



BẢN TIN

# THÔNG TIN THUỐC

Số 1/2021

## SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ

1. FDA chấp thuận liệu pháp miễn dịch mới cho ung thư nội mạc tử cung
2. Chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống
3. Tổn thương thận do thuốc
4. Sử dụng đồng thời Aspirin với Osimertinib có liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ sống sót trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển có đột biến gen EGFR

## ĐIỂM TIN TỪ CÁC BÁO

1. DI&ADR: Hướng dẫn về xử trí bệnh lý thần kinh ngoại vi liên quan đến Bortezomib trong điều trị đa u tủy
2. EMA: Đang tiếp tục đánh giá các ca huyết khối sau tiêm vắc-xin Covid-19 AstraZeneca
3. DI&ADR: Dự ứng liên quan đến sử dụng Opioid
4. Medsafe: Cập nhật về thiếu hiệu quả điều trị liên quan đến Rocuronium bromide 10 mg/ml

## BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát tình hình kháng kháng sinh tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng năm 2020

# MỤC LỤC

## BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC - DƯỢC LÂM SÀNG



**Số 01-2021**  
**Lưu hành nội bộ**

### **I. BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU** **TRANG**

1. Khảo sát tình hình kháng kháng sinh tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng năm 2020 01

### **II. SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ**

1. FDA chấp thuận liệu pháp miễn dịch mới cho ung thư nội mạc tử cung 07
2. Chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống 08
3. Tổn thương thận do thuốc 15
4. Sử dụng đồng thời Aspirin với Osimertinib có liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ sống sót trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển có đột biến gen EGFR 20

### **III. ĐIỂM TIN TỪ CÁC BÁO**

1. DI&ADR: Hướng dẫn về xử trí bệnh lý thần kinh ngoại vi liên quan đến Bortezomib trong điều trị đa u tủy 22
2. EMA: Đang tiếp tục đánh giá các ca huyết khối sau tiêm vắc-xin Covid-19 AstraZeneca 25
3. DI&ADR: Dị ứng liên quan đến sử dụng Opioid 26
4. Medsafe: Cập nhật về thiếu hiệu quả điều trị liên quan đến Rocuronium bromide 10 mg/ml 29



**NGHIÊN CỨU  
KHOA HỌC**



# KHẢO SÁT TÌNH HÌNH KHÁNG KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG NĂM 2020

*CN Nguyễn Thị Thanh Duyên, DS Đặng Thị Thảo Trang, Ths.Bs Lê Văn Hùng*

## 1. Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, các chuyên gia y tế trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã nêu ra nhiều vấn đề thách thức trong lĩnh vực điều trị và chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Một trong những thách thức đó là tình trạng đề kháng kháng sinh ngày càng lan rộng và trở nên nghiêm trọng tại nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam [5][16].

Tùy vào cơ cấu bệnh nhiễm khuẩn và thói quen sử dụng kháng sinh của các bác sỹ tại từng khoa, từng bệnh viện mà mỗi khoa, mỗi bệnh viện sẽ có mô hình vi khuẩn kháng kháng sinh khác nhau. Mô hình này cũng không cố định mà thay đổi theo thời gian, phụ thuộc vào nhiều yếu tố (cơ cấu bệnh nhiễm khuẩn trong từng giai đoạn, thay đổi phác đồ điều trị, giới hạn lựa chọn kháng sinh trong điều trị do phụ thuộc vào kết quả trúng thầu thuốc...) [7][10].

Để hiểu rõ được đặc điểm đề kháng kháng sinh của vi khuẩn tại bệnh viện và từ đó đưa ra các giải pháp, lựa chọn điều trị hiệu quả cho nhân viên y tế, nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân, góp phần giảm thiểu tình trạng kháng kháng sinh tại cộng đồng, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu “Khảo sát tình hình kháng kháng sinh tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng năm 2020” với các mục tiêu sau:

- Xác định tỷ lệ các loại vi khuẩn gây bệnh tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.
- Xác định tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các loại vi khuẩn.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Tất cả người bệnh có kết quả nuôi cấy vi khuẩn dương tính, phân lập từ những mẫu bệnh phẩm được lấy từ các nhiễm trùng trong thời gian điều trị nội trú tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 01/01/2020 đến 30/9/2020.

Các vi khuẩn phân lập được thực hiện kháng sinh đồ tại Khoa Xét nghiệm truyền máu bằng hệ thống định danh và kháng sinh đồ tự động của máy BD Phoenix 100 của hãng Becton Dickinson (Mỹ) và thực hiện bằng phương pháp khoanh giấy khuếch tán Kirby – Bauer.

Tất cả các số liệu xử lý theo phần mềm Excel 2013 và phần mềm SPSS 20.0 và được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu và tác nhân nhiễm khuẩn

- Đa số bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn là nam giới (70.8%), có độ tuổi trên 40 (87.6%), có bệnh nền là các bệnh lý ung thư tiêu hóa (37.6%), điều trị nội trú tại các khoa Nội (67.3%).

- Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm Mủ là cao nhất (47.6%).
- Mối liên quan giữa vị trí nhiễm khuẩn và tác nhân gây bệnh ( $p < 0.05$ ).

Bảng 3.1: Tác nhân gây bệnh chủ yếu theo vị trí nhiễm khuẩn

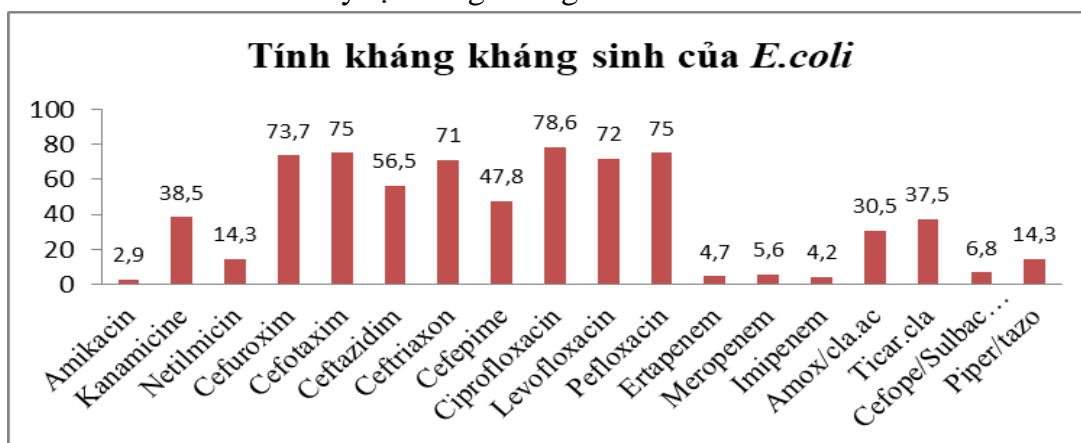
STT	Vị trí nhiễm khuẩn	Tác nhân gây bệnh chủ yếu
1	Tiêu hóa (37.6%)	<i>E.coli</i> (42.0%)
2	Hô hấp (24.4%)	<i>E.coli</i> (17.5%) và <i>K.pneumoniae</i> (15.8%)
3	Tiết niệu (12.4%)	<i>E.coli</i> (37.9%)
4	Da và mô mềm (9.4%)	<i>S. aureus</i> (45.5%)
5	Máu và hạch bạch huyết (8.5%)	<i>Enterobacter spp</i> (20%)
6	Khác (7.7%)	<i>E.coli</i> (30.8%)

- Tác nhân gây nhiễm khuẩn thường gặp là các vi khuẩn Gram âm (88.9%) chủ yếu là thuộc họ vi khuẩn đường ruột. Trong đó, *Escherichia coli* phân lập được chiếm tỷ lệ cao nhất là 30.8%. *S.aureus* là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn hàng đầu trong nhóm vi khuẩn Gram dương.

- Các loại kháng sinh bị kháng nhiều nhất chủ yếu thuộc các nhóm cephalosporin thế hệ 2, 3; quinolon. Vi khuẩn còn nhạy cảm nhiều với các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem và aminoglycoside.

### 3.2. Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp tại bệnh viện

#### - Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *E.coli*

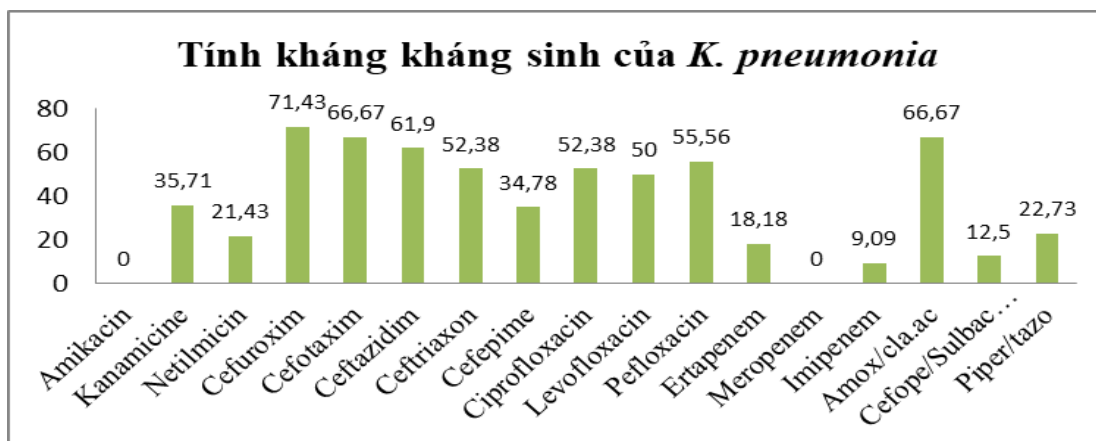
Hình 3.1: Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn *E.coli*

Nhận xét: Hình 3.1 cho thấy đa số *E.coli* có tỉ lệ đề kháng cao với các kháng sinh nhiều nhất là quinolon (trên 70%): Ciprofloxacin 78.6%, Levofloxacin 72%, Pefloxacin 75% , hầu hết cephalosporins thế hệ thứ 2 và 3 kháng trên 50%.

Vi khuẩn có tỷ lệ kháng thấp với nhóm carbapenem với tỷ lệ kháng từ 4.2 đến 5.6%, aminoglycosid kháng từ 2.9% đến 14.3% (ngoại trừ Kanamicine kháng đến 38.5%).

### - Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*

Hình 3.2: Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *K. pneumoniae*

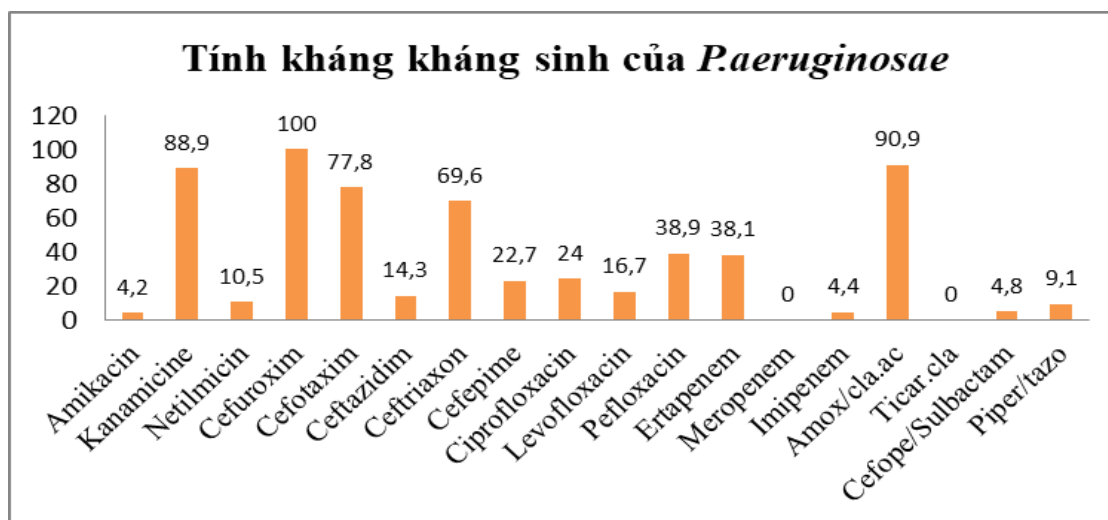


Nhận xét: *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng khá cao ở hầu hết cephalosporin thế hệ 2, 3 (trên 50%), nhóm quinolone (trên 50%).

*K. pneumoniae* vẫn còn nhạy với carbapenem.

### - Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosae*

Hình 3.3: Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *P.aeruginosae*



Nhận xét:

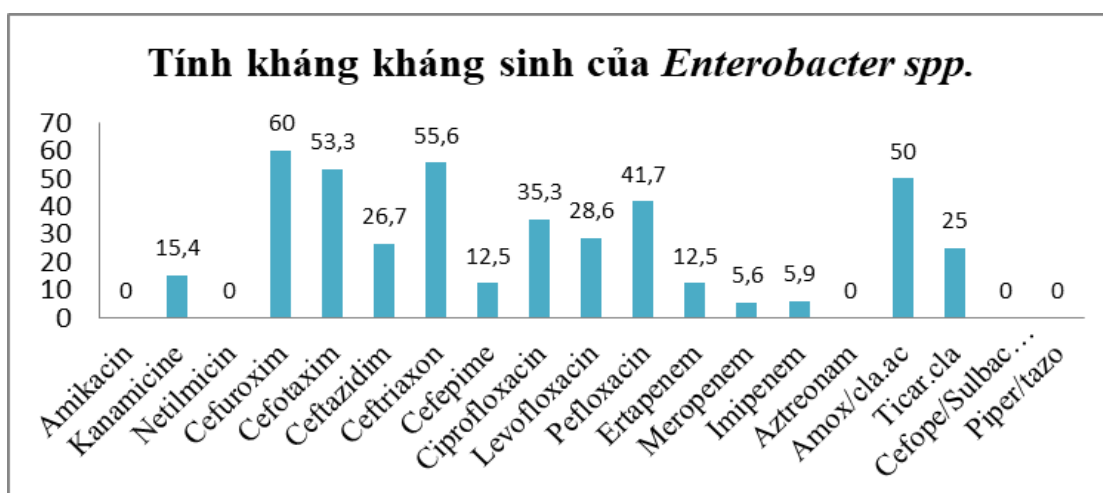
Từ Hình 3.3 cho thấy: *P.aeruginosae* cũng có tỷ lệ kháng khá cao ở các loại kháng sinh như Amoxicillin/clavulanate 90.9%, Kanamicine 88.9%; cephalosporin thế hệ 2, 3: Cefuroxim 100%, Cefotaxim 77.8%, Ceftriaxon 69.6%.

Nhóm carbapenem ghi nhận tỷ lệ kháng ở Ertapenem là 38.1%, Imipenem và Meropenem tỷ lệ kháng còn rất thấp dưới 5%.

Các loại kháng sinh có độ kháng thấp là: Amikacine kháng 4.2%, Neltimicine kháng 10.5%, Cefoperazone/sulbactam 4.8%, Piperacillin/tazobactam 9.1%, Ticarcillin/clavulanate 0%.

### - Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *Enterobacter spp.*

Hình 3.4: Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *Enterobacter spp.*

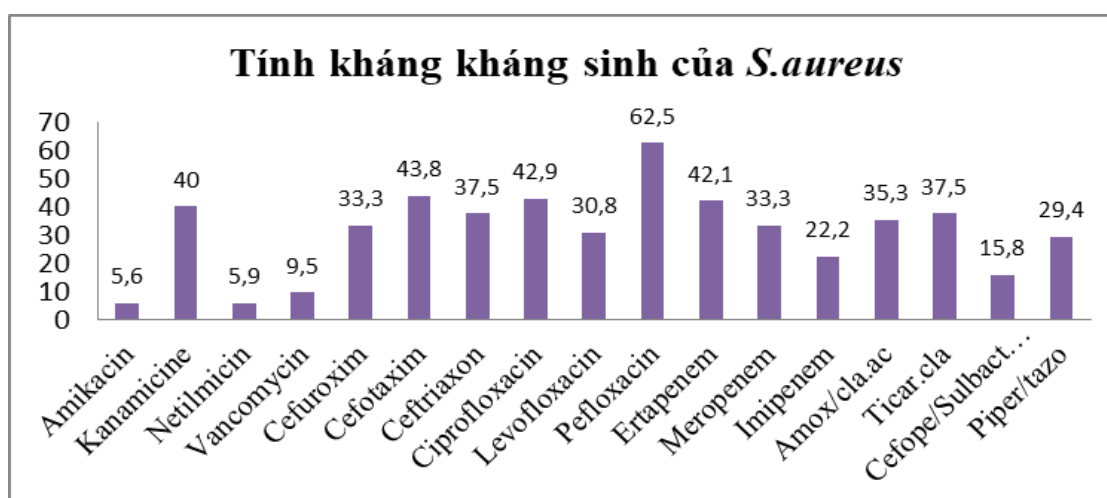


Nhận xét: Các chủng *Enterobacter spp.* có tỷ lệ kháng cao ở các loại kháng sinh như cephalosporin thế hệ 2, 3: Cefuroxim 60%, Cefotaxim 53.3%, Ceftriaxon 55.6%, kháng Amoxicillin/clavulanate 50%, kháng nhóm quinolone từ 28.6 đến 41.7%.

Vi khuẩn còn nhạy với cảm với nhóm aminoglycosid và carbapenem.

### - Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *S.aureus*

Hình 3.5: Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn *S.aureus*



Nhận xét: *S.aureus* có tỷ lệ kháng cao nhất với kháng sinh Pefloxacin là 62.5%. *S.aureus* còn nhạy cảm cao với các kháng sinh khác, đặc biệt nhạy cảm với Vancomycin là 66.67%, trung gian 23.8%.

### 3.3. Tình hình sử dụng kháng sinh

- Tỷ lệ điều trị kháng sinh khởi đầu phù hợp là 29.5% và không phù hợp là 70.5%.

- Phối hợp 2 kháng sinh trong điều trị khởi đầu cho bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất (57.7%). Tiếp theo lần lượt là các phối hợp điều trị: 1 kháng sinh (19.2%), 3 kháng sinh (11.5%), 0 kháng sinh (10.3%) và cuối cùng là 4 kháng sinh (1.3%). Việc phối hợp kháng sinh làm tăng tỷ lệ phù hợp trong điều trị kháng sinh khởi đầu trên bệnh nhân.

- Việc lựa chọn kháng sinh khởi đầu phù hợp sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong trên nhóm bệnh nhân đang điều trị (OR = 1.657, p=0.05).

#### 4. Kiến nghị

- Căn cứ vào báo cáo tổng kết tình hình nhiễm khuẩn và đặc điểm vi khuẩn tại bệnh viện, căn cứ vào độ nhạy kháng của các kháng sinh hiện có, cần xây dựng một hướng dẫn điều trị đối với các nhiễm khuẩn thường gặp tại bệnh viện theo hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế.

- Có các nghiên cứu đánh giá sâu hơn về tình hình nhiễm khuẩn trên các đối tượng bệnh nhân chuyên biệt như viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng vết mổ... để đưa ra các giải pháp cụ thể.

#### 5. Tài liệu tham khảo

##### Tiếng Việt

1. Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng (2019), Báo cáo tình hình kháng kháng sinh của các dòng vi khuẩn thường gặp tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng 9 tháng đầu năm 2019.
2. Bộ Y tế (2016), Hướng dẫn quản lý và sử dụng kháng sinh bệnh viện, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2017), Hướng dẫn thực hành kỹ thuật vi sinh lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2017), Hướng dẫn phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết trên người bệnh đặt catheter trong lòng mạch, Ban hành kèm theo Quyết định số: 3671/QĐ-BYT ngày 27 tháng 9 năm 2012
5. Bộ Y tế (2013), Kế hoạch hành động quốc gia về chống kháng thuốc giai đoạn 2013 đến 2020, Hà Nội.
6. Bộ Y tế (2007), Vi sinh vật học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Phạm Đức Mục và cộng sự, năm 2005, Nhiễm khuẩn bệnh viện và các yếu tố liên quan tại 11 bệnh viện trung ương của Việt Nam, năm 2005
8. Nguyễn Vĩnh Nghi, Trương Văn Hội, Nguyễn Văn Hồng, Nguyễn Đông, Nguyễn Thị Thu Thảo (2017), Khảo sát tình hình kháng kháng sinh của các dòng vi khuẩn thường gặp tại bệnh viện Ninh Thuận từ 03/2017 đến 10/2017, Thời sự y học 12/2017, pp, 40-46.
9. Trần Ngọc (2018), Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn gram âm tại khoa hồi sức tích cực – chống độc, bệnh viện Đa khoa Tây Ninh, Luận văn thạc sỹ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
10. Đặng Ngọc Thủy (2019), Nghiên cứu tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại Bệnh viện đa khoa khu vực Phúc Yên, tỉnh Vĩnh Phúc, Luận văn thạc sỹ động vật học, Học viện khoa học và công nghệ Hà Nội.
11. Bùi Nghĩa Thịnh, Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn tại khoa hồi sức tích cực và chống độc bệnh viện cấp cứu Trưng Vương, năm 2010.
12. Phạm Minh Tiến, Đặc điểm các trường hợp Nhiễm khuẩn niệu liên quan ống thông tiểu tại bệnh viện Đại học Y dược TP.HCM 2017, Tạp chí Thời sự y học tháng 12/2017, trg 26-30

