

BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẠC LIÊU KHOA DƯỢC

Bản tin

THÔNG TIN THUỐC



SỐ 2- NĂM 2023
Văn bản lưu hành nội bộ

PHỤ LỤC

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC	1
CQQL Dược phẩm Ả rập Xê út: Nguy cơ nhiễm toan óng thận khi sử dụng ibuprofen.....	1
CQQL Dược phẩm Ả Rập Xê út: Prednisolon và nguy cơ hạ maginesi máu	1
TGA: Nguy cơ tổn thương gan liên quan đến nghệ và curcumin	1
US FDA cảnh báo về phản ứng tổn thương gan hiếm gặp nghiêm trọng khi sử dụng thuốc trị viêm gan C ở một số bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển	2
Health Canada yêu cầu cập nhật nhãn thuốc của các chế phẩm có chứa paracetamol	3
Poster Dừng quá nhiều thuốc (Polypharmacy)	4
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC	5
Lựa chọn kháng sinh điều trị một số chủng vi khuẩn Gram âm không lên men lactose trong nhiễm khuẩn bệnh viện	5
Thuốc mới được FDA phê duyệt cho điều trị viêm phổi	10
Báo cáo công tác tổ chức khảo sát, đánh giá sử dụng thuốc ngoại trú năm 2023	13

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

CQQL Dược phẩm Ả rập Xê út: Nguy cơ nhiễm toan ống thận khi sử dụng ibuprofen

SFDA (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Ả Rập Xê út) đã phát hiện được tín hiệu nhiễm toan ống thận của ibuprofen

SFDA nhận thấy có 116 báo cáo ca ADR đơn lẻ trong cơ sở dữ liệu Vigibase. SFDA đã trích xuất các trường hợp có điểm hoàn thiện = 0,5 (10 trường hợp) để đánh giá mối quan hệ nhân quả. Kết quả đánh giá cho thấy, tất cả các trường hợp nhiễm toan ống thận đều có nhiều khả năng hoặc có thể liên quan đến ibuprofen. Tín hiệu an toàn thuốc phát hiện được qua khai phá dữ liệu được biểu thị bằng chỉ số IC. Với cặp thuốc - ADR trên, chỉ số IC được tính toán = 4,2 cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

SFDA đã kết luận, từ dữ liệu báo cáo ca ADR hiện có, dữ liệu về thuốc cùng nhóm và bằng chứng từ y văn cho thấy có mối liên hệ giữa ibuprofen và nhiễm toan ống thận. Cần đánh giá sâu hơn về tín hiệu này để xác định nguy cơ và cảnh báo nhân viên y tế về biến cố bất lợi có thể xảy ra.

Nguồn: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/372279>

CQQL Dược phẩm Ả Rập Xê út: Prednisolon và nguy cơ hạ magnesi máu

Năm 2023, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Ả Rập Xê út (SFDA) đã phát hiện được tín hiệu hạ magnesi máu của prednisolon. SFDA nhận thấy có 28 báo cáo ca hạ magnesi máu trên thế giới được ghi nhận trong Vigibase, trong đó có 13 ca được đánh giá có thể có mối liên quan đến thuốc, 13 ca không đánh giá được và 2 ca được đánh giá ít có khả năng liên quan đến thuốc. Tín hiệu an toàn thuốc phát hiện được qua khai phá dữ liệu được biểu thị bằng chỉ số IC. Với cặp thuốc - ADR trên, chỉ số IC được tính toán = 0,6, cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Đánh giá của SFDA đã đi đến kết luận rằng, dữ liệu báo cáo ca ADR đơn lẻ cho thấy có mối quan hệ giữa việc sử dụng prednisolon và hạ magnesi máu. Cần đánh giá sâu hơn về tín hiệu này để xác định nguy cơ và cảnh báo nhân viên y tế về biến cố bất lợi có thể xảy ra.

Nguồn: WHO pharmaceuticals newsletter: 2023, No. 3

TGA: Nguy cơ tổn thương gan liên quan đến nghệ và curcumin

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) đã tiến hành đánh giá tổng thể về độ an toàn của các chế phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và curcumin. Kết quả là, các bằng chứng hiện có cho thấy nguy cơ tổn thương gan hiếm gặp khi dùng *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin được bào chế dưới dạng thuốc. Nguy cơ tổn thương gan có thể cao hơn đối với các sản phẩm được tăng cường hấp thu hoặc sinh khả dụng và/hoặc sử dụng liều cao. Bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý về gan có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn hiếm gặp này cao hơn.

Đến ngày 19/06/ 2023, TGA đã nhận được 18 báo cáo về các vấn đề trên gan xảy ra ở người sử dụng các sản phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin. Trong đó, 9 báo cáo có đầy đủ thông tin cho thấy, các sản phẩm chứa nghệ hoặc curcumin có thể là nguyên nhân gây tổn thương gan. Trong số 9 báo cáo này, 4 trường hợp loại trừ được khả năng gây tổn thương gan do các thành phần khác. Hai trong số những trường hợp này được đánh giá nghiêm trọng, với 1 trường hợp tử vong. Năm trường hợp còn lại có thể do sử dụng sản phẩm có

chứa các thành phần khác có khả năng gây tổn thương gan.

Từ những báo cáo ca này, TGA đã tiến hành đánh giá tổng thể về độ an toàn của các chế phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và curcumin. Các bằng chứng hiện có cho thấy, có nguy cơ tổn thương gan liên quan đến việc sử dụng *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin ở dạng bào chế thuốc, với tần suất hiếm gặp. Các sản phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin được tăng cường hấp thu hoặc sinh khả dụng và/hoặc sử dụng liều cao các sản phẩm này có thể dẫn đến nguy cơ tổn thương gan cao hơn. Bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý về gan cũng có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn này. Tuy nhiên, hiện nay, TGA không có đủ thông tin để xác định

Nguồn: <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/medicines-containing-turmeric-or-curcumin-risk-liver-injury>

chính xác thuốc nào có nguy cơ cao gây tổn thương gan.

