai thuốc: giảm 18,1%; sai thời gian/khoảng thời gian điều trị: giảm 25%). Nghiên cứu cho thấy các sai sót trong kê đơn ngoại trú có thể được hạn chế bởi mô hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn ngoại trú bao gồm các can thiệp từ việc hỗ trợ của các dược sĩ lâm sàng cho đến áp dụng các cảnh báo và tiện ích khi kê đơn.

Từ khóa: Mô hình giảm thiểu nguy cơ sai sót; kê đơn thuốc ngoại trú; sai sót trong kê đơn

Results of the model for minimizing the risk of errors in prescription for outpatients at Hai Phong International Hospital in 2019

The study is conducted retrospectively on 1,000 outpatient prescriptions in 2018 and 2019 to describe results of the model for minimizing the risk of errors in outpatient prescriptions at Hai Phong International Hospital. Results We found that 100% of prescriptions met the prescription standards. The number of prescriptions using supplement drugs, vitamins and minerals decreased by nearly 50%. The proportion of

prescriptions lacking instructions on drug administration and dose regimen decreased sharply. The prescriptions calling for breaking or crushing the pills when it is not advisable to do so have almost disappeared. The percentage of prescriptions where drug interactions are found decreased from 29.8% to 17.8%, and percentage of prescriptions with contraindications decreased from 6.2% to 0.4%. The rate of drug error and treatment time / interval also decreased (the percentage of prescriptions with wrong drug decreased by 18.1%, the percentage of prescriptions with wrong time / duration of treatment decreased by 25%). This study showed that errors in outpatient prescriptions could be limited by an error mitigation model that includes interventions ranging from the support of clinical pharmacists to application of drug interaction warnings and form of instructions for use when prescribing.

Keywords: Model to minimize the risk of errors; outpatient prescription; prescription errors

Đặt vấn đề

Từ năm 1999, vấn đề cải thiện tính an toàn trong sử dụng thuốc đã được xem là vấn đề quan trọng trong việc chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân ở Việt Nam. Một tỷ lệ lớn những sai sót liên quan đến thuốc xảy ra trong nhiều giai đoạn khác nhau của việc sử dụng thuốc như kê đơn, phiên mã đơn thuốc, pha chế, bảo quản thuốc. Trong đó, tỷ lệ sai sót do kê đơn là phổ biến nhất [1]. Những hậu quả của các sai sót liên quan đến thuốc là kéo dài thời gian nằm viện, điều trị bổ sung, giải quyết các phản ứng độc hại hoặc có hại, thêm xét nghiệm, thậm chí dẫn đến tử vong [2]. Bên cạnh sự gia tăng chi phí chăm sóc sức khỏe, một sự mất mát không thể tránh khỏi gây ra tổn thất lớn hơn đó là niềm tin của công chúng đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe nói chung [2]. Do vậy, trên thế giới cũng như ở

Việt Nam đã tiến hành nhiều giải pháp nhằm giảm thiểu các sai sót trong quá trình kê đơn của bác sĩ. Bệnh viện đa khoa Quốc Tế Hải Phòng là một bệnh viện thông minh đã có nhiều ứng dụng công nghệ thông tin trong nhiều lĩnh vực như bệnh án điện tử và đặc biệt là các công cụ hỗ trợ các bác sĩ trong quá trình hoạt động chuyên môn. Mô hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn ngoại trú được áp dụng ở bệnh viện này từ tháng 1 năm 2019 nhằm đem lại giải pháp cho các vấn đề tồn tại khi kê đơn. Với mong muốn tìm hiểu, đánh giá các sai sót trong kê đơn thuốc ngoại trú từ đó đánh giá được hiệu quả của các can thiệp làm giảm thiểu các sai sót trong kê đơn thuốc ngoại trú để nâng cao an toàn, hiệu quả điều trị trong việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân ngoại trú, nhóm nghiên cứu đã tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm

mô tả kết quả mô hình giảm thiểu nguy cơ sai sót thuốc trong kê đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2019.

Phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các đơn thuốc ngoại trú. Tiêu chuẩn loại trừ là các đơn thuốc chứa vật tự y tế.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng.

Thời gian nghiên cứu:

Tháng 12 năm 2018: Trước khi áp dụng mô hình

Tháng 12 năm 2019: Sau khi áp dụng mô hình

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang dựa trên hệ thống lưu trữ dữ liệu đơn thuốc điện tử của bệnh viện thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = \frac{P * (1 - P)}{d^2}$$

Trong đó: n là số đơn thuốc cần khảo sát, p: Tỷ lệ ước tính tỷ lệ sai sót kê đơn là 7%, tức là p = 0,07; d: tỷ lệ sai sót có thể chấp

nhận được trong thực tế, lấy d = 0,02 [3] n= 440,3272, nhóm nghiên cứu lấy cỡ mẫu 500 (đơn thuốc) cho tháng 12 năm 2018 và 500 mẫu cho tháng 12 năm 2019

Phương pháp chọn mẫu

Tháng 12 năm 2018 có tổng số 20305 đơn thuốc, tháng 12 năm 2019 có tổng số 24815 đơn thuốc thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, sử dụng hàm RANDBETWEEN (excel) để chọn ra 500 đơn thuốc ngẫu nhiên trong 20305 đơn cho năm 2018 và 500 đơn thuốc ngẫu nhiên trong 24815 đơn cho năm 2019.

Nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích 500 đơn thuốc đã được lựa chọn ngẫu nhiên của tháng 12 năm 2018 và 500 đơn thuốc đã được lựa chọn ngẫu nhiên của tháng 12 năm 2019 từ hệ thống lưu trữ dữ liệu đơn thuốc điện tử của bệnh viện.

Biến số nghiên cứu

Mô hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn của Bệnh viện đa khoa Quốc Tế Hải Phòng bao gồm:

Mẫu đơn thuốc thường và đơn “H”, “N” tích hợp trên phần mềm kê đơn và bệnh án điện tử

Chuẩn hóa hướng dẫn sử dụng: Dược lâm sàng đã nhập thông tin thuốc đầu vào trên hệ thống bao gồm đường dùng, thời điểm sử dụng thuốc và cảnh báo chống chỉ định.

Dược lâm sàng hỗ trợ: Thông tin thuốc về

thuốc hỗ trợ, thuốc không nhai bẻ nghiền, Liên kết hướng dẫn sử dụng từ đơn thuốc tra cứu thông tin thuốc.... Cảnh báo các đến hướng dẫn sử dụng trên bề mặt bao bì đơn thuốc kê không phù hợp với chẩn thuốc đoán, chỉ định và hướng dẫn theo báo cáo hàng tháng.

Bảng 1. Cảnh báo tương tác thuốc trên phần mềm kê đơn theo thứ tự ưu tiên [4]

Phân nhóm	Can thiệp	Mô tả
A	Không tương tác	Dữ liệu chưa chứng minh được tương tác dược động học hoặc dược lực học giữa các thuốc được chỉ định
B	Không cần can thiệp	Dữ liệu chứng minh rằng các thuốc được chỉ định có thể tương tác với nhau, nhưng có rất ít hoặc không có bằng chứng về rủi ro trên lâm sàng do sử dụng đồng thời chúng
C	Theo dõi chặt	Có thể tương tác với nhau có ý nghĩa lâm sàng. Lợi ích của việc sử dụng đồng thời hai thuốc này thường lớn hơn rủi ro. Nên theo dõi chặt để phát hiện các tác động tiêu cực tiềm ẩn. Điều chỉnh liều của một hoặc cả hai có thể cần thiết ở một số ít bệnh nhân
D	Thay đổi trị liệu	Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Đánh giá cụ thể trên bệnh nhân để xác định xem lợi ích của việc sử dụng có cao hơn rủi ro không. Những can thiệp bao gồm theo dõi chặt, thay đổi liều hoặc thay đổi thuốc
X	Chống chỉ định	Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Những rủi ro liên quan đến sử dụng đồng thời hai thuốc này thường lớn hơn lợi ích. Các thuốc này thường được chống chỉ định sử dụng đồng thời
<p><i>Phương pháp thu thập thông tin</i></p> <p>Nghiên cứu viên thu thập thông tin trong nghiên cứu bao gồm thống kê các sai sót trong việc thực hiện quy định hành chính</p>		<p>theo các nội dung ở phần nội dung nghiên cứu, đánh giá các sai sót trong kê đơn dựa trên các nguồn dữ liệu tra cứu bao gồm Dược thư quốc gia Việt Nam 2018, Tra cứu</p>

trên trang web: <https://www.mims.com/>, Martindale – The Complete Drug Reference 38th Edition, Tra cứu trên trang web: <https://www.drugs.com/>, và lưu trữ qua bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn, Để đánh giá sai sót về tương tác thuốc sử dụng phần mềm tra cứu tương tác thuốc Lexicomp Drug Interactions version 1,1 (<https://www.uptodate.com/login>).