##### Tiếng Anh

13. Ai-Min Jiang et al. (2020), Nosocomial infections due to multidrug resistant bacteria in cancer patients: a six year retrospective study of an oncology Center in Western China, BMC Infectious Disease.
14. Alain C. Juayang, Gemma B. de los Reyes, April Joy G. de la Rama, and Christine T. Gallega (2014), Antibiotic Resistance Profiling of Staphylococcus aureus Isolated from



- Clinical Specimens in a Tertiary Hospital from 2010 to 2012, Hindawi publishing corporation.*
15. *Beda Islas-Munoz et al. (2018), Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality, International Journal of Infections Diseases.*
  16. *Gowri Raman, Esther Avendano et al. (2015), Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis, BMC Infectious Disease.*
  17. *G.Huang et al (2020), Point-prevalence surveys of hospital-acquired infection in a Chinese cancer hospital: from 2014 to 2018, Journal of Infection and Public Health.*
  18. *Meng Wang, Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China, Bosnian journal of basic medical sciences, 2019*
  19. *Saoraya Lueangarun and Amorn Leelarasamee (2012), Impact of Inappropriate Empiric Antimicrobial Therapy on Mortality of Septic Patients with Bacteremia: A Retrospective Study, Hindawi Publishing Corporation, Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.*
  20. *Sevitha Bhat, Shuthi Muthunatarajan et al. (2021), Bacterial Infection among Cancer Patients: Analysis of Isolates and Antibiotic Sensitivity Pattern, Hindawi.*
  21. *UK Government (2019) , Tackling antimicrobial resistance 2019–2024 - The UK’s five-year national action plan, pp, 10.*
  22. *Vu Dinh Phu, Heiman F. L. Wertheim, Mattias Larsson, Behzad Nadjm, Quynh Dao Dinh, et al. (2016), Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units, PLoS One.*



## SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ



## FDA CHẤP THUẬN LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH MỚI CHO UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

*DS Nguyễn Đức Mai Anh*

Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã đẩy nhanh tiến độ chấp thuận liệu pháp miễn dịch Dostarlimab (Jemperli) để điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát hoặc tiến triển có khiếm khuyết chức năng chỉnh lỗi trên DNA (dMMR), đây là những dị tật bất thường di truyền làm gián đoạn quá trình sửa chữa DNA.

Việc sử dụng chất ức chế chốt kiểm miễn dịch mới bị giới hạn cho những bệnh nhân tiến triển hoặc điều trị trước đó với hóa trị liệu có chứa platin. Bệnh nhân có đủ điều kiện để sử dụng liệu pháp điều trị này hay không phải được xác định bằng một xét nghiệm dấu ấn sinh học dMMR được FDA chấp thuận.

Theo FDA, xấp xỉ 25% đến 30% bệnh nhân bị ung thư nội mạc tử cung tiến triển có khối u dMMR.

Ông Richard Pazdur, giám đốc của FDA's Oncology Center of Excellence cho biết: Sự chấp thuận này là bằng chứng cho sự tiến bộ của FDA trong việc áp dụng cá thể hóa điều trị để mở rộng lựa chọn điều trị cho bệnh nhân ung thư. Ông cũng giải thích thêm rằng liệu pháp miễn dịch được nghiên cứu đặc biệt nhắm vào ung thư nội mạc tử cung có dMMR và nâng cao kiến thức khoa học liên quan đến cơ chế của đáp ứng với liệu pháp miễn dịch. Ngoài ra, thuốc mới cũng chỉ ra nhu cầu y học chưa được đáp ứng khi mà có những lựa chọn điều trị bị giới hạn đối với bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn bước 1 với hóa trị liệu có chứa platin.

Sự chấp thuận của FDA dựa trên kết quả nghiên cứu từ một thử nghiệm lâm sàng bao gồm 71 bệnh nhân bị ung thư nội mạc tử cung tái phát hoặc tiến triển có dMMR. Kết quả điều trị với Dostarlimab cho thấy 42,3% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn (khối u biến mất) hoặc đáp ứng một phần (khối u co lại). Trong số này có 93% đáp ứng kéo dài 6 tháng hoặc hơn.

Công ty sản xuất thuốc này – GlaxoSmithKline – hiện đang tiến hành thêm các thử nghiệm quy mô hơn ở nhiều bệnh nhân bị u nội mạc tử cung có dMMR để xác minh và mô tả thêm các lợi ích lâm sàng của thuốc.

Các tác dụng phụ thường gặp của Dostarlimab bao gồm mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy, thiếu máu và táo bón. Giống như các chất ức chế chốt kiểm miễn dịch khác, loại thuốc mới này có thể gây ra các tình trạng nghiêm trọng được gọi là tác dụng phụ qua trung gian miễn dịch, bao gồm viêm phổi, viêm đại tràng, viêm gan, bệnh nội tiết và viêm thận.

Dostarlimab chống chỉ định ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú vì có thể gây hại cho thai nhi đang phát triển hoặc trẻ sơ sinh.

*Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/949806>*

## CHUYỂN ĐỔI KHÁNG SINH ĐƯỜNG TIÊM SANG ĐƯỜNG UỐNG

*DS Đặng Thị Thảo Trang*

### 1. Vì sao phải chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm sang đường uống

Lựa chọn đường dùng tối ưu là một khía cạnh quan trọng trong sử dụng thuốc hợp lý. Đối với bệnh nhân nội trú tại bệnh viện, bác sĩ có xu hướng chỉ định kháng sinh tiêm truyền tĩnh mạch trong điều trị. Tuy nhiên, có nhiều bằng chứng cho thấy rằng, đối với một số đối tượng bệnh nhân cụ thể, việc chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống đem lại nhiều ích lợi cho việc chăm sóc và điều trị bệnh nhân. Đó là lý do Bộ Y tế đã đưa nội dung hướng dẫn chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống vào Hướng dẫn sử dụng kháng sinh ban hành tại Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020.



Một số ích lợi khi chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm sang đường uống có thể thấy được:

- Cải thiện sự thoải mái và đi lại (vận động) cho người bệnh.
- Giảm phơi nhiễm với các tác nhân gây bệnh thâm nhập qua vị trí tiêm truyền.
- Giảm nguy cơ viêm tĩnh mạch.
- Giảm thời gian pha chế và tiêm.
- Chi phí thấp hơn (chi phí thuốc, ống truyền, ống tiêm, bơm tiêm).
- Giảm thời gian nằm viện.

### 2. Các hình thức chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm sang đường uống

**a. Điều trị tiếp nối (*sequential therapy*):** chuyển từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống cùng hoạt chất.

**b. Điều trị chuyển đổi kháng sinh tiêm uống (*switch therapy*):** chuyển đổi từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống cùng nhóm, nhưng kháng sinh đường uống có thể là hoạt chất khác, có cùng hoạt lực và phổ tác dụng.

**c. Điều trị xuống thang (*Scale down therapy*):** Chuyển đổi từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống khác có thể cùng loại, cùng nhóm hoặc khác nhóm với kháng sinh đường tiêm. Tuy nhiên, tần suất, liều dùng và phổ tác dụng có thể không hoàn toàn tương tự như kháng sinh đường tiêm.

### 3. Đặc điểm của các nhóm kháng sinh chuyển đổi từ đường tiêm sang đường uống

Nhóm	Định nghĩa	Kháng sinh
Nhóm 1	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao (>90%), hấp thu tốt và dung nạp tốt ở liều tương tự liều đường tiêm	Levofloxacin Linezolid Cotrimoxazol Moxifloxacin Fluconazol Metronidazol
Nhóm 2	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống thấp hơn (70-80%) nhưng có thể bù trừ bằng tăng liều của kháng sinh uống	Ciprofloxacin Voriconazol
Nhóm 3	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao (>90%) nhưng có liều tối đa đường uống thấp hơn so với liều đường tiêm (do dung nạp tiêu hóa kém)	Clindamycin Cephalexin Amoxicillin
Nhóm 4	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống thấp hơn và liều tối đa thấp hơn đường tiêm	Cefuroxim
Ghi chú:	<p><i>Nhóm 1-2 có thể sử dụng ban đầu qua đường uống cho các nhiễm khuẩn không đe dọa tính mạng, bệnh nhân có huyết động ổn định và không có vấn đề về hấp thu, có thể sử dụng trong chuyển tiếp IV/PO nếu đáp ứng điều kiện lâm sàng.</i></p> <p><i>Nhóm 3-4 có thể sử dụng trong chuyển tiếp IV/PO theo nguyên tắc: sau khi nhiễm khuẩn cơ bản đã được giải quyết bằng kháng sinh đường tiêm ban đầu, kết hợp tác dụng của kháng sinh với tình trạng miễn dịch của người bệnh.</i></p>	

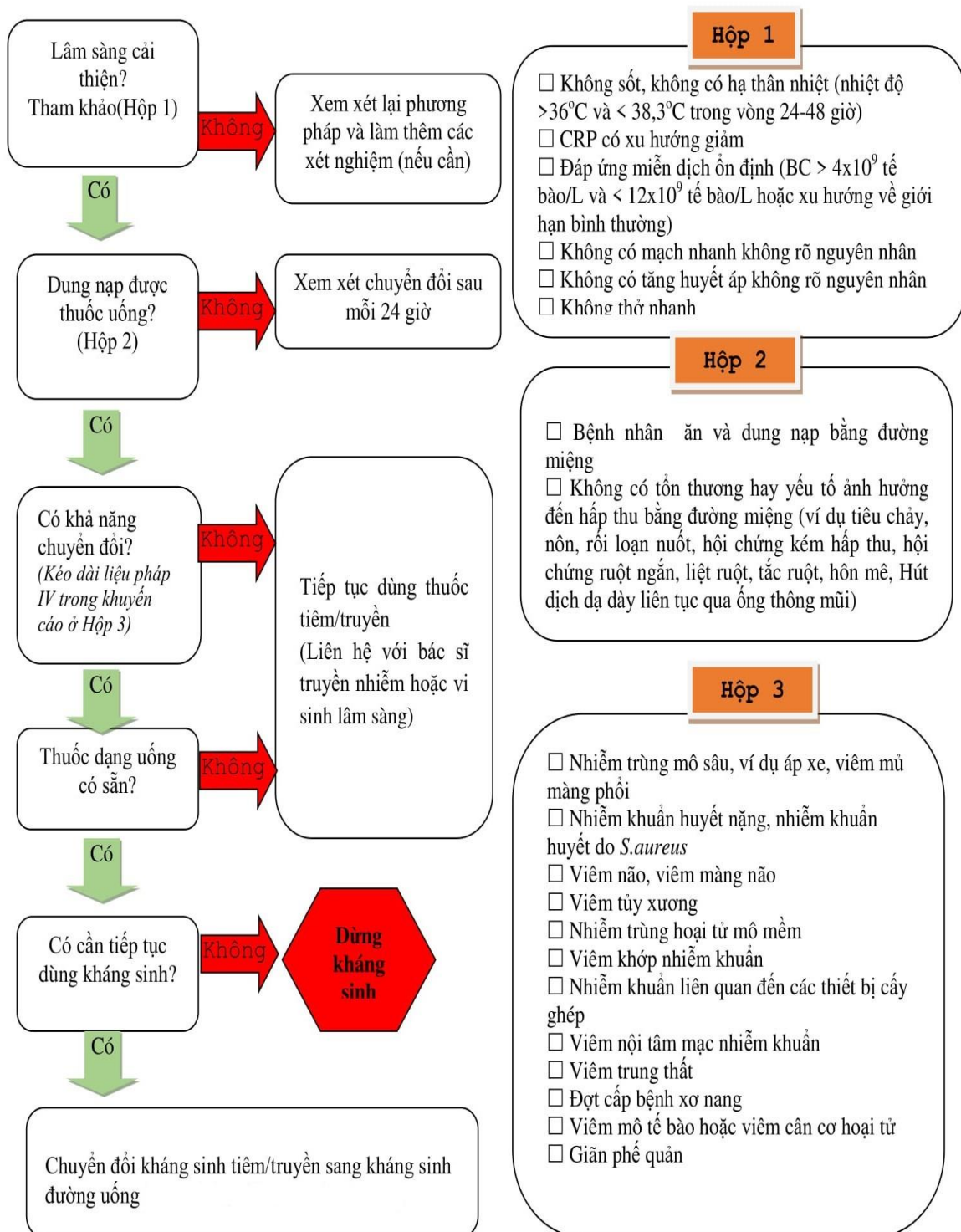
#### 4. Tiêu chí khuyến khích chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm sang đường uống theo đánh giá lâm sàng