Thông tin dành cho nhân viên y tế

Sản phẩm có chứa *Curcuma longa* (nghệ), *Curcuma aromatica*, *Curcuma zanthorrhiza*, *Curcuma zedoaria* và/hoặc curcumin có thể gây tổn thương gan ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có các triệu chứng tổn thương gan, cán bộ y tế nên cân nhắc cẩn thận việc sử dụng các chế phẩm bổ sung có chứa *Curcuma* hoặc curcumin. Đồng thời, nên tránh sử dụng các loại thuốc hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu có chứa các loài *Curcuma* nêu trên và/hoặc curcumin ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý về gan.

US FDA cảnh báo về phản ứng tổn thương gan hiếm gặp nghiêm trọng khi sử dụng thuốc trị viêm gan C ở một số bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển

Vào ngày 28 tháng 8 năm 2019, FDA thông báo đã nhận được báo cáo về việc sử dụng Meefret, Zepatier hoặc Vosevi để điều trị viêm gan C mãn tính ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan từ trung bình đến nặng đã dẫn đến các phản ứng suy giảm chức năng gan nghiêm trọng hơn hoặc suy gan hiếm gặp. Tất cả các loại thuốc này đều chứa chất ức chế protease của virus viêm gan C (HCV) và không được chỉ định sử dụng ở bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng. Ở hầu hết bệnh nhân, các triệu chứng đã được cải thiện sau khi ngừng thuốc.

FDA đã xác định được 63 trường hợp mất bù gan khi sử dụng Meefret, Zepatier và Vosevi để điều trị viêm gan C. Một số trường hợp này dẫn đến suy gan và tử vong. Hầu hết những bệnh nhân này bị suy gan từ trung bình đến nặng và không nên được kê đơn các loại thuốc này. Tuy nhiên, những loại thuốc này được sử dụng rộng rãi và được coi là an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân không bị suy gan hoặc chỉ suy gan nhẹ.

Trong nhiều trường hợp được báo cáo, suy gan xảy ra ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng suy gan từ trung bình đến nặng (Child-Pugh B hoặc C) hoặc có các vấn đề nghiêm trọng khác về gan và không nên điều trị bằng các thuốc này. Trong hầu hết các trường hợp, suy gan hoặc mất bù thường xảy ra trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Meefret, Zepatier và Vosevi được FDA phê chuẩn để điều trị viêm gan C mãn tính ở những bệnh nhân bị hoặc không bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này đã chỉ ra rằng những loại thuốc này được dung nạp tốt và có hiệu quả cao và làm giảm lượng HCV trong cơ thể bằng cách ngăn chặn nó nhân lên theo thời gian dẫn đến việc loại bỏ virus khỏi cơ thể, hoặc chữa khỏi, ngăn ngừa hoặc hạn chế tổn thương gan từ HCV.

Các bác sĩ nên tiếp tục kê toa Meefret, Zepatier hoặc Vosevi như được nêu trong

thông tin kê đơn. Đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh gan và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của chức năng gan để phát hiện kịp thời nếu

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>

Health Canada yêu cầu cập nhật nhãn thuốc của các chế phẩm có chứa paracetamol

Health Canada vừa thông qua nhãn thuốc sửa đổi cho các chế phẩm chứa paracetamol để đảm bảo tính an toàn của thuốc với các hướng dẫn rõ ràng hơn và cảnh báo mạnh mẽ hơn nhằm ngăn ngừa nguy cơ tổn thương gan.

Health Canada vừa thông qua nhãn thuốc sửa đổi cho các chế phẩm chứa paracetamol để đảm bảo tính an toàn của thuốc với các hướng dẫn rõ ràng hơn và cảnh báo mạnh mẽ hơn nhằm ngăn ngừa nguy cơ tổn thương gan.

Paracetamol là thuốc kê đơn được sử dụng rất rộng rãi cho rất nhiều tình trạng bệnh lý như đau đầu, cảm lạnh, dị ứng, giảm đau,... với hàng trăm chế phẩm được lưu hành trên thị trường. Tuy paracetamol tương đối an toàn nhưng vẫn tồn tại những nguy cơ nhất định trong quá trình sử dụng thuốc này, đặc biệt là khi uống liều lớn và uống trong thời gian dài hơn khuyến cáo, trong đó đặc biệt cần chú ý là nguy cơ gây tổn thương gan. Health Canada đã nhận được những báo cáo ca gặp phản ứng nghiêm trọng dẫn tới suy gan và tử vong liên quan đến paracetamol.

Nội dung bổ sung trong nhãn thuốc của paracetamol bao gồm:

- Nhấn mạnh sử dụng liều thấp nhất có tác dụng; không sử dụng quá liều tối đa đã được khuyến cáo (4,000 mg cho người lớn) trong mỗi 24 giờ; không sử dụng quá 5 ngày liên tiếp với mục đích giảm đau và không quá 3 ngày với mục đích hạ sốt ; không uống đồng thời với rượu hoặc đồ uống chứa cồn.

Nguồn: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/60198a-eng.php>

tình trạng xấu đi. Ngừng các thuốc này ở những bệnh nhân đã phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của mất bù gan hoặc theo chỉ định lâm sàng.

