



BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG
KHOA DƯỢC - TỔ DƯỢC LÂM SÀNG

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

SỐ 2/2023



ĐÀ NẴNG, THÁNG 6/2023



MỤC LỤC

1

Phối hợp Pembrolizumab với Gemcitabine và Cisplatin trong điều trị Ung thư đường mật tiến triển.....1

2

Phối hợp kháng sinh làm gia tăng nguy cơ tổn thương thận ở bệnh nhân tại đơn vị điều trị tích cực (ICU).....4

3

Nhiễm khuẩn huyết nghi do trực khuẩn gram âm ở người lớn.....6

4

Một số lưu ý khi sử dụng kháng sinh nhóm Fluoroquinolon.....14

5

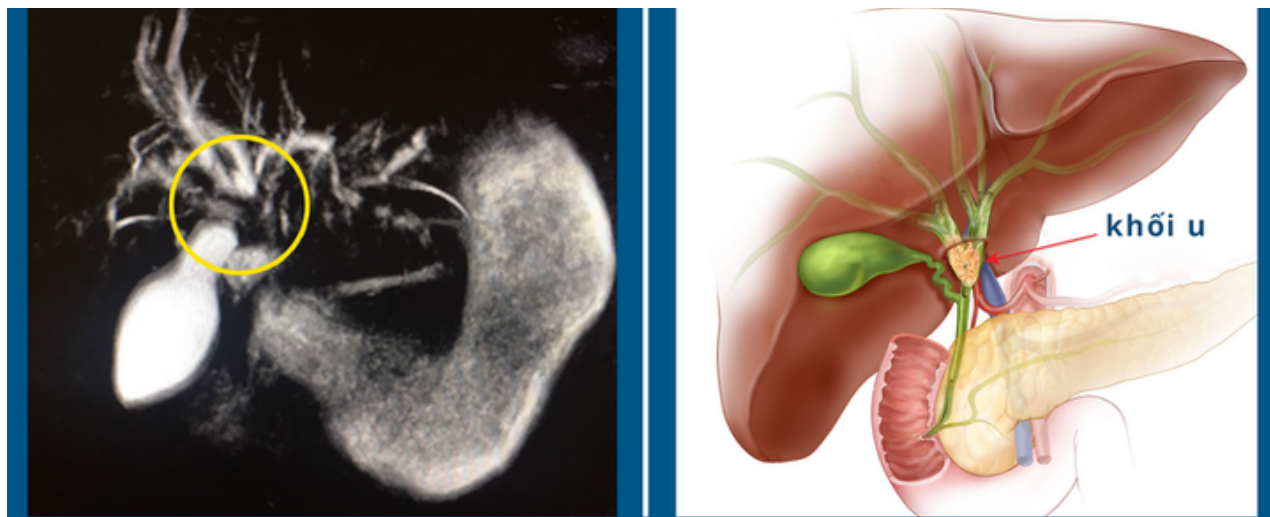
Giảm tiểu cầu liên quan đến Linezolid.....18

ĐIỂM TIN

- Một số tương tác chống chỉ định cần lưu ý khi sử dụng kháng sinh.....21
- Khuyến cáo nhằm giảm thiểu nguy cơ sử dụng nhầm dung dịch glucose thay vì dung dịch natri clorid trong một số trường hợp truyền vào động mạch.....31
- Các thiết bị phủ thuốc paclitaxel không làm tăng nguy cơ tử vong.....33
- Nguy cơ hội chứng thực bào máu liên quan đến co-trimoxazol (sulfamethoxazol/ trimethoprim).....34

PHỐI HỢP PEMBROLIZUMAB VỚI GEMCITABINE VÀ CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT TIẾN TRIỂN

Ds. Nguyễn Thục Huyền



1. TỔNG QUAN

Ung thư đường mật là một nhóm các khối u biểu mô ác tính phức tạp, phát sinh từ các ống dẫn mật trong gan hoặc ngoài gan và túi mật, thường có tiên lượng xấu. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư đường mật bao gồm: tổn thương đường mật thứ phát do u nang, hoặc sỏi mật mãn tính, nhiễm sán lá gan và các nguyên nhân gây viêm khác như viêm gan siêu vi mãn tính và xơ gan. Mặc dù ung thư đường mật không phổ biến, chỉ chiếm chưa đến 1% trong tổng số ca ung thư mới trên toàn thế giới, nhưng tỷ lệ mắc bệnh đang ngày gia tăng [1].

Ngày 02 tháng 9 năm 2022, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt chỉ định phối hợp Durvalumab (Tên Biệt dược: Imfinzi) với gemcitabine và cisplatin cho bệnh nhân trưởng thành mắc ung thư đường mật tiến triển tại chỗ hoặc di căn [2]. Durvalumab là một kháng thể đơn dòng IgG1 ở người, có vai trò ngăn chặn PD-L1 liên kết với thụ thể PD-1 và CD80, giúp tăng cường hoạt hoá tế bào lympho T [3].

Tương tự, để đánh giá khả năng của Pembrolizumab (một kháng thể đơn dòng khác giúp ngăn chặn sự liên kết giữa PD-1 với các phối tử PD-L1 và PD-L2), các nhà nghiên cứu đã tiến hành thử nghiệm giai đoạn 3, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng (Thử nghiệm KEYNOTE-966).

2. Thử nghiệm KEYNOTE-966 [1]

2.1. Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm được thực hiện tại 175 trung tâm y tế trên toàn cầu. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên; từng mắc ung thư đường mật nhưng chưa được điều trị, không thể phẫu thuật, tiến triển tại chỗ hoặc di căn; từng mắc bệnh dựa trên Đánh giá tính chất đáp ứng sau điều trị của các khối u đặc, phiên bản 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1); và có Chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (Eastern Cooperative Oncology Group) mức 0 hoặc mức 1.

Theo đó, các bệnh nhân tham gia thử nghiệm được chỉ định ngẫu nhiên pembrolizumab 200 mg hoặc giả dược, cả hai đều được truyền tĩnh mạch 3 tuần một lần (tối đa 35 chu kỳ), kết hợp với gemcitabine (1000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và 8 mỗi 3 tuần; không có thời gian tối đa) và cisplatin (25 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8, cứ 3 tuần một lần; tối đa 8 chu kỳ).

2.2. Kết quả thử nghiệm

Từ ngày 04 tháng 10 năm 2019 đến ngày 8 tháng 6 năm 2021, đã có 1.564 người tham gia sàng lọc. Trong đó, 1.069 người đủ điều kiện tham gia được chỉ định ngẫu nhiên vào nhóm pembrolizumab phối hợp với gemcitabine và cisplatin (nhóm pembrolizumab; n = 533) hoặc nhóm giả dược kết hợp với gemcitabine và cisplatin (nhóm giả dược; n = 536). Thời gian theo dõi nghiên cứu trung bình ở lần phân tích cuối cùng là 25,6 tháng (IQR 21,7 - 30,4). Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm pembrolizumab dài hơn so với nhóm giả dược (12,7 so với 10,9 tháng; tỷ lệ rủi ro, 0,83; P = 0,0034). Tỷ lệ xảy ra các biến cố bất lợi ở mức 3 đến 4 tối đa là 79% ở nhóm pembrolizumab và 75% ở nhóm giả dược; tỷ lệ tử vong do biến cố bất lợi của thuốc là 6% trong nhóm pembrolizumab và 9% trong nhóm giả dược.

2.3. Kết luận

Dựa trên sự cải thiện có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng về tỷ lệ sống sót chung mà không có bất kỳ thông tin mới nào về tác dụng phụ hay biến cố bất lợi của thuốc, pembrolizumab cộng với gemcitabine và cisplatin có thể là một lựa chọn điều trị mới cho những bệnh nhân ung thư đường mật di căn hoặc không thể phẫu thuật, chưa được điều trị trước đó.

3. Từ thử nghiệm đến thực tế [4]

Ngày 08 tháng 6 năm 2023, đại diện công ty Merck, hay còn được biết đến là công ty MSD khi lưu hành bên ngoài thị trường Hoa Kỳ và Canada, đã có thông báo về việc FDA đã chấp nhận xem xét Hồ sơ đăng ký sinh phẩm mới (sBLA) cho KEYTRUDA (Pembrolizumab) kết hợp với liệu pháp hóa trị liệu tiêu chuẩn (gemcitabine và cisplatin) để điều trị ung thư đường mật di căn hoặc không thể phẫu thuật. sBLA dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm KEYNOTE-966. Trong đó, KEYTRUDA phối hợp với hóa trị liệu đã chứng minh được sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê giữa tỷ lệ sống sót chung khi phối hợp thêm pembrolizumab so với chỉ hóa trị liệu.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673623007274>
2. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-imfinzi-durvalumab-adult-patients-locally-advanced-or>
3. <https://reference.medscape.com/drug/imfinzi-durvalumab-1000145#10>
4. <https://www.merck.com/news/fda-accepts-application-for-mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-as-treatment-for-advanced-or-unresectable-biliary-tract-cancer/>

PHỐI HỢP KHÁNG SINH LÀM GIA TĂNG NGUY CƠ TỔN THƯƠNG THẬN Ở BỆNH NHÂN TẠI ĐƠN VỊ ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC (ICU)

Ds. CKI. Nguyễn Đức Mai Anh

Dựa trên dữ liệu thu thập từ hơn 35.000 bệnh nhân, các nhà khoa học cho rằng việc phối hợp một số nhóm kháng sinh phổ biến liên quan đáng kể đến việc làm gia tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính ở bệnh nhân ICU.