Người bệnh người lớn nội trú đáp ứng các tiêu chí sau:

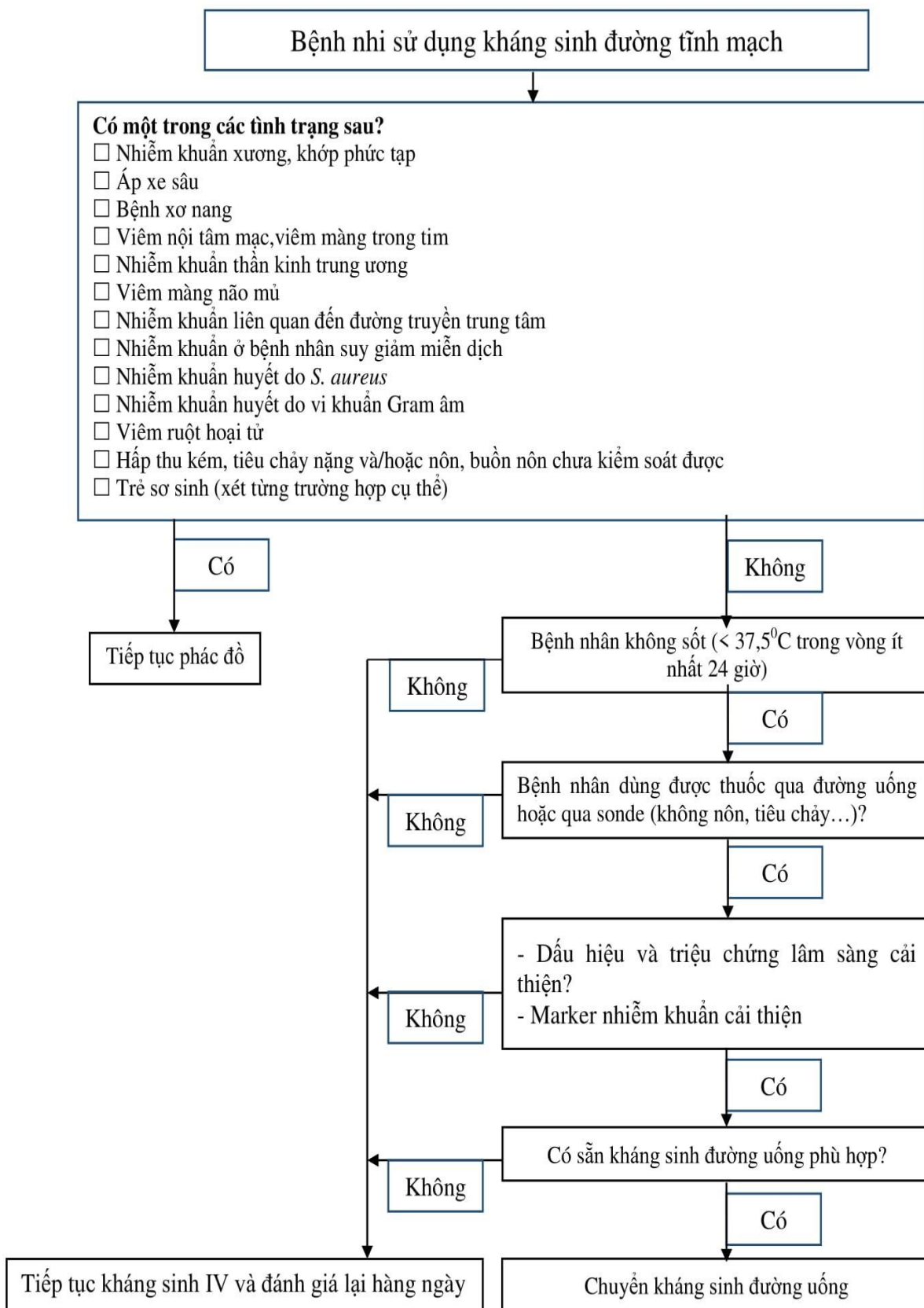
<p><b>A. Dấu hiệu sinh tồn ổn định và đang tiến triển tốt</b></p> <p><input type="checkbox"/> Huyết áp tâm thu ở mức ổn định (&gt;90mmHg) và đang không dùng vận mạch hoặc liệu pháp bù dịch</p>															
<p><b>B. Các triệu chứng của nhiễm trùng cải thiện tốt hoặc không còn</b></p> <p><input type="checkbox"/> Không sốt, nhiệt độ &lt; 38,3<sup>0</sup>C và không cần dùng thuốc hạ nhiệt trong ít nhất 24 giờ</p> <p><input type="checkbox"/> Không có hiện tượng hạ thân nhiệt, nhiệt độ &gt; 36<sup>0</sup>C trong ít nhất 24 giờ</p>															
<p><b>C. Đường tiêu hóa không bị tổn thương và ổn định về mặt chức năng</b></p> <p><input type="checkbox"/> Không có các tình trạng ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường uống: hội chứng kém hấp thu, hội chứng ruột ngắn, liệt ruột nặng, tắc ruột, hút dịch dạ dày liên tục qua ống thông mũi.</p>															
<p><b>D. Đường miệng không bị tổn thương</b> (người bệnh sử dụng được thuốc uống)</p> <p><input type="checkbox"/> Không nôn</p> <p><input type="checkbox"/> Bệnh nhân hợp tác</p>															
<p><b>E. Không có các chống chỉ định của kháng sinh đường uống liên quan đến loại nhiễm khuẩn</b></p> <p><input type="checkbox"/> Không đạt nồng độ kháng sinh thích hợp tại vị trí nhiễm trùng bằng đường uống</p> <p><input type="checkbox"/> Không có các tình trạng nhiễm trùng sau:</p> <table border="0"> <tr> <td>✓ Nhiễm khuẩn huyết nặng, nhiễm khuẩn huyết do <i>S.aureus</i></td> <td>✓ Nhiễm trùng mô sâu, ví dụ áp xe, viêm mũ màng phổi</td> </tr> <tr> <td>✓ Viêm mô tế bào hoặc viêm cân cơ hoại tử</td> <td>✓ Viêm tủy xương</td> </tr> <tr> <td>✓ Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não)</td> <td>✓ Nhiễm trùng hoại tử mô mềm</td> </tr> <tr> <td>✓ Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn</td> <td>✓ Viêm khớp nhiễm khuẩn</td> </tr> <tr> <td>✓ Viêm trung thất</td> <td>✓ Nhiễm khuẩn liên quan đến các thiết bị cấy ghép</td> </tr> <tr> <td>✓ Đợt cấp bệnh xơ nang</td> <td></td> </tr> <tr> <td>✓ Giãn phế quản</td> <td></td> </tr> </table>		✓ Nhiễm khuẩn huyết nặng, nhiễm khuẩn huyết do <i>S.aureus</i>	✓ Nhiễm trùng mô sâu, ví dụ áp xe, viêm mũ màng phổi	✓ Viêm mô tế bào hoặc viêm cân cơ hoại tử	✓ Viêm tủy xương	✓ Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não)	✓ Nhiễm trùng hoại tử mô mềm	✓ Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn	✓ Viêm khớp nhiễm khuẩn	✓ Viêm trung thất	✓ Nhiễm khuẩn liên quan đến các thiết bị cấy ghép	✓ Đợt cấp bệnh xơ nang		✓ Giãn phế quản	
✓ Nhiễm khuẩn huyết nặng, nhiễm khuẩn huyết do <i>S.aureus</i>	✓ Nhiễm trùng mô sâu, ví dụ áp xe, viêm mũ màng phổi														
✓ Viêm mô tế bào hoặc viêm cân cơ hoại tử	✓ Viêm tủy xương														
✓ Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não)	✓ Nhiễm trùng hoại tử mô mềm														
✓ Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn	✓ Viêm khớp nhiễm khuẩn														
✓ Viêm trung thất	✓ Nhiễm khuẩn liên quan đến các thiết bị cấy ghép														
✓ Đợt cấp bệnh xơ nang															
✓ Giãn phế quản															
<p><b>F. Kháng sinh đường uống có sinh khả dụng tốt, có phổ tác dụng trùng hoặc tương tự thuốc tĩnh mạch và sẵn có tại bệnh viện.</b></p>															