- Có cụm từ “chứa paracetamol” in đậm, chữ đỏ trên góc trên bên phải của mặt trước bao bì để gây chú ý cho người dùng

- Bổ sung bảng “Drug Facts” mà Health Canada đã biên soạn trong tờ HDSD để cung cấp hướng dẫn, cảnh báo và các thông tin an toàn của paracetamol

- Khuyến cáo tất cả các dung dịch uống dành cho trẻ em phải có dụng cụ đong/đo liều, để bố mẹ và người chăm sóc có thể tính được liều chính xác cho trẻ

Những khuyến cáo này xuất phát từ quá trình đánh giá độ an toàn của các chế phẩm có chứa paracetamol. Health Canada cũng nhắc lại khuyến cáo trước đây của mình: giới hạn liều của acetaminophen (không quá 325mg) trong các chế phẩm phối hợp phải kê đơn. Hiện nay, trên thị trường Canada không có chế phẩm phối hợp phải kê đơn nào có chứa trên 325 mg paracetamol. Health Canada vẫn đang làm việc với các đối tác liên quan để tăng cường nhận thức của cộng đồng về các nguy cơ liên quan đến acetaminophen. Quy định này sẽ được áp dụng ngay cho các chế phẩm đăng ký mới, đối với các chế phẩm đang lưu hành trên thị trường, nhà sản xuất có thời gian 18 tháng để cập nhật nhãn sản phẩm. Tới năm 2021, bảng “Drug Facts” phải được bổ sung trong tất cả các chế phẩm có chứa paracetamol.

Health Canada sẽ tiếp tục theo dõi độ an toàn của paracetamol và sẽ công bố mọi nguy cơ liên quan cũng như nhanh chóng có can thiệp quản lý nếu cần thiết.

Poster Dùng quá nhiều thuốc (Polypharmacy)

Dùng quá nhiều thuốc (Polypharmacy) : là tình trạng sử dụng thuốc quá mức hoặc không cần thiết. Tình trạng này thường gặp ở những người lớn tuổi - những người có xu hướng mắc nhiều bệnh hơn và phải dùng nhiều loại thuốc để điều trị hơn so với người trẻ.

Hậu quả của "dùng quá nhiều thuốc" có thể bao gồm:

- Gặp những tác dụng phụ (ví dụ: buồn nôn, đãng trí và xuất huyết)
- Giảm khả năng vận động và dễ té ngã
- Tương tác thuốc - thuốc (tức một thuốc này làm thay đổi tác động của thuốc kia)
- Không tuân thủ thuốc (tức không dùng thuốc đúng theo chỉ định)
- Tăng tần suất phải sử dụng các dịch vụ y tế (bao gồm cả đi khám bệnh, nhập cấp cứu hoặc nhập viện)

Các cách ngăn chặn tình trạng "dùng quá nhiều thuốc":

- Mang theo một danh sách cập nhật tất cả các thuốc và thực phẩm chức năng của bạn mỗi lần khám bệnh
- Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi sử dụng các thuốc hoặc thực phẩm chức năng mới
- Hỏi xem liệu bạn nên dùng các thuốc mới kéo dài trong bao lâu và các tác dụng phụ có thể xảy ra khi dùng thuốc
- Mua tất cả các thuốc từ một nhà thuốc nếu có thể để dược sĩ có thể đánh giá các thuốc mới để tránh tương tác thuốc có hại
- Trao đổi về những lợi ích tiềm năng khi "giảm kê đơn" (deprescribing)



Giảm kê đơn (deprescribing): Là quá trình giảm liều hay ngưng những thuốc không còn cần thiết hay có thể gây hại cho người bệnh. Việc "giảm kê đơn" nên được thực hiện dưới sự giám sát của nhân viên y tế điều trị cho người bệnh.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Lựa chọn kháng sinh điều trị một số chủng vi khuẩn Gram âm không lên men lactose trong nhiễm khuẩn bệnh viện

Stenotrophomonas maltophilia, phức hợp *Burkholderia cepacia* (*Burkholderia cepacia* complex), *Achromobacter* spp. - các vi khuẩn không thường gặp có đặc điểm không lên men lactose- có thể là tác nhân trong nhiễm khuẩn cơ hội gây biến chứng nặng ở người bệnh suy giảm miễn dịch, cần hồi sức tích cực, có tình trạng xơ nang biểu hiện tại phổi. Đây là những vi khuẩn phân bố rộng rãi trong tự nhiên, có sẵn nhiều cơ chế đề kháng nội tại đối với các kháng sinh thông dụng hiện nay.^[1] Đặc biệt, tỉ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn này trên mẫu bệnh phẩm của người bệnh nằm dài ngày tại bệnh viện được đánh giá cao hơn hẳn so với nguồn nhiễm khuẩn xuất phát từ cộng đồng,^[2] vì thế việc điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn trên đặt ra nhiều thách thức lên công tác chăm sóc y tế. Bài thông tin thuốc của Tổ Dược Lâm Sàng – Khoa Dược kỳ này xin cung cấp góc nhìn tổng quan về các lựa chọn kháng sinh điều trị được khuyến cáo cho cụ thể từng loại vi khuẩn này trong nhiễm khuẩn bệnh viện.

