



BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

BULLETIN OF DRUG INFORMATION

SỐ 1 - NĂM 2024



ĐƠN VỊ DƯỢC LÂM SÀNG VÀ THÔNG TIN THUỐC - BỆNH VIỆN BẠCH MAI
Địa chỉ: 78 Đường Giải Phóng - Phương Mai - Đống Đa - Hà Nội

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

Chủ biên

PGS.TS. Đào Xuân Cơ

Cố vấn nội dung

PGS. TS. Vũ Văn Giáp

PGS. TS. Nguyễn Tuấn Tùng

TS. Nguyễn Thu Minh

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

Biên soạn

ThS. Bùi Thị Ngọc Thục

ThS. Nguyễn Thị Thu

ThS. Nguyễn Thị Thu Hà

ThS. Trần Thu Hương

ThS. Lê Thị Hoàng Hà

DS. Trần Thị Thơm

DS. Vương Hoàng Hùng

DS. Chu Thị Thuý

DS. Nguyễn Đăng Minh Vương

DS. Lê Hoàng Trung

DS. Nguyễn Thị Ngọc Anh

DS. Trịnh Thị Thanh Mai

DS. Trần Phương Linh

NỘI DUNG

| | |
|---|-----------|
| ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC | 1 |
| SỬ DỤNG HỢP LÝ DỊCH TRUYỀN DINH DƯỠNG TĨNH MẠCH | 4 |
| ƯỚC TÍNH CHỨC NĂNG THẬN ĐỂ HIỆU CHỈNH LIỀU THUỐC TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG | 12 |
| PHÂN TÍCH SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2023 | 19 |
| HƯỚNG DẪN VỀ TRUYỀN KÉO DÀI, TRUYỀN LIÊN TỤC KHÁNG SINH BETA-LACTAM ĐIỀU TRỊ CÁC NHIỄM KHUẨN NẶNG | 25 |
| MỘT SỐ THÔNG TIN DƯỢC LÂM SÀNG CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG KHÁNG SINH FOSFOMYCIN TĨNH MẠCH ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG DO VI KHUẨN ĐA KHÁNG | 29 |

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

■ Giới hạn chỉ định của kháng sinh fluorquinolon: Cập nhật từ MHRA ngày 22/01/2024

Theo Cơ quan quản lý Dược phẩm và các sản phẩm y tế Vương quốc Anh (MHRA), kháng sinh fluoroquinolon (FQ) đường toàn thân được giới hạn kê đơn chỉ dành cho những trường hợp không phù hợp sử dụng các kháng sinh khác được ưu tiên khuyến cáo trong phác đồ điều trị. Khuyến cáo này được đưa ra sau khi MHRA đánh giá hiệu của các biện pháp hiện tại nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn gây tàn tật, có khả năng kéo dài hoặc không thể hồi phục của kháng sinh FQ.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Kháng sinh FQ đường toàn thân (uống, tiêm hoặc khí dung) có thể gây các tác dụng không mong muốn kéo dài (nhiều tháng hoặc nhiều năm), để lại dị tật và có khả năng không phục hồi, trong một số trường hợp có tác động đến nhiều hệ cơ quan và giác quan trong cơ thể.

- Thông tin về chỉ định của kháng sinh FQ đường toàn thân ở Anh đã được cập nhật: cần nhắc chỉ sử dụng khi các loại kháng sinh lựa chọn ưu tiên (first-line) khác trong phác đồ điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn không thể sử dụng.

- Một số trường hợp có thể cần nhắc sử dụng FQ:

+ Nhiễm trùng do căn nguyên vi sinh vật có nguy cơ đề kháng với các kháng sinh lựa chọn ưu tiên trong phác đồ điều trị các loại nhiễm khuẩn đó;

+ Có chống chỉ định với kháng sinh lựa chọn ưu tiên hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn cần phải ngừng sử dụng các kháng sinh này;

+ Thất bại điều trị với các kháng sinh lựa chọn ưu tiên.

- Việc giới hạn chỉ định này chặt chẽ hơn các biện pháp giảm thiểu nguy cơ được áp dụng trước đây với FQ, theo đó FQ không nên được kê đơn cho các bệnh nhiễm khuẩn không nghiêm trọng hoặc tự hồi phục mà không cần can thiệp, hoặc các tình trạng bệnh không do căn nguyên vi khuẩn. Các giới hạn chỉ định trước đây vẫn được tiếp tục áp dụng với nhóm kháng sinh này.

- MHRA cũng cảnh báo người bệnh nên ngừng sử dụng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên của tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như viêm gân hoặc đứt gân, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, sưng khớp, bệnh lý thần kinh ngoại biên và tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương, sau đó liên hệ ngay với bác sĩ điều trị.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Cần tiếp tục cảnh giác với các nguy cơ rối loạn tâm thần: có ý định và hành vi tự sát trong quá trình sử dụng thuốc, đã được cảnh báo vào tháng 9/2023.

- MHRA cũng nhắc lại các khuyến cáo trước đó vào tháng 8/2023:

+ Tránh sử dụng FQ ở những người bệnh có tiền sử gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với kháng sinh quinolon (axit nalidixic) hoặc kháng sinh FQ;

+ Đặc biệt thận trọng khi kê đơn kháng sinh FQ cho người bệnh trên 60 tuổi, người bệnh có suy giảm chức năng thận hoặc người bệnh được ghép tạng do những người bệnh này có nguy cơ bị tổn thương gân cao hơn

+ Tránh dùng đồng thời corticosteroid đường toàn thân với FQ vì có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm gân và đứt gân do FQ gây ra.

