

BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG

DƯỢC LÂM SÀNG ĐA KHOA QUỐC TẾ

HAI PHONG INTERNATIONAL HOSPITAL / No 1, Octobre 2019

DIỄN ĐÀN CỦA NGƯỜI THẦY THUỐC



JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY

TẠP CHÍ DƯỢC LÂM SÀNG SỐ THỨ NHẤT
SỬ DỤNG KHÁNG SINH
AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ



Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng
(Lưu hành nội bộ)

Chủ biên

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hồi
TS. BS. Nguyễn Thị Thu Phương

Cố vấn

PGS. TS. Nguyễn Văn Hùng
GS. Joseph S. Bertino Jr.

Ban biên tập

DSCKI. Nguyễn Thị Kim Dung
ThS. BS. Phạm Đắc Thế
BS. Lê Tiến Thái
DS. Trần Văn Anh
DS. Nguyễn Thị Nụ
DS. Nguyễn Thành Nam
DS. Nguyễn Thị Bảo Ngọc



Địa chỉ: Số 124 Nguyễn Đức Cảnh, Cát Dài,

Lê Chân, Hải Phòng

SĐT: 0225 3955 888

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

MỤC LỤC

(Số 01)

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Nguyễn Thị Thu Phương, Trần Văn Anh, Nguyễn Thanh Hải

SỬ DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLONE AN TOÀN Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Thu Phương, Đặng Thị Thu

DỰ PHÒNG KHÁNG SINH TRONG PHẪU THUẬT

Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Thành Nam

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Thị Bảo Ngọc

QUY TRÌNH BÁO CÁO TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Nguyễn Thị Nụ, Nguyễn Thị Thu Phương

ỨNG DỤNG DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Thị Nụ

CÁC CHẾ PHẨM INSULIN

Trần Văn Anh, Nguyễn Thành Nam

BIÊN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG ĐỒNG THỜI CLOPIDOGREL VÀ ỨNG CHẾ BOM PROTON TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH

Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Minh Thảo

THỰC TRẠNG VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN LIỀU DÙNG LEVOTHYROXINE TRONG LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ THAY THỂ HORMONE

Nguyễn Thị Thu Phương, Nguyễn Thanh Hải, Nguyễn Văn Hùng

Thiết kế

Phạm Nam Thái

Đinh Thị Thùy Dung



MỤC LỤC

LỜI GIỚI THIỆU.....	1
NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH.....	3
SỬ DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLONE AN TOÀN Ở TRẺ EM.....	23
DỰ PHÒNG KHÁNG SINH TRONG PHẪU THUẬT	46
TƯƠNG TÁC THUỐC.....	55
QUY TRÌNH BÁO CÁO TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC.....	65
ỨNG DỤNG DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH Ở TRẺ EM.....	70
CÁC CHẾ PHẨM INSULIN	82
BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG ĐỒNG THỜI CLOPIDOGREL VÀ ỨC CHẾ BƠM PROTON TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH	92
THỰC TRẠNG VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN LIỀU DÙNG LEVOTHYROXINE TRONG LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ THAY THỂ HORMONE	99

LỜI GIỚI THIỆU

Kính chào quý đồng nghiệp và các bạn đọc!

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

Được sự giúp đỡ của Ban lãnh đạo bệnh viện cùng với sự hợp tác tích cực của các thành viên Ban biên tập, *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa Quốc Tế* ra mắt số đầu tiên nhằm chào mừng 05 năm ngày thành lập bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng. *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa Quốc Tế* sẽ xuất bản 2 số thường niên và 1 số chuyên biệt cho các Hội nghị khoa học tổ chức tại bệnh viện. Nội dung của tạp chí nhằm kịp thời cập nhật các thành tựu khoa học Y Dược lâm sàng, giới thiệu trang thiết bị hiện đại, kỹ thuật tiên tiến và các phương pháp, phác đồ, thông tin thuốc phục vụ thiết thực cho công tác chẩn đoán, điều trị và chăm sóc người bệnh. Nhờ đội ngũ các phó giáo sư, tiến sĩ và các bác sĩ có uy tín của Bệnh viện, Ban biên tập hi vọng *Tạp chí Dược lâm sàng Đa khoa Quốc Tế* sẽ trở thành một ấn phẩm có uy tín, đáp ứng nhu cầu đào tạo, điều trị và nghiên cứu khoa học cho toàn thể nhân viên bệnh viện.

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

Trân trọng cảm ơn

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hồi

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thanh Hồi¹, Trần Văn Anh¹

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

Kháng sinh là một loại thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trên toàn thế giới. Những điều quan trọng cần cân nhắc khi kê đơn điều trị kháng sinh bao gồm chẩn đoán nhiễm khuẩn chính xác; hiểu sự khác biệt giữa điều trị theo kinh nghiệm và điều trị theo kháng sinh đồ; thời cơ chuyển kháng sinh phổ hẹp, chọn thuốc đường dùng phù hợp với hiệu quả và chi phí và thời gian sử dụng hợp lý; hiểu đặc điểm đặc thù của thuốc kháng sinh (như dược lực học và hiệu quả tại vị trí nhiễm trùng); đánh giá các đặc điểm lâm sàng người bệnh ảnh hưởng đến hiệu quả kháng khuẩn; đánh giá tác dụng phụ của các kháng sinh trên cơ thể người bệnh. Điều quan trọng là phải biết khi nào nên tham khảo ý kiến các chuyên gia truyền nhiễm để được hướng dẫn và có thể xác định các tình huống khi không cần điều trị bằng thuốc kháng sinh. Bằng cách tuân theo các nguyên tắc chung này, tất cả các bác sĩ thực hành sẽ có thể sử dụng các kháng sinh một cách có trách nhiệm có lợi cho cả bệnh nhân và cộng đồng. Các thuật ngữ kháng khuẩn, kháng sinh và chống nhiễm trùng bao hàm nhiều loại thuốc gồm thuốc kháng sinh, kháng nấm, kháng vi-rút và thuốc chống viêm. Thuốc kháng sinh là trọng tâm của bài viết này do được sử dụng phổ biến nhất, mặc dù các nguyên tắc cũng áp dụng tương tự cho các thuốc khác.

LỰA CHỌN VÀ BẮT ĐẦU MỘT LIỆU PHÁP KHÁNG SINH

Chẩn đoán chính xác nhiễm khuẩn

Chẩn đoán bệnh truyền nhiễm bằng cách xác định vị trí nhiễm trùng, khám thực thể (ví dụ, suy giảm miễn dịch, bệnh tiểu đường, tuổi cao) và chẩn đoán vi sinh khi có thể. Điều quan trọng là phải phân lập mầm bệnh cụ thể trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn

nghiêm trọng, đe dọa đến tính mạng, đặc biệt đối với các tình huống có thể phải điều trị kéo dài (ví dụ viêm nội tâm mạc, viêm khớp nhiễm trùng, nhiễm trùng đĩa đệm và viêm màng não).

Để tối ưu hóa chẩn đoán vi sinh, các bác sĩ lâm sàng cần đảm bảo rằng các mẫu được lấy đúng và nộp kịp thời cho phòng vi sinh, tốt nhất là trước khi bắt đầu liệu pháp

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

Thời điểm khởi đầu của liệu pháp kháng sinh

Thời điểm điều trị ban đầu nên được căn cứ trên sự khẩn cấp của từng tình huống cụ thể. Ở những bệnh nhân nguy kịch, chẳng hạn như sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhân bị giảm bạch cầu do sốt và bệnh nhân bị viêm màng não do vi khuẩn, nên bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm ngay sau khi hoặc đồng thời với việc thu thập các mẫu bệnh phẩm. Trong

các trường hợp lâm sàng ổn định hơn, liệu pháp kháng sinh nên được trì hoãn cho đến khi mẫu bệnh phẩm được thu thập và gửi đến phòng vi sinh. Các ví dụ điển hình của nguyên tắc này là viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp và viêm tủy xương/viêm đĩa đệm. Bệnh nhân bị các bệnh nhiễm khuẩn này thường bị bệnh trong khoảng thời gian vài ngày đến vài tuần trước khi nhập viện, và việc điều trị bằng kháng sinh nên được trì hoãn cho đến khi nhiều mẫu cấy máu (trong trường hợp viêm nội tâm mạc) hoặc hút mẫu đĩa đệm và / hoặc mẫu sinh thiết xương (đối với viêm tủy xương/viêm đĩa đệm) đã thu được. Bắt đầu điều trị kháng sinh sớm trong những trường hợp này có thể ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn tuy nhiên lại làm giảm cơ hội chẩn đoán vi sinh do những bệnh nhân này cần vài tuần đến vài tháng điều trị kháng sinh theo chỉ **định mới có thể khỏi bệnh.**

Phiên giải kết quả tính nhạy cảm của kháng sinh

Khi một vi vi khuẩn gây bệnh được định danh trong môi trường nuôi cấy lâm sàng, bước tiếp theo được thực hiện trong hầu hết các phòng vi sinh là **thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh (AST)**. Thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh đo lường khả năng phát triển của một vi khuẩn cụ thể với sự

hiện diện của một loại thuốc đặc biệt in vitro và được thực hiện theo hướng dẫn, [2] về tiêu chuẩn quy trình phòng thí nghiệm thông qua thử nghiệm rộng rãi và tương quan lâm sàng. Mục tiêu của AST là dự đoán lâm sàng thành công hay thất bại của kháng sinh được thử nghiệm đối với một vi khuẩn cụ thể. Dữ liệu được báo cáo dưới dạng **nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)**, là nồng độ thấp nhất của một loại kháng sinh ức chế sự phát triển có thể quan sát thấy của vi sinh vật, và được phòng thí nghiệm giải thích là nhạy cảm, kháng hoặc trung gian, theo tiêu chí của Viện Tiêu chuẩn lâm sàng và Phòng thí nghiệm. MIC của các kháng sinh khác nhau cho một vi khuẩn cụ thể, do vậy không thể so sánh. Ví dụ, MIC của ciprofloxacin bằng 1 (nhạy cảm) và ceftriaxone bằng 2 (nhạy cảm) đối với đối với *Escherichia coli* không có nghĩa rằng ciprofloxacin có hiệu quả kháng khuẩn gấp đôi so với ceftriaxone. Mặc dù kết quả AST nói chung khá hữu ích trong việc xuống thang kháng sinh nhưng AST có một số **hạn chế cần lưu ý**. Đầu tiên, điều quan trọng là cả bác sĩ lâm sàng và nhân viên phòng xét nghiệm **phải xác định được vị trí nhiễm trùng**. Ví dụ, một chủng *S aureus* có thể được báo cáo là nhạy cảm với cefazolin in vitro; tuy nhiên, nếu phân lập này được lấy từ dịch não tủy (CSF), cefazolin sẽ không phải là lựa chọn điều trị

tối ưu vì nó không đạt được nồng độ trị liệu trong CSF. Mặc dù sự hiện diện của chúng không rõ ràng ngay lập tức từ các kết quả AST, một số mẫu AST nhất định có thể cung cấp manh mối cho sự tồn tại của chúng. Ví dụ, β -lactamase phổ mở rộng (ESBLs) trong Enterobacteriaceae là các enzyme làm trung gian đề kháng với hầu hết tất cả các kháng sinh thuộc nhóm β -lactam trừ carbapenem (ví dụ, meropenem hoặc imipenem). ESBLs có thể khó phát hiện vì chúng có mức độ phản ứng trên in vitro khác nhau khi bị tiêu diệt bởi các cephalosporin khác nhau. Trong thực hành lâm sàng, ESBLs nhạy cảm với cephamycins (cefoxitin, cefotetan) nhưng đề kháng với cephalosporin thế hệ thứ ba (ví dụ, cefpodoxime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) hoặc aztreonam. Việc vi khuẩn sản sinh ESBL cũng nên được nghi ngờ khi điều trị bằng β -lactam thất bại mặc dù rõ ràng là nhạy cảm trong ống nghiệm. Khi được phát hiện bởi phòng vi sinh, những vi khuẩn này nên được coi là kháng tất cả các kháng sinh β -lactam ngoại trừ nhóm carbapenem.

Nhìn chung, các nhà lâm sàng nên liên hệ trực tiếp với phòng vi sinh khi tính nhạy cảm với thuốc kháng sinh bất thường. Cũng rất quan trọng khi nhìn ra được các hạn chế của AST tại phòng vi sinh, đặc biệt là tại các

bệnh viện nhỏ (ví dụ, xét nghiệm các kháng sinh tương đối mới [như daptomycin cho cocci gram dương] có thể không được thực hiện thường xuyên nhưng có thể có sẵn theo yêu cầu).

Diệt khuẩn so với kìm khuẩn

Cần phải phân biệt kháng sinh diệt khuẩn và kìm khuẩn. Thuốc diệt khuẩn, gây chết và phá vỡ tế bào vi khuẩn, bao gồm các loại thuốc chủ yếu tác động lên thành tế bào (ví dụ: β -lactam), màng tế bào (ví dụ, daptomycin) hoặc DNA của vi khuẩn (ví dụ, fluoroquinolones). Trong khi kìm khuẩn là các kháng sinh ức chế sự nhân lên của vi khuẩn mà không giết chết sinh vật. Hầu hết các loại thuốc kìm khuẩn, bao gồm sulfonamid, tetracycline và macrolide, hoạt động bằng cách ức chế tổng hợp protein. Sự **khác biệt là không tuyệt đối**, và một số kháng sinh diệt khuẩn đối với một số vi khuẩn nhất định chỉ có thể là kìm khuẩn đối với những vi khuẩn khác và ngược lại. Trong hầu hết các trường hợp lâm sàng, sự khác biệt này không đáng kể; tuy nhiên, kháng sinh diệt khuẩn được ưu tiên trong trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng như viêm nội tâm mạc và viêm màng não để đạt được điều trị nhanh chóng.

Kết hợp kháng sinh

Mặc dù liệu pháp kháng sinh đơn trị liệu được khuyến cáo ưu tiên hơn nhưng sự kết hợp của 2 hoặc nhiều kháng sinh được chỉ định trong một vài tình huống. Chỉ phối hợp kháng sinh khi các kháng sinh có **tác dụng hiệp đồng** chống lại vi khuẩn. Tác dụng hiệp đồng giữa các kháng sinh có nghĩa là, khi được nghiên cứu trên in vitro, tác dụng kết hợp của các kháng sinh lớn hơn tổng các tác dụng độc lập khi được đo riêng lẻ [3]. Ví dụ, sự kết hợp của một số β -lactam và aminoglycoside thể hiện tác dụng hiệp đồng chống lại nhiều loại vi khuẩn gram dương và gram âm [4] và được sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng, trong đó việc tiêu diệt nhanh là rất cần thiết (ví dụ, điều trị viêm nội tâm mạc do các loài Enterococcus cần kết hợp với penicillin và gentamicin). Trong môi trường này, việc kết hợp gentamicin và penicillin đã được chứng minh **đem lại tác dụng diệt khuẩn**, trong khi đó penicillin chỉ có tác dụng kìm khuẩn và gentamicin không có tác dụng trên Enterococcus. Đối với một số streptococci nhất định, các phối hợp hiệp đồng tương tự dẫn đến sự **tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh nhanh hơn** nhằm rút ngắn thời gian điều trị bằng kháng sinh (ví dụ, đối với viêm nội tâm mạc do streptococci nhóm viridans, kết hợp penicillin và ceftriaxone trong 2 tuần có

hiệu quả như penicillin hoặc ceftriaxone đơn trị liệu trong 4 tuần) [5, 6].

Khi bệnh nhân bị **nhiễm khuẩn nghiêm trọng** cần điều trị theo kinh nghiệm trước khi vi khuẩn và/hoặc tính nhạy cảm với kháng sinh được xác định. Liệu pháp kết hợp được sử dụng trong tình huống này để đảm bảo rằng ít nhất 1 trong số các kháng sinh được sử dụng sẽ có tác dụng chống lại các vi khuẩn nghi ngờ. Ví dụ, khi một bệnh nhân nhập viện bị sốc nhiễm khuẩn và cấy máu được cho là đang mọc trực khuẩn gram âm, sẽ rất phù hợp để bắt đầu liệu pháp kháng sinh ban đầu với 2 kháng sinh có hoạt tính chống trực khuẩn gram âm, đặc biệt là *P aeruginosa*, vừa là mầm bệnh trong bệnh viện thông thường, vừa kháng với nhiều kháng sinh khác nhau. Trong trường hợp này, có thể sử dụng kết hợp thuốc kháng sinh diệt trực khuẩn mũ xanh β -lactam với fluoroquinolone hoặc aminoglycoside.

Để **mở rộng phổ kháng sinh** trong trường hợp điều trị **nhiễm khuẩn đa bào**. Khi nhiễm khuẩn được cho là do nhiều hơn một vi khuẩn gây ra, chế độ kết hợp có thể được ưu tiên vì sẽ mở rộng phổ kháng khuẩn vượt ra ngoài phạm vi đạt được bởi một kháng sinh. Ví dụ, hầu hết các bệnh nhiễm khuẩn trong ổ bụng thường do nhiều vi khuẩn có nhiều cầu khuẩn gram dương,

trực khuẩn gram âm và vi khuẩn kỵ khí gây ra. Sự kết hợp kháng khuẩn, như cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc fluoroquinolone cộng với metronidazole, có thể được sử dụng như một lựa chọn điều trị hiệu quả trong những trường hợp này và đôi khi có thể hiệu quả hơn so với một kháng sinh đơn lẻ tương đương (ví dụ, một carbapenem).

Để ngăn chặn sự xuất hiện của kháng kháng sinh. Sự xuất hiện của các chủng đột biến kháng thuốc trong quần thể vi khuẩn nói chung là kết quả của áp lực chọn lọc từ liệu pháp kháng sinh. Với điều kiện là các cơ chế kháng 2 kháng sinh là khác nhau, khả năng một chủng đột biến kháng cả hai kháng sinh là thấp hơn nhiều so với khả năng kháng với một trong hai. Nói cách khác, sử dụng liệu pháp phối hợp sẽ mang lại cơ hội tốt hơn để đảm bảo ít nhất một loại thuốc sẽ có hiệu quả, do đó ngăn chặn quần thể đột biến kháng thuốc phát triển như chủng chủ đạo và gây ra thất bại điều trị. Đây là lý do tại sao điều trị bằng thuốc kết hợp được sử dụng làm tiêu chuẩn để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn như bệnh lao và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) khi thời gian điều trị có thể kéo dài, tình trạng kháng thuốc có thể xuất hiện tương

đối dễ dàng và các kháng sinh điều trị hạn chế.

Yếu tố vật chủ (cơ thể con người) được xem xét trong việc lựa chọn các kháng sinh

Các hướng dẫn được công bố về việc điều chỉnh liều thích hợp cho từng loại thuốc kháng sinh có sẵn từ nhiều nguồn khác nhau [7, 8].

Chức năng thận và gan

Vì thận và gan là cơ quan chính chịu trách nhiệm đào thải thuốc ra khỏi cơ thể, điều quan trọng là phải xác định chúng hoạt động như thế nào trong quá trình dùng thuốc kháng sinh. Trong hầu hết các trường hợp, người ta quan tâm đến việc **giảm liều để ngăn ngừa tích lũy và độc tính** ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc gan. Tuy nhiên, đôi khi cần phải **tăng liều** để tránh làm cho bệnh nhân trẻ khỏe mạnh bị **đào thải nhanh** hoặc những người chuyển hóa gan mạnh do cảm ứng enzyme do sử dụng đồng thời các thuốc như rifampin hoặc phenytoin.

Tuổi tác

Bệnh nhân ở cả hai thái cực của tuổi tác đáp ứng với thuốc khác nhau, chủ yếu là do sự khác biệt về **kích thích cơ thể và chức năng thận**. Hầu hết các liều dùng cho trẻ em

được điều chỉnh bởi trọng lượng. Ở bệnh nhân cao tuổi, chỉ riêng nồng độ creatinine trong huyết thanh không phản ánh hoàn toàn chức năng thận và độ thanh thải creatinin phải được ước tính bằng cách **cân nhắc cả về tuổi và cân nặng** cho những bệnh nhân này.

Biến đổi gen.

Biến đổi về mặt gen liên quan chặt chẽ với tác dụng phụ của một số thuốc kháng sinh đã được các nhà khoa học chứng minh dẫn đến nhu cầu tiến hành các xét nghiệm các biến đổi này trước khi dùng thuốc.⁸ Ví dụ, thuốc kháng vi-rút abacavir có liên quan đến phản ứng quá mẫn và có khả năng gây tử vong có thể biểu hiện như sốt, phát ban, đau bụng và suy hô hấp. Nguy cơ gặp phải phản ứng này đã được chứng minh là cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có alen kháng nguyên bạch cầu ở người HLA-B * 5701, [9] và các hướng dẫn điều trị HIV hiện tại đề nghị sàng lọc thường quy sự hiện diện của alen này trước khi kê đơn abacavir. Một ví dụ khác là sự thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), có thể dẫn đến tan máu ở những người khi tiếp xúc với một số chất kháng sinh, như dapson, primaquine và nitrofurantoin. Những loại thuốc này nên tránh ở những người thiếu G6PD, và nên xét nghiệm những bệnh nhân

có nguy cơ thiếu G6PD cao (ví dụ, người Mỹ gốc Phi) trước khi kê đơn các thuốc này.

Mang thai và cho con bú

Cần phải cân nhắc đặc biệt cho việc sử dụng các kháng sinh trong thai kỳ liên quan đến cả sản phụ và thai nhi. Trong trường hợp của người mẹ, việc tăng thể tích huyết tương và lưu lượng máu thận, đặc biệt là trong 3 tháng cuối thai kỳ, có thể dẫn đến sự thanh thải nhanh hơn và nồng độ các thuốc trong huyết thanh thấp hơn, bao gồm cả các kháng sinh

Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng để chứng minh cho sự thay đổi này rất ít, do vậy liều kháng sinh cao hơn không được khuyến cáo thường quy trong ba tháng thứ ba của thai kỳ. Một số chuyên gia khuyến nghị tăng liều một số chất ức chế protease để kiểm soát nhiễm HIV trong thai kỳ. Trong trường hợp thai nhi đang phát triển, nhiều kháng sinh có thể gây quái thai hoặc gây độc cho thai nhi. **Penicillins, cephalosporin và macrolide** trong y văn là những kháng sinh được sử dụng phổ biến nhất được coi là an toàn trong thai kỳ. Ngược lại, các kháng sinh như sulfonamid và nitrofurantoin, trước đây không được coi là có hại trong thời kỳ sớm mang thai, nay các nhà khoa học đã được tìm thấy mối liên quan đến một số dị

tật bẩm sinh. Các loại thuốc khác, chẳng hạn như tetracycline và chloramphenicol, có tác dụng phụ được mô tả rõ ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh và nên tránh sử dụng. Tuy nhiên, các nghiên cứu của con người về sự an toàn của nhiều kháng sinh trong thai kỳ và cho con bú còn hạn chế, và các thuốc kháng sinh nên được chỉ định thận trọng.

Tiền sử dị ứng hoặc không dung nạp

Cần phải thường xuyên khai thác tiền sử dị ứng hoặc không dung nạp thuốc trong việc đánh giá và kiểm soát nhiễm khuẩn. Tiền sử sử dụng thuốc kháng sinh gần đây gợi ý bởi sự tiếp xúc với các kháng sinh trong thời gian gần đây (khoảng 3 tháng) cũng có thể giúp lựa chọn liệu pháp kháng khuẩn. Bởi vì vi khuẩn gây bệnh cho một đợt nhiễm khuẩn hiện tại xuất hiện dưới áp lực chọn lọc của một kháng sinh được sử dụng gần đây, nên nó có khả năng kháng thuốc đó hoặc nhóm thuốc đó, do đó nên sử dụng một kháng sinh thay thế.

Điều trị bằng đường uống và tiêm tĩnh mạch

Bệnh nhân nhập viện vì nhiễm khuẩn thường được điều trị bằng liệu pháp kháng sinh tiêm tĩnh mạch vì việc nhập viện của họ thường gợi ý mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình cần

nhập viện vì những lý do khác (ví dụ như mất nước, kiểm soát cơn đau, rối loạn nhịp tim) và có chức năng tiêu hóa bình thường là những trường hợp có thể điều trị bằng thuốc **kháng sinh đường uống có sinh khả dụng cao** (ví dụ, điều trị viêm bể thận và cộng đồng- viêm phổi mắc phải với fluoroquinolones đường uống). Hơn nữa, bệnh nhân ban đầu được điều trị bằng liệu pháp tiêm có thể được chuyển sang dùng kháng sinh đường uống một cách an toàn khi ổn định trên lâm sàng. Khi sử dụng liệu pháp đường uống cho các bệnh nhiễm khuẩn xâm lấn (như viêm phổi, viêm bể thận hoặc áp xe), các bác sĩ lâm sàng nên chọn một kháng sinh có khả năng hấp thụ và sinh khả dụng tối ưu (nghĩa là tỷ lệ phần trăm của liều uống không thay đổi so với liều tiêm). Ví dụ về kháng sinh có sinh khả dụng tối đa là fluoroquinolones, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole và metronidazole. Đối với các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng hơn, chẳng hạn như viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương (ví dụ viêm màng não), trong đó nhà lâm sàng thường mong đợi nồng độ thuốc trong huyết thanh hoặc CSF cao, việc chuyển sang điều trị bằng đường uống ít đáng tin cậy hơn và thường không được khuyến cáo [5].

Đặc điểm dược lực học của các kháng sinh

Cùng với các yếu tố chủ, tính chất dược lực học của các kháng sinh cũng có thể quan trọng trong việc thiết kế chế độ liều dùng thuốc. Cụ thể, điều này liên quan đến khái niệm kháng sinh diệt khuẩn **phụ thuộc vào thời gian và phụ thuộc vào nồng độ** [6]. Thuốc thể hiện hoạt **động phụ thuộc vào thời gian** (blactams và vancomycin) có tác dụng diệt khuẩn tương đối chậm; do đó, điều quan trọng là nồng độ trong huyết thanh vượt quá MIC trong suốt thời gian dùng thuốc, thông qua truyền liên tục hoặc đưa liều thường xuyên. Ngược lại, các thuốc có tính chất **diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ** (aminoglycoside, fluoroquinolones, metronidazole và daptomycin) tăng cường hoạt động diệt khuẩn khi tăng nồng độ trong huyết thanh. Với các kháng sinh này, số lần dùng thuốc không liên quan đến thời gian để nồng độ trong huyết thanh đạt đỉnh mà lại có liên quan chặt chẽ hơn với hiệu quả. Để minh họa tác động của sự khác biệt này đối với các lựa chọn dùng thuốc, chúng ta có thể lấy ví dụ về một phụ nữ 70 tuổi với độ thanh thải creatinin ước tính là 30 ml/phút đang được điều trị bằng ciprofloxacin trong điều trị viêm bể thận do E coli. Hướng dẫn về liều kháng sinh cho thấy rằng liều 250 mg uống mỗi 12 giờ hoặc 500 mg mỗi

24 giờ là các cách hiệu chỉnh chấp nhận được đối với chức năng thận suy giảm của cô. Tuy nhiên, do ciprofloxacin biểu hiện tính chất diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, việc lựa chọn số lần dùng thuốc mỗi 24h sẽ phù hợp hơn. Ngược lại, nếu cùng một bệnh nhân được điều trị bằng ampicillin tiêm tĩnh mạch, trong đó thời gian trên MIC có liên quan chặt chẽ hơn đến hiệu quả, liều 1 g mỗi 4 giờ sẽ tốt hơn là 2 g mỗi 8 giờ.

Hiệu quả tại vị trí nhiễm trùng

Ngoài việc cân nhắc hoạt tính diệt khuẩn in vitro và đạt được nồng độ huyết thanh đầy đủ, hiệu quả của các kháng sinh còn phụ thuộc vào khả năng đạt được nồng độ bằng hoặc lớn hơn MIC tại vị trí nhiễm khuẩn và điều chỉnh hoạt động tại một số vị trí nhất định. Nồng độ kháng sinh đạt được tại một số vị trí (ví dụ, dịch mắt, dịch não tủy, khoang áp xe, tuyến tiền liệt và xương) thường thấp hơn nhiều so với nồng độ trong huyết thanh. Ví dụ, cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai và macrolide không vượt qua hàng rào máu não và không được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn tại hệ thần kinh trung ương. Fluoroquinolones đạt được nồng độ cao ở tuyến tiền liệt và là thuốc uống được ưu tiên trong điều trị viêm tuyến tiền liệt [10]. Daptomycin, một chất diệt khuẩn mạnh chống lại vi khuẩn gram

dương tuy nhiên lại không hữu ích trong điều trị viêm phổi (ví dụ như viêm phổi do phế cầu khuẩn) do nó bị bất hoạt bởi chất Surfactant tại phổi [11]. Nhiều loại kháng sinh (ví dụ: aminoglycoside) ít hoạt động trong môi trường áp xe oxy thấp, pH thấp và protein cao, do đó việc dẫn lưu áp xe để tăng cường hiệu quả kháng sinh được khuyến cáo khi có thể [3]. Các kháng sinh cùng nhóm có thể có hiệu quả khác nhau; ví dụ, moxifloxacin không đạt được nồng độ đáng kể trong nước tiểu do bài tiết qua thận thấp và do đó không phù hợp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu; ngược lại, cả levofloxacin và ciprofloxacin đều là lựa chọn tuyệt vời cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu do vi khuẩn còn nhạy cảm. Sự hiện diện của các vãng khuẩn tại vị trí nhiễm khuẩn cũng ảnh hưởng đến hoạt tác dụng của kháng sinh.

Sử dụng theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM)

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh của một số thuốc là hữu ích nhất đối với các thuốc có **cửa sổ điều trị hẹp**, đó là tỷ lệ **độc tính liên quan đến liều điều trị**. May mắn thay, hầu hết các kháng sinh đều có chỉ số điều trị rộng, [12] cho phép sử dụng liều tiêu chuẩn, với các hiệu chỉnh liều có thể dự đoán được dựa trên tuổi, cân nặng và chức năng thận và gan. Tuy nhiên, một số kháng

sinh phải yêu cầu theo dõi nồng độ trong huyết thanh vì cửa sổ điều trị hẹp. Điều này có thể chủ yếu là do độc tính ở mức cao (ví dụ, aminoglycoside) [13] hoặc thất bại điều trị ở mức nồng độ thấp (ví dụ vancomycin) [14, 15] nhưng thường là sự kết hợp của cả hai (ví dụ, voriconazole) [16]. Trong một số trường hợp, sử dụng theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh được hỗ trợ bởi tác dụng có lợi của nó đối với kết quả lâm sàng (ví dụ, voriconazole trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn) [16].

Những chú ý trong liệu pháp kháng sinh

Thời gian điều trị kháng sinh

Thời gian điều trị cho nhiều bệnh nhiễm khuẩn từ lâu đã dựa trên y văn và ý kiến chuyên gia. Trước những hậu quả của sử dụng thuốc kháng sinh kéo dài, bao gồm khả năng xuất hiện phản ứng bất lợi, vấn đề tuân thủ, kháng kháng sinh và chi phí cao, một số nghiên cứu đã cố gắng xác định thời gian điều trị tối ưu, với nhấn mạnh vào các thời gian trị liệu ngắn hơn. Ví dụ, điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng ở phụ nữ trong 3 ngày, [17] bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng trong 5 ngày, [18] và viêm phổi liên quan đến máy thở đến 8 ngày [19]. Tuy nhiên, khi điều trị ngắn ngày, điều quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng là đảm bảo rằng bệnh nhân được theo dõi cẩn

thận để loại trừ các yếu tố nguy cơ cao kháng thuốc. Ví dụ, trong nghiên cứu điều trị ngắn ngày đối với viêm phổi do thở máy, [20] liệu trình 8 ngày không đủ để điều trị nhiễm khuẩn do *P aeruginosa* hoặc ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Trong các tình huống khác, thời gian điều trị dài hơn được khuyến cáo (ví dụ: 4 - 6 tuần đối với viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương và áp xe trong ổ bụng, và vài tuần đến vài tháng đối với nhiễm nấm xâm lấn) để điều trị khỏi bệnh và ngăn ngừa tái phát. Trong nhiều trường hợp nhiễm khuẩn như vậy, thời gian điều trị phải được cá thể hóa cẩn thận trên cơ sở đáp ứng lâm sàng và X quang và có thể cần có sự hướng dẫn của chuyên gia truyền nhiễm.

Đánh giá đáp ứng với điều trị

Đáp ứng với điều trị nhiễm khuẩn có thể được đánh giá bằng cả các thông số lâm sàng và vi sinh. Các thông số về cải thiện lâm sàng bao gồm các triệu chứng và dấu hiệu (ví dụ, giảm sốt, nhịp tim nhanh hoặc lú lẫn), xét nghiệm (ví dụ, giảm số lượng bạch cầu) và X quang (ví dụ, giảm kích thước của áp xe). Mặc dù tiêu chí X quang thường được sử dụng để đánh giá đáp ứng với điều trị bệnh nhiễm khuẩn, nhưng cải thiện X quang thường có thể bị chậm trễ so với cải thiện lâm sàng và việc theo dõi X quang thường

xuyên không phải lúc nào cũng cần thiết. Ví dụ, trong một nghiên cứu về theo dõi lâm sàng và X quang bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, [19] cải thiện điều trị về lâm sàng được ghi nhận ở 93% bệnh nhân sau 10 ngày theo dõi, trong khi cải thiện X quang chỉ được ghi nhận ở 31% bệnh nhân. Trên thực tế, chụp X quang ngực hoặc chụp cắt lớp vi tính vài tuần hoặc thậm chí vài tháng mới cho thấy sự cải thiện hoàn toàn của một thâm nhiễm.

