



BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Tổ Dược Lâm Sàng – Khoa Dược

Báo Cáo Thông tin thuốc

06/2025



468 Nguyễn Trãi, Phường An Đông, TP.Hồ Chí Minh



BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Tổ Dược Lâm Sàng – Khoa Dược

Chỉ đạo chuyên môn

BS CKII. Võ Đức Chiến

- Giám đốc Bệnh viện

TS.BS Lê Cao Phương Duy

- Phó Giám đốc Bệnh viện

DS CKI. Nguyễn Thu Thảo

- Trưởng khoa

DS CKI. Đặng Cao Hạnh

- Phó khoa

TS.DS Võ Thị Hà

- Phó khoa

Dược sĩ lâm sàng bệnh viện

DS CKI. Phạm Kim Ngân

(Tổ phó DLS)

Ths. DS. Võ Nguyễn Mỹ Ngân

DS.CKI Trương Minh Thanh

DS. Đặng Thị Nga

DS. Hà Thị Thuý

DS. Vũ Thị Thảo

Dược sĩ bệnh viện – Trường

TS. DS. Võ Thị Hà

(Phó khoa Dược, Tổ trưởng tổ DLS)

Bản tin “Thông tin thuốc & Dược lâm sàng”

Số 1- tháng 6/2025

Thiết kế bìa

DS. Hà Thị Thuý

Điểm thông tin thuốc

1. Cập nhật các ADR trên cảnh giác dược
2. Hội chứng STEVENS-JOHNSON
3. Sử dụng Sulbactam trong điều trị nhiễm khuẩn do *Acinetobacter Baumannii* kháng Carbapenem
4. Sử dụng thuốc kháng đông dự phòng trong phẫu thuật ngoại khoa
5. tìm hiểu về thuốc Kháng sinh Beta lactam thế hệ mới

Tổng Kết hoạt động dược lâm sàng Bệnh viện Nguyễn Tri Phương 6 tháng đầu năm 2025

1. Tổng kết hoạt động Dược lâm sàng năm 2025
2. Tổng kết báo cáo ADR từ tháng 01 đến tháng 06 năm 2025

MỤC LỤC

MỤC LỤC	1
CHƯƠNG 1. ADR - CẢNH GIÁC DƯỢC	4
1.1 Cảnh báo phản ứng dị ứng nặng do sản phẩm chứa phenylbutazone	4
1.2 Nguy cơ bỏng khi sử dụng miếng dán trên da trong quá trình chụp cộng hưởng từ (MRI)	6
1.3 Nguy cơ động kinh khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 trên trẻ nhỏ	8
1.4 Sử dụng thuốc giảm đau trên bệnh nhân có bệnh lý gan	9
1.5 Thận trọng khi sử dụng methotrexat đường uống.....	11
1.7. Dữ liệu mới về nguy cơ dị tật thai nhi khi sử dụng tramadol trong ba tháng đầu thai kỳ.....	13
1.8. Sử dụng nicorandil và nguy cơ loét niêm mạc da.....	15
1.9. Một số tác dụng không mong muốn của liệu pháp hormon (leuprorelin, letrozol)	17
CHƯƠNG 2. SƠ KẾT HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG NỘI TRÚ 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2025	19
2.1. Thông tin thuốc	19
2.2. Đào tạo	20

2.3. Can thiệp dược	21
2.4. Vấn đề duyệt toa thuốc ngoại trú	28
2.5. Tư vấn ngoại trú	38
2.6. Báo cáo Hoạt động ADR tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương năm 2025	40
2.6.1. Số lượng báo cáo ADR	40
2.6.2. Người báo cáo ADR.....	41
2.6.3. Các khoa phòng tham gia báo cáo ADR:	42
2.6.4. Biểu hiện lâm sàng	43
2.6.5. Thuốc nghi ngờ gây ADR	43
SỬ DỤNG SULBACTAM TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO ACINETOBACTER BAUMANNII KHÁNG CARBAPENEM	47
I. Đặt vấn đề	47
II. Hoạt tính vi sinh sulbactam trên các chủng <i>A. baumannii</i>	49
III. Tối ưu liều sulbactam trong điều trị nhiễm khuẩn do <i>A. baumannii</i> dựa trên PK/PD.....	57
IV. Kết luận	61
HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON	67
I. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON.....	67
II. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ	68
III. CƠ CHẾ BỆNH SINH.....	70
IV. BIỂU HIỆN CỦA CHẨN ĐOÁN	72

V. QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ	76
VI. TIÊN LƯỢNG VÀ BIẾN CHỨNG.....	79
TÌM HIỂU VỀ CÁC THUỐC KHÁNG SINH BETA LACTAM THỂ HỆ MỚI.....	83
I. Tổng quan về kháng sinh nhóm Beta-lactam	83
II. Kháng sinh beta-lactam thể hệ mới	86
SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG DỰ PHÒNG TRONG PHẪU THUẬT NGOẠI KHOA	2
I. ĐẠI CƯƠNG	2
II. ĐÁNH GIÁ VTE Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA.....	3
III. ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ XUẤT HUYẾT VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI THUỐC KHÁNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA	5
VI. DỰ PHÒNG VTE Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA	9

CHƯƠNG 1. ADR - CẢNH GIÁC DƯỢC

1.1 Cảnh báo phản ứng dị ứng nặng do sản phẩm chứa phenylbutazone

Thông tin từ Cục Quản lý Dược (Công văn số 2391/QLD-CL, ngày 18/08/2025)

Trong thời gian gần đây, Bệnh viện Bạch Mai đã ghi nhận và xử lý nhiều trường hợp dị ứng nặng do tự ý sử dụng sản phẩm có chứa hoạt chất phenylbutazone được quảng cáo trên mạng xã hội là “thuốc trị đau khớp”. Các bệnh nhân gặp biến chứng nghiêm trọng như sốt cao, phát ban, xuất huyết, suy gan cấp, thậm chí có trường hợp tử vong.



Theo báo cáo, các sản phẩm này không rõ nguồn gốc, được mua bán qua mạng xã hội, không phải thuốc được cấp phép lưu hành tại Việt Nam. Tra cứu cơ sở dữ liệu của Cục Quản lý Dược, hiện không có thuốc chứa phenylbutazone nào có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực, và Cục cũng không cấp phép nhập khẩu nguyên liệu

hay thành phẩm thuốc có chứa hoạt chất này.

Đặc điểm và diễn tiến của các ca phản ứng:

Các phản ứng dị ứng do phenylbutazone thường khởi phát muộn, ít nhất sau 1 tuần, thậm chí 1–3 tháng kể từ khi bắt đầu sử dụng.

Điều này gây khó khăn trong việc khai thác tiền sử để xác định nguyên nhân, vì triệu chứng ban đầu có thể giống bệnh lý nhiễm trùng. Ngoài ra, tên sản phẩm thường là tiếng nước ngoài, người bệnh không nhớ hoặc đọc sai tên, khiến quá trình chẩn đoán bị kéo dài, dẫn đến can thiệp điều trị chậm trễ.

Khuyến cáo của Cục Quản lý Dược

Để đảm bảo an toàn cho người dân, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố thông báo rộng rãi đến cơ sở kinh doanh, người dân tuyệt đối không mua, bán hoặc sử dụng các thuốc chứa phenylbutazone, hay bất kỳ thuốc không rõ nguồn gốc.
- Khi phát hiện sản phẩm nghi ngờ, cần báo ngay cho Sở Y tế và cơ quan chức năng để kiểm tra, xử lý.
- Các cơ sở kinh doanh dược và cơ sở khám chữa bệnh phải rà soát và gỡ bỏ các thông tin quảng cáo sai quy định về sản phẩm chứa phenylbutazone.
- Người dân cần được tuyên truyền không tự ý mua thuốc trên mạng hoặc qua truyền miệng; chỉ nên mua thuốc tại nhà thuốc hợp pháp và dưới hướng dẫn của nhân viên y tế.

Kết luận

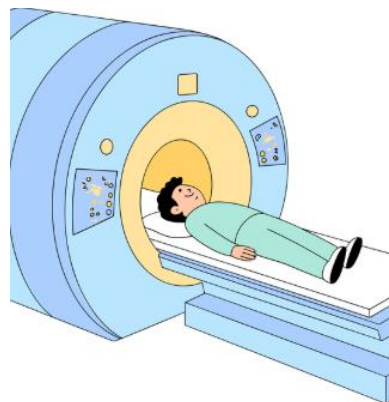
Việc tự ý sử dụng các sản phẩm chứa phenylbutazone không rõ nguồn gốc tiềm ẩn nguy cơ dị ứng nặng, suy gan, thậm chí tử vong.

Nhân viên y tế và người dân cần tăng cường cảnh giác, chỉ sử dụng thuốc có nguồn gốc rõ ràng, và báo cáo ngay cho cơ quan chức năng nếu phát hiện sản phẩm nghi ngờ.

1.2 Nguy cơ bỏng khi sử dụng miếng dán trên da trong quá trình chụp cộng hưởng từ (MRI)

Thông tin từ Bản tin BIP Occitanie số 04/2024

Nguy cơ bỏng khi sử dụng miếng dán qua da trong quá trình chụp cộng hưởng từ (MRI) đã được cảnh báo từ năm 2006 bởi Cơ quan quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Pháp (ANSM). Năm 2014, ANSM đã đưa ra các hướng dẫn nhằm nâng cao việc sử dụng đúng cách miếng dán trên da và khuyến cáo bệnh nhân cũng như các nhân viên y tế về những rủi ro liên quan.



Trong thực tế, một số miếng dán có lớp màng bảo vệ chứa kim loại, thường là nhôm. Mặc dù nhôm không có từ tính, nhưng đây là một kim loại dẫn điện và có thể gây bỏng do tác động của dòng điện tạo ra bởi trường tần số vô tuyến của máy MRI. Do đó, ANSM khuyến cáo nên gỡ miếng dán trên da trước khi chụp MRI và dán lại sau khi kết thúc quá trình chụp, trừ trường hợp chắc chắn rằng miếng dán không chứa vật liệu dẫn điện. Trong trường hợp gỡ miếng dán, cần tham khảo ý kiến bác sĩ để có biện pháp đảm bảo điều trị phù hợp cho việc gián đoạn này đối với từng loại thuốc liên quan.



tin sản phẩm.

Do đó, trước khi thực hiện chụp MRI, cần hỏi bệnh nhân về tất cả các thuốc bệnh nhân đang sử dụng, bao gồm thuốc dạng miếng dán, và xác định chính xác chế phẩm để kiểm tra thành

Thông tin liên quan đến thành phần kim loại dẫn điện trong miếng dán trên da có thể được tìm thấy trong tờ thông tin sản phẩm và hướng dẫn sử dụng thuốc. Tuy nhiên, thành phần chứa nhôm có thể thay đổi tùy theo từng nhà sản xuất đối với một hoạt chất cụ thể, và không nhất thiết phải có cảnh báo về MRI trong tờ thông



phần của thuốc. Nguy cơ tương tự cũng đã được ghi nhận ở các loại băng gạc có chứa bạc.

Nhóm thuốc điều trị	Ví dụ về miếng dán trên da lưu hành tại Việt Nam
Thuốc giảm đau, gây mê	Durogesic (fentanyl), fentanyl
Thuốc tránh thai	Evra (norelgestromin, ethinylestradiol)
Thuốc kháng cholinesterase	Exelon (rivastigmin), rivastigmin
Chất chủ vận Dopamin	Neupro (rotigotin)

1.3 Nguy cơ động kinh khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 trên trẻ nhỏ

Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 4/2024

Thuốc kháng histamin thế hệ 1, như promethazin, dexchlorpheniramin, hydroxyzin hoặc alimemazin, vẫn được sử dụng cho trẻ em để điều trị triệu chứng dị ứng, mặc dù thuốc có tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương do thấm qua hàng rào máu não.

Một nghiên cứu gần đây của Hàn Quốc công bố trên JAMA Network Open nhấn mạnh nguy cơ gia tăng co giật động kinh ở



trẻ em sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1. Nghiên cứu tự chứng (self-controlled) theo mô hình bệnh - bắt chéo (case-crossover) bao gồm 11.729 trẻ em Hàn Quốc từng bị co giật động kinh. Nghiên cứu này so sánh việc sử dụng thuốc kháng histamin H1 trong khoảng thời gian có nguy cơ (1-15 ngày trước cơn co giật) với hai khoảng thời gian đối chứng (31-45

ngày và 61-75 ngày trước cơn co giật).

Nghiên cứu tự chứng coi mỗi đứa trẻ là đối chứng của chính mình, giúp giảm các sai lệch do khác biệt giữa các cá thể. Tuy nhiên, nghiên cứu chỉ đánh giá những thuốc phải có thời gian sử dụng ngắn (như thuốc kháng histamin) và triệu chứng phải có tính chất cấp tính, có thể hồi phục (như co giật động kinh).

Kết quả cho thấy nguy cơ co giật động kinh tăng cao khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 (OR hiệu chỉnh: 1,22; Khoảng tin cậy 95% CI: 1,13-1,31), đặc biệt ở trẻ từ 6 đến 24 tháng tuổi (OR hiệu chỉnh: 1,49; 95% CI: 1,31-1,70).

Mặc dù nguy cơ co giật động kinh do thuốc kháng histamin thế hệ 1 là hiếm gặp, đặc biệt ở trẻ sơ sinh, nhưng cần thận trọng khi kê đơn, nhất là trong các trường hợp bệnh nhẹ như cảm lạnh.



1.4 Sử dụng thuốc giảm đau trên bệnh nhân có bệnh lý gan

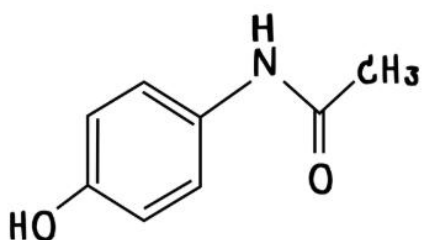
Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 02/2025

Quản lý tình trạng đau mạn tính trên bệnh nhân có bệnh lý gan là rất phức tạp, thường liên quan đến các thay đổi trong dược động học và dược lực học của thuốc bởi tình trạng suy giảm chức năng gan, nguy cơ bệnh não gan và các nguy cơ gây nghiện tiềm ẩn của thuốc.

Thuốc giảm đau hàng đầu được lựa chọn là paracetamol, nhờ vào hiệu quả và tính an toàn tương đối của hoạt chất này. Paracetamol có thể được chỉ định sử dụng trên bệnh nhân có bệnh lý gan, với liều



Paracetamol



tối đa 2g/ngày trên những bệnh nhân nghiện rượu hoặc suy dinh dưỡng.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) hiện không được khuyến cáo, do **độc tính trên thận** của thuốc và nguy cơ **xuất huyết tiêu hoá** do NSAIDs giảm tổng hợp prostaglandin, từ đó, giảm bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Tramadol dường như không được coi là một lựa chọn thay thế trên bệnh nhân có nguy cơ **lệ thuốc thuốc và nghiện thuốc cao**. Đồng thời, cần thận trọng khi sử dụng các hoạt chất nhóm opioid do nguy cơ lạm dụng thuốc và tăng **nguy cơ bệnh não gan** trên các bệnh nhân có bệnh lý gan mạn tính. Mặc dù một số nghiên cứu cho thấy khả năng dung nạp các thuốc nhóm opioid trên các bệnh nhân này tương đương với bệnh nhân không có bệnh lý gan khi được hiệu chỉnh liều phù hợp. Cụ thể, morphin khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh lý gan vẫn cần được giảm liều và kéo dài khoảng đưa liều do chuyển hoá thuốc bị ảnh hưởng khi bệnh nhân suy gan nghiêm trọng. Ngược

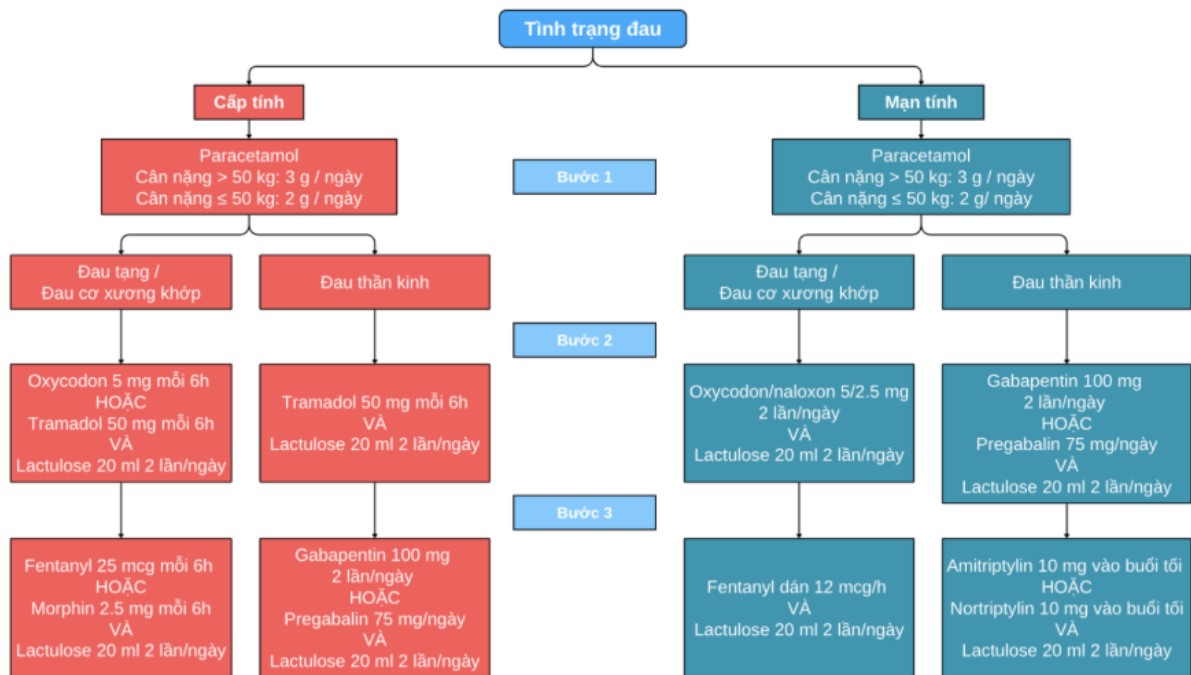


lại, **methadon có thể là một sự lựa chọn thay thế an toàn** hơn trong trường hợp bệnh nhân đau mạn tính và lệ thuộc thuốc.

Gabapentin và pregabalin có thể được cân nhắc lựa chọn thay thế trong các trường hợp đau thần kinh, do các thuốc này không chuyển hoá qua gan.

Trong tất cả các trường hợp, việc kê đơn thuốc giảm đau mạn tính đòi hỏi bệnh nhân cần được đánh giá cơn đau nhằm định hướng lựa chọn điều trị. Đồng thời, tất cả các thuốc giảm đau được khuyến cáo nên hiệu chỉnh liều từ từ, khởi đầu điều trị từ liều thấp hơn với khoảng cách đưa liều dài hơn so với bệnh nhân không có bệnh lý gan.

Sơ đồ quản lý đau mạn tính ở bệnh nhân có bệnh lý gan mạn tính:



1.5 Thận trọng khi sử dụng methotrexat đường uống

Thông tin từ Bản tin BIP Occitanie số 04/2024

Methotrexat (MTX) được chỉ định trong điều trị bệnh lý viêm và ung thư, là thuốc có cửa sổ điều trị hẹp và có liên quan đáng kể tới nguy cơ xảy ra sai sót trong sử dụng thuốc, đặc biệt là tần suất sử dụng thuốc. Các sai sót bao gồm việc sử dụng methotrexat hàng ngày thay vì hàng tuần trong điều trị các bệnh lý viêm.



Một trường hợp sai sót trong sử dụng MTX được mô tả gần đây: bệnh nhân nhầm lẫn giữa Imenor và Tahor, dẫn đến việc sử dụng đồng thời Imenor

và Imeth (hai chế phẩm đường uống khác nhau của MTX). Sai sót này đã gây ra biến cố bất sản tủy xương, một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của MTX. Trường hợp này cảnh báo về một vấn đề liên quan đến MTX vẫn còn có thể tái diễn, đồng thời, nhấn mạnh sự cần thiết của các biện pháp cụ thể thay vì chỉ đưa ra các cảnh báo thận trọng.



Các nguy cơ độc tính liên quan tới sai sót sử dụng thuốc lặp lại qua đường uống đang trở nên đáng lo ngại và đã được liệt kê trong danh sách “**Sự cố không bao giờ được phép xảy ra**” từ năm 2012.

Một số biện pháp đã được đưa ra nhằm nâng cao nhận thức của bệnh nhân và các nhân viên y tế về vấn đề này. Năm 2019, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) ghi nhận sự gia tăng nguy cơ sai sót về liều của MTX. Do đó, nhiều biện pháp phòng ngừa được triển khai, bao gồm: cung cấp thông tin và thay đổi tờ thông tin sản phẩm. Ngoài ra, biện pháp đề xuất giảm số lượng viên trong mỗi hộp không được thông qua.



Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu đánh giá tác động của những biện pháp này được thực hiện năm 2022 trên 5 quốc gia châu Âu cho thấy các biện pháp được thực hiện từ 2019 đến 2021 không đủ hiệu quả để dự phòng các sai sót sử dụng thuốc liên quan tới MTX.

Trước khi có các biện pháp mới, nhân viên y tế cần đảm bảo trao đổi rõ ràng với bệnh nhân đang điều trị bằng MTX, đặc biệt khi có thay đổi trong kê đơn. Bên cạnh đó, cần đảm bảo bệnh nhân nắm rõ các hướng dẫn và tầm quan trọng của việc tuân thủ liều lượng được kê đơn.

1.6. Dữ liệu mới về nguy cơ dị tật thai nhi khi sử dụng tramadol trong ba tháng đầu thai kỳ

Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 1/2025

Tramadol là một thuốc giảm đau opioid được chỉ định trong điều trị các cơn đau từ trung bình đến nặng. Hai nghiên cứu đã công bố trước đó đưa ra kết quả đối lập nhau về nguy cơ dị tật thai nhi hoặc sảy thai khi



sử dụng thuốc này trong thai kỳ.



Do đó, các tác giả đã tiến hành một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu EFEMERIS, nhằm đối chiếu các đơn thuốc và hồ sơ theo dõi thai kỳ của phụ nữ mang thai tại Haute-Garonne từ năm 2004. EFEMERIS bao gồm dữ liệu từ 166 664 phụ nữ mang thai. Nghiên cứu đã so sánh 1602 phụ nữ có sử dụng tramadol trong thai kỳ (1,0% quần thể) so với 6311 phụ nữ có sử dụng codein (quần thể có đặc điểm tương tự) và với 158 426 phụ nữ không sử dụng các thuốc này trong

thai kỳ.