Alyssa Y. Chen, Bác sĩ – Thạc sĩ Y tế công cộng và các đồng nghiệp tại Trung tâm y tế Tây Nam Đại học Texas, Dallas cho biết, sự phối hợp giữa vancomycin và piperacillin/tazobactam (VPT) thường được sử dụng rộng rãi để xử trí ban đầu cho bệnh nhân ICU bị nghi ngờ nhiễm trùng, có liên quan đến tổn thương thận cấp tính theo những nghiên cứu y học đại cương.

Tuy vậy, các nhà khoa học cũng cho biết thêm rằng, các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân ICU vẫn chưa được kết luận và thiếu so sánh với các phương pháp điều trị khác.

Trong một nghiên cứu được công bố trên tạp chí Chest, các nhà nghiên cứu đã xem xét dữ liệu từ 35.654 người trưởng thành nhập ICU tại 335 bệnh viện từ năm 2010 đến 2015. Trong số này, 27.459 bệnh nhân được điều trị bằng VPT; 6.371 bệnh nhân điều trị bằng vancomycin và cefepime (VC); 1.824 bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin và meropenem (VM). Tổn thương thận cấp tính (AKI) được định nghĩa là giai đoạn 2 hoặc 3 trên thang điểm của Hội Thận học Quốc Tế (KDIGO). Kết quả chính là AKI; kết quả thứ 2 bao gồm tỷ lệ khởi trị lọc máu, tỷ lệ sống sót không cần lọc máu và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện.

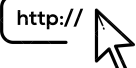
Trong một phân tích so sánh điểm xu hướng, bệnh nhân được điều trị bằng VPT có nguy cơ mắc AKI cao hơn đáng kể so với cả VC và VM, với tỷ số chênh (OR) lần lượt là 1,37 và 1,27. VPT cũng liên quan đến tăng nguy cơ lọc máu so với cả VC và VM, (OR, 1,28 và 1,56, tương ứng). Tuy nhiên, VPT cũng liên quan đến việc tăng tỷ lệ sống sót không cần lọc máu so với cả VC và VM (OR, 1,14 và 1,28, tương ứng). Tỷ lệ tử vong là tương tự giữa ba nhóm.

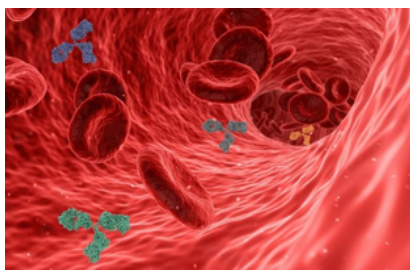
Trong một phân tích dưới nhóm về thời gian điều trị và chức năng thận ban đầu, bệnh nhân không bị suy thận lúc ban đầu và những người có thời gian điều trị kéo dài (48 giờ hoặc lâu hơn) với VPT có nguy cơ mắc AKI cao nhất.

Các nhà nghiên cứu lưu ý rằng những phát hiện trên còn bị hạn chế bởi một số yếu tố bao gồm: thiết kế hồi cứu, không có khả năng phân tích lượng nước tiểu và các thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm lượng nước tiểu là cần thiết để củng cố thêm cho những kết quả nêu trên.

Ngoài ra, các nhà khoa học còn cho biết thêm: "các nghiên cứu quy mô lớn, đa trung tâm với các dấu ấn sinh học chính của chức năng thận bên cạnh kết quả sinh thiết thận là cần thiết để phân biệt rõ hơn khả năng gây độc cho thận của VPT so với VC và VM".

Tuy vậy, các nhà nghiên cứu cho biết kết quả trên đã được củng cố nhờ quy mô mẫu lớn, đối tượng nghiên cứu đa dạng và việc sử dụng phương pháp so sánh điểm xu hướng. Lựa chọn phối hợp kháng sinh nên dựa trên việc xem xét các yếu tố cụ thể của bệnh nhân bao gồm tiền sử và tình trạng lâm sàng, mô hình đề kháng kháng sinh tại địa phương, nguy cơ nhiễm độc thần kinh và nhiễm trùng *Clostridium difficile*, tiền sử dị ứng và sự xâm nhập của các sinh vật đa kháng thuốc, nhưng nghiên cứu hiện tại ủng hộ việc xem xét sử dụng VM hoặc VC hơn là chỉ định VPT để giảm nguy cơ nhiễm độc thận và nguy cơ thất bại trên lâm sàng.

 <https://www.medscape.com/viewarticle/991218>



NHIỄM KHUẨN HUYẾT NGHI DO TRỰC KHUẨN GRAM ÂM Ở NGƯỜI LỚN

Ds. Đinh Vy Hạnh

GIỚI THIỆU:

Nhiễm khuẩn huyết là nguyên nhân chính làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh lý cơ hội cũng như tử vong ở bệnh nhân mặc dù đã có các liệu pháp kháng sinh mạnh cũng như sự tiến bộ trong chăm sóc hỗ trợ. Nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn gram âm là một vấn đề nghiêm trọng cần được chú ý ở cả bệnh nhân nội trú cũng như trong cộng đồng vì tỷ lệ kháng thuốc ngày càng tăng. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng do trực khuẩn gram âm trong khoảng từ 12 - 38%; phụ thuộc một phần vào thời gian và phác đồ điều trị kháng sinh.

DỊCH TỄ HỌC:

Trực khuẩn Gram âm là nguyên nhân của khoảng 1/4 - 1/2 số ca nhiễm khuẩn huyết, phụ thuộc chủ yếu vào khu vực địa lý, bất kể nhiễm trùng bệnh viện hay trong cộng đồng và các yếu tố khác của bệnh nhân.

*** Nhiễm trùng bệnh viện:**

Tại Hoa Kỳ, Hệ thống Giám sát Nhiễm trùng Bệnh viện Quốc gia (NNIS) đã báo cáo rằng từ năm 1986 đến 2003, tỷ lệ nhiễm trùng máu ở bệnh nhân ICU do gram âm nằm trong khoảng 25 - 30%. Tương tự như vậy, từ năm 2009 - 2010, dữ liệu từ Mạng lưới An toàn Y tế Quốc gia Hoa Kỳ cho thấy khoảng 1/4 các trường hợp nhiễm trùng máu liên quan đến các thiết bị xâm lấn là do trực khuẩn gram âm gây ra.

Trên toàn cầu, tỷ lệ nhiễm trùng máu do trực khuẩn gram âm khác nhau tùy theo vùng địa lý. Ví dụ, dữ liệu từ Chương trình Giám sát Kháng sinh SENTRY từ 1997 - 2002 đã chứng minh rằng tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn gram âm gây ra ở Châu Âu (43%) và Châu Mỹ Latinh (44%) cao hơn so với tỷ lệ được xác định ở Bắc Mỹ (35%). Trong một nghiên cứu từ Hệ thống giám sát tỷ lệ đề kháng kháng sinh châu Âu, tần suất nhiễm khuẩn huyết do *Escherichia coli* được báo cáo đã tăng 8,1% mỗi năm từ 2002 - 2008. Trong một nghiên cứu đa trung tâm của Brazil trên 2563 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nhập viện, 58,5% ca nhiễm trùng là do vi khuẩn gram âm.

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự thay đổi thời tiết có liên quan đến tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn gram âm ở nhiều châu lục và liên quan đến nhiều mầm bệnh khác nhau, bao gồm *Acinetobacter* spp, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Ví dụ, tỷ lệ nhiễm *P. aeruginosa* và *Acinetobacter* đã được quan sát thấy tăng khoảng 17% cho mỗi lần nhiệt độ bên ngoài tăng 10°F (5,6°C).

* Nhiễm trùng khởi phát tại cộng đồng:

Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết gram âm trong cộng đồng cao hơn so với khởi phát tại bệnh viện, chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng đường tiết niệu, bụng và đường hô hấp. Trong một nghiên cứu từ 2 trung tâm chăm sóc cấp ba ở Hoa Kỳ, 45% ca nhiễm trùng máu khởi phát trong cộng đồng là do trực khuẩn gram âm, trong khi đó tỷ lệ khởi phát trong bệnh viện là 31%. Một nghiên cứu hệ thống ở Nam và Đông Nam Á bao gồm 3506 bệnh nhân mắc bệnh nhiễm khuẩn huyết khởi phát trong cộng đồng cho thấy vi khuẩn gram âm là nguyên nhân gây ra ở 60% trường hợp.

Nhiễm khuẩn huyết gram âm trong cộng đồng thường xảy ra ở những người lớn tuổi.

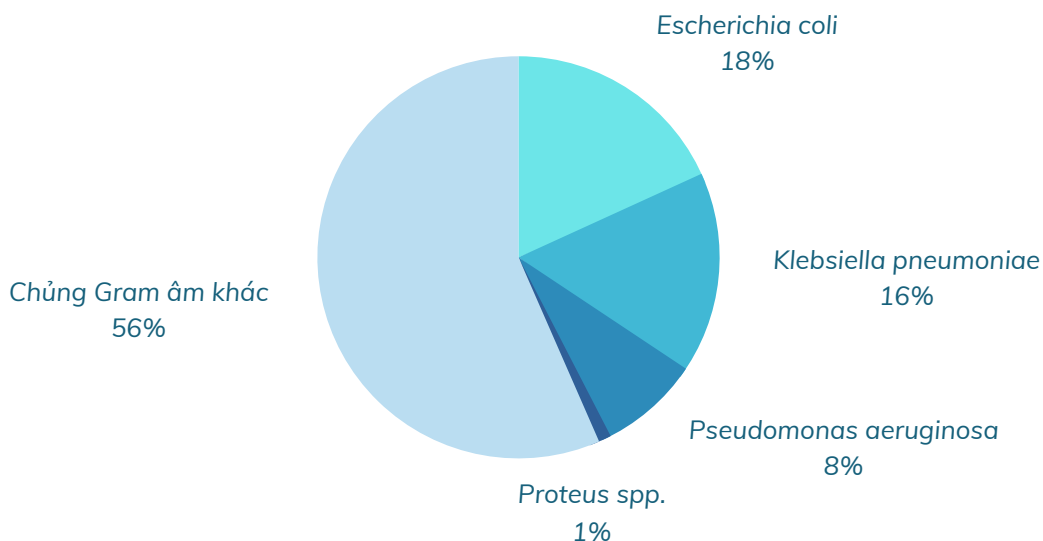
** Yếu tố nguy cơ:

Hầu hết các bệnh nhân nhập viện do nhiễm khuẩn huyết đều có ít nhất 1 bệnh mắc kèm. Các bệnh mắc kèm trong nghiên cứu bao gồm: ghép tế bào gốc, suy gan, ghép tạng, đái tháo đường, bệnh phổi, lọc thận, nhiễm HIV, điều trị bằng glucocorticoid,...