Các thuốc hiện đang có trong danh mục thuốc của Bệnh viện Bạch Mai bao gồm:

| Hoạt chất | Tên thuốc |
|---------------|--|
| Ciprofloxacin | Uống: Pizaroxin 500mg, Ciprobay 500mg, Cifga |
| | Tiêm truyền: Ciprobid, Ciprobay 400mg, Ciprofloxacin 200mg/100ml, Nafloxin solution for infusion 200mg/100ml |
| Levofloxacin | Uống: Tavanic 500mg, Medoxasol 500mg, LEVODHG 500 |
| | Tiêm truyền: Levogolds, Levofloxacin/cooper solution for infusion 500mg/100ml, Levofloxacin 500mg/20ml, Galoxcin 750 |
| Ofloxacin | Tiêm truyền: Ofloxacin 200mg/100ml |
| Moxifloxacin | Uống: Avelox 400mg |
| | Tiêm truyền: Avelox 400mg/250ml, Mikrobiel 400mg/250ml |

■ Lưu ý nguy cơ tương tác thuốc giữa warfarin và tramadol: Cảnh báo từ MHRA

Cơ quan quản lý Dược phẩm và các sản phẩm y tế Vương quốc Anh (MHRA) đã có cảnh báo nguy cơ tương tác thuốc có hại khi dùng đồng thời warfarin và tramadol, làm tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR), có thể dẫn đến bầm tím trên da, chảy máu nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong ở một số người bệnh.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Warfarin là thuốc đối kháng vitamin K dẫn xuất của coumarin, có phạm vi điều trị hẹp. Do đó cần thận trọng khi kê đơn đồng thời warfarin với các thuốc khác để giảm thiểu nguy cơ tương tác thuốc.

- Cần hỏi kỹ người bệnh về tất cả các loại thuốc họ đang sử dụng.

- Lưu ý nguy cơ tăng INR khi dùng đồng thời warfarin và tramadol, dẫn đến bầm tím và chảy máu nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng.

- Tham khảo thêm tờ thông tin sản phẩm của tramadol và các thuốc mới được bổ sung vào phác đồ điều trị với warfarin, cân nhắc theo dõi thêm INR và điều chỉnh liều warfarin nếu cần thiết.

- Đảm bảo người bệnh nhận thức được cần phải tìm kiếm hỗ trợ y tế khi có các dấu hiệu của biến cố chảy máu lớn

- Cần thận trọng khi kê đơn tramadol đồng thời với các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin khác như acenocoumarol.

Các thuốc hiện đang có trong danh mục thuốc của Bệnh viện Bạch Mai bao gồm:

| Hoạt chất | Tên thuốc |
|-----------|--|
| Warfarin | Tivogg-2, Tivogg-1, A.T Warfarin 5mg |
| Tramadol | Ramlepsi (Paracetamol 325mg + Tramadol 37,5mg) SaViPamol Plus (Paracetamol 325mg + Tramadol 37,5mg) |

■ Khuyến cáo mới về thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 để giảm thiểu nguy cơ viêm phổi hít trong quá trình gây mê toàn thân hoặc an thần sâu: Điểm tin nổi bật từ cuộc họp của PRAC

Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 là thuốc được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2 và béo phì. Thuốc làm chậm quá trình tháo rỗng dạ dày và dưới góc độ sinh lý bệnh, người bệnh sử dụng những loại thuốc này có thể tăng nguy cơ hít sặc và viêm phổi hít trong khi gây mê hoặc an thần sâu. Làm chậm quá trình tháo rỗng dạ dày đã được liệt kê trong tờ thông tin sản phẩm cho các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 khác nhau: dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid và tirzepatid.

Hít sặc và viêm phổi hít có thể xảy ra do vô tình hít phải thức ăn hoặc chất lỏng vào đường thở. Tình trạng này cũng có thể xảy ra khi thức ăn trong dạ dày trào ngược trở lại vùng hầu họng. Biến chứng hít sặc và viêm phổi hít xảy ra với tỷ lệ từ 1/900 - 1/10.000 thủ thuật gây mê toàn thân, phụ thuộc vào nhiều yếu tố nguy cơ.

Ngày 12/7/2024, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã khuyến cáo các biện pháp mới để giảm thiểu nguy cơ hít sặc và viêm phổi hít trên người bệnh sử dụng nhóm thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 trong quá trình gây mê toàn thân hoặc an thần sâu.

PRAC đã đánh giá các dữ liệu có sẵn bao gồm các báo cáo ca bệnh trong Cơ sở dữ liệu về các phản ứng có hại của Châu Âu (EudraVigilance), y văn, dữ liệu nghiên cứu lâm sàng và phi lâm sàng của các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1. Hiện chưa thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và tình trạng hít sặc. Nhưng do làm chậm tháo rỗng dạ dày là tác dụng đã được biết đến của các thuốc chủ vận GLP-1 và đã có các trường hợp hít sặc ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường, PRAC cân nhắc nên thông báo cho nhân viên y tế và người bệnh về nguy cơ tiềm ẩn này.

Theo đó, PRAC khuyến cáo cần cân nhắc nguy cơ tồn dư dịch dạ dày do làm chậm tháo rỗng dạ dày trước khi thực hiện các thủ thuật sử dụng liệu pháp gây mê toàn thân hoặc an thần sâu. Tờ thông tin sản phẩm của các chất chủ vận GLP-1 sẽ được cập nhật cảnh báo dành cho người bệnh: nên thông báo cho bác sĩ nếu dùng các thuốc chủ vận GLP-1 và có kế hoạch phẫu thuật gây mê hoặc an thần sâu.

■ Cập nhật chỉ định của semaglutid: Cập nhật của FDA Hoa Kỳ

Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) lần đầu tiên phê duyệt thuốc giảm cân với chỉ định giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch nghiêm trọng chuyên biệt trên người bệnh người lớn mắc béo phì hoặc thừa cân.