Stenotrophomonas maltophilia



Stenotrophomonas maltophilia là vi khuẩn Gram âm hiếu khí, dương tính với men catalase, âm tính với men oxidase, lần đầu tiên được phân lập ở người từ một

mẫu dịch màng phổi vào năm 1943. *S. maltophilia* tồn tại và phát triển mạnh trong môi trường ẩm ướt, vì thế chủng này thường được phân lập từ máy phun khí dung, mẫu dịch thâm tách, ống nội khí

quản, máy thở cơ học. Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến nhiễm *S. maltophilia* bao gồm bệnh lý ác tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài, xơ nang, có sử dụng kháng sinh phổ rộng gần đây (đặc biệt là nhóm carbapenem), corticosteroid hoặc thuốc ức chế miễn dịch. Từ năm 1995 đến năm 2010, tỷ lệ nhiễm *S. maltophilia* trên toàn thế giới trong số các vi khuẩn Gram âm không lên men lactose đã tăng từ 6,7% lên 9,1%, đặc biệt là trong nhiễm khuẩn huyết và đường hô hấp. [1-2]

Dựa vào tỷ lệ nhạy cảm cao trên *in vitro*, trimethoprim/sulfamethoxazol là lựa chọn điều trị đầu tay đối với nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*. Các lựa chọn điều trị khác như levofloxacin, minocyclin hoặc tigecyclin đơn trị có thể được cân nhắc khi gặp tình trạng người bệnh không dung

Burkholderia cepacia

Các loài phức hợp *Burkholderia cepacia* (BCC) là vi khuẩn Gram âm hiếu khí, dương tính với men catalase và oxidase. Đặc biệt, *B. cepacia* là chủng thuộc BCC phổ biến nhất. Những tác nhân gây bệnh này có liên quan đến sự suy giảm nhanh chức năng phổi, tăng tỷ lệ tử vong và “hội chứng cepacia”, có biểu hiện như sốt, viêm phổi hoại tử tiến triển nhanh và nhiễm khuẩn huyết. Các thiết bị y tế bị tạp nhiễm là nguồn lây truyền BCC chủ yếu, chiếm hơn một nửa số ca được thống kê. [1,2] Đặc biệt lưu ý trường hợp dương tính giả liên quan đến việc lấy mẫu máu không đúng kỹ thuật (ví dụ: sát khuẩn vùng da chưa khô đã thực hiện tiêm lấy máu, đầu kim không đảm bảo vô

nap trimethoprim/sulfamethoxazol, suy tủy, độc thận (**Bảng 1**). Thời gian điều trị viêm phổi do *S. maltophilia* được khuyến cáo kéo dài 7-14 ngày. Cân nhắc không nên sử dụng cefoperazon/sulbactam theo kinh nghiệm vì tỉ lệ đề kháng cao hơn so với các kháng sinh được khuyến cáo dựa theo một nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2019. IDSA (Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ) năm 2022 cũng không khuyến cáo sử dụng ceftazidim vì *S. maltophilia* tiết các men β -lactamase gây đề kháng nội tại; tuy nhiên ceftazidim có thể được áp dụng trong phác đồ phối hợp cùng trimethoprim/sulfamethoxazol với tỉ lệ đáp ứng lâm sàng trên 50% đối với các trường hợp đơn trị không mang lại hiệu quả. [3-9]

khuẩn, sử dụng lại hộp bông gòn đã dùng...), gây tạp nhiễm vào chai cấy máu; vì thế cần đảm bảo kết quả dương tính ở cả hai chai cấy máu được lấy từ hai vị trí khác nhau kèm kết hợp đánh giá lâm sàng để khẳng định việc nhiễm khuẩn BCC.

Việc điều trị BCC chủ yếu dựa trên dữ liệu *in vitro* và cá thể hóa theo từng người bệnh căn cứ vào kết quả kháng sinh đồ thể hiện tính nhạy cảm. Trong đó, trimethoprim/sulfamethoxazol, meropenem và ceftazidim là các kháng sinh ưu tiên trong điều trị kinh nghiệm. Thời gian điều trị gồm hai giai đoạn: giai đoạn tấn công kéo dài 14-21 ngày, sau đó là giai đoạn duy trì có thể kéo dài tối đa 12 tháng để đảm bảo sạch khuẩn và giảm

nguy cơ xảy ra các đợt cấp viêm phổi (**Bảng 1**). Các lựa chọn thay thế bao gồm minocyclin, cefoperazon/sulbactam và ceftazidim/avibactam, tuy nhiên các kháng sinh này chỉ dựa theo các thử nghiệm *in vitro* trên các bệnh phẩm lâm sàng nhiễm khuẩn hô hấp và nhiễm khuẩn huyết với cỡ mẫu nhỏ, chưa được khẳng định rộng rãi về vai trò trong thực hành thường quy. Trong đó, theo một nghiên cứu về báo cáo ca lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân nhi, việc sử dụng ceftazidim/avibactam chỉ nên được áp dụng trong trường hợp nhiễm BCC dai dẳng, không đáp ứng với các kháng sinh *Achromobacter spp.*

Đây là họ vi khuẩn Gram âm, di động, dương tính với men oxidase và catalase. Vi khuẩn này hiếm khi gây nhiễm khuẩn nặng, nhưng lại có nguy cơ trở thành mầm bệnh cơ hội ở trẻ sơ sinh và người bệnh gặp tình trạng ức chế miễn dịch như xơ nang, bệnh ác tính và suy thận. *Achromobacter spp.* phát triển mạnh trong môi trường nước và trong các trường hợp nhiễm khuẩn huyết bắt nguồn từ tạp nhiễm do tiêm tĩnh mạch và dịch chạy thận nhân tạo, vì thế hoàn toàn có khả năng tạo ra các đợt lây nhiễm bùng phát trong bệnh viện khi không đảm bảo các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn từ ca được phân lập vi khuẩn đầu tiên. *A. xylosoxidans* và *A. faecalis* được phân lập từ các bệnh phẩm ở tai, mắt, đường tiết niệu, bụng, phổi, hệ thần kinh trung ương và máu, phổ biến nhất là do ống thông nội mạch bị tạp nhiễm. *A. xylosoxidans* ở