Tỷ lệ đơn thuốc tramadol kê cho phụ nữ mang thai năm 2020 tăng gấp 7 lần so với năm 2004. Việc sử dụng tramadol trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Tuy nhiên, nghiên cứu ghi nhận nguy cơ sảy thai tăng lên trên nhóm phụ nữ mang thai có sử dụng codein (HRa 2,23 [1,64 - 3,03]) khi so sánh với nhóm không sử dụng (HRa 1,86 [1,46 - 2,37]).

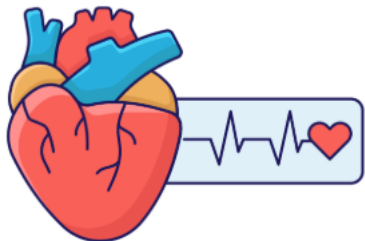
Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng có tính chất tích cực về nguy cơ dị tật thai nhi nghiêm trọng khi phơi nhiễm với tramadol trong 3 tháng đầu thai kỳ. Các tác giả chưa thể đưa ra kết luận về nguy cơ sảy thai do có thể có các sai sót tiềm ẩn (đặc biệt là chỉ định dùng thuốc) trong nghiên cứu này. Cần có các nghiên cứu bổ sung nhằm xác nhận hoặc phủ nhận nguy cơ này.



Trong trường hợp người mẹ sử dụng tramadol lâu dài và cho đến hết thai kỳ, cần theo dõi nguy cơ mắc hội chứng cai thuốc trên trẻ được sinh ra.

1.7. Sử dụng nicorandil và nguy cơ loét niêm mạc da

Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 4/2024



Nicorandil (biệt dược Ikorel, Adancor), là chất hoạt hóa kênh kali thuộc nhóm “Các thuốc giãn mạch khác được sử dụng trong các bệnh lý tim mạch”. Thuốc đã được cấp giấy phép lưu hành vào năm 1922 (và có thuốc generic từ năm 2007) với chỉ định “điều trị triệu chứng trên bệnh nhân

người lớn có cơn đau thắt ngực không kiểm soát hoặc có chống chỉ định với thuốc điều trị đau thắt ngực đầu tay (thuốc chẹn beta hoặc chẹn kênh calci)”.

Từ thông tin sản phẩm của nicorandil đã ghi nhận **nguy cơ loét tại đường tiêu hoá hoặc mắt**. Một khảo sát cảnh giác được năm 2012 đã phân tích 170 trường hợp loét liên quan đến nicorandil tại Pháp. Sau đó, Pháp đã đưa ra khuyến nghị dành cho các bác sĩ kê đơn vào ngày 20/3/2012 để cảnh báo về nguy cơ xảy ra loét khi sử dụng thuốc này.



Cơ chế bệnh sinh của nicorandil liên quan đến quá trình chuyển hóa thuốc tại gan thành dẫn xuất không có hoạt tính, **giải phóng acid nicotinic và nicotinamid**, những chất này tiếp tục tham gia vào chu trình NAD/NADP trong chuyển hóa tế bào. Trong trường hợp sử dụng quá liều hoặc tăng liều lượng nicorandil, lượng acid nicotinic và nicotinamid dư thừa có thể thâm nhập vào các vùng tổn thương có sẵn hoặc đang lành lại, dẫn đến tình trạng loét. Hơn nữa, nicotinamid là **chất hoạt hóa kênh kali**, dẫn đến thúc đẩy sự tăng sinh biểu mô ở các vùng tổn thương bằng cách tăng lưu lượng máu tại các mô nằm gần vùng sẹo. Cơ chế tổn thương hoá học này được củng cố bởi các đặc điểm riêng của các vết loét: sâu, bờ rõ và đáy sạch, không phù nề, đau, dai dẳng, ngày càng tiến triển nặng, đôi khi dẫn tới hình thành các lỗ rò, và không có đặc điểm mô học đặc hiệu.

Ở châu Âu, EMA đã đưa ra một số biện pháp vào năm 2013 và 2015, và có kết luận vào tháng 6/2015 rằng cân bằng lợi ích-nguy cơ của thuốc vẫn ở mức chấp nhận được, tuy nhiên cần tiến hành thêm nghiên cứu quan sát PASS (nghiên cứu độ an toàn hậu cấp phép). Trong năm 2016, kết quả nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan của nguy cơ loét với sử dụng nicorandil, dẫn đến bổ sung các tác dụng không mong muốn trên và tần suất vào tờ thông tin sản phẩm tháng 2/2021. Tháng 10/2022, khảo sát các báo cáo loét ủng hộ đề xuất giám sát chặt chẽ các trường hợp này.



Châu Âu sẽ đánh giá lại lợi ích và nguy cơ khi sử dụng nicorandil vào tháng 5/2025. Đồng thời, cơ quan Y tế Pháp (HAS) yêu cầu đánh giá lại dịch vụ y tế và cảnh báo các nhân viên y tế ở Pháp về tác dụng không mong muốn này. Tuy nhiên, cần chú ý rằng nhà sản xuất (Sanofi Winthrop) đang có dự kiến ngừng tiếp thị thương mại biệt dược gốc Ikorel vào cuối năm 2024.

1.8. Một số tác dụng không mong muốn của liệu pháp hormon (leuprorelin, letrozol)

Thông tin bản tin BIP Occitanie số 1/2025

Liệu pháp hormon là một phương pháp thiết yếu trong điều trị các ung thư thể nội tiết dương tính, như ung thư vú. Cơ chế tác dụng của liệu pháp này là ức chế tổng hợp estrogen nhằm hạn chế sự tăng sinh khối u. Do cơ chế này, liệu pháp hormon có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn ít được biết đến nhưng đáng lưu ý về mặt lâm sàng. Trên thực tế, các chuyên gia gần đây đã đặt nghi vấn về mối liên quan giữa leuprorelin và các **rối loạn vận động** như khó đi lại kèm theo yếu cơ, cũng như mối liên quan giữa letrozol với **khả năng gây loét nướu**.



Leuprorelin là một chất tổng hợp tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) tự nhiên, có tác dụng ức chế tiết estradiol từ tuyến sinh dục.

Sau khoảng 3 đến 4 tuần điều trị, nồng độ estrogen trong huyết thanh chỉ ở mức tương đương với thời kỳ sau mãn kinh. Cơ chế này gây ra sự thoái triển có hồi phục của các mô chịu ảnh hưởng của hormon, như nội mạc tử cung và mô vú.



Đáng chú ý, tình trạng suy giảm estrogen ở phụ nữ sau mãn kinh đã được ghi nhận là có liên quan đến giảm khối lượng cơ và trương lực cơ, cho thấy các thuốc làm giảm estrogen như leuprorelin có thể liên quan đến các rối loạn vận động liên quan đến cơ.

Ngoài ra, estrogen được ghi nhận có vai trò bảo vệ niêm mạc miệng bằng cách ngăn chặn



tổn thương thành tế bào nướu do nội độc tố lipopolysaccharid (LPS) của vi khuẩn *Porphyromonas gingivalis* gây ra. Do đó, sự **tổn thương hàng rào biểu mô nướu** có thể liên quan đến tình trạng **thiếu hụt estrogen**.

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận sự gia tăng nguy cơ mắc **bệnh nha chu và tiêu xương răng** khi sử dụng các thuốc ức chế aromatase, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài. Điều này đã dẫn đến giả thuyết rằng **letrozol** (một chất ức chế aromatase không steroid có hồi phục) có liên quan đến **tình trạng loét nướu**.

Estrogen còn được biết đến với đặc tính chống viêm, thông qua việc ức chế quá trình phiên mã các cytokin gây viêm. Do vậy, sự suy giảm nồng độ estrogen (so với ngưỡng nồng độ thấp nhất có hiệu quả đã được xác định trên động vật), có thể dẫn đến tình trạng viêm nướu ngay cả khi không có tác nhân gây bệnh.



Những ghi nhận trên nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nâng cao mức độ cảnh giác đối với các tác dụng không mong muốn ít gặp của liệu pháp hormone, đồng thời cần có các biện pháp xử trí phù hợp nhằm tối ưu hóa chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

CHƯƠNG 2. SƠ KẾT HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG NỘI TRÚ 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2025

2.1. Thông tin thuốc

Thông tin thuốc là hoạt động cơ bản và không thể thiếu trong công tác dược lâm sàng tại bệnh viện hiện nay. Trong 1 năm vừa qua tổ đã tiến hành các hoạt động thông tin:

Bảng 1.1. Tổng kết hoạt động thông tin thuốc

STT	Hoạt động		Số lượng	Nội dung thông tin thuốc
1	Hoạt động	Trả lời TTT	16	<ul style="list-style-type: none"> -Liều và chế độ sử dụng Vnacomycin trên BN IHD -Hướng dẫn pha truyền Vancomycin - Hướng dẫn pha truyền Colistin - Hướng dẫn pha truyền Adrelanin - Liều Terbutalin trên BN hen, chế phẩm vinterlin do PKD được không - Tìm hiểu về việc sử dụng thuốc trên BN PCR EBV - ADR loạn thân/ ảo giác của Clindamycin - KCl pha trong Ringerlactat - Tác dụng không mong muốn của Paravina khi truyền ở nồng độ đậm đặc - Cách pha Phosphorus Aguetant? Tương kị với những chất nào? -Tra tương tác thuốc với các cặp sau: Terbinafin với Metoprolol, fluconazol với Nifedipin và Atorvastain - Cách bảo quản Lipofundin

STT	Hoạt động		Số lượng	Nội dung thông tin thuốc
				Cách pha KCl và Mgcl trong dd Ringerlactat -Lovenox sử dụng trên BN nội trú có IHD - Cách bảo quản Lovenox? - Cách lấy mẫu TDM Linezonid
		Bài TTT		

2.2. Đào tạo

STT	Hoạt động		Số lượng	Nội dung đào tạo
1	Hoạt động đào tạo	Báo cáo khoa lâm sàng		
		Báo cáo tại tổ DLS	03	1.Vancomycin góc nhìn DLS 2.Duyệt toa 3. SHKH ADR
		Báo cáo toàn viện		
		Báo cáo ngoài bệnh viện	3	Poster. Đánh giá hiệu quả của áp dụng hướng dẫn theo nồng độ Vancomycin tại khoa Ngoại TK Poster. Khảo sát thực trạng sử dụng thuốc trên người bệnh mạch vành cấp tại BV. NTP Poster.Khảo sát tình hình sử dụng statin trên người bệnh ĐTĐ tip 2 Ngoại Trú tại BV.NTP Khảo sát tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trên người bệnh nhiễm Canida máu tại BV. NTP

STT	Hoạt động		Số lượng	Nội dung đào tạo
				Khảo sát việc theo dõi nồng độ Vancomycin theo AUC/MIC tại khoa HSTCCĐ tại BV.NTP
		Đào tạo sinh viên/học viên thực hành	44	Đào tạo SV UPNT Dược 2 khóa 2023 Đào tạo 2 SV UPNT Dược 5 khóa 2020
2	Đối tượng đào tạo	DS	60	1.Vancomycin góc nhìn DLS 2.Duyệt toa 3. SHKH ADR
		BS		
		Học viên		
		Toàn viện		

2.3. Can thiệp dược

Tổng số ca 1439 hội chẩn trong đó có 569 vấn đề thuốc, chiếm tỷ lệ phát hiện vấn đề/số ca hội chẩn là 39.54% tương ứng 569 can thiệp dược.

Bảng 1.1.1. Tổng kết vấn đề thuốc theo đặc điểm BN

STT	Đặc điểm BN		Số lượng	Tỉ lệ (%)
1	Tuổi	< 18 tuổi	6	1%
		18 - 65 tuổi	358	63%
		> 65 tuổi	205	36%
2	Giới	Nam	267	47%

		Nữ	302	53%
--	--	----	-----	-----

Bảng 1.1.2. Tổng kết vấn đề thuốc theo khoa phòng

STT	Khoa phòng	Số lượng	Tỉ lệ (%)
1	CTCH	80	14%
2	Nội thần kinh	42	7.4%
3	HSTC	84	14.76%
4	Ngoại thần kinh	182	32%
5	Hô hấp	13	2.3%
6	CXK	15	2.64%
8	Nội tim mạch	52	9.14%
9	Nội tiêu hóa	17	3%
10	Ngoại tiêu hóa	19	3.34%
11	Lão khoa	15	2.64%
12	Nội thận-Lọc máu	6	1.05%
13	Ngoại tổng hợp	5	0.88%
14	Ngoại thận - Tiết niệu	12	2.1%
15	GMHS	5	0.88%
16	Nội tổng hợp	16	2.81%
17	TMH	1	0.18%
18	Nội tiết	4	0.7%
19	TMCT	0	
20	Sản	0	
21	Nhi	1	0.18%
	Tổng	569	100%

Bảng 1.1.3. Tổng kết vấn đề thuốc theo nhóm kháng sinh – kháng nấm

Nhóm kháng sinh – kháng nấm	Hoạt chất	Số lượng	Tổng
J01X	Vancomycin	331	542
	Meropenem	89	
	Ceftriaxone	24	
	Colistin	43	
	Linezolid	40	
	Fosfomycin	15	
J01D Cephalosporin Carbapenem Monobactam	Cefazolin	1	116
	Cefoperazon/sulbactam	3	
	Ceftolozan/tazobactam	0	
	Ceftazidim/avibactam	7	
	Ampicillin/sulbactam	26	
	ampicillin/sulbactam		
	Vancomycin		
	Piperacillin/tazobactam	21	
	Cefotaxim	0	
	Cefalexin	0	
	Doripenem	3	
	Imipenem/cilastin	17	
	Meropenem		
	Ertapenem	4	
	Ceftizoxim	0	
	Ceftriaxone	24	
	Ceftazidime	10	

Nhóm kháng sinh – kháng nấm	Hoạt chất	Số lượng	Tổng
J01C Penicillin	Ampicilcin/sulbactam		2
	Piperacillin		
	Piperacillin/tazobactam		
	Amoxicillin/Clavuclanic	2	
	Amoxicillin	0	
J01A	Fluconazole	4	8
	Doxycyclin	4	
J01C Aminoglycoside	Amikacin	67	71
	Gentamicin	2	
	Tigecyclin	2	
J01A Tetracyclin	Tigecyclin		
M01A	Celecoxib	0	
J02A	Amphotericin B	3	10
	Fluconazol		
	Caspofungin	7	
J01DH02	Meropenem		
	Vancomycin		
	Doripenem		
V08A	Gadolinium		03
	Iobitridol	3	
J01E	Sulfmethoxazol/Trimethoprim	10	10
J01F	Clindamycin	6	06

Nhóm kháng sinh – kháng nấm	Hoạt chất	Số lượng	Tổng
	Azithromycin	0	
J01G Aminoglycoside	Amikacin		
A12B	Kali clorid	0	
J01M Quinolone	Levofloxacin	37	49
	Ciprofloxacin	9	
	Moxifloxacin	3	
	Ofloxacin	0	
Tổng			817

Bảng 1.1.4. Tổng kết vấn đề thuốc theo loại vấn đề thuốc

STT	Vấn đề thuốc	Số lượng
1	Lựa chọn thuốc	137
2	Vấn đề khác về liều	108
3	Liều dùng	54
4	Tuân thủ điều trị của người bệnh	0
5	Vấn đề khác về bệnh lý chưa được điều trị đủ	4
6	Vấn đề khác về độ dài đợt điều trị	9
7	Các chỉ số cận lâm sàng	44
8	Vấn đề khác cần theo dõi	13
9	Độc tính và ADR	51
10	Quá nhiều thuốc cho cùng một chỉ định	0
11	Cấp phát thuốc	1

12	Tần suất dùng không đủ	0
13	Vấn đề không được phân loại khác	3
14	Để trống	8
15	Cần được theo dõi	13
16	Tương tác thuốc	1
17	Có bệnh lí chưa được điều trị đủ	0
18	Cần biện pháp dự phòng/ chưa dự phòng đủ	0
19	Biểu hiện lâm sàng	8
20	Khác	115
	Tổng	569

Bảng 1.1.5. Tổng kết vấn đề thuốc theo loại can thiệp được

STT	Can thiệp được	Số lượng
1	Thay đổi điều trị	
	▪ Ngừng thuốc	87
	▪ Thêm thuốc	54
	▪ Tăng/Giảm liều thuốc	58
	▪ Thay đổi thuốc có hoạt chất khác	83
	▪ Thay đổi thuốc có tên thương mại khác có cùng hoạt chất	0
	▪ Thay đổi dạng bào chế	7
	▪ Thay đổi tần suất điều trị	1
	▪ Thay đổi độ dài đợt điều trị	4
▪ Không có thuốc cung ứng	0	
2	Cần tham khảo thêm	
	▪ Hội chẩn can thiệp/chuyên khoa	0
	▪ Ý kiến khác trong bệnh viện	0
	▪ Y văn	
3	Cung cấp thông tin	
	▪ Tư vấn thêm cho NB	0
	▪ Hỗ trợ tính liều khuyến cáo/ HDSD thuốc	63
4	Theo dõi thêm	
	▪ Giám sát lâm sàng	11
	▪ Các chỉ số CLS	49
5	Chú ý cho điều dưỡng	1
6	Can thiệp khác	3
7	Không có can thiệp	21

8	Khác	127
	Tổng	569

Bảng 1.1.6. Tổng kết kết quả can thiệp được

Ý kiến của BS	Tỉ lệ
Đồng ý	60%
Không đồng ý	0,17%
Không rõ	39.83%

❖ **Nhận xét:**

Kết quả Can thiệp Được được sự đồng ý của Bác sĩ chiếm tỉ lệ 60%

2.4. Vấn đề duyệt toa thuốc ngoại trú

6 tháng năm 2025	Tổng số toa (Toa)	Tổng toa sai 6 tháng (Toa)	Tỉ lệ sai (%)
TỔNG	246.653	418	0.2%

Bảng 3.1.1. Tổng kết vấn đề thuốc theo đặc điểm

STT	Đặc điểm BN	6 tháng năm 2025 (Toa)	Tỉ lệ (%)	
1	Tuổi	< 18 tuổi	6	1.4%
		18 - 65 tuổi	214	51.2%
		> 65 tuổi	198	47.4%
2	Giới	Nam	170	40.7%
		Nữ	238	56.9%

Bảng 3.1.2. Tổng kết vấn đề thuốc theo phòng khám

STT	Khoa phòng	Năm 2024 (Toa)	Tỉ lệ (%)
1	Nội tiết	40	9.6%
2	CXK (A.09P)	19	4.5%
3	CXK	11	2.6%
4	Dv CXK	21	5.0%
5	Da liễu(A08)	73	17.5%
6	Nội tim mạch	8	1.9%
7	Nội tổng quát	19	4.5%
8	Hô hấp	36	8.6%
9	CTCH	10	2.4%
10	Ngoại tiêu hóa	4	1.0%
11	TMCT	29	6.9%
12	TMH	7	1.7%
13	Dv Thận niệu	10	2.4%
14	Ngoại TK	4	1.0%
15	DV.Nội TQ	19	4.5%
16	Nội tổng hợp	12	2.9%
17	Ngoại tiết niệu	4	1.0%
18	DV. Nội TM	28	6.7%
19	DV. lão khoa	4	1.0%
21	Nội tiêu hóa + nội khoa	5	1.2%
22	Gan mật	3	0.7%

STT	Khoa phòng	Năm 2024 (Toa)	Tỉ lệ (%)
23	Mắt	6	1.4%
24	Nội thần kinh	17	4.1%
25	Nhi	2	0.5%
26	Nội tiêu hóa	11	2.6%
27	Tiểu phẫu	2	0.5%
28	Tâm TK	2	0.5%
29	Phụ khoa	1	0.2%
30	Nội thận	1	0.2%
31	Da liễu (A35)	2	0.5%
TỔNG		418	100%

Bảng 3.1.3. Tổng kết vấn đề thuốc theo nhóm thuốc – hoạt chất

Nhóm thuốc	Hoạt chất	6 tháng 2025 (Toa)	Tỷ lệ (%)
Tim mạch	Losartan	2	69(16.5%)
	Telmisartan	5	
	Bisoprolol	5	
	Amlodipin + Atorvastatin	6	
	Clopidogel	18	
	Mỡ máu(Atorvastatin, Rosuvastatin, Fenofibrat...)	17	
	HC khác	16	

Nhóm thuốc	Hoạt chất	6 tháng 2025 (Toa)	Tỷ lệ (%)
Nội tiết	Sitaliptin	2	32(7.7%)
	Insulin	15	
	Metformin	3	
	Linagliptin	3	
	Saxagliptin + Metformin	1	
	Sitagliptin + Metformin	1	
	Levothyroxin	1	
	Gliclazid	1	
	Levothyroxin	3	
	Dapagliflozin	1	
	Thimazol	1	
Tiêu hóa	Diosmin	18	54(12.9%)
	PPI(Esomeprazol, Lansoprazol...)	20	
	Magnesi hydroxyd + Nhôm hydroxyd	3	
	Hoạt chất khác	13	
Giảm đau, kháng viêm	Celecoxib	3	46(11%)
	Paracetamol	6	
	Glucosamin	2	
	Acid alendronic	28	
	Allopurinol	1	
	HC khác	6	
Thần kinh	Mirtazapin	2	17(4.1%)

Nhóm thuốc	Hoạt chất	6 tháng 2025 (Toa)	Tỷ lệ (%)
	Venlafaxin	2	
	Paroxetin	1	
	Zopiclon	1	
	Olazapine	2	
	Piracetam	4	
	Gabapentin	5	
Hô hấp	Budesonid	1	6(1.4%)
	Natri Montelukast	1	
	Baburol	1	
	Bromhexin	1	
	Sabutamol	2	
Dị ứng	Bilastine	1	1(0.3%)
Mắt, TMH	Refresh	2	7(1.7%)
	Betahistin	4	
	Hameron	1	
Nhóm kí sinh trùng, chống nhiễm khuẩn	Albendazol	32	57(13.6%)
	Fluconazol	7	
	Kháng sinh	18	
Nhóm vitamin, khoáng chất	Vitamin	8	8(1.9%)
Sai ngày cấp	Sai ngày cấp	104	104(24.9%)
Nhóm khác	HC khác	9	9(2.1%)
TỔNG	418		100%

Bảng 3.1.4. Tổng kết vấn đề thuốc theo loại vấn đề thuốc

STT	Vấn đề thuốc	6 tháng 2025 (Toa)	Tỉ lệ (%)
1	T1.1 - Lặp thuốc	26	6.2%
2	T1.6 - Không có CD	170	40.7%
3	T2.1 - Liều dùng quá cao	55	13.2%
4	T2.2 - Liều dùng quá thấp	26	6.2%
5	T2.3 - Tần suất dùng quá nhiều	12	2.9%
6	T2.4 - Tần suất dùng không đủ	103	24.6%
8	T1.3 - Sai thuốc	6	1.4%
10	T5.1 - Độ dài đợt quá ngắn	3	0.7%
12	T1.2 - Tương tác thuốc	1	0.2%
13	T1.5 - Có chống chỉ định	2	0.5%
14	T2.5 - Thời điểm dùng chưa phù hợp	1	0.2%
15	T3.5 - Dạng bào chế khó sử dụng	1	0.2%
16	T4.1 - Có bệnh lý chưa được điều trị đủ	1	0.2%
17	T1.2 - Tương tác thuốc	1	0.2%
18	T99 - Vấn đề không được phân loại khác	1	0.2%
	TỔNG	418	100.0%

Bảng 3.1.5. Tổng kết vấn đề thuốc theo can thiệp được

STT	Can thiệp được	6 tháng 2025(Toa)	Tỉ lệ (%)
1	Ngừng thuốc	32	7.7%
2	Thêm thuốc	3	0.7%
3	Tăng/Giảm liều thuốc	93	22.2%
4	Thay đổi thuốc có hoạt chất khác	4	1.0%
5	Thay đổi tần suất điều trị	85	20.3%

6	Thay đổi độ dài đợt điều trị	12	2.9%
7	Can thiệp khác	175	41.9%
8	Không có can thiệp	13	3.1%
9	Thay đổi thuốc có tên thương mại khác cùng hoạt chất	2	0.5%
10	Thay đổi dạng bào chế	2	0.5%
11	Không có thuốc cung ứng	3	0.7%
TỔNG		418	100.0%

Bảng 3.1.6. Tổng kết kết quả can thiệp

Ý kiến của BS	Tỉ lệ
Đồng ý	374(89.5%)
Không đồng ý	44(10.5%)

Nhận xét chung:

Tình hình toa sai ngoại trú trong năm 2025 không có xu hướng giảm, mặc dù đã được phần mềm hỗ trợ một phần trong khâu duyệt toa. Do một phần số lượng bệnh nhân khám bệnh tăng lên.

