

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Health Canada: Nguy cơ mắc hội chứng rò mao mạch khi sử dụng vắc xin AstraZeneca COVID-19 và COVISHIELD

Vắc xin AstraZeneca COVID-19 và COVISHIELD đã được phép sử dụng ở Canada vào từ 26 tháng 2 năm 2021, theo Lệnh tạm thời về việc nhập khẩu, bán và quảng cáo thuốc liên quan đến COVID-19. Kể từ thời điểm được cấp phép, rất hiếm có các báo cáo về Hội chứng rò mao mạch (CLS) sau khi sử dụng vắc xin AstraZeneca COVID-19. Bộ Y tế Canada đang làm việc với các cơ quan quản lý quốc tế và các cơ quan y tế công cộng để xem xét dữ liệu và bằng chứng có sẵn về những trường hợp rất hiếm gặp này.

Thông tin cơ bản

Vắc xin AstraZeneca COVID-19 và COVISHIELD được chỉ định để sinh miễn dịch chủ động cho những người từ 18 tuổi trở lên để phòng ngừa bệnh do coronavirus 2019 (COVID-19).

Rất hiếm trường hợp mắc CLS, một tình trạng đe dọa tính mạng được đặc trưng bởi các đợt cấp tính của phù chân tay, cô đặc máu, hạ albumin máu và hạ huyết áp dẫn đến tổn thương cơ quan, đã được báo cáo sau khi tiêm vắc xin AstraZeneca COVID-19. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã xem xét kỹ 6 trường hợp, trong đó có 3 trường hợp có tiền sử mắc CLS. Một trong những trường hợp này đã tử vong.

Kể từ ngày 18 tháng 6 năm 2021, một trường hợp mắc CLS sau khi tiêm vắc xin AstraZeneca COVID-19 đã được báo cáo ở Canada.

Vaccin AstraZeneca COVID-19 và COVISHIELD hiện bị chống chỉ định ở những người có tiền sử rò mao mạch.

Bộ Y tế Canada tiếp tục làm việc với các cơ quan quản lý quốc tế để xem xét dữ

liệu và bằng chứng có sẵn về những trường hợp rất hiếm gặp này.

AstraZeneca Canada Inc. và Verity Pharmaceuticals Inc. sẽ tiếp tục hợp tác chặt chẽ với Bộ Y tế Canada và các cơ quan quản lý khác để giám sát và đảm bảo rằng việc phân tích và báo cáo thích hợp về các phản ứng có hại sẽ được chia sẻ với các cơ quan quản lý trên toàn thế giới.

Thông tin dành cho cán bộ y tế

Nguy cơ mắc CLS đã được cập nhật bổ sung trong các chuyên luận về vắc xin COVID-19 AstraZeneca và COVISHIELD, cũng như trong các bản cập nhật khác như Hướng dẫn bổ sung cho các nhân viên y tế về hội chứng giảm tiểu cầu kèm huyết khối.

Những bệnh nhân đã từng mắc các đợt CLS trước đó không nên tiêm vắc xin COVID-19 AstraZeneca hoặc COVISHIELD.

Cán bộ y tế cần cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của CLS. Đây là một rối loạn rất hiếm gặp, thường xuyên đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi phản ứng viêm, rối loạn chức năng nội mô, nước thoát từ lòng mạch ra khoảng kẽ dẫn đến sốc, cô đặc máu, giảm albumin máu và hậu quả là suy đa tạng. Bệnh nhân có thể bị phù tay và chân nhanh chóng, tăng cân đột ngột và có các triệu chứng liên quan đến tụt huyết áp/sốc.

Những bệnh nhân mắc CLS cấp tính sau khi tiêm chủng cần được chăm sóc y tế khẩn cấp và điều trị kịp thời. Liệu pháp chăm sóc tích cực cũng cần được đảm bảo.

Những người được tiêm vắc-xin COVID-19 AstraZeneca hoặc COVISHIELD nên được hướng dẫn đi khám ngay nếu họ xuất hiện các triệu chứng như sưng nhanh tay và chân, tăng cân đột ngột và ngất xỉu do tụt huyết áp.

Các nhân viên y tế nên báo cáo các trường hợp CLS thông qua hệ thống giám sát Các Phản ứng có hại sau tiêm chủng (AEFI) ở khu vực theo dõi tương ứng.

Động thái của Bộ Y tế Canada

Bộ Y tế Canada đã làm việc chặt chẽ với các cơ quan quản lý y tế trên thế giới và xem xét các dữ liệu hiện có. Bộ Y tế Canada tiếp tục thu thập thông tin trong nước và quốc tế từ các nhà sản xuất, cơ quan quản lý y tế khác và các chuyên gia, đồng thời sẽ thông báo các thông tin mới nào khi cần.

Bộ Y tế Canada đã làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật các Chuyên luận về vắc xin COVID-19 AstraZeneca và COVISHIELD để cung cấp kiến thức hiện có về vấn đề an toàn này một cách kịp thời. Các Chuyên luận này sẽ tiếp tục được cập nhật cũng như sẽ có các biện pháp được thực hiện dựa trên bằng chứng xác thực khi được yêu cầu.

Bộ Y tế Canada đang gửi các thông tin an toàn quan trọng này cho các nhân viên y tế và người dân Canada thông qua Cơ sở dữ liệu về Thu hồi và Cảnh báo An toàn. Thông tin này cũng sẽ được thông báo qua hệ thống MedEffect™ e-Notice email notification, cũng như qua các kênh truyền thông xã hội, bao gồm cả LinkedIn và Twitter.

Nguồn: <https://healthycanadians.gc.ca/>

Điểm tin: CTV. Hoàng Hải Linh,
CTV. Vương Thị Hương,
ThS. Nguyễn Thị Tuyên

Viêm cơ tim - một phản ứng có hại có thể xảy ra sau tiêm vắc xin Comirnaty (Pfizer COVID-19): Cảnh báo từ Medsafe

Thông tin liên quan

Comirnaty là vắc xin mRNA được tiêm để ngừa COVID-19 ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên.

Viêm cơ tim là tình trạng viêm của thành cơ tim. Có nhiều nguyên nhân có thể

gây ra viêm cơ tim, trong đó nguyên nhân phổ biến nhất là do nhiễm vi rút. Hơn 100 người được xuất viện với chẩn đoán xác định viêm cơ tim ở New Zealand mỗi năm. Các triệu chứng có thể không đặc hiệu, như mệt mỏi và suy nhược liên tục, ho; hoặc biểu hiện đặc trưng cho tim, như đau ngực hoặc đánh trống ngực (cảm giác tim đập nhanh hoặc không đều).

Lợi ích từ việc tiêm vắc-xin Comirnaty vẫn vượt trội nguy cơ.

Thông tin về Comirnaty, bao gồm các tác dụng có hại đã biết, có thể được tìm thấy trong [Tờ thông tin sản phẩm \(CMI\)](#) và chuyên luận của thuốc.

Những tác động điều chỉnh

Vấn đề này đã được thảo luận với Ban Giám sát An toàn Độc lập (ISMB) của Medsafe vào ngày 27 tháng 5. ISMB khuyến nghị cần làm nhấn mạnh phản ứng có hại tiềm tàng này của Comirnaty.

Báo cáo

Vui lòng báo cáo tất cả các trường hợp viêm cơ tim ở những bệnh nhân đã được tiêm vắc xin Comirnaty. Các thông tin cần báo cáo bao gồm:

- Thời gian từ khi tiêm đến khi bắt đầu bị viêm cơ tim.
- Thông tin điều trị (nếu có).
- Các thuốc được sử dụng đồng thời.
- Tiền sử tình trạng bệnh lý có liên quan.
- Nếu viêm cơ tim xảy ra sau tiêm Comirnaty mũi đầu tiên hoặc thứ hai.

Người được tiêm vắc xin và các cán bộ y tế được khuyến khích báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ do vắc xin cho Trung tâm Theo dõi các phản ứng có hại của thuốc.

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/>

Điểm tin: CTV. Hoàng Hải Linh,
CTV. Vương Thị Hương,
ThS. Nguyễn Thị Tuyên

Medsafe: Nguy cơ viêm da bong nước và tróc da khi sử dụng pregabalin

Medsafe nhấn mạnh nguy cơ viêm da bong nước và tróc da khi sử dụng pregabalin. Nguy cơ tiềm ẩn này được quan tâm sau khi Trung tâm Giám sát các phản ứng có hại (CARM) nhận được báo cáo mô tả một phụ nữ 87 tuổi bị phát ban phỏng rộp lan rộng khoảng 4 ngày sau khi bắt đầu dùng pregabalin.

Sản phẩm liên quan: Viên nang Pregabalin Pfizer (Công ty TNHH Bán lẻ Dược phẩm (NZ) t/a Healthcare Logistics). Pregabalin được sử dụng để điều trị đau thần kinh ở người lớn cũng như liệu pháp hỗ trợ cho người lớn bị co giật cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát.

Thông tin bổ sung:

Viêm da bong nước là một thuật ngữ chung để chỉ một số tình trạng da phỏng rộp. Giống như viêm da bong nước, tróc da có thể là một đặc điểm của các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da.

CARM đã nhận được 4 báo cáo về phản ứng có hại trên da khi dùng pregabalin, trong đó 2 báo cáo có phản ứng nổi mẩn đỏ và 2 báo cáo có phản ứng tróc da.