VI SINH HỌC:

Tần suất phát hiện tác nhân Gram âm cụ thể phụ thuộc chủ yếu vào khởi phát ngoài cộng đồng hay trong bệnh viện, và vị trí nhiễm khuẩn.

Trong 1 nghiên cứu ở 179 trường hợp nhiễm khuẩn huyết do gram âm khởi phát tại bệnh viện, tỷ lệ từng loại tác nhân ghi nhận cụ thể như sau:



Đối với các bệnh nhân được chăm sóc đặc biệt (ICU), tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết gram âm do *P. aeruginosa* thường cao hơn, nguyên nhân chủ yếu vì các đối tượng này thường phải điều trị kháng sinh, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng *P. aeruginosa* và các trực khuẩn gram âm không lên men khác, chẳng hạn như các loài *Acinetobacter* đa kháng.

Ngược lại, nhiễm *E. coli* chiếm ưu thế trong các trường hợp nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm khởi phát trong cộng đồng. Nguyên nhân chủ yếu vì trong môi trường cộng đồng, nhiễm trùng niệu thường chiếm ưu thế; còn nhiễm trùng đường tiết niệu, đường hô hấp và đường tiêu hóa lại phổ biến hơn trong nhiễm khuẩn bệnh viện.

ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH:

Việc điều trị ngày càng trở nên phức tạp do sự gia tăng của các chủng trực khuẩn gram âm đa kháng thuốc. Thông thường, *Enterobacteriaceae* nhạy cảm trở nên đề kháng kháng sinh bằng cách thu nhận các gen đề kháng từ các vi khuẩn khác hoặc thông qua đột biến và chọn lọc. Các mầm bệnh đa kháng thuốc và/hoặc các yếu tố di truyền kháng thuốc có thể lây lan từ người sang người và từ loài vi khuẩn này sang loài khác.

Gánh nặng đề kháng kháng sinh trong các bệnh nhiễm trùng máu do vi khuẩn gram âm gây ra là rất lớn. Ví dụ, trong số 27.766 ca nhiễm trùng máu được báo cáo cho Mạng lưới An toàn Y tế Quốc gia (NHSN) ở Hoa Kỳ từ năm 2009 đến 2010, tỷ lệ kháng kháng sinh phổ rộng được đo như sau:

- *K. pneumoniae* – lần lượt là 29 và 13% đối với cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư và carbapenem
- *E. coli* – lần lượt là 42, 19 và 2% đối với fluoroquinolones, cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư và carbapenem
- *Enterobacter spp* – 37% đối với cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư.
- *P. aeruginosa* – lần lượt là 31, 26 và 26% với fluoroquinolones, cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư và carbapenem
- *A. baumannii* – 67% kháng carbapenem

Men beta-lactamase phổ rộng

Các beta-lactamase phổ rộng (Extended-spectrum beta-lactamases-ESBL) tạo ra khả năng kháng các thuốc beta lactam. Các plasmid mang ESBL cũng thường mang các gen kháng thuốc khác; do đó, những vi khuẩn mang gen này thường kháng đa thuốc.

E. coli hiện là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm ESBL trên toàn thế giới, chiếm 7,3% các trường hợp nhiễm khuẩn huyết khởi phát ở cộng đồng.

Các yếu tố nguy cơ nhiễm vi sinh vật sinh ESBL bao gồm nằm tại viện dưỡng lão, đặt ống thông dạ dày, cấy ghép, suy thận mãn tính, dùng kháng sinh trong vòng 30 ngày trước đó và thời gian nằm viện kéo dài.

Các kháng sinh nhóm carbapenem (imipenem, meropenem và ertapenem) vẫn là thuốc được ưu tiên lựa chọn trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn gram âm sinh ESBL gây ra.

Kháng carbapenem — Việc sử dụng rộng rãi carbapenem cho các trường hợp nghi ngờ nhiễm vi khuẩn sinh ESBL đã góp phần vào sự phát triển kháng carbapenem ở nhiều loài vi khuẩn. Tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem tăng từ 1% năm 2000 lên >8% năm 2007. Tính đến tháng 9/ 2012, viêm phổi do *K. pneumoniae* kháng carbapenem đã được báo cáo ở 42 tiểu bang của Hoa Kỳ.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG:

Bệnh nhân nhiễm trực khuẩn gram âm thường có biểu hiện sốt. Mặc dù bệnh nhân có thể có biểu hiện ớn lạnh hoặc không, nhưng sự hiện diện của cơn ớn lạnh (cơn rét run) có thể là một dấu hiệu lâm sàng ban đầu quan trọng cho thấy một bệnh nhân sốt bị nhiễm khuẩn huyết.

Mất phương hướng, hạ huyết áp và suy hô hấp có thể làm phức tạp tình trạng nhiễm khuẩn và thường là những dấu hiệu cho thấy bệnh nhân có thể đang bị sốc nhiễm trùng, được thấy ở khoảng 25% bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm.

ĐIỀU TRỊ:

Điều trị nhiễm khuẩn huyết Gram âm đòi hỏi dùng kháng sinh kịp thời, và có phổ bao phủ các tác nhân nghi ngờ, chăm sóc y tế cẩn thận, và kiểm soát nguồn nhiễm.

Liệu pháp kháng sinh đối với nhiễm khuẩn gram âm có thể được chia thành hai giai đoạn: kháng sinh kinh nghiệm và điều trị theo kết quả cấy vi sinh. Chỉ định phác đồ kinh nghiệm khi chưa rõ tác nhân gây bệnh, và chuyển sang kháng sinh phù hợp sau khi đã xác định chủng loại và tính nhạy cảm với kháng sinh của mầm bệnh.

Kháng sinh theo kinh nghiệm

Nên bắt đầu sử dụng kháng sinh đường tiêm tĩnh mạch có phổ phù hợp khi nghi ngờ nhiễm khuẩn gram âm hoặc khi có kết quả cấy máu dương tính.

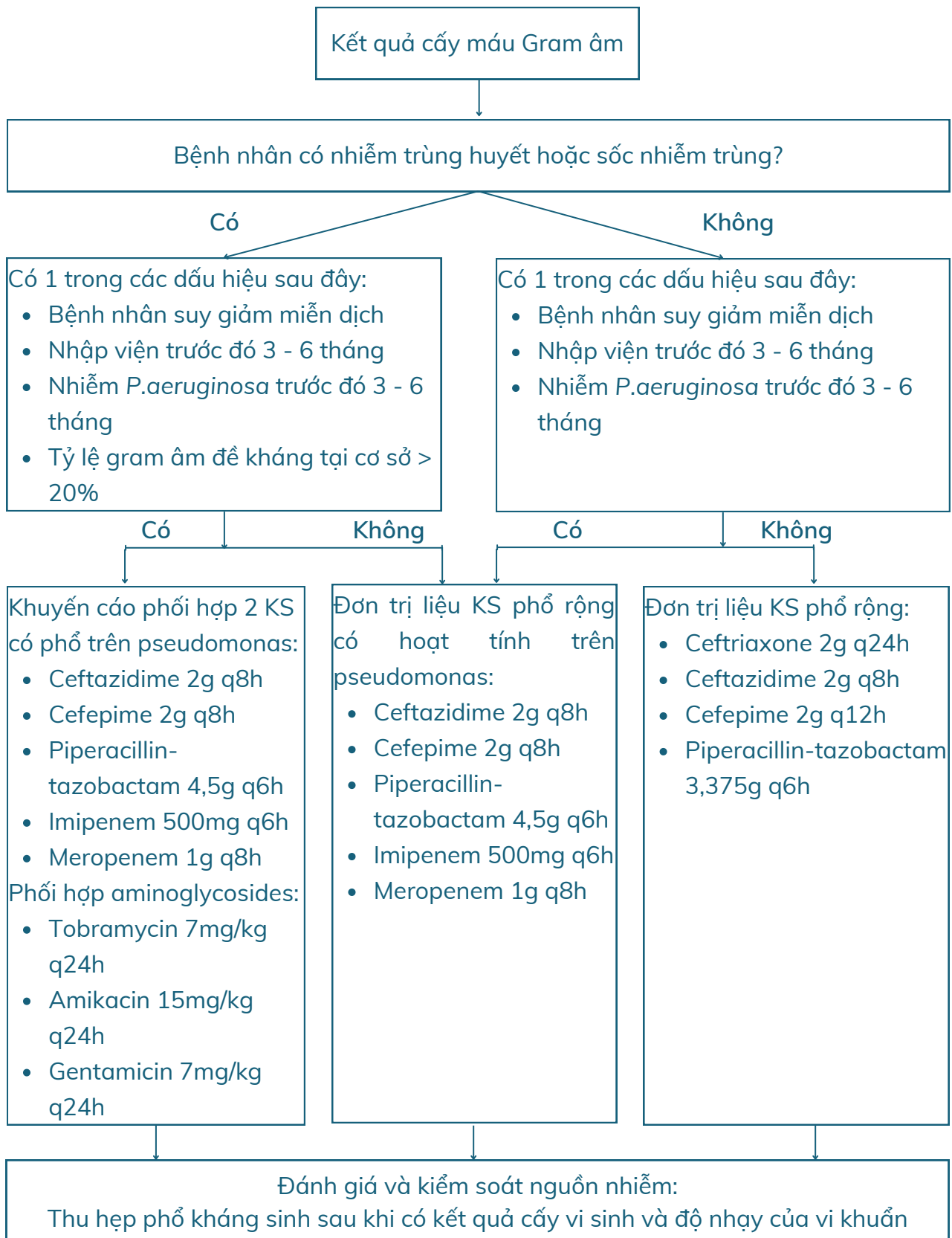
Việc lựa chọn kháng sinh cần dựa trên: tiền sử của bệnh nhân, bệnh đồng mắc, hội chứng lâm sàng, tiền sử nhập viện, kết quả cấy vi sinh trước đó và tỉ lệ đề kháng kháng sinh tại bệnh viện.