## 5. Sơ đồ diễn tiến chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống theo đánh giá lâm sàng

### a. Người bệnh người lớn



## b. Bệnh nhi





## 6. Bảng một số kháng sinh gợi ý chuyển đổi ở người lớn

Kháng sinh tĩnh mạch	Kháng sinh đường uống
Levofloxacin 500 mỗi 12 giờ hoặc 750mg mỗi 24 giờ	Levofloxacin 500 mỗi 12 giờ hoặc 750mg mỗi 24 giờ
Moxifloxacin 400mg mỗi 24 giờ	Moxifloxacin 400mg mỗi 24 giờ
Linezolid 600mg mỗi 12 giờ	Linezolid 600mg mỗi 12 giờ
Fluconazol 200-400mg mỗi 24 giờ	Fluconazol 200-400mg mỗi 24 giờ
Metronidazol 500mg mỗi 12 giờ	Metronidazol 500mg mỗi 12 giờ
Doxycyclin 100-200mg mỗi 12 giờ	Doxycyclin 100-200mg mỗi 12 giờ
Minocyclin 200mg mỗi 12 giờ	Minocyclin 200mg mỗi 12 giờ
Clarithromycin 500mg mỗi 12 giờ	Clarithromycin 500mg mỗi 12 giờ
Azithromycin 500mg mỗi 24 giờ	Azithromycin 500mg mỗi 24 giờ
Ciprofloxacin 400mg mỗi 12 giờ	Ciprofloxacin 500mg mỗi 12 giờ
Voriconazol 200mg mỗi 12 giờ	Voriconazol 200mg mỗi 12 giờ
Ampicillin/sulbactam (liều theo ampicillin) 1-2g mỗi 6 giờ	Amoxicillin/acid clavulanic (liều theo amoxicillin) 500-1000mg mỗi 8 giờ
Cefazolin 1-2g mỗi 8 giờ	Cephalexin 500mg mỗi 6 giờ
Cefotaxim 1g mỗi 12 giờ	Ciprofloxacin 500-750mg mỗi 12 giờ
Ceftriaxon 1-2g mỗi 24 giờ	Ciprofloxacin 500-750mg mỗi 12 giờ hoặc amoxicillin/acid clavulanic 875/125mg mỗi 12 giờ
Cefuroxim 750mg-1,5g mỗi 8 giờ	Cefuroxim axetil 500mg-1g mỗi 12 giờ
Cloxacillin 1g mỗi 6 giờ	Cloxacillin 500mg mỗi 6 giờ
Clindamycin 600mg mỗi 8 giờ	Clindamycin 300-450mg mỗi 6 giờ
Vancomycin (liều theo khuyến cáo)	Linezolid 600mg mỗi 12 giờ
Ceftazidim hoặc cefepim (2g mỗi 8 giờ)	Ciprofloxacin (750mg mỗi 12 giờ) hoặc levofloxacin (500mg mỗi 12 giờ hoặc 750mg mỗi 24 giờ)
Gentamicin 5mg/kg mỗi 24 giờ	Ciprofloxacin 500mg mỗi 12 giờ (750mg mỗi 12 giờ cho trường hợp nhiễm <i>P.aeruginosa</i> )
Tobramycin 5mg/kg mỗi 24 giờ	Ciprofloxacin 500mg mỗi 12 giờ (750mg mỗi 12 giờ cho trường hợp nhiễm <i>P.aeruginosa</i> )

## **7. Tài liệu tham khảo**

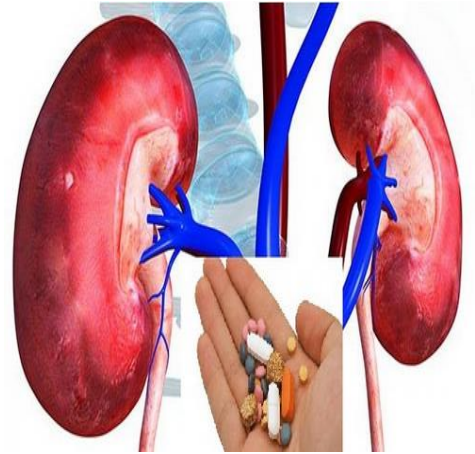
1. *Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 về Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.*
2. Noah SS. *Intravenous –to-Oral Switch Therapy.* Medscape. Webpage. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/237521-overview> [Access 10th October 2017]
3. *IV to PO conversion. Quick Reference Guide for Hospital Pharmacy*
4. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/237>
5. <https://www.shea-online.org/images/priority-topics/Intermountain-IV-PO-Quick-Guide.pdf>

## TỒN THƯƠNG THẬN DO THUỐC

*DS Đặng Thị Thu Hiền*

### 1. Thông tin chung về tổn thương thận

Thận là cơ quan chủ yếu bài tiết thuốc. Tổn thương thận cấp (AKI) là một chẩn đoán rất phổ biến, có tới 60% bệnh nhân bị nguy kịch và nguyên nhân chính thứ ba của AKI là do độc tính của thuốc. Độc tính của thuốc trên thận (AKI) có thể được định nghĩa là bất kỳ tổn thương thận nào do thuốc gây ra trực tiếp hoặc gián tiếp với suy thận cấp, bệnh tuỷ và bệnh cầu thận cũng như các biểu hiện lâm sàng thường gặp. Nhìn chung, tỷ lệ độc tính của thuốc trên thận lên tới 25% các trường hợp AKI [2].



### 2. Yếu tố nguy cơ

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ [2]

Cao tuổi	Giảm thể tích máu	Bệnh thận mãn tính
Dùng nhiều hơn 1 chất gây độc thận	Hạ albumin máu	Bệnh tim
Đa dạng di truyền	Bệnh tiểu đường	Béo phì
Dùng thuốc liều cao	Huyết áp thấp	

### 3. Mối liên quan giữa các hội chứng lâm sàng, cơ chế tổn thương thận và thuốc

Mỗi một loại thuốc sẽ có cơ chế gây tổn thương thận khác nhau. Để thuận tiện cho việc chẩn đoán, điều quan trọng là phải biết các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của từng loại thuốc gây độc với thận; một số phổ biến nhất là giảm độ lọc cầu thận (GFR) cấp tính và mãn tính, bệnh lý ống thận (tubulopathies) và bệnh cầu thận, sẽ được minh họa tại Bảng 2. Vấn đề sẽ phức tạp hơn khi một số tác nhân thể hiện các đặc điểm hỗn hợp và thường không chỉ AKI đơn thuần mà còn các dấu hiệu của tổn thương ống lượn gần (PCT). Bài viết này sẽ không bao gồm các loại thuốc có cơ chế gây tổn thương thận gián tiếp vì chúng không được coi là tác nhân chính gây độc cho thận, mặc dù chúng có thể là nguyên nhân gây ra AKI. Một số ví dụ là thuốc lợi tiểu quai có thể dẫn đến mất nước và chất ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) gây giãn mạch tiểu động mạch, giảm áp lực cầu thận và hậu quả là làm suy giảm chức năng thận trong các tình huống nguy cơ, chẳng hạn như ở bệnh nhân nhiễm trùng, mất nước hoặc hẹp động mạch thận [2].

Bảng 2: Mối liên quan giữa Thuốc - Các hội chứng lâm sàng –  
Cơ chế tổn thương thận [2]

Thuốc	Hội chứng	Cơ chế tổn thương
NSAID	AKI CKD Bệnh cầu thận	Co mạch AA / AIN TAIF MID / MG
CNi	AKI CKD	Co mạch AA / TMA TAIF
Aminoglycosides Cisplatin	Bệnh lý ống thận AKI	Tổn thương ống lượn gần Tổn thương ống thận lan tỏa
Polymyxin Amphotericin B	Bệnh lý ống thận AKI	Tổn thương ống thận lan tỏa Co mạch AA
Tenofovir	Bệnh lý ống thận CKD	Tổn thương ống lượn gần Viêm thận kẽ mạn
Chất ức chế VEGF Gemcitabine ImTOR	Bệnh lý ống thận AKI	Tổn thương tế bào Podocyte TMA
Chất ức chế điểm kiểm soát	Bệnh cầu thận AKI	Viêm cầu thận AIN
PPI Beta-Lactams Allopurinol Bất kỳ loại thuốc nào	AKI	AIN
Topiramate Amoxicillin PI Acyclovir Methotrexate	Bệnh sỏi thận AKI	Hình thành tinh thể gây sỏi thận và độc tính trên ống thận
Pamidronate Infliximab	Bệnh cầu thận	FSGS thể xếp
Vancomycin	AKI	Tổn thương ống thận tổng quát Sự hình thành trụ niệu
Dextrans IVIG	AKI	Tăng áp lực thẩm thấu

Chú thích: CNi = Calcineurin inhibitors; VEGF = yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu; CKD = bệnh thận mạn; AA = tiểu động mạch hướng tâm, AIN = viêm kẽ thận cấp; MID = tổn thương tối thiểu, MG = bệnh cầu thận màng, TMA = huyết khối mao mạch, TAIF = teo ống và xơ hóa mô kẽ, imTOR = chất ức chế mục tiêu rapamycin ở động vật có vú, PPI = chất ức chế bơm proton, PI = chất ức chế

protease, FSGS = Xơ hoá cầu thận một phần - khu trú, IVIG = immunoglobulin tiêm tĩnh mạch cho người.

#### 4. Các nhóm thuốc khi phối hợp với nhau sẽ hiệp lực tăng độc tính trên thận [2]

- ✚ Cyclosporine/NSAIDS + Diuretic/ACEI/ARB
- ✚ Aminoglycoside + Cisplatin/Cephalothin
- ✚ Vancomycin + Piperacillin-tazobactam
- ✚ Cyclosporine + Simvastatin
- ✚ Methotrexate + Penicillins/Salicylate/Sulfas

#### 5. Cách phòng ngừa và điều trị khi sử dụng các thuốc gây tổn thương thận

Bảng 3: Phòng ngừa và điều trị [1]

Thuốc/Tổn thương thận	Tỷ lệ gây độc trên thận đã được ghi nhận	Phòng ngừa và điều trị	Hỗ trợ thận
Aminoglycoside/AKI	12.2% đối với gentamicin ở trẻ sơ sinh; 11.5-60% đối với aminoglycosid ở người lớn	<b>Phòng ngừa:</b> Dùng liều một lần mỗi ngày. Cân nhắc sử dụng tobramycin thay vì gentamicin vì nó có tỷ lệ độc với thận thấp hơn. Tránh dùng thuốc từ nửa đêm đến 7 giờ sáng	Không có sự khác biệt về nhu cầu hỗ trợ thận trong trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm trùng không điều trị và có điều trị bằng gentamicin, tương ứng là 8% so với 6%
Acyclovir/Bệnh sỏi thận, AKI	12-48% sỏi thận với liều tiêm tĩnh mạch nhanh; 0.27% AKI từ acyclovir uống; 3.1-10.3% trẻ em tiến triển AKI từ acyclovir tiêm tĩnh mạch	<b>Phòng ngừa:</b> Bù nước Tiêm tĩnh mạch chậm Điều chỉnh liều cho bệnh thận mạn <b>Điều trị:</b> Ngừng Bù nước Chạy thận nhân tạo	
Thuốc ức chế calcineurin/AKI, cầu thận	42% ở các bệnh lý ngoài thận	Giảm liều Giảm thiểu calcineurin Thay thế calcineurin bằng thuốc ức chế mTor	