Tuy nhiên trong quá trình duyệt toa DSLS còn gặp một số vấn đề khó khăn:

- + Tình hình toa “ Nhảy” thêm 1 phòng thuốc ngày càng tăng. DSLS đi tìm toa cũ rất mất thời gian, không còn nhiều thời gian để kiểm tra toa thuốc.
- + Toa thuốc không hợp lí, quá trình sửa còn khó khăn: Liên hệ phòng khám không được, BN phải chờ lâu khó chịu, CSKH quá tải nên chỉ hỗ trợ trong những trường hợp rất cần thiết....
- + PK tự đánh thêm thuốc, đổi thuốc vào đơn thuốc. DSLS khó kiểm soát, dễ dẫn tới mất thuốc của khoa Dược. Tình trạng này xảy ra rải rác ở hầu hết các phòng khám, như bảng bên dưới:

Báo cáo sự cố 1/1/2025 – 30/6/2025

STT	Loại sự cố	Số lượng	Tỷ lệ
1	Một người bệnh có 2 số thứ tự	14	33.3%
2	Bác sĩ tự mở khóa	26	61.9%
3	Toa nhảy không hiện	1	2.4%
4	Khác	1	2.4%
TỔNG		42	100.0%

Bảng chi tiết:

STT	Phòng khám	Tên bác sĩ, số lần phạm	Loại sự cố	Số lần	Tổng số lần theo phòng khám
1	PK (A.05A) Nội tổng quát	Trần Kim Liên	Tự mở khóa	4	5(11.9%)
			2 số thứ tự	1	
		Trương Nguyễn Thuý Trinh	2 số thứ tự	1	1(2.4%)
2	PK (A.29) Mắt A		BS tự mở khóa	1	2(4.8%)
			Toa nhảy không hiện	1	
3	PK (A.07) CXK +	Huỳnh Thị Phước Dung	BS tự mở khóa	1	5(11.9%)
			2 số thứ tự	1	

STT	Phòng khám	Tên bác sĩ, số lần phạm	Loại sự cố	Số lần	Tổng số lần theo phòng khám
	(A.07P) +(A.07A)	Nguyễn Thiện Nhân	BS tự mở khoá	1	
		Nguyễn Minh Chiến	2 số thứ tự	2	
4	PK (A.09P) CXK	Lê Văn Tuyền	Khác	1	2(4.8%)
			2 số thứ tự	1	
5	PK (A.10) Tiêu hóa + Nội khoa	Ngô Dương Huân	Tự mở khóa	1	2(4.8%)
			2 số thứ tự	1	
6	PK (A.11) Nội tiêu hóa	Huỳnh Tấn Tài	Tự mở khóa	1	2(4.8%)
		Phan Hồng Lĩnh	2 số thứ tự	1	
7	PK (A.12) Nội tiết	Chu Lý Hải Vân	Tự mở khóa	1	3(7.1%)
		Nguyễn Vũ	Tự mở khóa	1	
		Trần Thị Ngọc Anh	BS tự mở khoá	1	
8	PK (A.15) RHM	Nguyễn Minh Hòa	BS tự mở khóa	1	1(2.4%)
	PK (A1.6A) DV Thận niệu	Lê Thụy Thảo Vân	BS tự mở khóa	2	5(11.9%)

STT	Phòng khám	Tên bác sĩ, số lần phạm	Loại sự cố	Số lần	Tổng số lần theo phòng khám
		Lê Thị Thu Thảo	2 số thứ tự	1	
		Nguyễn Thị Trúc Hồng	BS tự mở khoá	1	
		Lê Hải Bằng	2 số thứ tự	1	
10	PK (A.17) Nội tim mạch	Nguyễn Trần Phương Uyên	BS tự mở khoá	3	3(7.1%)
11	PK (A1.8A) DV Tiêu hoá	Huỳnh Thị Như Ý	BS tự mở khoá	1	1(2.4%)
12	PK Lọc máu	H-Nuk_Buôn Ya	BS tự mở khoá	1	1(2.4%)
13	PK (C1.16) DV Nội tim mạch	Nguyễn Vũ Đạt	BS tự mở khoá	1	1(2.4%)
14	PK (A.19A) Ngoại tiêu hoá	Phan Lê Anh Minh	BS tự mở khoá	2	3(7.1%)
		Nguyễn Mạnh Khiêm	2 số thứ tự	1	
15	PK (A.08) Da liễu	Đường Chí Nhân	2 số thứ tự	1	1(2.4%)
16	PK (A1.1) DV Nội TQ 1	Nguyễn Chí Thành	2 số thứ tự	1	1(2.4%)
17	PK (A.26) Ngoại TK	Trần Nghị Lân	2 số thứ tự	1	1(2.4%)

STT	Phòng khám	Tên bác sĩ, số lần phạm	Loại sự cố	Số lần	Tổng số lần theo phòng khám
18	PK (A.10A) Nội tổng quát	Trần Thị Hiền	BS tự mở khoá	1	1(2.4%)
19	PK DV Nội thần kinh	Nguyễn Anh Diễm Thuý	BS tự mở khoá	1	1(2.4%)

2.5. Tư vấn ngoại trú

Nội dung	Số lượng 6 tháng (BN)	Tỷ lệ(%)
Nhu cầu tư vấn		
BN tư vấn:	1616	100,00%
Loại tư vấn		
Tư vấn thụ động	1559	96,5%
Tư vấn theo đơn	1306	83,7%
Trả lời câu hỏi cụ thể	253	16,3%
Tư vấn chủ động	57	3,5%
Bút tiêm insulin	22	1,49%
Đông y	0	0,00%
OAC	1	0,08%
Suy tim	0	0,00%
Tăng huyết áp	15	1,10%
Khác	19	1,49%
Đặc điểm BN		

Tuổi		
<18 tuổi	0	0.0%
18-65 tuổi	688	42.6%
>65 tuổi	928	57.4%
Giới	Nam: 387 Nữ: 1229	Nam: 23,9% Nữ: 76,1%
Nội dung câu hỏi tư vấn		
Tư vấn theo đơn	1306	80.8%
Chỉ định của thuốc	108	6.7%
Cách dùng	97	6.0%
Tương tác thuốc	5	0.3%
Nhận biết thuốc	6	0.4%
Tác dụng có hại của thuốc	7	0.4%
Theo dõi	1	0.1%
Tuân thủ điều trị	23	1.4%
Về bệnh	6	0.4%
Thay đổi lối sống	4	0.2%
Khác	0	0.0%
Hình thức tư vấn		
Trao đổi trực tiếp	1616	100,00%
Qua gọi điện thoại	0	0,00%
Qua tin nhắn/mạng xã hội	0	0,00%
Qua email	0	0,00%

Khác	0	0,00%
Thời gian tư vấn		
< 5 phút	223	13.8%
5-10 phút	963	59.6%
15 phút	207	12.8%
>15 phút	223	13.8%
Khác	0	0.0%
Mức độ hài lòng		
4: Hài lòng	855	52.9%
5: Rất hài lòng	761	47.1%
Khác	0	0.0%
Được sĩ tư vấn		
Nga	718	44.4%
Thúy	610	37.7%
Mỹ Ngân	0	0.0%
Khánh	0	0.0%
Hà	0	0.0%
Khác	288	17.8%
Tổng	1616	100.0%

2.6. Báo cáo Hoạt động ADR tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương năm 2025

Tất cả các ADR đều được gửi online về Trung tâm DI&ADR Quốc Gia. Về chất lượng báo cáo: Đa số báo cáo ghi đầy đủ các thông tin gồm 4 trường thông tin chính: thông tin người bệnh, thông tin về ADR, thông tin về thuốc nghi ngờ và thông tin về người báo cáo.

2.6.1. Số lượng báo cáo ADR

Số lượng báo cáo theo từng tháng được tổng hợp trong bảng sau:

Thời gian	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tháng 01/2025	6	10.2%
Tháng 02/2025	3	5.1%
Tháng 03/2025	18	30.5%
Tháng 04/2025	10	16.9%
Tháng 05/2025	8	13.6%
Tháng 06/2025	12	20.3%
Tổng	59	100.00%

2.6.2. Người báo cáo ADR

Đối tượng báo cáo ADR:

Đối tượng	Số báo cáo	Tỉ lệ (%)
Dược sĩ	53	89.8%
Bác sĩ	6	10.2%
Điều dưỡng	0	0.0%
Tổng	59	100.00%

Đa số báo cáo ADR được thu thập bởi Dược sĩ (chiếm 89.8%) và Bác sĩ (10.2%). Tất cả các báo cáo ADR sau đó được dược sĩ dược lâm sàng thẩm định về các thông tin: yêu cầu người báo cáo bổ sung trường thông tin còn thiếu, thẩm định mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và ADR.

Độ tuổi và giới tính:

Giới tính	Số ca ADR	Tỉ lệ
Nam	20	33.9%
Nữ	39	66.1%

Độ tuổi	Số ca ADR	Tỉ lệ (%)
----------------	------------------	------------------

< 18	2	3.4%
19 tuổi – 60 tuổi	30	50.8%
> 60 tuổi	26	44.1%
Trống	1	1.7%

Số ca ADR xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân nữ (66.1%) và trong độ tuổi từ 19-60 tuổi (50.8%).

2.6.3. Các khoa phòng tham gia báo cáo ADR:

STT	Tên đơn vị	Số báo cáo	Tỉ lệ (%)
1	Khoa Cấp Cứu	5	8.5%
2	Khoa CTCH	6	10.2%
3	Khoa CXK	3	5.1%
4	Khoa GMHS	2	3.4%
5	Khoa Hô Hấp	4	6.8%
6	Khoa HSTC	5	8.5%
7	Khoa Lão	3	5.1%
8	Khoa Ngoại Thần Kinh	3	5.1%
9	Khoa Ngoại Tiêu Hóa	4	6.8%
10	Khoa Ngoại Tổng Hợp	2	3.4%
11	Khoa Nhi	1	1.7%
12	Khoa Ngoại Niệu	1	1.7%
13	Khoa Nội Tiết	2	3.4%
14	Khoa Nội Tiêu Hóa	14	23.7%
15	Khoa Nội Tim Mạch	2	3.4%
16	Khoa Nội Tổng Hợp	1	1.7%
17	Khoa Sản	1	1.7%
Tổng		59	100.00%

2.6.4. Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện	Số báo cáo	Tỷ lệ (%)
Ngứa, mẩn đỏ	41	53.9%
Đỏ da	5	6.6%
Khó thở	3	3.9%
Khò khè	1	1.3%
Sung phù	2	2.6%
Hạ huyết áp	1	1.3%
Run người	1	1.3%
Chóng mặt	1	1.3%
Ngứa toàn thân	3	3.9%
Loạn thần (ảo giác, nói sảng)	2	2.6%
Giảm tiêu cầu	2	2.6%
Tăng Lactat	1	1.3%
Tăng kali	1	1.3%
Đỏ giác mạc mắt	1	1.3%
Mệt mỏi	3	3.9%
Buồn nôn	5	6.6%
Thở nhanh	1	1.3%
Stevens-Johnson	1	1.3%
Tiểu nhiều	1	1.3%
Tổng	76	100.0%

2.6.5. Thuốc nghi ngờ gây ADR

➤ Đường dùng

Đường dùng	Số báo cáo	Tỷ lệ (%)
Tiêm/ Truyền tĩnh mạch	56	94.9%
Uống	3	5.1%
Đặt	0	0.0%
Khí dung	0	0.0%
Tiêm/Truyền tĩnh mạch, uống	0	0.0%

Tất cả các báo cáo ADR chủ yếu liên quan đến đường tiêm (94.9%), ca liên quan đến đường uống (5.1%)

➤ **Thuốc và nhóm thuốc**

Nhóm kháng sinh – Kháng nấm – Nhóm Khác	Hoạt chất	Số lượng	Tổng	Tỷ lệ (%)
A03B	Hyoscin Butylbromid	1	1	1.6%
A10B	Dapaglifozin	1	1	1.6%
B05X	Kali Clorid	1	2	3.2%
	Natri bicarbonat	1		
J01C	Tazobactam/Sulbactam	2	2	3.2%
J01R	Piperacillin	1	1	1.6%
J01X Tetracyclin	Vancomycin	8	12	19.0%
	Colistin	1		
	Linezolid	3		
	Metronidazol	1		
	Ceftriaxon	4	7	11.1%

Nhóm kháng sinh – Kháng nấm – Nhóm Khác	Hoạt chất	Số lượng	Tổng	Tỷ lệ (%)
J01D Cephalosporin Carbapenem Monobactam	Doripenem	1		
	Imipenem	2		
J01M	Levofloxacin	2	21	33.3%
	Ciprofloxacin	19		
	Moxifloxacin	0		
J04A	Rifampicin	0	0	0.0%
	Isoniazid			
	Pyrazinamide			
	Ethambutol			
V08AB	Iopromide	1	4	6.3%
	Iobitridol	2		
	Iodine	1		
N01A	Propofol	1	1	1.6%
J01E	Trimethoprim/sulfamethoxazol	1	1	1.6%
N02A	Fentanyl	3	3	4.8%
N07X	Acid Thiotic	1	1	1.6%
R01AX03	Ipratropium bromide/Salbutamol	0	0	0.0%
R05C	Acetylcystein	2	2	3.2%
M01A	Ketorolac	1	2	3.2%
	Dexketoprofen	1		

Nhóm kháng sinh – Kháng nấm – Nhóm Khác	Hoạt chất	Số lượng	Tổng	Tỷ lệ (%)
M04A	Allopurinol	1	1	1.6%
Tổng			63	100.0%

SỬ DỤNG SULBACTAM TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO ACINETOBACTER BAUMANNII KHÁNG CARBAPENEM

I. Đặt vấn đề

Acinetobacter là nhóm trực khuẩn Gram âm hiếu khí không sinh men, được mô tả lần đầu tiên trong y văn năm 1911. Từ những năm 1980, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) đã nổi lên là vi khuẩn gây bệnh với khả năng đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng [1]. *A. baumannii* thường được biết đến là căn nguyên gây ra các nhiễm khuẩn Bệnh viện như: viêm phổi (26%), nhiễm khuẩn huyết (1 - 2%), nhiễm khuẩn tiết niệu (1%), viêm màng não sau phẫu thuật thần kinh, nhiễm khuẩn da mô mềm (thường xảy ra sau các chấn thương lớn, bỏng nặng kết hợp với môi trường Bệnh viện) [2] trong đó phổ biến nhất là viêm phổi đặc biệt ở các người bệnh điều trị ở đơn vị Hồi sức tích cực (ICU). Ngoài ra, đã có một số báo cáo ca về viêm màng não mắc phải ở cộng đồng gây ra bởi *A. baumannii*, tuy nhiên tỷ lệ rất hiếm gặp [2]. Tỷ lệ tử vong ở nhiễm khuẩn *A. baumannii* hiện đang ở mức rất cao, lên tới 40 - 70% trong viêm phổi liên quan đến thở máy, 28 - 43% trong nhiễm khuẩn huyết [3].

Với khả năng tạo biofilm, tồn tại dai dẳng trên các bề mặt thiết bị y tế, tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao, cơ chế đề kháng đa dạng và khả năng nhận gen đề kháng từ các vi sinh vật gây bệnh khác, nhiễm trùng do *A. baumannii* đặt ra nhiều thách thức trong lựa chọn kháng sinh điều trị [2, 3], đặc biệt với các chủng *A. baumannii* đa kháng (MDR- AB) và *A. baumannii* kháng carbapenem (CRAB).

Hiện chưa có phác đồ kháng sinh nào với dữ liệu nghiên cứu ở mức độ tin cậy cao được khuyến cáo ưu tiên điều trị các nhiễm trùng do CRAB. Một số kháng sinh thường được chỉ định trong điều trị CRAB được tổng kết trong Bảng 1.

CRAB là 1 trong 3 loại vi khuẩn Gram âm quan trọng nhất trong danh sách các tác nhân vi sinh vật gây bệnh cần được ưu tiên nghiên cứu xây dựng các phác đồ điều trị và phát triển các kháng sinh mới theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO, 2018) [11]. Gần đây, Hội các bệnh Truyền nhiễm Hoa kỳ (IDSA, 2022) đã đề cập đến việc sử dụng

phác đồ chứa sulbactam liều cao trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn do CRAB [12] . Trên lâm sàng, sulbactam được sử dụng trong thành phần công thức phối hợp với ampicillin hay cefoperazon với vai trò là chất ức chế β -lactamase. Để hiểu rõ hơn về vai trò của hoạt chất này và áp dụng trong điều trị các nhiễm trùng nặng do CRAB trong thực hành lâm sàng, bài viết này tổng hợp dữ liệu nghiên cứu về sulbactam trong điều trị các nhiễm trùng do *A. baumannii* được công bố cập nhật trong y văn.

Bảng 1. Một số kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng do CRAB

Kháng sinh	Ưu điểm	Hạn chế
Colistin	- Tỷ lệ nhạy cảm cao; - Kháng sinh diệt khuẩn [4]	- Đặc tính dược động học phức tạp, khó dự đoán khả năng đạt đích PK/PD. Nồng độ thấp trong dịch lót biểu mô phế nang, dịch não tủy. Độc tính trên thận cao, khoảng điều trị hẹp [4]; - Đã xuất hiện các chủng <i>A. baumannii</i> đề kháng colistin [5]
Tigecyclin	- Tỷ lệ nhạy cảm cao [6]; - Phân bố nhanh vào mô ở các vị trí như phổi, da mô mềm, ổ bụng với nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ huyết thanh [7]	- Là kháng sinh kìm khuẩn; - Chỉ có đường tiêm; - Nồng độ trong huyết thanh thấp [7]; - FDA và Bộ Y tế cấp phép các chỉ định nhiễm khuẩn da mô mềm, ổ bụng và viêm phổi cộng đồng tuy nhiên CRAB gây nhiễm khuẩn thường gặp nhất trong viêm phổi bệnh viện và nhiễm khuẩn huyết; - Không có điểm gãy nhạy cảm được công bố (CLSI/EUCAST) với <i>A. baumannii</i> để phiên giải kết quả kháng sinh đồ
Minocyclin	- Là kháng sinh kìm khuẩn, xâm nhập tốt	

Doxycyclin	và nhanh vào các mô bao gồm mô phổi [8]; - Minocyclin có thể sử dụng cả đường uống và đường tiêm; - Sinh khả dụng đường uống 95%	- Không được sử dụng trong nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết do không thải qua nước tiểu và nồng độ trong máu thấp [8]; - Không có chế phẩm đường tiêm lưu hành tại Việt Nam
Fosfomycin	<i>A. baumannii</i> đề kháng tự nhiên với fosfomycin [8]	
Fluoroquinolon, aminoglycosid	Tỷ lệ <i>A. baumannii</i> đề kháng cao [9]	
Ceftazidim / avibactam		
Ceftolozan / tazobactam	Ít có hoạt tính <i>in-vitro</i> với <i>A. baumannii</i> đã đề kháng carbapenem [10]	

II. Hoạt tính vi sinh sulbactam trên các chủng *A. baumannii*.

Sulbactam được lần đầu giới thiệu vào năm 1978 và được chấp thuận sử dụng trên lâm sàng vào năm 1986 [1], có tác dụng ức chế không hồi phục β -lactamase, ngăn cản quá trình bất hoạt kháng sinh β -lactam của vi khuẩn gây bệnh. Không giống với các chất ức chế β -lactamase khác thường không có hoạt tính vi sinh, sulbactam tình cờ được phát hiện có khả năng gắn penicillin binding protein (PBP) và có tác dụng kháng khuẩn trên một số loại vi khuẩn, trong đó có *A. baumannii* [13]. Nghiên cứu của Corbella và cộng sự (1998) cho thấy sulbactam là thành phần chính có hoạt tính trong phối hợp ampicillin/sulbactam và không ghi nhận tác dụng hiệp đồng giữa ampicillin và sulbactam trên các chủng *A. baumannii* đa kháng [14].