- Trường hợp bệnh nhân bị dị ứng beta-lactam nghiêm trọng

Các lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm cho bệnh nhân bị dị ứng beta-lactam nghiêm trọng bao gồm aztreonam và fluoroquinolones, phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng và tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn gram âm. Kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm đối với ceftazidime tương quan với tính nhạy cảm với aztreonam đối với *P. aeruginosa*.

- Trường hợp bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng đồng thời bị ức chế miễn dịch, có các yếu tố nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* kháng thuốc hoặc đang điều trị tại bệnh viện nơi mức độ kháng ceftazidime trong khoảng 10 - 20%; ưu tiên phối hợp kháng sinh: amikacin (15 mg/kg q24h dựa theo độ thanh lọc Creatinine) và aztreonam (2g q6-8h). Aztreonam có thể được sử dụng đơn độc ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng và không có yếu tố nguy cơ kháng thuốc.
- Đối với những bệnh nhân không bị nhiễm trùng huyết và không có các yếu tố nguy cơ đối với các sinh vật kháng thuốc, aztreonam hoặc, nếu tỷ lệ kháng quinolone tại địa phương <10%, ciprofloxacin (400mg q12h) hoặc levofloxacin (750mg q24h).
- Đối với những bệnh nhân có phản ứng nghiêm trọng với beta-lactam và tiền sử kháng thuốc trước đó, nên cân nhắc giải mẫn cảm với beta-lactam.

PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH KINH NGHIỆM



Lưu ý:

- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch: Bệnh nhân đái tháo đường chưa kiểm soát tốt, sử dụng corticosteroid liều cao mãn tính, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, giảm bạch cầu trung tính, nhiễm HIV tiến triển, thiếu hụt bạch cầu B hoặc T.
- Liều pháp theo kinh nghiệm nên được điều chỉnh dựa trên tiền sử bệnh và vị trí khởi phát nhiễm khuẩn nghi ngờ. Ví dụ, carbapenem (imipenem, meropenem, hoặc doripenem) thích hợp hơn cho bệnh nhân có tiền sử nhiễm các vi khuẩn sinh ESBL trong vòng sáu tháng trước đó. Ngoài ra, đối với một bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết gram âm trong tình trạng viêm đường mật, ưu tiên kháng sinh nhóm beta-lactam/beta-lactamase hoặc carbapenem vì có phổ hoạt động trên vi khuẩn kỵ khí. Đối với những bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng, việc bao phủ gram dương phổ rộng cũng thường được khuyến cáo cho đến khi có kết quả kháng sinh đồ.
- Đối với những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn gram âm và sốc nhiễm trùng, khuyến cáo truyền liều kéo dài đối với hầu hết các beta-lactam.
- Khi có nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* kháng thuốc, ưu tiên sử dụng tobramycin hoặc amikacin hơn gentamicin. Liều lượng aminoglycoside phụ thuộc vào cân nặng và độ thanh thải creatinin của bệnh nhân.

LỰA CHỌN THUỐC DỰA TRÊN KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ

Sau khi có kết quả nuôi cấy và mức độ nhạy cảm với kháng sinh, cần điều chỉnh lại kháng sinh cho phù hợp. Nếu đang phối hợp theo phác đồ kinh nghiệm, cần chuyển sang đơn trị liệu kháng sinh có phổ hẹp nhất mà vi khuẩn nhạy cảm (ngoại trừ aminoglycoside thường không được sử dụng cho đơn trị liệu ở người lớn). Có lo ngại rằng việc thường xuyên sử dụng kháng sinh phổ rộng sẽ dẫn đến việc chọn lựa các vi khuẩn kháng thuốc, ví dụ như *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* và *Acinetobacter* kháng carbapenem.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, vẫn ưu tiên kháng sinh sử dụng kháng sinh phổ rộng, bao gồm:

- Các vi sinh vật có beta-lactamase phổ rộng – Đối với các vi sinh vật tạo ra ESBL, carbapenem là nhóm kháng sinh phù hợp nhất. Ví dụ, trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* hoặc *K. pneumoniae* kháng ceftriaxone (hầu hết được xác nhận là sinh ra ESBL), meropenem dẫn đến tỷ lệ tử vong và tác dụng phụ thấp hơn so với piperacillin-tazobactam. Do đó, carbapenem vẫn là nhóm thuốc được lựa chọn, mặc dù một số chủng này có thể nhạy cảm với cefepime, kết hợp thuốc ức chế beta-lactam/beta-lactamase hoặc các thuốc khác.
- *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, và *Klebsiella* (trước đây là *Enterobacter*) *aerogenes* – Những sinh vật này có nguy cơ mang các men AmpC beta-lactamase cảm ứng trong nhiễm sắc thể từ trung bình đến cao, rất khó phát hiện trong nhiều phòng thí nghiệm vi sinh.

Khuyến cáo tránh sử dụng cephalosporin thế hệ thứ ba (ví dụ: ceftriaxone hoặc ceftazidime) để điều trị những nhóm VK kháng thuốc, bởi dữ liệu *in vitro* và các nghiên cứu quan sát được cho thấy khả năng thất bại trên lâm sàng cao.

- Tác nhân kháng sinh cần tránh:
- Nói chung, nên tránh điều trị nhiễm khuẩn huyết do gram âm bằng tigecycline do nồng độ trong huyết thanh thấp, làm tăng nguy cơ xuất hiện tình trạng kháng thuốc và tử vong.
- Aminoglycoside thường không được sử dụng để đơn trị liệu nhiễm khuẩn huyết ở người lớn, ngay cả khi chủng vi khuẩn nhạy cảm.

THỜI GIAN VÀ ĐƯỜNG DÙNG KHÁNG SINH:

Thời gian điều trị kháng sinh phụ thuộc chủ yếu vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân cũng như nguồn gốc và mức độ nhiễm khuẩn. Trong hầu hết các trường hợp, thời gian điều trị là từ 7 - 14 ngày. Đối với những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết *Enterobacteriaceae* không biến chứng đáp ứng với liệu pháp kháng sinh (ví dụ: không có nhiễm trùng nội mạch, xương, khớp hoặc hệ thần kinh, đã kiểm soát nguồn nhiễm, không có tình trạng suy giảm miễn dịch nghiêm trọng và cải thiện lâm sàng trong vòng 48 - 72 giờ), khuyến cáo thời gian điều trị là 7 ngày. Ban đầu, kháng sinh nên được dùng đường tiêm, nhưng ở một số bệnh nhân đã hạ sốt và không sốt lại trong 48 giờ, nên xuống thang và chuyển sang đường uống có sinh khả dụng cao (ví dụ: fluoroquinolon) nếu vi khuẩn phân lập nhạy cảm.

Đối với các bệnh nhiễm trùng không biến chứng với *Enterobacteriaceae*, thời gian dùng kháng sinh ngắn có hiệu quả tương đương với liệu trình dài và có khả năng làm giảm áp lực chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc.

TỔNG KẾT VÀ KIẾN NGHỊ

- **Dịch tể học**

Trực khuẩn gram âm gây ra tới một nửa số ca nhiễm trùng huyết.

Phổ vi khuẩn khác nhau tùy thuộc vào thời gian nằm viện trước đó và nguồn nhiễm ban đầu. Ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa* thường gây nhiễm trùng bệnh viện trong khi hầu hết các bệnh nhiễm trùng mắc phải trong cộng đồng là do *Escherichia coli* từ nhiễm trùng đường tiết niệu.

Các chủng đa kháng thuốc là nguyên nhân ngày càng phổ biến của nhiễm khuẩn gram âm.

- **Biểu hiện lâm sàng**

Sốt là điển hình và rét run có thể là dấu hiệu của nhiễm khuẩn huyết. Sốc nhiễm trùng gặp ở khoảng 25% bệnh nhân đến khám và có thể bắt đầu bằng rối loạn tri giác và suy hô hấp.

Các triệu chứng khu trú thay đổi tùy theo vị trí nhiễm trùng ban đầu. Tuy nhiên, bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng máu do đặt catheter thường không có triệu chứng khu trú.

- **Chẩn đoán và đánh giá**

Dựa trên kết quả cấy máu

Quản lý chung

Bao gồm dùng kháng sinh kinh nghiệm, chăm sóc hỗ trợ, theo dõi cẩn thận và kiểm soát nguồn lây nhiễm, có thể cần phẫu thuật dẫn lưu hoặc rút ống thông nội mạch.