Thuốc/Tổn thương thận	Tỷ lệ gây độc trên thận đã được ghi nhận	Phòng ngừa và điều trị	Hỗ trợ thận
Cisplatin/ AKI, ống thận	58% ở nhi 43.5% ở người lớn	Giảm thiểu phơi nhiễm đồng thời với chất gây độc thận	
Colistin/ AKI	48% ở bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì	Giảm thiểu phơi nhiễm đồng thời với chất gây độc thận Cân nhắc các tác nhân thay thế	
Ifosfamide/ AKI, ống thận	50% ở bệnh nhân ung thư trẻ em	Giảm thiểu phơi nhiễm đồng thời với chất gây độc thận	Không yêu cầu lọc máu
Lithium/ Ống thận, cầu thận	11.6-15% tiến triển AKI. 26.1% tiến triển khuyết tật tập trung.	Ngừng thuốc	78% bệnh nhân có Scr $\geq$ 2,5 mg / dL tại thời điểm ban đầu cần lọc máu
Thuốc ức chế protease, Atazanavir, Indinavir/ Bệnh sỏi thận, AKI	Sỏi tiết niệu không triệu chứng ở 20-67%. Sỏi thận 3%.	<b>Phòng ngừa:</b> Bệnh nhân nên uống tối thiểu là 1.5 L / ngày nước để ngăn chặn hình thành sỏi Theo dõi định kỳ chức năng thận và sàng lọc chứng tiểu mù trong sáu tháng đầu điều trị và định kỳ sáu tháng 1 lần. <b>Điều trị:</b> Giữ điều trị nếu bệnh nhân phát triển sỏi thận đến ứ nước. Ngừng thuốc nếu bệnh nhân bị chứng tiểu mù, AKI, tăng huyết áp hoặc tiêu cơ vân	Không yêu cầu lọc máu

Thuốc/Tổn thương thận	Tỷ lệ gây độc trên thận đã được ghi nhận	Phòng ngừa và điều trị	Hỗ trợ thận
Thuốc ức chế bơm proton/ AKI	8-32 trên 100.000 người-năm	Ngừng sử dụng thuốc Cân nhắc sử dụng steroid	Không có yêu cầu lọc máu được báo cáo
Sulfamethoxazole / trimethoprim	11-22% AKI	Ngừng thuốc	1% trường hợp yêu cầu lọc máu
Tenofovir/ Ống thận	12-22% bị tổn thương ống lượn gần 0.5% gặp biến cố thận 0.3% bị suy thận 0.3-2% hội chứng fanconi	<b>Phòng ngừa:</b> Định kỳ 6 tháng kiểm tra protein niệu và đường niệu bằng phân tích nước tiểu, Scr, phosphat huyết thanh ở những bệnh nhân có eGFR <90 ml/phút/1,73 m <sup>2</sup>	<2% trường hợp cần lọc máu
Vancomycin/ AKI	5-43%	Theo dõi thuốc điều trị và tư vấn dược sĩ Duy trì nồng độ đáy ở mức < 15 mg/ml Duy trì liều < 4 g/ngày Cân nhắc chuyển sang dùng kháng sinh thay thế như telavancin hoặc linezolid. Tránh kết hợp với piperacillin/tazobactam. Giảm thiểu phơi nhiễm đồng thời với chất gây độc thận	Lọc máu 0–7.1% trường hợp
Chất ức chế VEGF/ Cầu thận	Trong các trường hợp báo cáo về bệnh thận có 21-63% tỷ lệ mắc tăng huyết áp	Giảm liều thuốc ức chế men chuyển và nitrat để điều trị protein niệu và tăng huyết áp Ngừng thuốc	

## 6. Tài liệu tham khảo

1. Linda Awdishu<sup>1,2\*</sup> and Ravindra L. Mehta. (2017), *The 6R's of drug induced nephrotoxicity*
2. REV ASSOC MED BRAS 2020, *Drug-induced nephrotoxicity*, 66(SUPPL 1) pp. S82-S90

# SỬ DỤNG ĐỒNG THỜI ASPIRIN VỚI OSIMERTINIB CÓ LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC CẢI THIỆN TỶ LỆ SỐNG SỐT TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN TRIỂN CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR

*DS Lê Thị Hải Yến*

## 1. Cơ sở

Osimertinib là thuốc được lựa chọn để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên, các chiến lược mới để cải thiện thời gian kiểm soát bệnh vẫn là rất cần thiết. Aspirin đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ mắc ung thư và cải thiện kết quả lâm sàng ở các khối u ác tính khác nhau. Do đó, chúng tôi đã đánh giá một nhóm bệnh nhân được dùng Osimertinib có hoặc không sử dụng đồng thời Aspirin để đánh giá liệu việc kết hợp Aspirin có thể dẫn đến cải thiện kết quả lâm sàng hay không.

## 2. Phương pháp

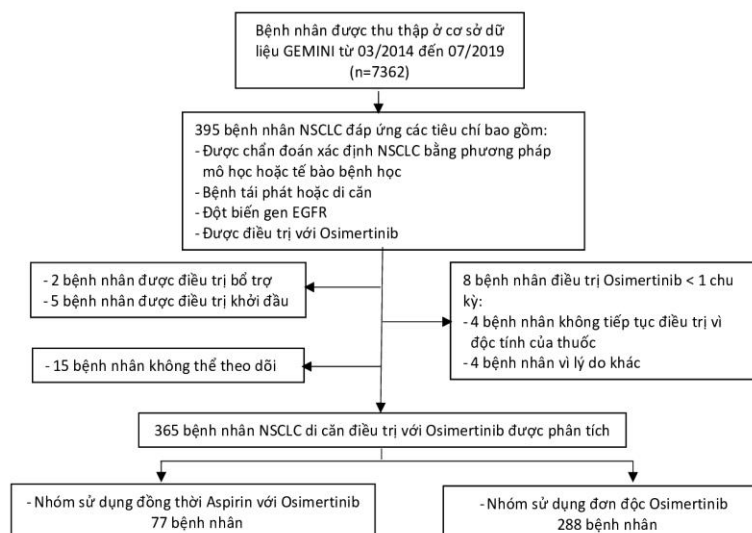
Tiến hành phân tích hồi cứu cơ sở dữ liệu GEMINI của Trung tâm Ung thư MD Anderson trên những bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến gen EGFR. Những bệnh nhân đã điều trị Osimertinib có hoặc không sử dụng đồng thời Aspirin được đánh giá dựa trên 2 tiêu chí: thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS).

Thời gian nghiên cứu hồi cứu: từ tháng 03/2014 đến tháng 07/2019.

Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm thống kê SPSS 24.0.

## 3. Kết quả

Có tổng số 395 bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến gen EGFR. Những bệnh nhân này có khối u không thể điều trị tại chỗ và được điều trị Osimertinib như một liệu pháp toàn thân. Trong số đó, 30 bệnh nhân bị loại trừ vì những lý do sau: Osimertinib được sử dụng làm liệu pháp hỗ trợ hoặc liệu pháp điều trị khởi đầu (n = 7), không thể theo dõi (n = 15), điều trị Osimertinib <1 chu kỳ (28 ngày) (n = 8). Trong 365 bệnh nhân còn lại có 77 người sử dụng đồng thời Aspirin và Osimertinib, 288 bệnh nhân chỉ sử dụng đơn độc Osimertinib.



Hình 1: Sơ đồ minh họa nghiên cứu thuần tập hồi cứu.



Kết quả phân tích được đánh giá dựa trên hai tiêu chí PFS và OS như sau:

- Bệnh nhân trong nhóm sử dụng đồng thời Aspirin với Osimertinib có thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) 21,3 tháng dài hơn nhóm bệnh nhân chỉ dùng Osimertinib đơn độc 11,6 tháng (21,3 so với 11,6 tháng; HR, 0,52; 95% CI, 0,38 - 0,70) (Hình 2A).

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) chưa thống kê được ở nhóm sử dụng đồng thời Aspirin và Osimertinib so với 32,3 tháng đối với nhóm chỉ dùng Osimertinib đơn độc; (Chưa đánh giá được so với 32,3 tháng; HR, 0,56; 95% CI, 0,35-0,91) (Hình 2B).

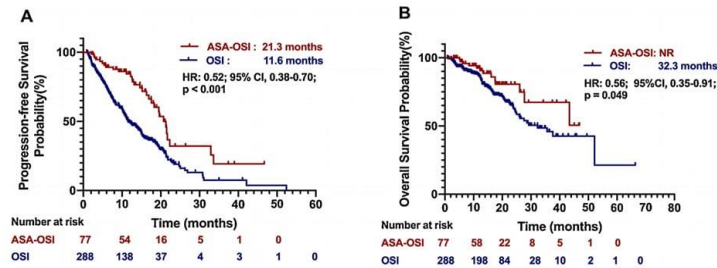


Fig. 2. Kaplan-Meier analyses of progression-free survival and overall survival. (A) Progression-free survival of patients in the ASA-OSI versus the OSI alone group, (B) Overall survival of patients in the ASA-OSI versus the OSI alone group. ASA-OSI: aspirin-osimertinib. OSI: osimertinib.

36

Hình 2A và 2B: Kết quả phân tích hai tiêu chí PFS và OS.

(ASA-OSI: Aspirin-Osimertinib. OSI: Osimertinib)

Theo các phân tích phân nhóm, việc cải thiện PFS khi sử dụng đồng thời Aspirin đã được nhận thấy ở những bệnh nhân có và không có di căn hệ thần kinh trung ương (CNS), cũng như ở liệu pháp điều trị bước đầu Osimertinib và các liệu pháp điều trị tiếp theo. Chỉ số PFS trung bình ở bệnh nhân EGFR 19Del (đột biến mất đoạn xảy ra trên exon 19) dài hơn so với ở bệnh nhân EGFR L858R (đột biến điểm L858R tại exon 21) sử dụng đơn độc Osimertinib, và khi kết hợp với Aspirin, PFS trung bình được cải thiện đáng kể ở cả hai nhóm bất kể liệu pháp điều trị nào. Lợi ích của Aspirin không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính, tình trạng đột biến gen TP53, hoặc tình trạng dương tính với protein PD-L1.

#### 4. Kết luận

Sử dụng đồng thời Aspirin với Osimertinib làm tăng tỷ lệ sống sót cho bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến gen EGFR, lợi ích này không phụ thuộc vào liệu pháp điều trị, tình trạng di căn thần kinh trung ương, loại đột biến EGFR, tuổi, giới tính, TP53 và tình trạng PD-L1.

Đây là nghiên cứu đầu tiên về lợi ích lâm sàng của việc sử dụng đồng thời Aspirin và Osimertinib cho bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến gen EGFR. Aspirin ở liều thấp tương đối an toàn và không tốn kém. Một nghiên cứu lâm sàng đang được tiến hành (NCT04184921) từ 1/8/2020 dự kiến kết thúc vào 31/12/2022 sẽ cung cấp thêm bằng chứng trực tiếp để chứng minh lợi ích trong việc sử dụng kết hợp Aspirin với Osimertinib trong bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển có đột biến gen EGFR.