Ngày 8 tháng 3 năm 2024, FDA Hoa Kỳ đã phê duyệt chỉ định mới của Wegovy (semaglutid) đường tiêm để làm giảm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ trên người bệnh người lớn thừa cân hoặc béo phì mắc các bệnh lý tim mạch. Semaglutid nên được sử dụng phối hợp với chế độ ăn giảm calo và tăng cường hoạt động thể lực.

“Wegovy (semaglutid) là thuốc giảm cân đầu tiên được phê duyệt để hỗ trợ ngăn chặn các biến cố tim mạch đe dọa tính mạng trên người bệnh người lớn thừa cân hoặc béo phì mắc bệnh tim mạch” - theo bác sĩ John Sharretts, Giám đốc Đơn vị Đái tháo đường, rối loạn lipid máu và Béo phì của Trung tâm Nghiên cứu và Đánh giá thuốc thuộc FDA Hoa Kỳ. “Nhóm người bệnh này có nguy cơ tử vong cao hơn do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Thuốc này có thể là một lựa chọn điều trị đã được kiểm chứng làm giảm nguy cơ tim mạch, là một bước tiến lớn cho chăm sóc sức khỏe cộng đồng.”



Béo phì hay thừa cân ảnh hưởng gần 70% dân số Hoa Kỳ trưởng thành. Đây là những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng làm tăng nguy cơ tử vong sớm và nhiều vấn đề sức khỏe khác, trong đó bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Wegovy chứa semaglutid, một chất chủ vận thụ thể glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Do đó, Wegovy không nên sử dụng đồng thời với các sản phẩm có chứa semaglutid hoặc các thuốc đối kháng receptor GLP-1 khác. Hiệu quả của Wegovy cho chỉ định mới này được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng, đa quốc gia và đa trung tâm, với hơn 17600 người tham gia được sử dụng Wegovy hoặc giả dược. Người bệnh tham gia ở cả 2 nhóm đều được sử dụng các phác đồ điều trị tiêu chuẩn (bao gồm kiểm soát huyết áp và cholesterol máu) và được tư vấn về lối sống (gồm có chế độ ăn và hoạt động thể lực). Wegovy làm giảm đáng kể nguy cơ biến cố tim mạch bất lợi nghiêm trọng (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ), với tỷ lệ xuất hiện biến cố là 6,5% ở nhóm sử dụng Wegovy so với 8% nhóm sử dụng placebo.

Thông tin kê đơn của Wegovy có cảnh báo về nguy cơ khối u tế bào C của tuyến giáp. Do đó, thuốc không nên sử dụng trên người bệnh có tiền sử hoặc tiền sử gia đình mắc ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (medullary thyroid carcinoma) hoặc trên người bệnh mắc một hội chứng hiếm gặp là hội chứng đa nội tiết tân sinh tuýp 2 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome Type 2).

Wegovy không nên sử dụng trên người bệnh có tiền sử phản ứng dị ứng nghiêm trọng với semaglutide hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Nên ngừng sử dụng Wegovy ngay và tìm kiếm hỗ trợ y tế nếu nghi ngờ xuất hiện phản ứng dị ứng nghiêm trọng.

Wegovy cũng có cảnh báo về viêm tụy, các vấn đề về túi mật (trong đó có sỏi mật), hạ đường huyết, tổn thương thận cấp, phản ứng quá mẫn, bệnh vớng mạc đái tháo đường, tăng nhịp tim cũng như suy nghĩ và hành vi tự sát. Người bệnh nên trao đổi với nhân viên y tế nếu có những triệu chứng viêm tụy hoặc sỏi mật. Nếu Wegovy được sử dụng cùng với insulin hoặc thuốc khác làm tăng tiết insulin, người bệnh nên cung cấp thông tin cho nhân viên y tế về bệnh lý mình đang mắc bao gồm bệnh thận, bệnh vớng mạc đái tháo đường, trầm cảm hoặc hành vi hay suy nghĩ tự sát.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của Wegovy bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, nôn, táo bón, đau bụng (thượng vị), đau đầu, mệt mỏi, khó tiêu, hoa mắt, chướng bụng, ợ hơi, hạ đường huyết trên người bệnh mắc đái tháo đường, đầy hơi và trào ngược dạ dày thực quản.

Wegovy trước đó cũng đã được FDA Hoa Kỳ phê duyệt sử dụng để giảm cân và duy trì kiểm soát cân nặng dài hạn trên một số người bệnh trưởng thành mắc béo phì hoặc thừa cân, hoặc một số nhóm trẻ em béo phì, kết hợp với giảm năng lượng bữa ăn phối hợp với tăng cường hoạt động thể lực.

■ Linezolid và nguy cơ tiêu cơ vân: Cập nhật từ Bộ Y tế Canada

Mục **Cảnh báo và thận trọng, Phản ứng có hại (Phản ứng có hại hậu mãi)** và **Thông tin thuốc cho người bệnh** trong các tờ thông tin sản phẩm lưu hành tại Canada cho dung dịch tiêm, bột pha hỗn dịch và viên nén linezolid đang cập nhật nguy cơ tiêu cơ vân.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Tiêu cơ vân liên quan đến tăng creatinin kinase (CK) đã được ghi nhận khi sử dụng linezolid. Trong một số trường hợp, tiêu cơ vân có thể dẫn đến tổn thương thận cấp tính.
- Cân nhắc thường xuyên theo dõi nồng độ CK ở người bệnh:
 - + Có nguy cơ cao mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân
 - + Người bệnh gần đây hoặc hiện đang sử dụng các loại thuốc có liên quan đến bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân
 - + Người có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của bệnh tiêu cơ vân bao gồm đau cơ, yếu cơ hoặc nước tiểu sẫm màu
- Nếu quan sát thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của bệnh tiêu cơ vân, cần ngừng sử dụng linezolid và điều trị bằng các liệu pháp phù hợp.