Tác dụng phụ

Mặc dù thuật ngữ dị ứng kháng sinh thường được sử dụng đồng nghĩa với phản ứng bất lợi hoặc tác dụng phụ, **phản ứng dị ứng** tạo thành một dãy các phản ứng bất lợi với các kháng sinh. Phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn cảm có thể là ngay lập tức (qua trung gian IgE) hoặc chậm trễ và thường biểu hiện như phát ban; sốc phản vệ là biểu hiện nặng nhất của **dị ứng qua trung gian IgE**. Trong một nghiên cứu đa quốc gia được tiến hành gần đây về sự phổ biến của tác dụng phụ của thuốc, kháng sinh có liên quan đến 19% các trường hợp và 79% trong số các trường hợp đó là phản ứng dị ứng [21]. Mặc dù tiền sử phản ứng dị ứng nghiêm trọng cần được ghi chép cẩn thận để tránh việc vô tình sử dụng cùng loại thuốc này hoặc thuốc khác cùng loại nhưng tự báo cáo về dị ứng kháng sinh

có thể không đáng tin cậy. Y văn cũng đã chỉ ra rằng chỉ có đến 10% đến 20% bệnh nhân tự báo cáo tiền sử dị ứng với penicillin thực sự dị ứng khi được đánh giá bằng xét nghiệm nẩy bì.³¹ Các triệu chứng trong tiền sử nên được nêu ra để giúp phân biệt dị ứng với các phản ứng không dị ứng và với các phản ứng chậm. Mặc dù không có xét nghiệm đặc hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng nào hỗ trợ chẩn đoán dị ứng kháng sinh, tuy nhiên xét nghiệm nẩy bì (hiệu quả nhất cho penicillin) có thể loại trừ đáng kể khả năng phát triển phản ứng qua trung gian IgE (như sốc phản vệ) và giúp tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh [22]. Cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân nên hiểu rằng **xét nghiệm nẩy bì âm tính** không có nghĩa là bệnh nhân không có nguy cơ phát triển phản ứng dị ứng chậm qua trung gian IgE, nhưng trong nhiều trường hợp, lợi ích của việc sử dụng kháng sinh phù hợp hơn sẽ vượt trội hơn nguy cơ phản ứng dị ứng. Các loại thuốc liên quan (ví dụ, cephalosporin ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicillin) có thể được sử dụng dưới sự kiểm soát cẩn thận, với điều kiện là phản ứng không nghiêm trọng hoặc xét nghiệm da âm tính. Trong một số trường hợp, nếu kháng sinh bị hạn chế là kháng sinh duy nhất hoặc được ưu tiên cao, thì phương pháp **giải mẫn cảm** có thể là cần thiết. Giải mẫn cảm được định nghĩa là sử

dụng thuốc với liều tăng dần bằng đường uống với điều kiện dạng bào chế có sẵn cho các thuốc nhất định, chẳng hạn như β -lactam và sulfonamides, và cần được hướng dẫn bởi các chuyên gia dị ứng.

Độc tính thuốc không liên quan đến dị ứng, không phải lúc nào cũng liên quan liều cao và/hoặc sử dụng kéo dài và đặc biệt lưu ý ở những bệnh nhân có chức năng thận hoặc gan kém dẫn đến suy giảm chức năng. Các ví dụ bao gồm nhiễm độc thận với aminoglycoside, độc tính thần kinh của penicillin và bệnh lý thần kinh ngoại biên khi sử dụng metronidazole kéo dài; những tác dụng phụ tiềm ẩn này cần được thảo luận với bệnh nhân trước khi bắt đầu trị liệu. Đối với những bệnh nhân được điều trị kháng sinh toàn thân kéo dài, nên theo dõi lâm sàng và xét nghiệm định kỳ, [23] đặc biệt đối với những thuốc gây **độc tính có thể dự đoán được** với thời gian sử dụng ngày càng tăng (ví dụ, theo dõi số lượng tế bào máu toàn phần bao gồm cả bạch cầu, với β -lactam, trimethoprim sulfamethoxazole và linezolid; nồng độ creatine kinase với daptomycin và nồng độ creatinine với aminoglycoside và β -lactam). Ngoài ra, cần phải điều chỉnh liều thuốc để đáp ứng với những thay đổi về mức độ

creatinine để tránh độc tính và đạt được nồng độ tối ưu trong huyết thanh.

Nhiều kháng sinh **tương tác** với các loại thuốc khác dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ và tác dụng trong huyết thanh của chúng. Đây thường là trường hợp với các kháng sinh được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme cytochrom P450 (ví dụ, rifampin là một chất gây cảm ứng mạnh, trong khi các chất chống nấm azole và macrolide là chất ức chế enzyme cytochrom P450). Các bác sĩ lâm sàng phải luôn luôn cảnh giác với khả năng tương tác của các thuốc kháng sinh với các thuốc khác, và nên xem lại danh sách thuốc đang dùng của bệnh nhân khi kê đơn thuốc kháng sinh. Một số phối hợp thuốc cũng có thể gây tăng độc tính, như việc sử dụng đồng thời amphotericin và gentamicin, có thể làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm độc thận.

TÌNH HUỐNG ĐẶC BIỆT TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Liệu pháp kháng sinh trong nhiễm khuẩn phẫu thuật cấy ghép

Cấy ghép và bộ phận giả ngày càng được sử dụng trong y học hiện đại. Một hậu quả đáng tiếc của hiện tượng này là sự xuất hiện của **nhiễm khuẩn** liên quan đến việc cấy ghép các bộ phận đó, bao gồm cả **tạm thời** (ví dụ, ống thông tiểu, ống thông tĩnh mạch trung

tâm) và cấy ghép **vĩnh viễn** (ví dụ khớp giả, van tim nhân tạo). Một trong những đặc điểm quan trọng của nhiễm khuẩn dạng này là sự hình thành **các màng sinh học**, được mô tả là một tập hợp cấu trúc của các tế bào vi khuẩn được bao bọc trong một ma trận polymer tự sản xuất và bám dính vào bề mặt trơ hoặc sống. **Màng sinh học** được chứng minh là tương đối được bảo vệ khỏi tác dụng của liệu pháp kháng sinh, có lẽ là kết quả của sự thay đổi trạng thái trao đổi chất của chúng [24]. Các bác sĩ điều trị nên biết điều này vì điều trị bằng kháng sinh kéo dài cho những nhiễm khuẩn này có thể không hiệu quả, liên quan đến tác dụng phụ và dẫn đến sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn kháng thuốc [25]. Một số kháng sinh (ví dụ, rifampin [25] và fluoroquinolones [26]) có hoạt tính tốt hơn chống lại tụ cầu trong màng sinh học và được khuyến nghị trong việc kiểm soát nhiễm khuẩn do thay van [5] và khớp [27] gây ra. Tuy nhiên, do khó khăn trong việc diệt vi khuẩn bằng liệu pháp kháng sinh đơn thuần, việc **loại bỏ cấy ghép** thường là cần thiết. Bên cạnh đó, đối với những bệnh nhân không thể chịu đựng được việc loại bỏ cấy ghép, liệu pháp kháng sinh ức chế lâu dài đôi khi được sử dụng.

Sử dụng các thuốc kháng sinh dự phòng
Dự phòng kháng sinh phẫu thuật. Điều trị dự phòng bằng kháng sinh được sử dụng để giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ sau phẫu thuật. Bệnh nhân trải qua các thủ thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao, những người liên quan đến việc cấy ghép vật liệu giả, và những người mà hậu quả của nhiễm khuẩn là nghiêm trọng nên được dùng kháng sinh phẫu thuật. Kháng sinh nên bao phủ các vi khuẩn có khả năng gây bệnh nhất và có mặt trong các mô khi vết mổ ban đầu được thực hiện, và nồng độ huyết thanh phải đảm bảo được duy trì trong suốt quá trình. Một liều duy nhất của một cephalosporin (như cefazolin) dùng trong vòng 1 giờ trước khi vết mổ ban đầu phù hợp với hầu hết các thủ tục phẫu thuật; thực hành này nhắm vào các vi khuẩn có khả năng nhất (ví dụ, hệ thực vật da), đồng thời **tránh liệu pháp kháng sinh phổ rộng** không cần thiết. Thời gian điều trị dự phòng nhiễm khuẩn vết mổ không được vượt quá 24 giờ trong hầu hết các trường hợp [28]

Dự phòng kháng sinh ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch, đặc biệt là những người nhiễm HIV / AIDS, những người đang điều trị hóa trị ung thư hoặc những người đang điều trị ức chế miễn dịch sau ghép tạng, có nguy cơ nhiễm khuẩn

cao hơn. Những nhiễm khuẩn này được gây ra bởi các vi khuẩn có thể dự đoán được với tần suất tăng và / hoặc liên quan đến tỷ lệ tử vong cao (ví dụ, aspergillosis xâm lấn liên quan đến giảm bạch cầu trung tính kéo dài, viêm phổi do Pneumocystis trong điều trị miễn dịch qua trung gian tế bào bị suy yếu [ví dụ như AIDS, ghép tạng]). Trong các trường hợp cụ thể này, bằng chứng ủng hộ việc sử dụng điều trị dự phòng kháng sinh kéo dài cho đến khi các **dấu hiệu miễn dịch được phục hồi** (ví dụ, trimethoprim-sulfamethoxazole để ngăn ngừa viêm phổi do nhiễm trùng bào tử [29]).

Dự phòng kháng sinh để ngăn chặn sự lây truyền các mầm bệnh truyền nhiễm sang người thường xuyên tiếp xúc dễ mắc bệnh. Các kháng sinh có thể được chỉ định điều trị dự phòng để ngăn chặn sự lây truyền mầm bệnh đến các tiếp xúc nhạy cảm; ví dụ, các thuốc chống vi-rút có thể được sử dụng để hạn chế sự lây lan của bệnh cúm ở người điều dưỡng, ciprofloxacin có thể được dùng để phòng tiếp xúc với bệnh nhân bị viêm màng não do N meningitidis và macrolide có thể được chỉ định để giảm lây truyền bệnh ho gà.

Dự phòng kháng sinh trước các thủ thuật răng hàm mặt và các thủ tục xâm lấn khác ở bệnh nhân dễ bị viêm nội tâm mạc nhiễm

khuyến cáo điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong tình huống này gần đây đã được cập nhật và giới hạn việc sử dụng chỉ trong một vài trường hợp có nguy cơ rất cao Van nhân tạo, tiền sử viêm nội tâm mạc hoặc bệnh tim bẩm sinh trước khi phẫu thuật điều trị [30].

CÂN NHẮC TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Cân nhắc chi phí trong việc lựa chọn kháng sinh

Chi phí trực tiếp của một kháng sinh phụ thuộc vào nhiều yếu tố ngoài giá mua của một kháng sinh cụ thể và có thể bao gồm chi phí quản lý, nhập viện kéo dài do hậu quả của tác dụng phụ, chi phí theo dõi nồng độ trong huyết thanh và hiệu quả lâm sàng. Một chiến lược có thể giảm đáng kể chi phí là chuyển từ điều trị bằng đường tĩnh mạch sang điều trị bằng đường uống. Điều trị bằng miệng nói chung ít tốn kém hơn, có khả năng liên quan đến ít tác dụng phụ hơn và có thể tiết kiệm đáng kể chi phí bằng cách tạo điều kiện cho nghỉ việc sớm hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn [31]. Ngay cả khi giá mua của một đại lý uống lớn hơn tương đương với thuốc tiêm, việc giảm ở lại bệnh viện có thể tiết kiệm đáng kể chi phí. Điều này đã được chứng minh đối với linezolid đường uống khi so sánh với vancomycin tiêm tĩnh mạch trong điều trị nhiễm khuẩn

da và mô mềm phức tạp do MRSA [32, 33]. Cân nhắc chi phí trong việc lựa chọn và tiếp tục điều trị kháng sinh thích hợp trong các bệnh viện chăm sóc cấp tính là một phần của hoạt động rộng hơn đó được gọi là quản lý kháng khuẩn. Các chương trình quản lý thuốc kháng sinh nhằm mục đích tối ưu hóa việc lựa chọn kháng sinh, liều lượng, đường dùng và thời gian điều trị để tối đa hóa việc điều trị lâm sàng hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn trong khi hạn chế các hậu quả ngoài ý muốn, như sự xuất hiện của kháng thuốc, tác dụng phụ và chi phí. Các chương trình thường được điều phối bởi một nhóm các bác sĩ bệnh truyền nhiễm và dược sĩ và thường dựa trên máy tính. Một số thành phần được khuyến nghị cho các chương trình này bao gồm: kiểm toán và phản hồi về đơn thuốc kháng sinh cho bác sĩ lâm sàng, hạn chế về công thức, giáo dục, sử dụng các hướng dẫn và hướng dẫn lâm sàng, giảm leo thang điều trị và tiêm tĩnh mạch vào chuyển đổi kháng sinh đường uống khi thích hợp [34].

Ngăn ngừa sự xuất hiện của kháng kháng sinh

Việc sử dụng rộng rãi các loại thuốc kháng sinh phổ rộng không hợp lý là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây ra tình trạng kháng thuốc, cả trong cộng đồng và bệnh viện. Phơi nhiễm kháng sinh trước

đây đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất đối với sự phát triển của nhiễm trùng đường hô hấp cộng đồng do *S pneumoniae* kháng thuốc gây ra. Điều này không đáng ngạc nhiên vì các bệnh hô hấp trên cấp tính chiếm tỷ lệ cao nhất trong các đơn thuốc kháng sinh cấp cứu, [35] với hầu hết được phân phối trong các tình huống trong đó kháng sinh thậm chí không được chỉ định [36]. Rõ ràng, sự xuất hiện của kháng kháng sinh có thể được ngăn chặn hoặc trì hoãn thông qua kê đơn hợp lý, có thể được mô tả như sau: tránh điều trị bằng kháng sinh cho cộng đồng, chủ yếu là virus, , nhiễm trùng đường hô hấp trên; sử dụng kháng sinh phổ hẹp khi có thể; và sử dụng kháng sinh trong thời gian ngắn nhất có hiệu quả để điều trị một hội chứng lâm sàng cụ thể. Trong vài năm qua, người ta đã quan tâm đến việc phát triển các xét nghiệm chẩn đoán nhanh và chính xác để phát hiện mầm bệnh đường hô hấp do virus với khả năng phân biệt giữa nhiễm virus và vi khuẩn, như đo nồng độ procalcitonin và xét nghiệm axit nucleic. Mặc dù chưa có sẵn rộng rãi trong thực hành lâm sàng, những xét nghiệm này có khả năng hạn chế việc sử dụng các chất kháng khuẩn cho các hội chứng lâm sàng rõ ràng là do virus gây ra.

NHỮNG SAI LẦM THƯỜNG GẶP TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Trong một số trường hợp, việc sử dụng kháng sinh rõ ràng là không phù hợp. Một cuộc thảo luận sau đây về một số tình huống điển hình trong đó chúng bị chống chỉ định [37].

Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm kéo dài mà không có bằng chứng rõ ràng về nhiễm trùng. Một trong những sai lầm phổ biến nhất trong việc sử dụng thuốc kháng sinh là tiếp tục thêm hoặc chuyển kháng sinh khi bệnh nhân dường như không đáp ứng với điều trị, mặc dù không có bằng chứng rõ ràng về bệnh truyền nhiễm. Nhiều hội chứng không nhiễm trùng, viêm hoặc ung thư có thể có triệu chứng và dấu hiệu giống với các bệnh truyền nhiễm. Các ví dụ bao gồm các rối loạn mô liên kết có thể bị sốt cao; sốt do thuốc; sốt liên quan đến thuyên tắc phổi; ung thư hạch; và u hạt Wegener, có thể xuất hiện với sốt, nốt phổi và viêm xoang tái phát.

Điều trị vi khuẩn cấy dương tính trong trường hợp không có bệnh. Sự xâm lấn bởi các vi khuẩn có khả năng gây bệnh mà không có bất kỳ biểu hiện liên quan nào của bệnh xảy ra thường xuyên ở một số quần thể (ví dụ, sự xâm lấn đường tiết niệu ở phụ nữ trong độ tuổi trung niên hoặc sự hiện

diện trong ống thông tiểu, khuẩn lạc của ống nội khí quản ở bệnh nhân thở máy, và khuẩn lạc của vết thương mãn tính). Điều trị phù hợp trong những tình huống này bao gồm việc lấy mẫu nuôi cấy từ những vị trí này chỉ khi được chỉ định và tránh điều trị kết quả nuôi cấy dương tính khi không có triệu chứng và dấu hiệu nhiễm khuẩn hoạt động (ví dụ, nhiễm khuẩn đường tiểu không triệu chứng).

Thất bại trong điều trị kháng sinh phổ hẹp khi một vi khuẩn gây bệnh được xác định. Như đã thảo luận, điều trị ban đầu thường theo kinh nghiệm và dựa vào các kháng sinh phổ rộng cho đến khi nuôi cấy hoặc các xét nghiệm khác giúp xác định nguyên nhân vi sinh. Sau khi có sẵn dữ liệu nuôi cấy và tính mẫn cảm, nên chọn một loại kháng sinh có phổ hẹp nhất có thể để tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, thường thì điều này không xảy ra, đặc biệt nếu bệnh nhân đã cải thiện trong khi điều trị theo kinh nghiệm và bác sĩ không thoải mái về việc thay đổi trị liệu khi bệnh nhân cải thiện lâm sàng.

Điều trị dự phòng kéo dài. Nhiễm khuẩn có thể được ngăn ngừa trong một số tình huống bằng cách sử dụng thuốc kháng sinh dự phòng (ví dụ, điều trị dự phòng trước phẫu thuật). Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, hướng dẫn hỗ trợ việc sử dụng

một liều duy nhất, trước phẫu thuật của một kháng sinh. Dự phòng kéo dài có thể tạo tiền đề cho sự xuất hiện của **kháng kháng sinh**. Ví dụ, quan điểm phổ biến là kéo dài liệu pháp kháng sinh cho đến khi loại bỏ dẫn lưu là không có bằng chứng.

Lạm dụng một số kháng sinh. Việc sử dụng thường xuyên một số kháng sinh (hoặc nhóm kháng sinh) trong bệnh viện hoặc cơ sở chăm sóc sức khỏe khác có thể dẫn đến việc lựa chọn các vi khuẩn kháng với loại kháng sinh đó. Ví dụ, việc sử dụng

KẾT LUẬN

Sử dụng hợp lý các kháng sinh bao gồm chẩn đoán chính xác, xác định nhu cầu và thời gian điều trị kháng sinh, hiểu đúng cách dùng thuốc ảnh hưởng đến hiệu quả kháng sinh của các kháng sinh khác nhau, điều trị phù hợp với đặc điểm của vật chủ, sử dụng phổ hẹp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất,

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute Web site: http://www.clsi.org/AM/Template.cfm?Section=About_CLSI ;
3. Pillai SK EG, Moellering RC Jr. . Section E: anti-infective therapy: principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. . 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier2010.

fluoroquinolones ngày càng tăng trong thập kỷ qua được cho là một phần nguyên nhân gây ra dịch **chủng kháng fluoroquinolone** của C difficile, [37] nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh tiêu chảy truyền nhiễm bệnh viện. Gần đây, sự gia tăng sử dụng levofloxacin như là liệu pháp ban đầu cho nhiễm khuẩn tiết niệu đã dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng tình trạng kháng fluoroquinolone ở các chủng E coli tiết niệu ngoại trú tại cơ sở đó [38]. Bác sĩ sử dụng kháng sinh nên tránh kê đơn quá mức của một loại kháng sinh.

và chuyển đổi kháng sinh đường uống càng sớm càng tốt. Ngoài ra, các biện pháp can thiệp không dùng thuốc, chẳng hạn như dẫn lưu áp xe, cũng quan trọng không kém hoặc quan trọng hơn trong một số trường hợp và cần được kiểm soát và quan tâm trong quản lý bệnh truyền nhiễm toàn diện.

4. Drusano GL. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;74:235-48.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111(23):e394-434.
6. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):451-65, vii.
7. [database]. MHSI. Updated periodically ed. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.micromedex.com/products/hcs/>. [
8. Gilbert DN MRJ, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. . *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019.* Sperryville VAT, Inc; 2010., editor.
9. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1111-8.
10. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents in the Treatment of Prostatitis and Recurrent Urinary Tract Infections in Men. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7(1):9-16.
11. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191(12):2149-52.
12. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52 Suppl 1:35S-43S.
13. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1994;13(4):207-34.
14. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):521-8.
15. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
16. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):201-11.
17. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD004682.
18. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):752-60.

19. Bruns AH, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, Opmeer BC, Hoepelman AI, Prins JM. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med.* 2010;25(3):203-6.
20. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588-98.
21. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):735-43.
22. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):355-9.
23. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1651-72.
24. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1818-24.
25. Zheng Z, Stewart PS. Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):900-3.
26. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1955-8.
27. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998;279(19):1537-41.
28. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers W, American Academy of Orthopaedic S, American Association of Critical Care N, American Association of Nurse A, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1706-15.
29. Buskin SE, Newcomer LM, Koutsky LA, Hooton TM, Spach DH, Hopkins SG. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on bacterial illness, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and death in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;20(2):201-6.
30. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116(15):1736-54.
31. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother.* 1996;30(6):596-602.

32. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *Clin Ther.* 2003;25(12):3173-89.
33. McCollum M, Sorensen SV, Liu LZ. A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly US patients. *Clin Ther.* 2007;29(3):469-77.
34. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
35. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA.* 1995;273(3):214-9.
36. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001;33(6):757-62.
37. Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(10):995-1006.
38. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med.* 2008;121(10):876-84.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLONE AN TOÀN Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Đặng Thị Thu¹

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

Fluoroquinolones (FQs) là kháng sinh có hiệu quả cao với nhiều ưu điểm về dược động học và dược lực học bao gồm sinh khả dụng cao, phân bố rộng và kháng khuẩn phổ rộng. Mặc dù sở hữu nhiều đặc điểm có lợi và phù hợp với mục tiêu điều trị NK nhưng việc sử dụng FQs ở trẻ em bị hạn chế, chủ yếu là do những lo ngại về tính an toàn. Trong bài này, chúng tôi sẽ nhấn mạnh các tính chất dược lý và mô tả công dụng của FQs trong nhi khoa. Ngoài ra, chúng tôi sẽ cung cấp một đánh giá toàn diện về dữ liệu an toàn liên quan đến việc sử dụng FQ ở trẻ em. Mặc dù các biến chứng trên khớp vẫn là một mối quan tâm đáng kể, nhưng dữ liệu hiện có chứng minh rằng đau khớp và bệnh khớp là tương đối hiếm gặp ở trẻ em và sẽ phục hồi sau khi ngừng tiếp xúc với FQ mà không dẫn đến di chứng lâu dài. Mối quan tâm về sự an toàn và nguy cơ của các tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng FQ ở trẻ em có khả năng thúc đẩy việc kê đơn hạn chế của nhóm thuốc này trong nhi khoa. Tuy nhiên, ở người lớn, FQs là kháng sinh phổ rộng được kê đơn phổ biến nhất, dẫn đến sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc có thể là thách thức trong sử dụng FQs. Hậu quả của việc lạm dụng FQs dẫn đến kháng thuốc là một mối quan tâm lớn hơn an toàn nhưng thường bị coi nhẹ ở cả trẻ em và người lớn và nên được cân nhắc tại thời điểm bắt đầu chỉ định kháng sinh.

Từ khóa: FQs, an toàn, trẻ em

Axit Nalidixic, chất quinolone tổng hợp đầu tiên được phát hiện là sản phẩm tổng hợp chloroquine, đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào năm 1964 [1]. Trong nhiều thập kỷ, thuốc này được kê đơn để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu (UTI) ở trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên mà không bị hạn chế [2]. Quá trình fluor hóa các hợp chất quinolone sau đó đã

dẫn đến việc tạo ra các thế hệ FQ mới, dẫn đến tăng phổ hoạt động kháng khuẩn và cải thiện đặc tính dược động học. Kể từ khi được đưa vào thị trường, FQs đã được NC và sử dụng rộng rãi ở người lớn và đã được chứng minh là có hiệu quả cao trong điều trị nhiễm trùng vì hoạt động phổ rộng, thâm nhập mô và nội bào rất tốt, sinh khả dụng đường uống cao và khả năng dung nạp tốt. Tuy nhiên, chất

lượng bằng chứng hỗ trợ cho việc sử dụng thuốc này ở trẻ em vẫn còn hạn chế. Trong giai đoạn đầu phát triển FQ, các NC trên động vật non đã báo cáo sự xuất hiện của bệnh khớp và tổn thương sụn của các khớp chính chịu trọng lượng. Do những tác động được thấy ở những động vật non này, khả năng quan sát các tác động tương tự ở trẻ sơ sinh và trẻ em đã gây ra mối lo ngại lớn. Do đó, việc sử dụng FQ không được khuyến cáo ở trẻ em và không có NC lâm sàng nào được thực hiện để đánh giá thêm về sự an toàn thực sự của chúng nhi khoa.

Mặc dù thiếu dữ liệu an toàn có sẵn, các đơn thuốc cho FQ ở trẻ em vẫn được kê, đặc biệt là khi vi khuẩn kháng kháng sinh tiếp tục lan tràn. Tuy nhiên, sử dụng FQ trong nhi khoa thường được dành riêng cho các chỉ định cụ thể do các vấn đề an toàn. Hiện tại, FQs chỉ được FDA chấp thuận cho những người dưới 18 tuổi đối với UTI phức tạp bao gồm viêm bể thận và điều trị và dự phòng sau phơi nhiễm bệnh than qua đường hô hấp [2]. Tuyên bố của Viện Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP) về điều trị NK gây ra bởi sinh vật đa kháng thuốc mà **không có sự thay thế an toàn và hiệu quả** nào khác. Mặc dù, về tổng thể, việc kê đơn FQ cho trẻ em vẫn chưa phổ biến, chỉ định cụ thể bao gồm điều trị nhiễm trùng đa kháng thuốc, UTI phức tạp hoặc tái phát hoặc

nhiễm trùng trong ổ bụng được coi là thích hợp cho việc sử dụng FQ ở trẻ em [2, 3]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn tồn tại những thách thức đối với các nhà lâm sàng trong việc đánh giá rủi ro và lợi ích khi kê đơn FQs cho trẻ em dựa trên các dữ liệu an toàn hạn chế trên nhãn thuốc. Trong bài viết này, chúng tôi cung cấp một cái nhìn tổng quan về các đặc tính dược động học và dược lực học của FQs, xem xét các khuyến cáo mới nhất về việc sử dụng FQ, đánh giá các bằng chứng về sự an toàn của FQs, tập trung vào các tác dụng phụ trên cơ xương khớp, sử dụng tối ưu FQs và trong việc ngăn chặn sự lan tràn các phổ kháng khuẩn FQ ở trẻ em.

Dược lý lâm sàng

FQs là một nhóm kháng sinh duy nhất có chức năng ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp DNA của vi khuẩn bằng cách chủ yếu nhắm vào các topoisomera của vi khuẩn trong nhân, bao gồm DNA gyrase và topoisomerase IV, ngăn chặn sự tiến triển của phức hợp enzyme sao chép DNA. Do đó, FQs thể hiện tính chất diệt khuẩn bằng cách gây tổn hại DNA vi khuẩn và làm chết tế bào vi khuẩn nhanh chóng.⁴ Hiện nay, có 4 thế hệ quinolone, như được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Thế hệ quinolons và chỉ định

Thế hệ	Thuốc	Phổ kháng khuẩn		
		Vi khuẩn Gram (+)	Vi khuẩn Gram (-)	Vi khuẩn kỵ khí/không điển hình
Thế hệ 1	Acid Nalidixic		Enterobacteria	Không
Thế hệ 2	Ciprofloxacin	S. aureus nhạy cảm với methicillin, Strep. pneumoniae, loại strep. khác	Enterobacteria	Legionella pneumophila,
	Levofloxacin		Pseudomonas aeruginosa,	Chlamydia spp.,
	Ofloxacin		Haemophilus spp.,	Mycoplasma spp.,
	Pefloxacin		Neisseria spp., Moraxella catarrhalis	Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium spp
Thế hệ 3	Gatifloxacin	S. aureus nhạy cảm với methicillin, S. pneumoniae, Listeria monocytogenes, streptococci khác	Enterobacteriaceae	Legionella pneumophila,
	Sparfloxacin		Haemophilus spp., Neisseria spp., Moraxella catarrhalis	Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium spp
Thế hệ 4	Moxifloxacin	S. aureus nhạy cảm với methicillin, S. pneumoniae, streptococci khác	Enterobacteriaceae Haemophilus spp., Neisseria spp., Moraxella catarrhalis	Legionella pneumophila, Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium spp. Kỵ khí

Do phổ kháng khuẩn rộng, FQs có hiệu quả trong điều trị nhiều loại NK. Tất cả các FQ đều có hoạt tính cao trong ống nghiệm kháng lại các vi khuẩn gram âm hiếu khí, đặc biệt là Enterobacteriaceae, và các thế hệ sau bổ sung thêm hoạt động chống lại các sinh vật gram dương. Hoạt động chống lại vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và streptococci cũng

được bổ sung, với levofloxacin thể hiện hoạt tính cao nhất chống lại *Streptococcus pneumoniae*. So với axit nalidixic, FQs mới hơn, chủ yếu là ciprofloxacin, có hoạt tính bổ sung kháng *Pseudomonas aeruginosa*. Các FQ thế hệ sau, như levofloxacin và moxifloxacin đều sở hữu hoạt động kháng khuẩn chống lại các vi khuẩn không điển hình, như

Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae và Legionella pneumophila. Do sự thâm nhập nội bào tuyệt vời, FQ cũng có hiệu quả chống lại các mầm bệnh nội bào như Salmonella spp và mycobacteria [4]. Ngoài ra, moxifloxacin cho thấy hoạt động tốt chống lại vi khuẩn kỵ khí. Tác dụng diệt vi khuẩn của FQs xảy ra thông qua đặc tính **phụ thuộc nồng độ** và **hiệu ứng hậu kháng sinh** [5]. Dựa trên các NC in vitro, mô hình động vật và NC ở người, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh thuốc tự do cao nhất so với nồng độ ức chế tối thiểu (C_{max}/MIC) và tỷ lệ diện tích dưới đường cong 24 giờ (AUC₂₄) trên MIC (AUC₂₄/MIC) là các thông số tương quan chặt chẽ nhất với điều trị thành công cả trên lâm sàng và trên xét nghiệm vi sinh [6, 7]. Không có dữ liệu rõ ràng xác định thông số dược lực học dự đoán chính xác nhất, mặc dù các NC cho thấy rằng các mục tiêu điều trị thay đổi theo vi khuẩn gây bệnh cụ thể. Đối với nhiễm trùng gram âm, các NC trên động vật cho thấy rằng FQ tạo ra $C_{max}/MIC > 10: 1$ có liên quan đến tăng tỷ lệ sống còn [7, 8]. Mặc dù một NC đánh giá hiệu quả của ciprofloxacin ở những bệnh nhân trưởng thành bị bệnh nặng cho thấy $AUC / MIC < 125$ có liên quan đến hoạt tính kháng khuẩn không đủ, tỷ lệ giữa 125 và 250 đại diện cho tác dụng chấp nhận được và $AUC/MIC > 500$ dẫn đến hoạt động kháng khuẩn tối ưu [6]. Ngược lại, AUC/MIC thấp hơn đáng kể đối với các sinh vật gram dương.

$AUC/MIC > 30$ có liên quan đến việc điều trị thành công bệnh viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP) do Streptococcus pneumonia [6]. Phân tích mối tương quan giữa các thông số dược lực học, đặc điểm vi sinh vật (ví dụ, tính nhạy cảm với ánh sáng của vi khuẩn) và dược động học có thể hỗ trợ trong việc xác định liều tối ưu của FQs để điều trị các bệnh nhiễm trùng cụ thể. Ngoài phổ kháng khuẩn rộng, FQs có tính sinh học cao và có khối lượng phân phối lớn, khiến chúng trở thành một lựa chọn tối ưu cho một loạt các bệnh lý nhiễm trùng. Sau khi hòa tan nhanh chóng trong đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi điều trị ở bệnh nhân khỏe mạnh và biểu hiện dược động học tuyến tính. Thực phẩm không ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu thuốc [9]. Thể tích phân bố lớn và tỷ lệ liên kết protein thấp của FQ dẫn đến phân phối mô và dịch cơ thể rộng rãi [10]. Về quá trình thải trừ, có sự khác biệt đáng kể giữa các FQ. Ofloxacin, levofloxacin và gatifloxacin chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, trong khi những loại khác trải qua một mức độ chuyển hóa gan nhất định trước khi bị đào thải. Các FQ thế hệ mới cũng có thời gian bán hủy dài hơn, cho phép việc sử dụng một lần mỗi ngày [11].

Dữ liệu về dược động học FQ khá hạn chế trong nhi khoa, nhưng thông tin sẵn có cho thấy các đặc điểm dược động học phụ thuộc

vào hoạt chất và bị ảnh hưởng bởi tuổi và tình trạng bệnh. Peltola và cộng sự đã thực hiện một NC để đánh giá dược động học của viên nén ciprofloxacin đường uống với liều 15mg/kg ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ [12]. NC cho thấy thời gian bán hủy trung bình của ciprofloxacin ở trẻ em ngắn hơn đáng kể so với người trưởng thành. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh có nồng độ huyết thanh cao hơn do giảm độ thanh thải thận, cuối cùng dẫn đến giảm độ thanh thải huyết tương. Tác động của quá trình trưởng thành đối với nồng độ trong máu của FQ ảnh hưởng trực tiếp đến các chiến lược liều dùng. Nên tăng số lần dùng ciprofloxacin lên 3 lần mỗi ngày để tránh tích lũy thuốc ở trẻ em, trong khi ở trẻ sơ sinh và người lớn nên dùng liều hai lần mỗi ngày [12, 13]. Dữ liệu dược động học ciprofloxacin bổ sung chủ yếu giới hạn ở bệnh nhân xơ nang. Kết quả từ 2 NC lớn ở trẻ em bị xơ nang cho thấy độ thanh thải nhanh hơn đáng kể, đòi hỏi phải sử dụng liều cao hơn hoặc thường xuyên hơn. Cụ thể, các tác giả đã đề xuất rằng liều hàng ngày phải ít nhất là 30 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc 40 mg/kg/ngày đường uống [14].