Nguồn <https://www.medsafe.govt.nz/>

Điểm tin CTV. Lê Thị Nguyệt Minh,
CTV. Đinh Thị Thủy,
ThS. DS. Nguyễn Thị Tuyền

Pregabalin (biệt dược Lyrica): báo cáo về tình trạng ức chế hô hấp nghiêm trọng

Pregabalin có liên quan đến một số báo cáo về tình trạng ức chế hô hấp nghiêm trọng, bao gồm cả một số trường hợp không sử dụng phối hợp với opioid. Bệnh nhân có chức năng hô hấp suy giảm, bệnh hô hấp hoặc thần kinh, suy giảm chức năng thận; bệnh nhân sử

dụng thuốc phối hợp với thuốc ức chế thần kinh trung ương khác; và bệnh nhân trên 65 tuổi có thể có nguy cơ cao hơn gặp phải tình trạng trên, do đó có thể phải hiệu chỉnh liều.

Pregabalin được chỉ định để điều trị đau thần kinh ngoại vi và thần kinh trung tâm ở người trưởng thành, điều trị hỗ trợ ở người trưởng thành bị động kinh khu trú có hoặc không đi kèm với cơn co giật toàn thân thứ cấp, và cho rối loạn lo âu lan tỏa ở người trưởng thành.

Việc phối hợp pregabalin với các opioid hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác đã được chứng minh là có liên quan đến các báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng việc sử dụng pregabalin liều cao (trên 300mg/ngày) phối hợp với opioid có mối liên hệ rõ ràng với sự tăng nguy cơ tử vong liên quan tới opioid.

Một báo cáo đánh giá an toàn gần đây của châu Âu đã thẩm định các báo cáo về trường hợp ức chế hô hấp nghiêm trọng được cho là chỉ do tác dụng của pregabalin trên thần kinh trung ương. Với dữ liệu hiện có về nguy cơ trên, bao gồm cả các báo cáo đơn lẻ, và cơ chế tác dụng trên lý thuyết, thông tin sản phẩm cho các thuốc hiện có ở Anh sẽ được bổ sung thêm cảnh báo ức chế hô hấp.

Báo cáo đánh giá đã xác định một số ít trường hợp ức chế hô hấp mà không có nguyên nhân nào khác và không có tiền sử bệnh lý nền trên toàn cầu. Trong các trường hợp này, việc ức chế hô hấp có mối quan hệ thời gian với việc bắt đầu sử dụng hoặc tăng liều pregabalin. Các trường hợp khác được ghi nhận trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ hoặc tiền sử bệnh lý nền. Đa số các trường hợp được thẩm định là trên bệnh nhân cao tuổi.

Cảnh báo tương tự đã được đưa ra đối với gabapentin (biệt dược Neurotonin).

Nguồn: <https://www.gov.uk/>

Điểm tin: CTV. Tăng Quốc An; CTV. Nguyễn Hà Nhi. ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Amiodaron, rivaroxaban và xuất huyết tiêu hóa: Tín hiệu về tương tác thuốc

Một tín hiệu về tương tác giữa amiodaron và rivaroxaban gây ra xuất huyết tiêu hóa đã được phát hiện vào Quý III năm 2020 từ cơ sở dữ liệu Vigibase, cơ sở dữ liệu báo cáo ca đơn lẻ toàn cầu của WHO.

Amiodaron là thuốc chống loạn nhịp, ức chế trung bình các enzym CYP và P-glycoprotein (P-gp). Rivaroxaban là thuốc ức chế yếu tố Xa, được chuyển hóa tại gan bởi CYP3A4 và CYP2J2, được thải trừ qua thận nhờ P-gp vận chuyển. Đặc tính dược động học của rivaroxaban khiến thuốc có thể gây ra độc tính phụ thuộc liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận, hoặc trên bệnh nhân sử dụng phối hợp thuốc ức chế CYP.

Tính đến 06 tháng 12 năm 2020, Vigibase ghi nhận 24 báo cáo về xuất huyết tiêu hóa xảy ra sau khi phối hợp sử dụng amiodaron và rivaroxaban. Hầu hết bệnh nhân là người cao tuổi, trung vị 74 tuổi (34-91 tuổi). Có 5 trường hợp (20,8%) ghi nhận bệnh nhân suy giảm chức năng thận, điều này có thể ảnh hưởng đến phơi nhiễm rivaroxaban.

Các chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-glycoprotein có thể làm tăng đáng kể nồng độ rivaroxaban huyết tương dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết, tuy nhiên hiện chưa có khuyến cáo đối với việc phối hợp chất ức chế yếu đến trung bình như amiodaron. Các trường hợp trong Vigibase và trong y văn cho thấy việc phối hợp amiodaron và rivaroxaban có khả năng làm tăng nguy cơ xảy ra biến cố xuất huyết do tương tác dược động học hoặc dược lực, và điều này đáng quan ngại trên lâm sàng.

Cần thận trọng khi phối hợp sử dụng amiodaron và rivaroxaban, đồng thời nên tiến hành đánh giá lợi ích/nguy cơ trên

từng bệnh nhân, đặc biệt là trên các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Nguồn: Vigilyze

*Điểm tin: CTV. Tăng Quốc An,
CTV. Nguyễn Hà Nhi,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền*

WHO: Tramadol và hạ natri máu - khía cạnh mới từ tín hiệu cũ

Nghiên cứu của WHO về mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng tramadol và tình trạng hạ natri máu trên bệnh nhân.

Tramadol là một loại thuốc giảm đau opioid điều trị các cơn đau trung bình đến nặng. Hạ natri máu là một rối loạn điện giải đặc biệt phổ biến ở những bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân nội trú. Năm 2016, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã đánh giá triệu chứng hạ natri máu và hội chứng tăng tiết ADH bất thường (SIADH) khi sử dụng tramadol nhưng chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả. Vì vậy, WHO đã rà soát các dữ liệu hiện có của Vigibase, cơ sở dữ liệu toàn cầu về báo cáo phản ứng có hại của thuốc, để xem xét vấn đề này.

Dữ liệu Vigibase tính đến ngày 4/2/2018 với thuật ngữ MedDRA SMQ “Hạ natri máu/SIADH” bao gồm 278 trường hợp. 118 trường hợp đã được lựa chọn nghiên cứu kỹ, độ tuổi dao động từ 20 đến 106 tuổi (trung vị 77), với 35 bệnh nhân dưới 65 tuổi. Thời gian khởi phát: trong vòng một ngày (21 bệnh nhân), 2-7 ngày (56 bệnh nhân), 8 -14 ngày (15 bệnh nhân), 15 ngày đến 1 tháng (8 bệnh nhân) và > 1 tháng (6 bệnh nhân). 79 bệnh nhân đã hồi phục sau khi ngừng sử dụng tramadol và 1 trường hợp tiếp tục xảy ra biến cố sau khi tái sử dụng thuốc được mô tả chi tiết đã được xác định. Tramadol là thuốc duy nhất bị nghi ngờ trong 63 trường hợp, và trong 26 trường hợp là loại thuốc duy nhất được báo cáo. Một phần tư các trường hợp có yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn.

Trong một phân tử khác, các chẩn đoán cũ được đề cập có nhiều khả năng là yếu tố nguy cơ hơn là yếu tố gây nhiễu. 55 bệnh nhân đã được điều trị đồng thời với các thuốc hạ natri máu. Trong 19 trường hợp, những thuốc này đã được dùng dài hạn trong nhiều tháng hoặc nhiều năm và phản ứng chỉ xảy ra sau khi thêm tramadol. 5 trường hợp tramadol bị nghi ngờ có tương tác với các thuốc phối hợp.

WHO cũng tìm thấy các trường hợp từ VigiBase cho thấy mối quan hệ nhân quả giữa tramadol và hạ natri máu. Các trường hợp này thường ở bệnh nhân cao tuổi và dễ mắc bệnh, nhưng cũng xuất hiện ở cả những người trẻ tuổi. Mối quan hệ nhân quả được hỗ trợ bởi xu hướng của thời gian khởi phát và bởi các trường hợp triệu chứng giảm sau ngừng thuốc hoặc tái diễn sau tái sử dụng thuốc. Các kết quả cũng được củng cố bởi cơ chế hoạt động của thuốc và các phát hiện trong y văn.

Nguồn: [WHO Pharmaceuticals Newsletter](#) -

Điểm tin: CTV. Lê Thị Nguyệt Minh,
CTV. Đinh Thị Thủy,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

MHRA: Cảnh báo nguy cơ nhỏ hở van tim liên quan đến fluoroquinolon đường toàn thân và đường hít; cân nhắc lựa chọn đầu tay khác ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ

Chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi đã cân nhắc lựa chọn điều trị khác ở bệnh nhân có nguy cơ hở van tim.

Khuyến cáo nhân viên y tế

- Các kháng sinh fluoroquinolon được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng.

- Các kháng sinh fluoroquinolon tác dụng toàn thân (đường uống hoặc tiêm) và đường hít có liên quan đến nguy cơ nhỏ hở van tim, một nghiên cứu bệnh – chứng hồi cứu gợi ý rằng nguy cơ tương đối tăng 2 lần khi sử dụng fluoroquinolon đường

uống so với khi sử dụng amoxicillin hoặc azithromycin.

- Chỉ nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi cân nhắc lựa chọn điều trị khác cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ sau:

+ Bệnh nhân bị bệnh van tim bẩm sinh hoặc có tiền sử bệnh van tim.

+ Bệnh nhân mắc bệnh rối loạn mô liên kết (như hội chứng Marfan hoặc Ehlers-Danlos).