khác. Ngoài ra, các kháng sinh nhóm quinolon không được khuyến cáo sử dụng vì cơ chế đề kháng nội tại của vi khuẩn theo báo cáo của EUCAST (Ủy ban châu Âu về thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh). Sự phối hợp giữa trimethoprim/sulfamethoxazol và các kháng sinh β -lactam còn nhạy cảm có thể được áp dụng đối với nhiễm khuẩn huyết hoặc có tình trạng xơ nang tại phổi khi xác định vi khuẩn đa kháng, trong đó, nhiều nghiên cứu đề cao vai trò của phác đồ phối hợp có meropenem khi cho thấy hiệu quả trên thực tế lâm sàng. ^[1,2,10-14]

người bệnh xơ nang có liên quan đến sự suy giảm chức năng phổi và nguy cơ làm trầm trọng thêm bệnh phổi. ^[1,2]

Dựa theo tính nhạy cảm trên *in vitro* của *Achromobacter spp.*, các khuyến cáo đề xuất việc sử dụng piperacillin/tazobactam, carbapenem, ceftazidim hoặc trimethoprim/sulfamethoxazol cho các lựa chọn điều trị đầu tay với thời gian sử dụng khoảng 4-6 tuần trong trường hợp viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết (**Bảng 1**). Ticarcillin/clavulanat và cefoperazon/sulbactam chỉ thể hiện độ nhạy cao trên *in vitro* với *A. xylosoxidans* trên mẫu bệnh phẩm đường hô hấp ở một vài biến thể; do đó các khuyến cáo tổng quan không đề xuất việc sử dụng rộng rãi các kháng sinh này. Cefiderocol và eravacyclin là hai kháng sinh thế hệ mới đạt độ nhạy cao trên *in*

vitro, đã được sử dụng trong phác đồ phối hợp với meropenem; dù vậy, FDA (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) có cảnh báo sự gia tăng tỉ lệ tử vong khi sử dụng hai kháng sinh này trong điều trị viêm phổi bệnh viện gây ra bởi vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem. Gần đây, nghiên cứu tại Mỹ chứng minh vai

trò của azithromycin trong việc hiệp đồng tác dụng trên các chủng *A. xylosoxidans* sinh biofilm (mặc dù đơn trị không có hoạt tính diệt khuẩn), điều này mở ra một hướng điều trị mới trong tình hình vi khuẩn phát triển khả năng kháng thuốc rộng rãi như hiện nay.^[1,2,15-18]

Bảng 1. Lựa chọn kháng sinh điều trị đối với các chủng vi khuẩn trong bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn huyết^[1,2,19,20]



Vi khuẩn	Kháng sinh ưu tiên	Kháng sinh thay thế	Trường hợp đa kháng
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Trimethoprim/sulfamethoxazol	Minocyclin Levofloxacin Moxifloxacin Ticarcillin/clavulanat Tigecyclin	Trimethoprim/sulfamethoxazol + kháng sinh thay thế/ceftazidim
<i>Burkholderia cepacia</i>	Trimethoprim/sulfamethoxazol Meropenem Ceftazidim	Minocyclin Ceftazidim/avibactam Piperacillin/tazobactam Ticarcillin/clavulanat	Phối hợp giữa các kháng sinh khuyến cáo hoặc Cefiderocol
<i>Achromobacter spp.</i>	Piperacillin/tazobactam Trimethoprim/sulfamethoxazol Meropenem Imipenem/cilastatin Ceftazidim	Minocyclin	Phối hợp giữa các kháng sinh khuyến cáo hoặc Meropenem + Cefiderocol/Eravacyclin

*Liều dùng tham khảo: (chỉnh liều theo chức năng thận)

Trimethoprim/sulfamethoxazol 8-12 mg/kg/ngày (tính theo trimethoprim) chia 2-3 lần (trường hợp nguy cơ đề kháng cao có thể dùng liều cao 15-20 mg/kg/ngày tính theo trimethoprim)

Ceftazidim 2 g q8h; Ticarcillin/clavulanat 3/0,2 g q6h; Piperacillin/tazobactam 4/0,5 g q6h

Ceftazidim/avibactam 2/0,5 g q8h; Meropenem 2 g q8h; Imipenem/cilastatin 1/1 g q6h

Minocyclin 200 mg q12h

Tigecyclin LD 100 mg, MD 50 mg q12h (bệnh nặng, đe dọa tính mạng: LD 200 mg, MD 100 mg q12h)

Moxifloxacin 400 mg q24h; Levofloxacin 750 mg q24h

Cefiderocol 2 g q8h

Eravacyclin 1 mg/kg q12h

*Trong trường hợp Kháng sinh đỡ cho kết quả nhạy với cefoperazon/sulbactam, có thể sử dụng liều 2/2 g q12h

*Ưu tiên sử dụng đơn trị các kháng sinh ưu tiên, chỉ phối hợp kháng sinh khi vi khuẩn đa kháng, phác đồ cứu vãn

Kết luận: Việc sử dụng kháng sinh điều trị các chủng vi khuẩn Gram âm hiếu khí không lên men lactose được đề cập trong bài hiện đang đối mặt với tình trạng đa kháng thuốc rộng rãi ở các cơ sở y tế. Trong đó, các khuyến cáo đều nêu rõ vai trò ưu tiên khi lựa

chọn trimethoprim/sulfamethoxazol về tính nhạy cảm, có thể dùng đường uống và cần nhắc việc xuống thang khi đạt các tiêu chí ổn định lâm sàng sau thời gian dùng các kháng sinh phổ rộng trước đó. Đặc biệt, cần lưu ý đánh giá các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng và kết quả kháng sinh đồ cụ thể trên từng người bệnh, nhằm đảm bảo được tính hiệu quả, an toàn và hợp lý trong công tác điều trị.