Dữ liệu liên quan đến dược động học của FQs ở trẻ sơ sinh là ít nhất. Zhao và cộng sự đã thực hiện NC dược động học quần thể đầu tiên về ciprofloxacin ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ <3 tháng tuổi. Một số yếu tố tác động đến dược động học của ciprofloxacin đã được xác

định để, bao gồm tuổi thai khi sinh, tuổi sau sinh, cân nặng hiện tại, creatinine huyết thanh và sử dụng thuốc tăng co bóp. Do giảm độ thanh thải trong dân số này, 7,5 đến 12,5 mg/kg/1 liều mỗi 12 giờ là đủ để đạt được mục tiêu $AUC / MIC > 125$ [15]. Hấp thu và phân bố của Levofloxacin không phụ thuộc vào tuổi, nhưng thời gian bán hủy của thuốc và quá trình thải trừ lại bị ảnh hưởng trực tiếp bởi tuổi. Trẻ em <5 tuổi đào thải levofloxacin nhanh gấp đôi so với người lớn dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong máu đáng kể. Điều này giải thích tại sao trẻ em <5 tuổi cần dùng liều **hai lần mỗi ngày** để đạt được nồng độ, hiệu quả lâm sàng và an toàn của **levofloxacin** tương tự như ở người lớn dùng liều một lần mỗi ngày [11, 16]. Tương tự, trong một NC tiến cứu, trẻ em được điều trị bệnh lao đa kháng thuốc có nồng độ trong huyết thanh thấp hơn mặc dù liều moxifloxacin cao hơn, một lần nữa được cho là do sự gia tăng thải trừ thuốc ở trẻ em [17]. Đánh giá gatifloxacin ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tháng đến 16 tuổi so với người lớn cũng cho thấy tốc độ và mức độ thải trừ cao hơn so với người lớn [18]. Do đó, dựa trên các dữ liệu dược động học ở trẻ em có sẵn liên quan đến FQs làm nổi bật những khác biệt chính so với người lớn liên quan đến quá trình thải trừ và nồng độ thuốc trong máu để tối ưu hóa việc sử dụng FQ ở trẻ em.

Sử dụng lâm sàng FQs trong thực hành nhi khoa

Hiện nay, FQs có một số chỉ định hạn chế được FDA chấp thuận ở trẻ em (Bảng 2).

Ciprofloxacin được chấp thuận để điều trị bệnh than qua đường hô hấp, viêm đường tiết niệu phức tạp và viêm bể thận do *Escherichia coli* ở trẻ em từ 1 đến 17 tuổi, và ciprofloxacin và levofloxacin được chấp thuận cho điều trị qua đường hít tuy nhiên chỉ được hạn chế sử dụng trong số trẻ lớn [19].

Mặc dù chỉ định trong nhi khoa được FDA chấp thuận còn hạn chế, FQs vẫn được sử dụng off label để điều trị nhiều loại bệnh nhiễm trùng ở trẻ em do phổ kháng khuẩn rộng, dung nạp tốt, sinh khả dụng cao và dễ uống. Mục tiêu với FQs thường là *Pseudomonas aeruginosa* và các bệnh nhiễm trùng Gram âm đa kháng thuốc được nhắm khi điều trị bằng đường uống, cụ thể là ciprofloxacin hoặc levofloxacin [20]. Các quần thể đặc biệt, chẳng hạn như trẻ em bị xơ nang, thường bị nhiễm mầm bệnh kháng thuốc mà FQ có thể có hiệu quả. Ngoài ra, ciprofloxacin đã được sử dụng để điều trị viêm dạ dày ruột cấp tính bởi *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *E coli*, và *Campylobacter* spp [21].

Levofloxacin đã được NC ở trẻ em mắc bệnh CAP và được chứng minh là có thể so sánh với các thuốc kháng sinh tiêu chuẩn [22]. Trong

hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm nhi khoa (PIDS) năm 2011 và Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) cho trẻ sơ sinh và trẻ em, levofloxacin được khuyến cáo là một **lựa chọn điều trị thay thế** cho *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Chlamydia pneumoniae*. Đây cũng là lựa chọn điều trị đường uống được ưu thích đối với CAP do *S. pneumoniae* kháng penicillin ở thanh thiếu niên. Ngoài ra, levofloxacin hiện được IDSA khuyến cáo là lựa chọn điều trị viêm mũi họng do vi khuẩn cấp tính ở trẻ em và người lớn có tiền sử mẫn cảm loại I với penicillin và là thuốc hàng hai cho trẻ em có nguy cơ kháng kháng sinh, điều trị ban đầu thất bại hoặc nhiễm trùng nặng phải nhập viện [23]. Levofloxacin cũng có hiệu quả trong điều trị viêm tai giữa tái phát [24]. Tuy nhiên, FQs không được khuyến cáo như thuốc hàng thứ nhất cho các chỉ định này, và được khuyến cáo sử dụng thận trọng và hạn chế cho bệnh nhân không có lựa chọn thay thế.

Các NC gần đây đã đánh giá việc sử dụng FQs để điều trị bệnh lao đa kháng thuốc, nhưng dữ liệu về hiệu quả, dược động học và an toàn của FQ ở trẻ em mắc bệnh lao còn hạn chế, đặc biệt là sử dụng kéo dài [25]. Trong hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2011 về điều trị bệnh lao kháng thuốc, việc sử dụng FQ như levofloxacin, moxifloxacin hoặc gatifloxacin được đưa vào các thuốc điều trị

hàng hai [26]. FQ đường uống đã được đánh giá là một lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân suy giảm bạch cầu trung tính nguy cơ thấp để dự phòng sốt do dễ dàng quản lý, sinh khả dụng cao và phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn Gram âm rộng [27]. Dữ liệu về điều trị dự phòng vi khuẩn ở bệnh nhân ung thư nguy cơ cao bị hạn chế ở trẻ em, nhưng các NC sơ bộ cho thấy nó có thể làm giảm tỷ lệ NK gram âm [28]. Đồng thời, sử dụng dự phòng FQ kéo dài được đề xuất để bao phủ các chủng vi khuẩn kháng thuốc trong quần thể có nguy cơ này.

Do sự thâm nhập hệ thống thần kinh trung ương tuyệt vời của FQs, việc sử dụng chúng để điều trị viêm màng não phế cầu khuẩn là một lĩnh vực NC gần đây. Trovafloxacin, không còn tồn tại, được so sánh với ceftriaxone ở trẻ em bị viêm màng não do vi khuẩn, và không có sự khác biệt về kết quả lâm sàng, di chứng và tỷ lệ tử vong đã được tìm thấy [28]. Điều trị thành công viêm màng não sơ sinh do Enterobacteriaceae kháng kháng sinh đã được chứng minh. Mặc dù có một số tình huống lâm sàng trong đó việc sử dụng FQs đã được chứng minh là có hiệu quả, tuy nhiên không nên sử dụng như là một phác đồ đầu tay và phải theo dõi và hạn chế sử dụng để ngăn ngừa sự xuất hiện của kháng thuốc [29]. Theo một tuyên bố của AAP, việc sử dụng FQs nên được giới hạn trong các chỉ định sau: tiếp xúc đường hô hấp với *Bacillus anthracis* để giảm tỷ lệ mắc hoặc tiến triển

của bệnh; Nhiễm trùng tiết niệu do *P. aeruginosa* hoặc các vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc khác; viêm tai giữa mũ mạn tính hoặc viêm tai ngoài ác tính do *P. aeruginosa* gây ra; viêm xương khớp mãn tính hoặc cấp tính hoặc viêm xương khớp do *P. aeruginosa*; bệnh phổi ở bệnh nhân bị xơ nang có *P. aeruginosa* và có thể được điều trị trong môi trường ICU; nhiễm trùng mycobacterial gây ra bởi các chủng được biết là nhạy cảm với FQs; Nhiễm vi khuẩn gram âm ở người suy giảm miễn dịch trong đó điều trị bằng đường uống được ưu tiên hoặc kháng với các thuốc thay thế; Nhiễm trùng đường tiêu hóa do các loài *Shigella* đa kháng thuốc, các loài *Salmonella*, *Vibrio cholerae* hoặc *Campylobacter jejuni*; nhiễm trùng máu do vi khuẩn hoặc viêm màng não do các sinh vật kháng in vitro với các thuốc được phê duyệt hoặc ở trẻ sơ sinh và trẻ em bị suy giảm miễn dịch khi điều trị bằng đường tiêm với các thuốc kháng sinh thích hợp khác đã thất bại; và nhiễm trùng nghiêm trọng do các mầm bệnh nhạy cảm với FQ ở trẻ em bị dị ứng đe dọa tính mạng với các thuốc thay thế.

Tính an toàn

Mặc dù FQs được kê toa thường xuyên cho các bệnh nhiễm trùng thông thường như nhiễm trùng tiết niệu và viêm phổi ở người lớn, việc sử dụng chúng bị hạn chế trong dân số trẻ em do lo ngại về các tác dụng có hại. Dữ

liệu về an toàn của FQs ở trẻ em vẫn còn hạn chế và những lo ngại về an toàn đã dẫn đến việc chấm dứt các NC nhi khoa trong quá trình phát triển thử nghiệm lâm sàng, **hạn chế sử dụng** do độc tính bằng cách giảm ngày sử dụng và **rút một số FQ khỏi thị trường** Hoa Kỳ (Bảng 3).

Loại và tần suất xuất hiện các phản ứng bất lợi khác nhau giữa các fluoroquinolon khác nhau do sự khác biệt về cấu trúc hóa học của các hợp chất và tương tác cụ thể của chúng với các cơ quan [30]. Tỷ lệ tác dụng phụ liên quan đến FQs cao nhất là 20% tùy thuộc vào thuốc, tác dụng phụ được báo cáo là các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ, buồn nôn, nôn, tiêu chảy) bao gồm viêm đại tràng liên quan đến *C. difficile*, sau đó là phản ứng trên da, dị ứng nghiêm trọng và ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương như chóng mặt, nhức đầu, lo lắng (Bảng 4) [31]. Sự cố đe dọa tính mạng liên quan đến việc sử dụng FQ là **kéo dài khoảng thời gian QT**. Ciprofloxacin có khả năng gây loạn nhịp tim ít hơn khi so sánh với levofloxacin, vì loại thuốc này có tiềm năng gây loạn nhịp tim có liên quan đến việc tăng nguy cơ tử vong do tim mạch ở người lớn tuổi; tuy nhiên, điều này không thấy ở trẻ em [32]. Nguy cơ gây ra xoắn đỉnh là lý do chính khiến một ứng dụng thuốc mới cho grepafloxacin đã được FDA ban hành lệnh rút khỏi thị trường

vào năm 2007. Gần đây, vào tháng 8 năm 2013, FDA yêu cầu nhãn và hướng dẫn thuốc cho tất cả các FQ phải được cập nhật để mô tả rõ hơn về tác dụng phụ nghiêm trọng của **bệnh lý thần kinh ngoại biên**. Đánh giá cơ sở dữ liệu của Hệ thống báo cáo sự cố bất lợi cho thấy bệnh lý thần kinh ngoại biên khởi đầu nhanh chóng và nghiêm trọng và vĩnh viễn. Thật không may, cho đến nay không có bất kỳ công cụ nào để tiên lượng những người có nguy cơ.

Nhạy cảm với ánh sáng cũng đã được báo cáo, và tỷ lệ mắc có liên quan đến cấu trúc FQ. Các thuốc có chứa một nhóm thế halogen ở vị trí số 8, chẳng hạn như sparfloxacin và lomefloxacin, có nhiều khả năng liên quan đến nhiễm độc ánh sáng và bức xạ [33]. Các tác dụng phụ khác được mô tả bao gồm rối loạn chuyển hóa, nhiễm độc thận và gan, hội chứng tan máu và ít gặp hơn đau khớp dẫn đến việc thu hồi temafloxacin [34]. Đã có báo cáo về trường hợp hạ đường huyết và tăng đường huyết khi sử dụng levofloxacin và ciprofloxacin; tuy nhiên, những triệu chứng này thường xảy ra ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân đái tháo đường. Mặc dù không quan sát thấy các tác dụng phụ này ở trẻ em, nhưng nên thận trọng khi sử dụng các thuốc này ở bệnh nhân nhi mắc bệnh tiểu đường.

Bảng 2. Chỉ định lâm sàng của FQs được phép kê toa phổ biến nhất ở trẻ em

Thuốc	Chỉ định FDA chấp thuận ở trẻ em	Chỉ định trong thực hành lâm sàng	Khuyến cáo của AAP
Ciprofloxacin	Bệnh than qua đường hô hấp Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp/ viêm bể thận	NK Salmonella typhi Bệnh lỵ Shigella Bệnh xơ nang trầm trọng do Pseudomonas aeruginosa Sốt và dự phòng giảm bạch cầu trung tính	Tiếp xúc với Bacillus anthracis khí dung Nhiễm trùng niệu do P. aeruginosa hoặc các vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc khác Viêm tai giữa mủ mạn tính hoặc viêm tai ngoài ác tính do P. aeruginosa gây ra
Levofloxacin	Bệnh than qua đường hô hấp	Viêm tai giữa cấp Viêm xoang Viêm phổi Bệnh lao đa kháng thuốc	Viêm xương khớp mãn tính hoặc cấp tính hoặc viêm xương khớp do P. aeruginosa Đợt cấp của bệnh phổi ở bệnh nhân bị xơ nang bị NK P. aeruginosa và có thể được điều trị như bệnh nhân ngoại trú NK mycobacterial gây ra bởi các chủng phân lập nhạy cảm với ánh sáng với FQ
Moxifloxacin	Không được chỉ định	Bệnh lao đa kháng thuốc	Nhiễm vi khuẩn gram âm ở vật chủ bị suy giảm miễn dịch trong đó điều trị bằng miệng là mong muốn hoặc kháng với các thuốc thay thế có mặt Nhiễm trùng đường tiêu hóa do các loài Shigella kháng đa kháng sinh, các loài Salmonella, Vibrio cholerae hoặc Campylobacter jejuni Chứng nhiễm trùng huyết do vi khuẩn hoặc viêm màng não do các sinh vật kháng in vitro với các thuốc được phê duyệt hoặc ở trẻ sơ sinh và trẻ em bị suy giảm miễn dịch khi điều trị bằng đường tiêm với các thuốc kháng sinh thích hợp khác đã thất bại Nhiễm trùng nghiêm trọng do các mầm bệnh nhạy cảm với ánh sáng với FQ ở trẻ em bị dị ứng đe dọa tính mạng với các thuốc thay thế

Bảng 3. Thu hồi FQs tại thị trường Mỹ

Thuốc	Năm bị thu hồi	Lý do bị thu hồi
Temafloxacin	1992	Hạ đường huyết ở bệnh nhân cao tuổi, ảnh hưởng đến hệ thống đa cơ quan đặc trưng bởi thiếu máu tán huyết, thường liên quan đến suy thận, xét nghiệm gan bất thường và rối loạn đông máu
Trovafloxacin	1999	Tổn thương gan cấp
Gatifloxacin	2006	Rối loạn đường huyết
Grepafoxacin	2007	Kéo dài khoảng QT, nguy cơ gây xoắn đỉnh

Bảng 4. Hồ sơ độc tính của FQs

<p>Tác dụng tiêu hóa (ví dụ, buồn nôn, nôn, tiêu chảy)^a</p> <p>Nhiễm độc gan</p> <p>Phản ứng da</p> <p>Tác dụng hệ thần kinh trung ương (ví dụ, chóng mặt, nhức đầu, lo lắng)</p> <p>Bệnh thận</p> <p>Độc tính ở mắt</p> <p>Ảnh hưởng tim mạch (ví dụ, kéo dài QT)</p> <p>Tác dụng phụ chuyển hóa và dinh dưỡng</p> <p>Độc tính quang</p> <p>Bệnh khớp</p> <p>Viêm gân Achilles và vỡ</p> <p>Bệnh lý thần kinh</p> <p>Sự trầm trọng của bệnh nhược cơ</p>
<p>tác dụng phụ thường gặp với tỷ lệ mắc dao động từ 1% đến 2,5%. Dữ liệu không cụ thể cho trẻ em</p>

Bảng 5. Các NC với dữ liệu kết quả về các sự cố cơ xương khớp liên quan đến FQ ở trẻ sơ sinh

Tác giả	Thiết kế NC	Số bn sử dụng FQ/tổng	Tuổi	Chỉ định FQ	Loại FQ	Thời gian sử dụng FQ	Thời gian theo dõi	Mô tả tác dụng phụ
Lumbiganon 1991 [35]	Theo dõi mô tả	11	>26 tuần	NKBV do Klebsiella	Ciprofloxacin	10 - 20 ngày	12 - 23 tháng	Tăng trưởng và phát triển bình thường. Không có rối loạn chức năng xương hoặc bất thường khớp. Sự đổi màu răng xanh đã được ghi nhận ở hai bệnh nhân
Martell 1996 [36]	NC tiến cứu	7/21	Trung bình 32 tuần	Shock NK	Ciprofloxacin, Pefloxacin	10 ngày	42 tháng	Không có di chứng xương khớp hoặc biến dạng khớp. Không có suy giảm tăng trưởng
Gurpinar 1997 [37]	Khảo sát so sánh dọc	9/27	35 tuần	Shock NK	Ciprofloxacin	10 ngày	42 tháng	Không có di chứng xương khớp hoặc biến dạng khớp. Không có suy giảm tăng trưởng được ghi nhận với điều trị bằng FQ
Belet 2004[38]	NC tiến cứu	30	25-38 tuần	NKBV trực khuẩn mủ xanh	Ciprofloxacin	8-14 ngày	1 tuần sau ra viện	Không có bằng chứng về tác dụng trên khớp
Chaudhari 2004	NC bệnh chứng tiến cứu	30/60	33 tuần	NK máu sơ sinh	Ciprofloxacin	14 ngày	6 tháng	Không có ảnh hưởng đến sự phát triển của sụn hoặc khớp được xác nhận bằng siêu âm.
Drossou-Agakidou 2004[39]	NC tiến cứu	77/160	25-40 tuần	Shock NK	Ciprofloxacin	14 tuần	12 tháng	Không có bằng chứng về tổn thương khớp hoặc suy giảm tăng trưởng
Ahmed 2006[40]	NC tiến cứu	48/114	<33 tuần	Shock NK	Ciprofloxacin	15 ± 10 ngày	24 ± 18 tháng	Không có bằng chứng về độc tính cấp tính hoặc cận lâm sàng. Tăng trưởng và phát triển là bình thường
Dutta 2006[41]	NC hồi cứu	61/205	<37 tuần	NK sơ sinh	Ciprofloxacin	>3 ngày	12 tháng	Tăng trưởng và phát triển là bình thường
Kaguelidou 2011[42]	Tổng quan tài liệu	451/1256	< 4 tuần	NK sơ sinh	Ciprofloxacin	5 - 75 ngày	1 tuần - 36 tháng	Không có tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm cả độc tính khớp

Lo lắng về tính an toàn ở trẻ em

Bệnh khớp

Ngay sau khi ra đời axit nalidixic, mối lo ngại về việc sử dụng FQ ở trẻ em đã được nêu ra do lo ngại về độc tính của thuốc liên quan đến tuổi bắt nguồn từ độc tính trên sụn ở các khớp chịu trọng lượng của động vật chưa trưởng thành trong các thí nghiệm trên động vật tiền lâm sàng. Dựa trên những phát hiện này, FDA đã không chấp thuận cho việc sử dụng FQs trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy nhiên, vào năm 1989, FDA đã cấp phép thực hiện các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của ciprofloxacin ở bệnh nhân xơ nang và bệnh nhân bạch cầu trung tính ác tính trải qua hóa trị liệu do nhu cầu điều trị của FQs trong những quần thể cụ thể có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc cao nhất. Nguy cơ thực sự trong bệnh viêm khớp do FQ ở trẻ em đã được đánh giá trong nhiều NC. Mặc dù các sự cố về cơ xương khớp chiếm nhỏ hơn 2% các tác dụng phụ của FQ được báo cáo, vẫn còn những lo ngại về lâm sàng khi kê đơn thuốc FQ cho trẻ em [43]. Các phần sau đây cung cấp một đánh giá toàn diện về dữ liệu nhi khoa đánh giá về độ an toàn trên cơ xương khớp với FQs.

Năm 1962, báo cáo đầu tiên của con người về bệnh khớp ở một đứa trẻ bị đau cổ tay trong khi điều trị bằng axit nalidixic trong điều trị NK tiết niệu [44]. Tám năm sau khi axit nalidixic được FDA chấp thuận ở trẻ em để điều trị NK tiết niệu, năm 1964, một báo cáo khác về một phụ nữ 22 tuổi bị viêm đa khớp nghiêm trọng trong quá trình sử dụng axit nalidixic đã được mô tả [45]. Những quan sát lâm sàng này, bao gồm khoảng một chục trường hợp đau khớp và viêm khớp được nhà sản xuất ghi lại, đã thúc đẩy NC thêm ở động vật thí nghiệm. Đồng thời, một số nhà NC đã thực hiện hồi cứu các NC đối chứng để đánh giá sự hiện diện của độc tính sụn ở bệnh nhân nhi được điều trị bằng axit nalidixic. Mặc dù đã đánh giá kỹ lưỡng các vấn đề liên quan đến tăng trưởng và các triệu chứng lâm sàng về độc tính khớp, không có sự khác biệt nào được phát hiện trong các đường cong tăng trưởng và các phát hiện khớp chức năng và X quang khi so sánh với các trường hợp kiểm soát. Tất cả các NC đều kết luận rằng **axit nalidixic không gây ra bệnh khớp ở trẻ em [46]**. Nhiều NC bổ sung đã được thực hiện để đánh giá sự an toàn của FQs để xác định tỷ lệ thực sự mắc bệnh cơ xương khớp ở trẻ em. Nhiều NC ban đầu được thực hiện bằng cách sử

dụng các quần thể trong đó FQs ban đầu được chấp thuận ở bệnh nhân xơ nang. Đánh giá hồi cứu và tiến cứu của việc sử dụng ciprofloxacin trong điều trị nhiễm trùng phế quản cấp tính ở bệnh nhân bị xơ nang không chứng minh được sự gia tăng của các biến cố cơ xương khớp. Việc sử dụng MRI hoặc X quang đơn giản đã xác nhận việc không phát hiện được biến chứng trên khớp [47]. Các NC lớn hơn cho thấy tỷ lệ mắc bệnh đau khớp thấp ở trẻ em (1,5- 1,8%). Đau khớp nói chung là nhẹ đến trung bình ở mức độ nghiêm trọng, tự khỏi và thường xảy ra ở bệnh nhân bị xơ nang [31]. Tuy nhiên, rất khó để đánh giá nguyên nhân thực sự của những tác động này ở bệnh nhân bị xơ nang, vì sự hiện diện của bệnh khớp cũng có thể là biến chứng thứ phát trong quá trình bệnh tiềm ẩn của họ.

Đánh giá tài liệu toàn diện về trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng ciprofloxacin xác nhận tỷ lệ thấp các sự kiện cơ xương khớp trong dân số nhi. Burkhardt và cộng sự. đã tiến hành đánh giá toàn diện 31 báo cáo trước đây trên hơn 7000 trẻ em và thanh thiếu niên đã nhận được ciprofloxacin, axit nalidixic hoặc ofloxacin và không tìm thấy bằng chứng nào về bệnh khớp do quinolone

[48]. 105 NC bao gồm 16.184 bệnh nhân đã được sử dụng ciprofloxacin. Đau khớp là khiếu nại về cơ xương khớp phổ biến nhất ở bệnh nhân từ 7 tháng đến 17 tuổi, chiếm 50% trong tất cả các sự kiện cơ xương khớp. Tất cả các trường hợp bệnh khớp được giải quyết hoặc cải thiện khi tiếp tục dùng thuốc, ngừng thuốc, sử dụng thuốc giảm đau, giảm liều hoặc kết hợp các biện pháp can thiệp này [43].

Ciprofloxacin cũng đã được sử dụng ở trẻ sơ sinh trên cơ sở sử dụng hạn chế như một loại thuốc “cứu mạng” để điều trị các mầm bệnh đa kháng thuốc (Bảng 5). Kaguelidou và cộng sự đã tiến hành một NC tổng quan hệ thống tất cả các tài liệu đánh giá hiệu quả, an toàn và dược động học của ciprofloxacin ở trẻ sơ sinh. Tổng cộng, 32 NC đáp ứng các tiêu chí được đưa vào, 5 NC đoàn hệ, 308 bệnh nhân được chỉ định ciprofloxacin và 692 bệnh nhân được sử dụng làm đối chứng nếu được điều trị bằng kháng sinh thay thế hoặc không điều trị bằng kháng sinh. 143 trẻ được điều trị bằng ciprofloxacin được xác định thông qua 27 báo cáo ca bệnh. Kết quả là: **Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào** được báo cáo trong quá trình điều trị hoặc theo dõi ở một trong hai nhóm. Tác dụng ngắn hạn và dài

hạn của ciprofloxacin đối với tổn thương và sự phát triển của sụn không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm [42]. Ngược lại, một NC đoàn hệ so sánh đa trung tâm đã đánh giá sự an toàn của FQs trong điều trị nhiều loại bệnh nhiễm trùng ở trẻ em. Bệnh nhân dưới 19 tuổi được so sánh với 249 bệnh nhân đối chứng. Các sự cố liên quan đến cơ xương khớp xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm FQ so với nhóm đối chứng (3,8% so với 0,4%). Các sự cố phổ biến hơn với pefloxacin (18,2%) so với ciprofloxacin (3,3%); tuy nhiên, không có tổn thương cơ xương khớp nghiêm trọng hoặc kéo dài nào được quan sát. Bradley và cộng sự đã điều tra sự an toàn của levofloxacin ở trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên với bệnh viêm mũi hoặc viêm tai giữa tái phát hoặc dai dẳng. Các tác giả đã tìm thấy sự gia tăng nhẹ về tỷ lệ rối loạn cơ xương khớp ở nhóm levofloxacin ($n = 1534$) so với nhóm so sánh ($n = 989$) (1,6% so với 0,7%, $P = 0.046$) [49]. Noel cộng sự đã đánh giá sự an toàn và khả năng dung nạp liệu pháp levofloxacin ở trẻ em được điều trị CAP và viêm tai giữa tái phát và/hoặc viêm tai giữa từ 3 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm lớn. Bệnh nhân từ 6 tháng đến 16 tuổi được chọn ngẫu nhiên để nhận levofloxacin ($n = 1340$) hoặc kháng sinh không phải là FQ ($n = 893$).

Tổng cộng có 2233 trẻ em được đưa vào thử nghiệm giám sát dài hạn trong 1 năm. NC đã phân loại các tác động cơ xương khớp thành 4 loại được xác định trước: đau khớp, viêm khớp, viêm gân và bất thường dáng đi. Trong quá trình điều trị hoặc trong tháng đầu tiên sau trị liệu, **không thấy sự khác biệt về tỷ lệ mắc và đặc điểm của các tác dụng phụ** giữa các nhóm. Tỷ lệ mắc trên 1 rối loạn cơ xương khớp lớn hơn về mặt thống kê ở nhóm levofloxacin so với nhóm không phải là FQ sau 2 tháng (2.1% so với 0.9%, $P = .038$) và sau 12 tháng (3.4% so với 1.8%, $P = .025$). Phần lớn các sự kiện được báo cáo ở cả hai nhóm là đau khớp ở các khớp chịu trọng lực của cơ thể [50]. Để đánh giá thêm về tác dụng lâu dài của việc sử dụng FQ, Bradley và cộng sự đã thu thập 207 trẻ em nhằm xem xét tác dụng phụ về cơ xương khớp hoặc tăng nguy cơ độc tính từ NC trước đây trong một NC an toàn quan sát dài hạn thêm 4 năm nữa. Giữa năm thứ 2 và thứ 5 của quá trình theo dõi, mỗi trường hợp đều trải qua một sự cố cơ xương khớp có thể liên quan đến thuốc, nhưng không có trường hợp nào được xác định vào cuối giai đoạn 5 năm. Ngoài ra, **không có trẻ em có bất thường về tăng trưởng** [51]. Một vài trường hợp sử dụng moxifloxacin kết hợp với các thuốc kháng

sinh khác để điều trị kéo dài bệnh lao đa kháng thuốc với liều 10 mg/kg không gặp phải bất kỳ phản ứng bất lợi nào. Một trường hợp viêm khớp duy nhất liên quan đến mắt cá chân đã được báo cáo sau 3 tháng điều trị moxifloxacin. Các triệu chứng được biến mất một cách tự nhiên sau khi ngừng sử dụng moxifloxacin. 85,86 Ngược lại, một báo cáo trường hợp của một cậu bé 12 tuổi ở Venezuela bị viêm đa khớp hai bên nghiêm trọng sau khi bị kê đơn sai 2 g/ngày (50 mg / [kg · ngày]) moxifloxacin. Cả hai đầu gối đều có những đợt tràn dịch lớn, sưng, và MRI cho thấy tràn dịch khớp gối. Bệnh nhân đã được sử dụng chống viêm steroid trong giai đoạn cấp tính, và theo dõi hàng tháng trong 12 tháng không cho thấy bất kỳ di chứng hoặc suy giảm chức năng nào của khớp bị viêm [52]. Tương tự như vậy với gatifloxacin, có dữ liệu hạn chế để đánh giá tỷ lệ mắc các bệnh về cơ xương khớp ở trẻ em. Một NC duy nhất trên 867 bệnh nhân từ 6 tháng đến 7 năm bị viêm tai giữa tái phát cho thấy tỷ lệ mắc bệnh khớp tương tự ở nhóm gatifloxacin (1,5%) so với trẻ em được điều trị bằng amoxicillin/axit clavulanic (1,3%). Dữ liệu theo dõi an toàn bổ sung được thu thập cho 671 trẻ được điều trị bằng gatifloxacin và không có bằng chứng nào

về bệnh khớp được ghi nhận sau 1 năm kể từ khi kết thúc trị liệu [53].

Viêm gân và đứt gân

Sự xuất hiện của bệnh viêm gân và đứt gân liên quan đến FQs là tối thiểu ở người lớn và về cơ bản là không đáng kể ở trẻ em. Báo cáo tài liệu đầu tiên về bệnh viêm gân xuất hiện vào năm 1983 và các báo cáo về đứt gân tiếp theo vào năm 1988, 2008, FDA đã đưa ra một cảnh báo hộp đen liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh viêm gân và đứt gân với FQs. Bệnh viêm gân thường liên quan đến gân Achilles nhưng cũng đã được báo cáo ở gân vai, tay, bắp tay và ngón tay cái. Những người có nguy cơ cao nhất là những người trên 60 tuổi, người được ghép tạng và những người đang điều trị đồng thời chống viêm steroid [54]. Vận động viên là một nhóm có nguy cơ mắc các rối loạn gân liên quan đến FQ. Hướng dẫn đề xuất các vận động viên nên tránh sử dụng kháng sinh FQ nếu có sẵn thuốc thay thế. Nếu một được sử dụng, các vận động viên và nhân viên thể thao nên được thông báo về những rủi ro tiềm ẩn, và không nên dùng đồng thời corticosteroid. Giảm các hoạt động và khối lượng đào tạo nên được xem xét, và các hoạt động đào tạo nên được chấm dứt nếu người bệnh

có triệu chứng. Sau khi kết thúc điều trị, nếu vận động viên không có triệu chứng, thì nên bắt đầu dần dần trở lại hoạt động đầy đủ với sự theo dõi chặt chẽ các triệu chứng cơ xương khớp trong tối thiểu 6 tháng [55]. Cho đến nay, không có báo cáo nào về đứt gân Achilles ở trẻ em sau tiếp xúc với FQ.

Tác động của việc sử dụng FQ đối với tình trạng kháng vi khuẩn

Việc sử dụng FQs tăng dần theo thời gian đã được chứng minh là có liên quan đến sự xuất hiện của **tình trạng kháng kháng sinh** và giảm hiệu quả điều trị nhiều bệnh nhiễm trùng ở cả người lớn và trẻ em. Kháng với FQs có thể có được thông qua 2 cơ chế chính. Đột biến nhiễm sắc thể tự phát trong các gen mã hóa DNA gyrase và topoisomerase IV có thể ngăn chặn sự gắn kết của quinolone với enzyme đích. Bơm cũng có thể ngăn chặn quinolone liên kết nội bào bằng cách thay đổi tính thấm của màng tế bào. Nhiều NC giám sát đã báo cáo tình trạng kháng FQ ở các chủng *S pneumoniae* và *E coli* phân lập chủ yếu ở bệnh nhân người lớn bị nhiễm trùng đường hô hấp [56]. Kháng với các mầm bệnh khác bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* và *Streptococcus*

pyogenes cũng đã được xác định là mối đe dọa y tế toàn cầu [57]. Sau khi được đưa vào thị trường Mỹ vào những năm 1980, FQs trở thành kháng sinh hàng đầu được kê đơn cho bệnh nhân người lớn ngoại trú vào năm 2002, với 22 triệu lượt khám. Ngược lại, chỉ có 520.000 đơn thuốc được viết cho trẻ em dưới 18 tuổi vào năm 2002 và chỉ có 3% đơn thuốc ở trẻ em trên 6 tuổi [20]. FQs là nhóm kháng sinh được kê toa ít thường xuyên nhất cho bệnh nhân nhi, chiếm ít hơn 2% tổng số kháng sinh được kê đơn trong phòng cấp cứu. Mối lo ngại về an toàn và nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến sử dụng FQ ở trẻ em có khả năng hạn chế sử dụng chung các loại thuốc này trong nhi khoa. Một nguy cơ tiềm ẩn lớn hơn là việc lạm dụng hoặc sử dụng FQs quá mức sẽ tiếp tục thúc đẩy sự phát triển của tình trạng kháng thuốc. Do đó, mối đe dọa trong tương lai của việc kháng kháng sinh tiếp tục có khả năng lớn hơn mối quan tâm hiện tại của các tác dụng phụ của thuốc liên quan đến FQ. Vì FQs vẫn là một lựa chọn hấp dẫn, việc sử dụng và kháng thuốc sẽ tiếp tục tăng.