Các thuốc hiện đang có trong danh mục thuốc của Bệnh viện Bạch Mai bao gồm: Zyvox, Li-chaunox, Forlen, LSP-Linezolid.

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|---|---|
| EMA | European Medicines Agency | Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu |
| FDA Hoa Kỳ | The United States Food and Drug Administration | Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ |
| INR | International Normalized Ratio | Tỷ số bình thường hoá quốc tế |
| MHRA | Medicines and Healthcare products Regulatory Agency | Cơ quan quản lý Dược phẩm và các sản phẩm y tế Vương quốc Anh |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee | Ủy ban đánh giá nguy cơ về Cảnh giác Dược |

Tài liệu tham khảo

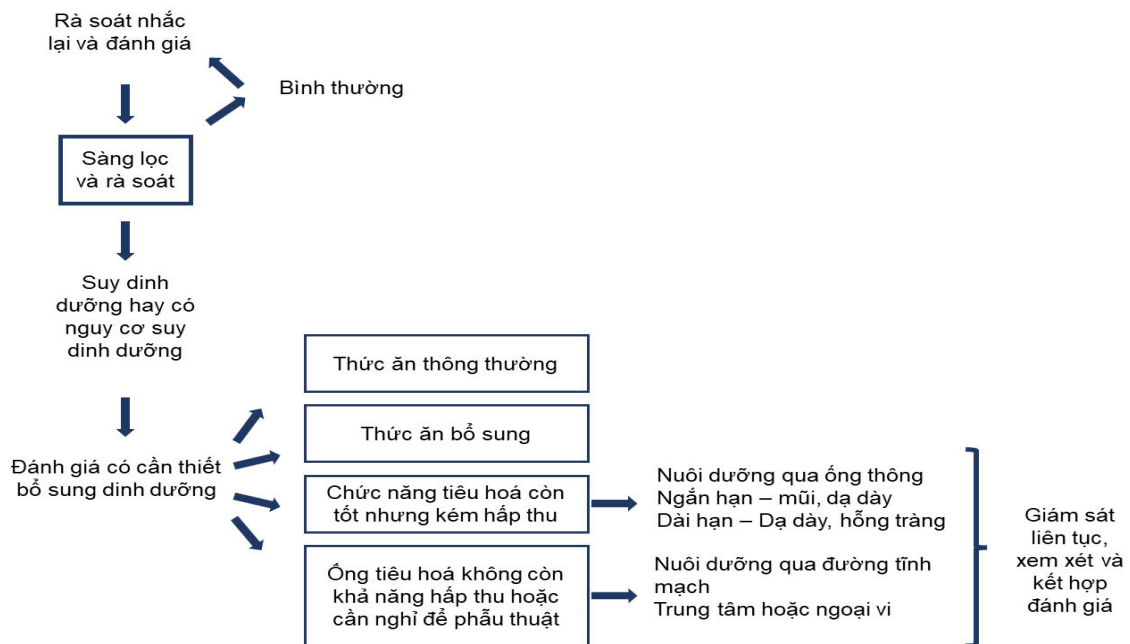
1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolon-antibiotics-must-now-only-be-prescribed-when-other-commonly-recommended-antibiotics-are-inappropriate>
2. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/warfarin-be-alert-to-the-risk-of-drug-interactions-with-tramadol>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>
4. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/june-2024.html#fn8>
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or>

SỬ DỤNG HỢP LÝ DỊCH TRUYỀN DINH DƯỠNG TĨNH MẠCH

Thiếu hụt dinh dưỡng gây ảnh hưởng đến việc cung cấp năng lượng cho cơ thể, là vấn đề nghiêm trọng và thường gặp tại các đơn vị chăm sóc tích cực và các đơn vị lâm sàng khác có điều trị người bệnh nặng, là nguyên nhân dẫn đến việc gia tăng các biến chứng, kéo dài thời gian nằm viện và gây ra tử vong cho người bệnh. Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch hay còn gọi là nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa là phương thức điều trị quan trọng, góp phần cung cấp năng lượng giúp cơ thể người bệnh phục hồi nhanh chóng và tối ưu nhất.

1. Các chỉ định nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch

Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch được chỉ định khi đường tiêu hóa dạ dày - ruột không dung nạp, không còn chức năng đầy đủ, hay không thích hợp để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng cho người bệnh, hoặc trong trường hợp ống tiêu hoá cần được nghỉ ngơi để phẫu thuật. Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch được chỉ định cho nhu cầu dinh dưỡng toàn phần hoặc có thể chỉ hỗ trợ thêm bên cạnh nuôi dưỡng qua ống thông hay hạn chế ăn uống thông thường. Quyết định đường đưa chất dinh dưỡng qua tĩnh mạch cần thông qua một quá trình sàng lọc và đánh giá kỹ lưỡng người bệnh (Hình 1).



Hình 1. Sơ đồ lựa chọn đường nuôi dưỡng cho người bệnh [2]



Các trường hợp có chỉ định nuôi dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch trên người lớn [2]

- Không dung nạp đường nuôi dưỡng qua ống tiêu hoá (ít hơn 7 - 14 ngày).
- Hội chứng ruột ngắn (< 100 cm ruột non và không có đại tràng hay < 50 cm ruột với đại tràng còn nguyên vẹn).
- Tiêu chảy nghiêm trọng, tắc nghẽn đường ruột hay rò ống tiêu hoá.
- Ung thư: phẫu thuật hay xạ trị.
- Viêm tụy cấp cần dinh dưỡng hơn 5 - 7 ngày.
- Suy gan, thận, hô hấp hay bỏng và có chỉ định nuôi dưỡng dài ngày.
- Người bệnh phẫu thuật đường tiêu hoá.
- Chấn thương sọ não, đa chấn thương.