Tài liệu tham khảo:

- [1] Hannah K. Spencer et al, “An Overview of the Treatment of Less Common Non–Lactose-Fermenting Gram-Negative Bacteria”, *Pharmacotherapy*, (2020), 40(9):936–951
- [2] Iain J. Abbott, MBBS et al, “Stenotrophomonas, Achromobacter, and Nonmeliod Burkholderia Species: Antimicrobial Resistance and Therapeutic Strategies”, *Semin Respir Crit Care Med*, (2015), 36:99–110
- [3] Jean Gibb, Darren W. Wong, “Systematic Review: Antimicrobial Treatment Strategies for Stenotrophomonas maltophilia: A Focus on Novel Therapies”, *Antibiotics*, (2021), 10, 1226
- [4] Ma’rio’ Gajda’, Edit Urba’, “Prevalence and Antibiotic Resistance of Stenotrophomonas maltophilia in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot”, *Health Services Research and Managerial Epidemiology*, (2019), 6: 1-9
- [5] Yongwen Yang, Qun Yan, Xia Chen, Wenen Liu, Zijuan Jian, “Antibiotic Resistance Surveillance of Clinical Isolates of Stenotrophomonas maltophilia Strains in the Central South of China from 2016 to 2019”, *Jundishapur J Microbiol.*, (2019), 12(11):e94647
- [6] Alessio Strazzulla et al, “Trimethoprim-sulfamethoxazole as de-escalation in ventilator-associated pneumonia: a cohort study subanalysis”, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, (2021), 40:1511–1516
- [7] Infectious Diseases Society of America, “Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Infectious Diseases Society of America 2022; Version 2.0*”, Truy cập ngày 31/05/2023, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>
- [8] Nemati et al, “Antimicrobial Susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia Clinical Isolates from Blood Samples in Iran”, *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases*, (2015), 3
- [9] Said MS, Tirthani E, Lesho E., “Stenotrophomonas Maltophilia”, Truy cập ngày 19/04/2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572123/>
- [10] Yan Jia et al, “Clinical characteristics, drug resistance and death risk factors of Burkholderia cepacia infection in hematopoietic stem cell transplant patients”, *BMC Infectious Diseases*, (2022), 22:777

Thuốc mới được FDA phê duyệt cho điều trị viêm phổi

1. Vi khuẩn *Acinetobacter* mới đe dọa với sức khỏe con người

Theo WHO, các vi khuẩn *Acinetobacter* đứng đầu trong danh sách những tác nhân vi khuẩn gây bệnh gây ra mối đe dọa lớn nhất với sức khỏe con người, cho thấy mức độ cần thiết trong việc cần có thêm các thuốc điều trị trong bối cảnh tình trạng kháng kháng sinh ngày càng phát triển hiện nay [1].

Phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (sau đây được gọi là *A.baumannii*) bao gồm 4 loại vi khuẩn thuộc họ *Acinetobacter* – là những vi khuẩn gram âm. Những vi khuẩn này có thể gây ra nhiễm trùng ở nhiều bộ phận của cơ thể, thường gặp nhất trong các cơ sở y tế và chủ yếu gây ra viêm phổi. *A.baumannii* có thể kháng cao với nhiều loại kháng sinh và các phác đồ điều trị *A.baumannii* kháng thuốc hiện nay còn hạn chế [1].

2. Phác đồ điều trị *A.baumannii*

Với các chủng *A.baumannii* nhạy cảm, có nhiều lựa chọn đầu tay được khuyến cáo là các kháng sinh nhóm cephalosporin phổ rộng (ceftazidime hoặc cefepime), piperacillin-tazobactam, ampicillin-sulbactam, nhóm carbapenem (meropenem hoặc imipenem-cilastatin) và fluoroquinolones (ciprofloxacin). Kháng sinh nhóm aminoglycoside và trimethoprim-sulfamethoxazole cũng là các lựa chọn đầu tay cho nhiễm trùng *A.baumannii* đường niệu. Tuy nhiên với các chủng *A.baumannii* kháng các thuốc đầu tay, kháng sinh lựa chọn cho điều trị hạn chế. Kháng sinh nhóm polymyxin (polymyxin B và colistin) và các thuốc thay thế nhóm tetracycline (minocycline và tigecycline) là những kháng sinh chính dùng cho điều trị với chủng *Acinetobacter* kháng rộng [4].

Ở mức độ toàn cầu, chủng kháng thuốc bắt đầu tăng nhanh từ những năm 1980 và thường gây ra các nhiễm trùng bệnh viện. Một báo cáo năm 2009 từ hơn 100 trung tâm trên toàn thế giới, 61% các mẫu *Acinetobacter* phân lập được đã kháng với ceftazidime và 67% đã kháng với ciprofloxacin, những kết quả này xấu hơn so với báo cáo hệ thống tương tự đã được công bố năm 2007 (34% kháng ceftazidime và 40% kháng thuốc ciprofloxacin). Tỷ lệ kháng carbapenem và tobramycin cũng tăng nhanh (từ 10% lên 54% đối với carbapenem và 8% lên 41% đối với tobramycin). Một nghiên cứu toàn cầu gần đây trên hơn 4300 chủng *A.baumannii* được phân lập từ năm 2016 đến năm 2018 cho thấy lệ kháng thuốc toàn cầu trung bình với meropenem, levofloxacin, amikacin lần lượt là 67%, 71%, 57% và tỷ lệ kháng colistin là dưới 7% ở tất cả các khu vực trên thế giới [4].