Việc lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm nên dựa trên tiền sử của bệnh nhân, lần tiếp xúc với kháng sinh gần đây, bệnh đồng mắc, triệu chứng lâm sàng, lần nhập viện trước đó, kết quả nuôi cấy vi sinh trước đó.

- **Thời gian điều trị kháng sinh**

Tổng thời gian điều trị thường là 7 - 14 ngày. Đối với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không biến chứng do Enterobacteriaceae đã kiểm soát được nguồn bệnh và đáp ứng điều trị thích hợp, khuyến cáo dùng kháng sinh trong 7 ngày. Mặc dù ban đầu ưu tiên sử dụng đường tiêm, nhưng trong trường hợp bệnh nhân có đáp ứng tốt trên lâm sàng, và tác nhân vi khuẩn còn nhạy, có thể khuyến cáo chuyển sang sử dụng kháng sinh đường uống có sinh khả dụng cao.

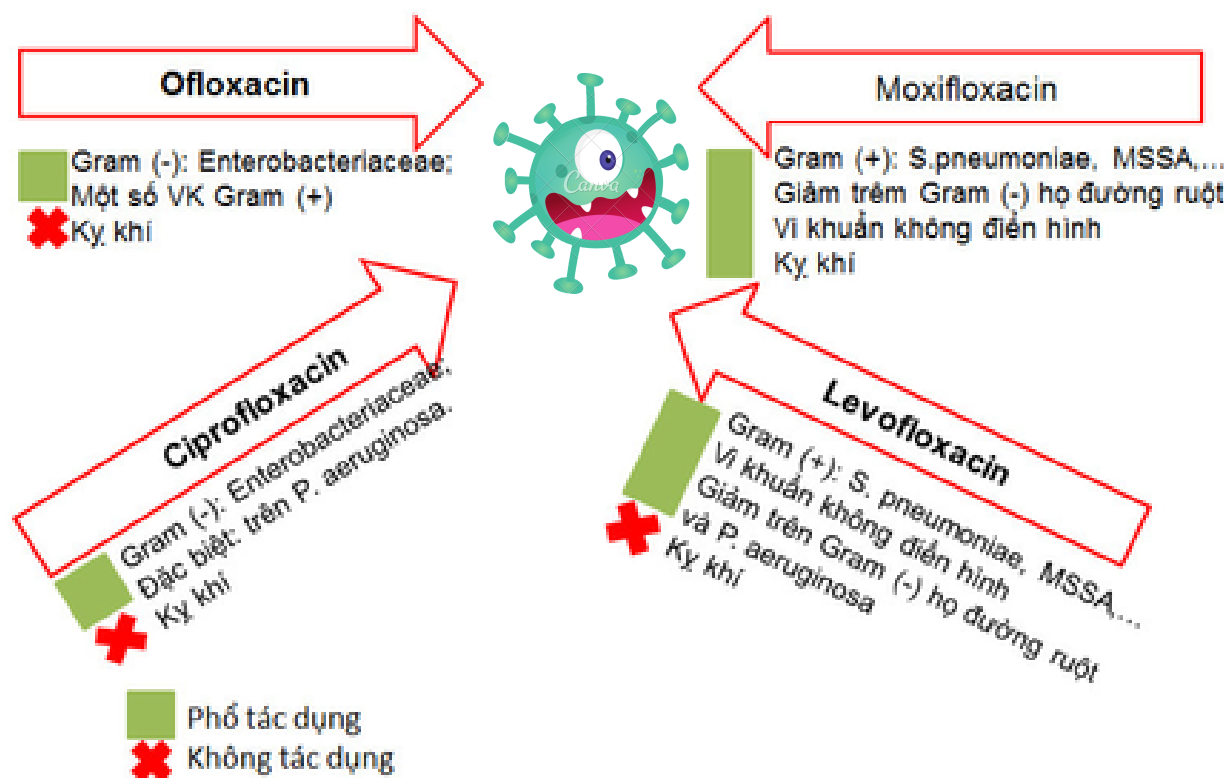


[https:// www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults)

MỘT SỐ LƯU Ý KHI SỬ DỤNG KHÁNG SINH NHÓM FLUOROQUINOLON

Ds. Đặng Thị Thu Hiếu

1. Phổ kháng khuẩn của một số kháng sinh nhóm Fluoroquinolon



ST T	Hoạt chất	Chế phẩm hiện có tại bệnh viện
1	Ofloxacin	- Goldoflo 200mg/40ml
2	Ciprofloxacin	- Ciprofloxacin 200mg/100ml
3	Levofloxacin	- Levofloxacin Kabi 500mg/100ml; - Kaflovo 500mg (viên)
4	Moxifloxacin	- Aupiflox 400mg/250ml; - Moxifloxacin 400mg/250ml

2. Sử dụng trên đối tượng đặc biệt

FDA khuyến cáo không nên dùng đối với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai, người mẹ đang cho con bú, trừ khi thật cần thiết và lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn các rủi ro, các nguy cơ được báo cáo chủ yếu liên quan đến tổn thương sụn khớp. Trên bệnh nhân suy gan, không cần hiệu chỉnh liều kháng sinh fluoroquinolon (riêng moxifloxacin không có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng). Trên bệnh nhân suy thận, ngoại trừ moxifloxacin, hiệu chỉnh liều là cần thiết vì các kháng sinh này thải trừ chủ yếu qua thận, nâng cao khoảng cách liều là phương pháp phổ biến.

3. Phản ứng có hại cần lưu ý của fluoroquinolon

1	2
Nguy cơ quá mẫn và phản ứng tại vị trí	Nguy cơ viêm gân, đứt gân liên quan đến fluoroquinolon
• Xảy ra ngay sau khi tiêm đến vài giờ • Phản ứng da: mề đay, ngứa, đỏ bừng mặt, phù thanh quản, mẫn đỏ dọc theo ven truyền do viêm tĩnh mạch,... • Yếu tố nguy cơ thúc đẩy phản ứng tại vị trí tiêm gồm thời gian truyền ngắn (dưới 30 phút) và truyền qua tĩnh mạch nhỏ. • Để hạn chế nguy cơ phản ứng tại vị trí da, cần tuân thủ các khuyến cáo về thời gian truyền theo bảng 1.	• Tăng nguy cơ các bệnh lý về gân, bao gồm đứt gân. Trong đó, tổn thương gân Achilles được báo cáo nhiều nhất. • Nguy cơ cao hơn ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi, không béo phì, sử dụng đồng thời với glucocorticoid đường uống. Suy thận, suy tim và ghép phổi. • Tác dụng phụ này có thể khiến bệnh nhân đau chi, đau khớp, thay đổi dáng đi, ... cho đến tàn tật vĩnh viễn và không hồi phục được. Phản ứng có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng điều trị. • Theo đó, không sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong các trường hợp: • 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 được khuyến cáo phổ biến khác không sử dụng được.

3

Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng lên sức khỏe tâm thần

- Dùng đường uống hoặc tiêm truyền
- Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng bất lợi lên sức khỏe tâm thần. Nồng độ đường huyết thấp là nguyên nhân dẫn đến một số vấn đề nghiêm trọng, bao gồm cả hôn mê, đặc biệt ở người cao tuổi và bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc hoặc insulin.
- Giữa các quinolon thông dụng, moxifloxacin có nguy cơ cao nhất gây rối loạn đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

5

Nguy cơ kéo dài khoảng QT liên quan đến fluoroquinolon

4

Nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ

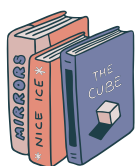
- Dùng đường uống hoặc tiêm truyền.
- Nguy cơ phình động mạch chủ và tách thành động mạch chủ tăng liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon. Động mạch chủ bị rách hay còn gọi là tách thành động mạch chủ, hoặc đứt phình động mạch chủ có thể dẫn tới xuất huyết nghiêm trọng, thậm chí tử vong.
- Các bệnh nhân có nguy cơ cao: 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 và người cao tuổi.
- Trên thế giới, nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) và Singapore (HSA) cảnh báo.

- Có thể làm tăng nguy cơ các rối loạn nhịp tim và tử vong tim mạch. Các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh (Torsades de pointes – Tdp) là biến cố nghiêm trọng, biểu hiện qua hiện tượng kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ.
- Nguy cơ rối loạn nhịp nghiêm trọng đối với moxifloxacin. Đối với ciprofloxacin và levofloxacin, không có sự thay đổi độ dài đoạn QT có ý nghĩa so với người không dùng thuốc.
- Các yếu tố nguy cơ: tuổi trên 65, hạ kali, canxi máu, rối loạn nhịp nhanh, tiền sử suy tim, nhồi máu cơ tim, sử dụng thuốc kéo dài QT (thuốc chống loạn nhịp I, III, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, kháng sinh macrolid, thuốc lợi tiểu, thuốc chống nôn ondansetron...).
- Cần thận trọng, giám sát và thậm chí chống chỉ định dùng các thuốc trên: người cao tuổi, có bệnh lý rối loạn nhịp mắc kèm hoặc dùng đồng thời với một thuốc khác có khả năng kéo dài đoạn QT.