Chỉ định nuôi dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch ở trẻ em [2]

- Suy dinh dưỡng ở trẻ sinh non trong 24 - 48 giờ hay bệnh nhi trong vòng 5 - 7 ngày đầu.
- Hội chứng ruột ngắn, viêm ruột hoại tử, viêm ruột nghiêm trọng, tiêu chảy và nôn ói.
- Bệnh thái ghép hoặc sau điều trị hóa chất.
- Trẻ em phải sử dụng máy tim phổi nhân tạo.
- Suy giảm chức năng gan, thận, phổi hay viêm tụy cấp không thể nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa.

2. Các thành phần dinh dưỡng cơ bản qua đường truyền tĩnh mạch

2.1. Acid amin

Có 21 acid amin cần cho sự tổng hợp protein và quá trình chuyển hoá các chất. Phần lớn các acid amin này có thể được tổng hợp nội sinh, 9 trong số đó là acid amin thiết yếu vì cơ thể con người không thể tự tổng hợp (gồm isoleucin, histidin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan và valin). Arginin là acid amin cơ thể tổng hợp được nhưng có thể không đầy đủ, do đó được xem là acid amin thiết yếu có điều kiện. 8 acid amin còn lại (alanin, asparagin, aspartat, glutamat, glutamin, glycin, prolin và serin) là acid amin không thiết yếu (NEAAs) do được tổng hợp dễ dàng từ các phân tử carbohydrat nội bào và chuyển đổi qua lại lẫn nhau nhanh chóng giữa các acid amin trong nhóm. Thành phần mỗi NEAAs trong hỗn hợp acid amin của dung dịch tiêm truyền không quan trọng bằng tổng lượng acid amin không thiết yếu cung cấp trong đó.

Có 3 NEAAs đặc biệt là cystein, selenocystein và tyrosin. Cystein được tổng hợp từ methionin và tyrosin được tổng hợp từ phenylalanin. Chỉ cần chế độ ăn có đủ lượng methionin hoặc phenylalanin (người bệnh ở trạng thái gần như ổn định về chuyển hóa) sẽ không dẫn đến thiếu hụt cystein hoặc tyrosin do các acid amin này nằm trên con

đường dị hóa bắt buộc của các tiền chất acid amin thiết yếu tương ứng của chúng. Ở trạng thái trao đổi chất ổn định, lượng methionin hấp thụ tương đương với quá trình dị hóa methionin và tổng hợp cystein. Do đó, methionin cung cấp methionin và cả cystein có nguồn gốc từ methionin. Dịch truyền hỗn hợp acid amin đều thiếu cystein (acid amin này không ổn định trong dung dịch) mặc dù có sản phẩm có chứa N-acetylcystein. Bên cạnh đó, hoạt tính của cystathionase, enzyme chuyển hoá methionin không hạn chế, bị giảm ở trẻ sơ sinh. Kết hợp với một số bằng chứng lâm sàng gián tiếp, trong đó có tăng cystathionin máu, cho thấy cystein có thể trở thành một acid amin thiết yếu ở trẻ sinh non. Nồng độ của tyrosin trong hỗn hợp acid amin bị hạn chế do khả năng hòa tan kém. Thay vào đó, dung dịch acid amin truyền tĩnh mạch có thể bổ sung dẫn xuất tyrosin tan trong nước, N-acetyltirosine (NAT). Tuy nhiên, tình trạng thiếu hụt tyrosin dường như khó xảy ra vì trong điều kiện cung cấp đủ phenylalanin, người bệnh ở trạng thái cân bằng nitơ âm hay trung hòa và việc chuyển đổi phenylalanin thành tyrosin không bị cản trở, phenylalanin hoàn toàn có thể đáp ứng được nhu cầu tyrosin của cơ thể.

Với người lớn, dung dịch truyền tĩnh mạch được quy định chung dựa trên lượng nitơ cung cấp, thường là phác đồ 9 g, 11 g, 14 g hay 18 g nitơ. Năng lượng được cung cấp đầy đủ trên người bệnh người lớn khi đạt cân bằng nitơ xấp xỉ 0,2 g nitrogen/kg/ngày. Cần lưu ý thận trọng với người bệnh thừa cân, béo phì.

Lượng nitơ mất đi sẽ được xác định dựa trên thu thập mẫu nước tiểu trong 24 giờ, giả sử rằng tất cả nước tiểu được thu thập và lượng ure hay thể tích xuất ra không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận suy giảm. Tuy nhiên, lượng nitơ thực tế mất đi còn bao gồm trong nước tiểu, mồ hôi, phân, da và vết thương. Đánh giá cân bằng nitơ có thể chỉ ra tình trạng chuyển hoá của người bệnh, cân bằng dương trong tổng hợp protein và cân bằng âm trong dị hoá protein. Urê nước tiểu chứa khoảng 80% nitơ. Hệ số chuyển đổi protein thành nitơ được chấp nhận ở đa số nghiên cứu là 1 g nitơ = 6,25 g protein. Dung dịch acid amin ưu trương so với máu và không được truyền đơn độc vào tuần hoàn ngoại vi.