Cụ thể đối với viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy bởi *A. baumannii*, carbapenem hoặc ampicillin-sulbactam được khuyến cáo dùng cho các chủng nhạy cảm. Với trường hợp vi khuẩn chỉ nhạy cảm với polymyxin (colistin hoặc polymyxin B) thì bên cạnh sử dụng các kháng sinh này đường tiêm truyền nên kết hợp sử dụng khí dung colistin do nồng độ thuốc tại phổi thấp khi dùng đường tiêm truyền. Mặc dù có nhiều báo cáo về việc thành công trong điều trị nhiễm khuẩn *A.baumannii* đa kháng bằng polymyxin B kết hợp tiêm truyền và khí dung, tuy nhiên, Uptodate vẫn khuyến cáo không nên sử dụng polymyxin khí dung do nguy cơ gây co thắt khí quản của thuốc này [5].

Tháng 03/2022, IDSA đã ra hướng dẫn điều trị vi khuẩn gram âm đa kháng, trong

đó có tập trung đến vi khuẩn *A.baumannii* kháng carbapenem trong hướng dẫn này được liệt kê cụ thể trong bảng 1 [2].

(CRAB). Các phác đồ điều trị CRAB

Bảng 1. Kháng sinh khuyến cáo điều trị cho chủng vi khuẩn đa kháng theo IDSA

Thuốc	Liều người lớn (tính cho người có chức năng gan, thận bình thường ^a)	Đích tác dụng ^{b,c}
Ampicillin-sulbactam	9 g IV q8h trên 4 giờ HOẶC 27 g IV q24h truyền liên tục Nhiễm trùng nhẹ bởi CRAB nhạy cảm với ampicillin-sulbactam, dùng 3g IV q4h – đặc biệt trong trường hợp không dung nạp hoặc độc tính khi dùng liều cao	CRAB
Cefiderocol	2 g IV q8h, truyền tĩnh mạch trên 3 giờ	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Colistin	Liều theo hướng dẫn sử dụng polymyxin ^e	CRE cystitis, DTR- <i>P. aeruginosa</i> cystitis, CRAB cystitis
Eravacycline	1 mg/kg/liều IV q12h	CRE, CRAB
Imipenem-cilastatin	Cho CRE và CRAB : 500 mg IV q6h, truyền trên 3 giờ	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Meropenem	Cho CRE và CRAB : 2 g IV q8h, truyền trên 3 giờ	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Polymyxin B	Liều theo hướng dẫn sử dụng polymyxin ^e	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Tigecycline	200 mg IV x 1 liều, sau đó 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>

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

3. Thông tin thuốc Xacduro

- Thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của Xacduro

Ngày 23/05/2023, FDA đã phê duyệt Xacduro (sulbactam tiêm durlobactam tiêm) cho điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm là phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.[1]

Xacduro gồm có hai thành phần: sulbactam và durlobactam. Sulbactam là một kháng sinh nhóm beta-lactam và đồng thời là một chất ức chế enzym beta-lactamase. Durlobactam là chất ức chế enzym beta-lactamase. Sulbactam có vai trò tiêu diệt vi khuẩn *A.baumannii* trong khi durlobactam có vai trò bảo vệ sulbactam không bị phân hủy bởi các enzymes sinh ra bởi *A.baumannii*. Sử dụng đơn độc Durlobactam không có hiệu quả kháng khuẩn đối với các phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. [3]

Hiệu quả của Xacduro được đánh giá qua thử nghiệm không thua kém đa trung tâm, có đối chứng, nhãn mở (không làm mù với người tiên hành, làm mù với người đánh giá) ở 177 bệnh nhân người lớn nhập viện có viêm phổi gây ra bởi *A.baumannii*. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng hoặc Xacduro hoặc colistin (kháng sinh so sánh) trong khoảng thời gian tới 14 ngày. Nhóm bệnh nhân dùng Xacduro với liều là 1g sulbactam và 1g durlobactam truyền tĩnh mạch trên 3 giờ mỗi 6 giờ hoặc liều được điều chỉnh (n=91). Nhóm sử dụng colistin được tiêm tĩnh mạch liều 2.5 mg/kg (hoặc

điều chỉnh) trên 30 phút mỗi 12 giờ sau một liều nạp 2.5 – 5 mg/kg (n=86). Cả hai nhóm bệnh nhân đều được sử dụng thêm 1g imipenem/1g cilastatin (hoặc liều hiệu chỉnh) tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ như là một điều trị cơ bản cho các tác nhân tiềm tàng khác ngoài phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. [3]

Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả là tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày điều trị ở các bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn ban đầu do *A.baumannii* kháng carbapenem (quần thể bệnh nhân CRABC m-MITT). Thông số nhân khẩu học của quần thể bệnh nhân được đánh giá trong nghiên cứu như sau: 74% nam giới, 50% bệnh nhân da trắng, 44% bệnh nhân châu Á, với tuổi trung bình là 63 (± 17). Hầu hết các bệnh nhân có viêm phổi là nhiễm trùng ban đầu (53% VABP và 43% HABP), 2% có nhiễm khuẩn huyết. Điểm đánh giá sinh lý cấp tính và sức khỏe mạn tính II (APACHE II) ban đầu trung bình là 17 và có 26% bệnh nhân có điểm APACHE II ≥ 20 . Theo ngẫu nhiên, có 64% bệnh nhân nằm phòng ICU ≥ 5 ngày, 26% bệnh nhân nằm ICU > 14 ngày. 75% thở máy. Khoảng 39% bệnh nhân có Clcr nhỏ hơn 90 mL/phút ở thời điểm ban đầu. Thời gian điều trị trung bình với nhóm dùng Xacduro là 9 ngày và 8 ngày với nhóm dùng colistin. Theo tiêu chí chính, kết quả thu được Xacduro không thua kém Colistin. [3]