STT	Tên Hoạt chất	Tên chế phẩm	Liều dùng (mg)	Thời gian tiêm truyền (phút)	Ghi chú
1	Ofloxacin	Goldoflo 200mg/40ml	200	Từ 30 phút trở lên	
			400	Từ 60 phút trở lên	
2	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 200mg/100ml	200	30 phút	Người lớn
			400	60 phút	Người lớn
3	Levofloxacin	Levofloxacin Kabi 500mg/100ml	250	ít nhất 30 phút	
			500	ít nhất 60 phút	
			750	ít nhất 90 phút	
4	Moxifloxacin	Aupiflox 400mg/250ml; Moxifloxacin 400mg/250ml	400	Trên 60 phút	

4. Kết luận

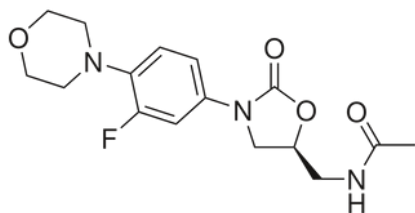
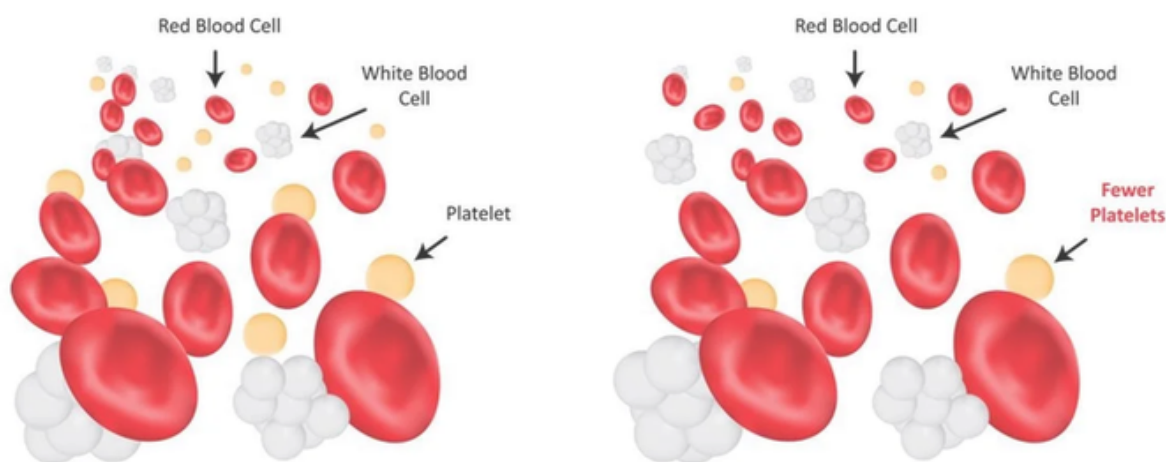
Fluoroquinolon là nhóm kháng sinh tổng hợp, nhờ hoạt phổ rộng và khả năng phân bố đến nhiều vị trí nhiễm khuẩn nên có nhiều chỉ định khác nhau trên thực hành lâm sàng. Khi sử dụng fluoroquinolon, bên cạnh đặc tính nhạy cảm, tối ưu liều theo được động học-dược lực học và đường dùng phù hợp, cần cân nhắc lợi ích – nguy cơ khi sử dụng fluoroquinolon để vừa hạn chế khả năng đề kháng của vi khuẩn, vừa giảm thiểu phản ứng có hại của thuốc liên quan đến dị ứng, viêm-tổn thương gân và các biến cố tim mạch nghiêm trọng cho bệnh nhân,.... Sự phối hợp giữa bác sĩ, điều dưỡng, dược sĩ lâm sàng là chìa khóa nâng cao sử dụng kháng sinh hợp lý.



1. https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones?search=Quinolone&source=search_result&selectedTitle=2~143&usage_type=default&display_rank=1
2. <http://bvydhue.com.vn/c240/t240-1250/ban-tin-thong-tin-thuoc-va-duoc-lam-sang-so-9.html>
3. http://www.bvdhycanthon.com/detail_article.aspx?id=330
4. Dược Thư Quốc gia tái bản lần thứ 3, do Bộ Y Tế ban hành Quyết định số 3445/QĐ-BYT ngày 23 tháng 12 năm 2022.
5. Công văn số: 5785/QLD-ĐK ngày 24 tháng 05 năm 2021.
6. Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc.

GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Ds. CKI. Lê Thị Hải Yến



Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon, có phổ rộng tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc, bao gồm *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và cầu khuẩn ruột kháng vancomycin (VRE).

Cơ chế hoạt động chủ yếu là kìm khuẩn, ức chế sản xuất độc tố của vi khuẩn. Với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, linezolid có thể sử dụng cả đường tiêm và đường uống. Thuốc có khả năng xâm nhập tốt vào mô (da, mô mềm, xương, cơ, mỡ, dịch lót biểu mô phế nang), không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận hay có can thiệp lọc máu nên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng [1], [3].

Giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể dẫn đến cần ngừng thuốc hoặc thất bại điều trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá an toàn của linezolid giai đoạn hậu mại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu cao hơn nhiều, dao động từ 13% đến 53%, phụ thuộc vào định nghĩa giảm tiểu cầu, tiêu chuẩn loại trừ, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân [1].

Cơ chế gây giảm tiểu cầu [1], [3]

Cơ chế gây giảm tiểu cầu do linezolid hiện vẫn chưa rõ ràng, liên quan đến ít nhất 2 cơ chế. Cơ chế thứ nhất là ức chế tủy xương có hồi phục dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu. Cơ chế này được đề xuất từ sớm, linezolid ức chế tủy xương có thể dẫn đến giảm cả hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu. Cụ thể, linezolid thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa myosin chuỗi nhẹ 2 (MLC2) và do đó ngăn chặn quá trình giải phóng tiểu cầu từ mảnh tế bào tiểu cầu trưởng thành. Cơ chế thứ hai là gây giảm tiểu cầu do miễn dịch, Bernstein và cộng sự đã đề xuất cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid tương tự cơ chế giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch gây ra bởi quinin/quinidin.

Thời gian khởi phát, biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng [1]

Trong các nghiên cứu về an toàn thuốc ở giai đoạn hậu mại, thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid rất khác nhau. Thời gian điều trị dài (≥ 7 ngày) thường làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị < 7 ngày cũng có thể gặp biến cố này.

Một số dấu hiệu và triệu chứng giảm tiểu cầu liên quan đến thuốc bao gồm:

- Triệu chứng toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, nôn.
- Giảm tiểu cầu mức độ trung bình (20 - 150 G/L): vết bầm tím, tiểu máu vi thể, đốm/ban xuất huyết.
- Giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 20 G/L): xuất huyết não, chảy máu cam, ban xuất huyết, chảy máu lợi, đi tiểu ra máu, đi ngoài ra máu, rong kinh, xuất huyết sau phúc mạc.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm tiểu cầu [1]

- Tuổi: bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi) có nguy cơ giảm tiểu cầu nhiều hơn
- Thời gian điều trị: thời gian sử dụng linezolid kéo dài (≥ 7 ngày) làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.
- Suy thận: Bệnh nhân suy giảm chức năng thận ($\text{Clcr} < 60\text{ml/phút}$) có nguy cơ gặp giảm tiểu cầu cao hơn 3,54 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.
- Số lượng tiểu cầu ban đầu thấp (< 150 G/L)
- Một số yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận từ các nghiên cứu như bệnh nhân lọc máu, có bệnh lý ác tính, bilirubin toàn phần trước điều trị cao ($>1,2$ mg/dL).

Theo dõi, xử trí phản ứng có hại [1]

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid cần được theo dõi công thức máu toàn phần ít nhất 1 lần/tuần. Theo dõi công thức máu toàn phần chặt chẽ hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu trước khi dùng thuốc; đang dùng các thuốc có thể gây giảm số lượng tế bào máu, giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu; suy thận nặng; dùng linezolid dài hơn 10 ngày. Nếu giảm tiểu cầu xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid, nên xem xét ngừng sử dụng thuốc. Trong trường hợp việc điều trị với linezolid là bắt buộc, không có lựa chọn thay thế, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý bệnh nhân phù hợp

Một số tình huống lâm sàng, nghiên cứu cụ thể về tác dụng phụ của linezolid:

Ví dụ 1: Bệnh nhân A có một số yếu tố nguy cơ gặp giảm tiểu cầu bao gồm tuổi cao (73 tuổi), suy thận mạn ($\text{Clcr} = 8$ ml/phút), thời gian điều trị dài ngày (19 ngày). Tiểu cầu bắt đầu giảm sau 10 ngày sử dụng thuốc, bệnh nhân không có dấu hiệu xuất huyết. Bệnh nhân được ngừng linezolid ở ngày 19 và theo dõi công thức máu 1-2 ngày/lần. Sau 8 ngày ngừng thuốc, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân hồi phục dần [1].

Ví dụ 2: Bệnh nhân nam B, 83 tuổi được chẩn đoán bị viêm mũ màng phổi do *Staphylococcus aureus*, được chỉ định điều trị bằng linezolid sau khi đã đề kháng với nhiều loại kháng sinh khác. Mặc dù các triệu chứng liên quan đến nhiễm trùng của bệnh nhân đã được cải thiện nhờ linezolid, nhưng tình trạng thiếu máu tiến triển đã được nhận thấy sau khi bắt đầu điều trị bằng linezolid. Tám tuần sau khi bắt đầu dùng linezolid, nồng độ huyết sắc tố (Hemoglobin) của bệnh nhân là 5,7 g/dL và tỷ lệ hồng cầu lưới là 0,36%, trong khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu của bệnh nhân không thay đổi kể từ khi nhập viện. Kiểm tra tủy xương cho thấy giảm hồng cầu rõ rệt. Bệnh thiếu máu được giải quyết sau 14 ngày kể từ khi ngừng linezolid [2].