Năm 2018, kết quả nghiên cứu dịch tễ lớn tại Trung Quốc bao gồm 2.197 chủng *A. baumannii* thu thập trong giai đoạn 2009 - 2010 cho thấy tỷ lệ đề kháng cefepim, imipenem, meropenem và amikacin ở mức rất cao, lần lượt là 93,3%, 76,6%, 78,5% và

86,8%. Tuy nhiên, tỷ lệ đề kháng của các chủng này với cefoperazon/sulbactam ở mức thấp hơn rõ rệt (37,7%) [15]. Nghiên cứu về hoạt tính của kháng sinh trên các chủng *A. baumannii* sinh carbapen- emase cho thấy ampicillin/sulbactam có hoạt tính trên 62,5% số chủng đã thử nghiệm, bao gồm các chủng kháng thuốc thông qua sản xuất các enzym kháng thuốc khác nhau (blaOxa-23, blaOxa-52, blaIPM và blaNDM) [16].

Hoạt tính kháng khuẩn của sulbactam được giải thích một phần thông qua khả năng gắn với các PBP, chủ yếu với PBP1a và PBP3. Tuy nhiên ái lực của sulbactam yếu hơn rất nhiều so với các kháng sinh khác như meropenem, ceftazidim hay aztreonam. Vì vậy, tác dụng của sulbactam còn có thể liên quan đến các cơ chế khác, hiện chưa được nghiên cứu đầy đủ [17]

1. Bằng chứng lâm sàng

Trong những năm 1990, đã ghi nhận các chủng *A. baumannii* đề kháng imipenem và chỉ còn nhạy cảm với colistin và sulbactam [18]. Vì vậy, để xem xét khả năng sử dụng sulbactam, nghiên cứu đầu tiên (công bố năm 1998) đã đánh giá hiệu quả của việc sử dụng sulbactam đơn trị liệu trong điều trị nhiễm khuẩn *A. baumannii* đa kháng ở người bệnh mắc các nhiễm khuẩn không đe dọa tính mạng. Trong nghiên cứu này, 18/42 người bệnh sử dụng sulbactam với mức liều 1 g mỗi 8 giờ, 24/42 người bệnh điều trị với ampicillin/sulbactam (2:1) với mức liều 1 g mỗi 8 giờ (liều tính theo sulbactam). 22/24 người bệnh ở nhóm dùng ampicillin/sulbactam và 17/18 người bệnh dùng sulbactam đơn độc được ghi nhận đạt thành công về lâm sàng. Các tác giả nhận định không có tác dụng hiệp đồng giữa sulbactam với ampicillin và cho rằng sulbactam là thành phần chính đem lại thành công về lâm sàng và vi sinh, từ đó đề xuất sử dụng sulbactam đơn độc trong điều trị các nhiễm khuẩn không đe dọa tính mạng do *A. baumannii*. Cần lưu ý tại thời điểm này, các trường hợp nhiễm khuẩn nặng chưa được nghiên cứu [14].

Năm 2007, hiệu quả và an toàn của ampicillin/ sulbactam liều cao trong điều trị viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP) do MDR-AB lần đầu tiên được công bố trên 27 người bệnh nặng nhiễm trùng do *A. baumannii* kháng sulbactam ($MIC_{sulbactam} > 16 \mu g/ml$). Các người

bệnh được chia vào 2 nhóm sử dụng ampicillin/sulbactam đơn trị liệu lần lượt với các mức liều 9 g (n = 14) và 12 g (n = 13) (liều tính theo sulbactam). 66,7% người bệnh đạt được thành công về lâm sàng (nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 64,2% và 69,2%); thành công về mặt vi sinh đạt được trên 77,8% người bệnh (nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 85,7% và 69,2%), tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày chung của 2 nhóm là 27,5%. Như vậy, hiệu quả của sulbactam liều cao đã được ghi nhận trên cỡ mẫu nhỏ do đó cần thêm dữ liệu so sánh hiệu quả và an toàn của thuốc với các phác đồ kháng sinh khác [19].

Từ đó đến nay, 4 phân tích gộp đã được thực hiện để đánh giá vai trò của sulbactam trong các liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn do các chủng *A. baumannii*. Gần đây nhất (2021), phân tích gộp từ 18 nghiên cứu đã được thực hiện trên 1.835 người bệnh nhằm so sánh hiệu quả và an toàn của phác đồ chứa sulbactam liều cao với phác đồ chứa colistin trong điều trị nhiễm khuẩn *A. baumannii* đa kháng (MDR-AB) và *A. baumannii* kháng mở rộng (XDR-AB) dựa trên các tiêu chí: cải thiện lâm sàng, khỏi bệnh, thành công về vi sinh, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi trên thận [20]. Trong đó, 11 nghiên cứu thực hiện trên các người bệnh viêm phổi Bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy (HAP/VAP), 7 nghiên cứu còn lại thực hiện trên các nhiễm khuẩn đa dạng bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng sau phẫu thuật. 8/18 nghiên cứu thực hiện trên các các chủng CRAB, 3/18 nghiên cứu thực hiện trên các chủng đa kháng, MDR-AB (*A. baumannii* đề kháng với ít nhất 3 kháng sinh theo các cơ chế đề kháng khác nhau), 6/18 nghiên cứu có các chủng kháng mở rộng, XDR-AB (*A. baumannii* chỉ nhạy cảm với colistin hay tigecyclin), 1 nghiên cứu ghi nhận cả các chủng MDR-AB và XDR-AB. Về liều dùng của sulbactam, 3/18 nghiên cứu (61 người bệnh) sử dụng liều sulbactam 8 - 9 g/ngày, 5/18 nghiên cứu (301 người bệnh) sử dụng liều sulbactam 4 - 6 g/ngày. 7/20 nghiên cứu (669 người bệnh) sử dụng phác đồ phối hợp có colistin [20]. Phối hợp sulbactam liều cao (≥ 6 g/ngày) với kháng sinh khác (levofloxacin hay tigecyclin) cho thấy kết quả cải thiện lâm sàng tốt hơn có ý nghĩa so với các phác đồ khác bao gồm colistin/sulbactam; colistin đơn độc; colis-

tin/carbapenem; sulbactam/carbapenem; colistin/ kháng sinh khác (levofloxacin, aminoglycosid, tige- cyclin hoặc vancomycin). Tuy nhiên, phân tích gộp không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa trên tiêu chí này giữa phác đồ phối hợp chứa sulbactam với các phác đồ colistin/rifampicin và colistin/fosfomycin. Về tiêu chí khỏi bệnh (đạt được khi người bệnh hết các triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm khuẩn) phác đồ phối hợp sulbactam liều cao với kháng sinh khác (levofloxacin hay tigecyclin) không đem lại cải thiện rõ rệt có ý nghĩa so với phác đồ colistin/carbapenem (RR 2,19, 95%CI 0,76 - 6,34) hay colistin/sulbactam (RR 2,30, 95%CI 0,79 - 6,66). Trên tiêu chí thành công về vi sinh, phác đồ sulbactam liều cao phối hợp với các kháng sinh khác cho thấy hiệu quả diệt khuẩn thấp hơn so với phác đồ colistin/sulbactam (RR 1,66, 95%CI 1,02 - 2,68). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ được đánh giá trên tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Kết quả phân tích gộp này cho thấy sulbactam liều cao phối hợp với kháng sinh khác (levofloxacin hay tigecyclin) cho thấy hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng do *A. baumannii* kháng thuốc ở nhiều vị trí khác nhau [20], đồng thời theo kết quả trên, thì đây có thể là phác đồ hiệu quả nhất trong số các phác đồ được đánh giá. Nhóm tác giả kỳ vọng rằng trong trường hợp người bệnh không thể điều trị với colistin (vì tính sẵn có hoặc độc tính), sulbactam liều cao kết hợp với kháng sinh khác sẽ được lựa chọn làm phác đồ thay thế. Tuy nhiên phân tích gộp này chủ yếu dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát do đó kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nhiễu không thể đánh giá được, cần biện giải cẩn thận trước khi đưa ra quyết định điều trị dựa trên các kết quả nghiên cứu [20].

A. baumannii còn có thể gây viêm màng não, đặc biệt với các chủng đã đề kháng carbapenem gây khó khăn cho lựa chọn phác đồ kháng sinh hiệu quả. Một nghiên cứu hồi cứu (2018) trên 12 người bệnh được chẩn đoán viêm màng não do *A. baumannii* trong đó có 10 chủng phân lập được nhạy cảm với ampicillin/sulbactam ($MIC_{\text{ampicillin/sulbactam}} \leq 8/4 \mu\text{g/mL}$) và đã đề kháng cephalosporin thế hệ 3, ciprofloxacin và gentamicin; 9 chủng đã đề kháng imipenem và colistin. 12/12 người

bệnh được điều trị với ampicillin/sulbactam, 2/12 người bệnh có bổ sung thêm amikacin tiêm nội tủy. Nghiên cứu đã ghi nhận 11/12 người bệnh đạt được thành công về lâm sàng và vi sinh [21] cho thấy ampicillin/sulbactam có thể hiệu quả trong điều trị viêm màng não do *A. baumannii* đã đề kháng carbapenem. Tuy nhiên nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi người bệnh ngắn, liều sulbactam (cao nhất 4 g) được lựa chọn không dựa trên nghiên cứu dược động học/dược lực học, do đó cần thêm dữ liệu đầy đủ hơn làm cơ sở ứng dụng ampicillin/sulbactam trong điều trị viêm màng não do CRAB [21].

2. Vị trí của sulbactam trong hướng dẫn điều trị

Năm 2022, ampicillin/sulbactam được khuyến cáo là kháng sinh ưu tiên trong điều trị nhiễm trùng do các chủng *A. baumannii* còn nhạy cảm với sulbactam trong hướng dẫn của Hiệp hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA). Trường hợp *A. Baumannii* đã kháng hoặc không có kết quả kháng sinh đồ với ampicillin/sulbactam, khuyến cáo sử dụng phối hợp sulbactam với các kháng sinh khác. Liều cao của sulbactam (6 - 9 g/ngày) được ưu tiên khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn mức độ trung bình đến nặng [12]. Bên cạnh hướng dẫn của IDSA, các hướng dẫn điều trị của các hiệp hội chuyên môn của Châu Âu, Đài Loan, Tây Ban Nha và Italy cũng có một số khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB. Tóm tắt thông tin về sử dụng sulbactam trong các khuyến cáo này được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Tổng hợp khuyến cáo về sulbactam trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

Hiệp hội	Năm	Khuyến cáo	Liều dùng (liều tính theo sulbactam)	Mức độ khuyến cáo, bằng chứng
			<i>A. baumannii</i> nhạy cảm với ampi- cillin/sulbactam: • Ampicillin/sulbactam (2:1) 6	

<p>IDSA 2023 [22]</p>		<p>Ampicillin/sulbactam liều cao phối hợp với ít nhất 1 kháng sinh khác được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB không phụ thuộc vào độ nhạy cảm của chủng phân lập với ampicillin/sulbactam</p>	<p>- 9 g/ ngày A. baumannii đề kháng với ampicillin/sulbactam, hoặc không có kết quả kháng sinh đồ: • Ampicillin/sulbactam (2:1) 9 g/ngày Chế độ truyền được khuyến cáo: <i>Liều tính theo sulbactam 6 g/ngày</i> • Ampicillin/sulbactam (2:1) 1 g mỗi 4 giờ truyền trong 30 phút <i>Liều tính theo sulbactam 9 g/ngày</i> • Ampicillin/sulbactam (2:1) 3 g mỗi 8 giờ truyền trong 4 giờ; • Ampicillin/sulbactam (2:1) 9 g/ngày truyền liên tục</p>	<p>Không phân loại</p>
<p>IDSA 2022 [12]</p>		<p>Ampicillin/sulbactam liều cao được ưu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB còn nhạy cảm Ampicillin/sulbactam liều cao được lựa chọn trong phác đồ phối hợp điều trị nhiễm khuẩn do</p>	<p>Ampicillin/sulbactam (2:1) 3 g mỗi 8 giờ, truyền trong 4 giờ hoặc 9 g/ ngày, truyền liên tục. Các nhiễm trùng nhẹ do vi khuẩn còn nhạy cảm, khi</p>	<p>Không phân loại</p>

		CRAB khi không có kết quả người bệnh gặp độc tính với kháng sinh đồ với sulbactam hoặc liều cao sulbactam, có thể vi khuẩn đã kháng sulbactam	điều trị với chế độ liều ampicillin/ sulbactam (2:1) 1 g mỗi 4 giờ.	
ESCMID [23]	2022	Nhiễm khuẩn do CRAB nhạy cảm với sulbactam và HAP/VAP do CRAB, khuyến cáo sử dụng ampicillin/sulbactam	Không có khuyến cáo liều dùng	Conditio n- al - low
ESCMID [23]	2022	Người bệnh nặng và có nguy cơ cao nhiễm khuẩn do CRAB, khuyến cáo điều trị bằng phác đồ phối hợp 2 kháng sinh còn hoạt tính (polymyxin, aminoglycosid, tigecyclin, phối hợp chứa sulbactam). Nhiễm khuẩn do CRAB đã kháng sul- bactam: có thể sử dụng polymyxin hoặc tigecyclin liều cao nếu chúng phân lập còn nhạy cảm trên KSD. Hiện không đưa ra được khuyến cáo về phác đồ kháng sinh ưu tiên do không đủ dữ liệu.	Không có khuyến cáo liều dùng	Conditio n- al - very low No recom- mendatio n
		Sulbactam liều cao phối hợp với kháng sinh khác (bao gồm colistin) nên được cân nhắc trong		C - III

SEIMC [24]	2023	điều trị nhiễm trùng do CRAB.	Sulbactam 6 - 9 g/ngày	
		Phác đồ phối hợp với các kháng sinh còn hoạt tính khác như: colistin, minocyclin, tigecyclin hay aminoglycosid nên được cân nhắc trong điều trị nhiễm trùng do CRAB đã đề kháng sulbactam.		C - III
		Phối hợp cefiderocol + colistin hoặc phối hợp 3 thuốc colistin + meropenem liều cao + sulbactam liều cao nên được cân nhắc trong điều trị nhiễm trùng do PDR- AB.		C - III
SIMIT - SITA - GISA - AMCLI - SIM [25]	2022	Không có dữ liệu thuyết phục để đề xuất phác đồ kháng sinh tối ưu điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi CRAB. Tham khảo ý kiến chuyên gia Truyền nhiễm trong các trường hợp này.		Strong - low
Taiwan Society of Microbiology [26]	2023	Sulbactam và phác đồ chứa sulbactam được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi CRAB. Trong thực hành lâm sàng, sulbactam được sử dụng trong phối hợp với poly-myxin,	Nhiễm khuẩn nặng: sulbactam 6 - 9 g/ngày	Weak recommendation - low quality evidence

		tigecyclin, minocyclin, doxycyclin dựa theo kết quả kháng sinh đồ.		
<p><i>IDSA: Infectious Diseases Society of America; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; SEIMC: the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology; SIMIT: the Italian Society of Infection and Tropical Diseases; SITA: the Italian Society of Anti-Infective Therapy; GISA: the Italian Group for Antimicrobial Stewardship; AMCLI: the Italian Association of Clinical Microbiologists; SIM: the Italian Society of Microbiology;</i></p> <p><i>C - III: Mức độ khuyến cáo yếu, bằng chứng dựa trên ý kiến chuyên gia hoặc các báo cáo ca; Conditional - low: Mức độ khuyến cáo yếu, mức độ bằng chứng thấp; Conditional - very low: Mức độ khuyến cáo yếu, mức độ bằng chứng rất thấp; Strong - low: Mức độ khuyến cáo cao; Weak recommendation - low quality evidence: Mức độ khuyến cáo yếu, mức độ bằng chứng thấp</i></p>				

Trong các khuyến cáo ở trên, sulbactam được đề cập là lựa chọn ưu tiên trong 4/5 hướng dẫn điều trị với các trường hợp nhiễm trùng do các chủng còn nhạy cảm với ampicillin/sulbactam. Với *A. baumannii* đã đề kháng ampicillin/sulbactam, 3/5 hướng dẫn khuyến cáo sử dụng phác đồ phối hợp kháng sinh có chứa sulbactam. Các hướng dẫn (ngoại trừ IDSA, không có phân loại mức độ bằng chứng và khuyến cáo) đều xếp loại khuyến cáo ở mức độ thấp, dựa trên các bằng chứng ở mức độ bằng chứng ở mức độ thấp.

III. Tối ưu liệu sulbactam trong điều trị nhiễm khuẩn do *A. baumannii* dựa trên PK/PD

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy tỷ lệ các chủng *A. baumannii* đề kháng sulbactam có xu hướng ngày càng gia tăng. Theo khảo sát tại Trung Quốc, tỷ lệ đề kháng

cefoperazon/sulbactam tăng từ 25 - 40% khi so sánh số liệu năm 2005 với năm 2014 [27]. Tỷ lệ *A. baumannii* đề kháng ampicillin/sulbactam theo một khảo sát tại Mỹ tăng từ 35,2% trong giai đoạn 2003 - 2005 lên 41,2% trong giai đoạn 2009 - 2012 [28]. Cơ chế đề kháng của *A. baumannii* với sulbactam vẫn chưa được tổng kết đầy đủ. Một số nghiên cứu cho thấy các chủng đề kháng sulbactam có liên quan đến đột biến gen tổng hợp PBP3, blaTEM-1D và ISAba1-ampC [15, 17]. Ở các người bệnh nặng, đặc biệt những người bệnh điều trị tại đơn vị Hồi sức tích cực, tình trạng bệnh lý và sử dụng can thiệp xâm lấn có thể làm thay đổi dược động học của thuốc trên người bệnh, ảnh hưởng đến hiệu quả của phác đồ kháng sinh [29]. Vì vậy, một trong những chiến lược sử dụng kháng sinh hiệu quả trên các người bệnh này đồng thời hạn chế khả năng phát triển đề kháng của vi khuẩn là hiệu chỉnh liều tối ưu trên từng cá thể người bệnh dựa trên nguyên tắc Dược động học/Dược lực học (PK/PD).

Về Dược động học, 75 - 85% liều dùng sulbactam được thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu trong khoảng 8 giờ sau khi sử dụng thuốc trên ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ liên kết (thuận nghịch) với protein huyết tương là 38% [30]. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và diệt khuẩn tốt nhất khi đạt nồng độ tương đương với 4 x MIC [31]. Hoạt tính kháng khuẩn của sulbactam có liên quan đến thời gian nồng độ thuốc tự do đạt trên MIC trong máu ($\%T_{>MIC}$), với hiệu quả diệt khuẩn tối đa trên *A. baumannii* khi $\%T_{>MIC} > 60\%$ [31]. Với các người bệnh nặng, các hướng dẫn đều khuyến khích đạt đích PK/PD cao hơn với $\%T_{>MIC} = 100\%$ [32]. Truyền tĩnh mạch sulbactam kéo dài 4 giờ đã được chứng minh giúp khả năng đạt đích PK/PD tốt hơn so với truyền tĩnh mạch thuốc trong 1 giờ [31], [33], [34]. Cho đến nay, điểm gãy nhạy cảm (clinical breakpoint) của sulbactam đơn độc với *A. baumannii* chưa được công bố. Các nghiên cứu và khuyến cáo hiện tại đều xác định mức độ nhạy cảm của sulbactam với *A. baumannii* thông qua điểm gãy nhạy cảm của chế phẩm phối hợp ampicillin/sulbactam. Theo Viện Chuẩn thức lâm sàng và Xét nghiệm Hoa kỳ (CLSI 2023), chủng *A. baumannii* được xác định là còn nhạy cảm khi $MIC_{ampicillin/sulbactam}$

< 8/4 µg/mL và đề kháng sulbactam khi MIC_{ampicillin/sulbactam} > 32/16 µg/mL [35]. Do đó, các nghiên cứu đều đề xuất để lựa chọn liều tối ưu điều trị nhiễm khuẩn CRAB cần xác định mức độ nhạy cảm của *A. baumannii* với sulbactam. Ở các chủng *A. baumannii* nhạy cảm sulbactam (MIC_{sulbactam} < 4 µg/mL), liều sulbactam 1 g mỗi 8 giờ hoặc 1 g mỗi 6 giờ truyền trong 4 giờ đều cho khả năng đạt đích PK/PD (%T_{>MIC} > 60%, PTA > 90%) [33, 34]. Với các chủng có MIC_{sulbactam} = 8 µg/mL, liều sulbactam 1 g mỗi 6 giờ, 2 g mỗi 12 giờ, 2 g mỗi 8 giờ truyền dài 4 giờ cho khả năng đạt đích PK/PD lần lượt là: 98,65%, 78,07% và 98,23%. Với các chủng có MIC_{sulbactam} = 16 µg/mL, ở người bệnh có albumin huyết thanh dao động từ 1,7 - 2,4 g/dL và thanh thải Cl_{cr} > 90 mL/phút, khả năng đạt đích PK/PD của các chế độ liều 2 g mỗi 6 giờ, 3 g mỗi 8 giờ truyền dài 4 giờ lần lượt là 98,83% và 95,59% [34]. Như vậy, nên cá thể hóa liều sulbactam dựa trên chức năng thận của người bệnh và mức độ nhạy cảm của *A. baumannii* với sulbactam. Bảng 3. Chế độ liều gợi ý của sulbactam theo thanh thải creatinin và MIC_{sulbactam} [33], [34]

MIC _{sulbactam} (µg/mL)	Thanh thải creatinine, Cl _{cr} (mL/phút)			
	15 - 29,9	30 - 59,9	60 - 89,9	90 - 120
4	1 g mỗi 8 giờ	1 g mỗi 8 giờ	1 g mỗi 8 giờ	1 g mỗi 6 giờ
8	1 g mỗi 8 giờ	1 g mỗi 8 giờ	1 g mỗi 6 giờ	1 g mỗi 6 giờ
16	2 g mỗi 8 giờ	2 g mỗi 8 giờ	2 g mỗi 6 giờ	3 g mỗi 6 giờ
32	2 g mỗi 6 giờ	3 g mỗi 6 giờ	3 g mỗi 6 giờ (*)	3 g mỗi 6 giờ (*)
(*) : Liều đạt đích khi người bệnh bị giảm albumin huyết thanh: 1,7 - 2,4 g/dL				

Với các chủng *A. baumannii* có MIC sulbactam = 32 µg/mL, liều sulbactam 3 g mỗi 6 giờ (12 g/ ngày) cho thấy khả năng đạt đích PK/PD với tất cả người bệnh có Cl_{cr} trong khoảng 30 - 60 mL/phút, tuy nhiên ở những người bệnh có Cl_{cr} > 60 mL/ phút, chế

độ liều này chỉ có khả năng đạt đích trên những người bệnh có nồng độ albumin huyết thanh dao động trong khoảng 1,7 - 2,4 g/dL [34]. Với các chủng có MIC_{sulbactam} > 32 µg/mL, không có chế độ liều sulbactam nào (9 - 12 g/ngày) có khả năng đạt đích PK/PD [34].