+ Bệnh nhân có các yếu tố hoặc tình trạng khác dễ bị hở van tim (như tăng huyết áp, hội chứng Turner's, bệnh Behçet's, viêm khớp dạng thấp và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn).

- Khuyến cáo người bệnh, đặc biệt người có các yếu tố nguy cơ trên, cần gọi cấp cứu ngay nếu có biểu hiện:

+ Khó thở khởi phát nhanh, đặc biệt khi nằm ngửa.

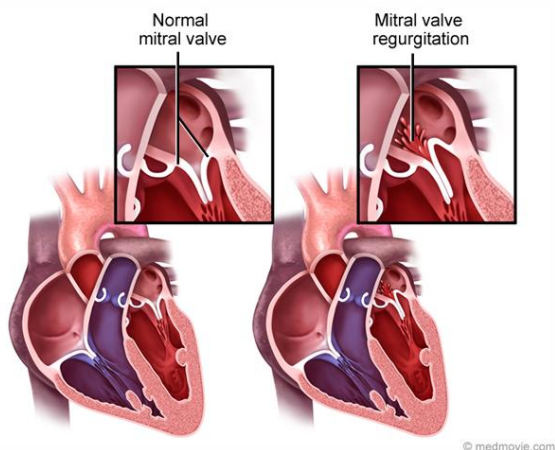
+ Sung mắt cá chân, bàn chân, bụng.

+ Tim đập nhanh mới khởi phát.

- Do các kháng sinh fluoroquinolon liên quan đến tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ với tỷ lệ nhỏ, trước đây MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng các kháng sinh này sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

- Các kháng sinh fluoroquinolon cũng liên quan đến phản ứng có hại kéo dài hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh – nên ngừng điều trị khi xuất hiện dấu hiệu đầu tiêu của phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm đau và viêm gân.

- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến fluoroquinolon cho cơ quan quản lý.



(Ảnh minh họa: nguồn internet)

Khuyến cáo trước khi kê đơn fluoroquinolon

Fluoroquinolon là kháng sinh được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng. Các thuốc được cấp phép lưu hành tại Anh bao gồm ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin. Đối với tất cả các kháng sinh, nên cân nhắc khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị để sử dụng kháng sinh phù hợp với căn nguyên gây bệnh.

Các kháng sinh fluoroquinolon đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ. Trước đây, MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử bản thân hoặc gia đình có bệnh lý phình động mạch chủ hoặc có các yếu tố nguy cơ/tình trạng khác có khả năng dẫn tới phình hoặc bóc tách động mạch chủ.

Các kháng sinh fluoroquinolon cũng đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại kéo dài hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh, tình trạng thường gặp nhất là viêm gân và đứt gân. Tổn thương gân (đặc biệt là gân Achilles) có thể xảy ra trong 48

giờ từ khi khởi đầu điều trị bằng fluoroquinolon, tuy nhiên, các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng có hại có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng sử dụng thuốc.

Sau đánh giá về các phản ứng có hại trên, chỉ định của tất cả các kháng sinh fluoroquinolon được giới hạn và cảnh báo an toàn thuốc mới đã được đưa ra vào năm 2019. Không nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon cho nhiễm khuẩn không nghiêm trọng hoặc tình trạng căn nguyên gây bệnh không phải vi khuẩn, hoặc các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình trừ khi các kháng sinh đầu tay khác được coi là không phù hợp.

Dữ liệu mới gợi ý các kháng sinh fluoroquinolon làm tăng nguy cơ hở van tim

Cuộc rà soát tại Châu Âu trên dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ và nghiên cứu phi lâm sàng đã chỉ ra nguy cơ hở van tim tăng sau khi sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon. Nghiên cứu dịch tễ gợi ý nguy cơ hở van hai lá và van động mạch chủ liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon. Nghiên cứu bệnh – chứng các hồ sơ bệnh án của bệnh nhân tại Hoa Kỳ đã kiểm tra hồi cứu 12,502 bệnh nhân hở van tim (sau khi loại trừ bệnh nhân có tình trạng khác có thể liên quan đến bệnh lý van tim). Việc kê đơn fluoroquinolon được so sánh với amoxicillin trong cùng nhóm bệnh và so sánh với nhóm đối chứng 125.020 người. Nguy cơ hở van hai lá hoặc van động mạch chủ ở bệnh nhân phơi nhiễm với fluoroquinolon cao gấp gần 2 lần so với bệnh nhân phơi nhiễm với amoxicillin (2,4% so với 1,6%). Nghiên cứu báo cáo nguy cơ tương đối hiệu chỉnh khi sử dụng các fluoroquinolon so với việc sử dụng amoxicillin là 2,4 (95% CI 1,82 to 3,16) và so với azithromycin là 1,75 (95% CI 1,34 to 2,29). Một nghiên cứu phi lâm sàng cũng báo cáo rằng ciprofloxacin làm tăng sự phân giải collagen trong tế bào cơ tim. Những phát hiện này chỉ ra rằng fluoroquinolon dùng đường toàn thân hoặc

hít vào có thể góp phần gây ra hiện tượng hở van tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ.

Nguy cơ hở van tim tăng đã được bổ sung vào thông tin sản phẩm của các loại thuốc này và MHRA đã gửi thư thông báo tới các nhân viên y tế có liên quan tại Anh.

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemic-and-inhaled-fluoroquinolones>

Điểm tin: ThS. Nguyễn Thị Tuyền

Lựa chọn kháng sinh đường uống cho bệnh nhân ngoại trú mắc viêm túi thừa

Nếu phải dùng kháng sinh, có thể chọn amoxicillin-clavulanate.

Dùng kháng sinh đường uống để quản lý viêm túi thừa cho bệnh nhân ngoại trú, các bác sĩ thường sử dụng metronidazole kết hợp với quinolone hoặc amoxicillin-clavulanate; chưa có bằng chứng nào đủ mạnh cho thấy phác đồ này hơn phác đồ kia. Hiện nay, các ý kiến chuyên gia họ đề xuất tránh dùng quinolone, do đó các nhà nghiên cứu đã tiến hành đánh giá kết cục mà có liên quan đến những sự lựa chọn này.

Phân tích hai cơ sở dữ liệu bảo hiểm lớn từ năm 2001 đến 2018, trong số 140.000 người trưởng thành có sức đề kháng bình thường mắc viêm túi thừa không biến chứng được điều trị bằng một trong hai phác đồ, cho thấy 89% được cho dùng metronidazole kết hợp với quinolone. Tỷ lệ nhập phòng cấp cứu mới liên quan đến viêm túi thừa, tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ phẫu thuật khẩn cấp hoặc phẫu thuật không cấp thiết trong 3 năm tới, tương tự nhau giữa các nhóm. Tỷ lệ nhiễm *Clostridioides difficile* sau đó cũng tương tự ở những người trưởng thành trẻ tuổi hơn. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi, phác đồ kết hợp quinolone có liên quan đến nguy cơ nhiễm *C. difficile* cao hơn có ý nghĩa thống kê (1.2% vs 0.6%). Bản chất của dữ liệu chưa cho phép

kết luận về độc tính trên gan (có thể xảy ra ở cả hai phác đồ). Điều thú vị là dữ liệu chưa cho thấy bằng chứng rằng việc dùng quinolon sẽ ít phổ biến hơn trong suốt thời gian nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Dữ liệu gần đây (NEJM JW Gen Med Jul 1 2020 and Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19:503) và Hướng dẫn điều trị năm 2021 (NEJM JW Gen Med Apr 1 2021 and Gastroenterology 2021; 160:906) chỉ ra rằng việc sử dụng kháng sinh thường không cần thiết ở bệnh nhân có sức đề kháng bình thường mắc viêm túi thừa không biến chứng. Nếu cần phải dùng thì amoxicillin-clavulanate có hiệu quả tốt và tránh được phổ độc tính liên quan đến quinolone.

Gaber CE et al. Comparative effectiveness and harms of antibiotics for outpatient diverticulitis: Two nationwide cohort studies. Ann Intern Med 2021 Feb 23; [e-pub].

(<https://doi.org/10.7326/M20-6315>)

Có nên truyền albumin tĩnh mạch ở bệnh nhân nhập viện do xơ gan mất bù hay không?

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cho thấy chưa mang lại lợi ích.

Các hướng dẫn thực hành lâm sàng khuyến cáo dùng albumin tĩnh mạch (IV) cho bệnh nhân xơ gan sau khi chọc hút một thể tích dịch lớn và bệnh nhân bị viêm phúc mạc tiên phát do vi khuẩn hoặc hội chứng gan thận (Hepatology 2013; 57:165). Dữ liệu in-vitro cho thấy tác dụng chống viêm của albumin có thể giảm nhẹ tình trạng viêm, nhiễm trùng hoặc tổn thương thận ở bệnh nhân xơ gan. Các nhà nghiên cứu Anh đã tiến hành thử nghiệm trên 777 bệnh nhân nhập viện vì xơ gan mất bù (cổ trướng mới mắc hoặc đang trầm trọng hơn, bệnh não hoặc chảy máu tĩnh mạch) với mức albumin huyết thanh thấp (< 3 g/dL). Các đối tượng được phân bổ điều trị ngẫu nhiên theo phác đồ tiêu chuẩn hoặc albumin truyền IV mỗi ngày (human

albumin 20%, từ 100- 400 ml/ngày; điều chỉnh liều dựa trên nồng độ albumin, đến mục tiêu 3.5g/dL, kéo dài tối đa trong vòng 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện).