Ví dụ 3: Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đã được thực hiện trên 101 bệnh nhân được điều trị bằng linezolid (1.200 mg/ngày) trong khoảng thời gian từ tháng 7 năm 2003 đến tháng 12 năm 2013 tại một bệnh viện tuyến ba ở Tokyo, Nhật Bản. Các bệnh nhân có nguyên nhân rõ ràng khác dẫn đến việc giảm tiểu cầu đã bị loại trừ. Thông tin về bệnh truyền nhiễm, tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, chỉ số khối cơ thể, creatinine huyết thanh (SCr), số lượng tiểu cầu và thời gian điều trị được thu thập hồi cứu. Giảm tiểu cầu được định nghĩa là giảm $\geq 50\%$ số lượng tiểu cầu so với ban đầu. Kết quả như sau: Tổng cộng có 101 bệnh nhân được thu nhận với kết luận: liều hàng ngày trên mỗi kg (DPKD) cao hơn và SCr tăng cao có liên quan đáng kể với giảm tiểu cầu khi sử dụng linezolid. Những phát hiện này cho thấy rằng liều linezolid hàng ngày nên được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, như thường được thực hiện ở trẻ em, ở người lớn. Chức năng thận cũng cần được xem xét để điều chỉnh liều [3].

Tóm lại, giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể hồi phục. Tuổi cao, suy thận, sử dụng thuốc dài ngày, số lượng tiểu cầu ban đầu thấp có thể làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid. Cần theo dõi công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời, đặc biệt các bệnh nhân nguy cơ cao. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác [1].



[1] [http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/280?](http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/280?fbclid=IwAR2C2fh4-x3tBnsW3wcApZ29Au6XB2gwNrXjeZXj0ECjjRuJOShoMiXU7Ak)

[fbclid=IwAR2C2fh4-](http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/280?fbclid=IwAR2C2fh4-x3tBnsW3wcApZ29Au6XB2gwNrXjeZXj0ECjjRuJOShoMiXU7Ak)

[x3tBnsW3wcApZ29Au6XB2gwNrXjeZXj0ECjjRuJOShoMiXU7Ak](http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/280?fbclid=IwAR2C2fh4-x3tBnsW3wcApZ29Au6XB2gwNrXjeZXj0ECjjRuJOShoMiXU7Ak)

[2] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270705/>

[3] [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226929/?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226929/?fbclid=IwAR1gSBn6NrmQbGuQxfv8cFNhoGLznOZMswHAp4qn59oJu7smhb6zo4EH8A)

[fbclid=IwAR1gSBn6NrmQbGuQxfv8cFNhoGLznOZMswHAp4qn59oJu7smhb6zo4EH8A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226929/?fbclid=IwAR1gSBn6NrmQbGuQxfv8cFNhoGLznOZMswHAp4qn59oJu7smhb6zo4EH8A)



ĐIỂM TIN



KHOA DƯỢC - TỔ DƯỢC LÂM SÀNG

MỘT SỐ TƯƠNG TÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH

Ds Đặng Thị Thảo Trang

Cách sử dụng Bảng danh mục tương tác thuốc theo từng hoạt chất:

- Các hoạt chất tham gia vào mỗi tương tác là hoạt chất thuốc sử dụng theo đường toàn thân. Trong trường hợp hoạt chất có nhiều đường dùng toàn thân khác nhau, đường dùng cụ thể của hoạt chất liên quan đến tương tác chống chỉ định sẽ được ghi chú trong dấu ngoặc đơn (ví dụ: xanh methylen (sử dụng đường tiêm tĩnh mạch))
- Nội dung của mỗi cặp tương tác bao gồm: cơ chế tương tác, hậu quả tương tác và xử trí tương tác. Các lưu ý liên quan đến các đường dùng khác của thuốc và các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện tương tác (nếu có) được trình bày trong phần xử trí tương tác.
- **Các cặp tương tác có hoạt chất được in đậm** là các cặp tương tác chỉ chống chỉ định trong một số bối cảnh lâm sàng hoặc trên một số đối tượng bệnh nhân cụ thể hoặc nhìn chung tốt nhất nên tránh phối hợp, tuy nhiên trong một số tình huống nhất định, khi không còn lựa chọn thay thế và bắt buộc sử dụng đồng thời, phối hợp thuốc vẫn có thể được cân nhắc sau khi được bác sĩ điều trị cân nhắc, đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ. Các cặp tương tác không được in đậm (các tương tác còn lại) là các tương tác cần được chống chỉ định trong tất cả các tình huống lâm sàng và trên tất cả các đối tượng bệnh nhân khác nhau.

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
1	Linezolid	Nefopam	Nefopam ức chế thu hồi noradrenalin (norepinephrin) và serotonin trên hệ thần kinh	Tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương (co giật, ảo giác và kích động)	Chống chỉ định phối hợp
2	Levodopa/carbidopa +/- entacapone	Linezolid	Tăng tích lũy noradrenalin (norepinephrin) và dopamin	Tăng nguy cơ xuất hiện cơn tăng huyết áp (đau đầu, đánh trống ngực, cứng cổ, tăng huyết áp)	Chống chỉ định sử dụng levodopa/carbidopa đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày trước đó có sử dụng linezolid.

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
3	Amiodaron	Moxifloxacin/Fluconazol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	- Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. - Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/ lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn
4	Amitriptylin	Linezolid	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và amitriptylin. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. 2. Trong hợp không thể trì hoãn điều trị 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc
5	Ciprofloxacin	Domperidon	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Chống chỉ định phối hợp

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
6	Ceftriaxon	Calci clorid/ Calci glubionat	Hình thành tủa calci - ceftriaxon tại mô phổi và thận khi dùng đồng thời đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh	Tạo kết tủa tại phổi và thận, có thể dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh	1. Chống chỉ định sử dụng đồng thời ở trẻ sơ sinh (< 28 ngày tuổi). 2. Ở các đối tượng khác, không trộn lẫn calci và ceftriaxon trong cùng 1 đường truyền, dùng 2 thuốc theo 2 đường truyền tại 2 vị trí khác nhau hoặc dùng lần lượt từng thuốc sau đó tráng rửa đường truyền bằng dung môi tương hợp
7		Ringer Lactat			
8		Dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch chứa calci			
9	Clarithromycin	Fluconazol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/ lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
10		Haloperidol			

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
11	Colchichin	Itracozol	Itraconazol/ Erythromycin ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế P-gp làm giảm chuyển hóa và thải trừ colchicin	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dùng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin
12		Erythromycin			
13	Domperidon	Moxifloxacin/ Levofloxacin	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Chống chỉ định phối hợp.
14		Itraconazol/ Erythromycin	Itraconazol/ Erythromycin ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của domperidon	Tăng nồng độ domperidon trong huyết thanh, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	
15		Fluconazol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
16	Dextromethorphan	Linezolid	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và dextromethorphan. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (codein) 2. Trong trường hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.
17	Erythromycin	Fluconazole	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/ lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
18	Erythromycin	Lovastatin/ Simvastatin	Erythromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin/simvastatin	Tăng nồng độ của lovastatin/simvastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay erythromycin bằng azithromycin HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác (thận trọng khi phối hợp với pravastatin).
19		Ivabradin	Erythromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của ivabradin	Tăng nồng độ ivabradin trong huyết thanh, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay erythromycin bằng azithromycin.
20	Everolimus	Itraconazole	Itraconazole ức chế mạnh CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của everolimus ở gan, đồng thời, ức chế P-gp làm giảm thải trừ everolimus khỏi cơ thể.	Tăng nồng độ everolimus trong huyết thanh, tăng tác dụng bất lợi liên quan đến ức chế miễn dịch	Chống chỉ định phối hợp

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
21	Fentanyl	Linezolid	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và fentanyl. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin). 2. Trong trường hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.
22	Fluconazol	Ondansetron	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
23	Fluconazol	Haloperidol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
24	Haloperidol	Moxifloxacin			
25		Levofloxacin			
26	Irinotecan	Itraconazol	Itraconazol ức chế CYP3A4 và ức chế UGT1A1 (enzym xúc tác phản ứng glucuronid hóa) làm giảm chuyển hóa của SN-38 (chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan)	Tăng nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn (tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính...)	Chống chỉ định phối hợp. Chỉ bắt đầu sử dụng irinotecan sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
27	Linezo lid	Xanh methylen (sử dụng đường tiêm tĩnh mạch)	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	- Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và xanh methylen/ pethidin/ tramadol/ methadon. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cần nhắc thay đổi linezolid sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. - Trong trường hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng cả hai thuốc và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.
28		Pethidin/ Tramadol/ Methadon			
29		Pseudo ephedrin (sử dụng đường uống)	Tăng tích lũy noradrenalin (norepinephrin)	Tăng nguy cơ xuất hiện cơn tăng huyết áp (đau đầu, đánh trống ngực, cứng cổ, tăng huyết áp)	Chống chỉ định sử dụng pseudoephedrin (sử dụng đường uống) đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày trước đó có sử dụng linezolid.
30		Phenylephrin (sử dụng đường uống)	Tăng tích lũy noradrenalin (norepinephrin)		1. Chống chỉ định sử dụng phenylephrin sử dụng đường uống đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày trước đó có sử dụng linezolid. 2. Đối với phenylephrin sử dụng đường tiêm, cần sử dụng rất thận trọng trên bệnh nhân đang dùng linezolid trong điều kiện giám sát huyết áp chặt chẽ.

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
31	Itracozol	Lovastatin	Itracozol ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin/ simvastatin / Ivabradin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Chống chỉ định phối hợp. 1. Chỉ bắt đầu sử dụng lovastatin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần HOẶC 2. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4) HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác (ngoại trừ simvastatin), thận trọng khi phối hợp với atorvastatin.
32		Simvastatin			
33		Ivabradin	Itracozol ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của ivabradin	Tăng nồng độ ivabradin trong huyết thanh, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).



Quyết định số 5948/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 30/12/2021 về việc ban hành Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám chữa bệnh.