Đối với người bệnh nặng điều trị tại ICU, các thay đổi về thể tích phân bố, độ thanh thải, nồng độ albumin huyết thanh, tỷ lệ thuốc tự do trong máu và các can thiệp lọc máu được áp dụng sẽ ảnh hưởng đến PK/PD của thuốc [36]. Sulbactam có khối lượng phân tử 233,24 g/mol, 78% thải trừ qua thận ở dạng không biến đổi, đồng thời cũng được thải trừ qua lọc máu [37]. Kết quả nghiên cứu trên một người bệnh mắc viêm phổi liên quan đến thở máy do CRAB, được lọc máu liên tục (CVVHDF), điều trị với phác đồ kháng sinh có chứa sulbactam 3 g mỗi 8 giờ và được định lượng nồng độ sulbactam trong quá trình sử dụng. Nếu MIC sulbactam = 32 µg/ml thì % T> MIC là 90% còn với MIC sulbactam = 64 µg/mL thì % MIC T>MIC là 0% [38]. Trong một nghiên cứu dược động học khác thực hiện trên người bệnh lọc máu liên tục điều trị với cefoperazon/sulbactam (2:1) liều 1 g mỗi 8 giờ (liều tính theo sulbactam) đã ghi nhận thanh thải sulbactam ở người bệnh lọc máu liên tục còn chức năng thận nền (Clcr 94,7 - 111,3 mL/phút) thấp hơn đáng kể so với nhóm các người bệnh không có lọc máu (118 ± 85 mL/phút so với 267 ± 49 mL/phút) [39].

Với người bệnh có lọc máu ngắt quãng, dữ liệu tối ưu liều dựa trên đặc điểm PK/PD khi sử dụng sulbactam liều cao (6 - 12 g/ngày) còn rất hạn chế. Dược động học của ampicillin/sulbactam ở người bệnh lọc máu ngắt quãng từng được mô tả trong một nghiên cứu cách đây hơn 30 năm (1989).

Các người bệnh dùng ampicilin/sulbactam (2:1) 1g (liều tính theo sulbactam) và được chia vào 4 nhóm (theo thanh thải Clcr) trong đó 4/20 người bệnh thực hiện lọc máu ngắt quãng. Kết quả định lượng sulbactam trong máu, nước tiểu và dịch lọc cho thấy ở các người bệnh suy thận nhẹ hoặc chức năng thận bình thường (Clcr > 30 mL/phút), sulbac- tam được thải trừ ở dạng nguyên vẹn qua nước tiểu khoảng 78% liều dùng. Còn ở nhóm người bệnh được chỉ định lọc máu ngắt quãng (Clcr < 7 mL/phút), lượng sulbactam ở dạng không

đôi phát hiện được trong nước tiểu trong 24 giờ rất ít ($1,51 \pm 0,13\%$ liều dùng sulbactam). Cũng ở nhóm người bệnh này, ước tính khoảng $44,7 \pm 3,2\%$ liều dùng sulbactam được thải trừ sau 4 giờ lọc máu. Nhóm tác giả đề xuất liều dùng thông thường ampicillin/sulbactam (2:1) 1 g mỗi 24 giờ (liều tính theo sulbactam) nên được sử dụng hàng ngày và vào ngày thực hiện lọc máu thuốc nên được dùng sau khi kết thúc lọc [40]. Một nghiên cứu khác thực hiện trên các người bệnh lọc máu kéo dài hàng ngày (EDD, Extended daily dialysis) sử dụng ampicillin/sulbactam (2:1) 1 g mỗi 24 giờ (liều tính theo sulbactam) đã ghi nhận tỷ lệ sulbactam thải trừ qua mỗi lần lọc là 93%. Do đó, chế độ liều thường dùng 1 g mỗi 24 h (liều tính theo sulbactam) cho người bệnh lọc máu ngắt quãng có thể chưa đạt đích điều trị. Các tác giả khuyến cáo bổ sung thêm liều ampicillin/sulbactam (2:1) 1 g (liều tính theo sulbactam) sau khi kết thúc lọc máu trên người bệnh có lọc máu kéo dài hàng ngày (EDD) [41]. Cần chú ý mức liều ampicillin/sulbactam trong 2 nghiên cứu trên chỉ là liều điều trị thông thường (1 - 2 g, liều tính theo sulbactam). Vì vậy ở các người bệnh có lọc máu ngắt quãng, cần thêm các nghiên cứu PK/PD và lâm sàng khi sử dụng sulbactam với chế độ liều cao (9-12 g/ngày) để tối ưu liều dùng kháng sinh này trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB.

IV. Kết luận

Dữ liệu nghiên cứu vi sinh và lâm sàng đều thống nhất về tiềm năng của sulbactam (đơn độc hoặc phối hợp) trong điều trị các nhiễm khuẩn do *A. baumannii* đa kháng. Tuy nhiên đến nay, chưa có đủ dữ liệu lâm sàng với mức độ tin cậy cao làm căn cứ để xác định phác đồ phối hợp chứa sulbactam nào là tối ưu trong điều trị nhiễm trùng do CRAB. Chế độ liều sulbactam nên được lựa chọn theo $MIC_{sulbactam}$ của vi khuẩn và hiệu chỉnh liều theo thanh thải creatinin của từng người bệnh. Liều sulbactam 3 g mỗi 6 giờ (12 g/ngày) có thể cho phép đạt đích PK/PD với các chủng *A. baumannii* có $MIC_{sulbactam} = 16$, trong khi mức liều này chỉ phù hợp với các chủng *A. baumannii* có $MIC_{sulbactam} = 32$ trong một số trường hợp. Do đó, trước bối cảnh có rất ít kháng sinh hiệu quả điều trị các nhiễm trùng nặng do *A. baumannii* đa kháng, cần triển khai tiếp cận bảo tồn hoạt tính của sulbactam

thông qua chỉ định và phối hợp kháng sinh hợp lý đồng thời tối ưu chế độ liều của thuốc trên từng cá thể người bệnh dựa trên nguyên tắc PK/PD.

Tài liệu tham khảo

1. Alapi, E.M. and J. Fischer, Table of Selected Analogue Classes, in Analogue-based Drug Discovery. 2006. p. 441-552.
2. Hochman, S. and M. Phillips, Acinetobacter Species, in Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2020, Elsevier: Philadelphia, PA. p. 2718-2724.
3. Ibrahim, S., et al., Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii as an emerging concern in hospitals. Mol Biol Rep, 2021. 48(10): p. 6987-6998.
4. Zhu, Y., et al., Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. Microorganisms, 2021. 9(6).
5. Pormohammad, A., et al., Global prevalence of colistin resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog, 2020. 139: p. 103887.
6. Liu, C., et al., Epidemiological and genetic characteristics of clinical carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains collected countrywide from hospital intensive care units (ICUs) in China. Emerg Microbes Infect, 2022. 11(1): p. 1730-1741.
7. Rodvold, K.A., et al., Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. J Antimicrob Chemother, 2006. 58(6): p. 1221-9.
8. Zeina A Kanafani, M., MS and M. Souha S Kanj, Acinetobacter infection: Treatment and prevention, in UpToDate, M. Stephen B Calderwood, Editor. 2023.
9. World Health Organization. Regional Office for, E., Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: external quality assessment results 2020.

2022, Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe.

10. Hsueh, S.C., et al., In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2019. 74(2): p. 380-386.

11. Tacconelli, E., et al., Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18(3): p. 318-327.

12. Tamma, P.D., et al., Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*, 2022. 74(12): p. 2089-2114.

13. Labia, R., et al., Sulbactam: biochemical factors involved in its synergy with ampicillin. *Rev Infect Dis*, 1986. 8 Suppl 5: p. S496-502.

14. Corbella, X., et al., Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 1998. 42(6): p. 793-802.

15. Yang, Y., et al., Molecular Epidemiology and Mechanism of Sulbactam Resistance in *Acinetobacter baumannii* Isolates with Diverse Genetic Backgrounds in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. 62(3).

16. El-Badawy, M.F., et al., Characterization of phenotypic and genotypic traits of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates recovered from a tertiary care hospital in Taif, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist*, 2019. 12: p. 3113-3124.

17. Penwell, W.F., et al., Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015. 59(3): p. 1680-9.

18. Go, E.S., et al., Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*, 1994. 344(8933): p. 1329-32.
19. Betrosian, A.P., et al., High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*, 2007. 39(1): p. 38-43.
20. Liu, J., et al., Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2021. 24: p. 136-147.
21. Sun, L., X. Wang, and Z. Li, Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin sulbactam in primary hospital. *Br J Neurosurg*, 2018. 32(6): p. 642-645.
22. Tamma, P.D., et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. 2023 [cited 2023 21/06/2023]; Version 3.0:[Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>].
23. Paul, M., et al., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*, 2022. 28(4): p. 521-547.
24. Pintado, V., et al., Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2023. 41(6): p. 360-370.
25. Tiseo, G., et al., Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical

Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents*, 2022. 60(2): p. 106611.

26. Zeng, M., et al., Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2023.

27. Hu, F.P., et al., Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014. *Clin Microbiol Infect*, 2016. 22 Suppl 1: p. S9-14. Zilberberg, M.D., M.H. Kollef, and A.F. Shorr, Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *J Hosp Med*, 2016. 11(1): p. 21-6.

28. Heavner, M.S., et al., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations of Antibiotics of Last Resort in Treating Gram-Negative Infections in Adult Critically Ill Patients. *Curr Infect Dis Rep*, 2018. 20(5): p. 10.

29. Tờ thông tin kê toa Unasyn. [cited 2023 06/06/2023]; Available from: <https://drugbank.vn/thuoc/Unasyn&VN-20843-17>.

30. Yokoyama, Y., et al., Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in in vitro and murine thigh and lung infection models. *Int J Antimicrob Agents*, 2014. 43(6): p. 547-52.

31. Abdul-Aziz, M.H., et al., Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*, 2020. 46(6): p. 1127-1153.

32. Setiawan, E., et al., Population Pharmacokinetics and Dosing Simulations of Ampicillin and Sulbactam in Hospitalised Adult Patients. *Clin Pharmacokinet*, 2023. 62(4): p. 573-586.

33. Jaruratanasirikul, S., et al., Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-

associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*, 2019. 136: p. 104940.

34. CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd ed. 2023: Clinical and Laboratory Standards Institute.

35. Pistolesi, V., et al., A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. 63(8).

36. PubChem Compound Summary for CID 130313. [cited 2023 06/06/2023]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/130313>.

37. Kobic, E., et al., Pharmacokinetic Analysis and In Vitro Synergy Evaluation of Cefiderocol, Sulbactam, and Tigecycline in an Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia Patient Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Open Forum Infect Dis*, 2022. 9(10): p. ofac484.

38. Gao, C., et al., Pharmacokinetics of cefoperazone/sulbactam in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016. 72(7): p. 823-30.

39. Blum, R.A., et al., Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989. 33(9): p. 1470-6.

Lorenzen, J.M., et al., Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(3): p. 385-90

HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON

Ths.DS. Võ Nguyễn Mỹ Ngân, DS. Nguyễn Thị Hoàng Phương, TS. Võ Thị Hà

I. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON

1.1. Định nghĩa

Hội chứng Steven-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) là tình trạng tổn thương da nghiêm trọng gây phát ban da, bong nước và sau đó bong tróc. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng viêm loét các hốc tự nhiên trên cơ thể như mắt, mũi, miệng, họng... được mô tả lần đầu tiên vào năm 1922 bởi hai bác sĩ người Mỹ là Albert Mason Stevens và Frank Chambliss Johnson.

Đây là một dạng phản ứng dị ứng, thường là dị ứng với thuốc. Bệnh tuy ít gặp nhưng rất nặng, nguy cơ đe dọa tính mạng người bệnh.

Tần suất bệnh trong dân số 2/1.000.000 người, nhưng tỉ lệ tử vong lên tới 5-30%.

Bệnh thường gặp ở trẻ em, người trẻ tuổi nam có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn người trẻ tuổi nữ, tỉ lệ bệnh xuất hiện cao vào mùa hè và mùa xuân.



Hình 1. Viêm kết mạc, miệng, họng ở bệnh nhân mắc hội chứng Stevens- Johnson [1]



Hình 2. Tổn thương đa dạng ở da niêm mạc [3]

1.2. Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc: Khoảng 5/1.000.000 ca mỗi năm [4]

Độ tuổi: Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi.

Giới tính: Nữ giới có xu hướng mắc bệnh cao hơn nam giới.

II. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Nguyên nhân

2.1.1. Thuốc

Thuốc là nguyên nhân phổ biến nhất, chiếm khoảng 80% các trường hợp. Thời gian tiềm tàng (latency period) từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi xuất hiện triệu chứng thường là 1-3 tuần, nhưng có thể ngắn hơn (vài ngày) nếu đã từng tiếp xúc với thuốc đó trước đây hoặc dài hơn (vài tuần đến vài tháng).

Các nhóm thuốc có nguy cơ cao gây SJS bao gồm: thuốc kháng sinh chiếm 41,2%, thuốc chống động kinh chiếm 38,2%, giảm đau và thảo dược chiếm 5,9%, các thuốc còn lại chiếm 8,8%. [5]

Bảng 1. Các thuốc thường gây Hội chứng Stevens-Johnson

Nhóm thuốc	Hoạt chất
Kháng sinh	- Sulfonamide (sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfasalazine)

	<ul style="list-style-type: none"> - Penicillin (amoxicillin, ampicillin) - Cephalosporin. - Fluoroquinolone.
Thuốc chống co giật (Anticonvulsants)	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepine - Phenytoin - Lamotrigine. - Phenobarbital - Valproate (ít phổ biến hơn)
Thuốc giảm đau, kháng viêm không steroid	<ul style="list-style-type: none"> - Oxicam (piroxicam, tenoxicam) - Meloxicam - Celecoxib
Thuốc kháng retrovirus	<ul style="list-style-type: none"> - Nevirapine
Thuốc kháng lao	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicin - Isoniazid
Thuốc loạn thần	<ul style="list-style-type: none"> - Quetiapine
Thuốc khác	<ul style="list-style-type: none"> - Allopurinol: đặc biệt ở bệnh nahan có chức năng thận giảm hoặc có yếu tố di truyền HLA-B*58 - Paracetamol

2.1.2. Nhiễm trùng

Nhiễm trùng thường là nguyên nhân gây SJS ở trẻ em và thanh thiếu niên, ít phổ biến hơn ở người lớn.

- ***Mycoplasma pneumoniae***: Là nguyên nhân nhiễm trùng phổ biến nhất gây SJS, đặc biệt ở trẻ em.
- **Virus**: Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), HIV, virus cúm, virus sởi, virus quai bị.
- **Vi khuẩn**: *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi*, *Brucella*.

- **Nấm:** *Coccidioides immitis*.

2.1.3. Bệnh lý ác tính

Một số bệnh lý ác tính, đặc biệt là ung thư hạch và bệnh bạch cầu, có thể là yếu tố nguy cơ hoặc nguyên nhân gây SJS

2.1.4. Các yếu tố di truyền

Các nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan chặt chẽ giữa một số alen kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen - HLA) với nguy cơ phát triển SJS do thuốc:

- **HLA-B*15:02:** Có liên quan mạnh mẽ đến SJS do carbamazepine, phenytoin, lamotrigine ở người gốc Á (đặc biệt là người Hán, Thái, Malaysia).
- **HLA-B*58:01:** Có liên quan đến SJS do allopurinol, đặc biệt ở người gốc Á và một số quần thể châu Âu.
- **HLA-A*31:01:** Có liên quan đến SJS do carbamazepine ở người gốc Âu và Nhật Bản. Việc sàng lọc gen trước khi sử dụng các thuốc này đang được khuyến cáo ở một số khu vực.

2.2. Các yếu tố nguy cơ khác

- Suy giảm miễn dịch: Bệnh nhân HIV/AIDS có nguy cơ mắc SJS cao hơn gấp 1000 lần so với dân số chung, đặc biệt là do sulfonamide.
- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống.
- Xạ trị.
- Ghép tủy xương.

III. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Cơ chế bệnh sinh SJS là một phản ứng quá mẫn cảm qua trung gian miễn dịch, chủ yếu là phản ứng quá mẫn loại IV (qua trung gian tế bào), dẫn đến sự chết theo chương trình (apoptosis) lan rộng của các tế bào sừng (keratinocytes) ở lớp biểu bì.

Các bước chính trong cơ chế bệnh sinh:

- **Phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh:** Thường là thuốc, đóng vai trò như một kháng nguyên (hapten) hoặc prohapten.

- **Chuyển hóa và gắn kết:** Thuốc hoặc chất chuyển hóa của nó gắn kết với các protein của tế bào sừng, tạo thành phức hợp kháng nguyên-protein mới.
- **Hoạt hóa tế bào miễn dịch:**
 - + **Tế bào T độc tế bào (Cytotoxic T lymphocytes - CTLs):** Các tế bào T CD8+ đóng vai trò trung tâm. Chúng nhận diện các phức hợp kháng nguyên-protein trên bề mặt tế bào sừng thông qua các phân tử MHC lớp I.
 - + **Tế bào Natural Killer (NK cells):** Cũng có thể tham gia vào quá trình phá hủy tế bào sừng.
- **Giải phóng các chất trung gian gây độc:**
 - + **Granulysin:** Là một protein gây độc tế bào được giải phóng từ các hạt của tế bào T độc tế bào và tế bào NK. Granulysin được coi là chất trung gian chính gây ra sự chết tế bào sừng hàng loạt trong SJS. Nó thâm nhập vào tế bào sừng và gây ra quá trình chết theo chương trình.
 - + **Perforin và Granzyme B:** Các protein khác được giải phóng từ tế bào T độc tế bào, tạo lỗ thủng trên màng tế bào sừng và kích hoạt quá trình chết theo chương trình.
 - + **Fas-Fas Ligand (Fas-FasL) pathway:** Tế bào T độc tế bào và các tế bào miễn dịch khác có thể biểu hiện FasL, gắn với thụ thể Fas trên bề mặt tế bào sừng. Sự gắn kết này kích hoạt một chuỗi tín hiệu nội bào dẫn đến quá trình chết theo chương trình của tế bào sừng.
 - + **TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha):** Một cytokine tiền viêm, cũng có thể đóng góp vào quá trình gây độc tế bào và viêm.
 - + **Reactive Oxygen Species (ROS):** Các gốc oxy hóa tự do cũng có thể gây tổn thương tế bào.
- **Chết tế bào sừng và bong tróc biểu bì:** Sự chết theo chương trình hàng loạt của tế bào sừng dẫn đến sự ly giải của lớp biểu bì khỏi lớp hạ bì, tạo thành các bọt nước lớn và bong tróc da, tương tự như bỏng độ hai.

Mặc dù cơ chế chính là qua trung gian tế bào, các yếu tố khác như sự thiếu hụt enzyme giải độc thuốc (ví dụ, N-acetyltransferase 2 - NAT2 trong trường hợp sulfonamide) hoặc sự tích lũy các chất chuyển hóa độc hại cũng có thể đóng góp vào sự phát triển của bệnh.

IV. BIỂU HIỆN CỦA CHẨN ĐOÁN

Hội chứng Steven-Johnson: là một cấp cứu y tế cần được chẩn đoán và xử trí kịp thời.

4.1. Giai đoạn tiền triệu (Prodromal Phase)

Thường kéo dài 1-7 ngày trước khi các tổn thương da xuất hiện. Các triệu chứng không đặc hiệu bao gồm:

- Sốt cao ($>39^{\circ}\text{C}$).
- Mệt mỏi, khó chịu.
- Đau khớp, đau cơ.
- Ho, viêm họng, đau đầu.
- Đau rát mắt.

4.2. Biểu hiện da (Cutaneous Manifestations)

- **Khởi phát:** Các dát đỏ, sẩn đỏ đối xứng, không ngứa, thường bắt đầu ở mặt và thân trên, sau đó lan nhanh ra toàn thân.
- **Tổn thương điển hình:** Các dát đỏ hình bia bắn (target lesions) không điển hình (thường là hai vòng, không có vòng tròn rõ ràng hoặc bong nước trung tâm). Tuy nhiên, tổn thương hình bia bắn có thể không xuất hiện hoặc bị che lấp bởi các tổn thương khác.
- **Tiến triển:** Các dát đỏ nhanh chóng phát triển thành bong nước lỏng lẻo, dễ vỡ. Sau đó, lớp biểu bì bị ly giải và bong tróc, để lại nền da đỏ ẩm ướt.
- **Dấu hiệu Nikolsky dương tính:** Ấn và trượt nhẹ trên vùng da không tổn thương có thể gây bong tróc lớp biểu bì.
- **Phân loại theo diện tích bong tróc:**
 - **SJS:** Bong tróc biểu bì $< 10\%$ BSA.

- **Vị trí:** Tổn thương có thể xuất hiện ở bất kỳ vùng da nào, bao gồm cả lòng bàn tay và lòng bàn chân. Da đầu và niêm mạc tóc thường không bị ảnh hưởng.

4.3. Biểu hiện niêm mạc (Mucosal Manifestations)

Tổn thương niêm mạc là dấu hiệu đặc trưng và thường là nghiêm trọng trong SJS, xuất hiện ở ít nhất hai vị trí niêm mạc trở lên.

- **Niêm mạc miệng và môi:** Viêm loét, trợt, đóng vảy xuất huyết, đau đớn dữ dội, gây khó khăn khi ăn uống và nói chuyện.
- **Mắt:** Viêm kết mạc, loét giác mạc, dính mi mắt, viêm màng bồ đào, có thể dẫn đến mù lòa vĩnh viễn.
- **Niêm mạc sinh dục:** Viêm loét, trợt, có thể gây dính hoặc sẹo.
- **Đường hô hấp:** Viêm thanh quản, khí quản, phế quản, có thể gây suy hô hấp.
- **Đường tiêu hóa:** Viêm thực quản, ruột, có thể gây xuất huyết tiêu hóa.
- **Đường tiết niệu:** Viêm niệu đạo.

4.4. Biểu hiện toàn thân (Systemic Manifestations)

- Sốt, ớn lạnh.
- Mệt mỏi, suy nhược.
- Rối loạn chức năng gan, thận (hiếm gặp).
- Bất thường về huyết học (giảm bạch cầu, thiếu máu).

4.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán SJS chủ yếu dựa vào lâm sàng và giải phẫu bệnh.