Theo ý định điều trị (*intent-to-treat analysis* - tạm dịch), các nhà nghiên cứu chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục nhiễm khuẩn mới, rối loạn chức năng thận hoặc tử vong (30% ở mỗi nhóm) giữa nhóm albumin và nhóm chăm sóc thông thường. Khi xét từng kết cục, nhóm nghiên cứu cũng chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Tỷ lệ tử vong sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng tương tự nhau trong 2 nhóm, nhưng nhiều bệnh nhân ở nhóm albumin xuất hiện phù phổi cấp hoặc quá tải dịch (6% so với 2%).

BÀN LUẬN

Phần lớn các đối tượng trong nghiên cứu mắc bệnh xơ gan do rượu, điều này đặt ra câu hỏi rằng những kết quả này liệu có áp dụng cho xơ gan do những nguyên nhân khác hay không. Tuy nhiên, các kết quả này cho thấy rõ ràng rằng truyền albumin IV (với chi phí rất cao) chưa có lợi ích trên bệnh nhân xơ gan mất bù và không nên sử dụng với những mục đích khác không được đề xuất trong hướng dẫn.

China L et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. N Engl J Med 2021 Mar 4; 384:808. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022166>)

Sử dụng empagliflozin cho bệnh nhân suy tim không mắc kèm đái tháo đường

Có sự cải thiện các chỉ tiêu lâm sàng đo lường được về chức năng vận động và chất lượng cuộc sống sau 6 tháng điều trị.

Đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn về nhóm thuốc ức chế hệ đồng vận chuyển natri-glucose (SGLT-2i) cho thấy sự cải thiện kết cục cho bệnh nhân suy tim không mắc kèm đái tháo đường. Nhưng nhóm SGLT-2i có tác động tới cấu trúc và chức

năng tim như thế nào? Các nhà nghiên cứu đã phân bổ ngẫu nhiên 84 bệnh nhân suy tim giảm phân suất tống máu (HFrEF) sử dụng empagliflozin (10 mg/ngày) hoặc giả dược trong 6 tháng và đo lường thể tích thất trái (bằng MRI) và phân suất tống máu.

Sau 6 tháng, nhóm sử dụng empagliflozin có thể tích và khối lượng cơ thất trái giảm có ý nghĩa thống kê và điểm phân suất tống máu tăng trung bình 6% so với chỉ số ban đầu (từ 36.2% lên 42.2%). Nhóm sử dụng empagliflozin có đỉnh tiêu thụ oxy cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nghiệm pháp tim mạch hô hấp gắng sức. Nhóm sử dụng empagliflozin đi bộ xa hơn trung bình 81 mét so với chỉ số ban đầu, trong khi nhóm sử dụng giả dược giảm 35 mét trong bài kiểm tra 6 phút đi bộ. Điểm số chất lượng cuộc sống cũng tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm empagliflozin.

BÀN LUẬN

Empagliflozin cải thiện các chỉ số đánh giá ngắn hạn tình trạng suy tim của bệnh nhân mắc HFrEF không mắc đái tháo đường. Sự giảm thể tích và khối lượng cơ thất trái và sự tăng phân suất tống máu gợi ý sự cải thiện về tái cấu trúc tim thường thấy trong suy tim giảm phân suất tống máu. Những cải thiện này có thể đồng nghĩa với sự cải thiện những chỉ tiêu lâm sàng đo lường được về chức năng vận động và chất lượng cuộc sống. Các tác giả chưa có hiểu biết đầy đủ về cơ chế của lợi ích trên và một tác giả viết bài xã luận đã gợi nhắc về những biến cố có hại (ví dụ như nhiễm trùng sinh dục/tiết niệu).

Santos-Gallego CG et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2021 Jan 26; 77:243.

(<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.00>)

Goldberg LR. The pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors: Remodeling the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol 2021 Jan 26; 77:256.

(<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.02>)

ĐIỀU TRỊ

TIẾP CẬN DƯỢC LÝ LÂM SÀNG: SỬ DỤNG CÁC KHÁNG SINH CẦN ƯU TIÊN QUẢN LÝ

1. Nhóm carbapenem

1.1. Phổ và chỉ định điều trị

Carbapenem là nhóm kháng sinh betalactam phổ rộng có hoạt tính rất mạnh trên các chủng gram âm, đặc biệt là các vi khuẩn đề kháng. Phổ kháng khuẩn rộng của carbapenem liên quan đến khả năng đề

kháng nội tại với hầu hết beta-lactamase, bao gồm beta-lactamase phổ rộng (*extended spectrum beta-lactamase* – ESBL) và AmpC beta-lactamase; ngoài ra carbapenem cũng là lựa chọn điều trị trong các trường hợp nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* trong các trường hợp nhiễm trùng nặng.

Bảng 1. Phổ kháng khuẩn của các carbapenem

STT	Tên kháng sinh	Phổ kháng khuẩn
1	Imipenem/cilastatin	Thuốc có phổ tác dụng rộng, các chủng nhạy cảm gồm: <ul style="list-style-type: none">- <i>Streptococci</i> (kể cả phé cầu kháng penicillin)- <i>Enterococci</i> (không bào gồm <i>E. faecium</i>)- <i>Enterobacteriaceae</i> (trừ các chủng tiết carbapenemase KPC)- Phần lớn các chủng <i>Pseudomonas</i> và <i>Acinetobacter</i>- Tác động trên các chủng kỵ khí bao gồm <i>B. fragilis</i> Một vài chủng tụ cầu kháng methicillin có thể nhạy cảm với thuốc, nhưng phần lớn các chủng này đã kháng.
2	Meropenem	Phổ tác dụng tương tự imipenem, có tác dụng trên một số chủng Gram (-) như <i>P. aeruginosa</i> , kể cả đã kháng imipenem.
3	Doripenem	Phổ tác dụng tương tự imipenem và meropenem, hoạt tính mạnh hơn so với meropenem và ertapenem.
4	Ertapenem	Phổ tác dụng tương tự như imipenem nhưng tác dụng yếu hơn trên các chủng <i>Pseudomonas</i> và <i>Acinetobacter</i> .

Bảng 2. Chỉ định của các carbapenem được FDA chấp thuận

	Imipenem/ cilastatin	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Nhiễm trùng hô hấp dưới	X			
Viêm phổi cộng đồng			X	
Nhiễm trùng tiểu biến chứng	X		X	X
Nhiễm trùng tiểu chưa có biến chứng	X			
Nhiễm trùng ổ bụng	X	X	X	X
Nhiễm trùng vùng chậu cấp	X		X	
Nhiễm trùng da-mô mềm	X	X	X	
Nhiễm trùng xương-khớp	X			
Nhiễm trùng huyết	X			
Nhiễm trùng nội tâm mạc	X			
Nhiễm trùng màng não		X		

Các nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả tác động của carbapenem trên các chủng vi sinh đường ruột (*Enterococcus* spp.) khá hạn chế (ngoại trừ ertapenem).

Trong hồi sức tích cực, carbapenem vẫn là một trong những điều trị nền tảng (first-line) trong những trường hợp nhiễm trùng nặng. Theo thống kê, carbapenem được xem là điều trị hàng thứ 3 trong các trường hợp nhiễm trùng cộng đồng nặng (10,7%) và là điều trị first-line trong các trường hợp nhiễm trùng bệnh viện (21,5%) toàn cầu.

1.2. Ứng dụng đặc tính PK/PD của carbapenem trong thực hành lâm sàng

Carbapenem là kháng sinh có hiệu lực diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian, $T > MIC$ cần đạt 20% để cho tác dụng kiềm khuẩn và 40% để cho tác dụng diệt khuẩn. Ngoài ra nồng độ carbapenem trong trị liệu cũng cần đạt tối thiểu từ 4 – 5 lần MIC để ngăn ngừa sự tạo dòng đột biến chọn lọc trong quần thể vi khuẩn.

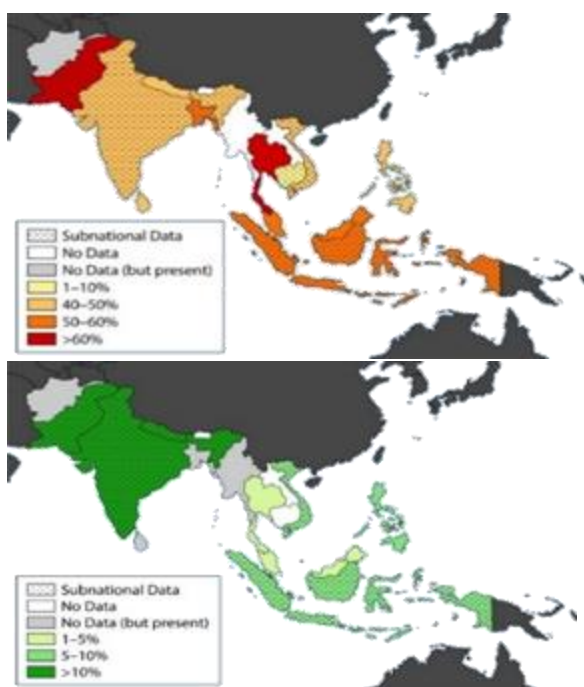
Trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, hiện tượng thoát dịch qua mao mạch do

đáp ứng viêm toàn thân, cùng với giảm albumin máu, thở máy và tuần hoàn ngoài cơ thể khiến thể tích phân bố của Carbapenem tăng. Bên cạnh đó, tăng thanh thải thận (augmented renal clearance, ARC) với $ClCr > 130ml/phút/1,73m^2$ cũng góp phần làm giảm nồng độ carbapenem trong máu. Vì vậy trên những bệnh nhân nhiễm trùng nặng, liều carbapenem nên tăng và/hoặc dùng dạng tiêm truyền kéo dài hay liên tục song song với đánh giá chức năng thận/mức lọc cầu thận thường xuyên.