KHUYẾN CÁO NHẪM GIẢM THIỂU NGUY CƠ SỬ DỤNG NHẪM DUNG DỊCH GLUCOSE THAY VÌ DUNG DỊCH NATRI CLORID TRONG MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP TRUYỀN VÀO ĐỘNG MẠCH



Tổng quan về truyền dung dịch glucose vào máu động mạch

- Khi bệnh nhân cần theo dõi huyết áp liên tục, cần có một dung dịch xả thành dòng được sử dụng để duy trì sự lưu thông của máu động mạch. Việc lựa chọn dung dịch không phù hợp xả vào đường động mạch là một rủi ro đã được ghi nhận và có thể gây ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên lâm sàng. Khi dung dịch xả vào động mạch có chứa glucose, các mẫu máu động mạch được lấy sau đó sẽ có hàm lượng glucose cao, dẫn đến việc phiên giải kết quả xét nghiệm không chính xác từ các mẫu máu này (hiện tượng giả tăng đường huyết). Điều này có thể dẫn đến việc chỉ định insulin không phù hợp và có nguy cơ gây hạ đường huyết và tử vong cho bệnh nhân.

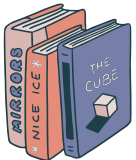


- Loại bỏ thể tích dung dịch chết (thể tích dung dịch còn lại) trong động mạch sau khi xả không hoàn toàn có khả năng ngăn chặn phơi nhiễm glucose vào các mẫu máu. Khi lấy máu từ những bệnh nhân nhận dung dịch glucose 5%, thể tích dung dịch đã loại bỏ gấp 5 lần thể tích dung dịch chết cũng không ngăn chặn phơi nhiễm glucose vào các mẫu máu đáng kể về mặt lâm sàng (kết quả từ một nghiên cứu so sánh hiệu suất ba đầu dò của hệ thống máu động mạch và dung dịch xả).

- Gần đây, chi nhánh điều tra an toàn y tế (HSIB) đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng dung dịch phù hợp (báo cáo được công bố vào năm 2022). Các nhân viên y tế cần đặc biệt chú ý việc sử dụng túi truyền áp lực có nhãn rõ ràng, để nhận biết có thể là biện pháp giúp giảm thiểu nguy cơ sử dụng dung dịch không phù hợp.

Lời khuyên cho nhân viên y tế:

- Không sử dụng dung dịch glucose trong theo dõi huyết áp liên tục qua đường động mạch
- Chỉ nên sử dụng dung dịch nước muối sinh lý (natri clorid 0,9%) làm dung dịch rửa cho đường động mạch nhằm giảm thiểu nguy cơ phiên giải sai kết quả đo đường huyết dẫn đến sử dụng insulin không phù hợp
- Sử dụng túi truyền áp lực trong suốt có nhãn rõ ràng để nhận biết
- Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc nghi ngờ liên quan đến dung dịch glucose
- Báo cáo sai sót liên quan đến sử dụng thuốc gây ảnh hưởng cho bệnh nhân.



<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2381/MHRA-Khuyen-cau-nham-giam-thieu-nguy-co-su-dung-nham-dung-dich-glucose-thay-vi-dung-dich-natri-clorid-trong-mot-so-truong-hop-truyen-vao-dong-mach.htm>

CÁC THIẾT BỊ PHỦ THUỐC PACLITAXEL KHÔNG LÀM TĂNG NGUY CƠ TỬ VONG

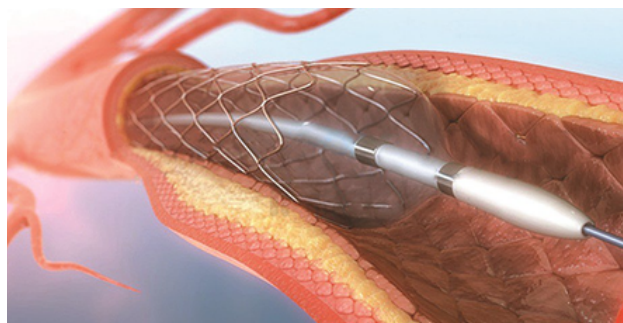
Khuyến nghị cho nhân viên y tế

- Trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ và lợi ích của các phương pháp điều trị PAD (động mạch ngoại biên) hiện có, trong đó có việc sử dụng các thiết bị phủ paclitaxel.
- Tiếp tục theo dõi thường quy những bệnh nhân được điều trị bằng bóng phủ paclitaxel và stent phủ paclitaxel.
- Đảm bảo bệnh nhân mắc PAD (động mạch ngoại biên) và có các yếu tố nguy cơ tim mạch khác được điều trị bằng các phương pháp trị liệu tối ưu cũng như được hướng dẫn về lối sống lành mạnh, bao gồm: kiểm soát cân nặng, ngừng hút thuốc và tập thể dục.
- Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ liên quan tới thiết bị phủ thuốc paclitaxel.



Cập nhật bằng chứng lâm sàng

Kể từ cuộc họp của Ủy ban tư vấn thiết bị y tế và Thư của FDA gửi các nhà cung cấp dịch vụ y tế vào ngày 7/8/2019, hiện đã có thêm dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT).



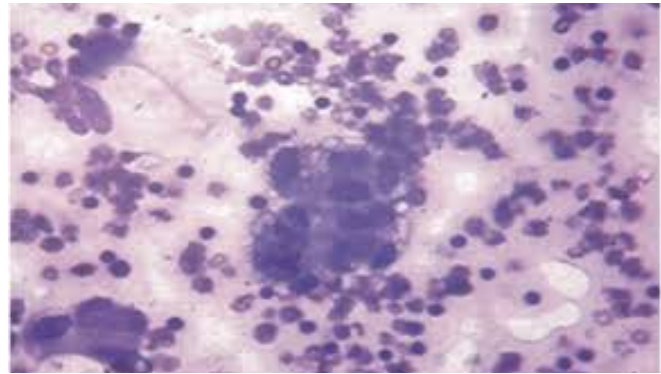
Các nhà sản xuất thiết bị phủ thuốc paclitaxel đã hợp tác cung cấp thêm dữ liệu để đưa vào một phân tích gộp mới. Trong phân tích gộp này, thông tin về tình trạng sống của bệnh nhân đầy đủ hơn, thời gian theo dõi dài hơn so với các nghiên cứu trước đó. Các bệnh nhân trong các nghiên cứu được theo dõi trong khoảng 2 - 5 năm và dữ liệu của đa số nghiên cứu vượt ngoài 5 năm. Các bác sĩ lâm sàng và chuyên gia thống kê của FDA đã xem xét dữ liệu nghiên cứu và kết luận rằng, phân tích gộp RCT mới không cho thấy việc sử dụng các thiết bị phủ paclitaxel có liên quan đến nguy cơ tử vong muộn.

FDA cũng xem xét 5 nghiên cứu bổ sung về nguy cơ tử vong muộn [1-5], và không có nghiên cứu nào trong số này cho thấy mối liên quan giữa nguy cơ tử vong muộn với các thiết bị phủ paclitaxel. Một số nghiên cứu vẫn đang tiếp tục tiến hành theo dõi dài hạn.



<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2394/fda-cac-thiet-bi-phu-thuoc-paclitaxel-khong-lam-tang-nguy-co-tu-vong.htm>

NGUY CƠ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN ĐẾN CO-TRIMOXAZOL (SULFAMETHOXAZOL/ TRIMETHOPRIM)



Hội chứng thực bào máu xảy ra khi một số lượng lớn tế bào bạch cầu tập trung lại, phá hủy cơ quan và các tế bào máu khác. Đây là tình trạng hiếm gặp nhưng nguy hiểm và có thể đe dọa tính mạng.

Sau khi Cơ quan Y tế Châu Âu (EMA) cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc chứa co-trimoxazol, Health Canada cũng đã đánh giá thông tin và tìm ra mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc này với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.

Kết quả đánh giá an toàn của Health Canada:

- Vào thời điểm đánh giá, Health Canada chưa ghi nhận báo cáo nào tại Canada về hội chứng thực bào máu liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol tại Canada.
- Health Canada đã xem xét 10 trường hợp xảy ra hội chứng thực bào máu ở những bệnh nhân dùng co-trimoxazol trên thế giới từ cơ sở dữ liệu Cảnh giác Canada và các tài liệu y văn. Trong đó, 1 ca được đánh giá có nhiều khả năng liên quan đến thuốc, 8 ca có thể liên quan và 1 ca ít có khả năng liên quan.

Trong 8 trường hợp có thể liên quan, bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân (hầu hết là các nhiễm trùng thông thường) cũng có thể làm tăng nguy cơ của hội chứng thực bào máu. Với 2 trong số 10 trường hợp tử vong, có 1 trường hợp được phát hiện có thể liên quan đến co-trimoxazol, trường hợp còn lại ít có khả năng liên quan.

- Health Canada cũng đánh giá 2 bài báo được công bố trong y văn về hội chứng thực bào máu ở bệnh nhân dùng co-trimoxazol. Kết quả là, mối liên hệ giữa việc sử dụng co-trimoxazol và hội chứng thực bào máu chưa thực sự rõ ràng do những hạn chế của nghiên cứu và các yếu tố nguy cơ khác của bệnh nhân.

Khuyến cáo nhân viên y tế:

- Có thể có sự liên quan giữa việc sử dụng co-trimoxazol với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.
- Health Canada đang làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật thông tin sản phẩm nhằm nhằm cảnh báo nguy cơ này.
- Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng co-trimoxazol và các sản phẩm y tế khác.



<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2390/Health-Canada-Nguy-co-hoi-chung-thuc-bao-mau-lien-quan-den-co-trimoxazol.htm>