Các dung dịch amino acid dùng cho người bệnh suy gan và suy thận: người bệnh có rối loạn chức năng thận và chức năng gan có những thay đổi về amino acid đồ so với người bình thường, do đó, cần sử dụng những dung dịch amino acid có thành phần được điều biến phù hợp với những thay đổi này. Một số chế phẩm acid amin dành cho bệnh lý gan như Aminoplasma Hepa, Aminosteril N-Hepa, Morihepamin...; dung dịch amino acid cho người bệnh suy thận như Kidmin, Nephrosteril...



Trên thị trường, một sản phẩm amino acid được thiết kế chuyên biệt cho trẻ sơ sinh (VD như Valminolact). Thành phần chứa 18 amino acid thiết yếu và không thiết yếu cần cho sự tổng hợp protein, đặc biệt có taurin, thành phần này dựa trên công thức của sữa mẹ. Thành phần một số loại dung dịch acid amin thường dùng trên lâm sàng được trình bày trong *Bảng 1*.

2.2. Nhũ tương lipid

Nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch (IVLEs) được coi là một nguồn năng lượng cung cấp các axit béo thiết yếu như axit linoleic và α -linoleic. Mỗi g lipid cung cấp khoảng 10 kcal năng lượng, trở thành nguồn năng lượng dồi dào và do nhũ tương có tính đẳng trương với máu nên có thể đưa trực tiếp vào tĩnh mạch ngoại vi. Thông thường, người bệnh được truyền khoảng 2,5 g lipid/kg/ngày. Trong một số trường hợp được cho phép trên lâm sàng có thể truyền đến 50 g hay 100 g.

Lipid trong cơ thể bao gồm triglycerids (TGs), sterol và phospholipid. TGs tạo thành từ phân tử glycerol kết hợp với 3 axit béo (FAs) đã được este hóa. Nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch là một dạng nhũ dịch dầu trong nước được bào chế để có được các đặc tính tương tự chylomicron tự nhiên, tuy nhiên là dạng bào chế không ổn định, công thức bào chế có thể có sự thay đổi thay đổi vật lý theo thời gian.

FAs là thành phần quan trọng của nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch và được phân loại dựa trên một số đặc điểm bao gồm độ dài chuỗi carbon, mức độ không bão hòa và vị trí của liên kết đôi đầu tiên. Axit béo chuỗi ngắn (SCFAs) có 2 - 4 carbon, axit béo chuỗi trung bình (MCFAs) có 6 - 12 carbon, trong khi axit béo chuỗi dài (LCFAs) có lớn hơn hoặc bằng 14 carbon. FAs bão hòa không có liên kết đôi, FAs không bão hòa đơn (MUFAs) có một liên kết đôi và FAs không bão hòa đa (PUFAs) có hai liên kết đôi hoặc nhiều liên kết đôi. Vị trí của liên kết đôi đầu tiên, tính từ vị trí methyl cuối cùng của phân tử, được gọi là ω carbon. Axit béo có liên kết đôi đầu tiên xuất hiện ở vị trí carbon thứ 9 được gọi là ω -9 FAs. Trái lại, nếu liên kết đôi đầu tiên xuất hiện ở vị trí carbon thứ 6 được gọi là ω -6 FAs và FAs được gọi là ω -3 nếu liên kết đôi xảy ra ở nguyên tử carbon thứ 3. Chất béo bão hòa có thể được phân loại thành chất béo chuỗi ngắn, chuỗi trung bình và chuỗi dài, trong khi chất béo không bão hòa đơn và không bão hòa đa đều là chất béo chuỗi dài.

Chất béo sử dụng qua truyền tĩnh mạch sẽ đi qua lòng ruột và không bị phân hủy bởi enzym lipase của tuyến tụy, được nhũ hóa bởi dịch mật và được kết hợp thành chylomicron tương tự chất béo được cung cấp qua chế độ ăn hàng ngày. Vì vậy, nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch cần được thiết kế

để có thể truyền vào môi trường sinh lý ưa nước. Nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch có cấu trúc tương tự chylomicron, sử dụng chất nhũ hóa phospholipid, lõi là phân tử TGs. Bên cạnh chất nhũ hóa phospholipid, natri oleat được bổ sung vào như một chất ổn định và glycerin đóng vai trò là chất thẩm thấu. Lõi TGs của nhũ dịch lipid cùng với chất nhũ hóa phospholipid đóng vai trò quan trọng cung cấp calo phi protein và chất béo thiết yếu cho người bệnh. TGs được cung cấp từ nhiều nguồn khác nhau như dầu đậu nành (SO), dầu ô liu (OO), dầu hoa rum (safflower oils), dầu dừa (CO, chứa chủ yếu là TGs chuỗi trung bình nên đôi khi được viết tắt là MCTs) và dầu cá (FO). Các nguồn TG khác nhau về hàm lượng axit béo, nguy cơ thiếu hụt các axit béo thiết yếu, thành phần phytosterol và alpha-tocopherol. Phytosterol là sterol có nguồn gốc từ thực vật và có cấu trúc giống cholesterol tuy nhiên không chuyển hoá được trong cơ thể người. Alpha-tocopherol đóng vai trò như chất chống oxy hoá để loại bỏ các gốc tự do trong quá trình peroxid hoá lipid từ đó ngăn ngừa sự hình thành lipid oxy hoá có hại.