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 20. Các biến định tính được tính bằng tần suất và phần trăm, các biến định lượng được tính bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Kiểm tra mối quan hệ giữa hai biến định tính bằng phép thử Chi square, giữa biến định tính và biến định lượng bằng T-test. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu

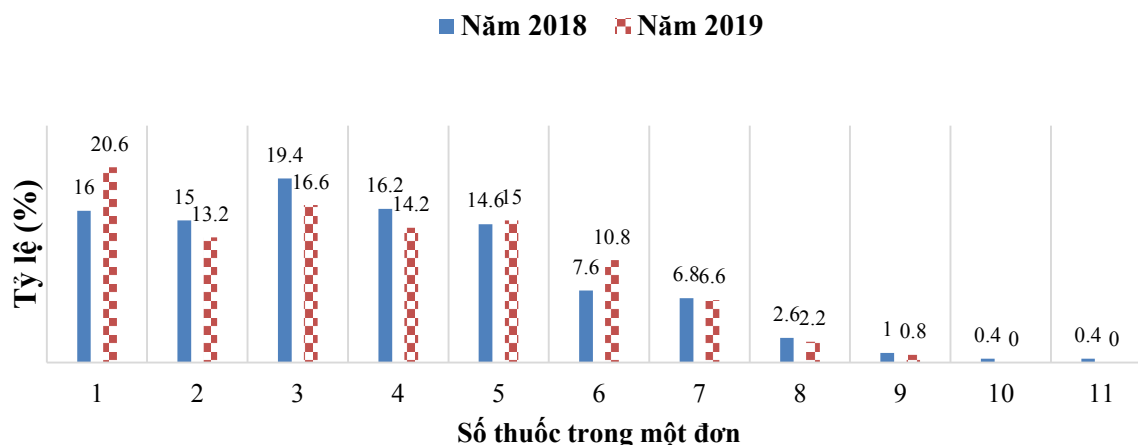
Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ theo các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y sinh và được chấp thuận bởi hội đồng y đức của khoa Dược - Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng theo quyết định số 15/QĐ-ĐKQT.

Kết quả

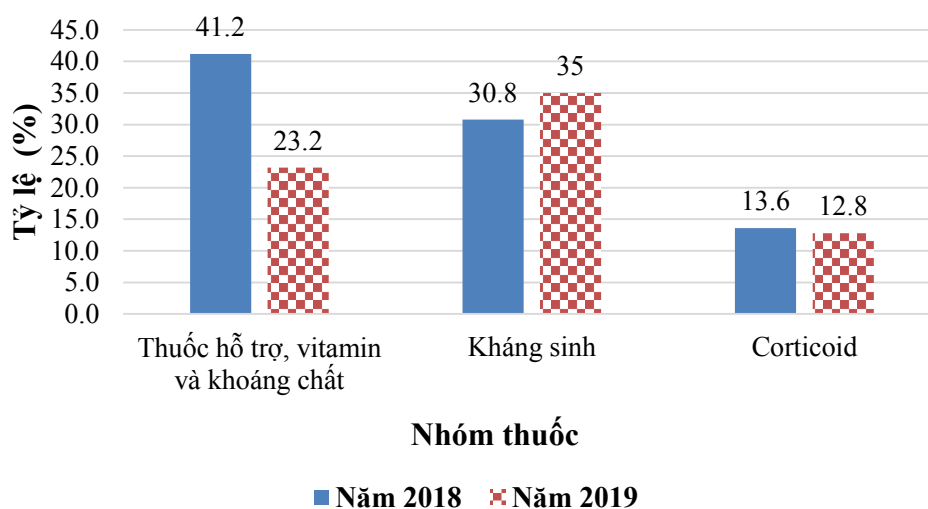
Năm 2018, đơn thuốc có 3 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (97 đơn) với 19,4%, tiếp theo là đơn thuốc có 4 thuốc (81 đơn) chiếm tỷ

lệ 16,2%, đơn thuốc có 1 thuốc (80 đơn) chiếm tỷ lệ 16%, đơn thuốc từ 5 thuốc trở lên (167 đơn) chiếm tỷ lệ 33,4% (trong đó đơn thuốc có số thuốc nhiều nhất là 11 thuốc với 2 đơn chiếm tỷ lệ rất nhỏ 0,4%). Năm 2019, đơn thuốc có 1 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (103 đơn) với tỷ lệ 20,6%, tiếp theo đó là đơn có 3 thuốc (83 đơn) với tỷ lệ 16,6% và đơn có 5 thuốc (75 đơn) với tỷ lệ 15%, đơn thuốc có từ 5 thuốc trở lên (177 đơn) chiếm tỷ lệ 35,4% (trong đó đơn thuốc có số thuốc nhiều nhất là 9 thuốc với 4 đơn chiếm tỷ lệ 0,8%)(hình 1). Số thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất trung bình/đơn của năm 2019 đã giảm 50% so với năm 2018 ($p < 0,05$). Năm 2018 (tháng 12) có 154 đơn thuốc có kê kháng sinh chiếm tỷ lệ 30,8%, Năm 2019 (tháng 12) có 175 đơn thuốc có kê kháng sinh chiếm tỷ lệ 35%, tăng hơn so với 2018, (không có sự khác biệt về thống kê)(Hình 2). Sau khi can thiệp bằng mô hình giảm thiểu sai sót khi kê đơn, tỷ lệ đơn thiếu hướng dẫn sử dụng đã giảm đáng kể ở cả nội dung thiếu cách dùng, thiếu liều lượng thuốc và thiếu thời điểm dùng với giá trị $p < 0,05$ (Bảng 2).

Bảng 3 cho thấy số cặp tương tác thuốc ở đơn ngoại trú trong năm 2019 đã giảm đáng kể trên tổng số tương tác thuốc và đặc biệt tương tác ở mức độ nghiêm trọng và chống chỉ định đã giảm mạnh ($p < 0,05$).



Hình 1. So sánh tỷ lệ đơn (%) theo số lượng thuốc trong đơn giữa 2 năm 2018 (n=500) và 2019 (n=500)



Hình 2. Tỷ lệ đơn thuốc có kê thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất/corticoid/kháng sinh trong năm 2018 (n=500) và năm 2019 (n=500)

Bảng 2. Tỷ lệ đơn thiếu hướng dẫn sử dụng năm 2018 (n=500) và năm 2019 (n=500)

Nội dung	Số đơn		Tỷ lệ (%)		p
	2018	2019	2018	2019	
Thiếu cách dùng	118	4	23,6	0,8	<0,05
Thiếu liều lượng thuốc	39	3	7,8	0,6	<0,05
Thiếu thời điểm dùng	56	3	11,2	0,0	<0,05

Bảng 3. So sánh tương tác thuốc trên đơn thuốc ngoại trú theo năm

Phân Nhóm tương tác	Năm 2018 n(%)	Năm 2019 n(%)	p
A	45 (9)	35 (7)	>0,05
B	24 (4,8)	21 (4,2)	>0,05
C	13 (2,6)	19 (3,8)	>0,05
D	36 (7,2)	12 (2,4)	<0,05
X	31 (6,2)	2 (0,4)	<0,05
Tổng (n (%))	149 (29,8)	89 (17,8)	<0,05

Bảng 4. Tổng hợp tỷ lệ sai sót kê đơn từng loại năm 2018 (n=500) và năm 2019 (n=500)

Loại sai sót (%)	Sai liều	Sai thời gian/khoảng thời gian điều trị	Sai thuốc	Sai tần số/thời gian sử dụng	Thiếu liều dùng	Bỏ, nghiền với thuốc không được bỏ, nghiền	Viết tắt HDSĐ thuốc
Năm 2018	5,2	3,2	38,6	4,6	7,8	1,8	21,2
Năm 2019	1,4	2,4	31,6	1,6	0,6	0,2	0
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01

Tỷ lệ đơn thuốc viết tắt HDSĐ giảm 100%, chiếm mức cao nhất. Tiếp theo đó là tỷ lệ đơn thuốc bỏ, nghiền đối với thuốc không được bỏ, nghiền giảm gần như tuyệt đối (năm 2019 chỉ có 1 đơn có sai sót này). Tỷ lệ sai sót liều và tần số/thời gian sử dụng giảm lần lượt là 71,3% và 65,2%, Tỷ lệ sai sót về thuốc và thời gian/khoảng thời gian điều trị cũng có xu hướng giảm nhưng cần phải được cải thiện hơn nữa (18,1% và 25%).

Bàn luận

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của mô hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn thuốc ngoại trú qua 1 năm áp dụng tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng. Số thuốc trung bình/đơn của năm 2018 là 3,7, năm 2019 là 3,6 (thuốc/đơn). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Lương Văn Luân, Nguyễn Hữu Thắng và Lê Hữu Thành số thuốc trung bình/đơn là 3,26 ±1,05 [5].