So với người lớn, sức đề kháng toàn cầu ít nghiêm trọng hơn ở trẻ em. Tuy nhiên, trẻ em thường bị NK mũi họng do phế cầu với

mật độ cao làm tăng nguy cơ kháng thuốc. Các báo cáo gần đây nhất của Trung tâm giám sát phòng chống dịch bệnh đã không báo cáo bất kỳ trường hợp kháng levofloxacin nào đối với bệnh phế cầu khuẩn ở trẻ dưới 2 tuổi từ năm 1999 đến năm 2004. Một NC bổ sung đánh giá việc sử dụng levofloxacin trong điều trị viêm tai giữa cấp tính ở trẻ em bị NK phế cầu khuẩn dai dẳng không ghi nhận sự phát triển của kháng thuốc sau điều trị [58].

Trong bối cảnh nhiễm vi khuẩn Gram âm, một NC đối chứng chỉ tìm thấy 8 (2,9%) trong số 271 mẫu máu dương tính với các chủng E coli và Klebsiella ở trẻ em nhập viện có khả năng kháng FQs [59]. Sử dụng dữ liệu có sẵn từ 3 bệnh nhi lớn, nhóm tác giả đã ghi nhận tình trạng kháng ciprofloxacin đối với E coli dao động từ 4% đến 7% trong năm 2010, ổn định trong 3 năm qua. Rose và cộng sự đã thực hiện một NC để đánh giá mối tương quan giữa việc sử dụng FQs, được đo bằng liều dùng và ngày điều trị và kháng với FQs ở trẻ em. Từ năm 2001 đến năm 2009, độ nhạy cảm của trực khuẩn Gram âm với ciprofloxacin và levofloxacin giảm lần lượt từ 96,1% và 96,6% xuống 93,4% và 95,9% ($P = 0,016$). Việc sử dụng FQs ngày càng tăng có liên quan đến việc giảm hiệu quả của

ciprofloxacin và levofloxacin chống lại nhiễm trùng Gram âm ở trẻ em, nhưng độ nhạy cảm chung vẫn ở mức trên 90% [60]. Ngoại trừ trẻ em bị xơ nang, sức đề kháng tổng thể ở các sinh vật gram âm ở trẻ em là dưới 5% [61]. Để giảm thiểu sự xuất hiện nhanh chóng của các sinh vật đa kháng, điều cần thiết là phải bảo tồn nhóm FQ, đặc biệt là trong hoàn cảnh quá trình phát triển các kháng sinh mới giảm dần. Thật không may, đồng thời với sự gia tăng sử dụng quinolone, vi khuẩn đã phát triển một số cơ chế kháng thuốc, làm nổi bật tầm quan trọng của sự cần thiết phải xem xét kỹ lưỡng hơn về việc kê đơn thuốc FQ. Các chương trình quản lý kháng sinh có thể cung cấp hướng dẫn về kê đơn thuốc kháng sinh thích hợp để tối ưu hóa việc sử dụng, giảm áp lực sinh chủng kháng thuốc và cải thiện kết quả lâm sàng trên bệnh nhân. Ở người trưởng thành, những thực hành này đã được chứng minh là có hiệu quả giảm 30% việc kê đơn thuốc FQ theo kinh nghiệm nội trú, cải thiện độ nhạy cảm đối với tất cả các loại kháng sinh chống trực khuẩn mủ xanh 10% và giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng do trực khuẩn mủ xanh. Do đó, việc kết hợp các hoạt động quản lý là rất quan trọng để giảm thiểu việc lạm dụng FQs giảm sự phát triển của mầm bệnh kháng

thuốc và duy trì hiệu quả của các chỉ định hạn chế hiện nay.

Kết luận

Mặc dù FQ có rất nhiều ưu điểm về dược động học - dược lực học trong điều trị nhiễm trùng đa kháng thuốc, các nhà nhi khoa còn nghi ngờ về việc sử dụng FQ ở trẻ em do phát hiện bệnh khớp ở thí nghiệm động vật chưa thành niên. Cho đến nay, phần lớn các dữ liệu đã không chứng minh được di chứng cơ xương khớp đáng kể liên quan đến việc sử dụng FQ ở trẻ sơ sinh, trẻ sơ sinh và trẻ em. Thông thường, các tác dụng phụ về cơ

xương khớp được quan sát thấy ở trẻ em là đau khớp thoáng qua và tự khỏi sau khi ngừng điều trị. Hiện nay, cũng không có dữ liệu chứng minh bệnh viêm gân hoặc đứt gân xảy ra ở trẻ em. Mối quan tâm lớn hơn là tăng nguy cơ xuất hiện tình trạng kháng kháng sinh ở vi khuẩn đối với FQ khi sử dụng quá mức và/hoặc không cần thiết, chủ yếu ở người trưởng thành. Vì vậy, điều tối quan trọng là tối ưu hóa việc sử dụng FQ ở cả trẻ em và người lớn khi được chỉ định và thực hiện các chiến lược quản lý kháng sinh để hạn chế sử dụng FQ khi không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother*. 2015;27(5):257-65.
2. Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious D, American Academy of P. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2011;128(4):e1034-45.
3. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(1):57-9.
4. Sabharwal V, Marchant CD. Fluoroquinolone use in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):257-8.
5. Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):33-9.
6. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-81.
7. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA*. 1998;279(2):125-9.
8. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(3):483-90.

9. Rajagopalan P, Gastonguay MR. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(7):698-710.
10. Zhanell GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(5):459-63.
11. Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA, Jr., et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):153-60.
12. Peltola H, Vaarala M, Renkonen OV, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(5):1086-90.
13. Lipman J, Gous AG, Mathivha LR, Tshukutsoane S, Scribante J, Hon H, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? *Intensive Care Med.* 2002;28(4):493-500.
14. Rubio TT, Miles MV, Lettieri JT, Kuhn RJ, Echols RM, Church DA. Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):112-7; discussion 23-6.
15. Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T, Mahoney S, Paulus S, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in neonates and young infants less than three months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6572-80.
16. Thee S, Garcia-Prats AJ, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, Norman J, et al. Pharmacokinetics of ofloxacin and levofloxacin for prevention and treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2948-51.
17. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(4):549-56.
18. Capparelli EV, Reed MD, Bradley JS, Kearns GL, Jacobs RF, Damle BD, et al. Pharmacokinetics of gatifloxacin in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1106-12.
19. Moxifloxacin drug insert. http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/1999/210851bl.pdf. [
20. Committee on Infectious D. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2006;118(3):1287-92.
21. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(11):1060-7.
22. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Saez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(10):868-78.
23. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
24. Noel GJ, Blumer JL, Pichichero ME, Hedrick JA, Schwartz RH, Balis DA, et al. A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(6):483-9.

25. Ciprofloxacin package insert. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019537s073,020780s030lbl.pdf. [
26. Organization. WH. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. .
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/978924150158_3_eng.pdf. Accessed October 28, 2018.
27. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e94-8.
28. Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1138-42.
29. Krcmery V, Jr., Filka J, Uher J, Kurak H, Sagat T, Tuharsky J, et al. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;35(1):75-80.
30. Grady RW. Systemic quinolone antibiotics in children: a review of the use and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):623-30.
31. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(1):127-9; discussion 60-2.
32. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Treluyer JM, Gendrel D, Breart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e714-9.
33. Alghasham AA, Nahata MC. Clinical use of fluoroquinolones in children. *Ann Pharmacother*. 2000;34(3):347-59; quiz 413-4.
34. Melhus A. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(2):299-309.
35. Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranee T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(8):619-20.
36. Martell M, de Ben S, Weinberger M, Beltrami G. Growth and development in preterm infants receiving fluoroquinolones. *J Perinat Med*. 1996;24(3):287-91.
37. Gurpinar AN, Balkan E, Kilic N, Kiristioglu I, Dogruyol H. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res*. 1997;25(5):302-6.
38. Belet N, Haciomeroglu P, Kucukoduk S. Ciprofloxacin treatment in newborns with multi-drug-resistant nosocomial *Pseudomonas* infections. *Biol Neonate*. 2004;85(4):263-8.
39. Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliousska P, Agakidis C, Nikolaidis N, Sarafidis K, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):346-9.
40. Ahmed AS, Khan NZ, Saha SK, Chowdhury MA, Muslima H, Law P, et al. Ciprofloxacin treatment in preterm neonates in Bangladesh: lack of effects on growth and development. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1137-41.
41. Dutta S, Chowdhary G, Kumar P, Mukhopadhyay K, Narang A. Ciprofloxacin administration to very low birth weight babies has no effect on linear growth in infancy. *J Trop Pediatr*. 2006;52(2):103-6.
42. Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):e29-37.

43. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):874-80.
44. McDonald DF, Short HB. Usefulness of Nalidixic Acid in Treatment of Urinary Infection. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1964;10:628-31.
45. Bailey RR, Natale R, Linton AL. Nalidixic acid arthralgia. *Can Med Assoc J*. 1972;107(7):604 passim.
46. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 5:S1113-6.
47. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):341-6.
48. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1196-204.
49. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
50. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):879-91.
51. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014;134(1):e146-53.
52. Torres JR, Bajares A. Severe acute polyarthritis in a child after high doses of moxifloxacin. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7):582-4.
53. Pichichero ME, Arguedas A, Dagan R, Sher L, Saez-Llorens X, Hamed K, et al. Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):470-8.
54. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1404-10.
55. Hall MM, Finnoff JT, Smith J. Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population. *PM R*. 2011;3(2):132-42.
56. Ena J, Lopez-Perezagua MM, Martinez-Peinado C, Cia-Barrio MA, Ruiz-Lopez I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30(2):103-7.
57. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):923-9.
58. Davies TA, Leibovitz E, Noel GJ, McNeeley DF, Bush K, Dagan R. Characterization and dynamics of middle ear fluid and nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from 12 children treated with levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(1):378-81.
59. Kim JY, Lautenbach E, Chu J, Goyal M, Nachamkin I, McGowan K, et al. Fluoroquinolone resistance in pediatric bloodstream infections because of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Am J Infect Control*. 2008;36(1):70-3.

60. Rose L, Coulter MM, Chan S, Hossain J, Di Pentima MC. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):e158-61.
61. Fedler KA, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Activity of gatifloxacin tested against isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55(2):157-64.

DỰ PHÒNG KHÁNG SINH TRONG PHẪU THUẬT

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thành Nam¹

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

Điều trị dự phòng kháng sinh trong phẫu thuật đề cập đến việc sử dụng kháng sinh để phòng ngừa nhiễm trùng tại chỗ phẫu thuật [1], và không bao gồm khử trùng trước phẫu thuật hoặc điều trị nhiễm trùng đã được xác định. Đây là chỉ định phổ biến nhất cho việc sử dụng thuốc kháng sinh trong các bệnh viện tại Úc. Tuy nhiên, 40% đơn thuốc được phát hiện là không phù hợp trong Khảo sát kê đơn thuốc kháng sinh của quốc gia năm 2015, phân tích 22 021 đơn thuốc từ 281 bệnh viện[2]. Sử dụng không phù hợp, chẳng hạn như điều trị dự phòng kéo dài (ví dụ 5 ngày sử dụng cefalexin khi xuất viện), góp phần gánh nặng chung của việc sử dụng kháng sinh trong cộng đồng và khiến bệnh nhân gặp phải các phản ứng bất lợi và nhiễm trùng *Clostridium difficile*. Việc kê đơn điều trị dự phòng xảy ra trong chăm sóc ban đầu và cấp cứu. Tuy nhiên, dữ liệu hiện tại về mức độ kê đơn trong chăm sóc ban đầu còn thiếu.

Quản lý sử dụng kháng sinh

Quản lý thuốc kháng sinh được định nghĩa là các biện pháp phối hợp được thiết kế để thúc đẩy và tăng cường sử dụng thuốc kháng sinh thích hợp [2], và được coi là một chiến lược quan trọng để bảo tồn hiệu quả của kháng sinh. Từ năm 2011, đây là một trong những tiêu chí bắt buộc để được công nhận tại bệnh viện [3]. Điều trị dự phòng bằng thuốc kháng sinh thích hợp là một phần của Tiêu chuẩn Chăm sóc Lâm sàng Kháng sinh Quốc gia, được ban hành năm 2014 [4]. Tiêu chuẩn này được phát triển dành cho bệnh nhân và bác sĩ kê đơn. Giám sát việc sử dụng

và kháng thuốc kháng sinh là một yêu cầu của Tiêu chuẩn Chất lượng và An toàn Quốc gia về Dịch vụ Y tế [5]. Sự cải thiện đáng kể trong việc kê đơn thuốc (có khả năng là do các chương trình quản lý thuốc kháng sinh) trong các bệnh viện đã được quan sát bằng các công cụ kiểm toán như: Khảo sát kê đơn thuốc kháng sinh quốc gia, tỷ lệ đơn thuốc dự phòng phẫu thuật kéo dài hơn 24 giờ. Khảo sát kê đơn thuốc kháng sinh quốc gia phẫu thuật năm 2016 chỉ tập trung vào kê đơn dự phòng phẫu thuật[6]. Kết quả của nghiên cứu đã nêu bật những lo ngại về việc kê đơn trước và sau phẫu thuật

không phù hợp (lần lượt là 43,4% và 46,5%) tại các bệnh viện ở Úc. Dự phòng kháng sinh trong phẫu thuật được định nghĩa là sử dụng bất kỳ loại thuốc kháng sinh nào được kê đơn ngay trước hoặc trong khi phẫu thuật, trong khi kê đơn sau phẫu thuật đề cập đến thuốc kháng sinh được kê sau phẫu thuật. Khi có hướng dẫn, 41% đơn kê phù hợp (dự phòng trước và trong) và 62% điều trị dự phòng sau phẫu thuật là không phù hợp với hướng dẫn

Nguyên lý sử dụng kháng sinh trong phẫu thuật

Nguyên lý chung

Điều trị dự phòng bằng kháng sinh nên được xem xét khi có chỉ định rõ ràng dựa vào nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật hoặc nếu nhiễm trùng hậu phẫu sẽ có hậu quả nghiêm trọng. Phác đồ điều trị dự phòng bằng kháng sinh được khuyến nghị cho các phẫu thuật cụ thể, cùng với các lựa chọn thay thế cho bệnh nhân có nguy cơ

Xem xét các yếu tố nguy cơ cá nhân cho mỗi bệnh nhân - cần điều trị dự phòng, lựa chọn thuốc hoặc liều có thể thay đổi (ví dụ: tình trạng ức chế miễn dịch, sự tồn tại của chi giả, dị ứng, béo phì, suy dinh dưỡng, tiểu đường, nhiễm trùng tại một vị trí khác, bệnh lý có sẵn hoặc ung thư ác tính).

Nhiễm trùng có sẵn tại nơi phẫu thuật (đã biết hoặc nghi ngờ) - nếu có, sử dụng chế độ điều trị thích hợp thay vì chế độ điều trị dự phòng cho thủ thuật. Liều dùng nên được thiết kế để cho phép nhắc lại liều ngay trước khi tiến hành phẫu thuật.

Đường dùng

- Tiêm tĩnh mạch - nên được bắt đầu ≤ 60 phút trước khi rạch da (tối ưu 15-30 phút). Dùng thuốc sau phẫu thuật hoặc muộn hơn 60 phút trước khi rạch làm giảm hiệu quả của thuốc
- Truyền tĩnh mạch - nên được bắt đầu 30-60 phút trước khi rạch da (ví dụ: metronidazole).

Nguy cơ MRSA : Nguy cơ MRSA được xác định là tiền sử hoặc nhiễm khuẩn MRSA, HOẶC bệnh nhân nội trú của bệnh viện hoặc đơn vị có nguy cơ cao (trong đó MRSA phổ biến) trong hơn 5 ngày qua; thêm vancomycin.

Sử dụng Vancomycin: cho vancomycin 1g (1,5g cho bệnh nhân > 80kg trọng lượng cơ thể thực tế) bằng cách truyền tĩnh mạch bắt đầu 30-120 phút trước khi rạch da và với tốc độ khuyến nghị là 1g mỗi giờ (1,5g trong 90 phút). Lưu ý: truyền dịch có thể được kết thúc sau khi rạch da

Sử dụng Clindamycin: Cho clindamycin 600mg (trẻ em: 15mg/kg tối đa 600mg)

bằng cách truyền tĩnh mạch trong ít nhất 20 phút ngay trước khi làm phẫu thuật. Lặp lại sau 4 giờ trong khi làm phẫu thuật cho các phẫu thuật kéo dài

Sử dụng Gentamicin: Liều lượng nên dựa trên trọng lượng cơ thể lý tưởng, với điều kiện trọng lượng cơ thể lý tưởng thấp hơn trọng lượng cơ thể thực tế.

Lặp lại liều: Một liều trước phẫu thuật là đủ cho hầu hết các phẫu thuật; tuy nhiên, nên dùng liều lặp lại trong phẫu thuật cho phẫu thuật kéo dài (> 4 giờ kể từ khi dùng liều trước phẫu thuật đầu tiên) khi sử dụng thuốc có tác dụng ngắn (ví dụ: cefazolin); hoặc nếu mất máu lớn xảy ra, sau khi hồi sức truyền dịch

Hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong phẫu thuật

Vị trí	Vi khuẩn	Loại phẫu thuật	Dự phòng phẫu thuật	Dự phòng thay thế	Thời gian
Ngực, thoát vị	* Staph. Aureus * Streptococcus sp * Nếu da ẩm, trực khuẩn gram(-) hiếu khí	Cắt tạo hình vùng thoát vị phẫu thuật ngực	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất	Ampicillin-sulbactam 3g IV 1 liều duy nhất Clindamycin 900mg IV 1 liều duy nhất TH nhiễm MRSA dùng Vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất (liều 1,5g nếu >90kg)	Kháng sinh dự phòng cần được sử dụng trong vòng 60' trước khi rạch da. Với Vancomycin và fluoroquinolones cần 1-2h truyền, có thể bắt đầu 2h trước rạch da
Tim mạch	* Staph. Aureus * Coagulase-negative staphylococci * Các chủng vi khuẩn ngoài da	Tái tạo động mạch chủ bụng	Cefazolin 2mg IV 1 liều duy nhất (3g nếu ≥ 120Kg) hoặc Cefuroxim 1,5g IV 1 liều duy nhất Vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất (1,5g nếu >90Kg)	TH dị ứng beta-lactam, không dung nạp vancomycin: dùng clindamycin 900mg IV 1 liều duy nhất	
		Phẫu thuật trên chân liên quan đến vết mổ háng			
		Phẫu thuật cấy ghép bộ phận giả vào mạch máu			
		cắt cụt chi dưới do thiếu máu cục bộ			
		máy tạo nhịp tim vĩnh viễn			
		ghép tim			
phẫu thuật tim					

Vị trí	Vi khuẩn	Loại phẫu thuật	Dự phòng phẫu thuật	Dự phòng thay thế	Thời gian
Dạ dày	* E. Coli * Klebsiella species * Enterococci * Ít phổ biến hơn: Các vi khuẩn gram âm hiếu khí khác, streptococci và staphylococci khác * Clostridium species (hiếm)	Khi lumen được sử dụng trong phẫu thuật (VD: cắt dạ dày, cắt tụy,...). Hoặc Khi lumen không được sử dụng trong phẫu thuật (VD: Cắt dây thần kinh phế vị, bệnh trào ngược,...) trên bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh béo phì, tình trạng tắc nghẽn, giảm axit dạ dày, chảy máu, ung thư hoặc các suy nhược khác)	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất (3g nếu \geq 120Kg)	vancomycin 15mg/Kg (Tối đa 2g) IV 1 liều duy nhất hoặc Gentamicin 5mg/Kg IV 1 liều duy nhất hoặc Fluoroquinolone IV 1 liều duy nhất	
Mật	* E. Coli * Klebsiella species * Enterococci * Ít phổ biến hơn: Các vi khuẩn gram âm hiếu khí khác, streptococci và staphylococci khác * Clostridium species (hiếm)	Phẫu thuật mở (VD:cắt túi mật) hoặc những người có nguy cơ chuyển từ nội soi sang phẫu thuật mở. Nội soi ở bệnh nhân có nguy cơ cao: (> 70 tuổi, viêm túi mật cấp tính, túi mật không hoạt động, vàng da tắc nghẽn, sỏi ống mật, tiểu đường, mang thai, ức chế miễn dịch và các yếu tố khác)	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất (3g nếu \geq 120Kg) hoặc Ceftriaxone 2g IV 1 liều duy nhất	vancomycin 15mg/Kg (Tối đa 2g) IV 1 liều duy nhất hoặc Gentamicin 5mg/Kg IV 1 liều duy nhất hoặc Fluoroquinolone IV 1 liều duy nhất	
		Nội soi nguy cơ thấp	Không cần dự phòng		
		Nội soi mật tụy ngược dòng	nếu ko có tắc nghẽn ko cần dùng kháng sinh. Nếu tắc nghẽn: ciprofloxacin 500-750mg uống hoặc	vancomycin 15mg/Kg (Tối đa 2g) IV 1 liều duy nhất hoặc Gentamicin 5mg/Kg IV 1 liều duy nhất hoặc Fluoroquinolone IV 1 liều	

Vị trí	Vi khuẩn	Loại phẫu thuật	Dự phòng phẫu thuật	Dự phòng thay thế	Thời gian
			400mg IV 2 giờ trước mổ hoặc Pip-tazo 4,5g IV 1 giờ trước mổ.	duy nhất	
Đại trực tràng	* Các vi khuẩn ở đại trực tràng * Các vi khuẩn ngoài da	phẫu thuật cấp cứu và ko bắt buộc	Cefazolin 1-2 g IV + Metronidazole 0,5g IV Ampicillin-Sulbactam 3g IV Ceftriaxone 2g IV + metronidazole 500 mg IV ertapenem 1g IV	Amoxicillin-clavulanate (1000/200 mg or 2000/400 mg) IV Nếu kháng betalactam: clindamycin 900mg IV+ gentamicin 5mg/kg IV hoặc ciprofloxacin 400mg IV 1 liều duy nhất	
Đầu và cổ	Các vi khuẩn bình thường ở miệng và hầu họng Hỗn hợp vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Đôi khi các vi khuẩn ở mũi có liên quan; vi khuẩn ở mũi có thể bao gồm Staph. aureus	niêm mạc miệng / hầu họng (ví dụ, khối u thanh quản hoặc hầu họng) nhưng ngay cả khi điều trị dự phòng, tỷ lệ nhiễm trùng vết thương có thể cao	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất cho phẫu thuật sạch với bộ phận giả Cefazolin 2g IV/Cefuroxim 1,5g IV + metronidazole 500mg IV 1 liều duy nhất cho phẫu thuật sạch nhiễm. Hoặc Ampicillin-Sulbactam 3g IV 1 liều duy nhất cho phẫu thuật sạch nhiễm.	Clindamycin 900mg IV 1 liều ± (gentamicin 5mg/kg IV 1 liều)	

Vị trí	Vi khuẩn	Loại phẫu thuật	Dự phòng phẫu thuật	Dự phòng thay thế	Thời gian
		phẫu thuật đầu và cổ không nhiễm trùng	không cần điều trị dự phòng	không cần điều trị dự phòng	
Sân phụ khoa	<p>Các vi khuẩn ở âm đạo: vi khuẩn gram (+),(-) hiếu khí và kỵ khí</p> <p>Không ngạc nhiên, các bệnh nhiễm trùng sau phẫu thuật thường là đa hình: E. coli hoặc trực khuẩn gram âm hiếu khí khác + enterococci + Bacteroides species + streptococci kỵ khí.</p>	cắt tử cung âm đạo hoặc bụng	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất hoặc Ampicillin-sulbactam 3g IV 1 liều duy nhất	Vancomycin + aminoglycoside	
		mổ lấy thai	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất	Dự ứng beta-lactam : Clindamycin 900mg IV + Gentamicin 5mg/kg IV 1 liều duy nhất.	
		phá thai ngoại khoa (3 tháng đầu)	Doxycycline 300mg uống, 100mg 1h trước phẫu thuật và 200mg sau phẫu thuật		
Phẫu thuật thần kinh	<p>* Vi khuẩn ngoài da: bao gồm Staph. aureus</p> <p>* Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes)</p> <p>* Trực khuẩn gram</p>	làm sạch sọ shunt dịch não tủy cấy máy bơm	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất (3g nếu ≥ 120Kg)	vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất (1,5g nếu >90Kg) hoặc Clindamycin 900mg IV 1 liều duy nhất	

Vị trí	Vi khuẩn	Loại phẫu thuật	Dự phòng phẫu thuật	Dự phòng thay thế	Thời gian
	(-) hiếu khí				
Phẫu thuật chỉnh hình	* Vi khuẩn ngoài da: S.epidermidis, staph.aureus * Ít gặp hơn: Trục khuẩn gram(-) hiếu khí	Sửa chữa gãy xương hông, phẫu thuật cột sống và thay khớp	Cefazolin 2g IV 1 liều duy nhất Thêm Vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất (nếu có khả năng nhiễm MRSA)	vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất (1,5g nếu >90Kg) hoặc Clindamycin 900mg IV 1 liều duy nhất Nếu nguy cơ nhiễm vk gram âm cần thêm: gentamicin 5mg/kg IV hoặc ciprofloxacin 400mg IV 1 liều duy nhất.	
		Phẫu thuật gãy xương mở	ceftriaxone 2g IV 1 liều duy nhất		
Ống thẩm phân phúc mạc	* Vi khuẩn	Đặt ống thẩm phân phúc mạc	Vancomycin 1g IV 1 liều duy nhất 12h trước phẫu thuật	không có thay thế	
Tiết niệu	* E.coli và trục khuẩn gram (-) hiếu khí * Enterococci	Nội soi bàng quang với thao tác (nội soi niệu quản, sinh thiết, đốt điện, cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo)	Ciprofloxacin 500mg uống		
		Sinh thiết tuyến tiền liệt	Ciprofloxacin 500mg uống 1-2h trước phẫu thuật và nhắc lại liều 12h sau liều đầu tiên	Gentamicin	

Kháng sinh sau phẫu thuật

Không có bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ việc sử dụng kháng sinh tại chỗ sau phẫu thuật. Điều trị kéo dài bằng thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ mắt kháng sinh không được chỉ định trừ khi có xác nhận hoặc nghi ngờ nhiễm trùng. Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng steroid tại chỗ kéo dài hoặc đã được điều trị bằng steroid toàn thân trước phẫu thuật, khả năng miễn dịch của cơ thể có thể giảm và nguy cơ

nhiễm trùng có thể tăng lên[7]. Nếu kháng sinh tại chỗ sau phẫu thuật được coi là cần thiết do nguy cơ nhiễm trùng cao hơn, thuốc nhỏ mắt chloramphenicol 0,5% có thể được sử dụng bốn lần mỗi ngày trong 7 ngày. Thuốc nhỏ mắt Tobramycin chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với chloramphenicol do tăng nguy cơ kháng thuốc. Nếu nghi ngờ nhiễm trùng, xem xét điều chỉnh chế độ kháng sinh theo tình trạng lâm sàng và kết quả vi sinh

Tài liệu tham khảo

1. Ierano C, Nankervis JM, James R, Rajkhowa A, Peel T, Thursky K. Surgical antimicrobial prophylaxis. *Aust Prescr.* 2017;40(6):225-9.
2. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial prescribing practice in Australian hospitals: results of the 2015 National Antimicrobial Prescribing Survey. Sydney: ACSQHC; 2016. <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2017/01/Antimicrobial-prescribing-practice-in-Australian-hospitals-Results-of-the-2015-National-Antimicrobial-Prescribing-Survey.pdf> [cited 2017 Oct 18]. 2015.
3. Timmons V, Townsend J, McKenzie R, Burdalski C, Adams-Sommer V. An evaluation of provider-chosen antibiotic indications as a targeted antimicrobial stewardship intervention. *Am J Infect Control.* 2018;46(10):1174-9.
4. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial stewardship clinical care standard. Sydney: ACSQHC; 2014. <https://www.safetyandquality.gov.au/publications/antimicrobial-stewardship-clinical-care-standard> [cited 2017 Oct 11].
5. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. National safety and quality health service standards September 2012. Sydney: ACSQHC; 2012. <https://www.safetyandquality.gov.au/publications/national-safety-and-quality-health-service-standards> [cited 2017 Oct 11].
6. James R. Surgical prophylaxis: data from the Surgical National Antimicrobial Prescribing Survey 2016. Oral presentation at the National Antimicrobial Resistance Forum, Brisbane, 2–3 November 2017. <https://cre-reduce.centre.uq.edu.au/event/438/australian-antimicrobial-resistance-forum> [cited 2017 Oct 11].
7. Aronson J. *Meyler's Side Effects of Drugs* (16th edition). 2016, Elsevier Science & Technology: Oxford, UK. .

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thị Bảo Ngọc¹¹Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng; ²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Hiện nay, bệnh nhân thường được chỉ định dùng hai hoặc nhiều loại thuốc đồng thời; bệnh nhân nội trú thậm chí thông thường được chỉ định năm loại thuốc trong thời gian nhập viện và số khác, đặc biệt là người cao tuổi có thể dùng đồng thời tám hoặc nhiều loại thuốc. Ngoài ra, ngày nay với dân số ngày càng già, vấn đề polypharmacy (việc kê hoặc dùng thuốc quá nhiều trong 1 lần sử dụng) là mối quan tâm lớn hơn bao giờ hết. Lý do cho việc đa trị liệu là rất nhiều. Lý do đầu tiên, do sự kết hợp thuốc đã được chứng minh có lợi trong việc điều trị một số bệnh như các bệnh tim mạch, nhiễm trùng và ung thư. Một lý do khác là bệnh nhân thường xuyên mắc phải một số bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đồng thời, và mỗi bệnh có thể yêu cầu sử dụng thêm một hoặc vài loại thuốc, trong trường hợp đó tổng số lượng thuốc kết hợp là rất lớn. Hơn nữa, thuốc có thể được kê đơn bởi các bác sĩ lâm sàng thuộc các chuyên ngành khác nhau mà mỗi bác sĩ không thể nắm được đầy đủ thông tin về cách điều trị của những bác sĩ khác. Cuối cùng, bệnh nhân cũng có thể tự điều trị bằng các loại thuốc không kê đơn hoặc các chế phẩm thảo dược. Tất cả những lý do này dẫn đến một xác suất cao xuất hiện các tương tác thuốc-thuốc, thuốc-thực phẩm chức năng..., đặc biệt là ở người già.