1.3. Vấn đề đề kháng đối với carbapenem hiện nay

Việc lạm dụng carbapenem hiện nay đang làm gia tăng dần chọn lọc các chủng đề kháng của vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem, *A. baumannii* và *P. aeruginosa* trong hồi sức tích cực. Tại Trung Quốc, tỉ lệ đề kháng imipenem của *A. baumannii* tăng từ 13,3% vào năm 2004 lên 70,5% vào năm 2014 và tỉ lệ *A. baumannii* kháng rộng (*extensively drug-*

resistant *A. baumannii*) tăng từ 11% vào năm 2004 lên 60,4% vào năm 2014.



Hình 1. Tỷ lệ đề kháng carbapenem đối với *A. baumannii* (trái) và *Enterobacteriaceae* (phải) tại các quốc gia khu vực Đông Nam Á và Nam Á

Do đó điều trị xuống thang (de-escalation) carbapenem khi có kết quả vi khuẩn học được xem là chiến lược quan trọng giảm tốc độ đề kháng nhóm kháng sinh phổ rộng này.

2. Fosfomycin

Fosfomycin là kháng sinh tác động bằng cách ức chế sự tạo thành acid uridin diphosphat-N-acetylmuramic là thành phần màng tế bào thành tế bào vi khuẩn. Thuốc có phổ tác dụng trên cả vi khuẩn gram dương và gram âm, đặc biệt là các vi khuẩn thường gây viêm nhiễm đường tiết niệu như *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và *Neisseria* spp... nhưng **không** chống lại *P. aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*.

Fosfomycin-tromethamin uống được FDA chấp thuận trong điều trị nhiễm trùng tiểu thấp không biến chứng do *Escherichia*

coli hoặc *Enterococcus faecalis*. Có nhiều bằng chứng cho thấy fosfomycin hữu ích trong nhiễm trùng tiêu do trực khuẩn gram âm sản sinh betalactamase đa kháng, bao gồm cả các chủng sản xuất ESBL. Trong thực hành, fosfomycin thường phối hợp với các kháng sinh khác để tác dụng hiệp đồng và hạn chế đề kháng.

Hiệu lực diệt khuẩn của fosfomycin phụ thuộc vào nồng độ, break-point của fosfomycin theo CLSI đối với nhóm *Enterobacteriaceae* là 64mg/mL có thể đạt được trong nước tiểu khi dùng liều uống 3g duy nhất. Khi dùng một liều 3g fosfomycin trometamol, nồng độ fosfomycin đạt được trong nước tiểu là 3 mg/mL và duy trì nồng độ điều trị 200-300 microgam/mL trong nước tiểu sau 48 giờ.

Cần lưu ý rằng fosfomycin có sinh khả dụng đường uống kém (30 – 40%) và khác nhau giữa các dạng muối (muối calci, muối natri, muối tromethamin), trong đó muối tromethamin có tốc độ hấp thu qua đường uống nhanh nhất.

Không được chỉ định để điều trị viêm thận, bể thận hoặc áp xe quanh thận, bệnh nhân có độ lọc cầu thận GFR dưới 5mL/phút. Đối với bệnh nhân suy thận, hiệu chỉnh liều lượng không cần thiết nhưng cần tăng khoảng cách giữa các liều. Đối với bệnh nhân suy tim, cần thận trọng khi sử dụng fosfomycin dạng tiêm có chứa muối natri.

3. Tigecyclin

Tigecyclin là cyclin thế hệ mới được phát triển từ minocyclin từ năm 2005. Thuốc ức chế ribosom của vi khuẩn. Cấu trúc dạng glycylicyclin giúp tigecyclin mở rộng phổ kháng khuẩn trên gram dương, gram âm ngoại trừ *Proteus* và *P. aeruginosa*.

Thuốc hiệu quả trong điều trị các nhiễm trùng nghiêm trọng gây ra bởi vi khuẩn đa kháng thuốc hoặc kháng rộng (bao gồm các chủng tụ cầu kháng methicillin, MRSA). Tigecyclin có thể là lựa chọn trong điều trị *Acinetobacter*

baumannii đa kháng và các chủng *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem. Chỉ sử dụng tigecyclin trong trường hợp không còn liệu pháp khác thay thế do thuốc làm tăng tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và có nguy cơ kháng thuốc cao.

Cần lưu ý về giới hạn chỉ định của tigecyclin. Thuốc chỉ định tốt trên những bệnh nhân nhiễm trùng da, mô mềm có biến chứng, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, viêm phổi cộng đồng kể cả nhiễm khuẩn máu; nhưng thận trọng và **hạn chế**

chỉ định trên nhiễm khuẩn bàn chân trong đái tháo đường; viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do thở máy, theo khuyến cáo từ nhà sản xuất. Không nên dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi và phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

Tác dụng của tigecyclin phụ thuộc vào thời gian và có hậu kháng sinh PAE kéo dài. Dữ liệu trên bệnh nhân viêm phổi cộng đồng cho thấy $AUC_{0-24}/MIC \geq 64$ tương quan với hiệu quả điều trị tốt nhất.

Bảng 3. MIC₉₀ của tigecyclin đối với một số chủng vi khuẩn

Gram dương	MIC ₉₀ (mg/L)	Gram âm	MIC ₉₀ (mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125 – 1	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,25 – 1
<i>Enterococcus</i> sp.	0,06 – 0,5	<i>Escherichia coli</i>	0,25 – 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,02 – 0,5	<i>K. pneumoniae</i>	1 – 2
Group A streptococci	0,02 – 0,25	<i>A. baumannii</i>	2 – 8
Group B streptococci	0,02 – 0,25	<i>P. aeruginosa</i>	16 – 32

Cần lưu ý rằng tigecyclin gắn mạnh với albumin (73 – 79%) và có thời gian bán thải kéo dài 40 giờ. Liều dùng khuyến cáo khởi đầu là 100mg, sau đó 50mg mỗi 12 giờ. Trên bệnh nhân suy gan nhẹ, suy thận và người cao tuổi không cần hiệu chỉnh liều.

4. Vancomycin

Vancomycin tác động theo cơ chế ức chế vách tế bào. Phổ tác dụng của vancomycin tập trung chủ yếu trên cầu khuẩn gram dương, thường được chỉ định điều trị trong các nhiễm trùng *Staphylococci*, đặc biệt là tụ cầu kháng methicillin (MRSA) và các nhiễm trùng *Enterococci* nghiêm trọng và kháng thuốc. Tuy nhiên cần lưu ý, đối với tụ cầu nhạy methicillin (MSSA), nhóm betalactam có hoạt lực mạnh hơn so với vancomycin và nên là lựa chọn ưu tiên.

Do sinh khả dụng đường uống rất kém (<5%) nên vancomycin chủ yếu được dùng theo đường tĩnh mạch. Thời gian bán

thải của vancomycin dao động từ 3 đến 9 giờ ở người lớn và khác biệt tùy theo đặc điểm bệnh nhân, đặc biệt tăng rất cao ở bệnh nhân suy thận.

Vancomycin là kháng sinh có hiệu quả diệt khuẩn được tính dựa theo AUC_{0-24}/MIC . Nồng độ đỉnh (C_{max}) mục tiêu là từ 30 – 40µg/mL, nồng độ trên 80 µg/mL làm tăng mạnh độc tính trên tai và thận. Nồng độ đáy (C_{min}) là nồng độ thấp nhất của vancomycin, cần đạt khoảng 15 – 20 µg/mL tương ứng với 4 – 5 lần MIC. Theo hướng dẫn của ASHP và IDSA 2020, việc theo dõi nồng độ đáy vancomycin với đích **15 đến 20 mg/L không còn được khuyến cáo** do không còn đủ bằng chứng cũng như dựa trên dữ liệu hiệu quả-độc tính trên thận ở bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA. Thay vào đó, cần hiệu chỉnh liều dựa trên AUC/MIC mục tiêu từ 400mg.h/L đến 600mg.h/L. Các bằng chứng hiện nay đồng thuận rằng thông số tốt nhất để đánh giá hiệu quả của

vancomycin là AUC_{0-24}/MIC , trong đó việc đạt được $AUC/MIC \geq 400$ trong thời gian điều trị sớm *Staphylococcus aureus* (SA) có liên quan đến cải thiện khả năng sống sót có ý nghĩa.

5. Teicoplanin

Teicoplanin là kháng sinh tự nhiên có cấu trúc glycopeptid được chấp thuận chỉ định (châu Âu, 1988) trong các nhiễm trùng nặng do vi khuẩn gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin và các cephalosporin.