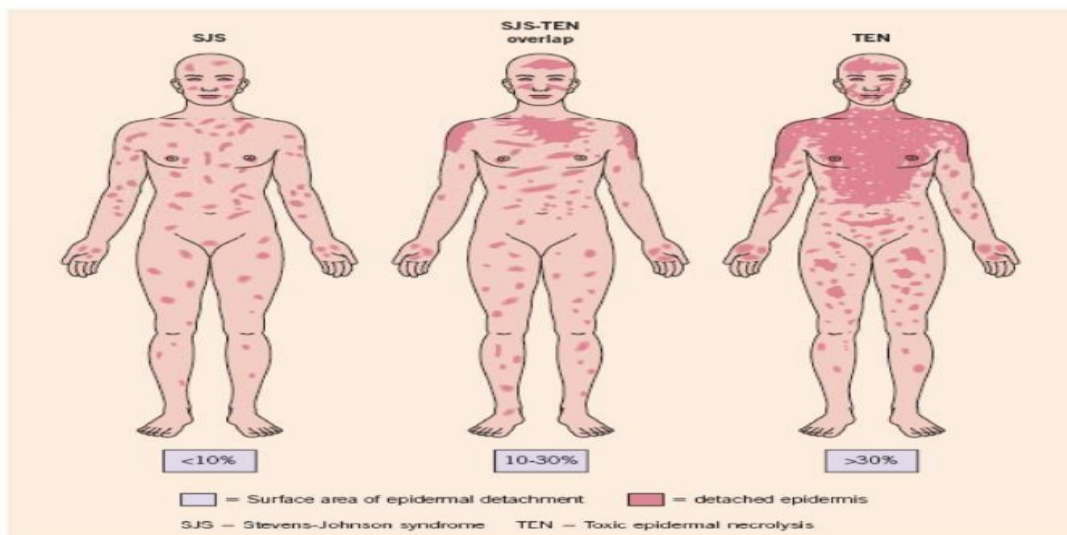
- **Lâm sàng:** Dựa vào các biểu hiện da và niêm mạc điển hình, đặc biệt là sự bong tróc biểu bì.
- **Tiền sử thuốc:** Rất quan trọng để xác định thuốc nghi ngờ.
- **Sinh thiết da:** tiêu chuẩn vàng để xác nhận chẩn đoán. Kết quả sinh thiết thường cho thấy sự chết theo chương trình của tế bào sừng, ly giải biểu bì toàn phần hoặc bán phần, và thâm nhiễm tế bào lympho quanh mạch máu ở lớp hạ bì nông.

- **Xét nghiệm máu:** Không đặc hiệu nhưng có thể thấy tăng bạch cầu, tăng tốc độ lắng máu, rối loạn điện giải, tăng men gan, tăng BUN/creatinine.

4.6. Chẩn đoán phân biệt

❖ Cần phân biệt SJS với các bệnh lý khác có biểu hiện da tương tự:

- Ban đỏ đa dạng (Erythema multiforme): Tổn thương hình bia bắn điển hình, ít bong tróc da, tổn thương niêm mạc ít nghiêm trọng hơn.
- Hội chứng da bỏng vảy do tụ cầu (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome - SSSS): Thường gặp ở trẻ em, do độc tố vi khuẩn, tổn thương nông hơn, không có tổn thương niêm mạc nghiêm trọng, sinh thiết cho thấy bong tróc ở lớp hạt của biểu bì.
- Bệnh pemphigus thể bọng nước (Bullous pemphigoid), Pemphigus vulgaris.
- Bệnh vảy nến thể mũ toàn thân (Generalized pustular psoriasis).
- Bỏng nhiệt.
- Bệnh mảnh ghép chống chủ cấp tính (Acute graft-versus-host disease).



Hình 3. Cho thấy bề mặt bong tróc biểu bì SJS, SJS-TEN, TEN [6]

❖ Phân biệt SJS (hội chứng Stevens- Johnson) với TEN (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt SJS và TEN dựa vào các đặc điểm sau: [7]

Đặc điểm lâm sàng	SJS	TEN
Thương tổn cơ bản	Dát đỏ thẫm Tổn thương hình bia bắn không điển hình	Mảng trợt da, dát đỏ thẫm Tổn thương hình bia bắn không điển hình
Tính chất tổn thương	Rải rác Tập trung thành đám ở mặt và thân mình (+)	Rải rác (hiếm) Tập trung thành đám, ở thân mình và những nơi khác (+++)
Tổn thương niêm mạc	(+)	(+)
Triệu chứng toàn thân	Thường hay có	Luôn luôn có
% diện tích da tổn thương	< 30	≥ 30

❖ **Phân biệt SJS (hội chứng Stevens- Johnson) với hội chứng bong vảy da do tụ cầu**

Dấu hiệu Stevens- Johnson và hội chứng bong vảy da do tụ cầu: [7]

Dấu hiệu	Bong vảy da do tụ cầu	Stevens- Johnson
Tiền sử cá nhân	Tự phát	Do thuốc
Gia đình	Có thể liên quan đến tiền sử gia đình (chốc)	Không liên quan đến tiền sử gia đình
Dịch tể đặc trưng	Có thể có yếu tố dịch tể	Không có yếu tố dịch tể
Tuổi mắc	Thường gặp dưới 5 tuổi	Thường gặp ở người lớn 30-40 tuổi
Vị trí thương tổn	Chủ yếu ở các nếp gấp	Rải rác toàn thân
Nikolsky	(+) cả ở những nơi không có tổn thương	(+) ở những nơi gần tổn thương

Tổn thương niêm mạc	Không có tổn thương niêm mạc	Có tổn thương niêm mạc
Diễn biến	2-4 ngày hoặc 1 tuần	2-4 tuần
Tiền lượng	Tốt, nếu điều trị sớm. Gần như không có tỉ lệ tử vong	Nặng, tỉ lệ tử vong thấp
Điều trị toàn thân	Phải dùng kháng sinh liều cao	Corticoid liều cao

V. QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ

5.1. Các biện pháp chẩn đoán bệnh Hội chứng Stevens-Johnson

Để chẩn đoán hội chứng Steven-Johnson: Các bác sĩ sẽ dựa vào lịch sử sử dụng thuốc của bệnh nhân, mức độ biểu hiện trên da và kết quả xét nghiệm tổng quát. Ngoài ra có thể sử dụng sinh thiết da để chuẩn đoán chính xác hơn

Nguyên tắc chung

- **Ngừng ngay lập tức tất cả các thuốc nghi ngờ:** Đây là bước quan trọng nhất và có ảnh hưởng lớn nhất đến tiên lượng. Ngừng cả các thuốc không thiết yếu đang dùng.
- **Chuyển bệnh nhân đến đơn vị chuyên biệt:** Lý tưởng là đơn vị bỏng hoặc ICU, nơi có kinh nghiệm trong việc chăm sóc bệnh nhân bỏng nặng.
- **Chăm sóc hỗ trợ toàn diện:** Đây là nền tảng của điều trị, nhằm duy trì sự sống, ngăn ngừa biến chứng và hỗ trợ quá trình lành da.
- **Cân nhắc điều trị đặc hiệu:** Mặc dù còn tranh cãi, một số liệu pháp miễn dịch có thể được xem xét.

5.2. Chăm sóc hỗ trợ (Supportive Care)

- **Chăm sóc da và vết thương:**
 - + **Môi trường vô trùng:** Bệnh nhân được đặt trong phòng vô trùng, nhiệt độ ẩm để giảm mất nhiệt.

- + **Vệ sinh:** Tắm rửa nhẹ nhàng bằng nước muối sinh lý hoặc dung dịch sát khuẩn nhẹ.
- + **Băng bó:** Đắp gạc vô khuẩn tẩm vaseline hoặc các loại băng gạc đặc biệt (như silicone, hydrocolloid) để bảo vệ vùng da bị tổn thương, giảm đau và ngăn ngừa nhiễm trùng. Thay băng định kỳ.
- + **Tránh chà xát:** Hạn chế tối đa việc chạm vào da để tránh làm bong tróc thêm.
- **Chăm sóc mắt:**
 - + Rửa mắt thường xuyên bằng nước muối sinh lý hoặc nước mắt nhân tạo không chất bảo quản.
 - + Sử dụng thuốc mỡ kháng sinh tại chỗ để ngăn ngừa nhiễm trùng. o Tra corticosteroid tại chỗ (dexamethasone) để giảm viêm.
 - + Trong trường hợp nặng, có thể cần phẫu thuật tách dính mi mắt hoặc đặt ống thông để bảo vệ giác mạc.
 - + Tham vấn bác sĩ nhãn khoa ngay lập tức.
- **Chăm sóc niêm mạc miệng:**
 - + Rửa miệng thường xuyên bằng nước muối sinh lý hoặc dung dịch sát khuẩn nhẹ (chlorhexidine).
 - + Sử dụng thuốc giảm đau và thuốc tê tại chỗ (lidocaine viscous) trước bữa ăn để giảm đau.
 - + Dùng thuốc mỡ bảo vệ niêm mạc.
- **Dinh dưỡng:**
 - + Bệnh nhân thường khó ăn uống do tổn thương miệng. Cần cung cấp đầy đủ dinh dưỡng và năng lượng để hỗ trợ quá trình lành vết thương.
 - + Có thể cần đặt ống thông dạ dày (NG tube) hoặc nuôi ăn tĩnh mạch (TPN) nếu bệnh nhân không thể ăn uống qua đường miệng.
- **Kiểm soát đau:**
 - + Sử dụng thuốc giảm đau mạnh (opioid) để kiểm soát đau dữ dội.

- + Đánh giá mức độ đau thường xuyên.
- **Kiểm soát nhiễm trùng:**
 - + Nhiễm trùng là nguyên nhân tử vong hàng đầu. Cần theo dõi sát các dấu hiệu nhiễm trùng (sốt, dịch tiết có mùi hôi, tăng bạch cầu).
 - + Cây máu, cây dịch vết thương khi có nghi ngờ nhiễm trùng.
 - + Sử dụng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm ban đầu, sau đó điều chỉnh theo kết quả kháng sinh đồ.
- **Cân bằng nước và điện giải:**
 - + Bệnh nhân mất một lượng lớn dịch qua vùng da bị tổn thương, tương tự như bỏng.
 - + Truyền dịch tĩnh mạch để duy trì huyết áp và cân bằng điện giải.
 - + Theo dõi lượng nước tiểu, điện giải đồ thường xuyên.
- **Kiểm soát nhiệt độ cơ thể:** Bệnh nhân dễ bị hạ thân nhiệt do mất da. Duy trì nhiệt độ phòng ấm.

5.3. Điều trị đặc hiệu

Điều trị thành công nhất khi hội chứng Stevens-Johnson được phát hiện sớm và điều trị tại khoa da liễu hoặc đơn vị chăm sóc đặc biệt dành cho bệnh nhân nội trú; bệnh nặng có thể cần được điều trị tại khoa bỏng.

Điều trị bằng thuốc của SJS đang gây tranh cãi. Cyclosporine (3 mg/kg đến 5 mg/kg uống một lần/ngày) ức chế tế bào CD8 và đã được chứng minh là làm giảm thời gian bệnh hoạt động (ví dụ: từ 2 ngày đến 3 ngày trong một số trường hợp) và có thể làm giảm tỷ lệ tử vong. Việc sử dụng corticosteroid toàn thân vẫn còn nhiều tranh cãi. Nhiều chuyên gia cho rằng corticosteroid toàn thân làm tăng tỷ lệ tử vong vì tăng tỷ lệ nhiễm trùng và nguy cơ gây nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên, một số báo cáo cho thấy kết quả được cải thiện khi điều trị bằng corticosteroid sớm Trao đổi huyết tương có thể loại bỏ các chất chuyển hóa của thuốc hoặc các kháng thể và có thể được xem xét.

IVIG Một số nghiên cứu cho thấy IVIG có thể cải thiện tiên lượng, đặc biệt khi được sử dụng sớm và ở liều cao (0.75-1 g/kg/ngày trong 3-5 ngày). Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn vẫn còn hạn chế.

Các thuốc ức chế TNF-alpha infliximab và etanercept có thể giúp giảm viêm.

Thalidomide cũng đã được thử nghiệm nhưng làm tăng tỷ lệ tử vong và hiện bị chống chỉ định.

VI. TIÊN LƯỢNG VÀ BIẾN CHỨNG

Tiên lượng của SJS phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh (diện tích bong tróc da), tuổi tác, bệnh nền và thời gian bắt đầu điều trị.

6.1. Tỷ lệ tử vong

Hội chứng steven-johnson: Khoảng 1-5%.

6.2. Biến chứng cấp tính

- **Nhiễm trùng:** Nhiễm trùng da (viêm mô tế bào), nhiễm trùng huyết (sepsis) là biến chứng cấp tính nguy hiểm nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu.
- **Rối loạn điện giải và mất nước:** Do mất dịch qua vùng da bị tổn thương.
- **Suy hô hấp:** Do tổn thương niêm mạc đường hô hấp.
- **Suy thận cấp:** Do mất nước, nhiễm trùng hoặc độc tính của thuốc.
- **Xuất huyết tiêu hóa:** Do loét niêm mạc đường tiêu hóa.
- **Hạ thân nhiệt:** Do mất chức năng bảo vệ của da.

6.3. Biến chứng lâu dài (Sequelae)

Ngay cả sau khi hồi phục, bệnh nhân SJS có thể phải đối mặt với nhiều biến chứng lâu dài, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống.

Mắt:

- **Khô mắt mạn tính:** Do tổn thương tuyến lệ và tế bào hình đài.
- **Viêm kết mạc:** Tái phát.
- **Dính mi mắt (symblepharon):** Dính kết mạc nhãn cầu và kết mạc mi.
- **Loét giác mạc, đục giác mạc.**

- **Sẹo giác mạc, tân mạch giác mạc.**
- **Mù lòa:** Là biến chứng nghiêm trọng nhất.

Da:

- **Rối loạn sắc tố:** Tăng sắc tố sau viêm hoặc giảm sắc tố vĩnh viễn.
- **Sẹo:** Đặc biệt ở những vùng da bị bong tróc sâu.
- **Rụng tóc, móng:** Móng có thể rụng và mọc lại bất thường.
- **Da khô, ngứa, nhạy cảm với ánh sáng.**

Niêm mạc:

- **Đường hô hấp:** Sẹo thanh quản, khí quản, giãn phế quản, suy hô hấp mạn tính.
- **Đường sinh dục:** Dính âm đạo, hẹp niệu đạo.
- **Đường tiêu hóa:** Hẹp thực quản

Răng miệng: Khô miệng, sâu răng, sẹo khoang miệng.

Tâm lý: Trầm cảm, lo âu, rối loạn stress sau chấn thương (PTSD) do trải nghiệm bệnh tật nghiêm trọng.

Việc theo dõi lâu dài và chăm sóc đa chuyên khoa là cần thiết để quản lý các biến chứng này.

VII. KẾT LUẬN

Hội chứng Stevens-Johnson là những phản ứng thuốc nghiêm trọng, hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng. Việc chẩn đoán sớm, ngừng ngay lập tức thuốc nghi ngờ và chăm sóc hỗ trợ tích cực tại các đơn vị chuyên biệt là yếu tố then chốt để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

Với vai trò là dược sĩ lâm sàng, bạn có vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ xác định thuốc gây bệnh, tối ưu hóa liệu pháp điều trị, quản lý tương tác và tác dụng phụ của thuốc, cũng như tư vấn cho bệnh nhân và gia đình về cách phòng ngừa tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bệnh viện Việt Nam Thụy Điển Uông bí, " <https://vsh.org.vn/hoi-chung-stevensjohnson.htm>," 28 01 2020.
- [2] DR.PhạmThanhTung." <https://www.drtungmd.com/2020/03/case-lam-sangallopurinol-induced-sjsten.html>," 0503 2020.
- [3] DS Hữu Thái, "điều trị hội chứng stevens-johnson," hanoi, 2017.
- [4] "Hội chứng Stevens-Johnson là gì? Nguyên nhân, triệu chứng và cách điều trị," *y tế -sức khoẻ* , pp. <https://vnras.com/drug/hoi-chung-stevens-johnson/>, 2024.
- [5] Phạm Thị Thu Trang, "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng và nhận xét ban đầu về kết quả áp dụng quy trình chăm sóc da và niêm mạc cho bệnh nhi hội chứng stevens - johnson và hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc tại bệnh viện nhi trung," *tapchihocphcm*, 2015.
- [6] B. a. B.-G. S. e. a. A. Derm, "Pictural representation of SJS, SJS-TEN overlap and TEN showing the surface of epidermal detachment," 2020.
- [7] Bệnh Viện Nguyễn Tri Phương, " <https://bvnguyentriphuong.com.vn/benh-hoc-da/hoi-chung-stevens-johnson>
- [8] Vinmec, "vinmec.com,".
- [9] Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1387-1397. doi:10.1016/j.jid.2016.03.023.
- [10] Zhu J, Chen G, He Z, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance database. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100951. Xuất bản ngày 10 tháng 6 năm 2021. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100951
- [11] Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1553-1567. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.066

- [12] Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A metaanalysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res.* 2018;11:135-142. Xuất bản ngày 28 tháng 3 năm 2018. doi:10.2147/JIR.S160964
- [13] Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic Immunomodulating Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-522. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5668
- [14] Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al. Retrospective review of StevensJohnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):941–947. doi:10.1016/j.jaad.2014.07.016
- [15] Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352(9140):1586-1589. doi:10.1016/S0140-6736(98)02197-7

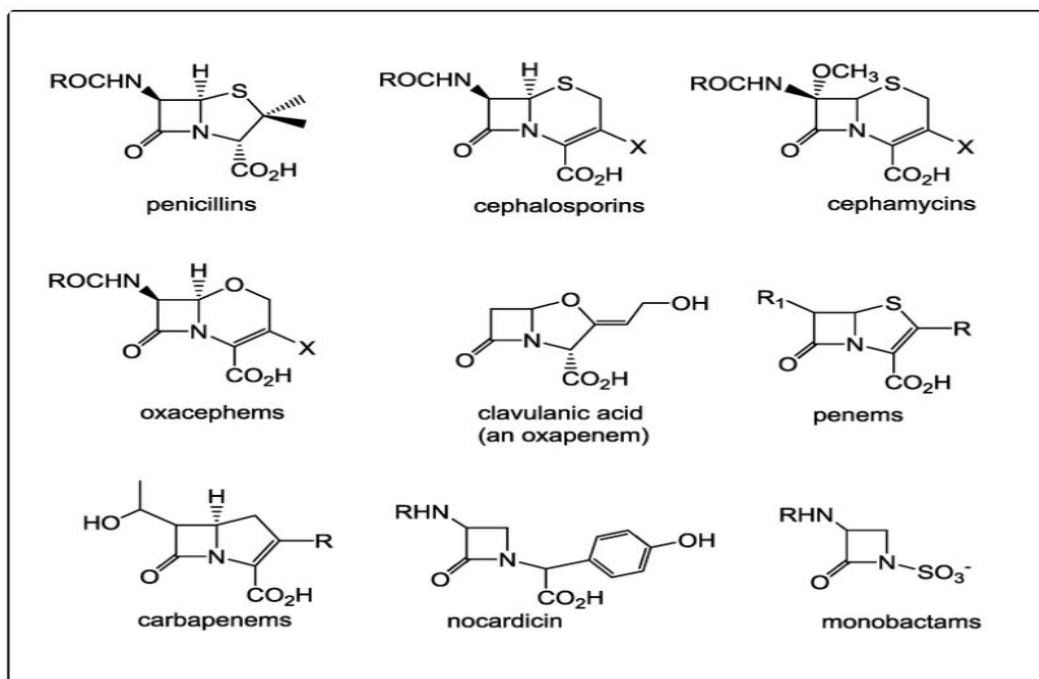
TÌM HIỂU VỀ CÁC THUỐC KHÁNG SINH BETA LACTAM THẾ HỆ MỚI

I. Tổng quan về kháng sinh nhóm Beta-lactam

1. Các nhóm Beta-lactam

Kháng sinh **Beta-lactam** là nhóm kháng sinh có **vòng beta-lactam** trong cấu trúc hóa học, là thành phần thiết yếu giúp ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn → gây chết vi khuẩn.

Nhóm Beta Lactam là một họ kháng sinh đa dạng, bao gồm các kháng sinh có cấu trúc hóa học chứa vòng Beta Lactam. Khi các vòng Beta Lactam kết hợp với cấu trúc vòng khác, chúng tạo thành các phân nhóm kháng sinh khác nhau.



Hình 1. Beta Lactam là nhóm kháng sinh có cấu trúc 3 vòng carbon và 1 nitơ

Nhóm kháng sinh Beta Lactam được đặt tên theo cấu trúc vòng Beta Lactam đặc trưng, bao gồm một vòng 3 carbon và một nitơ. Đây là cấu trúc quan trọng đóng vai trò trong khả năng kháng sinh nhóm Beta Lactam kết hợp với các Protein Buộc Penicillin (PBPs) - một loại enzyme tham gia vào quá trình tạo thành vách tế bào vi khuẩn.

Khi kết hợp với PBPs, kháng sinh nhóm Beta Lactam cản trở quá trình tổng hợp peptidoglycan của tế bào vi khuẩn, dẫn đến sự phá vỡ và ly giải tế bào vi khuẩn. Hiệu quả và phạm vi hoạt động của các kháng sinh nhóm Beta Lactam phụ thuộc vào độ kết hợp của chúng với PBPs.

Các loại kháng sinh thuộc nhóm Beta Lactam tạo ra phức tử ổn định với transpeptidase để ức chế quá trình tạo vách vi khuẩn và làm tan hoặc biến dạng vi khuẩn. Tuy nhiên, các kháng sinh thuộc nhóm Beta Lactam có khả năng gây dị ứng rất cao.