Nguồn: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956986/>

DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.08.023



# ĐIỂM TIN



## HƯỚNG DẪN VỀ XỬ TRÍ BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI VI LIÊN QUAN ĐẾN BORTEZOMIB TRONG ĐIỀU TRỊ ĐA U TỬY

Thuốc ức chế proteasome Bortezomib là một lựa chọn đầu tay trong nhiều phác đồ điều trị đa u tủy. Một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp và quan trọng nhất khi điều trị bằng Bortezomib là bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Bệnh lý thần kinh ngoại vi (Peripheral neuropathy - PN) là một trong những biến chứng đáng lưu ý nhất khi điều trị đa u tủy (multiple myeloma - MM). PN có thể có căn nguyên từ chính bệnh lý MM, nhưng cũng có thể gây ra bởi một số phác đồ điều trị nhất định, bao gồm các phác đồ có chứa Bortezomib và Thalidomid. Dữ liệu thu được chủ yếu tập trung ở bệnh lý thần kinh ngoại vi do Bortezomib (BIPN), trong khi PN do các thuốc khác như thalidomid ít được biết đến hơn.

Các triệu chứng của BIPN thường liên quan đến cảm giác và ở mức độ nhẹ (mặc dù tỷ lệ phản ứng nặng trên cảm giác - vận động đã được ghi nhận có thể lên đến 15%). Các biểu hiện của BIPN bao gồm cảm giác nóng rát, dị cảm, tê, khó chịu và đau dây thần kinh, yếu cơ. BIPN có đặc trưng là phụ thuộc vào liều, số lần dùng thuốc và đường dùng thuốc.

Khuyến cáo chung theo Hướng dẫn của Mạng lưới Đa u tủy Châu Âu (European Myeloma Network):

- Trong điều trị PN liên quan đến hóa trị liệu, phòng tránh là biện pháp chính để đảm bảo cho chất lượng sống của bệnh nhân và cho các lựa chọn điều trị tiếp theo (Mức độ 2C).

- Tất cả bệnh nhân MM được chỉ định sử dụng các thuốc có độc tính trên thần kinh cần được theo dõi chặt chẽ và đánh giá lâm sàng về các dấu hiệu PN trước khi bắt đầu điều trị; cần phân loại mức độ nặng của PN theo các công cụ đã được chuẩn hóa (Mức độ 2C).

- Điều chỉnh liều Bortezomib để xử trí BIPN vẫn là “tiêu chuẩn vàng” (Mức độ 1C):

- Giảm liều Bortezomib (theo bậc: 1,3 → 1,0 → 0,7 mg/m<sup>2</sup>);
- Giảm số lần dùng thuốc (2 lần/tuần → 1 lần/tuần);
- Chuyển từ đường tiêm tĩnh mạch sang đường tiêm dưới da.

Mức độ bằng chứng được sử dụng trong Hướng dẫn của Châu Âu:

1- Có bằng chứng rõ ràng về lợi ích vượt trội so với nguy cơ hoặc ngược lại

2- Có bằng chứng rằng lợi ích và nguy cơ là cân bằng hoặc chưa chắc chắn

A - Bằng chứng từ kết quả phân tích tổng quan hệ thống của các nghiên cứu ngẫu nhiên có chất lượng tốt hoặc từ các nghiên cứu ngẫu nhiên/quan sát có chất lượng tốt

B - Bằng chứng từ các nghiên cứu ngẫu nhiên/quan sát không chặt chẽ về mặt phương pháp

C - Bằng chứng từ các nghiên cứu ngẫu nhiên/quan sát không được thiết kế tốt hoặc khai thác từ các nguồn khác (ví dụ như chuỗi báo cáo).

**Khuyến cáo của Hiệp hội Đa u tủy Quốc tế (International Myeloma Working Group):**

Theo kinh nghiệm từ những thử nghiệm pha 2, các hướng dẫn dựa trên bằng chứng về việc hiệu chỉnh liều đã được xây dựng để xử trí BIPN và đưa vào thông tin kê đơn của Bortezomib. Nội dung chi tiết của khuyến cáo được trình bày trong bảng dưới đây, phần (A) đã có mặt trong các hướng dẫn hiện tại và phần (B) được đề xuất từ sự đồng thuận dành cho các phác đồ điều trị phối hợp.

**Hướng dẫn hiện tại (A) và Hướng dẫn đề xuất (B) về hiệu chỉnh liều Bortezomib liên quan đến BIPN**

<b>A. Mức độ nặng* căn cứ trên các biểu hiện, triệu chứng bệnh lý TK ngoại vi</b>	<b>Biện pháp</b>
Độ 1 (dị cảm, yếu cơ hoặc mất phản xạ, không kèm đau hoặc mất chức năng)	Không xử trí
Độ 1 có kèm đau hoặc Độ 2 (giảm chức năng bình thường nhưng không ảnh hưởng sinh hoạt hàng ngày)	Giảm liều Bortezomib xuống 1,0 mg/m <sup>2</sup>
Độ 2 có kèm đau hoặc Độ 3 (làm ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày)	Tạm dừng Bortezomib cho đến khi triệu chứng được cải thiện ( $\leq$ Độ 1). Bắt đầu sử dụng lại thuốc với liều 0,7 mg/m <sup>2</sup> và chuyển sang dùng 1 lần/tuần
Độ 4 (mất cảm giác vĩnh viễn, liệt hoặc đe dọa tính mạng)	Ngừng Bortezomib
<b>B. Mức độ nặng* căn cứ trên các biểu hiện, triệu chứng bệnh lý TK ngoại vi</b>	<b>Biện pháp</b>
Độ 1 (dị cảm, yếu cơ hoặc mất phản xạ, không kèm đau hoặc mất chức năng)	Giảm liều dần dần theo từng bậc 1,3 → 1,0 → 0,7 mg/m <sup>2</sup> , hoặc bệnh nhân điều trị theo liệu trình 2 lần/tuần được chuyển sang 1 lần/tuần giữ nguyên liều. Cân nhắc dùng liều 1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1 lần/tuần đối với bệnh nhân có tiền sử bệnh lý TK ngoại vi
Độ 1 có kèm đau hoặc Độ 2 (không kèm đau nhưng làm hạn chế chức năng vận động bình thường)	Với bệnh nhân dùng Bortezomib 2 lần/tuần, giảm liều hiện tại xuống 1 bậc, hoặc chuyển sang liệu trình dùng thuốc 1 lần/tuần. Với bệnh nhân dùng thuốc 1 lần/tuần, hạ 1 bậc liều dùng, hoặc cân nhắc tạm thời ngừng dùng thuốc cho đến khi triệu

	chứng cải thiện ( $\leq$ Độ 1), tái sử dụng liều 1 lần/tuần ở mức liều thấp hơn để đảm bảo cân bằng lợi ích - nguy cơ cho bệnh nhân
Độ 2 có kèm đau hoặc Độ 3 (hạn chế sinh hoạt hàng ngày) hoặc Độ 4	Ngừng Bortezomib

**\*Mức độ nặng được phân loại căn cứ theo NCI CTCAE v3.0**

Cho đến thời điểm hiện tại, một số thuốc và nhóm thuốc đã được đưa vào thử nghiệm để điều trị triệu chứng BIPN như nhóm opioid, chống trầm cảm 3 vòng, nhóm ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin SNRI, nhóm NSAID, vitamin và các chất dinh dưỡng khác.

- Acetyl-L-carnitin, acid alpha lipoic (ALA): có tác dụng trên PN do các thuốc hóa trị liệu

- Nhóm opioid: nên phối hợp cùng các thuốc giảm đau khác

- Chẹn kênh calci (gabapentin, pregabalin), nhóm SNRI (duloxetine): có thể có hiệu quả, đặc biệt trên PN có kèm đau.

Tuy nhiên, cần có những phân tích sâu hơn để chứng minh hiệu quả của các thuốc này trong điều trị BIPN.

*Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/Thongtinthuoc/TinYDuoc/983/HUONG-DAN-VỀ-XỬ-TRÍ-BỆNH-LÝ-THẦN-KINH-NGOẠI-VI-LIÊN-QUAN-ĐẾN-BORTEZOMIB-TRONG-ĐIỀU-TRỊ-ĐA-U-TỦY.htm>*

## EMA: ĐANG TIẾP TỤC ĐÁNH GIÁ CÁC CA HUYẾT KHỐI SAU TIÊM VẮC-XIN COVID-19 ASTRAZENECA

EMA hiện đang tiếp tục đánh giá các ca báo cáo biến cố huyết khối và sẽ triệu tập một nhóm chuyên gia đặc biệt vào ngày 29/3/2021 để có thêm thông tin phục vụ đánh giá.

Tuần qua, sau khi đánh giá tạm thời về các ca huyết khối sau khi tiêm vắc-xin Covid-19 AstraZeneca, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã đưa ra kết luận về nguy cơ này. Theo đó, PRAC xác nhận, vắc-xin này không liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối nói chung và lợi ích của vắc-xin hiện vẫn vượt trội nguy cơ.

PRAC hiện đang tiếp tục đánh giá các ca báo cáo biến cố huyết khối. EMA sẽ triệu tập một nhóm chuyên gia đặc biệt vào ngày 29/3/2021 để có thêm thông tin phục vụ đánh giá. Các chuyên gia bên ngoài về các lĩnh vực: huyết học (huyết khối và đông máu), tim mạch, bệnh truyền nhiễm, virus học, thần kinh học, miễn dịch học và dịch tễ học sẽ cùng trao đổi và đưa ra quan điểm về các khía cạnh như cơ chế, các yếu tố nguy cơ và các thông tin cần thiết khác, phục vụ việc phân tích cẩn thận hơn biến cố và các nguy cơ tiềm ẩn.



Kết quả của cuộc họp chuyên gia, cùng phân tích sâu hơn về các trường hợp huyết khối, đang được PRAC tiếp tục xem xét, đánh giá. Khuyến nghị cập nhật của PRAC về vấn đề này có khả năng sẽ được đưa ra trong cuộc họp toàn thể vào tháng 4 (6-9 tháng 4).