Hiệu lực và độc tính của teicoplanin và vancomycin không khác biệt có ý nghĩa, tuy nhiên phản ứng có hại trên thận và hội chứng người đồ ít gặp ở teicoplanin hơn so với vancomycin. Vì vậy, teicoplanin có thể được dùng thay thế vancomycin trong điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn gram dương hiếu khí và yếm khí nặng, khi các thuốc khác không còn tác dụng hoặc thay thế vancomycin hoặc metronidazol trong viêm đại tràng do kháng sinh. Cần lưu ý rằng, teicoplanin là kháng sinh dự trữ, hạn chế sử dụng, tỉ lệ đề kháng thấp với các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Tương tự vancomycin, teicoplanin là kháng sinh phụ thuộc vào thời gian có thời gian hậu kháng sinh trung bình-dài. Do đó AUC_{0-24}/MIC là thông số tốt nhất để đánh giá hiệu lực diệt khuẩn, hiệu lực đạt được khi $AUC_{0-24}/MIC \geq 900$ tương ứng với nồng độ đáy 15 – 30 mg/L khi theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Teicoplanin được đưa theo đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch ngoại biên, liều khởi đầu 600mg và liều duy trì được hiệu chỉnh theo cân nặng (10mg/kg) mỗi 12 giờ được khuyến cáo để đạt được nồng độ thuốc trong máu tối thiểu. Một số hướng dẫn chỉ khuyến cáo nồng độ đáy đạt được là 10mg/L và tương ứng với liều duy trì là 400mg mỗi 12 giờ.

Thời gian bán thải của teicoplanin kéo dài (> 30 giờ). Tuy nhiên do tính thân nước cao và gắn kết mạnh với protein

huyết tương nên đặc tính dược động học của teicoplanin sẽ thay đổi đáng kể trong trường hợp bệnh nhân nặng và có biến đổi lớn về thành phần huyết học (giảm albumin máu, sốc nhiễm khuẩn, ứ dịch và suy giảm chức năng thận).

Không sử dụng teicoplanin trên những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với vancomycin vì có thể xảy ra dị ứng chéo. Trong trường hợp này, linezolid có thể là một lựa chọn ưu tiên trong trường hợp vi khuẩn còn nhạy cảm.

6. Linezolid

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon – được FDA chấp thuận vào năm 2000, có phổ tác dụng chủ yếu trên gram dương (*Staphylococci*, *Streptococci*). Thuốc hầu như không có tác dụng trên vi khuẩn gram âm.

Linezolid trên lâm sàng chủ yếu được chỉ định nhiễm khuẩn gram dương **đa kháng** với các thuốc khác: Nhiễm *Enterococcus faecium* kháng vancomycin, bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi cộng đồng hay viêm phổi bệnh viện do tụ cầu kháng methicillin (MRSA). Linezolid ngày càng được chứng minh hiệu quả hơn so với vancomycin và giảm độc tính trên thận trong điều trị các nhiễm trùng da-mô mềm gây ra bởi các chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin hoặc đa kháng thuốc đồng thời.

Một trong những ưu điểm quan trọng của linezolid là sinh khả dụng đường uống có thể đạt 100%. Hiệu lực diệt khuẩn của linezolid phụ thuộc vào thời gian nên để đánh giá hiệu lực này, thông số được áp dụng là $T > MIC$. Các nghiên cứu chỉ ra $T > MIC$ cần đạt trên 85% và AUC/MIC thuộc khoảng 80 đến 120. Liều 600mg mỗi 12 giờ được khuyến cáo sử dụng đối với linezolid.

Trên bệnh nhân suy gan nhẹ và suy thận không cần hiệu chỉnh liều. Trên bệnh nhân suy thận có $Cl_{cr} < 30$ mL/phút hoặc thẩm phân máu cần thận trọng theo dõi.

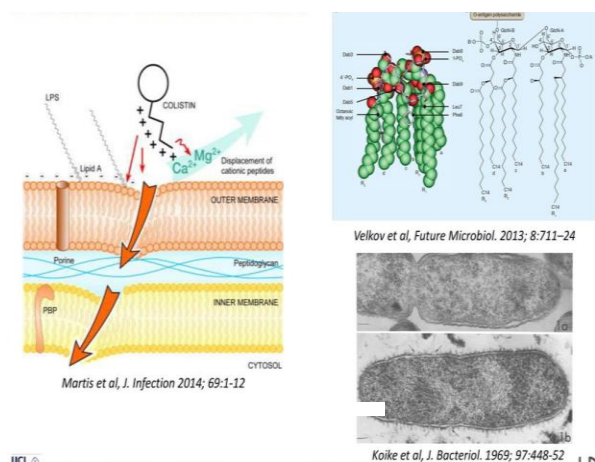
Không nên dùng thuốc cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

Khi sử dụng linezolid cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn như giảm bạch cầu do ức chế tủy xương, nôn ói và tiêu chảy. Nguy cơ giảm bạch cầu tăng ở những bệnh nhân sử dụng linezolid hơn 14 ngày và có dùng cùng các thuốc ức chế tủy khác. Tránh phối hợp linezolid với các thuốc chống trầm cảm như mirtazapin, escitalopram, các thuốc ức chế men monoamin oxidase và dextromethorphan vì làm thúc đẩy hội chứng serotonin.

7. Colistin

Colistin là kháng sinh cấu trúc đa peptid, nhóm polymyxin E được phát hiện từ cuối những năm 1940. Tuy nhiên do độc tính cao trên thận, kháng sinh này ít được ưa chuộng khi nhóm cephalosporin được phát hiện.

Dạng dược dụng của colistin là natri colismetat (tiền thuốc) khi vào cơ thể sẽ chuyển hóa thành colistin có hoạt tính. Colistin tác dụng theo cơ chế tương tác với lipopolysaccharid (LPS) của lớp áo ngoài vi khuẩn Gram (-), khởi động quá trình “self-promoted uptake”; đồng thời thay thế Ca^{++}/Mg^{++} , làm rối loạn tính thấm của màng, gây ly giải vi khuẩn. Vì vậy, một số kháng sinh khác (như betalactam, quinolon hay aminosid) khi dùng cùng sẽ thuận lợi xâm nhập vào tế bào chất và nhân của tế bào vi khuẩn hơn.



Hình 2. Cơ chế tác động của colistin

Phổ kháng khuẩn của colistin tập trung vào các vi khuẩn gram âm, bao gồm *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, ... và có hiệu lực trên phần lớn các chủng *P. aeruginosa* và *Acinetobacter*. Theo báo cáo tại Việt Nam (2016), nồng độ ức chế tối thiểu MIC₉₀ của phần lớn các loại vi khuẩn nhạy cảm là từ 0,01 đến 4 microgam/mL, trong đó *P. aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* lần lượt là 0,25mg/L và 0,5mg/L.

Colistin tác dụng tại phổi chỉ giới hạn ở các vi khuẩn gram âm: *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, ... Colistin được xem là lựa chọn cuối cùng trong điều trị nhiễm trùng nặng với vi khuẩn gram âm đa kháng (các superbug), *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem, *P.aeruginosa* và *Acinetobacter*.

Thông số PK/PD tốt nhất để đánh giá hiệu lực colistin là AUC₀₋₂₄/MIC trong đó fAUC/MIC của *P.aeruginosa* và *Acinetobacter* lần lượt là 7,4 – 13,7 và 7,4 – 17,6 với tỉ lệ thuốc dạng tự do trong máu của colistin ở bệnh nhân bình thường là 50% tuy nhiên, ở bệnh nhân nặng giảm nhẹ còn 26 – 41%.

Colistin chống chỉ định trong trường hợp bệnh nhân suy thận nặng, trẻ dưới 2 tuổi và người có bệnh nhược cơ. Tác dụng phụ thường gặp của colistin là suy thận (có thể hồi phục khi ngưng thuốc), kích ứng phế quản và sốt do thuốc.

8. Caspofungin

Caspofungin là thuốc kháng nấm toàn thân nhóm eichinocandin, có bản chất lipopeptid bán tổng hợp. Thuốc tác động theo cơ chế ức chế sự thành lập β -(1,3)-D-glucan, thành phần chính của vách tế bào nấm. Caspofungin có hoạt tính tốt đối với nấm men *Candida*, nhiều chủng *Aspergillus*, được chỉ định trong các trường hợp (*): điều trị kinh nghiệm ở bệnh nhân sốt, giảm bạch cầu trung tính nghi do nấm; điều trị nhiễm nấm *Candida*

xâm lấn, nhiễm nấm *Candida* thực quản và nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các dạng trị liệu khác (azol, amphotericin B). **Không** dùng caspofugin điều trị khởi đầu trong nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

Thuốc gắn mạnh với albumin huyết tương, phần tự do chiếm <10%, sau khi phân bố đến các mô có xu hướng tích lũy, dẫn đến dược động học phi tuyến tính. Nồng độ thuốc trong máu giảm ở bệnh nhân béo phì; tăng nhẹ ở bệnh nhân suy thận (ClCr < 50ml/phút) và không đến mức phải chỉnh liều. Thuốc ít gây tương tác liên quan đến Cyt P450 gan.

Khi sử dụng caspofugin tĩnh mạch, cần lưu ý các nguy cơ phản vệ do thuốc, hội chứng Steven-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Cần thận trọng và cân nhắc lợi ích-nguy cơ khi sử dụng cho phụ nữ có thai, cho con bú. Đối với trẻ em, có bằng chứng về tính an toàn đầy đủ ở nhóm tuổi 12 – 17. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, liều 50mg/m²da/ngày có thể được áp dụng cho nhóm tuổi này.

Chi phí và nguy cơ đề kháng cao, trong tương quan với lợi ích là yếu tố quan trọng trong khởi đầu kháng nấm theo kinh nghiệm. Hiện nay, caspofugin (IV) chỉ được Bảo hiểm Y tế thanh toán khi phù hợp với các chỉ định (*) tại các bệnh viện hạng I (TT30/2018)

Kết luận: Các kháng sinh trong danh mục cần ưu tiên quản lý là những kháng sinh thường dùng trong các trường hợp nhiễm trùng nặng do vi khuẩn đa kháng thuốc. Lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm không phù hợp làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện, đồng thời gia tăng chọn lọc chủng đề kháng trong quần thể. Khi chỉ định những kháng sinh này cần phải thận trọng, dựa trên kết quả bằng chứng vi sinh và đánh giá lâm sàng chặt chẽ của đội ngũ điều trị (bác sĩ, vi sinh, điều dưỡng và dược sĩ lâm sàng).