Khái niệm và phân loại tương tác thuốc

Tương tác thuốc xảy ra khi **dược động học** hoặc **dược lực học** của một loại thuốc bị thay đổi bởi một loại thuốc khác. Ngoài ra, các thành phần của một số loại thực phẩm và thảo dược có thể làm thay đổi dược động học hoặc dược động học của thuốc. Ví dụ enzyme chuyển hóa thuốc CYP3A ở thành ruột bị ức chế bởi nước ép bưởi và bị cảm ứng enzyme này St.John's wort. Khả năng xuất hiện tương tác thuốc trong quá trình điều trị là rất lớn và là nguyên nhân dẫn đến sự biến động trong biểu hiện tác dụng của thuốc. Nhiều quan điểm xem xét tương tác thuốc theo nguyên tắc tất cả hoặc không, xảy ra hoặc không, nhưng trên thực tế, hầu hết các tương tác thuốc, cho dù dược động học hay dược lực, về mặt bản chất, chúng đều được phân loại, tùy thuộc vào mức độ của các thuốc tương tác, liều lượng phác đồ và dược động học của mỗi thuốc. Một phần trong số các

tương tác thuốc đủ mạnh để trở nên có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Số khác tuy rằng có khả năng cao xảy ra nhưng kết quả gây ra bởi quá trình này không đáng kể và do đó không có ý nghĩa trên thực hành. Một số tương tác thuốc được lưu ý cảnh báo thận trọng khi sử dụng đồng thời với một số thuốc có nguy cơ. Với mục đích triển khai công cụ tra cứu tương tác thuốc phù hợp với thực tế lâm sàng tại bệnh viện, Tổ DLS đã xây dựng một danh sách các tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng giữa các hoạt chất hiện đang được sử dụng tại bệnh viện dựa trên bằng chứng ghi nhận trong y văn và sự đồng thuận ý kiến của nhóm chuyên môn bao gồm bác sĩ và dược sĩ; đồng thời xây dựng hướng dẫn xử trí những tương tác này trong thực hành lâm sàng (Bảng 1)

Bảng 1: Danh mục tương tác thuốc - thuốc thường gặp ở phân nhóm chống chỉ định và thay đổi trị liệu

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
1.	Amiodaron - Macrolide (clarithromycin / erythromycin/ moxifloxacin)	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm nghiêm trọng	Tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim)	Thay clarithromycin / erythromycin/ moxifloxacin bằng azithromycin hoặc cân nhắc ngừng sử dụng một trong hai thuốc, đặc biệt tránh phối hợp erythromycin và amiodaron. Hiệu chỉnh liều amiodaron hợp lý (khoảng 30 - 50% khi phối hợp clarithromycin), tốt nhất nên dựa vào nồng độ thuốc trong máu.
2.	Ivabradin - thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazole)	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm nghiêm trọng	Thuốc ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ trong máu, tăng nguy cơ độc tính của ivabradine	Chống chỉ định phối hợp ivabradin với clarithromycin, erythromycin uống, itraconazol, diltiazem. - Có thể phối hợp ivabradin với fluconazol nhưng cần dùng ivabradin ở liều khởi đầu thấp 2,5 mg x 2 lần/ngày và theo dõi nhịp tim của bệnh nhân
3.	Clarithromycin - Simvastatin	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm nghiêm trọng	Clarithromycin làm tăng nồng độ trong máu của Simvastatin, tăng nguy cơ độc tính tiêu cơ vân	Nếu phải dùng clarithromycin, simvastatin phải bị trì hoãn sử dụng
4.	Vitamin D3 - Sucralfate	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm nghiêm trọng	Vitamin D và các chất tương tự có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của Sucralfate	Bất kỳ bệnh nhân nào sử dụng kết hợp nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng nhiễm độc nhôm và các dấu hiệu/triệu chứng của nhiễm độc nhôm
5.	Kali chloride - Kháng cholinergic (bilastine, amitriptyline, olanzapine)	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm trung bình	Amitriptyline và các chất kháng cholinergic có thể làm tăng tác dụng gây loét của Kali chloride.	Các dạng kali clorua dạng uống viên nén chống chỉ định ở những bệnh nhân bị viêm loét dạ dày hoặc dùng cùng kháng cholinergic (Ebastine, Ipratropium (Hít), Levocetirizine, Loratadine
6.	Ivabradin/itraconazole - thuốc kích ứng	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm nghiêm trọng	thuốc kích ứng CYP3A4 làm giảm nồng độ	Tránh sử dụng 2 nhóm này kéo dài. Nếu phải sử dụng cùng chú ý theo dõi các bằng

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
	CYP3A4 (carbamazepine, rifampin, phenytoin)	độ nguy hiểm trung bình	Ivabradin/itraconazole trong máu	chứng giảm đáp ứng lâm sàng với Ivabradin/itraconazole
7.	Cefuroxim (đường uống) - PPIs	Chống chỉ định phối hợp. Mức độ nguy hiểm trung bình	PPIs làm giảm hấp thu cefuroxim	Tránh sử dụng cefuroxime đường uống và PPIs. Nếu cần phối hợp chuyển sang đường tiêm.
8.	Aspirin - Ức chế men CA (acetazolamide, topiramate)	Thay đổi trị liệu	Salicylates có thể tăng cường tác dụng phụ/độc tính của các chất ức chế CA	Nguy cơ có khả năng giảm ở những bệnh nhân dùng liều aspirin thấp. Nhịp tim nhánh, chán ăn, thờ ơ và hôn mê đã được báo cáo. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ nếu cần kết hợp
9.	Aspirin - ginkgo biloba	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ chảy máu	-Tránh phối hợp hai nhóm này hoặc thay thế 1 trong 2 thuốc này bằng thuốc khác. Nếu cần phải dùng theo dõi chặt các dấu hiệu chảy máu
10.	Aspirin - heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, nadroparin)	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ chảy máu	- Nên tránh phối hợp hai thuốc trừ một số trường hợp đặc biệt như dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. - Khi cần thiết phối hợp hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số xét nghiệm đông máu thích hợp và biểu hiện xuất huyết trên bệnh nhân. Điều trị triệu chứng xuất huyết nếu xảy ra.
11.	Clopidogrel - enoxaparin	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ chảy máu	- Nên tránh phối hợp hai thuốc trừ một số trường hợp đặc biệt như dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. - Khi cần thiết phối hợp hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số xét nghiệm đông máu thích hợp và biểu hiện xuất huyết trên bệnh nhân. Điều trị triệu chứng xuất huyết nếu xảy ra.

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
12.	NSAIDs - Chất ức chế tái hấp thu serotonin (SSRIs): (Fluoxetine, Sertraline)	Thay đổi trị liệu	Các SSRIs có chọn lọc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu của các NSAIDs. NSAIDs có thể làm giảm tác dụng điều trị của SSRIs.	Cân nhắc lựa chọn thay thế NSAID ở những bệnh nhân dùng SSRIs. Sử dụng thuốc bảo vệ dạ dày như misoprostol hoặc thuốc PPI có thể làm giảm nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa nhưng sẽ không ảnh hưởng đến nguy cơ xuất huyết nội sọ
13.	Các NSAID - heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ chảy máu	Tạm ngừng NSAID trước khi bắt đầu sử dụng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp, nếu có thể. Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên lâm sàng (đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa) và các chỉ số xét nghiệm thích hợp trên bệnh nhân.
14.	Tenofovir - NSAIDs	Thay đổi trị liệu	NSAIDs làm tăng nguy cơ độc tính trên thận của Tenofovir	Tránh phối hợp cùng đặc biệt với liều cao tenofovir. NSAIDs nên được sử dụng thận trọng trên bn đang dùng tenofovir và theo dõi chặt các rối loạn chức năng thận
15.	Thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs) (amitriptyline) - SSRIs (Fluoxetine, Sertraline)	Thay đổi trị liệu	SSRIs có thể tăng cường tác dụng phụ/độc tính của thuốc chống trầm cảm ba vòng.	Cân nhắc lựa chọn thay thế cho sự kết hợp này khi có thể. Theo dõi tác dụng phụ của TCAs, bao gồm hội chứng serotonin và kéo dài khoảng QT, khi sử dụng TCAs kết hợp với sertraline
16.	Dextromethorphan (DM)/ Chất ức chế THT serotonin (SSRIs) (FLUoxetine, Sertraline)	Thay đổi trị liệu	Các SSRIs có thể làm tăng hội chứng serotonin của DM (VD: ảo giác)	Cân nhắc tránh sử dụng đồng thời dextromethorphan và SSRIs
17.	Bilastine - Azithromycin/ Clarithromycin/ Carvedilol/ Eliglustat/Erythromycin	Thay đổi trị liệu	Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của Bilastine	Nên tránh điều trị bằng bilastine ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng khi dùng thuốc do tăng nguy cơ tác dụng phụ của bilastine (VD: kéo dài QTc).

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
	n/Itraconazole/Ketconazole/Ledipasvir/Velpatasvir/Verapamil			
18.	Quinolones- Sucralfat	Thay đổi trị liệu	Sucralfate có thể làm giảm nồng độ Quinolones trong huyết thanh	Nếu phải kết hợp, bn có thể sử dụng quinolone đường uống ít nhất 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau liều sucralfate.
19.	Amlodipine - Simvastatin	Thay đổi trị liệu	Amlopine có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của Simvastatin	Tránh sử dụng đồng thời amlodipine với simvastatin nếu có thể. Nếu phải dùng cùng, tránh dùng simvastatin > 20 mg/ngày và theo dõi chặt chẽ độc tính ức chế men khử HMG-CoA (ví dụ, viêm cơ, tiêu cơ vân).
20.	Fibrats - Statins	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ bệnh cơ, tiêu cơ vân	- Atorvastatin: sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, khuyến cáo liều khởi đầu là 10mg. - Simvastatin: liều tối đa khi phối hợp với gemfibrozil là 10mg/ngày. - Rosuvastatin: khuyến cáo liều khởi đầu là 5mg và chống chỉ định mức liều trên 40mg/ngày. - Khuyến cáo chung: khi cần thiết phối hợp hai thuốc, theo dõi triệu chứng của viêm cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, mềm cơ, yếu cơ) trên bệnh nhân. Theo dõi chỉ số CK. Ngừng dùng thuốc nếu chỉ số CK tăng hoặc trong trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị viêm cơ hoặc tiêu cơ vân.
21.	Amiodarone - Statins	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ bệnh cơ, tiêu cơ vân	- Liều simvastatin không nên vượt quá 20mg/ngày, trừ trường hợp lợi ích điều trị vượt quá nguy cơ viêm cơ và tiêu cơ vân cấp. - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện viêm cơ, tiêu cơ vân cấp (đau cơ, mỏi cơ, mềm cơ) và nồng độ creatinin kinase (CK) của bệnh nhân. Ngừng sử dụng simvastatin khi nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc khi nghi ngờ

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
				hoặc đã chẩn đoán bệnh nhân bị viêm cơ và tiêu cơ vân cấp.
22.	Amiodaron - Chẹn Beta giao cảm	Thay đổi trị liệu	Nguy cơ loạn nhịp tim	Theo dõi chặt chẽ nhịp tim, các dấu hiệu loạn nhịp tim đặc biệt là block AV hoặc cần nhắc ngừng sử dụng một trong hai thuốc
23.	Amiodaron - digoxin	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ độc tính trên tim	- Theo dõi nồng độ kali và magiê trong huyết tương và theo dõi các biểu hiện ngộ độc digoxin trên bệnh nhân (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim). - Dự phòng tình trạng mất kali nghiêm trọng bằng cách sử dụng các chế phẩm bổ sung kali hoặc dùng những thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc khuyến cáo chế độ ăn ít natri / giàu kali cho bệnh nhân.
24.	Ức chế men chuyển hoặc spironolacton - kali chlorid	Thay đổi trị liệu	Tăng kali máu	- Chỉ phối hợp hai thuốc này trong trường hợp BN hạ kali máu nghiêm trọng không đáp ứng với một trong hai thuốc khi dùng đơn độc. Đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân cao tuổi, mắc đái tháo đường hoặc suy thận) - Nếu phối hợp, theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh và biểu hiện tăng kali máu trên bệnh nhân (yếu cơ, mệt mỏi, dị cảm, nhịp tim chậm, sốc và điện tâm đồ bất thường), đồng thời khuyến cáo bệnh nhân về chế độ ăn hợp lý, tránh dùng thức ăn giàu kali.
25.	Spironolacton - Thuốc ức chế men chuyển hoặc Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II	Thay đổi trị liệu	Tăng kali máu	- Không nên sử dụng cặp phối hợp này ở những bệnh nhân có Clcr < 30 mL/ph. - Theo dõi thường xuyên chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân có một

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
				hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (dùng đồng thời với những thuốc có khả năng tăng nồng độ kali máu, mắc kèm đái tháo đường hay suy thận, bệnh nhân dùng spironolacton với liều > 50mg/ngày; cao tuổi). - Sử dụng spironolacton ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là 25 mg/ngày.
26.	Spironolacton - digoxin	Thay đổi trị liệu	Ngộ độc digoxin (nôn, buồn nôn, loạn nhịp)	- Theo dõi nồng độ kali và magiê trong huyết tương và theo dõi các biểu hiện ngộ độc digoxin trên bệnh nhân (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim). - Dự phòng tình trạng mất kali nghiêm trọng bằng cách sử dụng các chế phẩm bổ sung kali hoặc dùng những thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc khuyến cáo chế độ ăn ít natri / giàu kali cho bệnh nhân.
27.	Muối canxi - digoxin	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ loạn nhịp tim	- Theo dõi nồng độ kali và magiê trong huyết tương và theo dõi các biểu hiện ngộ độc digoxin trên bệnh nhân (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim). - Dự phòng tình trạng mất kali nghiêm trọng bằng cách sử dụng các chế phẩm bổ sung kali hoặc dùng những thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc khuyến cáo chế độ ăn ít natri / giàu kali cho bệnh nhân.
28.	Diazepam - codein	Thay đổi trị liệu	Hiệp đồng ức chế hô hấp	- Theo dõi chặt chẽ tình trạng hô hấp, dấu hiệu ngộ độc diazepam. Cân nhắc ngừng một trong hai thuốc
29.	Thuốc ức chế men chuyển - đối kháng thụ thể angiotensin II	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, thay đổi chức năng thận, suy thận cấp	- Tránh phối hợp hai nhóm này hoặc thay thế 1 trong 2 thuốc này bằng thuốc khác.
30.	Carbamazepam - kháng	Thay đổi trị	Tăng độc tính của	Thay thế clarithromycin / erythromycin

TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	Cặp tương tác	Xếp hạng rủi ro	Hậu quả của tương tác	Xử trí
	sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	liệu	carbamazepin	bằng azithromycin hoặc cân nhắc ngừng sử dụng một trong hai thuốc, đặc biệt tránh phối hợp erythromycin và carbamazepin. - Hiệu chỉnh liều carbamazepin hợp lý (giảm khoảng 30 - 50% khi phối hợp clarithromycin), tốt nhất nên dựa vào nồng độ thuốc trong máu. - Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu độc tính của carbamazepin trên bệnh nhân
31.	Colchicin - kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Thay đổi trị liệu	Tăng hiệu quả và độc tính của colchicin	Tránh dùng cặp phối hợp này, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Dùng thuốc khác thay thế để điều trị gút hoặc nhiễm khuẩn. Nếu cần phải dùng thì giảm liều colchicin so với liều thông thường
32.	Dẫn chất statin (atorvastatin) - kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Thay đổi trị liệu	Tăng nguy cơ bệnh cơ, tiêu cơ vân	Nếu chỉ dùng kháng sinh chỉ trong một thời gian ngắn, tạm dừng uống atorvastatin. Nếu cần thiết phối hợp, liều atorvastatin không vượt quá 20 mg/ngày. Theo dõi những biểu hiện đau cơ và tiêu cơ vân, đặc biệt trong tháng đầu tiên dùng thuốc và trong quá trình tăng liều của 1 trong 2 thuốc.
33.	Thuốc chống co giật (carbamazepin, haloperidol)-lohexol (thuốc cản quang)	Thay đổi trị liệu	Thuốc chống co giật làm tăng ADR/độc tính của thuốc cản quang và tăng nguy cơ co giật	Dùng thuốc chống co giật trước khi tiêm thuốc cản quang ít nhất 48h và chờ ít nhất 24h sau khi tiêm thuốc cản quang mới được sử dụng thuốc chống co giật
34.	Metformin-lohexol (thuốc cản quang)	Thay đổi trị liệu	Metformin gây nhiễm toan acid lactic do dùng cùng thuốc cản quang. Thuốc cản quang gây suy thận do dùng cùng metformin	Dùng thuốc metformin trước khi tiêm thuốc cản quang ít nhất 48h và chờ ít nhất 48h sau khi tiêm thuốc cản quang mới được sử dụng thuốc chống co giật
35.	PPIs - Cefditoren	Thay đổi trị liệu	PPIs làm giảm nồng độ cefditoren	Tránh sử dụng cefditoren và PPIs. Thay đổi liệu pháp kháng sinh nếu cần dùng cùng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Farkas D, Shader RI, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. In: Gad SC, editor. Preclinical Development Handbook: ADME and Biopharmaceutical Properties. Philadelphia: Wiley; 2008. pp. 879–917. [Google Scholar]
2. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. Am Fam Physician. 2000;61:1745–54. [PubMed] [Google Scholar]
3. Montané E, Barriocanal A, Isern I, Parajon T, Costa J. Multiple drug interactions-induced serotonin syndrome: A case report. J Clin Pharm Ther. 2009;34:485–7. [PubMed] [Google Scholar]
4. MedWatch-What Is A Serious Adverse Event? Available from: <http://www.fda.gov/medwatch/report/DESK/advevnt.htm> [last retrieved on 2007 Sep 18]
5. Clinical Drug Use. Available from: <http://www.clinicaldruguse.com/> [last retrieved on 2007 Sep 18]
6. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. JAMA. 2001;286:2270–9. [PubMed] [Google Scholar]
7. Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. N Engl J Med. 2003;348:553–6. [PubMed] [Google Scholar]
8. Drug-Interactions.com. Available from: <http://www.medicine.iupui.edu/flockhart/> [last retrieved on 2007 Sep 18]
9. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med. 2003;348:529–37. [PubMed] [Google Scholar]
10. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003;348:538–49. [PubMed] [Google Scholar]
11. Sands CD, Chan ES, Welty TE. Revisiting the significance of warfarin protein-binding displacement interactions. Ann Pharmacother. 2002;36:1642–4. Available from: <http://www.theannals.com/cgi/reprint/36/10/1642> [last cited on 2010 Jan 20] [PubMed] [Google Scholar]
12. Chan L. Applying the knowledge of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the management of drug interactions. Program and abstracts of The American Society of Health-System Pharmacists Midyear Clinical Meeting 2000; December 7, 2000; Las Vegas, Nevada. Abstract 3713020. [Google Scholar]
13. Palanisamy S, Arul Kumaran KS, Rajasekaran A. A study on assessment, monitoring, documentation and reporting of adverse drug reactions at a multi-specialty tertiary care teaching hospital in South India. Int J PharmTech Res. 2009;4:1519–22. [Google Scholar]
14. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001;41:200–4. [PubMed] [Google Scholar]
15. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: A prospective study of 1000 patients. J Am Geriatr Soc. 1996;44:944–8. [PubMed] [Google Scholar]
16. Orloff DG. Label changes for Simvastatin (Zocor) US Food and Drug Administration. 2002 [Google Scholar]

17. Chrischilles EA, Fulda TR, Byrns PJ, Winckler SC, Rupp MT, Chui MA. The role of pharmacy computer systems in preventing medication errors. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:439-48. [PubMed] [Google Scholar]
18. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:343-70. [PubMed] [Google Scholar]
19. Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:567-72. [PubMed] [Google Scholar]
20. Ogbru O. Drug-food interactions. *Clin Trends Pharm Pract.* 1996;10:53-60. [Google Scholar]
21. Ogbru O. Drug interactions with grapefruit juice. *Drug Links.* 1997;1:59-60. [Google Scholar]
22. Bihari M. Drug interactions: Reducing your risk. American academy of family physician. Available from: <http://www.About.com> [last cited on 2000 Mar 15]

QUY TRÌNH BÁO CÁO TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Nguyễn Thị Nụ¹, Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng; ²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Phản ứng có hại của thuốc (ADR) là một vấn đề sức khỏe cộng đồng được quan tâm trên toàn thế giới và là nguyên nhân chính gây tử vong và nhập viện ở các nước phát triển [1]. Chương trình giám sát thuốc của tổ chức y tế thế giới đưa ra một định nghĩa về phản ứng có hại của thuốc như sau (WHO, 1972): “*Phản ứng có hại của thuốc là phản ứng độc hại, không được định trước, xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hay chữa bệnh hoặc nhằm thay đổi một chức năng sinh lý. Định nghĩa này không bao gồm các trường hợp thất bại trị liệu, quá liều, lạm dụng thuốc, không tuân thủ và sai sót trong trị liệu*”. ADR có thể dự đoán được (nghĩa là có thể kiểm soát, có thể tránh được hoặc không) hoặc không thể dự đoán được; nó có thể xảy ra thường xuyên hoặc không thường xuyên đối với một thuốc hay nhiều thuốc mà hậu quả của nó có thể nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng. Việc phát hiện nhanh ADR hại phụ thuộc vào thời gian xử trí và công tác tổ chức hệ thống Cảnh giác Dược. ADR hiếm và trường diễn rất khó phát hiện trong giai đoạn phát triển thuốc mới. Việc phát hiện các ADR mới chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng trước đó chỉ có thể khi thuốc bắt đầu được sử dụng bởi một số




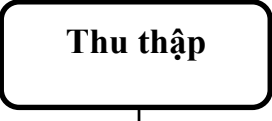
lượng lớn người dân sau khi được đưa vào thị trường. Sự an toàn của một loại thuốc mới không thể được thiết lập cho đến khi nó có mặt trên thị trường trong vài năm [1]. Vì vậy, không thể thiếu các báo cáo phản ứng có hại của thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ sau khi thương mại hóa thông qua hệ thống cảnh giác dược phẩm để liên tục đánh giá tính an toàn của thuốc. Ở hầu hết các quốc gia, hệ thống cảnh giác dược dựa trên các báo cáo ADR tự phát được thực hiện bởi các chuyên gia chăm sóc sức khỏe và người dùng. Những báo cáo này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng giấy, điện thoại, e-mail hoặc thông qua một hình thức trực tuyến và bao gồm một mô tả về một sự kiện bất lợi rõ ràng gây ra bởi một loại thuốc. Báo cáo ADR tự phát đã được mô tả là một phương pháp hiệu quả để phát hiện các dấu hiệu an toàn thuốc [2]; tuy nhiên, việc báo cáo không đầy đủ là một vấn đề lớn làm giảm hiệu quả của các báo cáo tự phát. Một số nghiên cứu cho thấy rằng chỉ dưới 10% ADR được phát hiện được báo cáo hiệu quả cho cơ quan quản lý y tế [2, 3]. Trên toàn thế giới, các hệ thống sử dụng công nghệ thông tin để thúc đẩy báo cáo ADR hoặc phát hiện sự xuất hiện của ADR trong các tổ chức chăm sóc sức khỏe

đã được thử nghiệm và sử dụng, như các phần mềm cho phép phát hiện tự động ADR [4, 5] được tạo ra để phân tích cơ sở dữ liệu lâm sàng [6] hoặc các trang web thông báo cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe [7]. Tại Việt Nam, việc bảo vệ sức khỏe cộng đồng có thể là một thách thức do hạn chế về điều kiện kinh tế và khoa học kỹ thuật [8]. Để tăng cường cả chất lượng chăm sóc sức khỏe và sự phát triển hệ thống chăm sóc sức khỏe, các cơ quan y tế đã thực hiện các chính sách hiệu quả, bao gồm giám sát chặt chẽ toàn bộ vòng đời của thuốc đã đăng ký. Nhận thức được tầm quan trọng của an toàn thuốc, Việt Nam đã tham gia Chương trình Giám sát Thuốc Quốc tế của WHO năm 1999 và trở thành một phần của thông tin giám sát thuốc toàn cầu. Cảnh giác dược là một công cụ không thể thiếu trong việc đảm bảo an toàn thuốc cho cả cộng đồng và có thể được sử dụng để phát hiện, đánh giá, hiểu và ngăn chặn các phản ứng có hại của thuốc (ADR) có thể gặp phải với các sản phẩm dược phẩm, bao gồm cả thuốc truyền thống và thảo dược, vắc-xin, sinh học sản phẩm và thiết bị y tế. Năm 2009, Việt Nam ra mắt Trung tâm cảnh giác dược và thông tin thuốc (NDIADPMC) là một bước tiến quan trọng để bắt kịp xu hướng quốc tế. NDIADPMC thu thập và phân tích các báo cáo ADR từ nhiều nguồn khác nhau, đánh giá sự cân bằng rủi ro lợi ích, quản lý và truyền thông các rủi ro liên quan đến thuốc. NDIADPMC

cũng đã tổ chức nhiều khóa đào tạo cảnh giác dược, cung cấp thông tin an toàn cho nhân viên y tế, đóng góp vào cơ sở dữ liệu báo cáo an toàn và hoạt động như một trung tâm thông tin thuốc. Cho đến gần đây, các báo cáo ADR đã được gửi đến các trung tâm cảnh giác dược bằng bưu điện, fax, điện thoại hoặc email. Tuy nhiên, một hệ thống thông báo dựa trên web mới hiện đã được triển khai, với quyền truy cập được kiểm soát và xác nhận bởi NDIADPMC. Kể từ tháng 1 năm 2014, các báo cáo ADR có thể được gửi qua trang web NDIADPMC chính thức (<http://canhgiacduoc.org.vn/>), giúp giảm thời gian ghi dữ liệu, mã hóa và tạo điều kiện cho các hoạt động báo cáo, đặc biệt là từ các tỉnh thành ở xa. Để duy trì chất lượng báo cáo bằng cả cổng thông tin trang web và các kênh báo cáo khác, một trao đổi thông tin hai chiều tương tác giữa NDIADPMC và các đơn vị chăm sóc sức khỏe và/hoặc các bệnh nhân đã được thiết lập. NDIADPMC đã cung cấp thông tin thuốc cập nhật và hữu ích thông qua thư phản hồi hoặc qua điện thoại trong các trường hợp khẩn cấp. Tại Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng, thực hiện theo quyết định 1088 của Bộ Y Tế về hướng dẫn hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được ban hành ngày 04 tháng 04 năm 2013, đã ban hành quy trình báo cáo ADR (Hình 1)

QUY TRÌNH BÁO CÁO TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Hình 1. Quy trình báo cáo phản ứng có hại của thuốc

Trách nhiệm	Các bước thực hiện	Mô tả
Bác sĩ Điều dưỡng Dược sĩ Nhân viên y tế khác		<ul style="list-style-type: none"> - Lãnh đạo khoa lâm sàng phân công bác sĩ, điều dưỡng làm đầu mối trong công tác thu thập báo cáo ADR. - Dược sĩ được phân công phụ trách tập huấn công tác thu thập, báo cáo ADR cho các khoa lâm sàng. - Bác sĩ, điều dưỡng kiểm tra cảm quan chất lượng của các thuốc nghi ngờ gây ADR (nếu còn mẫu), trường hợp nghi ngờ do chất lượng thuốc thì báo cáo theo mẫu "Báo cáo bất thường về chất lượng thuốc". - Niêm phong vỏ bao bì thuốc, vỉ thuốc của thuốc nghi ngờ gây ra ADR (nếu còn). Ghi rõ tên thuốc, tên bệnh nhân dùng thuốc, có tên và chữ kí của bác sĩ và điều dưỡng thực hiện y lệnh trên tờ niêm phong và lưu mẫu tại khoa.
Bác sĩ Điều dưỡng Dược sĩ Nhân viên y tế khác		<p>Người phát hiện phân loại ADR theo mức độ nghiêm trọng:</p> <ul style="list-style-type: none"> + ADR nghiêm trọng. + ADR thông thường.
Bác sĩ Điều dưỡng Dược sĩ Nhân viên y tế khác		<p>Với các ADR nghiêm trọng: gọi sớm nhất có thể tới tổ DLS theo số 1009 hoặc Hotline 02253.950.919 (trong giờ hành chính) để phối hợp với bác sĩ, điều dưỡng và các nhân viên y tế khác ghi nhận ADR vào sổ theo dõi phản ứng có hại.</p> <p>Với ADR thông thường: bác sĩ, điều dưỡng, dược sĩ và các nhân viên y tế khác tự ghi chép vào sổ theo dõi phản ứng có hại. Trường hợp thiếu chỗ ghi, ghi thêm thông tin rồi dính kèm vào tờ báo cáo. Các khoa lâm sàng sẽ nộp sổ (nếu có trường hợp ADR) vào ngày 25-28 hàng tháng cho Tổ Dược lâm sàng. Điều dưỡng nộp sổ ADR tại tổ DLS. Dược sĩ phụ trách sẽ thu lại tờ báo cáo ADR (bản gốc), ghi tổng số báo cáo ADR của từng khoa vào sổ theo dõi.</p>
Điều dưỡng Dược sĩ phụ trách		<ul style="list-style-type: none"> - ADR nghiêm trọng: các khoa phòng báo cho Tổ dược lâm sàng để dược sĩ phụ trách báo cáo và phân tích ADR. Dược sĩ lâm sàng phát thẻ cho bệnh nhân (Hình 2) - ADR thông thường: thu thập hàng tháng theo khoa phòng - Dược sĩ phụ trách nhập dữ liệu vào phần mềm của khoa Dược trong vòng 1 tháng sau khi thu báo cáo.

QUY TRÌNH BÁO CÁO TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Trách nhiệm	Các bước thực hiện	Mô tả
Nhóm thẩm định	<div style="border: 2px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Thẩm định tại cơ sở</div>	<ul style="list-style-type: none"> -Thẩm định ADR nghiêm trọng theo thang điểm Naranjo trong vòng 3 ngày sau khi thu thập. -Ghi kết quả thẩm định vào mẫu báo cáo.
Dược sĩ chuyên trách về ADR	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Tổng hợp số lượng ADR</div>	<ul style="list-style-type: none"> -Dược sĩ chuyên trách tổng hợp số lượng ADR trong toàn bệnh viện theo tháng trước ngày 05 của tháng kế tiếp. - Hàng tháng dược sĩ chuyên trách về ADR làm báo cáo sơ bộ ADR (theo khoa, theo thuốc, các ADR nghiêm trọng), báo cáo Ban Giám đốc Bệnh viện, lãnh đạo khoa Dược, các khoa lâm sàng trước ngày 10 của tháng kế tiếp.
Dược sĩ chuyên trách về ADR	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Gửi báo cáo về trung tâm DI&ADR quốc gia</div>	<p>Gửi báo cáo ADR đến trung tâm DI và ADR quốc gia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình thức gửi: gửi qua bưu điện, gửi trực tuyến. -Thời gian gửi: <ul style="list-style-type: none"> +Với các ADR nghiêm trọng gây tử vong và đe dọa tính mạng: gửi về trung tâm trong vòng 7 ngày từ khi thu thập ADR. +Với các ADR nghiêm trọng không gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng: gửi về trung tâm trong vòng 15 ngày từ khi thu thập ADR. +Với các ADR thông thường: gửi về trung tâm hàng tháng trước ngày 05 của tháng kế tiếp
Khoa Dược	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Nhận phản hồi</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Với các ADR nghiêm trọng: nhận phản hồi từ trung tâm ADR và DI quốc gia. - Với các ADR thông thường: nhận báo cáo tổng kết năm từ trung tâm ADR và DI quốc gia.
Dược sĩ chuyên trách ADR Dược sĩ thông tin thuốc	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Gửi cảnh báo tới các khoa phòng</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Dược sĩ chuyên trách ADR gửi phản hồi của trung tâm DI&ADR quốc gia đến Đơn vị Thông tin thuốc - Dược sĩ thông tin thuốc cập nhật thông tin cảnh báo tới các khoa lâm sàng trong bệnh viện.
Dược sĩ chuyên trách Dược sĩ thông tin thuốc	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 2px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Lưu báo cáo</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Dược sĩ chuyên trách lưu các báo cáo ADR 5 năm. -Dược sĩ thông tin thuốc lưu các phản hồi từ trung tâm DI&ADR quốc gia 5 năm.

Hình 2. Mẫu thẻ cảnh báo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng

 <p>BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG HAI PHONG INTERNATIONAL HOSPITAL</p> <h2 style="text-align: center;">THẺ CẢNH BÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA BỆNH NHÂN</h2> <p>HỌ VÀ TÊN: _____</p> <p>NĂM SINH: _____ GIỚI TÍNH: <input type="checkbox"/> NAM <input type="checkbox"/> NỮ</p> <p>ĐỊA CHỈ: _____</p> <p>Thuốc nghi ngờ gây phản ứng: _____</p> <hr/> <p style="text-align: center; font-size: small;">Xin lưu ý! Người mang thẻ này đã từng có phản ứng quá mẫn/dị ứng hoặc phản ứng có hại nghiêm trọng.</p>	 <p>BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG HAI PHONG INTERNATIONAL HOSPITAL</p> <p>Mô tả phản ứng: _____</p> <p>_____</p> <p>Các bình luận khác (nếu có): _____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: right;">Ngày cấp thẻ: _____</p> <hr/> <p style="text-align: center; font-size: small;">Xin lưu ý! Người mang thẻ này đã từng có phản ứng quá mẫn/dị ứng hoặc phản ứng có hại nghiêm trọng.</p>
--	---

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
2. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(1):98-100.
3. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(4):423-9.
4. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):221-5; discussion 5-6.
5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm*. 1992;27(9):774, 6-9, 83.
6. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc*. 2003;10(2):115-28.
7. Polimeni G, Russo A, Catania MA, Aiello A, Oteri A, Trifiro G, et al. Drug safety information through the internet: the experience of an Italian website. *Drug Saf*. 2009;32(3):245-53.
8. Ministry of Health of Vietnam and Health Partnership Group. The joint annual health review 2015 (JAHR 2015). http://jahr.org.vn/index.php?option=com_content&view=frontpage&lang=en. [

ỨNG DỤNG DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thị Nụ²

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng; ²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Kháng sinh là một trong những loại thuốc phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ em trong quá trình nhập viện chăm sóc tích cực (ICU). Ví dụ, ba trong số năm loại thuốc phổ biến nhất được dùng nhiều nhất ở đơn vị chăm sóc tích cực cho trẻ sơ sinh (NICU) là thuốc kháng sinh (ampicillin, gentamicin, và vancomycin) [1]. Nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết là mối quan tâm chính ở đối tượng này vì tử vong cao, biến chứng và chi phí điều trị. Mặc dù đã có các hướng dẫn sử dụng, việc kê đơn thuốc **off-label** (thiếu thông tin cụ thể trên nhãn thuốc) với các tác nhân kháng khuẩn vẫn còn rất phổ biến [2]. Mặc dù cũng đã có nhiều nghiên cứu, bằng chứng khoa học để hỗ trợ việc sử dụng một số thực hành **off-label**, trong nhiều trường hợp thiếu bằng chứng, việc sử dụng kháng sinh ngoài nhãn có thể dẫn đến những phản ứng khó kiểm soát liên quan đến độc tính hoặc thất bại điều trị. Chloramphenicol với hội chứng “xám” liên quan là một minh họa lịch sử về độc tính liên quan đến sự trưởng thành của trẻ em. Các thực hành **off-label** có khả năng dẫn đến liều lượng không đầy đủ hoặc không chính xác, được minh họa bằng sự dao động lớn trong các phác đồ hướng dẫn dùng kháng sinh **off-label**

trong các NICU Châu Âu [3]. Trên thực tế, các thuốc kháng sinh cổ điển như vancomycin và penicilin được khuyến cáo dưới mức hoặc cao hơn với sự thay đổi trong liều dùng hàng ngày (ví dụ: vancomycin: -100% đến + 60%; cefotaxime: -50% lên đến + 120% so với mg/kg hướng dẫn liều tham chiếu) [3]. Ngược lại, các thuốc kháng sinh mới hơn, chẳng hạn như meropenem, hướng dẫn định liều được xây dựng vào nhãn, dẫn đến sự thay đổi nhỏ hơn nhiều trong các phác đồ dùng thuốc [3]. Trong những trường hợp chế độ dùng thuốc không được thiết lập tốt, các nhà lâm sàng thường sẽ phải kê toa thuốc kháng sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ em dựa trên phác đồ dùng thuốc được ngoại suy từ người lớn. Tình trạng này phát sinh do các nghiên cứu PK/PD thích hợp chưa được tiến hành hoặc bởi vì các bác sĩ lâm sàng không sử dụng các mô hình PK trẻ em hiện có để có được thông tin về liều lượng. Điều này không chỉ là vấn đề khoa học, mà còn là vấn đề triển khai và ghi nhãn trong quá trình phát triển thuốc. Mặc dù vấn đề này không giới hạn đối với thuốc kháng sinh, nhưng những lo ngại cụ thể liên quan đến liều không chính xác

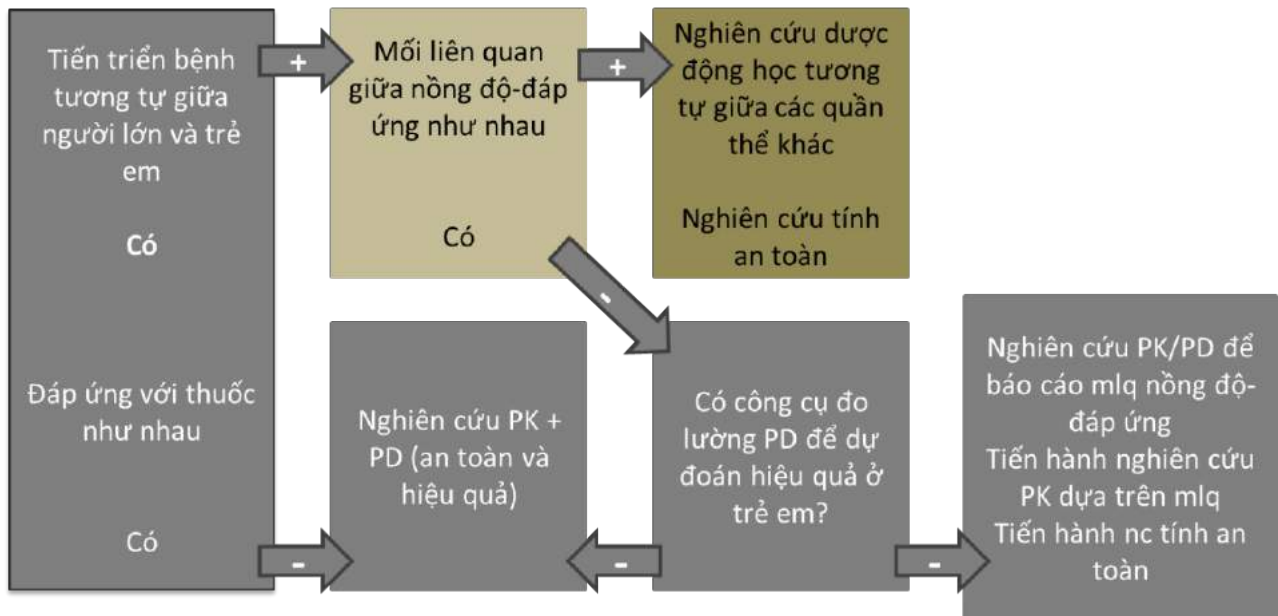
đối với kháng sinh là thất bại điều trị, kháng kháng sinh và độc tính cấp tính [4, 5].