Kháng sinh Beta-lactam là nhóm thuốc có chứa cấu trúc vòng Beta-lactam trong phân tử, giúp ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Nhóm này được chia thành các nhóm chính sau:

Bảng: 1 Nhóm kháng sinh Beta-lactam

Nhóm kháng sinh	Các nhóm nhỏ/Thuốc điển hình	Phổ tác dụng chính	Tác dụng phụ thường gặp
Penicillin	Tự nhiên: Penicillin G, Penicillin V Kháng Penicillinase: Oxacillin, Cloxacillin Aminopenicillin: Ampicillin, Amoxicillin Phổ rộng/Phổ mở rộng: Piperacillin (thường phối hợp Tazobactam)	Tự nhiên: Cầu khuẩn Gram dương (liên cầu, phế cầu nhạy cảm), xoắn khuẩn. Kháng Penicillinase: Tự cầu vàng nhạy cảm Methicillin (MSSA). Aminopenicillin: Tăng hoạt tính trên một số Gram âm (H. influenzae, E. coli, Proteus mirabilis), cầu khuẩn Gram dương. Phổ rộng: Gram dương, Gram âm (bao gồm P. aeruginosa), kỵ khí (khi có chất ức chế Beta-lactamase).	Phản ứng dị ứng (phát ban, sốc phản vệ), rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy), tăng men gan, rối loạn huyết học (giảm bạch cầu, tiểu cầu), viêm thận kẽ.
Cephalosporin	Thế hệ 1: Cefazolin, Cephalexin Thế hệ 2: Cefuroxime, Cefoxitin Thế hệ 3: Ceftriaxone, Cefotaxime, Ceftazidime Thế hệ 4: Cefepime Thế hệ 5 (MỚI): Ceftaroline, Ceftobiprole	Thế hệ 1: Chủ yếu Gram dương (tụ cầu, liên cầu), một số Gram âm (E. coli, Klebsiella, Proteus). Thế hệ 2: Tăng hoạt tính Gram âm (H. influenzae, M. catarrhalis), một số kỵ khí (Cefoxitin). Thế hệ 3: Tăng mạnh Gram âm (bao gồm P. aeruginosa với Ceftazidime), giảm Gram dương. Thế hệ 4: Phổ rộng, cả Gram dương và Gram âm (bao gồm P. aeruginosa, ESBL yếu).	Tương tự Penicillin nhưng tỷ lệ dị ứng chéo thấp hơn (đặc biệt các thế hệ sau). Rối loạn tiêu hóa, dị ứng, rối loạn đông máu (Cefamandole, Cefoperazone).

		Thế hệ 5: MRSA, Gram dương, Gram âm (không phải P. aeruginosa với Ceftaroline, có P. aeruginosa với Ceftribiprole).	
Carbapenem	Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem Phối hợp mới: Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaborbactam	Phổ tác dụng rất rộng: Gram dương, Gram âm (bao gồm P. aeruginosa, Enterobacteriaceae), kỵ khí. Phối hợp mới: Khắc phục kháng Carbapenem do KPC và một số Beta-lactamase khác.	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co giật (đặc biệt Imipenem, liều cao, suy thận), phản ứng dị ứng.
Monobactam	Aztreonam Phối hợp mới: Aztreonam/Avibactam	Chỉ trực khuẩn Gram âm hiếu khí (bao gồm P. aeruginosa). Phối hợp mới: Đang phát triển cho MBLs.	Phát ban, rối loạn tiêu hóa, tăng men gan. Ít gây phản ứng chéo với Penicillin.
Beta-lactam + Chất ức chế Beta-lactamase (MỚI)	Ceftazidime/Avibactam Cefiderocol	Ceftazidime/Avibactam: Gram âm đa kháng (ESBL, KPC, AmpC), P. aeruginosa. Không hiệu quả với MBLs. Cefiderocol: Gram âm đa kháng (bao gồm CRE, P. aeruginosa, A. baumannii, S. maltophilia), kể cả chủng sản xuất MBLs.	Tương tự các Beta-lactam tương ứng. Đối với Cefiderocol: Tiêu chảy, buồn nôn, phản ứng tại chỗ tiêm, tăng men gan.

II. Kháng sinh beta-lactam thế hệ mới

Bảng: 2 Kháng sinh Beta-lactam thế hệ mới

Thuốc	Nhóm	Phổ tác dụng chính	Tác dụng phụ thường gặp	Lưu ý/ghi chú
Ceftaroline	Cephalosporin thế hệ 5	- Gram (+): MRSA, MSSA, Streptococcus- Gram (-): E. coli, Klebsiella	- Phát ban- Tiêu chảy- Tăng men gan nhẹ	Duy nhất trong nhóm Cephalosporin có hiệu lực trên MRSA
Ceftobiprole	Cephalosporin thế hệ 5	- MRSA, Streptococcus- Gram (-): Pseudomonas, Enterobacteriaceae	- Đau đầu- Buồn nôn- Rối loạn tiêu hóa	Chưa phổ biến toàn cầu; dùng ở một số nước châu Âu
Ceftolozane/Tazobactam	Cephalosporin + ức chế beta-lactamase	- Pseudomonas aeruginosa đa kháng- Enterobacteriaceae ESBL	- Tiêu chảy- Tăng men gan- Phát ban	Dùng trong nhiễm trùng tiết niệu phức tạp, viêm phổi bệnh viện
Ceftazidime/Avibactam	Cephalosporin + ức chế beta-lactamase mới	- Enterobacteriaceae sản xuất KPC- Pseudomonas kháng thuốc	- Buồn nôn- Rối loạn tiêu hóa- Nhức đầu	Không hiệu quả với vi khuẩn sản xuất metallo-beta-lactamase (NDM, VIM)
Meropenem/Vaborbactam	Carbapenem + ức chế KPC	- CRE (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae)- E. coli, Klebsiella spp.	- Sốt- Phát ban- Co giật (hiếm, liều cao)	Không có hiệu quả với metallo-beta-lactamase (NDM)
Imipenem/Relebactam	Carbapenem + ức chế beta-lactamase	- Gram (-) đa kháng: Pseudomonas, CRE- Bacteroides	- Tiêu chảy- Buồn nôn- Tăng men gan	Dùng trong viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng ổ bụng
Cefiderocol	Cephalosporin mới (siderophore)	- Gram (-) đa kháng: Acinetobacter, Pseudomonas, CRE- Không có tác dụng trên Gram (+)	- Tiêu chảy- Viêm tĩnh mạch- Tăng nguy cơ tử vong trong một số nghiên cứu	Cơ chế “Trojan horse” – vận chuyển qua hệ hấp thu sắt của vi khuẩn

Bảng: 3 Chỉ định và cách sử dụng cho các phối hợp BL-BLI được FDA chấp thuận.

STT	Thuốc	Chỉ định đã được chấp thuận	Vi khuẩn Gram âm	Đối tượng
1	Ceftolozane-tazobactam	cIAI kết hợp với metronidazole	<i>E.cloacae</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.oxytoca</i> , <i>K.</i> , <i>Proteus P.mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B.fragilis</i>	≥18 tuổi
2	Ceftolozane-tazobactam	cUTI, viêm bể thận	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	≥18 tuổi
3	Ceftolozane-tazobactam	HABP/VABP	<i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Haemophilusenzae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i>	≥18 tuổi
4	Ceftazidime-avibactam	cIAI kết hợp với metronidazole	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>K. oxytoca</i> , phức hợp <i>Citrobacter freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	≥3 tháng
5	Ceftazidime-avibactam	cUTI, viêm bể thận	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , phức hợp <i>C. freundii</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	≥3 tháng
6	Ceftazidime-avibactam	HABP/VABP	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>H.enzae</i>	≥18 tuổi
7	Meropenem-vaborbactam	cUTI, viêm bể thận	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella. pneumoniae</i> , phức hợp loài <i>E. cloacae</i>	≥18 tuổi
8	Imipenem-cilastatin-relebactam	cUTI, viêm bể thận	<i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	≥18 tuổi
9	Imipenem-cilastatin-relebactam	cIAI	<i>Bacteroides caccae</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides stercoris</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides clockis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>C. freundii</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Fusobacter nucleatum</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	≥18 tuổi

Nguồn: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6834881/table/T1/>

Bảng: 4 Những tiến bộ mới nhất trong sự kết hợp β -lactam/chất ức chế β -lactam để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm.

Sự kết hợp	Loại BLI	Các tác nhân gây bệnh	Các tính năng độc đáo	Cập nhật
Ceftolozane-tazobactam	Sulfone	<i>P. aeruginosa</i> , vi khuẩn Enterobacteriaceae sản xuất ESBL	Mục tiêu <i>P. aeruginosa</i> , bao gồm các chủng MDR	Được FDA chấp thuận (2014)
Ceftazidime-avibactam	DBO	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae sản xuất carbapenemase và ESBL	Enterobacteriaceae sản xuất KPC và OXA-48	Được FDA chấp thuận (2015)
Meropenem-vaborbactam	Boronat	Carbapenemase và ESBL sản xuất bởi Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae sản xuất KPC,	Được FDA chấp thuận (2017)
Imipenem-cilastatin-relebactam	DBO	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae sản xuất carbapenemase và ESBL	Nhắm mục tiêu vào Enterobacteriaceae sản xuất KPC và <i>P. aeruginosa</i>	Được FDA chấp thuận (2019)
Aztreonam-avibactam	DBO	Carbapenemase sản xuất Enterobacteriaceae, bao gồm metallo- β -lactamase	Hoạt động chống lại Enterobacteriaceae sản xuất metallo- β -lactamase	Giai đoạn 3
Sulbactam-durlobactam	DBO	Phức hợp <i>A. baumannii-calcoaceticus</i>	Nhắm vào <i>Acinetobacter</i> spp., và BLI có khả năng phản ứng tăng cường, là 'chất tăng cường' β -lactam và ức chế OXA	Giai đoạn 3
Cefepime-tazobactam	Sulfone	Carbapenemase và ESBL sản xuất bởi Enterobacteriaceae	Liều cao, truyền kéo dài, không dùng carbapenem	Giai đoạn 3
Cefepime-taniborbactam	Boronat	Enterobacteriaceae sản xuất ESBL, carbapenemase, bao gồm metallo- β -lactamase (trừ IMP)	Boronat bicyclic, hoạt động chống lại metallo- β -lactamase	Giai đoạn 3
Cefepime-zidebactam	DBO	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae sản xuất carbapenemase, bao gồm metallo- β -lactamase và ESBL. <i>Acinetobacter</i> spp.	Ức chế Enterobacteriaceae sản xuất KPC và metallo- β -lactamase, BLI là chất tăng cường β -lactam và bicyclo-acyl hydrazide	Giai đoạn 1
Meropenem-nacubactam	DBO	Carbapenemase sản xuất Enterobacteriaceae, bao gồm metallo- β -lactamase và ESBL	Ức chế Enterobacteriaceae sản xuất KPC và metallo- β -lactamase, BLI là chất tăng cường β -lactam	Giai đoạn 1
Cefpodoxime-proxetil-ETX0282	DBO	Carbapenemase và ESBL sản xuất bởi Enterobacteriaceae	Giảm liều qua đường uống và BLI có khả năng phản ứng tăng cường, là 'chất tăng cường' β -lactam và ức chế OXA	Giai đoạn 1

Meropenem-WCK 4234	DBO	Enterobacteriaceae sản xuất carbapenemase và ESBL và <i>A. baumannii</i>	Ức chế Enterobacteriaceae và <i>Acinetobacter</i> spp. sản xuất KPC và OXA-48, BLI ức chế OXA	Tiền lâm sàng
Ceftibuten-clavulanate	Oxapenem	Vi khuẩn đường ruột sản xuất ESBL	Giảm liều đường uống, tiết kiệm carbapenem	Tiền lâm sàng
Ceftibuten-VNRX-7145	Boronat	Carbapenemase và ESBL sản xuất bởi Enterobacteriaceae	Giảm liều uống, ức chế vi khuẩn Enterobacteriaceae sản xuất KPC và OXA-48	Tiền lâm sàng
GT-1-GT-055	DBO	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae sản xuất carbapenemase, metallo- β -lactamase và ESBL và <i>A. baumannii</i>	Siderophore-cephem và hoạt động phổ rộng; ức chế Enterobacteriaceae sản xuất KPC và metallo- β -lactamase,	Tiền lâm sàng

STT	Mỹ	Việt Nam
1	Sử dụng kết hợp với metronidazol để điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng (cIAI) do các vi sinh vật Gram âm và Gram dương nhạy cảm sau đây: <i>E.cloacae</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.oxytoca</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>B.fragilis</i> , <i>S.anginosus</i> , <i>S.constellatus</i> và <i>S.salivarius</i> .	
2	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTI), bao gồm viêm thận - bể thận, có hoặc không có kèm du khuẩn huyết, do các vi sinh vật Gram âm nhạy cảm sau đây: <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i> và <i>P.aeruginosa</i> .	
3	Viêm phổi bệnh viện (HABP), viêm phổi thở máy (VABP), gây ra bởi các vi khuẩn gram âm sau: <i>E.cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>K.oxytoca</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i> , và <i>S.marcescens</i> .	Không phê duyệt chỉ định cho HABP và VABP

Bảng: 5 Chỉ định được phê duyệt của ceftolozan/tazobactam tại Mỹ và Việt Nam

Bảng: 6 Phổ tác dụng của BL/BLI mới trên các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem

New BLBLIs	CPE-KPC	CPE-MBLs	CPE-OXA-48	CRPA (Non-MBL-Producing)	CRAB
Ceftazidime-avibactam	+	-	+	-	-
Imipenem-cilastatin-relebactam	+	+	-	-	-
Meropenem-vaborbactam	+	-	+	-	-
Ceftolozane-tazobactam	+	+	+	-	-
Aztreonam-avibactam	-	-	+	-	-
Cefepime-zidebactam	+	-	-	-	-
Cefepime-tanibactam	+	+/-	+	-	-
Sulbactam-durlobactam	-	-	-	+	+

Kháng sinh	Hàm lượng	Dạng bào chế	Đường dùng	Quy cách đóng gói	Công ty sản xuất	Nước sản xuất
Ceftazidim/ Avibactam (Imecef)	Avibactam (dưới dạng hỗn hợp bột vô khuẩn gồm Ceftazidim pentahydrat có chứa natri carbonat và Avibactam natri (tỷ lệ 4:1)) 0,5g, Ceftazidim (dưới dạng hỗn hợp bột vô khuẩn gồm Ceftazidim pentahydrat có chứa natri carbonat và Avibactam natri (tỷ lệ 4:1)) 2g	Bột pha dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền	Tiêm truyền	Hộp 01 lọ Hộp 10 lọ	Chi nhánh 3 - Công ty Cổ phần Dược phẩm Imexpharm tại Bình Dương	Việt Nam
Ceftazidim/ Avibactam (Zavicefta)	Ceftazidime (dưới dạng ceftazidime pentahydrate) 2g; avibactam (dưới dạng avibactam sodium) 0,5g	Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền	Tiêm truyền	Hộp 10 lọ	ACS Dobfar S.P.A (Cơ sở trộn bột trung gian: ACS Dobfar S.P.A (Địa chỉ: V. Le Addetta 2a/12-3/5-20067 Tribiano (MI), Italy))	Ý
Ceftolozan/T azobactam (Zerbaxa)	Ceftolozane (dưới dạng Ceftolozane Sulfate) 1000mg; Tazobactam (dưới dạng Tazobactam Natri) 500mg	Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền	Tiêm truyền	Hộp 10 lọ	Steri-Pharma, LLC	USA

Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam (Recarbrio)	Cilastatin (dưới dạng muối Cilastatin natri) 500mg; Imipenem (dưới dạng Imipenem monohydrate) 500mg; Relebactam (dưới dạng Relebactam monohydrate) 250mg	Bột pha dung dịch truyền	Tiêm truyền	Hộp 25 lọ	Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Merck Sharp & Dohme LLC (Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: FAREVA Mirabel (Địa chỉ: Route de Marsat, Riom, 63963 Clermont-Ferrand, Cedex 9, France))	USA
---	--	--------------------------	-------------	-----------	--	-----

Bảng: 7 Kháng sinh đã được cấp phép tại Việt Nam

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quan XH, Wang XY, Han CH, Xing XM, Zhang B, Cang HQ. Novel β -lactam antibiotics versus other antibiotics for treatment of complicated urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 10;15:1420170. doi: 10.3389/fphar.2024.1420170. PMID: 39449969; PMCID: PMC11500039.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11500039/>
2. Tổng quan các kháng sinh β -LACTAM mới trong điều trị nhiễm khuẩn gram âm đa kháng trên trẻ em
<https://benhviennhitrunguoc.gov.vn/tong-quan-cac-khang-sinh-%CE%B2-lactam-moi-trong-dieu-tri-nhiem-khuan-gram-am-da-khang-tren-tre-em.html>
3. Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review
<https://www.mdpi.com/2076-2607/11/7/1798?utm>
4. Barbier, F., Hraiech, S., Kernéis, S. *et al.* Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients. *Ann. Intensive Care* **13**, 65 (2023).
<https://doi.org/10.1186/s13613-023-01153-6>
<https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-023-01153-6?utm>
5. Venuti F, Romani L, De Luca M, et al. Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review. Jul 13 2023;11(7)doi:10.3390/microorganisms11071798
6. Pranita D Tamma, Emily L Heil, Julie Ann Justo, Amy J Mathers, Michael J Satlin, Robert A Bonomo, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ 2024 Hướng dẫn về Điều trị Nhiễm trùng Gram âm kháng thuốc kháng sinh, Bệnh truyền nhiễm lâm sàng, 2024;, ciae403, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
7. Papp-Wallace KM. The latest advances in β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Dec;20(17):2169-2184. doi: 10.1080/14656566.2019.1660772. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31500471; PMCID: PMC6834881.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6834881/?utm>
8. Bộ Y tế. TRA CỨU GIẤY ĐĂNG KÝ THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC TẠI VIỆT NAM. Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế. Truy cập ngày 18/01/2024. <http://dichvucong.dav.gov.vn/congbothuoc/index>

SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG DỰ PHÒNG TRONG PHẪU THUẬT NGOẠI KHOA

I. ĐẠI CƯƠNG

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) là tình trạng cục máu đông lưu thông bị kẹt và gây tắc nghẽn máu lưu thông trong tĩnh mạch.⁴ Ở Hoa Kỳ, VTE được cho là bệnh liên quan đến tim mạch phổ biến thứ ba (sau nhồi máu cơ tim và đột quy), ước tính mỗi năm có tới 600.000 trường hợp mắc căn bệnh này.¹ Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) là cục máu đông mắc kẹt trong các tĩnh mạch sâu hơn, tồn tại lâu dài sẽ gây viêm ở vị trí tắc nghẽn dẫn đến suy tĩnh mạch mãn tính. Tuy nhiên, DVT nếu bị bong ra và di chuyển đến phổi sẽ dẫn đến thuyên tắc phổi (PE), gây khó thở, nhịp tim nhanh, đau ngực, có thể đe dọa tính mạng.^{1,2}

Nguyên nhân tạo thành huyết khối là do sự phối hợp của 3 yếu tố (gọi là tam giác Virchow): Ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch, tổn thương thành mạch và rối loạn quá trình đông máu gây tăng đông.²

- *Ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch*: Sự phối hợp nhịp nhàng của các cơ ở đùi, bắp chân và van một chiều trong hệ tĩnh mạch tạo điều kiện cho dòng máu trở lại tim và phổi. Khi van tĩnh mạch bị tổn thương kèm theo tình trạng bất động kéo dài (như liệt sau đột quy, chấn thương tủy sống hay sau các thủ thuật hoặc phẫu thuật lớn, gây mê toàn thân trên 30 phút), các yếu tố đông máu sẽ tập trung ngày càng nhiều. Kết quả là nguy cơ hình thành huyết khối tĩnh mạch ngày càng tăng.
- *Tổn thương thành mạch* (do phẫu thuật, chấn thương hay đặt catheter tĩnh mạch) sẽ phá vỡ lớp tế bào nội mô mạch máu (có chức năng là ngăn cách máu với các thành phần ở thành mạch), làm bộc lộ các thành phần bên dưới lớp tế bào này, thu hút các tiểu cầu, yếu tố đông máu đến, tạo điều kiện cho sự hình thành cục máu đông.
- *Rối loạn quá trình đông máu*: Do các bệnh lý di truyền hoặc mắc phải làm tăng nguy cơ mắc VTE như ung thư, nồng độ estrogen cao (béo phì, mang thai, điều trị hormone), viêm ruột, hội chứng thận hư, nhiễm khuẩn huyết, và tăng đông máu do di truyền (đột biến gen prothrombin, thiếu hụt protein C, S, thiếu antithrombin III, hội chứng kháng phospholipid).

Những bệnh nhân nhập viện phẫu thuật thường rất dễ mắc VTE, đặc biệt là các bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình do có nguy cơ gặp bộ ba Virchow cao trong quá trình điều trị. Theo hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế Việt Nam năm 2023, việc tiếp cận đánh giá và dự phòng VTE, chúng ta cần thực hiện các bước sau²:

Bảng 1: Các bước đánh giá và dự phòng VTE chung cho bệnh nhân ngoại khoa

Bước 1	Đánh giá nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch của các bệnh nhân nhập viện dựa vào các YTNC nền, và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân
Bước 2	Đánh giá nguy cơ xuất huyết, chống chỉ định của thuốc kháng đông
Bước 3	Tổng hợp các nguy cơ, cân nhắc lợi ích của việc dự phòng và nguy cơ xuất huyết khi dùng thuốc kháng đông, đặc biệt chú ý chức năng thận, người cao tuổi để lựa chọn.
Bước 4	Lựa chọn biện pháp dự phòng, và thời gian dự phòng phù hợp

II. ĐÁNH GIÁ VTE Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA

Thang CAPRINI là thang điểm được lựa chọn để đánh giá và phân tầng nguy cơ VTE cho bệnh nhân ngoại khoa theo khuyến cáo của Hội tim mạch Việt Nam 2022 (VNHA 2022) và hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế Việt Nam.^{2,3}

Bảng 2: Thang điểm CAPRINI

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Tuổi 41 - 60	1
Có kế hoạch tiểu phẫu	1
Tiền sử đại phẫu (<1 tháng)	1
Suy tĩnh mạch	1
Tiền sử viêm đường ruột (như bệnh Crohn...)	1
Sưng chân (tại thời điểm khám)	1
Béo phì (BMI > 25)	1
NMCT cấp	1
Suy tim suy huyết (<1 tháng)	1
Nhiễm khuẩn huyết (<1 tháng)	1
Bệnh phổi nghiêm trọng bao gồm viêm phổi (<1 tháng)	1
Chức năng phổi bất thường (COPD)	1
Bệnh nội khoa nằm tại giường	1
Đang uống thuốc tránh thai hoặc liệu pháp hormone thay thế	1
Mang thai hoặc hậu sản (<1 tháng)	1

Tiền sử tử vong sơ sinh không rõ nguyên nhân, sảy thai liên tục (≥ 3), sinh non có nhiễm độc huyết hoặc thai chậm phát triển	1
Tuổi 61 – 74	2
Phẫu thuật nội soi khớp	2
Đã/đang có bệnh lý ác tính	2
Đại phẫu (> 45 phút)	2
Phẫu thuật nội soi (> 45 phút)	2
Bất động tại giường (> 72h)	2
Bỏ bột hoặc nẹp vít bất động (< 1 tháng)	2
Đặt catheter TM trung tâm	2
Bệnh nhân ≥ 75 tuổi	3
Tiền sử VTE	3
Giảm tiêu cầu do heparin	3
Gia đình có cha mẹ hoặc anh chị em bị VTE	3
Yếu tố di truyền: <i>Yếu tố V Leiden dương tính, Yếu tố Prothombin 20210A dương tính, tăng homocysteine huyết thanh, kháng đông Lupus dương tính, tăng kháng thể anticardiolipin, các bệnh lý tăng đông bẩm sinh/mắc phải</i>	3
Chấn thương tủy sống cấp (liệt) (<1 tháng)	5
Phẫu thuật khớp chi dưới chương trình	5
Đa chấn thương (<1 tháng)	5
Gãy chân, khớp háng, khung chậu < 1 tháng	5
Đột quy < 1 tháng	5
Tổng điểm	

Bảng 3: Phân tầng nguy cơ VTE từ điểm số CAPRINI

Theo VNHA 2022	Điểm CAPRINI	Nhóm nguy cơ
	1 – 2	Thấp
	3 – 4	Trung bình
	≥ 5	Cao

Theo hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế	1 – 2	Thấp
	3 – 4	Trung bình
	5 – 8	Cao
	> 8	Rất cao

*Lưu ý: Riêng đối với các bệnh nhân trải qua các phẫu thuật chỉnh hình lớn như thay khớp gối (TKA), thay khớp háng (THA), phẫu thuật gãy xương đùi, xương chậu hay xương hông thì đều được xếp vào nhóm có **nguy cơ cao** mắc VTE và **không cần dùng bất kỳ thang điểm nào để đánh giá.***

III. ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ XUẤT HUYẾT VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI THUỐC KHÁNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA

1.1. Đánh giá nguy cơ xuất huyết

Khác với nội khoa, hiện nay vẫn chưa có thang điểm có thể đánh giá nguy cơ xuất huyết một cách tối ưu nhất cho bệnh nhân ngoại khoa. Theo khuyến cáo của VNHA 2022, việc đánh giá nguy cơ xuất huyết có được đề cập đến nhưng không có thang điểm hay danh sách các yếu tố nguy cơ xuất huyết cụ thể nào được đưa ra. Trong dự phòng VTE cho bệnh nhân ngoại khoa, ACCP 2012 có đưa ra danh sách các yếu tố nguy cơ xuất huyết nặng dành cho cả hai nhóm đối tượng là bệnh nhân không phẫu thuật chỉnh hình (PTCH) và bệnh nhân có PTCH.