Theo luận văn Dược sỹ chuyên khoa cấp I của Phạm Duy Khanh thì số thuốc trung bình/đơn là 2,97 thuốc/đơn, số đơn có 3 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất 34%, đơn có 5 thuốc chiếm tỷ lệ 9,75% và không có đơn nào có từ 6 thuốc trở lên [6]. Theo luận văn Dược sỹ chuyên khoa cấp I của Lê Thu Hiền thì số thuốc trung bình/đơn là 3,46 thuốc/đơn [7]. Như vậy, số đơn thuốc trung bình/đơn và tỷ lệ đơn từ 5 thuốc trở lên của nghiên cứu này đều cao hơn so với 2 tài liệu trên.

Đơn có kê thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất chủ yếu tập trung vào các nhóm bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa, tuần hoàn, tiêu hóa và thần kinh. Tỷ lệ đơn thuốc có kê thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất ở cả 2 năm đều thấp hơn kết quả nghiên cứu tại bệnh viện Đa khoa Diên Châu, Nghệ An năm 2015 với tỷ lệ 65,5% [8]. Tỷ lệ đơn thuốc kê thuốc hỗ trợ, vitamin và khoáng chất của năm 2018 cao hơn nhưng ở năm 2019 thì tương đương với kết quả nghiên cứu tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang năm 2015 (23,3%) [9]. Việc giảm số lượng thuốc trong đơn, đặc biệt phối hợp nhiều thuốc hỗ trợ điều trị không những tăng chi phí điều trị và còn tăng nguy cơ gây tương tác thuốc.

Về tương tác thuốc, kết quả nghiên cứu này đã chứng minh sự hiệu quả của mô

hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn ngoại trú, đặc biệt là công cụ cảnh báo tương tác thuốc đã có vai trò hữu hiệu trong việc giảm thiểu các tương tác gặp phải khi kê đơn. Theo nghiên cứu của nhóm tác giả Mohammad trên 2400 đơn thuốc ngoại trú, tỷ lệ tương tác thuốc gặp phải trong đơn là 22,3% [10]. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ tương tác thuốc trong đơn ngoại trú trong năm 2018 (29,3%). Tuy nhiên, khi áp dụng cảnh báo tương tác thuốc trên phần mềm kê đơn, tỷ lệ này chỉ còn 17,8%.

Kết luận

Qua phân tích 1000 đơn thuốc ngoại trú trong 2 năm 2018 và 2019 cho thấy việc áp dụng mô hình giảm thiểu sai sót trong kê đơn ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Quốc Tế Hải Phòng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ đơn thuốc thiếu hướng dẫn sử dụng, sử dụng thuốc hỗ trợ, vitamin và tương tác thuốc. Tuy nhiên, các sai sót trong việc chỉ định thuốc, hướng dẫn sử dụng các thuốc không được nhai, bẻ, nghiền còn chưa được cải thiện. Nghiên cứu cho thấy bệnh viện cần phải phát triển hơn nữa vai trò của Dược sỹ lâm sàng và việc áp dụng công nghệ thông tin trong bệnh viện nhằm nâng cao chất lượng, hiệu quả và an toàn trong công tác khám chữa bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Van Doornmaal JE, Van den Bemt PM, Mol PG, Zaal RJ, Egberts AC, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Qual Saf Health Care*. 2009; 18(1): 22-27.
2. Barker KN, Allan EL. Fundamentals of medication error research. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1990; 47(3): 555-571.
3. Dr Penny J, Lewis, Tim Dornan, David Taylor, Mary P. Tully, Val Wass, Darren M. Ashcroft. Prevalence, Incidence and Nature of Prescribing Errors in Hospital Inpatients. *Drug Safety*. 2009; 32(5): 379 - 389.
4. Green SB, Byar DP. Using observational data from registries to compare treatments: the fallacy of omnimetrics. *Stat Med*. 1984; 3(4): 361-373.
5. Luân Lương Văn Luân, Nguyễn Hữu Thắng, Lê Hữu Thành. Phân tích thực trạng kê đơn thuốc BHYT điều trị ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa huyện Nghi Xuân. 2018.
6. Khanh Phạm Duy Khanh. Phân tích thực trạng kê đơn thuốc trong điều trị ngoại trú tại trung tâm y tế huyện Châu Đức, tỉnh Bà Rịa Vũng Tàu năm 2015. Luận văn Dược sỹ chuyên khoa cấp I, Trường Đại học Dược Hà Nội. 2017.
7. Hiền Lê Thu Hiền. Phân tích thực trạng kê đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa thành phố Thái Bình. Luận văn Dược sỹ chuyên khoa cấp I, Trường Đại học Dược Hà Nội. 2016.
8. Thịnh Lê Văn Thịnh. Khảo sát thực trạng kê đơn thuốc cho bệnh nhân bảo hiểm y tế tại khoa khám bệnh bệnh viện đa khoa Diễn Châu, Nghệ An năm 2015. Luận văn Dược sỹ chuyên khoa cấp I, Trường Đại học Dược Hà Nội. 2016; 29: 45.
9. Thu Lê Thị Thu. Khảo sát thực trạng kê đơn thuốc trong điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Giang. Khóa luận tốt nghiệp Dược sỹ, Đại học Dược Hà Nội. 2015.
10. Ismail M, Noor S, Harram U, Haq I, Haider I, Khadim F, et al. Potential drug-drug interactions in outpatient department of a tertiary care hospital in Pakistan: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1): 762.

Kết quả theo dõi nồng độ thuốc vancomycin trong máu tại bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Trần Hải Long¹, Trần Văn Anh^{1,2}, Nguyễn Thanh Hồi^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, ²Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng

Vancomycin là lựa chọn điều trị ưu tiên cho tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) và các vi khuẩn Gram dương kháng β -lactam khác. Vấn đề đặt ra là tình trạng kháng sinh kháng vancomycin, các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân luôn biến đổi. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu này để phân tích lợi ích của việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) với Vancomycin dựa trên kết quả lâm sàng và phát hiện ra các yếu tố ảnh hưởng đến liều duy trì vancomycin. Nghiên cứu đã tiến hành theo dõi 137 bệnh nhân sử dụng vancomycin được chia thành hai nhóm, bao gồm những người dùng TDM và không TDM. Các tiêu chí đánh giá bao gồm thông tin về chỉ định, liều dùng, cách sử dụng vancomycin, tình trạng nhiễm trùng, chức năng thận và kết quả điều trị sau mười ngày. Kết quả cho thấy, trong tổng số mẫu được lấy từ 79 bệnh nhân áp dụng TDM là 116 và 73,3% số mẫu đạt nồng độ đạt mục tiêu. So sánh với 58 bệnh nhân của nhóm không TDM, áp dụng TDM sẽ làm giảm protein phản ứng C (CRP) và cải thiện kết quả điều trị. Kết quả cũng cho thấy nồng độ đáy của vancomycin, độ thanh thải creatinin và khối lượng cơ thể đóng góp đáng kể (tương ứng 24,7%, 16,8% và 26,6%) vào sự thay đổi liều vancomycin giữa các cá thể. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến cho liều duy trì vancomycin được xây dựng theo công thức: Liều duy trì vancomycin (mg / kg) = 21,4 + 0,24 * nồng độ đáy vancomycin ($\mu\text{g} / \text{ml}$) + 0,17 * Clcr (ml / phút) - 0,26 * trọng lượng (kg) + 0,17 * tuổi (năm) - 0,03 * ΔCRP . Nghiên cứu đã chứng minh lợi ích của việc áp dụng TDM với vancomycin trên kết quả lâm sàng và cải thiện tình hình nhiễm trùng. Hơn nữa, nghiên cứu cũng chứng minh được mối quan hệ chặt chẽ giữa nồng độ đáy của vancomycin, độ thanh thải creatinin, tuổi, cân nặng, ΔCRP và liều duy trì của vancomycin. Các bác sĩ lâm sàng trong quá trình thiết kế phác đồ liều vancomycin nên xem xét toàn diện các yếu tố này để tối ưu hóa liều lượng và giảm tác dụng phụ của vancomycin.

Từ khóa: Vancomycin, TDM, mô hình hồi quy đa tuyến tính

Application of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in a Vietnamese Private Hospital

Vancomycin is a primary regimen for treating MRSA and other Gram-positive β -lactam-resistant organisms. But the problem is the resistance to vancomycin, the clinical and microbiological characteristics in which it is used is always changing. Therefore, we conducted this retrospective study to analysis benefits of Vancomycin TDM in clinical outcomes and discovered the factors affecting on the vancomycin maintenance dose. We conducted a follow-up on 137 patients using vancomycin divided into two groups, including the TDM and non-TDM users. The evaluation criteria included panoramic vancomycin use, infection status, renal function and treatment results after ten days. The total number of samples taken from 79 patients applied TDM were 116 and 73.3% of the samples reached the target trough concentration. Compared to 58 patients of the non-TDM group, applying TDM will reduce c-reactive protein (CRP) and improve treatment outcome. We also found that the vancomycin trough concentration, creatinine clearance, and weight contributed significantly (24.7%, 16.8% and 26.6%, respectively) to the inter-individual variability in vancomycin dose. The multiple linear regression model for vancomycin maintenance dose was built as the formula: Vancomycin maintenance dose (mg/kg) = $21.4+0.24*\text{vancomycin trough concentration } (\mu\text{g/ml})+0.17*\text{Clcr(ml/min)}-0.26*\text{weight(kg)}+0.17*\text{age(years)}-0.03*\Delta\text{CRP}$. Our study demonstrated the benefits of vancomycin TDM technology on clinical outcomes and improvement of infection situation. Furthermore, we have successfully indicated a strong relationship between vancomycin trough concentration, creatinine clearance, age, weight, ΔCRP and maintenance dose of vancomycin. Clinicians in the process of designing a regimen dose of vancomycin should comprehensively consider these factors in order to optimize the dose and reduce the adverse effect of vancomycin.