*Nguồn: <http://canhgiacdauoc.org.vn/CanhGiacDauoc/DiemTin/1901/EMA-dang-tiep-tuc-danh-gia-bien-co-huyet-khoi.htm>*

## DI ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG OPIOID

### 1. Tóm tắt

Di ứng thực sự và “giả” di ứng liên quan đến opioid thường bị chẩn đoán nhầm do có triệu chứng tương tự nhau và chỉ khác nhau về cơ chế phản ứng. Phản ứng di ứng thực sự với opioid xảy ra thông qua trung gian miễn dịch IgE, trong khi đó, phản ứng giả di ứng có nguyên nhân xuất phát từ sự thoát hạt tế bào mast và giải phóng histamin nội sinh. Di ứng thực sự với opioid hiếm gặp và đa số các phản ứng di ứng với opioid đều là di ứng “giả”. Trong 10 trường hợp được cho là di ứng với opioid, có đến 9 trường hợp không phải là di ứng thực sự. Việc nắm rõ các loại phản ứng liên quan đến opioid giúp cán bộ y tế có hướng xử trí phù hợp, đặc biệt là lựa chọn opioid thay thế an toàn cho bệnh nhân.

### 2. Biểu hiện

Di ứng thực sự với opioid nhìn chung hiếm gặp với các biểu hiện như phát ban, phát ban dát sần, ban đỏ đa dạng, phát ban mụn mủ, hạ huyết áp nặng và phù mạch (phù nề mắt, miệng, lưỡi). Trong khi đó, các triệu chứng của phản ứng giả di ứng bao gồm đỏ bừng, ngứa, hắt hơi, nổi mề đay, toát mồ hôi và hạ huyết áp nhẹ. Nhìn chung, các triệu chứng của di ứng thực sự với opioid tương tự với “giả” di ứng, chỉ khác biệt về phù mạch và hạ huyết áp. Hạ huyết áp có nguyên nhân thực sự do di ứng có thể nặng hơn so với “giả” di ứng. Điều này có thể giải thích do tế bào mast ở các vị trí khác nhau trong cơ thể đáp ứng với opioid không đồng nhất. Tế bào mast trong phổi, khác với tế bào mast trên da, không có kháng nguyên bề mặt CD88 (thụ thể của thành phần bổ thể 5a) và không đáp ứng với các thành phần bổ thể C3a hoặc C5a có hoạt tính phản vệ (anaphylatoxin) - gây thoát hạt tế bào mast và giải phóng histamin. Các tế bào mast trên da nhạy cảm hơn với sự thoát hạt trực tiếp của tế bào mast, giải phóng ra histamin và thường gây ra các phản ứng không thông qua trung gian IgE. Ngược lại, co thắt phế quản nặng hoặc các phản ứng liên quan đến hô hấp - tuần hoàn khác thường thông qua trung gian IgE và hiếm khi xảy ra không qua trung gian IgE.

Ngoài ra, thêm một điểm khác biệt giữa phản ứng di ứng thực sự và phản ứng “giả” di ứng là thời gian khởi phát. Phản ứng giả di ứng thường xảy ra ngay ở lần đầu tiên dùng thuốc, còn phản ứng di ứng thực sự thường xuất hiện ở bệnh nhân đã có tiền sử dụng trước đây hoặc sau khi dùng liều lặp lại.

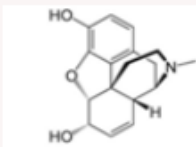
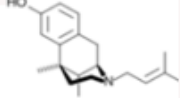
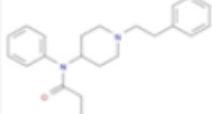
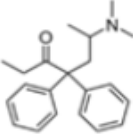
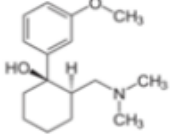
### 3. Xử trí

Để xử trí phản ứng phù hợp, trước hết, cần rà soát cẩn thận tiền sử sử dụng các opioid của bệnh nhân. Do tỷ lệ xuất hiện phản ứng di ứng thực sự với opioid hiếm gặp, cân nhắc khả năng phản ứng quá mẫn xảy ra ở bệnh nhân chỉ là “giả” di ứng. Tuy nhiên, cần lưu ý, trong trường hợp bệnh nhân có các biểu hiện nặng như phản vệ, co thắt phế quản nặng, ngừng tuần hoàn, bệnh nhân cần được xử trí kịp thời bất kể nguyên nhân “giả” di ứng hay di ứng thực sự với opioid.

Các phản ứng giả dị ứng thường liên quan đến liều và hoạt lực của opioid, do đó, có thể cân nhắc lựa chọn opioid có hoạt lực cao hơn nhưng vẫn cần sử dụng ở liều thấp và đảm bảo tốc độ tiêm truyền chậm. Trong trường hợp cần sử dụng opioid khác, cân nhắc sử dụng các opioid ít có khả năng giải phóng histamin hơn. Không phải tất cả opioid đều có khả năng giải phóng histamin. Mophin, codein và pethidin là những thuốc có khả năng giải phóng histamin cao nhất, trong khi đó, fentanyl và tramadol ít hoặc không có tác dụng này. Mặc dù thay đổi sang opioid có cấu trúc khác nhưng bệnh nhân vẫn cần được theo dõi chặt chẽ.

Với những trường hợp dị ứng thực sự với opioid, việc kiểm soát đau thực sự là một thách thức không nhỏ cho bác sĩ do bệnh nhân không dễ dàng đáp ứng với các thuốc giảm đau không opioid khác như các thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAIDs). Trong trường hợp này, có thể cân nhắc lựa chọn các opioid khác nhóm và có nguy cơ dị ứng chéo thấp. Bảng 1 trình bày phân loại các opioid theo năm nhóm dựa trên cấu trúc hóa học và nguy cơ dị ứng chéo, bao gồm các nhóm: phenanthren, benzomorphan, phenylpiperidin, diphenylheptan và phenylpropylamin. Nhóm phenanthren có nhiều khả năng dị ứng chéo. Trong nhóm phenanthren, các thuốc không có nhóm 6-OH của morphin có nguy cơ thấp hơn. Benzomorphan cũng có nguy cơ dị ứng chéo, trong khi đó, các nhóm phenylpiperidin, diphenylheptan và phenylpropylamin có nguy cơ thấp.

**Bảng 1. Phân loại opioid theo cấu trúc hóa học và nguy cơ dị ứng chéo**

PHENANTHREN	BENZOMORPHAN	PHENYLPIPERIDIN	DIPHENYLHEPTAN	PHENYLPROPYLAMIN
				
Buprenorphin* Codein Dextromethorphan* Hydrocodon* Hydromorphan* Morphin Naloxon* Naltrexon** Oxycodon*	Loperamid	Fentanyl Pethidin	Methadon	Tramadol
<b>NGUY CƠ DỊ ỨNG CHÉO</b>				
CÓ KHẢ NĂNG	CÓ THỂ	NGUY CƠ THẤP	NGUY CƠ THẤP	NGUY CƠ THẤP
* Không có nhóm 6-OH của morphin, nguy cơ dị ứng chéo thấp hơn các hoạt chất khác trong nhóm phenanthren.				
** Vị trí 6-OH được thay bằng nhóm ceton và khả năng dung nạp tương tự nhóm -OH				



Tóm lại, việc khai thác tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân cần thận kết hợp với rà soát tổng thể về các triệu chứng, mức độ nặng, liều dùng và thời gian khởi phát cho phép cán bộ y tế có thể định hướng được loại phản ứng dị ứng. Từ đó, đưa ra lựa chọn thuốc opioid thay đổi phù hợp, tránh trì hoãn điều trị hoặc ngừng hoàn toàn sử dụng opioid cho bệnh nhân không thực sự cần thiết.

*Nguồn: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/246>*

## MEDSAFE: CẬP NHẬT VỀ THIẾU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ LIÊN QUAN ĐẾN ROCURONIUM BROMIDE 10mg/ml

Từ tháng 10 năm 2020 đến nay, Medsafe không nhận được thêm báo cáo về sự thiếu hiệu quả điều trị của dung dịch tiêm Rocuronium bromide 10 mg/ml (Hameln).

PHARMAC - Nhà tài trợ tại NewZealand đã thực hiện một cuộc đánh giá chất lượng của nhiều lô thuốc và xác nhận không có vấn đề nào về chất lượng. Medsafe cũng đã tiến hành một cuộc kiểm tra độc lập, và cho kết quả tương tự với phát hiện của PHARMAC.

Medsafe sẽ tiếp tục theo dõi vấn đề này thông qua cảnh giác dược thường quy.



### Thông tin trước đó

Ngày 31 tháng 6 năm 2010, Medsafe nhận được báo cáo về dung dịch tiêm Rocuronium bromide 10 mg/mL (Hameln) – lô 11331219A có tác dụng ít hơn mong đợi. Ở thời điểm này, sản phẩm chưa bị thu hồi.

Max Health – nhà cung cấp chế phẩm đã tiến hành cuộc điều tra đầu tiên về việc sản xuất và phân phối lô thuốc, chưa xác định các bằng chứng cho thấy vấn đề về chất lượng, độ an toàn hoặc hiệu quả của lô thuốc này. Tuy nhiên, Medsafe đã yêu cầu cung cấp thông tin chi tiết về bất kỳ trường hợp nào về vấn đề liên quan đến tác dụng của thuốc.

### Thông tin sản phẩm

Dung dịch tiêm Rocuronium bromide 10 mg/mL (Hameln) hỗ trợ gây mê toàn thân khi đặt nội khí quản trong quá trình khởi mê thông thường, và để khởi mê nhanh khi chống chỉ định sử dụng suxamethonium.

Đây cũng là thuốc hỗ trợ để đặt nội khí quản và thở máy trong đơn vị điều trị tích cực (ICU).

### Thông tin thêm

Dung dịch tiêm Rocuronium bromide 10 mg/mL (Hameln) là thuốc kê đơn được tài trợ bởi PHARMAC. PHARMAC đã nhận thức được vấn đề này và sẽ tiếp tục làm việc với nhà cung cấp để đảm bảo duy trì nguồn cung.

Lưu ý khi sử dụng: liều dùng và đáp ứng thuốc phụ thuộc vào cơ địa của từng bệnh nhân. Tờ thông tin sản phẩm đã có khuyến cáo liên quan đến sử dụng thuốc như sau:

*Liều lượng của Rocuronium bromid nên được cá thể hoá ở từng bệnh nhân. Cần lưu ý đến phương pháp gây mê và thời gian phẫu thuật dự kiến, phương pháp an thần và thời gian thở máy dự kiến, tương tác có thể xảy ra với các thuốc dùng đồng thời và tình trạng*

*của bệnh khi xác định liều dùng của Rocuronium. Khuyến cáo sử dụng kỹ thuật theo dõi thần kinh cơ thích hợp để đánh giá sự phong bế và phục hồi thần kinh cơ.*

Medsafe đang tiếp tục theo dõi những báo cáo về dung dịch tiêm Rocuronium bromide 10 mg/mL (Hameln) có tác dụng ít hơn mong đợi.

*Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/1918/Medsafe-cap-nhat-ve-thieu-hieu-qua-dieu-tri-lien-quan-den-Rocuronium-bromide-10-mg-mL.htm>*