*Nguồn: Đơn vị DLS-Thông tin thuốc _
Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018
2. Bộ Y tế, Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, kèm theo quyết định 708/QĐ-BYT ngày 02/03/2015.
3. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bệnh viện Chợ Rẫy, Nhà xuất bản y học 2018.
4. Nguyễn Tuấn Dũng, Lê Minh Hùng. Dược động học vancomycin và aminoglycoside trong thực hành lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
5. Lưu Thị Thu Trang, Vương Mỹ Lượng, Nguyễn Hoàng Anh. Giám sát nồng độ vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do MRSA: Hướng dẫn đồng thuận cập nhật năm 2020.
6. Elizabeth AN et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Virulence 2017, vol. 8, no. 4, 440–452
7. Patrier J et al. Carbapenem use in critically ill patients. 2019 Wolters Kluwer Health
8. Nordmann P et al. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clinical Infectious Diseases d 2019;69 (Suppl 7)
9. Hsu LY et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan; 30(1): 1–22.
10. Aghamali M et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. Journal of Medical Microbiology 2019; 68:11–25.
11. La Thi Quynh Lien et al. Antibiotic Resistance and Antibiotic

Resistance Genes in Escherichia coli Isolates from Hospital Wastewater in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jul; 14(7): 699.

12. Gong J et al. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of infectious diseases A meta-analysis. *Medicine* (2019) 98:38

13. Hekun Mei et al. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR Acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*.

14. Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Feb 28; 38(1)

15. Zhang W et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)-related pneumonia: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2019;12(4):3185-3200

16. Kosecka-Strojek M et al. Emergence of linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis in the tertiary children's hospital in Cracow, Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2020) 39:1717–1725.

17. Fang J et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring? — Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med*. 2020 Apr; 8(7): 493.

18. L.T.T. Nguyen et al. The emergence of plasmid-borne cfr-mediated linezolid resistant-staphylococci in Vietnam. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 22 (2020) 462–465 463

19. Ogami C et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C-Reactive Protein in Hospitalized Patients With Gram-Positive Infections. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2019,00(0).

20. Li H et al. Optimal teicoplanin loading regimen to rapidly achieve target trough plasma concentration in critically ill patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;00:1–12.

21. Thien B. Tran et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents*. Author manuscript; available in PMC 2017 Grégoire N et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. *Clinical Pharmacokinetics* volume 56, pages1441–1460 (2017).

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN IDSA 2021 VỀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM VI KHUẨN ĐA KHÁNG: ESBL-E, CRE VÀ DTR - P. AERUGINOSA

Ngày 1/4/2021, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) cập nhật các khuyến cáo về việc điều trị nhiễm khuẩn do **Enterobacteriales sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL-E)**, **Enterobacteriales kháng carbapenem (CRE)** và **Pseudomonas aeruginosa kháng thuốc khó trị (DTR- P. aeruginosa)**. Hướng dẫn này

tập trung vào các khuyến cáo về điều trị đầu tay và thay thế khi đã xác định được vi khuẩn đa kháng và có kết quả kháng sinh đồ. Hướng dẫn được áp dụng cho cả người lớn và trẻ em.

1. Lựa chọn kháng sinh:

1.1. **Enterobacteriales sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL-E)**

Bảng 1: Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm ESBL-E

Nhiễm khuẩn	Đầu tay	Thay thế
Viêm bàng quang	Nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazol	Amoxicillin-clavulanat, aminoglycosid một liều duy nhất, fosfomycin (chỉ <i>E. coli</i>) ciprofloxacin, levofloxacin, ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin
Viêm bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng	Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol	
Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu	Meropenem, imipenem-cilastatin, ertapenem Xem xét xuống thang bằng ciprofloxacin, levofloxacin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazole	

Tránh dùng piperacillin-tazobactam hoặc cefepime để điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E, ngay cả khi còn nhạy cảm. Khi đã khởi đầu piperacillin-tazobactam hoặc cefepim ở phác đồ kinh nghiệm cho viêm bàng quang trước khi xác định căn nguyên là ESBL-E, nếu lâm sàng cải thiện, thì không cần đổi thuốc hoặc mở phổ.

1.2. Enterobacterales kháng carbapenem (CRE)

Bảng 2: Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm CRE

Nhiễm khuẩn	Đầu tay	Thay thế
Viêm bàng quang	Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol), nitrofurantoin, hoặc một liều duy nhất aminoglycosid	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol
	Meropenem ^a (truyền tiêu chuẩn): chỉ khi kháng ertapenem + nhạy với meropenem + test carbapenemase không có hoặc âm tính	Colistin (khi không có lựa chọn thay thế nào khác)
Viêm bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol	Aminoglycosid 1 lần/ngày
	Meropenem ^a (truyền kéo dài): chỉ khi kháng ertapenem + nhạy với meropenem + test carbapenemase không có hoặc âm tính	

Nhiễm khuẩn	Đầu tay	Thay thế
Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu kháng ertapenem + nhạy với meropenem + test carbapenemase không có hoặc âm tính	Meropenem ^a (truyền kéo dài)	Ceftazidim-avibactam
Nhiễm trùng bên ngoài đường tiết niệu kháng ertapenem + kháng meropenem + test carbapenemase không có hoặc âm tính	Ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecyclin, eravacyclin (thường giới hạn ở nhiễm trùng ổ bụng)
Xác định là <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases (KPC) (hoặc carbapenemase dương tính nhưng chưa rõ loại ^b)	Ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecyclin, eravacyclin (thường giới hạn ở nhiễm trùng ổ bụng)
Carbapenemase kiểu Metallo-β-lactamase (NDM, VIM, IMP)	Ceftazidim-avibactam+aztreonam, cefiderocol	Tigecyclin, eravacyclin (thường giới hạn ở nhiễm trùng ổ bụng)
Carbapenemase kiểu OXA-48	Ceftazidim-avibactam	Cefiderocol Tigecyclin, eravacyclin (thường giới hạn ở nhiễm trùng ổ bụng)

a. Phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn do CRE kháng ertapenem nhưng nhạy với meropenem là do vi khuẩn không sinh carbapenemases gây ra.

*b. Phần lớn các trường hợp nhiễm Enterobacterales sinh carbapenemase ở Hoa Kỳ là do vi khuẩn tạo ra *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC). Nếu Enterobacterales sinh carbapenemase nhưng chưa biết rõ loại carbapenemase*

thì điều trị như với chủng sinh KPC là hợp lý. Nếu nhiễm CRE, chưa rõ sinh carbapenemase nào và bệnh nhân gần đây tới khu vực lưu hành metallo- β -lactamase (ví dụ: Trung Đông, Nam Á, Địa Trung Hải), điều trị bằng ceftazidime-avibactam + aztreonam hoặc cefiderocol đơn trị. Các phác đồ đầu tay với nhiễm vi khuẩn sinh metallo- β -lactamase cũng có thể áp dụng cho chủng sinh KPC và OXA-48.

Nên tránh dùng polymyxin B và colistin để điều trị nhiễm CRE. Colistin có thể cân nhắc là liệu pháp cuối cùng cho viêm bàng quang không biến chứng do CRE.

Không được khuyến kháng sinh (β -lactam kết hợp với aminoglycoside, fluoroquinolone, hoặc polymyxin để điều trị nhiễm CRE.

1.3. Pseudomonas aeruginosa kháng thuốc khó trị (DTR- P. aeruginosa)

Bảng 3: Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm DTR-*P. aeruginosa*

Nhiễm khuẩn	Đầu tay	Thay thế
Viêm bàng quang	Ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, hoặc một liều duy nhất aminoglycosid	Colistin
Viêm bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng	Ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol	Aminoglycosid 1 lần/ngày
Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu	Ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam hoặc imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol
		Aminoglycoside liều duy nhất: với nhiễm khuẩn huyết không biến chứng và đã kiểm soát hoàn toàn nguồn nhiễm khuẩn

Phối hợp kháng sinh **không được khuyến cáo thường quy** cho nhiễm DTR- *P. aeruginosa* nếu kháng sinh đồ cho thấy còn nhạy với kháng sinh đầu tay (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, hoặc imipenem-cilastatin-relebactam).