Trong giai đoạn 1920 - 1960, các nhà khoa học Hoa Kỳ và Nhật Bản đã phát triển và thử nghiệm hàng trăm loại nhũ tương lipid có thành phần khác nhau. Những nghiên cứu này đã thúc đẩy phát triển loại nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch đầu tiên tại Hoa Kỳ. Tuy nhiên những biến chứng nghiêm trọng và phức tạp phát sinh trong việc lựa chọn chất nhũ hoá dẫn đến sản phẩm này bị rút khỏi thị trường, đồng thời nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch cũng không được khuyến khích sử dụng tại Hoa Kỳ. Sử dụng phospholipid từ trứng làm chất nhũ hoá, năm 1961, Intralipid - một loại nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch không có độc tính đầu tiên đã được giới thiệu. Sản phẩm này sau đó được sử dụng ở Anh, Pháp và các nước Bắc Âu, tuy nhiên vẫn không được sử dụng tại Hoa Kỳ. Chỉ sau khi các nghiên cứu sử dụng Liposyn - nhũ tương lipid 10% với nguồn nguyên liệu từ dầu hoa rum, việc sử dụng nhũ tương lipid trong phác đồ nuôi dưỡng đường tĩnh mạch mới được phổ biến trên thực hành lâm sàng tại Hoa Kỳ. Công thức nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch đã được phân loại theo các thể hệ dựa trên hướng dẫn của Hiệp hội Dinh dưỡng tĩnh mạch và tiêu hoá Hoa Kỳ. Các thể hệ được xác định dựa trên dẫn xuất FAs và tùy theo phản ứng viêm có thể xuất hiện khi truyền lipid. Các sản phẩm thể hệ thứ nhất thường gây viêm trong khi các sản phẩm thể hệ thứ hai và thứ ba có tính chất trung tính, ngược lại các sản phẩm thể hệ thứ tư có tác dụng chống viêm.

- Nhũ dịch lipid thể hệ 1:

Đây là các sản phẩm nhũ dịch lipid đầu tiên được phê duyệt, với thành phần là 100% tinh dầu từ đậu nành, có tỷ số ω -6 : ω -3 là 7 : 1. Các biệt

Bảng 1. Thành phần một số loại dung dịch acid amin thường dùng trên lâm sàng

| Tên thuốc | Amino-plasmal® B, Braun 5% E (250 mL) | Amino-plasmal® B, Braun 10% E (250 mL) | Amino-plasmal Hepa 10% (500 mL) | Amiparen 5% (200 mL) | Aminos-teril N-Hepa 8% (500 mL) | Aminos-teril 10% (500 mL) | Amiparen 10% (500 mL) | Kidmin (200 mL) | Mori-hepamin (200 mL) | Ne-phrosteril (250 mL) | Vamino-lact (100 mL) |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------|
| <i>Hàm lượng amino acid (g hoặc mg) trong 100g amino acid toàn phần</i> | | | | | | | | | | | |
| Acid amin thiết yếu (EAAs) | | | | | | | | | | | |
| Valin | 0,775 g | 1,55 g | 5,3 g | 0,8 g | 10,08 g | 2,4 g | 1,6 g | 2 g | 1,780 g | 1,55 g | 360 mg |
| Lysin | 0,8575 g (Lysine HCl) | 1,7125 g (Lysine HCl) | 3,755 g | 1,05 g | 6,88g | 3,5 g (Lysine HCl) | 2,1 g | 1,01 g | 0,790 g (L-Lysine acetate) | 1,775 g | 560 mg (Lysin monohydrat) |
| Histidin | 0,375 g | 0,75 g | 2,35 g | 0,5 g | 2,80 g | 2,6 g (Histidin HCl) | 1 g | 0,7 g | 0,620 g | 1,075 g | 210 mg |
| Isoleucin | 0,625 g | 1,25 g | 4,4 g | 0,8 g | 10,40 g | 2,55 g | 1,6 g | 1,8 g | 1,840 g | 1,275 g | 310 mg |
| Leucin | 1,1125 g | 2,225 g | 6,8 g | 1,4 g | 13,09 g | 4,45 g | 2,8 g | 2,8 g | 1,890 g | 2,575 g | 700 mg |
| Phenylalanin | 0,5875 g | 1,175 g | 0,8 g | 0,7 g | 0,88 g | 2,55 g | 1,4 g | 1 g | 0,060 g | 0,95 g | 270 mg |
| Threonin | 0,525 g | 1,05 g | 2,3 g | 0,57 g | 4,40 g | 2,05 g | 1,14 g | 0,7 g | 0,428 g | 1,20 g | 360 mg |
| Methionin | 0,55 g | 1,10 g | 0,6 g | 0,39 g | 1,10 g | 1,9 g | 0,78 g | 0,6 g | 0,088 g | 0,70 g | 130 mg |
| Tryptophan | 0,20 g | 0,40 g | 0,75 g | 0,2 g | 0,70 g | 0,9 g | 0,4 g | 0,5 g | 0,140 g | 0,475 g | 140 mg |
| EAAs (%) | 49 | 45 | 54 | 61 | 63 | 45 | 63 | 78 | 50 | 66 | 47 |
| Acid amin không thiết yếu (NEAAs) | | | | | | | | | | | |
| Alanin | 1,3125 g | 2,625 g | 4,15 g | 0,8 g | 4,64 g | 6,85 g | 1,6 g | 0,5 g | 1,680 g | 1,575 g | 630 mg |
| Glycin | 1,50 g | 3,00 g | 3,15 g | 0,59 g | 5,82 g | 3,95 g | 1,18 g | - | 1,080 g | 0,80 g | 210 mg |