Keywords: Vancomycin, TDM, multiple linear regression model

Introduction

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) has been recognized as one of the most important risks bacterial related to the development of

antimicrobial resistance (AMR) [1]. In addition, the side effects caused by vancomycin, such as acute kidney injury are also one of the issues that should be noted. Therapeutic drug monitoring

(TDM) is an important solution in managing the effectiveness of treatment as well as limiting adverse drug reactions caused by vancomycin. In 2009, specific guidelines about TDM of Vancomycin in adult patients was published by American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society of Infectious Disease Pharmacists (SIDP) [2]. From that time until now, the guideline has been updated to change and supplement new recommendations and clinical evidence for special patients, antibiotic resistance and pharmacokinetic index selection. Some clinical studies, animal models, in vitro data proved AUC/MIC ratio's the target consensus of ≥ 400 for MRSA infections and having related an AUC/MIC ratio of 350 to 400 to successful outcome [3-8]. 15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was recommended as target trough concentration of TDM by several of clinical practice guidelines for severe patients in which 10–15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was suggested for patients with nonsevere infections [9]. Although TDM of Vancomycin has been applied routinely in most countries around the world. In Vietnam, the application of TDM is still very limited. Hai Phong International Hospital started implementing TDM of Vancomycin in 2019 to ensure successful treatment

effectiveness and minimize the risk of toxicity in patients. Recognizing the importance of applying Therapeutic drug and monitoring of vancomycin in treatment, we implement the topic “Application of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in a Vietnamese Private Hospital” aimed to analysis the ability to reach the target concentration during treatment and the risk of adverse renal events when applying Vancomycin TDM.

Materials and Methods

Materials

The study protocol obeyed to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Haiphong International Hospital (12/QĐ-BVĐKQT). Individuals indicated with vancomycin more than 24 hours were eligible to participate in this study. This prospective study was designed to assess the efficacy of our vancomycin dosing recommendations to achieve target therapeutic concentration intervention. During the research process, there were 137 patients who satisfied the criteria of our study (Figure 1), in which 79 subjects underwent Vancomycin TDM process (Figure 2).

Methods

To evaluate the ability to reach the target concentration during treatment and the

risk of renal adverse effects when applying TDM of Vancomycin, we identified the vancomycin trough concentration, number of patients taking samples, number of sampling time per one patient, number of samples reached the target concentration and number of dose adjustment times in patients. The risk of nephrotoxicity experience: number of patients experiencing nephrotoxicity; the number of nephrotoxicity - induced drugs used during treatment (not including antibiotics); assessment of nephrotoxicity level (based on RIFLE). The RIFLE classification is calculated based on Serum Creatinin or Urine output determinants, and think carefully three severity classes of Acute Kidney Injury (AKI) (Risk, Injury and Failure), according to the variations in SCr and/or UO, and two outcome classes (end-stage kidney disease and loss of kidney function) [10].

Comparison of clinical outcomes and frequency of nephrotoxicity between patients applied Vancomycin TDM and patients have not applied Vancomycin TDM process: Hospital duration (day); $\Delta WBC = WBC_{\text{Highest}} - WBC_{\text{Lowest}}$; $\Delta CRP = CRP_{\text{Highest}} - CRP_{\text{Lowest}}$; Nephrotoxicity experience; Outcomes.

Biochemistry Analysis. Vancomycin trough concentration was measured using the

UniCel® DxC 600 (Beckman Coulter, USA) analyzer.

Statistical Analysis

Data was collected and analyzed using Excel 2019 software and SPSS version 20. Continuous variables with a normal distribution are described by mean \pm standard deviations. Continuous variables with non-standard distributions are described by median and quartiles. The qualitative variables are described by quantity and percentage. Quantitative variables are evaluated for linear correlation and set up linear regression equations by Simple Linear Regression and Multiple Linear Regression. Testing the relationship between qualitative and quantitative variables is carried out with the Independent-Samples T-Test. Continuous variables with standard distributions were compared by t-test statistical tests for two independent samples. Continuous variables with non-standard distributions were compared by the non-parametric test Mann-Whitney U. The qualitative variables were scaled by statistical χ^2 for two independent samples.

Results and Discussion

Demographic and clinical data of the patients

Table 1. Demographic and clinical data of the patients (n = 137).

Characteristics	Result
Age (years) (Median, range)	49 (29 - 64)
Gender (N,%)	
Male	78 (56.9)
Female	59 (43.1)
Weight (kg) (Median, range)	58 (51 - 65)
Initial temperature (°C) (Mean ± SD)	37.5 ± 0.7
Initial SCr (µmol/l) (Median, range)	65.38 (54.02 - 78.42)
Initial ClCr (ml/min) (Mean ± SD)	91.42 ± 38.61
CRP (mg/l) (Median, range)	40.6 (14.8 - 66.1)
WBC (10 ⁹ /l) (Median, range)	9.8 (7.1 - 13.4)
Duration of hospitalization (days) (Median, range)	13 (9 - 19)
Vancomycin duration of treatment (Median, range)	8 (4.5 - 11)
Loading dose (mg/kg) (Mean ± SD)	20.82 ± 6.75
Maintenance dose (mg/day) (Mean ± SD)	1944 ± 653
Treatment outcome (N,%)	
Cured	25(18.25)
Remission	88(64.23)
Unchanged	19(13.87)
Severity	5(3.65)

The age of patients in the study had median as 49 years old, and there was a

big difference between the age of the patients with the highest age of 97 years old and the minimum age of 1 year old. Serum creatinine at the time of starting the use of vancomycin had median with 65.38 mmol/L. The average creatinine clearance was 91.42 ml/min, with large differences between patients ranging from 23.21 ml/min to 333.55 ml/min. Average CRP was also noted to be significantly different among patients at the time of initiation of vancomycin, with the highest index being 388.3 mg/L and the lowest index being 0.1 mg/L. The average WBC of patients had median with 9.8 x 10⁹/L, ranging from 4.9 x 10⁹/L to 25.5 x 10⁹/L. There was a big difference between the number of days hospitalized, with the longest course of treatment recorded as 99 days and the shortest as two days. The patients were cured with 14,6%, remission was 70.8%, the unchanged condition was 13.1%, and two cases had serious condition transferring to higher level hospital (Table 1).

There were 79 patients of 137 patients in the study applied Vancomycin TDM. The number of days using vancomycin ranged from 1 to 66 days; the median was 8. About the loading dose, there are five dose levels used in patients, of which the dose level 1000 mg is most applied at the rate of 65%. Loading dose based on mg/kg had

an average intake dose recorded as 20.82 mg/kg. The maintenance dose used in patients before vancomycin trough concentration was measured with an average of 1944 mg/day, ranging from 165 mg/day to 4000 mg/day. After quantification of vancomycin trough concentration in patients, the average maintenance dose level increased to 1990 mg/day. However, when comparing the average maintenance dose with the study of Xiaoyu Liang et al. [11] in 2018, the results were different when the maintenance dose was 1710 mg day, lower than ours. The difference due to the number of patients participating in the study of Xiaoyu Liang et al. was 370.

Characteristics of Vancomycin trough concentration

A total of 79 patients were sampled to measure vancomycin trough quantitative measurements, of which 55 patients were sampled once, 16 patients were sampled twice, five patients were sampled three times, two patients were sampled four times, and one patient was sampled five times. The total number of samples taken from patients was 116, and 73.3% of the samples reached a trough concentration of 10 µg/mL or more. Vancomycin trough concentration fluctuated greatly, recorded from 0.47 µg/mL to 43.38 µg/mL; the median was 14.49 µg/mL. To achieve the

target blood concentration, nine patients were carried out dose adjustments by our clinical pharmacists. In the study of Xiaoyu Liang et al. [11], the trough concentration had a quartile range of 4.65 to 14.17 µg/mL, and the median of 8.64 µg/mL. The initial regimen of vancomycin was 1 g per 24 – 96 hours for patients having CrCl rates between 10 and 50 ml/L and 1 g per 12 hours for patients having CrCl rates >50 ml/L; The loading dose calculated based on ClCr rather than mg/kg as in our study should lead to differences in concentration (table 2).