Đặc điểm và mối liên quan giữa sinh lý và bệnh lý tác động đến cách dùng thuốc kháng sinh ở trẻ em

Dược lâm sàng nhằm mục đích dự đoán các tác dụng chính (phụ) của thuốc dựa trên dược động học và dược lực học. **Dược động học** (PK, hấp thu, phân phối và loại bỏ, thông qua chuyển hóa hoặc chủ yếu là bài tiết qua thận, ADME) mô tả sự biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian (“cơ thể làm gì với thuốc”) tại một vị trí cụ thể (ví dụ: máu, dịch não tủy). **Dược lực học** (PD) ước tính mối quan hệ giữa nồng độ thuốc và tác dụng theo thời gian (“thuốc tác dụng lên cơ thể”) và bao gồm cả tác dụng dự

kiến và tác dụng phụ. Sơ đồ hướng dẫn phát triển thuốc nhi ở châu Âu và Hoa Kỳ cung cấp cách giải quyết vấn đề này (Hình 1) [5]. Các cơ quan giám sát của chính phủ như Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) thường tìm kiếm thông tin về:

- Sự tiến triển tương tự của bệnh giữa người lớn và các nhóm bệnh nhân khác, chẳng hạn như trẻ em
- Đáp ứng tương tự với can thiệp (thuốc) giữa người lớn và trẻ em
- Các phép đo tác dụng dược lực hợp lệ và có liên quan (dấu ấn sinh học) có sẵn để quyết định chương trình phát triển sản phẩm.



Hình 1: Hướng dẫn nghiên cứu đánh giá kháng sinh ở trẻ em.

Ba mục tiêu PKPD chính ở bất kể bệnh nhân nào, đã được xác định hiệu lực diệt khuẩn tối đa dựa trên đặc điểm kháng sinh bao gồm:

- nồng độ đỉnh huyết tương trên ngưỡng (MIC)
- diện tích dưới đường cong nồng độ trên ngưỡng (MIC)
- thời gian nồng độ trên ngưỡng (MIC)

Thể tích phân bố thuốc ở trẻ em khỏe mạnh chịu ảnh hưởng bởi các quá trình sinh lý và tăng trưởng sinh lý (cân nặng và tuổi tác). Biến đổi về mặt sinh lý của PK mạnh nhất trong giai đoạn phôi thai và thời thơ ấu [5]. Tuy nhiên, trẻ em bị bệnh nặng, các thay đổi sinh lý bệnh có thể xảy ra có ảnh hưởng đáng kể đến PK. Cuối cùng, tác động của các phương thức điều trị [ví dụ, tương tác với các thuốc dùng đồng thời, thay đổi thân nhiệt, oxy hóa máu bằng màng ngoài cơ thể (ECMO), và liệu pháp thay thế thận] không nên bỏ qua. Do đó, liều dùng thuốc ở trẻ em bị bệnh nặng nên dựa trên kiến thức tích hợp liên quan đến tất cả các đặc điểm sinh lý và điều trị của trẻ, các bệnh mắc kèm cụ thể cần điều trị và dược động học và các thông số động của thuốc [6]. Trong chuyên đề này, những tác động của sự trưởng thành và một số bệnh lý nghiệm đối với PK ở những bệnh nhi sẽ được thảo luận.

Hấp thu. Hấp thu là quá trình vận chuyển thuốc từ vị trí đưa thuốc vào hệ thống

tuần hoàn. Mức độ hấp thu được mô tả bởi sinh khả dụng (F), một phần của liều vào được tuần hoàn hệ thống. Các yếu tố về thuốc và bệnh nhân chđều ảnh hưởng đến về tốc độ và mức độ hấp thu. **Các yếu tố cụ thể về thuốc** bao gồm kích thước phân tử, độ hòa tan, tan trong mỡ, ion hóa và hằng số phân ly của thuốc [7]. Đối với các thuốc uống, **các yếu tố chính thuộc về bệnh nhân** quyết định cho tỷ lệ và mức độ hấp thu là thời gian làm sạch dạ dày, pH đường tiêu hóa, nhu động ruột, chuyển hóa thuốc ở biểu mô ruột và diện tích hấp thu bề mặt. Thời gian yêu cầu để làm rỗng dạ dày giảm dần ở trẻ 6-8 tháng đến trưởng thành [7]. Hơn nữa, nhu động ruột và hoạt động của hệ thống mạch máu được cải thiện trong những tuần đầu tiên của cuộc đời ảnh hưởng đến kết cục hấp thu.

Trì hoãn thời gian làm sạch dạ dày được ước tính xuất hiện ở 50% trẻ em bị bệnh nặng, đặc biệt là ở trẻ nhỏ [8]. Rối loạn nhu động ruột, dạ dày có thể xảy ra như một tác dụng phụ của opioid. Tương tự, bệnh thận mãn tính cũng có thể ảnh hưởng đến thời gian làm sạch dạ dày [9]. Tuy nhiên, không có nghiên cứu nào đánh giá cụ thể ảnh hưởng của những thay đổi liên quan đến phát triển và bệnh tật đối với việc tiêu hóa dạ dày và nhu động ruột khi hấp thu kháng sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Nói chung, người ta giả định rằng thời gian làm sạch dạ dày bị trì hoãn dẫn đến làm chậm sự hấp thu

của các kháng sinh đường uống và kết quả là làm giảm nồng độ đỉnh so với bệnh nhân không bị trì hoãn. Bên cạnh đó, tiêu chảy cũng phổ biến ở trẻ em với tỷ lệ báo cáo từ 10 đến 20%. Người ta dự đoán rằng các chất di chuyển nhanh hơn qua đường tiêu hóa có thể có ảnh hưởng hấp thu và sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc [10].

Những thay đổi này trong pH dạ dày rất quan trọng đối với các loại thuốc có tính axit như penicillin G, có thể hấp thu hiệu quả hơn trong môi trường pH dạ dày cao hơn. Huang et al. cho thấy trẻ sơ sinh (môi trường dạ dày ít axit) có xu hướng có sinh khả dụng của penicillin G cao hơn so với trẻ lớn hơn [11]. Hiệu ứng tương tự có thể xảy ra trong trường hợp dự phòng loét dạ dày do căng thẳng với các tác nhân gây thay đổi pH. Với các kháng sinh tan trong mỡ vào đường tiêu hóa cần muối mật để hấp thu. Người ta suy đoán rằng do sự trưởng thành của muối mật liên hợp và vận chuyển lên đến 4 tuổi mà sự hấp thu các kháng sinh này có thể phụ thuộc vào tuổi tác. Các yếu tố phụ thuộc vào tuổi khác là sự hình thành của nhung mao, sự hấp thu bề mặt và sự gia tăng phụ thuộc vào tuổi của của hệ thống mao mạch [12]. Lưu lượng máu ở cơ xương thấp và cơ cơ không hiệu quả có thể thay đổi hoặc giảm sự hấp thu từ vị trí tiêm bắp ở trẻ sơ sinh nhưng có thể bị cân bằng bởi mật độ mao mạch tương đối cao hơn trong cơ xương. Mặc dù các yếu tố được

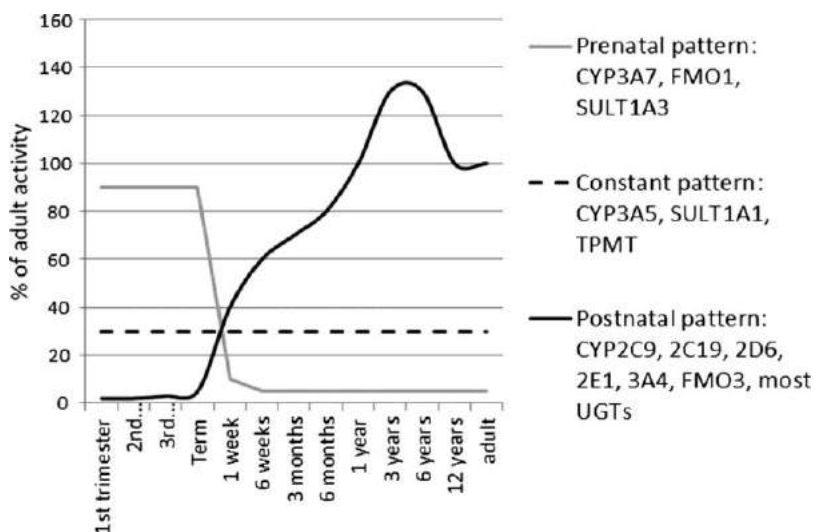
biết dẫn đến thay đổi trong hấp thu, tiêm bắp benzyl penicillin và gentamicin tăng đáng kể trong điều trị nhiễm trùng huyết sơ sinh (nghiên cứu AFRINEST) do sử dụng dễ dàng và phổ biến ở các cơ sở y tế kém phát triển [13].

Phân bố. Sự trưởng thành về cả tổng lượng và vị trí gắn của protein sẽ có tác động đến nồng độ thuốc ở dạng tự do, do đó, tác động đến khả năng di chuyển của thuốc vào các mô. Protein huyết tương quan trọng nhất cho việc gắn kết thuốc là albumin và glycoprotein acid α -1. Albumin ưu tiên liên kết với các thuốc có tính axit trong khi glycoprotein axit α -1 có khuynh hướng liên kết các hợp chất có tính chất bazơ. Nồng độ albumin huyết tương và khả năng gắn kết sẽ đạt đến mức độ như người trưởng thành vào khoảng 2 tuổi [5]. Ở những tình trạng bệnh lý nghiêm trọng gây giảm protein máu (<61 g/L) và hạ kali máu (<33 g/L) thường thấy ở trẻ em và là kết quả của một số cơ chế như tăng dị hóa protein, tính thấm thành mạch và giảm sản xuất. Ngược lại, nồng độ glycoprotein acid α -1 thường tăng trong giai đoạn bệnh nặng [14]. Smits et al. gần đây đã đánh giá khả năng gắn protein của kháng sinh cefazolin ở trẻ sơ sinh sau phẫu thuật. Như dự đoán, nồng độ cefazolin ở dạng tự do cao hơn ở người lớn [15]. Bên cạnh tổng lượng, ái lực liên kết của kháng sinh với protein huyết tương cũng phụ thuộc vào những thay đổi về cấu trúc. Những thay đổi này có thể được gây ra bởi sự biến

động về pH và urê, hiện tượng có khả năng xảy ra trong các bệnh lý nghiêm trọng. Sự cạnh tranh giữa các loại thuốc hoặc với chất nội sinh cũng có thể ảnh hưởng đến ái lực và mức độ liên kết với protein của thuốc. Ở trẻ sơ sinh, sự cạnh tranh giữa thuốc kháng sinh (ví dụ, ceftriaxone, cefazolin) và bilirubin với albumin đã được báo cáo [15, 16]. Kết quả, kháng sinh ceftriaxone có tỷ lệ gắn kết với albumin cao bị chống chỉ định ở trẻ sơ sinh vì hiện tượng chuyển bilirubin không liên hợp có thể dẫn đến bệnh vàng da nhân não [16, 17].

Thải trừ. Thải trừ của một số loại thuốc thường xảy ra thông qua sự trao đổi chất ở gan và/hoặc bài tiết qua thận. Chuyển hóa thuốc là quá trình mà một loại bỏ thuốc qua quá trình biến đổi sinh học thành một phân tử dễ bị thải

trừ khỏi cơ thể. Trong quá trình tăng trưởng và phát triển, những thay đổi trong hoạt động enzyme chuyển hóa thuốc dẫn đến sự khác biệt liên quan đến tuổi trong việc điều trị bằng thuốc, điều này thể hiện rõ rệt nhất ở trẻ sinh non và trẻ nhỏ [18]. Sau sinh hoạt động và tổng lượng enzyme thay đổi phụ thuộc vào tuổi thai và loại enzyme. Hình 2 biểu thị sự biến thiên của các enzyme gan theo độ tuổi. Các enzyme phase 1 (2C9, 2C19, 2D6...) không hoạt động ở trẻ sơ sinh làm tăng độc tính của ms thuốc: chloramphenicol. Tuy nhiên, các enzyme này tăng dần hoạt tính đạt mức như người lớn ở khoảng 6 tuổi. Ngược lại, một số enzyme chỉ hoạt động trong thời kỳ bào thai như CYP3A7, FMO1 sau đó giảm dần và bất hoạt ngay sau khi sinh. Một số khác như CYP3A5, SULT1A1 lại rất ổn định từ thời kỳ bào thai cho đến khi sinh ra.



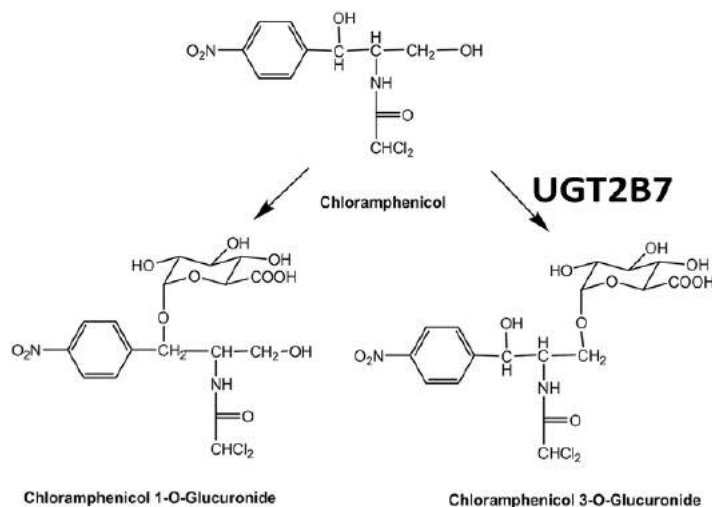
Hình 2. Sự biến thiên về hoạt tính của enzyme chuyển hóa thuốc theo tuổi [18]

Chloramphenicol (CP) (Hình 3) là một kháng sinh phổ rộng đã được sử dụng để điều trị

nhiễm trùng nghiêm trọng ở người, thường khi các kháng sinh khác đã thất bại. Liên hợp là con

đường chính thải trừ khoảng 85% CP trong nước tiểu với UGT2B7 là enzyme chính tham gia vào quá trình này[19]. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh này bị hạn chế vì tác dụng phụ có thể đe dọa tính mạng của nó, chẳng hạn như thiếu máu bất sản ở người lớn hoặc hội chứng Xám ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh. Mặc dù có những mối nguy hiểm này, CP vẫn được sử dụng rộng rãi ở các nước đang phát triển do chi phí điều trị thấp và giảm khả năng sử dụng

thuốc kháng sinh mới hơn. Hội chứng Trẻ sơ sinh Xám là một tình trạng hiếm gặp, nhưng là một tình trạng đe dọa tính mạng có thể phát triển ở trẻ sơ sinh và trẻ sinh non đến 2 tuổi. Điều này xảy ra như là kết quả của việc tiếp xúc với quá liều kháng sinh chloramphenicol dùng cho mẹ hoặc trẻ sơ sinh. Nó dẫn đến truy tim mạch ở trẻ sơ sinh khi thuốc tích lũy trong máu vì enzyme UGT2B7 không hoạt động ở trẻ sơ sinh.



Hình 3. Con đường chuyển hóa chloramphenicol, vai trò chính của UGT2B7[19]

Thông thường, các chất chuyển hóa thường dễ hòa tan trong nước hơn phân tử thuốc gốc và thường chúng không hoạt tính sinh học. Bài tiết là quá trình mà theo đó thuốc gốc và / hoặc chất chuyển hóa của nó được đưa ra khỏi cơ thể. Quá trình này chủ yếu được thực hiện bởi thận (lọc cầu thận và bài tiết tại ống lượn gần) và đường mật gan. Cả hai quá trình đều trải qua những thay đổi trong quá trình trưởng

thành và cũng có thể bị ảnh hưởng bởi bệnh lý nghiêm trọng, đặc biệt ở gan và thận.

Nhiều loại kháng sinh thường được sử dụng ở trẻ em bị bệnh nặng có thể bị giảm do chức năng thận. Đặc tính trưởng thành của cầu thận, đặc tính lý hóa của thuốc và mức độ liên kết protein xác định tổng lượng thuốc được lọc. Vì chỉ có thuốc ở dạng tự do mới có thể được lọc qua cầu thận. Ngoài lọc cầu thận, thuốc có thể được bài xuất ở các ống lượn gần,

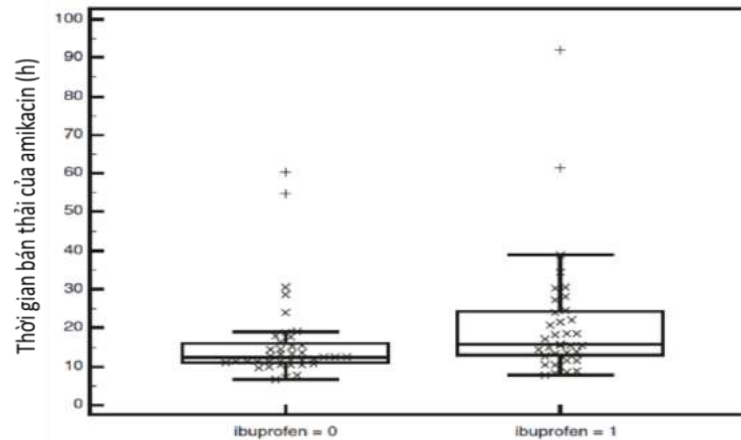
nơi có các protein vận chuyển của các thuốc cation và anion. Các axit và bazơ yếu (hầu hết các loại thuốc) có thể được tái hấp thu ở dạng không ion hóa trong ống lượn xa. Mức lọc cầu thận (GFR) trưởng thành bắt đầu từ bào thai vào giai đoạn phôi thai muộn cho đến khi sơ sinh trải qua những thay đổi huyết động sâu sắc. Trong số những thay đổi này, tăng lưu lượng máu thận và giảm sức cản mạch máu thận làm tăng GFR nhanh trong những tuần đầu đời đạt mức như người trưởng thành sau 12 tháng tuổi. Ở trẻ sơ sinh đẻ non, GFR rất thấp (2-4 mL/ phút) và chỉ có thể duy trì do sự cân bằng dựa vào tác dụng giãn mạch (do điều chỉnh prostaglandin [20]. Do tăng độ thanh thải ở thận, chế độ liều cũ (25-35 mg/kg mỗi 6h cho amoxicillin) dẫn đến nồng độ điều trị của amoxicillin không đạt mục tiêu trong nhiễm trùng huyết, và chế độ liều 25 mg/kg mỗi 4h đã được đề xuất [21].

Hướng dẫn sử dụng một số kháng sinh cụ thể ở trẻ em

Aminoglycosides.

Aminoglycosid thường được sử dụng (kết hợp với penicillin) để điều trị nhiễm trùng huyết ở trẻ sơ sinh. Do đó, gentamicin là loại thuốc được dùng phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh. Các

aminoglycosides khác cũng thường được sử dụng là amikacin, netilmicin, hoặc tobramycin . Aminoglycoside tác dụng phụ thuộc nồng độ dẫn đến việc sử dụng liều cao để đạt được nồng độ đỉnh cao hơn. Aminoglycosides là thuốc tan trong nước, phân phối nhanh, rộng vào khoang ngoại bào, và được thải bằng lọc cầu thận. Điều này có nghĩa là cần liều cao hơn (mg/kg) ở trẻ sơ sinh, kết hợp với kéo dài khoảng cách liều dùng (độ thanh thải thận thấp) [22]. Trong một phân tích tổng hợp so sánh với liều dùng hàng ngày của các aminoglycosid, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ thất bại lâm sàng, tỷ lệ thất bại vi sinh hoặc vi sinh kết hợp lâm sàng giữa hai chế độ liều, nhưng xu hướng ưu tiên sử dụng khoảng liều kéo dài [23]. Ở trẻ sơ sinh, liều dùng aminoglycosides với khoảng liều kéo dài là an toàn và hiệu quả, giảm nguy cơ nồng độ thuốc trong huyết thanh nằm ngoài cửa sổ điều trị [24, 25]. Do thải trừ aminoglycosides chủ yếu bởi lọc cầu thận nên GFR sẽ ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc [26]. Ở trẻ sơ sinh, điều này có nghĩa là tuổi thai, cân nặng khi sinh, tuổi sau sinh, sử dụng đồng thời ibuprofen (-20%) và ngạt khi sinh (-40%) ảnh hưởng đến độ thanh thải aminoglycoside. Minh họa tác động của ibuprofen đối với thời gian bán hủy của amikacin (+32%) ở trẻ sơ sinh đẻ non (<30 tuần) được ở hình 4 [27].



Hình 4. Ảnh hưởng của ibuprofen lên thời gian bán thải của amikacin ở 2 nhóm không dùng ibuprofen (12.4 giờ) và có dùng (16.4 giờ) ở trẻ sinh non [27].

Vancomycin

Vancomycin thường được sử dụng trong các đơn vị chăm sóc tích cực sơ sinh và nhi để điều trị nhiễm trùng Gram dương. Tụ cầu và tụ cầu vàng, kể cả các chủng kháng methicillin, thường bị ức chế bởi nồng độ 1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vancomycin (tùy thuộc vào MIC)[28]. Vancomycin là thuốc hòa tan trong nước với gắn kết protein huyết tương hạn chế (albumin, IgA) ở người lớn và chủ yếu được thải trừ bởi thận. Các nghiên cứu ở người lớn cho thấy chỉ số PK/PD ủng hộ kết cục lâm sàng thuận lợi là AUC/MIC ít nhất 400 [29]. Khi sử dụng đa liều, nồng độ đáy tương quan cao với tỷ lệ AUC/MIC,

được sử dụng như một tham số “thay thế” để tối ưu hóa phác đồ liều vancomycin, vì tính toán AUC/MIC rất tốn kém và phức tạp. Ở trẻ em bị bệnh nặng, sự biến đổi PK được cho là gây ra khoảng 50% bệnh nhân có AUC/MIC dưới mục tiêu 400 [30]. Tuy nhiên, sự liên kết protein thấp hơn 20-30% ở bệnh nhi nhiễm trùng nặng đã được báo cáo trong hai nghiên cứu về nhi khoa, khi so sánh với những trẻ không bị bệnh nặng 50% [31]. Sự liên kết với protein thấp này có hậu quả trực tiếp lên tỷ lệ đạt được mục tiêu ở trẻ em bị bệnh nặng khi sử dụng chỉ số PK/PD dựa trên nồng độ thuốc tự do thay vì dựa trên tổng nồng độ [21].

Bảng 1. Hướng dẫn chế độ liều dùng amikacin cho trẻ ngạt sau sinh ở hai khoa sơ sinh của bệnh viện Leuven và Amsterdam[32]

Khoa sơ sinh	Giai đoạn sử dụng	Tóm tắt chế độ liều				
		Khoảng thời gian truyền TM	Tuổi thai (tuần)	Cân nặng (gram)	Liều (mg/kg)	Khoảng liều (h)
UZ Leuven	Tới tháng 7 2011	30 min	<28		20	42
			28-<31		20	36
			31-<34		18.5	30
			34-<37		17	24
			37-41		15.5	24
	7/2011-7/2014	20-30 min		0-800	16	48
				800-1,200	16	42
				1,200-2,000	15	36
				2,000-2,800	15	30
				≥2,800	15	24
	Từ 7/2014	20 min		0-800	16	48
				800-1,200	16	42
				1,200-2,000	15	36
				2,000-2,800	15	36
				≥2,800	15	30
VUmc Amsterdam	Tới tháng 3 /2015	1 h			12	24-36
	Từ 24/3/ 2015				15	24-36

Bảng 2 Khuyến cáo liều vancomycin ở trẻ em [33]

Trẻ sơ sinh (trong vòng 28 ngày sau khi sinh)		
Liều khởi đầu	15 mg/kg	
Liều duy trì	10 mg/kg mỗi 12 giờ với trẻ dưới 8 ngày tuổi	
	10 mg/kg mỗi 8 giờ với trẻ từ 8 - 28 ngày tuổi	
<p>Chú ý Ở trẻ sơ sinh non tháng, độ thanh thải vancomycin thấp hơn so với trẻ đủ tháng. Do đó, khoảng thời gian dùng thuốc dài hơn có thể cần thiết và theo dõi nồng độ thuốc điều trị được khuyến cáo</p>		
Trẻ em		
Liều thông thường	10 mg/kg mỗi 6 giờ	
Trẻ em với chức năng thận suy giảm		
Ở bệnh nhân thận, liều duy trì là 1,9 mg/kg/24 h. Liều khởi đầu 15 mg/kg để đạt được nồng độ thuốc điều trị.		
Độ thanh thải của creatinine mL/phút	Liều vancomycin mg/24 giờ	% so với liều thông thường
>100 mL/min	2000	100
100	1545	77
90	1390	70
80	1235	62
70	1090	55
60	925	46
50	770	38
40	620	31
30	465	23
20	310	16
10	155	8

Tất cả các phác đồ dùng thuốc nêu trên khác đáng kể so với các khuyến cáo trên nhãn thuốc hiện tại [31, 33]. Bất kể liều ban đầu được sử dụng, TDM được khuyến cáo mạnh mẽ. Vancomycin thường được dùng liên tục, với nồng độ đáy mục tiêu là 10–15 µg / mL (sau liều khởi đầu) [34].

Kết luận

Sự tăng trưởng của con người không phải là một quá trình tuyến tính; những thay đổi liên quan đến tuổi tác về cấu tạo và chức năng cơ quan là biến động và có thể rối loạn trong những năm đầu tiên của cuộc đời. Do đó, cách tiếp cận tính liều lượng đơn giản không thích hợp để cá thể hóa liều thuốc trong suốt thời thơ ấu. Kết quả là, việc sử

dụng các phương trình định lượng phần lớn đã được thay thế bằng cách điều chỉnh (hoặc chuẩn hóa) liều thuốc theo cả trọng lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Mặc dù các hướng dẫn như vậy nói chung là thích hợp khi bắt đầu điều trị, nhưng chúng có thể không chính xác khi điều trị liên tục hoặc kéo dài, vì điều trị duy trì phải được cá thể hóa trên cơ sở những khác biệt phát triển trong dược động học, dược lực học. Do đó, việc cung cấp liệu pháp thuốc an toàn và hiệu quả cho trẻ em đòi hỏi một sự hiểu biết cơ bản và tích hợp vai trò của sự trưởng thành trong việc bố trí và hành động của thuốc [5].

Tài liệu tham khảo

1. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Jr., Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol.* 2014;31(9):811-21.
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164(9):552-8.
3. Metsvaht T, Nellis G, Varendi H, Nunn AJ, Graham S, Rieutord A, et al. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: implications for research and dissemination. *BMC Pediatr.* 2015;15:41.
4. Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial Agent Dosing in Infants. *Clin Ther.* 2016;38(9):1948-60.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-67.
6. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. *Pharm Res.* 2017;34(1):7-24.
7. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of Drugs in Neonates: Pattern Recognition Beyond Compound Specific Observations. *Curr Pharm Des.* 2012.
8. Lopez-Herce J, Sanchez C, Carrillo A, Mencia S, Santiago MJ, Bustinza A, et al. Transpyloric enteral nutrition in the critically ill child with renal failure. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1599-605.

9. Rowland Yeo K, Aarabi M, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Modeling and predicting drug pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(2):261-74.
10. van Boekel GA, Aarnoutse RE, van der Heijden JJ, Hoogtanders KE, Hilbrands LB. Effect of mild diarrhea on tacrolimus exposure. *Transplantation.* 2012;94(7):763-7.
11. Huang NN, High RH. Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. *J Pediatr.* 1953;42(6):657-8.
12. Mooij MG, de Koning BA, Huijsman ML, de Wildt SN. Ontogeny of oral drug absorption processes in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(10):1293-303.
13. Dewez JE, Chellani HK, Halim A, van den Broek N. Simplified antibiotic regimens for neonatal sepsis--AFRINEST. *Lancet.* 2015;386(10001):1337-8.
14. Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM, et al. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):419-22.
15. Smits A, Kulo A, Verbesselt R, Naulaers G, de Hoon J, Vermeersch P, et al. Cefazolin plasma protein binding and its covariates in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(12):3359-65.
16. Martin E, Fanconi S, Kalin P, Zwingelstein C, Crevoisier C, Ruch W, et al. Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr.* 1993;152(6):530-4.
17. Brodersen R, Robertson A. Ceftriaxone binding to human serum albumin: competition with bilirubin. *Mol Pharmacol.* 1989;36(3):478-83.
18. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1137-42.
19. Chen M, LeDuc B, Kerr S, Howe D, Williams DA. Identification of human UGT2B7 as the major isoform involved in the O-glucuronidation of chloramphenicol. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):368-75.
20. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3119-46.
21. De Cock PA, Standing JF, Barker CI, de Jaeger A, Dhont E, Carlier M, et al. Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin-clavulanic acid dosing in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(11):7027-35.
22. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, Stiers J, Spigarelli MG, Ward RM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(7):581-610.
23. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2004;114(1):e111-8.
24. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD005091.
25. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(4):F294-300.

26. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):67-76.
27. Allegaert K, Cossey V, Langhendries JP, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H, et al. Effects of co-administration of ibuprofen-lysine on the pharmacokinetics of amikacin in preterm infants during the first days of life. *Biol Neonate.* 2004;86(3):207-11.
28. Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(3):237-47.
29. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):925-42.
30. Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):e250-4.
31. Oyaert M, Spriet I, Allegaert K, Smits A, Vanstraelen K, Peersman N, et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in different patient populations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(11):7073-9.
32. Cristea S, Smits A, Kulo A, Knibbe CAJ, van Weissenbruch M, Krekels EHJ, et al. Amikacin Pharmacokinetics To Optimize Dosing in Neonates with Perinatal Asphyxia Treated with Hypothermia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12).
33. Hospira I. Vancomycin hydrochloride for injection, USP.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/062911s035lbl.pdf.2016.
34. Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Zhao W, van den Anker JN, Sharland M. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(5):635-48.

CÁC CHẾ PHẨM INSULIN

Trần Văn Anh^{1,2}, Nguyễn Thành Nam¹

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

Giới thiệu

Lịch sử ra đời của Insulin: Năm 1921, hai nhà sinh lý học người Canada là Fred Banting và Charles Best đã tìm ra insulin. Năm 1955, Frederick Sanger đã tìm ra chuỗi acid amin của insulin người. Năm 1982, insulin người tái tổ hợp được sản xuất bằng kỹ thuật di truyền gen lần đầu tiên được đưa ra thị trường. Trong thập niên 90, một làn sóng thứ ba với phát kiến insulin mới đã xuất hiện. Những loại insulin tương tự (analog insulin)

Tác dụng của Insulin: Insulin là hormone được sản xuất từ tế bào beta của đảo tụy có vai trò đưa glucose từ máu vào tế bào, cung cấp năng lượng cho các hoạt động của cơ thể. Insulin là hormone duy nhất trong cơ thể có tác dụng làm hạ đường huyết. Nồng độ glucose trong cơ thể càng cao, càng nhiều insulin được tiết ra để cân bằng lượng đường trong máu và điều hòa các quá trình chuyển hóa trong cơ thể.