1.1.1. Đối với bệnh nhân không phẫu thuật chỉnh hình (bệnh nhân ngoại khoa chung):

Các nguy cơ xuất huyết mà ACCP 2012 đề nghị cho đối tượng bệnh nhân này được chia thành 3 nhóm: Yếu tố nguy cơ chung, yếu tố nguy cơ liên quan đến các PT chuyên biệt, và danh sách các PT mà biến chứng xuất huyết sẽ gây hậu quả đặc biệt nghiêm trọng.⁵

Bảng 4: Các yếu tố nguy cơ xuất huyết cao theo ACCP 2012

Yếu tố nguy cơ chung

<p>Đang chảy máu</p> <p>Chảy máu nặng trước đây</p> <p>Rối loạn chảy máu đã biết nhưng chưa điều trị</p> <p>Suy gan (INR > 1,5) hoặc suy thận nặng</p> <p>Giảm tiểu cầu (<100.000/μL)</p> <p>Đột quy cấp</p> <p>THA chưa kiểm soát (huyết áp tâm thu > 180 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương > 110 mmHg)</p> <p>Chọc dò tủy sống, tê tủy hoặc tê ngoài màng cứng trong vòng 4 giờ trước hoặc trong 12 giờ kể</p> <p>Có sử dụng đồng thời kháng đông, kháng tiểu cầu hoặc tiêu sợi huyết</p>
<p>Yếu tố nguy cơ liên quan PT chuyên biệt</p>
<p>PT ổ bụng: Nam, Hb < 13g/dl trước mổ, bệnh ác tính và PT phức tạp (≥ 2 PT, bóc tách khó khăn.</p> <p>Cắt tá – tụy: Nhiễm trùng huyết, dò dịch tụy, chảy máu rò rỉ.</p> <p>Cắt gan: Số lượng gan cắt, cắt các tạng khác ngoài gan, bệnh gan ác tính nguyên phát, số lượng hemoglobin và tiểu cầu trước phẫu thuật thấp</p> <p>Phẫu thuật tim mạch: Dùng aspirin; dùng clopidogrel trong 3 ngày trước phẫu thuật; BMI > 25 kg/m², phẫu thuật không chọn lọc, đặt 5 cầu nối hoặc nhiều hơn, tuổi cao; Tuổi cao, giảm chức năng thận, mô mỡ khác ngoài bắc cầu nối động mạch vành, thời gian bắc cầu kéo dài.</p> <p>Phẫu thuật lồng ngực: Cắt phổi hoặc loại bỏ mở rộng.</p>
<p>PT mà biến chứng xuất huyết gây hậu quả đặc biệt nghiêm trọng</p>
<p>PT mở sọ</p> <p>PT cột sống</p> <p>Chấn thương cột sống</p> <p>PT tái tạo liên quan chuyển vạt tự do (free flap)</p>

1.1.2. Đối với bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình

Tương tự như bệnh nhân ngoại khoa chung, hiện nay vẫn chưa có bất kỳ đánh giá nguy cơ xuất huyết nào được xác nhận đầy đủ để áp dụng cho bệnh nhân PT chỉnh hình. Phiên bản thứ 9 của ACCP 2012 có liệt kê các yếu tố nguy cơ chung của xuất huyết trong PT chỉnh hình nhưng ngưỡng cụ thể để giúp ra đưa ra biện pháp dự phòng phù hợp thì vẫn chưa có. Ngoài ra, tuy thang điểm IMPROVE đã được khuyến cáo dùng để đánh giá nguy cơ xuất huyết cho bệnh nhân nội khoa nhưng do có điểm số và ngưỡng cụ thể giúp đưa ra chiến lược dự phòng VTE phù hợp nên chúng ta có thể cân nhắc kết hợp thang IMPROVE và tham khảo các yếu tố nguy cơ của ACCP 2012 để đánh giá nguy cơ xuất huyết cho bệnh nhân PT chỉnh hình.

Bảng 5: Thang điểm IMPROVE

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Loét dạ dày tá tràng tiến triển	4,5
Xuất huyết trong vòng 3 tháng trước nhập viện	4
Số lượng tiểu cầu < 50 x 10 ⁹ /l	4
Tuổi ≥85	3,5
Suy gan (INR > 1,5)	2,5
Suy thận nặng (MLCT < 30 ml/phút/1,73m ²)	2,5
Đang nằm điều trị tại khoa hồi sức tích cực	2,5
Catheter tĩnh mạch trung tâm	2
Bệnh thấp khớp	2
Đang bị ung thư	2
Tuổi 40 – 84	1,5
Giới nam	1
Suy thận trung bình (MLCT 30 – 59 ml/phút/1,73m ²)	1
Tổng điểm ≥ 7: Nguy cơ xuất huyết nặng, hoặc xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng	

Bảng 6: Các yếu tố nguy cơ chung làm tăng nguy cơ xuất huyết theo phiên bản thứ 9 của ACCP 2012

Chảy máu lớn trước đây (nguy cơ xuất huyết trước đó tương tự như nguy cơ hiện tại)
Suy thận nặng
Đồng thời với thuốc chống kết tập tiểu cầu
Yếu tố PT: Tiền sử xuất huyết PT hoặc khó kiểm soát trong quá trình PT hiện tại, PT bóc tách rộng (extensive surgical dissection) và PT lại (revision surgery)

Bệnh nhân có một trong các yếu tố trên được coi là có nguy cơ xuất huyết cao

1.2. Đánh giá chống chỉ định với thuốc kháng đông

Sau khi đã phân tầng nguy cơ huyết khối và xuất huyết, bệnh nhân cần xem xét chống chỉ định với thuốc chống đông trước khi dự phòng VTE theo hướng dẫn dự phòng và điều trị VTE của Bộ Y tế Việt Nam năm 2022.²

Bảng 7: Bảng chống chỉ định, thận trọng khi sử dụng thuốc chống đông

Chống chỉ định tuyệt đối	Chống chỉ định tương đối (thận trọng)
<ul style="list-style-type: none"> - Suy gan nặng - Xuất huyết não - Tình trạng xuất huyết đang tiến triển (ví dụ: Xuất huyết do loét dạ dày tá tràng) - Tiền sử xuất huyết giảm tiểu cầu nhất là hạ tiểu cầu do Heparin (HIT heparin-induced thrombocytopenia) - Dị ứng thuốc kháng đông - Rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải 	<ul style="list-style-type: none"> - Suy thận nặng (ClCr \leq 30 ml/phút) - Chọc dò tủy sống - Đang dùng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (Aspirin, Clopidogrel...) - Số lượng tiểu cầu nặng chưa được kiểm soát (HATT > 180 mmHg, và/hoặc HATTr >110 mmHg) - Mới PT sọ não, PT tủy sống hay có xuất huyết nội nhãn cầu - Phụ nữ ở giai đoạn chuẩn bị chuyển dạ, với nguy cơ xuất huyết cao (rau tiền đạo...)
Không dùng thuốc kháng đông khi có 1 trong các yếu tố nêu trên. Nên lựa chọn dự phòng bằng <i>biện pháp cơ học</i>.	Trì hoãn sử dụng thuốc kháng đông cho đến khi nguy cơ xuất huyết giảm

VI. DỰ PHÒNG VTE Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA

1.3. Các biện pháp dự phòng

Bảng 8: Tổng hợp các biện pháp dự phòng VTE ở bệnh nhân ngoại khoa theo hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế²

Biện pháp	Bệnh nhân ngoại khoa chung	Bệnh nhân PTCH
Biện pháp chung	Bệnh nhân được khuyến khích ra khỏi giường bệnh vận động sớm và thường xuyên	
Biện pháp cơ học (Thiết bị bơm hơi áp lực ngắt quãng) Tất/Băng chun áp lực y khoa (áp lực 16 – 20 mmHg)	Được sử dụng khi bệnh nhân chống chỉ định tuyệt đối với thuốc kháng đông Đối với bệnh nhân chống chỉ định tương đối với thuốc kháng đông thì đến khi nguy cơ xuất huyết giảm, nên chuyển sang biện pháp dược lý	
LMWH	Enoxaparin 40 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (MLCT \leq 30 ml/phút)	Enoxaparin 40 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 2 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (MLCT \leq 30 ml/phút)
Fondaparinux	Liều 2,5 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Liều 1,5 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (MLCT 30 – 50 ml/phút) Được dùng thay thế LMWH hoặc UFH khi bệnh nhân bị HIT	
UFH	Liều 5000 UI x 2 lần/ngày TDD Chỉ định với suy thận nặng (MLCT < 30 phút)	
Kháng vitamin K	Không	Liều hiệu chỉnh sao cho INR 2 – 3 Không được khuyến cáo nếu cần đạt hiệu quả dự phòng sớm, trong thời gian ngắn
Rivaroxaban	Không	10 mg x 1 lần/ngày

Dabigatran	Không	110 mg x 1 lần trong ngày đầu, sau đó 110 mg x viên uống 1 lần/ngày
Apixaban	Không	Ban đầu: Cho 2,5 mg 12 – 24 giờ sau phẫu thuật Thay khớp háng: 2,5 mg x 2 lần/ngày trong 32 – 38 ngày Thay khớp gối: 2,5 mg x 2 lần/ngày trong 10 – 14 ngày

PTCH: Phẫu thuật chỉnh hình, BN: Bệnh nhân, TDD: Tiêm dưới da

LMWH: Heparin trọng lượng phân tử thấp, UFH: Heparin không phân đoạn, HIT:

Giảm tiêu cầu do Heparin

1.4. Chiến lược dự phòng

1.4.1. Bệnh nhân ngoại khoa chung

Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Việt Nam – VNHA 2022

Bảng 9: Các bước dự phòng VTE ở bệnh nhân ngoại khoa chung

Tất cả bệnh nhân ngoại khoa chung (gồm phẫu thuật tổng quát, phụ khoa, tiết niệu, tiêu hóa, thẩm mỹ hoặc tái tạo, phẫu thuật vùng tai, mũi, họng, vùng miệng hay vùng hàm – mặt, PT tim, lồng ngực, PT mạch máu, PT cột sống cấp thiết)					
Đánh giá nguy cơ VTE, nguy cơ chảy máu, chống chỉ định với thuốc chống đông					
Nguy cơ VTE	THẤP (CAPRINI 1 – 2 điểm)	TRUNG BÌNH (CAPRINI 3 – 4 điểm)		CAO (CAPRINI ≥ 5 điểm)	
Biện pháp dự phòng	Sử dụng IPC HOẶC	Nguy cơ chảy máu		Nguy cơ chảy máu	
	Tất chung áp lực y khoa ngay từ đầu	CAO	THẤP	CAO	THẤP
		Sử dụng IPC ngay từ đầu	Sau phẫu thuật, dùng Enoxaparin 40 mg TDD hàng ngày HOẶC IPC	Sử dụng IPC ngay từ đầu. Sau phẫu thuật, đánh giá lại (và ghi nhận) nguy cơ	Sử dụng IPC HOẶC

				Ngay khi nguy cơ chảy máu giảm BỔ SUNG NGAY dự phòng dược lý	Sau phẫu thuật, dự phòng bằng Enoxaparin 40 mg TDD hàng ngày
--	--	--	--	--	--

Thời gian	Không áp dụng	Dự phòng cơ học: Tiếp tục trong 30 ngày hoặc cho đến khi bệnh nhân vận động hoặc xuất viện, tùy theo điều kiện nào sớm hơn Dự phòng dược lý: Sử dụng tối thiểu 7 ngày*			
------------------	---------------	---	--	--	--

Trong dự phòng dược lý, liều dự phòng cuối cùng nên được dùng không dưới 24 giờ trước khi phẫu thuật cho những bệnh nhân có nguy cơ VTE cao hơn nguy cơ chảy máu. Không tiến hành dự phòng dược lý cho bệnh nhân bị dị tật vỡ mạch máu não hoặc bệnh nhân bị xuất huyết nội sọ cho đến khi tổn thương được bảo đảm an toàn hoặc tình trạng đã ổn định

** Bệnh nhân cao tuổi nội viện đang trải qua phục hồi chức năng: Cân nhắc kéo dài thời gian dự phòng vượt quá thời gian tối thiểu được đề nghị cho đến khi khả năng vận động đã trở lại mức dự đoán hoặc mức chấp nhận lâm sàng hoặc khi bệnh nhân được xuất viện. Khuyến cáo dựa trên ý kiến chuyên gia đồng thuận do thiếu bằng chứng.*

PT: Phẫu thuật, IPC: Thiết bị bơm hơi áp lực ngắt quãng, TDD: Tiêm dưới da

1.4.2. Bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình

Theo khuyến cáo của VNHA 2022 và hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế, tất cả bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình lớn như thay khớp háng, thay khớp gối, phẫu thuật gãy xương đùi, xương chậu, xương hông đều được xếp vào nhóm có nguy cơ mắc VTE cao. Do đó, không cần dùng thang CAPRINI hay thang điểm nào khác để đánh giá nguy cơ mắc VTE ở nhóm bệnh nhân này

Theo hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế:

Bảng 10: Phương pháp dự phòng VTE ở bệnh nhân phẫu thuật thay khớp háng, khớp gối

100% BN thay khớp háng và khớp gối có nguy cơ VTE cao Trước khi kê đơn, xem xét chống chỉ định và/hoặc nguy cơ xuất huyết
--

Thay khớp háng	Thay khớp gối
Sử dụng IPC hoặc GCS khi nhập viện cho đến khi bệnh nhân xuất viện VÀ LMWH 28 ngày HOẶC Rivaroxaban 10 mg/ngày trong 28 ngày	Sử dụng IPC hoặc GCS khi nhập viện cho đến khi bệnh nhân xuất viện VÀ LMWH 28 ngày HOẶC Rivaroxaban 10 mg/ngày trong 28 ngày

BN: Bệnh nhân, VTE: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, IPC: Thiết bị bơm hơi áp lực ngắt quãng, GCS: Vớ hoặc chun áp lực y khoa, LMWH: Heparin trọng lượng phân tử thấp

Bảng 11: Phương pháp dự phòng VTE ở bệnh nhân phẫu thuật gãy xương chậu, xương hông, xương đùi

Nguy cơ VTE: Có nguy cơ cao Trước khi kê đơn, xem xét chống chỉ định và/hoặc nguy cơ xuất huyết
Sử dụng IPC hoặc GCS khi nhập viện cho đến khi bệnh nhân xuất viện VÀ Sử dụng LMWH 12 giờ sau phẫu thuật, tiếp tục đến 28 ngày Nếu phẫu thuật bị trì hoãn sau ngày nhập viện, cân nhắc dùng LMWH trước phẫu thuật, với liều cuối cùng ngừng trước phẫu thuật từ 12 giờ trở lên

Bảng 12: Phương pháp dự phòng VTE ở bệnh nhân chấn thương chỉnh hình khác

KHÔNG cần dự phòng bằng biện pháp dược lý nếu BN:	
<ul style="list-style-type: none"> - Đang sử dụng thuốc chống đông - PT trong ngày và được gây tê tại chỗ, không hạn chế vận động - Đánh giá chống chỉ định và/hoặc nguy cơ chảy máu 	
<p>Nguy cơ VTE thấp</p> <p>BN được PT CTCH với gây tê tại chỗ, không bị hạn chế vận động</p> <p>HOẶC</p> <p>BN không có bất kỳ YTNC nào trong cột nguy cơ VTE trung bình/cao</p>	<p>Nguy cơ VTE trung bình hoặc cao</p> <p>BN được PT CTCH, kèm theo một hoặc nhiều YTNC sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ung thư đang hoạt động hoặc điều trị - Bệnh lý tăng đông hoặc tiền sử VTE cá nhân gia đình - Đang mang thai hoặc hậu sản - PT dài > 120 phút - Tuổi ≥ 60

	<ul style="list-style-type: none"> - BMI \geq 40 kg/m² - Bất động trước mổ ít nhất 4 ngày - Suy tĩnh mạch mạn tính
Không khuyến cáo DP VTE Khuyến khích đảm bảo đủ nước và vận động sớm	Khởi động IPC hoặc GCS khi nhập viện và tiếp tục đến khi xuất viện VÀ/HOẶC Cân nhắc sử dụng LMWH tối thiểu 7 ngày

1.4.3. Thuốc

Loại thuốc	Liều dùng	Thời điểm dùng thuốc	Thời gian dùng thuốc
LWMH^a	Enoxaparin: 40 mg x 1 lần/ngày	Trước PT \geq 12 giờ hoặc sau PT \geq 12 giờ	Tối thiểu 10 – 14 ngày. Có thể kéo dài đến 35 ngày sau PT
UFH^b	UFH: 5000 UI x 2 lần/ngày	Trước PT 2 giờ	
Fondaparinux^c	Fondaparinux: 2,5 mg x 1 lần/ngày	Sau PT 6 giờ	
Kháng Vitamin K^d	Kháng Vitamin K: Liều hiệu chỉnh sao cho INR từ 2 – 3	Sau PT 12 – 24 giờ	
Thuốc chống đông đường uống (NOAC)	Rivaroxaban: 10 mg x 1 lần/ngày	Sau PT 6 – 10 giờ	
	Dabigatran: 110 mg x 1 lần trong ngày đầu, sau đó 110 mg x 2 viên uống 1 lần/ngày	Sau PT 1 – 4 giờ	
	Apixaban: - Ban đầu: 2,5 mg 2,5 mg x 2 lần/ngày	Sau PT 12 – 24 giờ	

^aEnoxaparin thuộc nhóm LMWH (Heparin trọng lượng phân tử thấp) là thuốc được ưu tiên lựa chọn. Theo hướng dẫn dự phòng VTE của Bộ Y tế, điều chỉnh liều LMWH hoặc khuyến cáo các thay thế có thể được yêu cầu ở bệnh nhân:

- eGFR dưới 30 ml/phút/1,73m² hoặc CrCl dưới 30 ml/phút
- Tăng nguy cơ xuất huyết
- Trọng lượng cơ thể dưới 50 kg

- BMI trên 30 kg/m². Bệnh nhân có BMI từ 30 – 60 kg/m² thì cần chỉnh liều LMWH là Enoxaparin giảm 0,5 mg/kg mỗi ngày/lần hoặc dùng liều 40 mg 2 lần/ngày (tiêm dưới da)

^bUFH (Heparin không phân đoạn) được chỉ định với bệnh nhân bị suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,7 m²)

^cFondaparinux được dùng thay thế LMWH hoặc UFH khi bệnh nhân bị HIT. Ngoài ra, có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận mức trung bình (eGFR 30 – 50 ml/phút/1,7 m²)

^dKhông được khuyến cáo nếu cần đạt hiệu quả dự phòng sớm trong thời gian ngắn

1.4.4. Trường hợp đặc biệt

- **Bệnh nhân suy thận:**

Bảng 13: Điều chỉnh liều Heparin trong dự phòng VTE cho bệnh nhân suy thận

Chức năng thận (ml/phút)	Heparin không phân đoạn (UFH)	Heparin trọng lượng phân tử thấp (LWMH)
30 – 50	Không cần điều chỉnh	Không cần điều chỉnh
15 – 29	Không cần điều chỉnh	Enoxaparin: Giảm liều xuống 30 mg mỗi ngày
< 15	Không cần điều chỉnh	KHÔNG sử dụng

Bảng 14: Điều chỉnh liều kháng đông đường uống dự phòng VTE trên bệnh nhân thay khớp háng, khớp gối bị suy thận

Chức năng thận (ml/phút)	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
30 – 50	10 mg hàng ngày	150mg hàng ngày	2,5 mg x 2 lần/ngày
25 – 29	10 mg hàng ngày (thận trọng khi dùng)	Chống chỉ định	2,5 mg x 2 lần/ngày (thận trọng khi dùng)
15 – 24	10 mg hàng ngày (thận trọng khi dùng)	Chống chỉ định	Chống chỉ định
< 15	Chống chỉ định	Chống chỉ định	Chống chỉ định

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74.
2. Quyết định 3908/QĐ-BYT ngày 20 tháng 10 năm 2023 về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn điều trị dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch” của Bộ Y tế.
3. Khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam về “Chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch” năm 2022.
4. American Heart Association. 2023, November 13. What is venous thromboembolism (VTE)? Truy cập ngày 15/07/2025 tại website: <https://www.heart.org/en/health-topics/venous-thromboembolism/what-is-venous-thromboembolism-vte>
5. Gould, M. K., et al. (2012), "Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines", *Chest*, 141(2 Suppl), pp. e227S-e277S