The comparison between the two patient groups were established: group 1 were the patients applied vancomycin Therapeutic drug monitoring; group 2 were the patients not applied. Factors to be compared include the number of days in the hospital, decreased WBC, decreased CRP, nephrotoxicity and treatment outcome (Table 3).

There was a statistically significant difference between the two opposing groups in CRP reduction with p-value <0.05. The CRP reduced in the TDM applied group was higher than the non-applied group. Applying TDM will reduce CRP more than not applying. In the group applied TDM, 15(18.99%) cases were cured, 57(72.15%) subjects were in

remission, but only 1 (1.26%) became severely. In the group not applied TDM, 10(17.24%) cases were cured, 31(53.45) subjects were in remission, but 4(6.9%) patients had a severe situation. The treatment outcome of the two groups differs significantly with P-value <0.05 (table 2). Unfortunately, no significant differences were found between the groups on hospital duration, Δ WBC, and nephrotoxicity experience.

To build the multiple regression model for vancomycin maintenance dose, we initially discovered the association between all factors and the vancomycin maintenance dose. The factors with a linear regression P-value <0.05 included age, weight, vancomycin level, CRP, Clcr. Finally, five factors combined in the regression model were listed in Table 4 and Figure 3.

In this model, the *vancomycin trough concentration*, *Clcr*, and *weight* contributed most (24.7%, 16.8% and 26.6%, respectively) to the inter-individual variability in vancomycin dose. To determine a patient's dose using our model, a clinician would fill out the following algorithm using the patient's clinical and genetic characteristics.

$$\text{Vancomycin maintenance dose (mg/kg)} = 21.4 + 0.24 \times \text{vancomycin trough concentration } (\mu\text{g/ml}) + 0.17 \times \text{Clcr (ml/min)} - 0.26 \times \text{weight (kg)} + 0.17 \times \text{age (years)} - 0.03 \times \Delta\text{CRP}.$$

In total, the algorithm could explain 43.9 % (P- value < 0.000) of the variability in vancomycin maintenance dose. Agree with our research results, Zongqin Lin and colleagues [12] confirmed creatinine, vancomycin dosage, body mass index, and age affected significantly on vancomycin dose. However, we firstly reported Δ CRP could slightly be influenced by vancomycin maintenance dose.

Conclusion

Our research conducted on a total of 137 patients with 79 patients who were administered TDM of vancomycin has demonstrated the benefits of vancomycin TDM technology on clinical outcomes and improvement of infection situation. Furthermore, we have successfully indicated a strong relationship between vancomycin trough concentration, creatinine clearance, age, weight, Δ CRP and maintenance dose of vancomycin. Clinicians in the process of designing a regimen dose of vancomycin should comprehensively consider these factors in order to optimize the dose and reduce the adverse effect of vancomycin.

Acknowledgements. We thank all physicians and nurses of Haiphong International Hospital for their contributions to this study.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Table 2. Characteristics of Vancomycin trough concentration.

Criteria	Value
Number of patients taking samples (N,%)	79 (100)
Taking one sample	55 (69.6)
Number of sample time (N)	116
Number of samples reached the target (N;%)	85/116 (73.3)
Number of patients having sample reached target concentration (N,%)	
At the first time	52/79 (65.8)
At the second time	8/79 (10.2)
At the third time	2/79 (2.5)
Vancomycin concentration (Median; range)	14.49 (9.66 – 21.93)
<10 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (N,%)	31/116 (26.7)
$\geq 10 - 20$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (N,%)	49/116 (42.2)
$\geq 20 - 30$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (N,%)	26/116 (22.4)
>30 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (N,%)	10/116 (8.7)
Dose adjustment in patients (N;%)	9 (11.4)

Table 3. Comparison of clinical outcomes and the frequency of nephrotoxicity.

Criteria	Group 1: Patients applied TDM (N=79)	Group 2: Patients not applied TDM (N=58)	P value
Hospital duration (Median; range)	14 (10 – 21)	12 (9 – 16)	0.07
ΔWBC (Median; range)	2.4 (0 – 5.9)	0.3 (0 – 4.1)	0.152
ΔCRP (Median; range)	25.9 (0 – 87.2)	0.5 (0 – 36.9)	0.012
Nephrotoxicity experience (N,%)	5 (11.3)	1 (12.5)	0.780
Outcome (N,%)			
Cured	15(18.99)	10(17.24)	
Remission	57(72.15)	31(53.45)	0.018
Unchanged	6(7.59)	13(22.41)	
Severity	1(1.26)	4(6.9)	

Table 4. Final multiple models of maintenance dose of vancomycin produced by stepwise regression analysis.

	Estimate	Std.	Error	P_value
Intercept	21.41785	8.16451	2.623	0.011457
Clcr	0.16875	0.04313	3.913	0.000271
Vancomycin concentration	0.24776	0.08171	3.032	0.003813
Weight	-0.26698	0.09615	-2.777	0.007659
Age	0.16828	0.08254	2.039	0.046679
ΔCRP	-0.02947	0.01349	-2.184	0.033617

Reference

1. Harkins, C.P., et al., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome biology*, 2017. 18(1): p. 130-130.
2. Rybak, M., et al., Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2009. 66(1): p. 82-98.
3. Brown, J., K. Brown, and A. Forrest, Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2012. 56(2): p. 634-638.
4. Harigaya, Y., et al., Pharmacodynamics of vancomycin at simulated epithelial lining fluid concentrations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): implications for dosing in MRSA pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009. 53(9): p. 3894-3901.
5. Holmes, N.E., et al., Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013. 57(4): p. 1654-1663.
6. Kullar, R., et al., Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical infectious diseases*, 2011. 52(8): p. 975-981.
7. LaPlante, K.L., et al., Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2008. 52(6): p. 2156-2162.
8. Rybak, M.J., Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *American journal of infection control*, 2006. 34(5): p. S38-S45.
9. Ye, Z.K., C. Li, and S.D. Zhai, Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One*, 2014. 9(6): p. e99044.
10. Bellomo, R., et al., Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*, 2004. 8(4): p. R204.
11. Liang, X., et al., A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring. *Clinical Infectious Diseases*, 2018. 67(suppl_2): p. S249-S255.
12. Lin, Z., et al., [Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2014. 26(7): p. 473-7.

Bước đầu ứng dụng xét nghiệm gen dược lý di truyền trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thanh Hồi^{1,2}, Jae-Gook Shin^{3,4}

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, ²Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng, ³Bệnh viện Inje University Busan Paik, Busan, Hàn Quốc, ⁴Công ty SPMED, Busan, Hàn Quốc

Gen dược lý di truyền đã trở thành một trong những lĩnh vực hàng đầu của y học cá thể hóa để tăng cả hiệu quả và độ an toàn của điều trị bằng thuốc. Để áp dụng dược di truyền vào thực hành lâm sàng thường quy, cần có một phương pháp xét nghiệm định dạng gen nhanh chóng, đơn giản, đáng tin cậy và tiết kiệm chi phí. Một số bộ dụng cụ xét nghiệm gen sẵn có trên thị trường có số lượng gen phát hiện hẹp, bỏ qua các biến thể gen có tỷ lệ gặp cao với dân số Châu Á. Để giải quyết vấn đề này, nghiên cứu hướng đến việc phát triển xét nghiệm in-house SNaPshot multiplex để xác định kiểu gen nhiều SNP loci trong dân số Việt Nam và triển khai xét nghiệm này trong thực hành lâm sàng. Phản ứng chuỗi polymerase (PCR) với các DNA chiết xuất từ 10 mẫu vết máu khô (DBS) trên được đưa vào phân tích các đa hình kiểu gen chính bao gồm cả gen dược động học và dược lực học như CYP2D6, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, HLA-B, HLA -A, HLA-DRB1, HLA-DOA1, TPMT, G6PD, NUDT15, DPYD, UGT1A1, C11orf65, SLC01B1, ABCG2, ACE, COQ2, KCNJ11, NEDD4L, SLC14A2, ADRA1A, AGTR1, GNB3, MMP3, PTGS2. Các biến thể được chọn bằng PharmGKB. Tương tác Gen-Thuốc được ghi nhận trên tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, các hướng dẫn điều trị và tài liệu y văn. Chúng tôi nhận thấy rằng 100% đối tượng mang một hoặc nhiều biến thể. Các alen chính được phát hiện bao gồm HLA-B * 1502, HLA * 5701, HLA * 5801, HLA-A * 3303, CYP2C19 * 1, CYP2C9 * 10 và VKORC1 G/A. Các kiểu gen này được phiên giải để làm căn cứ ra quyết định kê đơn bằng cách tạo báo cáo kết quả lấy bệnh nhân làm trung tâm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không chỉ phát triển một panel thích hợp liên quan đến việc ra quyết định kê đơn với các kiểu gen phổ biến mà còn là một báo cáo dễ hiểu về thông tin tương tác gen - thuốc của bệnh nhân để khuyến cáo về liều dùng của thuốc.