2. Lựa chọn liều kháng sinh

Bảng 4: Liều kháng sinh trong điều trị nhiễm ESBL-E, CRE và DTR- *P. aeruginosa*

Kháng sinh	Liều cho người lớn với chức năng gan, thận bình thường
Amikacin	Viêm bàng quang: 15 mg/kg IV chỉ một liều duy nhất
	Nhiễm khuẩn khác: liều đầu 20 mg/kg IV; liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học
Amoxicillin-clavulanate	Viêm bàng quang: 875 mg (thành phần amoxicillin) PO mỗi 12 giờ
Cefiderocol	2 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ
Ceftazidim-avibactam	2,5 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ

Kháng sinh	Liều cho người lớn với chức năng gan, thận bình thường
Ceftazidim-avibactam và aztreonam (truyền cùng nhau)	Ceftazidime-avibactam: 2,5g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ + Aztreonam: 2g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ
Ceftolozan-tazobactam	Viêm bàng quang: 1,5 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 1 giờ
	Nhiễm khuẩn khác: 3 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ
Ciprofloxacin	400 mg IV mỗi 8 giờ hoặc 750 mg PO mỗi 12 giờ
Colistin	Liều đầu: 300mg (~9 triệu IU) truyền trong 0,5-1 giờ và sau 12-24 giờ mới dùng liều duy trì Liều duy trì: 300–360 mg CBA (~ 9–10,9 triệu IU) chia 2 lần cách nhau 12 giờ, mỗi lần truyền trong 0,5-1 giờ
Eravacyclin	1 mg/kg IV mỗi 12 giờ
Ertapenem	1 g IV mỗi 24 giờ, truyền trong 30 phút
Fosfomycin	Viêm bàng quang: 3 g PO một liều duy nhất
Gentamicin	Viêm bàng quang: 5 mg/kg IV một liều duy nhất
	Nhiễm khuẩn khác: liều đầu 7 mg/kg IV; liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học
Imipenem-cilastatin	Viêm bàng quang (truyền tiêu chuẩn): 500 mg IV mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút
	Nhiễm khuẩn khác (truyền kéo dài): 500 mg IV mỗi 6 giờ, truyền trong 3 giờ
Imipenem-cilastatin-relebactam	1,25 g IV mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút
Levofloxacin	750 mg IV/PO mỗi 24 giờ
Meropenem	Viêm bàng quang (truyền tiêu chuẩn): 1 g IV mỗi 8 giờ
	Nhiễm khuẩn khác (truyền kéo dài): 2 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ
Meropenem-vaborbactam	4 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ
Nitrofurantoin	Viêm bàng quang: macrocrystal/monohydrat (Macrobid®) 100 mg PO mỗi 12 giờ.
	Viêm bàng quang: Hỗn dịch uống: 50 mg mỗi 6 giờ
Plazomicin	Viêm bàng quang: 15 mg / kg IV một liều duy nhất
	Nhiễm khuẩn khác: Liều đầu 15 mg/kg IV; liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học

Kháng sinh	Liều cho người lớn với chức năng gan, thận bình thường
Polymyxin B	Liều đầu 2,0–2,5 mg/kg (tương đương 20.000–25.000 IU/kg) truyền trong 1 giờ, Liều duy trì 1,25–1,5 mg/kg (tương đương 12.500–15.000 IU) mỗi 12 giờ, truyền trong 1 giờ.
Tigecycline	Nhiễm khuẩn ổ bụng không biến chứng (liều chuẩn): liều đầu 100 mg IV, sau đó 50 mg IV mỗi 12 giờ
	Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (liều cao): liều đầu 200 mg IV, sau đó 100 mg IV mỗi 12 giờ
Tobramycin	Viêm bàng quang: 7 mg/kg IV một liều duy nhất
	Nhiễm khuẩn khác: liều đầu 7 mg/kg IV; liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học
Trimethoprim-sulfamethoxazol	Viêm bàng quang: 160 mg (thành phần trimethoprim) IV/PO mỗi 12 giờ
	Nhiễm khuẩn khác: 8–10 mg/kg/ngày (thành phần trimethoprim) IV/PO chia 8–12 giờ một lần; liều tối đa 320 mg PO mỗi 8 giờ

Viết tắt: IV: đường tĩnh mạch; PO: đường uống.

Tài liệu tham khảo

1. Pranita D Tamma, Samuel L Aitken, Robert A Bonomo, Amy J Mathers, David van Duin, Cornelius J Clancy, Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa), Clinical Infectious Diseases, Volume 72, Issue 7, 1 April 2021, Pages 1109–1116,

<https://doi.org/10.1093/cid/ciab295>

Link: <https://academic.oup.com/cid/article/72/7/1109/6217047>

2. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019;39(1):10-39. doi:10.1002/phar.2209

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437259/>

QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM

1. Phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến viên hoàn chứa phenformin không rõ nguồn gốc, xuất xứ

Căn cứ Công văn số 7096/QLD-ĐK ngày 17/6/2021 của Cục Quản lý Dược về việc phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến viên hoàn chứa phenformin không rõ nguồn gốc, xuất xứ;

Căn cứ Công văn số 1664/SYT-NVD ngày 21/6/2021 của Sở Y Tế tỉnh An Giang về việc phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến viên hoàn chứa phenformin không rõ nguồn gốc, xuất xứ;

Cục Quản lý Dược thông tin về việc phản ứng nghi ngờ liên quan đến viên hoàn chứa phenformin là một thuốc điều trị đái tháo đường không còn được cấp phép lưu hành tại nhiều nước trên thế giới (trong đó có Việt Nam) do nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa, thậm chí gây tử vong cho bệnh nhân. Tại Việt Nam, đã ghi nhận các trường hợp bệnh nhân nhiễm toan máu và suy đa tạng nghi ngờ do ngộ độc phenformin bị trộn vào chế phẩm sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường.

Để đảm bảo an toàn cho người sử dụng, Đơn vị Thông tin thuốc – Dược lâm sàng Bệnh viện đề nghị các khoa lâm sàng tăng cường theo dõi, phát hiện, xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của các sản phẩm thuốc không rõ nguồn gốc, xuất xứ (nếu có) và gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về Khoa Dược theo mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc được ban hành kèm theo Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/06/2011. Khoa Dược sẽ tổng hợp các báo cáo để gửi về Trung tâm quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc Tp. Hồ Chí Minh.

2. Thuốc nghi ngờ giả mạo

Căn cứ Công văn số 6427/QLD-CL ngày 03/6/2021 của Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế về việc mẫu Aquadetrim vitamin D3 nghi ngờ là giả;

Căn cứ Công văn số 7496/QLD-CL ngày 01/7/2021 của Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế về việc mẫu Tetracyclin 250mg nghi ngờ là giả;

STT	Tên thuốc	Tên đơn vị sản xuất	Số lô	Số đăng ký	Dạng bào chế	Số công văn
1	Aquademtrim vitamin D3	Medana Pharma S.A.	050419	VN-21328-18	Siro	6427/QLD-CL
2	TETRACYCLIN 250mg	Công ty cổ phần dược – Vật tư y tế Nghệ An	030420	VD-20928-14	Viên nén	7496/QLD-CL

3. Xác nhận tên gọi thành phần hoạt chất của thuốc được cấp GĐKLH:

Căn cứ Công văn số 7401/QLD-ĐK ngày 25/6/2021 của Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế về việc xác nhận tên gọi thành phần hoạt chất của thuốc đã được cấp GĐKLH, đơn vị TTT – DLS thông báo đến các khoa, phòng như sau:

Dược điển Việt Nam V	Dược điển Mỹ USP 42	Dược điển Châu Âu (EP 10.2)	Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia Hoa Kỳ (NCBI)	Kết luận
Cefradin	Cephradine	Cefradine	Cephradin	Các tên gọi trên là đồng nghĩa

ADR

CẬP NHẬT THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH AN TOÀN CỦA KHÁNG SINH NHÓM QUINOLON VÀ FLUOROQUINOLON

Căn cứ Công văn số 5785/QLD-ĐK ngày 24/05/2021 của Bộ Y tế - Cục Quản lý Dược về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm quinolon, fluoroquinolon;

Căn cứ Công văn số 1259/SYT-NVD ngày 25/05/2021 của Sở Y tế tỉnh An Giang về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm quinolon, fluoroquinolon.

TT	CÁC NGUY CƠ	ĐƯỜNG DÙNG	YÊU CẦU	ĐỐI TƯỢNG	TÁC HẠI
1	<i>Hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng lên sức khỏe tâm thần.</i>	Uống hoặc Tiêm truyền	Thông tin về các tác dụng bất lợi cần được thể hiện nổi bật hơn trên nhãn thuốc và nội dung cần nhất quán giữa các thuốc trong nhóm.	- Người cao tuổi. - Bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc hoặc insulin.	- Hạ đường huyết nghiêm trọng: có thể gây hôn mê và đe dọa tính mạng. - Ảnh hưởng bất lợi lên sức khỏe tâm thần.
2	<i>Tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục.</i>	Uống, tiêm truyền hoặc hít	Không sử dụng kháng sinh Fluoroquinolon	- Điều trị nhiễm khuẩn có thể cải thiện mà không cần điều trị hoặc các nhiễm khuẩn không nghiêm trọng; - Điều trị các nhiễm trùng không do vi khuẩn như viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mạn tính); - Dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát; - Điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình nặng trừ khi các kháng sinh	Tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục.

TT	CÁC NGUY CƠ	ĐƯỜNG DÙNG	YÊU CẦU	ĐỐI TƯỢNG	TÁC HẠI
				được khuyến cáo phổ biến khác không sử dụng được.	
			Tránh sử dụng các kháng sinh Fluoroquinolon	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân có tiền sử dụng bất lợi nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon. - Người cao tuổi, bệnh nhân có bệnh thận, bệnh nhân đã ghép tạng hoặc người được điều trị bằng corticosteroid. 	Nguy cơ cao tổn thương gân.
3	<i>Đứt hoặc rách động mạch chủ</i>	Uống hoặc tiêm truyền	Không nên sử dụng các kháng sinh Fluoroquinolon ở bệnh nhân có nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi trừ khi không có biện pháp điều trị thay thế.	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân tắc nghẽn hoặc phình động mạch chủ hoặc các mạch máu khác; - Tăng huyết áp; - Các rối loạn gen liên quan đến thay đổi mạch máu; - Người cao tuổi. 	Nguy cơ đứt và tách thành động mạch chủ tăng lên trên 2 lần.