Trên chuyển hóa glucid: Tăng thu nhập, sử dụng và dự trữ glucid ở hầu hết các tổ chức của cơ thể, đặc biệt là ở cơ, gan và mô mỡ, trừ tế bào não.

Trên chuyển hóa lipid: Glucose sẽ được sử dụng để cung cấp năng lượng, lượng

glucose không được sử dụng hết sẽ tổng hợp thành acid béo ở gan và được vận chuyển đến mô mỡ.

Trên chuyển hóa protein: Tăng tổng hợp và dự trữ protein ở hầu hết các tế bào.

Cơ chế tác dụng của Insulin: Để phát huy tác dụng, insulin cần được gắn vào tế bào đích thông qua thụ cảm thể (receptor) của insulin trên bề mặt tế bào.

Sự thiếu hụt và đề kháng insulin dẫn tới bệnh đái tháo đường.

Bệnh đái tháo đường typ II: Bệnh đái tháo đường typ II là loại đái tháo đường phổ biến ở người lớn biểu hiện bằng sự tăng đường huyết và thiếu hụt hoặc đề kháng insulin. Chiến lược điều trị đái tháo đường bao gồm tư vấn, đánh giá các biến chứng mạch máu lớn và biến chứng mạch máu nhỏ, đạt được mục tiêu đường huyết, kiểm soát ngăn ngừa biến chứng tim mạch và các nguy cơ lâu dài khác và tránh các thuốc làm rối loạn quá trình chuyển hóa glucose và lipid. Chế độ ăn, tập thể dục, và thuốc điều trị đường uống có thể là lựa chọn đầu tay để kiểm soát đường huyết, mặc dù phần lớn các bệnh nhân đái tháo đường typ II đã thất bại trong việc duy trì đường huyết mục tiêu sau khi đã được kiểm soát tốt với phác

đồ ban đầu. Sau đó, lựa chọn tiếp theo cho họ bao gồm thêm thuốc đường uống thứ hai hoặc thứ ba hoặc thuốc đường tiêm như đối kháng GLP-1 hoặc insulin [1]

Vai trò của insulin trong việc kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân đái tháo đường typ II không mang thai sẽ được trình bày trong bài viết này

Sự bài tiết insulin trong cơ thể: Insulin nền trong cơ thể được bài tiết liên tục trong ngày với nồng độ tương đối ổn định và tăng cao khi đáp ứng với bữa ăn. Insulin nền được sản xuất chiếm xấp xỉ 50% tổng lượng insulin tiết ra trong 24 giờ, có vai trò ức chế sự sản xuất glucose ở gan giữa các bữa ăn và trong khi ngủ nên có thể kiểm soát được glucose lúc đói. Insulin theo bữa ăn được bài tiết để đáp ứng lại với sự tăng glucose máu theo bữa ăn, có vai trò ức chế sự tăng cao của glucose máu sau mỗi bữa ăn nên kiểm soát được glucose máu sau ăn. Mục tiêu của liệu pháp insulin là bắt chước được sự bài tiết insulin sinh lý trong cơ thể [1]

Phân loại insulin

Theo thời gian tác dụng

Insulin tác dụng nhanh (Rapid-acting): Lispro, Aspart, Glulisine

Insulin tác dụng ngắn (Short-acting): Regular

Insulin tác dụng trung bình (intermediate-acting): NPH

Insulin tác dụng dài (Long-acting): Detemir, Glargin

Insulin trộn sẵn (Pre-mixed): Mixtard, Novomix

Theo nguồn gốc

Insulin người: Regular, NPH

Insulin analog: Lispro, Aspart, Glulisine, Levemir, Glargine

Theo tác dụng

Insulin nền: NPH, Detemir, Glargine

Insulin theo bữa ăn: Regular, Lispro, Aspart, Glulisine

Insulin hỗn hợp (Insulin nền và Insulin theo bữa ăn): Mixtard, Novomix, Humalogmix

CÁC CHẾ PHẨM INSULIN

Bảng 1. Các chế phẩm insulin

Loại insulin	Thời gian khởi phát	Đỉnh (giờ)	Thời gian tác dụng
Insulin tác dụng nhanh (rapid-acting)			
Aspart	5-15 phút	30-90 phút	3-5 giờ
Lispro	5-15 phút	30-90 phút	3-5 giờ
Glulisin	5-15 phút	30-90 phút	3-5 giờ
Insulin tác dụng ngắn (short – acting)			
Regular	30-60 phút	2-4 giờ	6-10 giờ
Insulin tác dụng trung bình ((intermediate-acting)			
NPH	2-4 giờ	4-10 giờ	10-16 giờ
Insulin tác dụng dài			
Detemir	1 giờ	Đỉnh thấp	16-24 giờ
Glargine	1-2 giờ	hoặc không	20-24 giờ
Degludec	30-90 phút	đỉnh	40 giờ
Insulin trộn sẵn: Insulin tác dụng trung bình + insulin tác dụng nhanh			
70% NPH + 30% Regular	30-60 phút	Hai pha	10-16 giờ
70% aspart protamine + 30% aspart	10-20 phút	Hai pha	15-18 giờ
75% lispro protamine + 25% lispro	5-15 phút	Hai pha	16-18 giờ

Insulin tác dụng nhanh (Rapid – acting Insulin): NovoRapid FlexPen

Thời gian khởi phát sau 5-15 phút, đạt đỉnh sau 1-2 giờ, thời gian tác dụng là 3-5 giờ

Vai trò: Insulin tác dụng nhanh dùng để kiểm soát glucose máu sau ăn.

Ưu điểm:

Thuận tiện cho người sử dụng, điều chỉnh theo glucose máu sau ăn

Thời gian bắt đầu tác dụng nhanh.

Đạt nồng độ đỉnh sau 0.5 – 1 giờ, phù hợp với nồng độ đỉnh glucose máu nên nguy cơ hạ đường huyết sau ăn thấp, không cần thêm bữa ăn phụ.

Thời gian tác dụng 3-5h, nên tác dụng của Insulin kết thúc trước bữa ăn tiếp theo, không gây tích lũy liều.

Là dạng insulin lý tưởng trong các trường hợp: Thời gian ăn uống không cố định, ăn thường xuyên, người tập thể dục thể thao thất thường

Nhược điểm: Phải tiêm nhiều lần gây khó khăn cho người sử dụng.

Insulin tác dụng ngắn (short – acting insulin): Humulin R

Thời gian khởi phát sau 30-60 phút, đạt đỉnh sau 2-4 giờ và thời gian tác dụng sau 6 đến 10h.

Vai trò: được sử dụng để kiểm soát glucose máu sau ăn. Khởi đầu tác dụng sau khoảng 30 phút nên bệnh nhân cần phải tiêm 30 phút trước khi ăn. Đạt nồng độ đỉnh sau 2-4 giờ nên chưa phù hợp với nồng độ đỉnh của glucose máu sau ăn, bệnh nhân cần ăn thêm bữa phụ. Thời gian tác dụng là 6-10 giờ nên

tác dụng của Insulin regular chưa chấm dứt trước bữa ăn tiếp theo, do đó có thể gây tích lũy liều và nguy cơ hạ đường huyết.

Insulin tác dụng trung bình (Intermediate – acting Insulin)

Vai trò: Là insulin nền có vai trò kiểm soát đường huyết lúc đói.

Nhược điểm: Quá trình giải phóng insulin không giống với sự tiết insulin sinh lý: Có thể gây hiện tượng hạ đường huyết về ban đêm. Không thể chỉ tiêm một lần cho cả ngày như insulin tác dụng kéo dài.

Insulin tác dụng kéo dài (Long – acting Insulin)

Khởi phát sau 2-4 giờ, đỉnh thấp hoặc không có đỉnh, thời gian tác dụng kéo dài 20-24 giờ. Insulin tác dụng kéo dài có ưu điểm vượt trội, không gây hạ đường huyết ban đêm. Đối với insulin loại này, bệnh nhân chỉ cần tiêm một đến hai lần trong ngày vào sáng hoặc ban đêm. Nếu sử dụng hai lần mỗi ngày, sau hai đến ba liều, đường huyết bệnh nhân sẽ đạt trạng thái ổn định.

Insulin trong điều trị đái tháo đường typ II

Khi bắt đầu điều trị bằng insulin (thêm vào cùng thuốc đường uống, thay thế thuốc đường uống hoặc điều trị ban đầu bằng insulin), insulin nền được khuyến cáo ưu tiên hơn insulin theo bữa ăn. Insulin nền cải thiện glucose máu ban đêm và glucose máu lúc đói, trong khi insulin theo bữa ăn làm giảm glucose sau ăn. Liệu rằng insulin nền hay insulin theo bữa ăn hiệu quả hơn trong việc cải thiện các biến chứng còn chưa được chắc chắn.

Insulin nền có lợi ích là thuận tiện và dễ dàng sử dụng hơn cho bệnh nhân sử dụng insulin lần đầu. Mặc dù insulin nền và

insulin theo bữa ăn cùng cho hiệu quả tương đương nhau trong việc đạt mục tiêu HbA1C khi liều insulin đã được thiết lập để đạt mục tiêu đường huyết, insulin nền mang đến sự hài lòng cho bệnh nhân và ít hơn cơn hạ đường huyết. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, insulin glargine một lần/ngày so với insulin lispro trong 415 bệnh nhân, những bệnh nhân này không kiểm soát được đường huyết với metformin và sulfonylurea, cho kết quả mục tiêu HbA1C (từ 6,5 đến 7) là 27% nhóm insulin glargine và 30% trong nhóm insulin lispro. Insulin nền mang đến sự hài lòng cho bệnh nhân và ít hơn cơn hạ đường huyết.

Lựa chọn insulin nền: các chế phẩm insulin nền không khác nhau trong việc đạt mục tiêu đường huyết. Trong các loại insulin nền, insulin glargine, detemir ít gây cơn hạ đường huyết ban đêm hơn insulin NPH, tuy nhiên bất lợi của nó là giá thành cao.

Trong các nghiên cứu meta-analyse so sánh insulin glargine một lần/ngày hoặc detemir một lần/ngày hoặc insulin NPH hai lần/ngày, kết quả cho thấy mức độ cải thiện HbA1C giống nhau trong tất cả các loại insulin nền. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu meta-analyse, tỷ lệ hạ đường huyết ban đêm và triệu chứng toàn thân thấp hơn trong nhóm điều trị bằng insulin glargine hoặc detemir so với NPH [1]

Trong một nghiên cứu quan sát thực hiện trên hệ thống chăm sóc sức khỏe (>25000 bệnh nhân ban đầu sử dụng insulin lần đầu), không có sự khác biệt giữa insulin tương tự so với insulin NPH trong việc giảm tỷ lệ cấp cứu nhập viện do hạ đường huyết.

Phác đồ kết hợp insulin với thuốc đường uống hay insulin đơn độc:

Phác đồ kết hợp: Kết hợp giữa thuốc đường uống và insulin với các cơ chế khác nhau để đạt mục tiêu đường huyết, dẫn tới giảm tổng lượng insulin và giảm mức độ tăng cân. Metformin được kết hợp cùng với insulin. Các thuốc đường uống khác như sulfonylurea, thiazolidinedione, GLP-1 RA, ức chế DPP4, ức chế SGLT-2 vẫn có thể được chỉ định kết hợp cùng insulin.

Insulin đơn độc: đổi sang insulin đơn độc sẽ rẻ hơn phác đồ thuốc đường uống và insulin,

Phác đồ đơn độc: Lựa chọn phác đồ insulin đơn độc có thể rẻ hơn phác đồ kết hợp insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống (phụ thuộc vào thuốc đường uống kết hợp: metformin là lựa chọn rất rẻ) nhưng kết quả cho thấy phác đồ kết hợp insulin và thuốc đường uống cho mức độ tăng cân và hạ đường huyết ít hơn phác đồ dùng insulin đơn độc, một vài trường hợp mức độ hạ đường huyết và tăng cân của insulin rất nặng. Thuốc điều trị đường uống có thể ngừng khi liệu pháp insulin ban đầu được thay thế hoặc sau đi đường huyết của bệnh nhân đã được kiểm soát tốt với insulin nền. Liều của insulin sẽ được điều chỉnh sao cho đạt được đường huyết mục tiêu.

Tác dụng trên tim mạch: So sánh với các thuốc điều trị đường uống, độc lập với việc kiểm soát đường huyết mục tiêu, insulin không làm tăng hay giảm đến các biến cố tim mạch. Các loại insulin không làm giảm nguy cơ tim mạch.

So sánh việc thêm insulin kết hợp thuốc điều trị đường uống và thuốc đường uống: Thử nghiệm ORIGIN trên 12,500 bệnh nhân có nguy cơ tim mạch trên nền đái tháo đường hoặc tiền đái tháo đường được tiêm insulin glargine vào buổi tối. Thử nghiệm

này cho kết quả nguy cơ tim mạch trên 2 nhóm vẫn không thay đổi.

So sánh insulin nền và insulin theo bữa ăn: các loại insulin (nền hoặc bữa ăn) không làm xuất hiện hoặc ảnh hưởng đến biến cố tim mạch. Trong thử nghiệm HEART2D thực hiện trên 1115 bệnh nhân có biến cố tim mạch sau nhồi máu cơ tim thiết kế để đánh giá so sánh insulin theo bữa ăn và insulin nền. 50% bệnh nhân được uống metformin, sulfonylurea, hoặc cả hai, số còn lại sử dụng insulin đơn độc. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về biến cố tim mạch (chết do biến cố tim mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, nhập viện do hội chứng mạch vành cấp) giữa nhóm sử dụng insulin theo bữa ăn và insulin nền.

Insulin – tăng cân: bệnh nhân sử dụng insulin lần đầu nhận thức được tăng cân. Để giảm được tác dụng này, bệnh nhân cần có chế độ ăn hợp lý, thay đổi lối sống để hạn chế việc tăng cân. Tư vấn cho bệnh nhân sự tương thích giữa liều dùng insulin với sự luyện tập hằng ngày, chế độ ăn hợp lý để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân.

Bệnh nhân đái tháo đường typ 2, kháng insulin, béo phì gia tăng sự tăng cân do insulin. [1], [1].

Tác dụng không mong muốn của Insulin

Sự đề kháng Insulin: Trong trường hợp bệnh nhân kháng Insulin (đề kháng insulin được coi là khi bệnh nhân phải dùng nhiều hơn 200IU trong một ngày để kiểm soát glucose máu), cần kiểm soát nồng độ glucose để kiểm soát việc tăng đường huyết. Các chế phẩm insulin có thể quy đổi liều cho nhau mà không cần phải tiêm nhiều lần với liều cao. Do nồng độ cao của insulin có thể hạn chế sự hấp thu của insulin nên được

động học của insulin sẽ thay đổi. Ví dụ, dược động học của insulin regular U-500 gần giống với insulin NPH. Glargin 300IU/mL gần giống với Glargin 100IU/mL, nhưng thể tích bằng một phần ba, liều thì giống nhau. Dược động học khác nhau không đáng kể, thời gian tác dụng kéo dài hơn và ít có đỉnh hơn. Tóm lại, glargine 300IU/mL gần giống với degludec hơn glargine 100IU/mL.

Insulin và tăng cân: Khi bệnh nhân được sử dụng insulin lần đầu, bệnh nhân cần được tư vấn về sự tăng cân, để giảm thiểu tăng cân bệnh nên có chế độ ăn hợp lý và lối sống tập thể dục thích hợp. Ngoài ra, bệnh nhân cần tư vấn về sự tương quan về liều dùng insulin và chế độ ăn, tập thể dục để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đề kháng insulin, và béo phì sẽ gia tăng việc tăng cân. Điều này có thể là do chế độ ăn kiêng liên tục, dẫn tới phải giảm đường huyết và kiểm soát đường huyết sinh lý nhiều hơn, dùng bữa ăn phụ để hỗ trợ việc sử dụng insulin liều cao, điều trị quá mức việc hạ đường huyết, kiểm soát glucose máu quá chặt chẽ hoặc kết hợp cả hai. Kết quả là, việc tăng cân làm nặng hơn tình trạng kháng insulin và thúc đẩy tăng liều insulin, dẫn tới vòng luẩn quẩn trong việc chỉnh liều insulin và sự tăng giảm của chỉ số đường huyết.

Mức độ tăng cân phụ thuộc vào phác đồ insulin (liều dùng và tần suất sử dụng) và chế độ ăn. Trong một nghiên cứu về đái tháo đường thực hiện ở vương quốc Anh (nghiên cứu UKPDS), mức tăng cân trung bình sau 10 năm sử dụng liệu pháp insulin là 7kg đối với bệnh nhân đái tháo đường typ2, với tốc độ tăng cân diễn ra nhanh nhất vào thời điểm bắt đầu sử dụng insulin. Điều trị bằng phác đồ ít chuyên sâu hơn (phác đồ ít lần

tiêm và ít loại insulin hơn) bằng insulin hoặc sulfonylurea sẽ gây ra việc tăng 3,5 đến 4,8kg trong ba năm so với sử dụng metformin đơn trị liệu có cân nặng không thay đổi. Trong một thử nghiệm tiếp theo, phác đồ insulin theo bữa ăn cao hơn insulin nền (4,8kg so với 3,1kg); tuy nhiên bệnh nhân sử dụng insulin theo bữa ăn với liều cao hơn, điều này đóng góp vào sự khác biệt nhỏ của việc tăng cân. Trong một thử nghiệm khác, kết quả cho thấy chế phẩm insulin trộn tác dụng nhanh tăng cân nhiều hơn insulin tác dụng kéo dài và thuốc đường uống.

Tuy nhiên, chưa có sự rõ ràng trong mối tương quan giữa tăng cân và biến chứng của đái tháo đường, các biến chứng mạch máu sẽ giảm thiểu với liệu pháp insulin đơn độc trong nghiên cứu UKPDS mặc dù bệnh nhân có sự tăng cân. Liệu rằng tăng cân do insulin có là nguy cơ cho bệnh tim mạch do đái tháo đường typ 2 vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên, đối với bệnh đái tháo đường typ I, phác đồ insulin chuyên sâu trong thử nghiệm DCCT/EDIC cho kết quả tăng cân nhưng giảm thiểu biến cố tim mạch chính. Một phân tích tiếp theo của thử nghiệm DCCT cho thấy lợi ích của bệnh tim mạch trong phác đồ insulin chuyên sâu bị suy giảm do tăng cân.

Insulin và hạ đường huyết: Tác dụng không mong muốn điển hình của insulin là tăng cân. Tuy nhiên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ít cơn hạ đường huyết hơn bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Tuy nhiên insulin nền ít gây hạ đường huyết hơn insulin theo bữa ăn, hạ đường huyết có thể xảy ra nếu chỉnh liều insulin nền để khớp các bữa ăn. Nếu bệnh nhân ăn ít hơn bữa ăn bình thường, cũng có thể hạ đường huyết.

Một số bệnh nhân hạ đường huyết nhiều hơn nếu sử dụng liều insulin nền để kiểm soát glucose lúc đói (FBG). Việc này dẫn tới bữa ăn phụ bắt buộc, gây ra việc tăng cân do insulin. Việc hạ đường huyết có thể được xác định rõ ràng bằng việc hỏi về triệu chứng hạ đường huyết khi bỏ bữa ăn hoặc tăng bữa ăn phụ để phòng ngừa cơn hạ đường huyết.

Hạ đường huyết ban ngày: Nếu bệnh nhân gặp phải cơn hạ đường huyết ban ngày, cần giảm liều insulin nền, insulin theo bữa ăn cần được thêm vào để chống lại việc tăng đường huyết sau bữa ăn. Bệnh nhân được chỉ định insulin theo bữa ăn cần được hướng dẫn để chỉnh bữa ăn.

Hạ đường huyết ban đêm: Nếu bệnh nhân được chỉ định insulin nền NPH vào ban đêm và gặp cơn hạ đường huyết, cần giảm liều insulin NPH hoặc chuyển đổi sang phác đồ insulin glargine hoặc insulin degludec. Trong các chế phẩm insulin nền, insulin glargine, detemir và degludec có nhiều lợi ích trên lâm sàng hơn insulin NPH trong việc kiểm soát glucose huyết mục tiêu (ít xảy ra cơn hạ đường huyết ban đêm hơn) nhưng bất lợi của những insulin này là giá cao [1].

KẾT LUẬN

Điều trị đái tháo đường nên bắt đầu bằng việc thay đổi chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, điều này giúp việc đạt hiệu quả HbA1c tốt hơn. Liệu pháp metformin (nếu không có chống chỉ định) là chỉ định đầu tay, kết hợp việc thay đổi lối sống, ngay tại thời điểm được chẩn đoán đái tháo đường.

Insulin được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2, phụ thuộc vào mức độ rối

loạn đường huyết, ví dụ insulin thường được chỉ định cho bệnh nhân đã xuất hiện các triệu chứng của đái tháo đường như giảm cân hoặc tăng đường huyết nặng, đã xuất hiện ceton niệu, hoặc những bệnh nhân khó chẩn đoán phân biệt đái tháo đường typ 1 và typ 2.

Sau khi bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc đường uống, phần lớn bệnh nhân sẽ gặp phải sự thất bại trong việc kiểm soát đường huyết, cần thiết phải bổ sung thuốc (thêm thuốc đường uống hoặc đường tiêm, bao gồm có thể là insulin, hoặc đổi sang insulin). Nếu bệnh nhân có HbA1c > 9% đang được điều trị bằng metformin, triệu chứng của việc tăng đường huyết vẫn tái diễn, chúng tôi đề xuất bổ sung insulin hoặc thuốc đối kháng GLP-1. Bệnh nhân có thể kết hợp insulin và thuốc đường uống hoặc dùng thuốc đường uống và bắt đầu liệu pháp insulin.

Các phác đồ insulin khác nhau sẽ cho kết quả khác nhau trong việc kiểm soát đường huyết, do đó cần chỉnh liều hợp lý. Hầu hết các nghiên cứu đều cung cấp thông tin về việc hạ glucose nhưng không cung cấp thông tin về các phác đồ insulin có liên quan đến sự tử vong hay các biến chứng mạch máu lớn, mạch máu nhỏ. Chúng tôi khuyến các bác sĩ lâm sàng nên giúp bệnh nhân thiết lập các lối sống và chế độ ăn hợp lý, tuân thủ một cách chặt chẽ.

Đối với bệnh nhân được sử dụng insulin lần đầu (kết hợp với thuốc đường uống, hoặc thay thế đường uống, hoặc sử dụng lần đầu), chúng tôi đề xuất insulin nền có tác dụng kéo dài hơn là insulin nền theo bữa ăn, bệnh nhân được sử dụng insulin nền có tác dụng

kéo dài cảm thấy hài lòng hơn trong việc kiểm soát cơn hạ đường huyết, thêm vào đó insulin nền tác dụng kéo dài có thuận tiện và dễ dàng sử dụng hơn cho những bệnh nhân sử dụng insulin lần đầu.

Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 yêu cầu phải sử dụng insulin theo bữa ăn, chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng insulin trộn ban đầu, insulin regular hoặc insulin tác dụng nhanh cần được chỉ định. Thuốc đường uống có thể ngừng để giảm chi phí và giảm thiểu việc dùng nhiều thuốc. Có thể sử

dụng phác đồ insulin có tác dụng nhanh trước bữa ăn, thường là 30 đến 45 phút, mang lại sự thuận tiện cho bệnh nhân.

Nên theo dõi các tác dụng không mong muốn của insulin (tăng cân và hạ đường huyết), cần xác định và giải quyết các nguyên nhân (như bỏ bữa ăn, uống rượu, tập thể dục không có kế hoạch trước và các bữa phụ không dự định trước cần phải chỉnh liều insulin. Tư vấn rõ ràng cho bệnh nhân mỗi lần thăm khám để giảm thiểu tác dụng không mong muốn này của insulin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81:442.
2. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37:1048.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42:S61.
4. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014; 311:2315.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42:S90.
6. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:122.
7. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44:790.
8. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2115.
9. Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006165.
10. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1028.
11. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20:1353.
12. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27:2597.

13. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34:222.
14. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371:1753.
15. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319.
16. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014; 311:2288.
17. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723.
18. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32:381.
19. Berard L, Bonnemaire M, Mical M, Edelman S. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: Results of a quantitative survey. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:301.
20. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1073.
21. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1736.
22. Giugliano D, Esposito K. Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension as basal supplementation in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3:99.
23. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2012; 35:2698.
24. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169:165.
25. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81:184.
26. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:950.
27. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD005613.
28. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385.
29. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018; 320:53.

30. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35:2464.
31. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1498.
32. Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:202.
33. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:175.
34. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:45.
35. Torjesen I. FDA raises concerns about ultra-long acting insulins given green light in Europe and Japan. *BMJ* 2012; 345:e7323.
36. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963.

BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG ĐỒNG THỜI CLOPIDOGREL VÀ ỨC CHẾ BƠM PROTON TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH

Nguyễn Văn Hùng¹, Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Minh Thảo¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng; ²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Tóm tắt: Nghiên cứu đã tiến hành hồi cứu trên 137 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân tim mạch sử dụng clopidogrel (CLO) điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng từ 2016 đến ngày 2018 nhằm thực hiện hai mục tiêu chính là mô tả sự thay đổi trên các kết cục tim mạch khi sử dụng kết hợp giữa thuốc ức chế bơm proton (PPI) và CLO ở bệnh nhân bệnh mạch vành và nhận xét nguy cơ tương tác của các thuốc trong nhóm PPI khi dùng cùng với CLO. **Kết luận:** Sử dụng đồng thời CLO với thuốc PPI làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch trên bệnh nhân BMV so với nhóm không sử dụng kết hợp với thuốc PPI với $p = 0.03$; OR = 5,288; khoảng tin cậy 95% (1,726 -16,199). Tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch của từng thuốc trong nhóm PPI là có sự khác biệt ($p < 0,05$). Mức độ nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch khi sử dụng cùng CLO với thuốc trong nhóm PPI giảm dần theo thứ tự: Omeprazole > Rabepirazole > Esomerazole > Pantoprazole.

Từ khóa: CLO, PPI, tương tác, biến cố tim mạch

Cardiovascular events associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease

Abstract: The study conducted a retrospective study on 137 medical records of cardiovascular patients treated with clopidogrel (CLO) at Hai Phong International Hospital from 2016 to 2018 to accomplish two main goals including the description of changes in cardiovascular outcomes when used in combination with proton pump inhibitors (PPIs) and CLO in patients with coronary artery disease and commented on the risk of interaction of drugs in the PPI group when used together with CLO. Conclusion: Concomitant use of CLO with PPI increases the risk of cardiovascular events in BMV so patients compared with the non-PPI group with $p = 0.03$; OR = 5,288; 95% confidence intervals (1,726 -16,199). The incidence of cardiovascular events of each drug in PPI group was different ($p < 0.05$). The risk of cardiovascular events when using CLO with each drug in the PPI group decreases in the following order: Omeprazole > Rabepirazole > Esomerazole > Pantoprazole

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong nhiều thập kỷ qua, bệnh tim mạch (BTM) đã trở thành nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới và là rào cản lớn đối với sự phát triển bền vững của con

người. Trong số các bệnh tim mạch thì bệnh mạch vành (BMV) là loại bệnh tim chiếm tỷ lệ lớn nhất. Ngày nay, thuốc chống kết tập tiểu cầu CLO được sử dụng rộng rãi trong dự phòng các biến cố tim mạch thứ phát ở bệnh nhân mắc BMV cấp tính hoặc/và có

tiền sử đột quy do thiếu máu cục bộ [1]. CLO được khuyến cáo sử dụng đồng thời với aspirin kéo dài tới 12 tháng ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp điều trị nội khoa hoặc can thiệp. Sự kết hợp này đem lại nhiều lợi ích cho tác dụng chống đông với cơ chế kết hợp tuy nhiên cũng làm tăng nguy cơ gây xuất huyết đường tiêu hóa [2]. Do vậy, ở những bệnh nhân này bác sĩ thường kết hợp cùng các thuốc trong nhóm PPI để giảm nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa [3]. Mặc dù sự kết hợp này đã thực sự giảm nguy cơ xuất huyết, tuy nhiên một vài nghiên cứu được lược học đã chỉ ra hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của CLO bị suy yếu bởi các thuốc PPI [4, 5]. Tương tác này xảy ra do PPI ức chế CYP2C19, enzyme gan đóng vai trò xúc tác phản ứng chuyển CLO thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu trên lâm sàng chỉ ra sự kết hợp này làm giảm tác dụng chống các biến cố tim mạch của CLO chưa rõ ràng. Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có báo cáo về vấn đề này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “ **Biến cố tim mạch liên quan đến sử dụng đồng thời CLO và PPI trên bệnh nhân bệnh mạch vành**” với 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả sự thay đổi trên các kết cục tim mạch khi sử dụng kết hợp giữa PPI và CLO ở bệnh nhân bệnh mạch vành.
2. Nhận xét nguy cơ tương tác của từng thuốc trong nhóm PPI khi dùng cùng với CLO.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu là bệnh án của bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện Đa

khoa Quốc tế Hải Phòng được chẩn đoán có BMV và có sử dụng CLO trong thời gian nghiên cứu từ ngày 01/01/2016 – 31/12/2018, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau: Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán có BMV và có sử dụng CLO trong thời gian nghiên cứu từ ngày 01/01/2016 – 31/12/2018. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dưới 18 tuổi, không sử dụng CLO hoặc sử dụng CLO < 3 ngày hoặc ngắt quãng.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp hồi cứu mô tả dựa trên thu thập thông tin từ bệnh án điện tử. Trên danh sách 137 bệnh án, nhóm nghiên cứu tiến hành phân loại dựa vào phần mềm Excel, phân loại thành 2 nhóm:

- + Nhóm CLO: Nhóm sử dụng CLO và không sử dụng kèm PPI
- + Nhóm CLO + PPI : Nhóm sử dụng đồng thời CLO và PPI

Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{e^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu; Z là giá trị phân phối tương với độ tin cậy lựa chọn (nếu độ tin cậy là 95% thì z là 2.056); p là ước tính tỉ lệ % của tổng thể; q=1-p (thường thì tỉ lệ p và q được ước tính 3.5%/96.5% đó là khả năng lớn nhất có thể xảy ra của tổng thể); e là sai số cho phép (3%, 4%, 5%,...), ở đây là 5%; Với độ tin cậy là 95%, sai số cho phép 5% thì cỡ mẫu nghiên cứu là:

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,035 \cdot 0,965}{0,03^2} = 130$$

Cỡ mẫu của nghiên cứu là 137 bệnh án.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 19. Các biến định tính được tính bằng tần suất và phần trăm, các biến định lượng được tính bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Kiểm tra mối quan hệ giữa hai biến định tính bằng phép thử Chi square, giữa biến định tính và biến định lượng bằng T-test. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu có sự cho phép của Bộ môn Dược Lâm Sàng Đại học Y Dược Hải Phòng và Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng. Nghiên cứu được tiến hành trên cơ sở tự nguyện của đối tượng tham gia. Tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, số liệu thu thập được giữ bí mật tuyệt đối và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi ≥ 70 chiếm tỉ lệ lớn nhất ở cả hai nhóm (Nhóm CLO là 46,7%; nhóm CLO + PPI là 52,3%). So sánh tỉ lệ các nhóm tuổi giữa nhóm CLO và nhóm CLO + PPI thấy không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tuổi trung bình của nhóm CLO là $67,2 \pm 9,6$ thấp hơn của nhóm CLO + PPI là $70,3 \pm 11,9$. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Vấn đề yếu tố nguy cơ của BMV nói chung đã được nghiên cứu rất rõ và một số yếu tố nguy cơ đã được chứng minh là có liên quan đến việc tăng khả năng mắc BMV. Việc can thiệp những yếu tố nguy cơ này cũng được chứng minh là giảm tỉ lệ mắc và tiến triển của BMV. Qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ của các yếu tố nguy cơ và một số bệnh lý mắc kèm trong mẫu nghiên cứu như sau:

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ và một số bệnh lý mắc kèm

STT	Yếu tố nguy cơ	CLO (n = 30)		CLO + PPI (n = 107)		p
		Số TH	Tỉ lệ (%)	Số TH	Tỉ lệ (%)	
1	THA	26	86,7	84	78,5	0,463
2	RLLM	12	40,0	29	27,1	0,255
3	ĐTĐ	17	56,7	15	42,1	0,225
4	Suy tim	5	16,7	30	28,0	0,305
5	TBMN	3	10,0	11	10,3	1,000
6	RLNT	0	0,0	6	5,6	0,339
7	Bệnh thận	3	10,0	16	15,0	0,765
8	Viêm dạ dày	5	16,7	24	22,4	0,667
9	Cường giáp	1	3,3	2	1,9	0,527
10	Bệnh xương khớp	0	0,0	9	8,4	0,206

Tỉ lệ mắc bệnh THA là lớn nhất ở cả 2 nhóm CLO và CLO + PPI (tỉ lệ lần lượt là 86,7% và 78,5%). Tuy nhiên so sánh tỉ lệ các yếu tố nguy cơ và bệnh lý mắc kèm giữa hai nhóm cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bệnh nhân mắc đau thắt ngực ổn định chiếm tỉ lệ lớn nhất ở cả 2 nhóm CLO và CLO + PPI (lần lượt là 90,0% và 79,4%). Tuy nhiên so sánh tỉ lệ các nhóm bệnh giữa hai nhóm cho thấy sự khác biệt