Ongoing initiatives in bringing the Preemptive Panel - Based Pharmacogenetic Testing to Clinical Decisions in Vietnam

Pharmacogenetics has become one of the leading areas of personalized medicine to increase both the prescribed drug's efficacy and safety. To implement pharmacogenetics into routine clinical practice, genotyping assay needs provide a rapid, simple, reliable and cost-saving method. A number of the kits commercially available contain limited coverage, omitting significant variations relevant for Asian populations. In response to this problem, we aimed to develop in-house SNaPshot multiplex assay for genotyping multiple SNP loci in the Vietnamese population and translate the pharmacogenetic results into clinical action. Polymerase chain reaction (PCR) with the extracted DNAs from 10 dried blood spot (DBS) samples across were analyzed the major polymorphisms of including both pharmacokinetic and pharmacodynamic genomic panels such as CYP2D6, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, HLA-B, HLA-A, HLA-DRB1, HLA-DOA1, TPMT, G6PD, NUDT15, DPYD, UGT1A1, C11orf65, SLC01B1, ABCG2, ACE, COQ2, KCNJ11, NEDD4L, SLC14A2, ADRA1A, AGTR1, GNB3, MMP3, PTGS2. The variants were selected using PharmGKB. Gen-Drug interaction is leveled on drug labels, clinical guidelines, and literature. We found that 100% of subjects carry one or more variants. The major alleles detected include HLA-B *1502, HLA * 5701, HLA*5801, HLA-A*3303, CYP2C19*1, CYP2C9*10 and VKORC1 G/A. The genotypes were translated to inform the prescribing decision by creating the patient-centred results report. In this study, we developed not only an appropriate panel relevant to the prescription patterns and genotype prevalence but also an easy-to-understand report of the patient's drug – gene interactions information to recommend drug dosing.

Keywords: Pharmacogenetic, pharmacogenomic, preemptive panel, drug therapy

Introduction

Pharmacogenomics is the use of genomic and other “omic” information to individualize drug selection and drug use to avoid adverse drug reactions and to maximize drug efficacy. Almost half of all adverse drug reactions are manifested in

the skin. Although most are not serious, severe cutaneous adverse reactions (SCARs) are potentially lethal caused by antibiotics [1], allopurinol [2], carbamazepin [3]. Asians as a group comprise > 60% of the world's population. Pharmacogenetic differences

in Asian populations represent an emerging area of research that stipulates certain adverse drug reactions (ADRs) or predictable alterations in drug metabolism due to genetic variation can be associated with Asian or other racial/ethnic backgrounds [4, 5]. Increasing evidence revealed that the prevalence of pharmacogenetics variants in different ethnic groups could be significant. [6]. Evidence-based guidelines and summary statistics from the US Food and Drug Administration and the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium were analyzed for ethnic differences in outcomes. Implicated drugs included commonly prescribed drugs such as warfarin, clopidogrel, Carbamazepine, and allopurinol. The majority of these associations are due to Asians more commonly being poor metabolizers of cytochrome P450 (CYP) 2C19 and carriers of the human leukocyte antigen (HLA)-B*15:02 allele [7]. We observed that pharmacogenomic research in Asia was dominated by larger developed countries, notably Japan and Korea, and mainly driven by local researchers. All studies conducted on Cambodian and Vietnamese populations were performed in collaboration between the local and researchers from other non-Asian countries [8]. A decade ago, due to the

limited pharmacogenomics information and the scarcity of drugs requiring such a special genetic attention, the clinical use of pharmacogenomic tests in the community was also limited. Several commercial DNA isolation kits are available for extracting the genomic DNA from the ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) whole blood samples. To obtain DNA from whole blood these DNA isolation procedures require quite some hands on time and are rather expensive. An alternative technique could be dried blood spot (DBS) sampling, with which DNA isolation is faster, cheaper and logistics are easier [9]. Therefore, we conducted this study to (i) initial develop and validate our in-house SNaPshot multiplex assay using DBS sample for genotyping multiple SNP loci in diagnosed ADR cases in Haiphong International Hospital (ii) propose the solution to translate the pharmacogenetic results into clinical action.

Materials and Methods

The study protocol conformed to the principles of the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee of Haiphong International Hospital. Blood spots were obtained from 10 patients in Haiphong International Hospital, Vietnam who fulfilled the diagnostic criteria of severe allergic drug reactions. The variants were selected

using PharmGKB. Gen-Drug interaction is level on drug labels, clinical guidelines and literature. This study included 27 of the most common variants in Asians selected using the number of resources including The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB, www.pharmgkb.org) and genetic-based dosing guidelines from the Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC, www.pharmgkb.org/page/cpic) and the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, www.pharmgkb.org/page/dpwg), which can also be accessed via the PharmGKB website. DNA was extracted from the dried blood spots collected on a filter paper as previously reported [10]. A one-tube multiplex polymerase chain reaction (PCR) was performed with pairs of primers amplifying DNA fragments containing common mutations by using the Complete PCR Reagent Set (Agena Bioscience). PCR primers were then eliminated using ExoSAP-IT reagent (Thermo Fisher Scientific) and used as the template for the subsequent primer extension reactions. Multiplex primer-extension reactions were performed using a SNaPshot Multiplex Kit.

Results and Discussion

Our study consisted of 10 patients comprising 6 SJS (Stevens-Johnson

syndrome), 4 TEN (toxic epidermal necrolysis) (table 1). The mean age was 50.6 ± 13.7 years. Overall, the HLA-B*58:01 allele were detected in 4/4 patients with allopurinol-induced SCARs (severe cutaneous adverse reactions). HLA-B*58:01 has been documented to strongly associate with the risk of allopurinol-induced SCARs in Han Chinese[4], Thai [11], European [12] (Table 2). The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) recommended that allopurinol should be contraindicated to patients who have tested positive for HLA-B*58:01 to preventing SCAR [13, 14]. While other Asian countries have implemented the HLA-B*58:01 genotypic test in routine practice before being started on allopurinol, currently we have not been able to conduct it in Vietnam[15]. Simultaneously, the HLA-A*33:03 allele were detected in 4/4 patients with SJS during allopurinol treatment. HLA alleles A*3303 was reported in linkage disequilibrium and formed an extended haplotype with HLA-B*58:01 that could increase risk of severe cutaneous adverse reactions when treated with allopurinol [2]. SNaPshot histogram of patient number 6 was shown in Figure 1. The genotype of this patient was detected

positively with HLA-A*33:03/*33:03 and HLA-B*58:01.

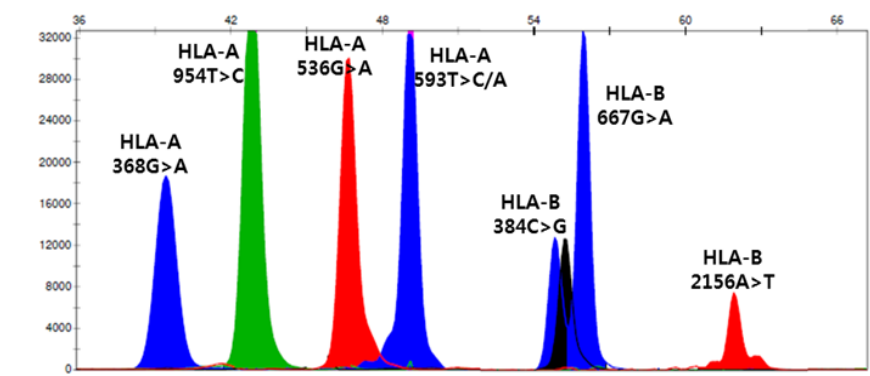


Figure 1. SNaPshot histogram of patient number 6. The genotype was detected positively with HLA-A*33:03/*33:03 and HLA-B*58:01

The HLA-B*15:02 allele were presented in 3/3 patients Carbamazepine (CBZ)-induced SCARs in our study. It has been documented that HLA-B*15:02 is the major genetic risk variant for CBZ-induced hypersensitivity reactions in Asian countries such as the Thais [11], Singaporeans [16], Malaysians [3], Indians [17], Vietnamese [18] and Chinese [19]. These findings could alert clinicians to individualize CBZ therapy for Asian CBZ users.

The CYP2D6 enzyme is responsible for the hepatic metabolism of up to 25% of commonly used medications [20]. The CYP2D6 gene is highly polymorphic; over 100 allelic variants and subvariants have been designated to date by the Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) at www.PharmVar.org [20]. There are over 100 reported alleles of

CYP2D6 with some variants more common in different ethnicities in which CYP2D6*10 is the most common CYP2D6 allele in Asians [21]. In our study, we also found that three patient have CYP2D6*10/*10 that should be optimize the selection and dosing of tamoxifen [22, 23] and paroxetine [24].