Bảng 2. Tử vong ở mọi nguyên nhân ở ngày 28 (quần thể bệnh nhân CRABC m-MITT)

	XACDURO n/N (%)	Colistin n/N (%)	Khác biệt điều trị (95% CI)*
Ngày 28 tử vong do mọi nguyên nhân	12/63 (19.0%)	20/62 (32.3%)	-13.2% (-30.0,3.5)
Tốc độ cải thiện lâm sàng	39/63 (61.9%)	25/62 (40.39%)	

*Độ tin cậy 95% CI (2-sided) được tính toán bằng công thức thống kê continuity-corrected z statistic.

Tiêu chí tốc độ chữa khỏi lâm sàng trên bệnh nhân cũng được đánh giá. Tiêu chí này được định nghĩa là bệnh nhân khỏi hoàn toàn hoặc có dấu hiệu cải thiện triệu chứng đã có ở thời điểm ban đầu và không có triệu chứng mới dẫn đến việc phải bổ sung thêm kháng sinh điều trị vi khuẩn gram âm. Tốc độ chữa khỏi lâm sàng ở quần thể đánh giá với bài đánh giá chữa khỏi (Test of Cure – TOC) vào ngày

thứ 7 (± 2 ngày) sau khi kết thúc điều trị của hai nhóm lần lượt như sau: 39/63 (61.9%) cho Xacduro và 25/62 (40.3%) với nhóm dùng colistin [3].

- **Kết luận:** Hiện tại chế phẩm Xacduro chưa có mặt tại Việt Nam. Mặc dù, việc FDA phê duyệt chế phẩm kháng sinh mới đã mở ra thêm sự lựa chọn trong bối cảnh vi khuẩn ngày càng kháng thuốc mạnh mẽ, chúng ta vẫn cần có các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh phù hợp để giảm sự đề kháng kháng sinh gia tăng trong tương lai

Tài liệu tham khảo

1. FDA Approves New Treatment for Pneumonia Caused by Certain Difficult-to-Treat Bacteria | FDA, 23/05/2023, link: FDA Approves New Treatment for Pneumonia Caused by Certain Difficult-to-Treat Bacteria | FDA
2. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0, 30/03/2022
3. Tờ thông tin sản phẩm Xacduro, Link: XACDURO (fda.gov)
4. Acinetobacter infection: Treatment and prevention - UpToDate
5. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults - UpToDate

BÁO CÁO CÔNG TÁC TỔ CHỨC KHẢO SÁT, ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG THUỐC NGOẠI TRÚ NĂM 2023

Qua việc phân tích 300 đơn thuốc ngoại trú tháng 07/2023 rút được các kết quả sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân Nam (54%) cao hơn bệnh nhân nữ (46%). Tuổi trung bình của bệnh nhân là 59.6 thấp nhất là 1 tuổi, cao nhất là 95 tuổi. Nhóm tuổi của bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (63%).
- Số thuốc trung bình trong một đơn thuốc của toàn BV là 4, ít nhất 1 thuốc, nhiều nhất là 9 thuốc. Đơn thuốc có số lượng từ 4-8 thuốc chiếm 62%, từ 1-4 thuốc chiếm 30%, từ 8-9 thuốc chiếm tỷ lệ nhỏ nhất 8%.
- Đa số bệnh nhân 1 chuyên khoa chiếm tỷ lệ cao 71%, số bệnh nhân khám 2 phòng là 22%, có 7% bệnh nhân đến khám 3 chuyên khoa, và không có bệnh nhân nào khám 4 chuyên khoa trở lên.
- Phòng khám Nội có số bệnh nhân khám cao nhất chiếm 69%, một số phòng khám có bệnh nhân khám cao là Nội tiết (14%), YHCT (13%), Ngoại (14%).
- Tỷ lệ sử dụng kháng sinh chung 19% .
- Tỷ lệ đơn thuốc có sử dụng các loại Vitamin – khoáng chất 26%
- Tỷ lệ đơn thuốc có tương tác 23%
- Chi phí trung bình trong một đơn thuốc là 258,201VNĐ

- Không có đơn thuốc kê đơn thực phẩm chức năng

Hạn chế và kiến nghị

- Để giảm số lượng thuốc trong một đơn thuốc. Cần thường xuyên cập nhật những phác đồ điều trị mới của Bộ y tế, thông tư 52/2017/TT-BYT V/v Quy định về đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú;

- Việc kê đơn thuốc cần phù hợp với chẩn đoán bệnh và mức độ bệnh, hạn chế số lượng thuốc trong đơn thuốc.

- Tỷ lệ đơn thuốc có sử dụng các loại Vitamin - khoáng chất tương đối cao. Với một số phòng khám, cần có giải pháp can thiệp để hạn chế hơn nữa việc sử dụng kháng sinh, Vitamin- khoáng chất.

- Tỷ lệ đơn thuốc có tương tác 23 %. Cần phải quan tâm vấn đề tương tác thuốc trong việc kê đơn thuốc. Để hạn chế tương tác thuốc cần có phần mềm cảnh báo những cặp tương tác có trong đơn thuốc, cũng như mức độ của tương tác.

- Định kỳ khảo sát đánh giá tình hình sử dụng thuốc để điều chỉnh thực hiện sử dụng thuốc hợp lí.