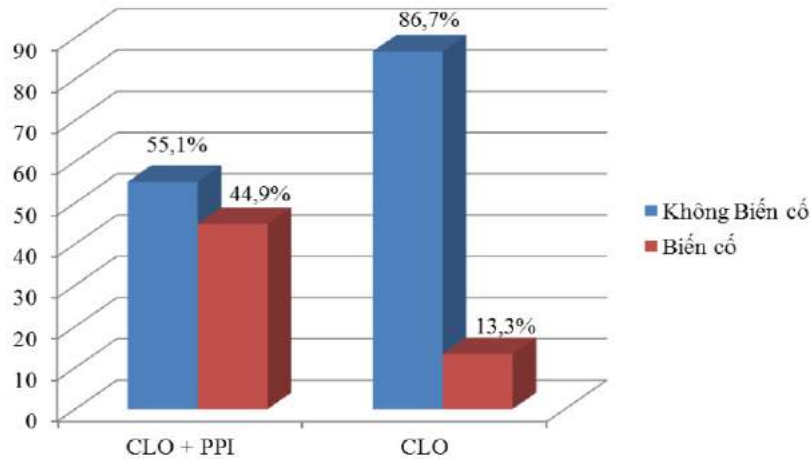
không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bên cạnh đó, tỉ lệ can thiệp mạch vành của nhóm CLO là 23,3% thấp hơn nhóm CLO + PPI là 30,8%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trung bình tổng thời gian dùng CLO ở nhóm CLO là $33,4 \pm 47,6$ ngày thấp hơn so với nhóm CLO + PPI là $43,6 \pm 38,3$ ngày. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 2: Tình trạng dùng thuốc PPI trên bệnh nhân

CLO + PPI (n = 107)	Số TH	Tỉ lệ (%)	TB tổng thời gian dùng	TB tổng thời gian dùng cùng CLO
Omeprazole	45	42.1	$31,1 \pm 54,0$	$26,9 \pm 34,7$
Esomeprazole	46	43.0	$25,3 \pm 47,9$	$24,7 \pm 47,9$
Lansoprazole	0	0.0	0,0	0,0
Rabeprazole	2	1.9	$30,0 \pm 0,0$	$30,0 \pm 0,0$
Pantoprazole	14	13.1	$31,0 \pm 14,3$	$31,0 \pm 14,3$
p - value			0.945	0.960

Hai hoạt chất được sử dụng nhiều nhất là esomeprazole và omeprazole (lần lượt chiếm 43,0% và 42,1%). Tuy nhiên so sánh trung bình tổng thời gian sử dụng của mỗi hoạt chất cho thấy không có sự khác biệt với $p > 0,05$. So sánh trung bình tổng thời gian sử dụng cùng với CLO của mỗi hoạt chất không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tỉ lệ sử

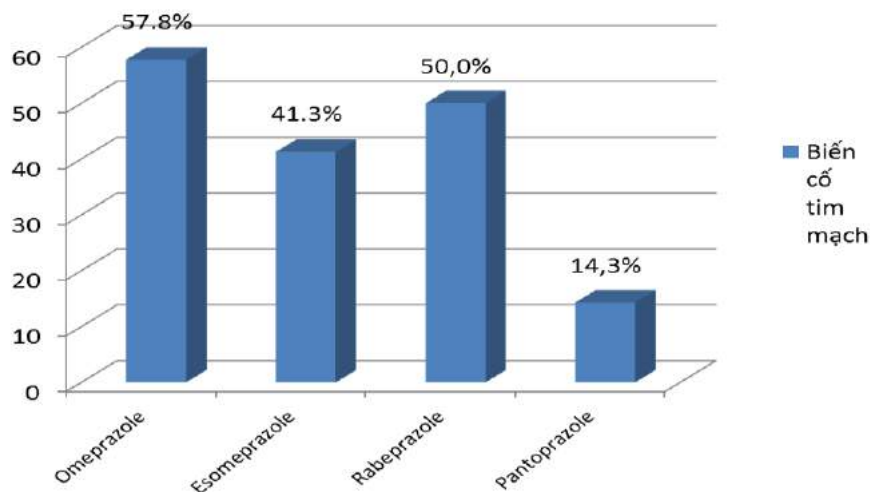
dụng thuốc dùng kèm nhóm statin là lớn nhất ở cả hai nhóm CLO và CLO + PPI (lần lượt chiếm 83,8% và 92,5%). Khi so sánh tỉ lệ sử dụng các thuốc dùng kèm, nhóm tác giả thấy nhóm CLO không sử dụng thuốc Heparin, trong khi nhóm CLO + PPI có tới 16,8% bệnh nhân sử dụng Heparin, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 1: Tỷ lệ xuất hiện biến cố trên hai nhóm bệnh nhân

Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện biến cố tim mạch được thể hiện ở hình 1, nhóm CLO + PPI (44,9%) cao hơn so với nhóm CLO (13,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Bệnh nhân sử dụng đồng thời CLO với PPI có nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cao gấp 5,288 lần so với nhóm bệnh nhân không sử dụng kết hợp với PPI . Khảo sát thu nhận được 8 biến cố tim mạch chính

trên mẫu nghiên cứu với tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch là không giống nhau ở hai nhóm ($p > 0,05$). Ở nhóm CLO tỷ lệ xuất hiện biến cố tim mạch HCMV cấp là lớn nhất (chiếm 6,7%) khác với nhóm CLO + PPI , bệnh nhân chuyển viện do tình trạng BMV không thuyên giảm chiếm tỷ lệ lớn nhất (16,8%).



Hình 2: Tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch của từng thuốc trong nhóm PPI s

Tỉ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch của từng thuốc trong nhóm PPI (hình 2) là có sự khác biệt với $p < 0,05$. Mức độ nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch khi sử dụng đồng thời CLO với từng thuốc trong nhóm PPI giảm dần theo thứ tự: Omeprazole > Rabeprazole > Esomeprazole > Pantoprazole

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, chúng tôi áp dụng phân loại nhóm tuổi của theo thang điểm nguy cơ SCORE. Kết quả cho thấy, bệnh nhân mắc BMV tập trung cao nhất ở nhóm tuổi ≥ 70 (chiếm 51,1% tổng số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu). Nhóm tuổi này cũng chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả hai nhóm CLO và CLO + PPI (chiếm lần lượt 46,7% và 52,3%). Không có sự khác biệt về tỉ lệ các nhóm tuổi giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Tuổi trung bình của nhóm CLO ($67,2 \pm 9,6$) thấp hơn của nhóm CLO + PPI ($70,3 \pm 11,9$). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy sự tương quan về tuổi của bệnh nhân giữa hai nhóm bệnh nhân có và không dùng kèm PPI. Trong mẫu nghiên cứu, yếu tố nguy cơ và cũng là bệnh lý mắc kèm chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả hai nhóm không và có dùng kèm PPI là tăng huyết áp (chiếm lần lượt 86,7% và 78,5%). Tiếp đến đái tháo đường (chiếm tỉ lệ 56,7%; 42,1%); Rối loạn lipid máu (chiếm lần lượt 40,0% và 27,1%). Các bệnh lý mắc kèm khác bao gồm suy tim, tai biến máu não, rung nhĩ, viêm dạ dày, bệnh thận, bệnh xương khớp,... Kết quả cho thấy trung bình số bệnh mắc kèm ở hai nhóm bệnh nhân là không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Tỉ lệ bệnh nhân xuất hiện biến cố tim mạch ở nhóm CLO + PPI (44,9%) cao hơn so với

nhóm CLO (13,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bệnh nhân sử dụng đồng thời CLO với PPI có nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cao gấp 5,288 lần so với nhóm bệnh nhân không sử dụng kết hợp với PPI. Kết quả này đồng nhất với một số nghiên cứu của các tác giả: Ho và cộng sự (2009) cho thấy việc sử dụng đồng thời CLO và PPI có liên quan đến việc tăng nguy cơ các kết quả bất lợi so với sử dụng CLO mà không có PPI, cho thấy việc sử dụng PPI có thể liên quan đến việc giảm lợi ích của CLO trên bệnh nhân ACS (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh [AOR], 1,25; khoảng tin cậy 95% [CI], 1,11-1,41). Kết quả của chúng tôi cũng đồng nhất với kết quả của Rassen JA và cộng sự (2009) cho thấy việc sử dụng kết hợp với PPI làm tăng tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch cụ thể nhồi máu cơ tim có [AOR], 1,22 (khoảng tin cậy 95%, 0,99 đến 1,51), cho tử vong là 1,20 (khoảng tin cậy 95%, 0,84 đến 1,70); và đối với tái thông mạch, 0,97 (khoảng tin cậy 95%, 0,79 đến 1,21). Bên cạnh đó, Simon và cộng sự (2011) thấy không tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở người dùng kết hợp CLO với PPI (HR 0,98, KTC 95%: 0,90-1,08) [6], [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng tỉ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch của từng thuốc trong nhóm PPI là có sự khác biệt với $p < 0,05$. Kết quả này không đồng thuận với kết quả nghiên cứu của tác giả Li XQ và cộng sự (2004) cho rằng mức độ nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch khi sử dụng đồng thời CLO với từng thuốc trong nhóm PPI giảm dần theo thứ tự: Omeprazole > Esomeprazole > Pantoprazole > Rabeprazole.

KẾT LUẬN

Sử dụng đồng thời CLO với thuốc PPI làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch trên bệnh nhân BMV so với nhóm không sử dụng kết hợp với thuốc PPI với $p = 0.03$; OR 5,288; khoảng tin cậy 95% (1,726 -16,199). Tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch của từng thuốc trong nhóm PPI là có sự khác biệt ($p < 0,05$). Mức độ nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch khi sử dụng đồng thời CLO với từng thuốc trong nhóm PPI giảm dần theo thứ tự: Omeprazole > Rabeprazole

> Esomeprazole > Pantoprazole. Chúng tôi kiến nghị bệnh viện cần theo dõi đầy đủ chỉ số cân nặng, chiều cao; ghi chép đầy đủ các chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân. Bệnh viện cũng nên đưa xét nghiệm đo độ kết tập tiểu cầu trở thành một xét nghiệm thường qui trong điều trị BMV. Các nhóm nghiên cứu cần tiến hành các thử nghiệm lâm sàng lớn có kiểm soát và ngẫu nhiên giữa hai nhóm để khẳng định thêm kết quả nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. The American journal of gastroenterology. 2008;103(11):2890-907.
2. Erin Davidson P. Antiplatelet Options for Secondary Stroke Prevention: Pharmacytimes; 2016.
3. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. The New England journal of medicine. 2002;346(26):2033-8.
4. U.S FaDA. Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. 2012.
5. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. Clinical pharmacology and therapeutics. 2013;94(3):317-23.
6. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. Circulation. 2011;123(5):474-82.
7. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, Usmani S, Boura J, Mehta RH. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators. Circulation Cardiovascular interventions. 2011;4(2):162-70.

THỰC TRẠNG VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN LIỀU DÙNG LEVOTHYROXINE TRONG LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ THAY THỂ HORMONE

Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}, Nguyễn Thanh Hồi², Nguyễn Văn Hùng¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng; ²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Tóm tắt: Nghiên cứu đã tiến hành hồi cứu trên 193 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân suy giáp điều trị tại bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng từ năm 2016 đến 2018. Mục tiêu chính của nghiên cứu là mô tả đặc điểm thực trạng sử dụng levothyroxine trong liệu pháp điều trị thay thế hormone. Mục tiêu tiếp theo là phát hiện và đánh giá các yếu tố liên quan đến liều dùng levothyroxine. Trong số 193 bệnh nhân nghiên cứu, bệnh lý mắc kèm bao gồm các bệnh tim mạch (24,4%), bệnh đường tiêu hóa (30,6%), đái tháo đường (9,8%), rối loạn dung nạp glucose (2,6%), rối loạn lipid máu (49,5%), suy thận mãn tính (1,0%), ung thư tuyến giáp (0,5%) và suy gan (1,0%). Bệnh nhân nghiên cứu sử dụng các thuốc bao gồm aspirin (1,6%), chẹn beta giao cảm (5,7%), ức chế men chuyển/chẹn thụ thể (11,9%), NSAIDS (trừ Aspirin) (1,6%), ức chế COX - 2 (2,1%), Metformin (8,8%), Insulin (4,2%), Thuốc lợi tiểu (0,5%) và PPI (20,2%). Trong đó, PPI làm giảm hấp thu levothyroxine trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Thời gian trung bình của hormone Levothyroxine sử dụng là 58,7 ngày trong khi liều trung bình là 62,8 microgam. Đánh giá mối tương quan với các yếu tố nguy cơ, nhóm nghiên cứu thấy một mối tương quan yếu giữa tuổi với nồng độ FT3 với $r = 0,2586$ ($p < 0,001$), với FT4 với $r = 0,251$ ($p < 0,001$) và không có tương quan với nồng độ TSH ($p = 0,284$). Chúng tôi cũng quan sát thấy rằng cân nặng và nồng độ FT4 và TSH có một mối liên quan ở mức độ trung bình, trong khi cân nặng không ảnh hưởng đến nồng độ FT3.

Từ khóa: levothyroxine, suy giáp, yếu tố ảnh hưởng

Abstract: The study carried out a retrospective review on 193 medical records of patients with hypothyroidism treated at Hai Phong International Hospital from 2016 to 2018. The main objective of the study is to describe the current situation of the use. levothyroxine in hormone replacement therapy. The next goal is to detect and evaluate levothyroxine dose-related factors. Of the 193 patients studied, comorbidities included cardiovascular disease (24.4%), gastrointestinal disease (30.6%), diabetes (9.8%), and tolerance disorders. glucose (2.6%), dyslipidemia (49.5%), chronic kidney failure (1.0%), thyroid cancer (0.5%) and liver failure (1.0%). Study patients used drugs including aspirin (1.6%), sympathetic beta blockers (5.7%), ACE inhibitors / receptor blockers (11.9%), NSAIDS (except Aspirin) (1.6%), inhibiting COX - 2 (2.1%), Metformin (8.8%), Insulin (4.2%), Diuretics (0.5%) and PPI (20.2%). In particular, PPI reduces the absorption of levothyroxine in the study patient group. The average duration of the hormone Levothyroxine used was 58.7 days while the average dose was 62.8 micrograms. Assessing the correlation with risk factors, the team found a weak correlation between age and FT3 concentration with $r = 0.2586$ ($p < 0.001$), with FT4 with $r = 0.251$ ($p < 0.001$) and no correlation with TSH concentration ($p = 0.284$). We also observed that weight and concentration of FT4 and TSH had a moderate relationship, while weight did not affect FT3 concentration.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Levothyroxin là chất đồng phân tả tuyến của thyroxin, hormon chủ yếu của tuyến giáp. Tác dụng dược lý chính của hormon giáp ngoại sinh là tăng tốc độ chuyển hóa của các mô cơ thể, giúp điều hoà phát triển và biệt hóa tế bào, được sử dụng rộng rãi trong điều trị thay thế hoặc bổ sung cho các hội chứng suy giáp. Tuy nhiên, levothyroxin (LT4) là một loại thuốc có chỉ số điều trị hẹp, áp dụng với số lượng nhỏ (microgram), mà làm cho sự tương tác trong giai đoạn hấp thụ đáng kể về mặt lâm sàng. [2] Trên thực tế, việc hấp thụ levothyroxin từ đường tiêu hóa là một trong những bước quan trọng dẫn đến tác dụng dược lý của thuốc. Khi được dùng đường uống LT4 được hấp thu qua niêm mạc ruột, đặc biệt là ở hồng tràng và hồi tràng. Khoảng 60% đến 82% liều dùng được hấp thu chủ yếu trong 3 giờ sau khi uống thuốc. Qua khảo sát tài liệu chúng tôi thấy nhiều yếu tố tác động đối với sinh khả dụng đường uống của levothyroxin, điều này đặc biệt quan trọng do chỉ số điều trị hẹp của thuốc. Do đó điều này có thể có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và gây ra nhiều - tương tác thuốc và thuốc hoặc tương tác thuốc - thực phẩm là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của thất bại điều trị ở các nước phát triển, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi do chế độ polypharmacy [2]. FDA Hoa Kỳ đã khuyến nghị cá thể hóa liều levothyroxin dựa trên tuổi và cân nặng. Tuy nhiên, đã có nhiều báo cáo chứng minh rằng levothyroxin chịu được ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như giới tính [2] và thuốc sử dụng đồng thời [6].

Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài mang tên **“Thực trạng và các yếu tố ảnh hưởng đến**

liều dùng levothyroxine trong liệu pháp điều trị thay thế hormone”

 với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm thực trạng sử dụng levothyroxine trong liệu pháp điều trị thay thế hormone
2. Phát hiện và đánh giá các yếu tố liên quan đến liều dùng levothyroxine.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng bao gồm cả nam giới và phụ nữ trên 18 tuổi được chẩn đoán suy giáp và kê đơn Levothyroxine tại Bệnh viện Quốc tế Hải Phòng. Tiêu chí loại trừ: Bệnh nhân có thai hoặc cho con bú không đủ điều kiện.

Nghiên cứu được thiết kế hồi cứu mô tả dựa trên thu thập thông tin từ bệnh án điện tử

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{e^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu; Z là giá trị phân phối tương với độ tin cậy lựa chọn (nếu độ tin cậy là 95% thì z là 2.056); p là ước tính tỉ lệ % của tổng thể; q=1-p (thường thì tỉ lệ p và q được ước tính 3.5%/96.5% đó là khả năng lớn nhất có thể xảy ra của tổng thể); e là sai số cho phép (3%, 4%, 5%,...), ở đây là 5%; Với độ tin cậy là 97%, sai số cho phép 3% thì cỡ mẫu nghiên cứu là:

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,035 \cdot 0,965}{0,03^2} = 145$$

Cỡ mẫu của nghiên cứu là 193 bệnh án.

Phương pháp thu thập thông tin

Thông tin trong nghiên cứu được thu thập dựa vào các bệnh án lưu trữ tại khoa phòng và phòng kế hoạch tổng hợp của bệnh viện.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 19. Các biến định tính được tính bằng tần suất và phần trăm, các biến định lượng được tính bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Kiểm tra mối quan hệ giữa hai biến định tính bằng phép thử Chi square, giữa biến định tính và biến định lượng bằng T-test. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu có sự cho phép của Bộ môn Dược Lâm Sàng Đại học Y Dược Hải

Phòng và Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng. Nghiên cứu được tiến hành trên cơ sở tự nguyện của đối tượng tham gia. Tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, số liệu thu thập được giữ bí mật tuyệt đối và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ

Đặc điểm về bệnh mắc kèm của 193 đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1 sau:

Bảng 1: Đặc điểm về bệnh mắc kèm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả
Giới (N,%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nam • Nữ 	<p>9 (4.7)</p> <p>184 (95.3)</p>
Tuổi, năm (Mean ± SD)	47.9 ± 13.7
<ul style="list-style-type: none"> • Nam • Nữ 	<p>53.7 ± 12.01</p> <p>47.7 ± 13.73</p>
Cân nặng, kg (Mean ± SD)	57.3 ± 9.64
<ul style="list-style-type: none"> • Nam • Nữ 	<p>62.7 ± 7.02</p> <p>57.1 ± 9.68</p>
Trung bình số lần thăm khám, lần (Mean ± SD)	4.1 ± 2.37

Các đặc điểm của 193 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1. Về giới tính, tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn đáng kể so với bệnh nhân nam (95,3% so với 4,7%). Tuổi trung bình của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 47,9 tuổi với cân nặng trung bình là 57,3

kg. Các bệnh nhân được thăm khám trung bình là $4,1 \pm 2,37$ lần.

Các bệnh lý mắc kèm bao gồm các bệnh tim mạch (24,4%), bệnh đường tiêu hóa (30,6%), đái tháo đường (9,8%), rối loạn dung nạp glucose (2,6%), rối loạn lipid máu (49,5%),

suy thận mãn tính (1,0%), ung thư tuyến giáp (0,5%) và suy gan (1,0%). Bên cạnh đó, các bệnh về đường tiêu hóa cũng được phân bố như sau bệnh trào ngược dạ dày thực quản (9,3%), viêm dạ dày và viêm tá tràng với HP (4,6%), viêm dạ dày và viêm tá tràng không có HP (16%) và hội chứng ruột kích thích (0,5%).

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được chỉ định 9 loại thuốc kết hợp khác nhau bao gồm aspirin (1,6%), chẹn blocker (5,7%), ACEI / ARBs (11,9%), NSAIDS (trừ Aspirin) (1,6%), COX - 2 (2,1%), Metformin (8,8%), Insulin (4.2%), Thuốc lợi tiểu (0,5%) và PPI (20,2%). Có thể thấy rằng, PPI có tỷ lệ cao nhất. Có 39

bệnh nhân dùng PPI kết hợp với hormone Levothyroxin, chiếm 20,2% tổng số người tham gia. Tuy nhiên, chỉ có 1 bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu kết hợp với hormone Levothyroxine chiếm 0,5% trong tổng số người tham gia.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sử dụng levothyroxin trung bình là 58,7 ngày với liều trung bình là 62,8 microgam. Ba tên thuốc thương mại đã được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm Berlthyrox®, Berlin - Chemie, Inc; Disthyrox®, Ha Tay, Inc. và Levothyrox®, Merck Sante SAS, Inc.

Bảng 2. Mối tương quan giữa tuổi tác và nồng độ FT3, FT4, TSH

Nồng độ	Spearman r	95% khoảng tin cậy	p value
FT3	0.2586	0.1154 to 0.3914	< 0.001
FT4	0.2510	0.1073 to 0.3844	< 0.001
TSH	0.0788	-0.0697 to 0.2239	0.284

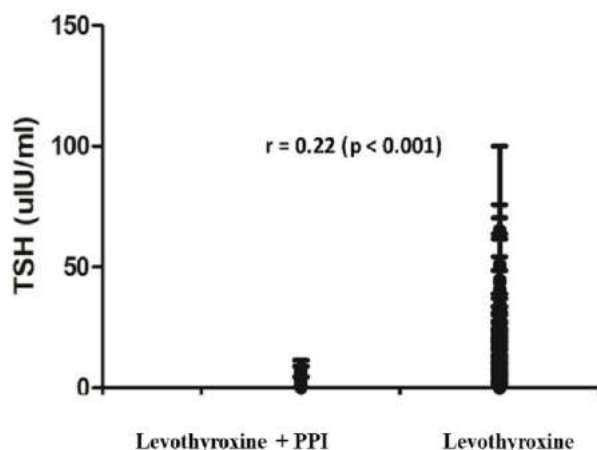
Bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 15 tuổi có nồng độ FT3 0,38µIU/ml trong khi người già nhất là 91 tuổi có nồng độ FT3 14,85 µIU/ml. Nhìn chung, có sự gia tăng đáng kể liên quan đến tuổi trong nồng độ FT3 trong nghiên cứu. Các hệ số tương quan giữa tuổi tham gia và nồng độ FT3 được

thể hiện trong bảng 3, với tương quan là 0,2586 (p <0,001). Bên cạnh đó tuổi tác cũng có mối liên quan mức độ yếu với nồng độ FT4 với hệ số tương quan r = 0,251 (p <0,001) và không có tương quan với nồng độ TSH (p=0.284)

Bảng 3. Mối tương quan giữa cân nặng và nồng độ FT3, FT4, TSH

Nồng độ	Spearman r	95% khoảng tin cậy	p value
FT3	0.0348	-0.1134 to 0.1816	0.636
FT4	0.2061	0.0602 to 0.3433	< 0.001
TSH	0.4868	0.3654 to 0.5919	< 0.001

Bảng 3 thể hiện mối tương quan giữa cân nặng và nồng độ FT3, FT4, TSH, trong đó cân nặng có mối liên quan ở mức độ vừa với FT4 và TSH (hệ số r lần lượt là 0.2061 và 0.4868 (p < 0.001)



Hình 1. Mối liên quan giữa kết hợp PPI và nồng độ levothyroxine

Hình 1 cho thấy mối tương quan giữa thuốc ức chế bơm Proton (PPI) và nồng độ TSH. Dễ dàng để thấy rằng PPI làm giảm sự hấp thu levothyroxin. Trong nhóm không kết hợp, nồng độ Levothyroxine xấp xỉ 100 μ IU/ml trong khi đó ở nhóm kết hợp PPI con số này chỉ khoảng 13 μ IU/ml. Các hệ số tương quan giữa PPI và nồng độ TSH là 0,22 ($p < 0,0001$)

BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu này, 184 trong số 193 bệnh nhân là nữ, chiếm 95,3% tổng số người tham gia trong khi 4,7% là nam giới. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu này là 47,9 tuổi. Nhìn chung, bệnh nhân nữ trẻ hơn bệnh nhân nam (47,7 tuổi so với 53,7 tuổi). Phân tích sâu hơn được thực hiện bởi Jonklaas và cộng sự, cũng tiết lộ rằng ở bệnh suy giáp đàn ông được phát hiện sớm hơn phụ nữ. [3] Về cân nặng của bệnh nhân, cân nặng trung bình là 57,3 kg. Cụ thể, trung bình một bệnh nhân nam là 62,7 kg trong khi trung bình một bệnh nhân nữ là 57,1 kg. Mức độ thừa cân cao hơn ở nam giới. Phân tích sâu hơn được thực hiện bởi Jonklaas và cộng sự, đã chỉ ra rằng đàn ông thừa cân nhiều hơn đáng kể so với phụ nữ. [2] Có sự liên quan đáng kể giữa tuổi tác và nồng độ FT3 và FT4 trong nghiên cứu với hệ số tương quan là 0,2586 và 0,2510, tương ứng ($p < 0,001$). Mối tương quan này minh họa một mối tương quan yếu. Tuy nhiên, cần chú ý rằng sự gia tăng nồng độ FT3 và FT4 theo tuổi có thể là do các yếu tố

khác liên quan đến chuyển hóa hoặc thanh thải FT4. Sự gia tăng nồng độ FT3 và FT4 đòi hỏi một liều nhỏ hơn ở người cao tuổi. Jacqueline Jonklaas và cộng sự. cũng chỉ ra rằng có sự suy giảm liên quan đến tuổi trong yêu cầu LT4 của họ. Do đó, tuổi bệnh nhân cũng ảnh hưởng đến yêu cầu về liều dùng LT4 nhỏ hơn ở người cao tuổi. [2]

Một hạn chế của nghiên cứu này là nhóm tác giả không thể đánh giá chính xác mức độ tác động của các yếu tố liên quan đến chuyển hóa LT4 hoặc độ thanh thải trên nồng độ FT3 và FT4. Không có mối tương quan giữa nồng độ TSH và tuổi của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, với tương quan là 0,0788 ($p = 0,284$). Phân tích sâu hơn đã thực hiện Madhuri Devdhar cũng cho thấy kết quả tương tự với giá trị p là 0,76. [3] Chúng tôi cũng quan sát thấy rằng cân nặng ảnh hưởng đến nồng độ FT4 và TSH, trong khi không ảnh hưởng đến nồng độ FT3. Trong cùng một nghiên cứu, Marina A. Michalaki cũng tìm thấy kết quả

tương tự. [4] Trong số các loại thuốc kết hợp, thuốc ức chế bơm Proton (PPI) được sử dụng phổ biến nhất với tỷ lệ 20,2%. PPI cho thấy ảnh hưởng đáng kể trong việc hấp thu levothyroxin. PPI làm giảm sự hấp thu levothyroxin với tương quan 0,22 ($p < 0,001$). Thuốc ức chế bơm proton (PPI) cũng đã được báo cáo làm giảm sự hấp thu levothyroxin trong nghiên cứu khác của Savannah A. Irving và cộng sự, và một nghiên cứu của Issac sachmechi và cộng sự. [8]. Tương tự, Issac sachimechi và cộng sự chỉ ra rằng PPI làm tăng nồng độ TSH huyết thanh với 0,12 mIU/l ($p < 0,01$). Có lẽ, thông qua việc tăng pH dạ dày, PPI làm giảm sự hòa tan của viên thuốc levothyroxin. Một nghiên cứu cho thấy thay thế viên thuốc levothyroxin bằng dung dịch uống có thể cải thiện sự hấp thu của levothyroxin khi có PPI.

KẾT LUẬN

Từ nghiên cứu này chúng tôi thấy có 184 trong số 193 bệnh nhân là nữ, chiếm 95,3% tổng số người tham gia và 4,7% là nam. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 47,9 tuổi. Cân nặng trung bình là 57,3 kg. Có 94 bệnh nhân chiếm 49,5% số người tham gia thực hiện chẩn đoán rối loạn lipid máu trong khi con số thấp

nhất là ung thư tuyến giáp chỉ có 1 bệnh nhân là 0,5% số người tham gia. Có 39 bệnh nhân dùng PPI kết hợp với hormone Levothyroxin, chiếm 20,2% tổng số người tham gia.

Thời gian trung bình của hormone Levothyroxine sử dụng là 58,7 ngày trong khi liều trung bình là 62,8 microgam. Nghiên cứu đã tìm ra một mối tương quan yếu giữa tuổi tham gia và nồng độ FT3 và FT4. Do đó, tuổi bệnh nhân cũng ảnh hưởng đến yêu cầu LT4, với yêu cầu giảm dần theo tuổi tăng. Một mối tương quan yếu giữa cân nặng của người tham gia và nồng độ FT4, mối tương quan vừa phải với TSH cũng được khám phá. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng đã chứng minh được PPI làm giảm hấp thu levothyroxine trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Chúng tôi đề xuất cá thể hóa điều trị levothyroxine theo các yếu tố ảnh hưởng trong liệu pháp thay thế hormone như tuổi, cân nặng, sử dụng PPI. Bên cạnh đó, các nghiên cứu sâu hơn cần tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ FT3 và FT4 và tuổi, cân nặng, PPI kết hợp với các biến gây nhiễu và các đồng yếu tố rủi ro như chuyển hóa hoặc thải trừ LT4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The National Academy of Hypothyroidism (April 20, 2017), "Thyroid Health – Understanding Reverse T3".
2. MD Jacqueline Jonklaas (2010), "Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement", *Endocrine practice*. 16(1).
3. Rebecca Drooger Madhuri Devdhar, Marieta Pehlivanova, Gurdeep Singh, and Jacqueline Jonklaas (2011), "Levothyroxine Replacement Doses Are Affected by Gender and Weight, But Not Age", *Thyroid function and dysfunction*. 21(8).
4. Margarita I. Gkotsina Marina A. Michalaki, Irene Mamali, Georgios K. Markantes, Amalia Faltaka, Fotios Kalfarentzos, Apostolos G. Vagenakis, and Kostas B. Markou (2011), "Impaired Pharmacokinetics of Levothyroxine in Severely Obese Volunteers", *THYROID*. 21.
5. Johanne Girard Mario Tanguay, Claudia Scarsi, Giuseppe Mautone, and Richard Larouche (2018), "Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule", *Clinical Pharmacology in Drug Development* 00(0), pp. 1-8.
6. M.Pharm; Tomo Lucijanić Marko Skelin, MD; Daniela Amidžić Klarić, M.Pharm, PhD; Arnes Rešić, MD; Miro Bakula, MD, PhD; Ana-Marija Liberati-Čizmek, MD; và MD Hossein Gharib, PhD; and Dario Rahelić, MD, PhD (2017), "Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review".
7. Corinne Seng Yue Philippe Colucci, Murray Ducharme, and Salvatore Benvenga (2013), "A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism".
8. Reich DM Sachmechi I, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ (2007), "Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism", *Endocr Pract.* 13(4), pp. 345-349.



Bệnh viện đa khoa
Quốc tế Hải Phòng

TỔ ĐƯỢC LÂM SÀNG



Số nội bộ: 1009
Hotline: 02253.950.919



Talk to your Pharmacist

Hãy liên hệ với Dược sĩ lâm sàng Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng để được nhận sự hỗ trợ về:

- Thông tin thuốc, tư vấn đến bệnh nhân, nhân viên y tế và hội đồng chuyên môn trong sử dụng và lựa chọn thuốc
- Hướng dẫn và tập huấn các cán bộ y tế trong các hoạt động sử dụng thuốc bao gồm kê đơn, cấp phát và sử dụng thuốc nội, ngoại trú
- Chủ động thu thập, theo dõi, tham gia xử trí, cảnh báo và báo cáo ADR
- Hội chẩn sử dụng thuốc tại các khoa phòng.
- Tư vấn hiệu chỉnh liều thuốc kháng sinh theo kết quả nồng độ thuốc trong máu (TDM).
- Nghiên cứu thuốc trên lâm sàng: tư vấn thiết kế nghiên cứu, phân tích và phiên giải kết quả

Dược sĩ lâm sàng Đa khoa Quốc Tế Hải Phòng làm việc trực tiếp với bác sĩ, nhân viên y tế, và bệnh nhân để đảm bảo tối ưu sự phù hợp, hiệu quả và an toàn khi sử dụng thuốc của bệnh nhân.



Tổ DLS được bố trí phòng làm việc với đầy đủ máy tính được kết nối mạng internet, mạng nội bộ bệnh viện, phần mềm và tài liệu tra cứu

Phần mềm: Uptodate (TTT/Thông tin thuốc/Bệnh), Sanford Guide (Kháng sinh), BMJ Best Practice (Thông tin thuốc/Bệnh), Epocrates (Thông tin thuốc/TTT), PKs (TDM)



Nhiệm vụ quan trọng của Dược sĩ lâm sàng là phải thiết lập được mô hình bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng và bệnh nhân. Dược sĩ lâm sàng là một thành viên quan trọng trong mô hình đó nhằm phối hợp chặt chẽ với các thành viên khác trong từng quyết định trên bệnh nhân

BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG

SỰ PHỤC VỤ HOÀN HẢO

WWW.HIH.VN

Haiphong International Hospital

Sự Phục Vụ Hoàn Hảo



Dược sĩ lâm sàng đóng vai trò quan trọng trong sử dụng thuốc từ lựa chọn, hướng dẫn sử dụng cho đến theo dõi sử dụng thuốc nhằm tối ưu các phác đồ điều trị về hiệu quả và giảm thiểu các độc tính trên bệnh nhân