The VKORC1 G/A frequencies ranged from 14.3 (Vietnam) to 45.3 (Caucasian) (Table 2). In our study, the VKORC1 g.-1639G>A allele was detected in 2/10 patients. The Caucasian and Asians had significantly different in the distributions of VKORC1 G/A compared to other ethnic populations ($p < 0.0001$).

CYP2C19 contributes to the metabolism of a large number of clinically relevant drugs and drug classes such as antidepressants, benzodiazepines, mephenytoin, proton

pump inhibitors, and the antiplatelet prodrug clopidogrel [25]. The 2017 FDA-approved drug label for clopidogrel includes a boxed warning concerning the reduced antiplatelet effect of clopidogrel in CYP2C19 poor metabolizers. The warning states that tests are available to identify patients who are CYP2C19 poor metabolizers, and to consider the use of another platelet P2Y₁₂ inhibitor in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers. Also, patient who own CYP2C19 intermediate metabolizer to leading to reduce platelet inhibition and increased risk for adverse cardiovascular events. Interestingly, 1/10 patient in our study carried CYP2C19*2/*2 (poor metabolizer) and 3/10 patients owned *1/*2 (intermediate metabolizer).

Nowadays, ongoing programs of PGx implementation have been performed in America, Europe, and Asia for over ten year [47, 48]. However, the preemptive interpretation of PGx successes into the routine in Vietnam remains several barriers, including scientific, educational, ethical, legal, and social issues, information technology, and reimbursement [48]. Therefore, our

hospital has built a system of the information infrastructure that integrates electronic medical records with the appropriate language to help translate genotype data at hand into phenotype information. The process of screening information to answering results is described in the following diagram (Fig 2).

To promote the use of PGx in routine practice, comprehensive coordination between patients, physicians, engineers and pharmacists is required. First, the doctor should provide information about the test, including risk, benefits, economy and necessity. After genotyping results, clinical pharmacologists analyze the interaction between the gene and the drug, producing simple, straightforward results. Finally, the doctor will talk to the patient, summarize the results, educate on risk prevention and issue a warning card. Our doctors also teach patients how to use these results for the rest of their lives. To improve comprehension, our clinician uses effective risk communication strategies by tailoring the information to the patient's needs and concerns.

Table 1. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity and related drug-induced syndromes

No. (n = 10)	Co-disease	Drug-induced hyper-sensitivity syndrome	Drug toxicity syndrome	Genotype	Gene -drug interaction
1	Hypertension, Gout	Carbamazepine	SJS	CYP2D6*10/*10	Decreased metabolism/ decreased clearance of paroxetine, codein as compared to patients with the CYPD6*1/*1 or *2/*2 genotype (level 1A)
				HLA-B*15:02	High risk of SJS -TEN, DRESS due to carbazepine, oxacabazepine, phenytoin (level 1A)
2	Lipoprotein disorders	Abacavir	TEN	CYP2D6*10/*10	Normal metabolism. This genotype is common among Asians (level 1A)
				CYP2C9*2/*2	Decreased metabolism, increased plasma concentration, when treated with phenytoin, piroxicam, ibuprofen, warfarin, acenocoumarol when compared to patients with *1/*1 genotypes (level 1A)
				VKORC1 G/A	Patients with the G/A genotype who are treated with warfarin may require a lower dose as compared to patients with the G/G genotype, and a higher dose as compared to patients with the A/A genotype (level 1B)
				HLA-B*57:01	High risk of abacavir allergy. Before initiating treatment with abacavir, HLA-B*5701 status should be determined if possible (level 1A)
3	Lipoprotein disorders Reflux esophagitis	NSAIDs	SJS	CYP2C19*1/*2	poor metabolism of clopidogrel and decreased formation of active drug metabolite, resulting in decreased response and may have an increased risk for secondary cardiovascular events when treated with clopidogrel (level 1A)

No. (n = 10)	Co-disease	Drug-induced hyper-sensitivity syndrome	Drug toxicity syndrome	Genotype	Gene -drug interaction
				HLA-B*15:02	High risk of SJS -TEN, DRESS due to carbamazepine, oxacabazepine, phenytoin (level 1A)
				UGT1A1*1/*28	increased levels of bilirubin leading to an increased likelihood for hyperbilirubinemia when treated with atazanavir (in most studies boosted with low dose of ritonavir) (level 1A)
				SLCO1B1*1B/*15	higher risk of simvastatin-related myopathy (level 1A)
4	Stomachache	NSAIDs	SJS	VKORC1 G/A	Patients with the G/A genotype who are treated with warfarin may require a lower dose as compared to patients with the G/G genotype, and a higher dose as compared to patients with the A/A genotype (level 1B)
				CYP2C9*1/*2	Decreased metabolism, increased plasma concentration, when treated with phenytoin, piroxicam, ibuprofen, warfarin, acenocoumarol when compared to patients with *1/*1 genotypes (level 1A)
				CYP2D6*10/*10	decreased metabolism/ decreased clearance of paroxetine, codein as compared to patients with the CYPD6*1/*1 or *2/*2 genotype (level 1A)
5	Hypertension Renal failure	Allopurinol	SJS	HLA-B*58:01	Patients with one or two copies of the HLA-B*58:01 allele have an increased risk of SCARs, such as SJS and TEN, when treated with allopurinol, carbamazepin, lamotrigine, antiepileptics (level 1A)
				HLA-A *33:03	Patients with one or two copies of the HLA-A*33:03 allele who are treated with allopurinol may have an increased risk of severe cutaneous adverse

No. (n = 10)	Co-disease	Drug-induced hyper-sensitivity syndrome	Drug toxicity syndrome	Genotype	Gene -drug interaction
					reactions (SCAR)
6	Pneumoniae	TMP-SMX Allopurinol	TEN	HLA-B*58:01	Patients with one or two copies of the HLA-B*58:01 allele have an increased risk of SCARs, such as SJS and TEN, when treated with allopurinol, carbamazepin, lamotrigine, antiepileptics (level 1A)
				HLA-A *33:03	Patients with one or two copies of the HLA-A*33:03 allele who are treated with allopurinol may have an increased risk of SCAR (level 2B)
7	Hypertension, Hemorrhoids	TMP-SMX Allopurinol	TEN	HLA-B*58:01	Patients with one or two copies of the HLA-B*58:01 allele have an increased risk of SCARs, such as SJS and TEN, when treated with allopurinol, carbamazepin, lamotrigine, antiepileptics (level 1A)
				HLA-A *33:03	Patients with one or two copies of the HLA-A*33:03 allele who are treated with allopurinol may have an increased risk of SCAR (level 2B)
				CYP2D6*10/*10	decreased metabolism/ decreased clearance of paroxetine, codein as compared to patients with the CYPD6*1/*1 or *2/*2 genotype (level 1A)
8	Atrial fibrillation, Heart failure	Allopurinol	TEN	HLA-B*58:01	Patients with one or two copies of the HLA-B*58:01 allele have an increased risk of SCARs, such as SJS and TEN, when treated with allopurinol, carbamazepin, lamotrigine, antiepileptics (level 1A)
				HLA-A *33:03	Patients with one or two copies of the HLA-A*33:03 allele who are treated with allopurinol may have an increased risk of SCAR (level 2B)
				CYP2D6*10/*10	decreased metabolism/ decreased clearance of paroxetine, codein as compared to patients with the

No. (n = 10)	Co-disease	Drug-induced hyper-sensitivity syndrome	Drug toxicity syndrome	Genotype	Gene -drug interaction
					CYPD6*1/*1 or *2/*2 genotype (level 1A)
9	Pneumoniae	Carbamazepine	SJS	HLA-B*15:02	High risk of SJS -TEN, DRESS due to carbamazepine, oxacabazepine, phenytoin (level 1A)
10	Hypertension, Gout	Colchicin, Carbamazepine	SJS	HLA-B*15:02	High risk of SJS -TEN, DRESS due to carbamazepine, oxacabazepine, phenytoin (level 1A)
				CYP2C9*1/*2	Decreased metabolism, increased plasma concentration, when treated with phenytoin, piroxicam, ibuprofen, warfarin, acenocoumarol when compared to patients with *1/*1 genotypes (level 1A)

SJS: Stevens-Johnson syndrome; DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; TEN: toxic epidermal necrolysis;
NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drug; TMP-SMX: Trimethoprim - sulfamethoxazol

Table 2. Frequency of alleles by ethnicity

Genotype/Phenotype	Target SNPs	Frequency (n (%))						Ref
		America	Caucasian	Asian	Korea	Thailand	Vietnam	
CYP2D6*10/*10 Decrease function	100 C>T	251(0.016)- 104,509(14.9)	208- 672(0.4- 14.5)	98- 206(8.6- 64.1)	3417(46.2- 54.3)	134 (53.7)	136(0.4- 14.5)	[26-31]
CYP2C9*1/*3 Intermediate metabolizer	1075A>C	300 (3.3)	106(9.4)	102 (6.9)	105 (9.10%)	15 (4.53%)	100 (0.07)	[6, 32-34]
UGT1A1*1/*28	7-TA insertion in promoter; rs8175347	0.42 – 0.56	0.26 – 0.31	0.09–0.16	390 (2.31)	96 (15.6)	NA	[35-38]
VKORC1 G/A	1639G>A	300(17.7)	106(45.3)	102 (21.6)	152 (13.77)	111 (33.53)	49 (14.3)	[6, 32, 39]
CYP2C19*1/*2 Intermediate Metabolizer	681 G>A	250 (0.4)	250 (16.1)	250 (37.2)	3587 (7.75)	331 (4.53)	157 (4.45)	[5]
HLA-B *1502	rs2844682C > T	250 (0.2)	1133	358	5802 (0.3-	99 (6.1);	170	[40-45]

Genotype/Phenotype	Target SNPs	Frequency (n (%))						Ref
		America	Caucasian	Asian	Korea	Thailand	Vietnam	
	and rs3903184C > G		(0.06)	(4.87)	0.5)	986 (15.2)	(13.5)	
HLA-B *5801	rs9263726 A > G	251 (0.8-6.37)	265 (1.13)	358 (7.38)	5802 (7)	986 (16.3)	170 (6.5)	[40, 42-44]
HLA-A *3303	rs6921921(A) & rs2523945(G)	252 (0.53- 3.97)	265 (0.57)	358 (11.7)	5802 (16.8)	183 (9.52)	170 (11.5)	[40, 42, 43, 46]

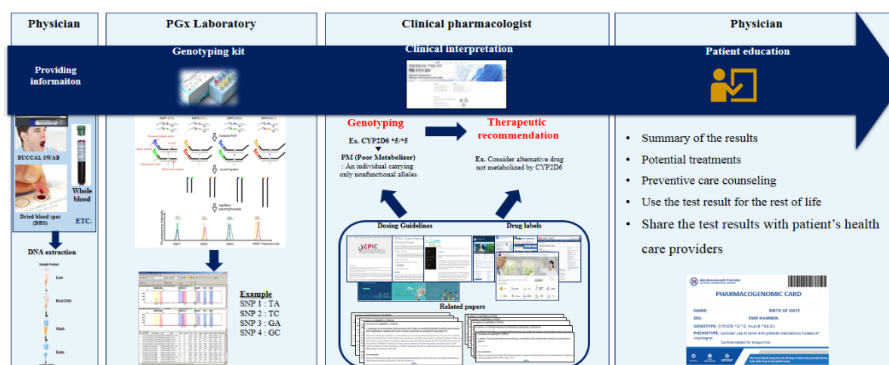


Figure 2. Steps driving pharmacogenomics implementation into routine practice

Conclusion

Although our study is only the first step to validate our in-house SNaPshot multiplex assay using DBS sample in the clinical practice, it has also shown that the Vietnamese population with high risk genotypes needs to be screened to ensure safe and effective of drugs. However, the clinical application of PGx in Vietnam also faces challenges such as the support of national insurance, the knowledge of people and health care providers, the availability of testing nationwide. The

following studies should be performed on a larger sample size to confirm the convenience and cost savings of pharmacogenomic test.

Acknowledgements. We thank all physicians and nurses of Haiphong International Hospital for their contributions to this study.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare

Reference

1. Aung, A.K., et al., Pharmacogenomics of antimicrobial agents. *Pharmacogenomics*, 2014. 15(15): p. 1903-30.
2. Hung, S.I., et al., HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(11): p. 4134-9.
3. Chang, C.C., et al., Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*, 2011. 50(2): p. 221-4.
4. Lonjou, C., et al., A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*, 2006. 6(4): p. 265-8.

5. Martis, S., et al., Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. *Pharmacogenomics J*, 2013. 13(4): p. 369-77.
6. Scott, S.A., et al., Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics*, 2010. 11(6): p. 781-91.
7. Lo, C., et al., Pharmacogenomics in Asian Subpopulations and Impacts on Commonly Prescribed Medications. *Clin Transl Sci*, 2020.
8. Ang, H.X., et al., Pharmacogenomics in Asia: a systematic review on current trends and novel discoveries. *Pharmacogenomics*, 2017. 18(9): p. 891-910.
9. Wijnen, P.A., et al., Genotyping with a dried blood spot method: a useful technique for application in pharmacogenetics. *Clin Chim Acta*, 2008. 388(1-2): p. 189-91.
10. Spooner, N., R. Lad, and M. Barfield, Dried blood spots as a sample collection technique for the determination of pharmacokinetics in clinical studies: considerations for the validation of a quantitative bioanalytical method. *Anal Chem*, 2009. 81(4): p. 1557-63.
11. Tassaneeyakul, W., et al., Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*, 2009. 19(9): p. 704-9.
12. Lonjou, C., et al., A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*, 2008. 18(2): p. 99-107.
13. Hershfield, M.S., et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2013. 93(2): p. 153-8.
14. Saito, Y., et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther*, 2016. 99(1): p. 36-7.
15. Ko, T.M., et al., Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*, 2015. 351: p. h4848.
16. Chong, K.W., et al., Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore. *Arch Dis Child*, 2014. 99(6): p. 581-4.

17. Aggarwal, R., et al., HLA-B * 1502 is associated with carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome in North Indian population. *Hum Immunol*, 2014. 75(11): p. 1120-2.
18. Nguyen, D.V., et al., HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy*, 2015. 5(2): p. 68-77.
19. Wu, X.T., et al., Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*, 2010. 19(3): p. 405-8.
20. Zhou, S.F., J.P. Liu, and B. Chowbay, Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*, 2009. 41(2): p. 89-295.
21. Johansson, I., et al., Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol*, 1994. 46(3): p. 452-9.
22. Xu, Y., et al., Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol*, 2008. 19(8): p. 1423-9.
23. Kiyotani, K., et al., Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. 131(1): p. 137-45.
24. Nishimura, M., et al., Influence of the cytochrome P450 2D6 *10/*10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics*, 2016. 26(9): p. 403-13.
25. Scott, S.A., et al., PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*, 2012. 22(2): p. 159-65.
26. Gaedigk, A., et al., Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther*, 2002. 72(1): p. 76-89.
27. Del Tredici, A.L., et al., Frequency of CYP2D6 Alleles Including Structural Variants in the United States. *Front Pharmacol*, 2018. 9: p. 305.
28. Bradford, L.D., CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*, 2002. 3(2): p. 229-43.
29. Charoenchokthavee, W., et al., Prevalence of CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*10, and CYP3A5*3 in Thai breast cancer patients undergoing tamoxifen treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2016. 8: p. 149-55.

30. Byeon, J.Y., et al., CYP2D6 allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of CYP2D6 genotypes. *Arch Pharm Res*, 2018. 41(9): p. 921-930.
31. Veiga, M.I., et al., Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009. 65(4): p. 355-63.
32. Gaikwad, T., K. Ghosh, and S. Shetty, VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thromb Res*, 2014. 134(3): p. 537-44.
33. Kuanprasert, S., et al., Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 mutation in patients with valvular heart disease in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2009. 92(12): p. 1597-601.
34. Vu, N.P., et al., Polymorphic analysis of CYP2C9 gene in Vietnamese population. *Mol Biol Rep*, 2018. 45(5): p. 893-900.
35. Hall, D., et al., Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics*, 1999. 9(5): p. 591-9.
36. Barbarino, J.M., et al., PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*, 2014. 24(3): p. 177-83.
37. Boyd, M.A., et al., Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. *Pharmacogenet Genomics*, 2006. 16(5): p. 321-9.
38. Bae, J.W., et al., Effects of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on the pharmacokinetics of ezetimibe in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011. 67(1): p. 39-45.
39. Lee, M.T., et al., VKORC1 haplotypes in five East-Asian populations and Indians. *Pharmacogenomics*, 2009. 10(10): p. 1609-16.
40. Cao, K., et al., Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol*, 2001. 62(9): p. 1009-30.
41. Ferrell, P.B., Jr. and H.L. McLeod, Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*, 2008. 9(10): p. 1543-6.
42. Hoa, B.K., et al., HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*, 2008. 71(2): p. 127-34.
43. Park, H.J., et al., HLA Allele Frequencies in 5802 Koreans: Varied Allele Types Associated with SJS/TEN According to Culprit Drugs. *Yonsei Med J*, 2016. 57(1): p. 118-26.

44. Puangpetch, A., et al., HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet*, 2014. 5: p. 478.
45. Gonzalez-Galarza, F.F., et al., Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res*, 2011. 39(Database issue): p. D913-9.
46. Nakkam, N., et al., HLA Pharmacogenetic Markers of Drug Hypersensitivity in a Thai Population. *Front Genet*, 2018. 9: p. 277.
47. Volpi, S., et al., Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects. *Clin Pharmacol Ther*, 2018. 103(5): p. 778-786.
48. Klein, M.E., M.M. Parvez, and J.G. Shin, Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci*, 2017. 106(9): p. 2368-2379.