| Tên thuốc | Amino-plasmasl® B, Braun 5% E (250 mL) | Amino-plasmasl® B, Braun 10% E (250 mL) | Amino-plasmasl Hepa 10% (500 mL) | Amiparen 5% (200 mL) | Aminos-teril N-He-pa 8% (500 mL) | Aminos-teril 10% (500 mL) | Amiparen 10% (500 mL) | Kidmin (200 mL) | Mori-hepamin (200 mL) | Ne-phrosteril (250 mL) | Vamino-lact (100 mL) |
|------------------|--|---|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Arginin | 1,4375 g | 2,875 g | 4,4 g | 1,05 g | 10,72 g | 4,6 g (Arginin HCl) | 2,1 g | 0,9 g | 3,074 g | 1,225 g | 410 mg |
| Prolin | 0,6875 g | 1,375 g | 3,55 g | 0,5 g | 5,73 g | 4,45g | 1 g | 0,6 g | 1,060 g | 1,075 g | 560 mg |
| Axit glutamic | 0,90 g | 1,80 g | 2,85 g | 0,1 g | - | 2,3g | 0,2 g | 0,2 g | - | - | 710 mg |
| Serin | 0,2875 g | 0,575 g | 1,85 g | 0,3 g | 2,24 g | 1,2 g | 0,6 g | 0,6 g | 0,520 g | 1,125 g | 380 mg |
| Axit aspartic | 0,70 g | 1,40 g | 1,25 g | 0,1 g | - | 0,65 g | 0,2 g | 0,2 g | 0,040 g | - | 410 mg |
| Tyrosin | 0,10 g | 0,10 g | 0,35 g (N-Acetyltyrosine) | 0,05 g | - | 0,15 g | 0,1 g | 0,1 g | 0,080 g | - | 50 mg |
| Taurin | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 30 mg |
| Cysteine | - | - | 0,295 g (Acetylcystein) | 0,1 g | 0,52 g | 0,34 g (L-cystein HCl) | 0,2 g | 0,2 g | 0,050 g | 0,0925 g | 100 mg |
| Asparagine | - | - | 0,24 g (Asparagine, H ₂ O) | - | - | 1,86 g (Asparagine, H ₂ O) | - | - | - | - | - |
| Ornithine | - | - | 0,65 g (Ornithine HCl) | - | - | 1,6 g | - | - | - | - | - |
| NEAAs (%) | 51 | 55 | 46 | 39 | 37 | 55 | 37 | 22 | 50 | 34 | 53 |



được thường được sử dụng là Intralipid, Lipovenoes, Lipofundin-N... Đây là các nhũ dịch chứa hàm lượng cao axit béo ω -6 và phytosterol, do đó, có đặc tính gây viêm cao nhất trong các thể hệ nhũ dịch lipid. Ở một số nước, nhũ dịch có thành phần 100% từ dầu đậu nành không được khuyến cáo là nhũ dịch ưu tiên lựa chọn ở người bệnh bệnh nặng.

- Nhũ dịch lipid thể hệ 2:

Năm 1984, IVLEs thể hệ thứ hai đã được phê duyệt tại châu Âu bao gồm hỗn hợp 50 : 50 của SO và chất béo trung tính chuỗi trung bình (MCTs) trong bối cảnh giả thuyết về các biến cố bất lợi của SO (rối loạn chức năng hệ thống lưới nội mô bị khuếch đại, đáp ứng viêm toàn thân ở người bệnh nặng và rối loạn chức năng gan ở trẻ sơ sinh hay ở các nhóm người bệnh khác cần điều trị nuôi dưỡng tĩnh mạch dài hạn) có thể liên quan đến hàm lượng FAs ω -6 cao. Các sản phẩm thể hệ 2 là hỗn hợp 50/50 của dầu đậu nành (SO) và MCTs chiết xuất từ dầu dừa. Các nhũ dịch thể hệ 2 chứa ít axit béo ω -6 và phytosterol hơn so với nhũ dịch thể hệ 1 do chỉ thay thế một phần dầu đậu nành bằng MCTs, tỷ

số ω -6 : ω -3 của nhũ dịch thể hệ 2 tương tự thể hệ 1, tức là 7 : 1.

- Nhũ dịch lipid thể hệ 3:

IVLEs thể hệ thứ ba được giới thiệu vào năm 1990 bao gồm 20% đậu nành và 80% dầu ô liu. Các sản phẩm thể hệ 3 là hỗn hợp của dầu oliu (OO) với dầu đậu nành theo tỷ lệ SO : OO là 20 : 80, có tỷ số ω -6 : ω -3 là 9 : 1. Thay thế dầu đậu nành bằng dầu oliu trong công thức đã giúp làm giảm nhiều hơn hàm lượng axit béo ω -6 so với thể hệ 1 và thể 2. Do đó, dù có tỷ số ω -6 : ω -3 là 9 : 1, các nhũ dịch lipid thể hệ 3 vẫn được coi là có đặc tính gây viêm “trung tính” (neutral), ít hơn so với các thể hệ trước.

- Nhũ dịch lipid thể hệ 4:

Cuối thập niên 1990, IVLEs dựa trên dầu cá (FO) giàu ω -3 đã cho ra đời IVLEs thể hệ thứ tư. Các sản phẩm thể hệ 4 chứa dầu cá (FO), đơn độc hoặc phối hợp với các loại dầu của các thể hệ trước. Trong thể hệ 4 này có 2 nhóm: nhóm chứa 100% dầu cá và nhóm chứa dầu cá phối hợp với các loại dầu khác.

Bảng 2. Một số loại nhũ dịch lipid dùng trên lâm sàng

| Tên sản phẩm | Nhà sản xuất | Nguồn lipid | Lin-oleic (%) | α -Lin-oleic (%) | EPA | DHA | Tỷ lệ ω -6 : ω -3 | α -To-copherol (mg/L) | Phytosterols (mcg/L) |
|-----------------------------|----------------|---|---------------|-------------------------|-----|-----|---------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Lipofundin MCT/LCT 10%, 20% | B.Braun | 50% dầu đậu nành, 50% MCT | 27 | 4 | NA | NA | 7 : 1 | 85 ± 20 | 278,14 ± 5,09 |
| Clinoleic 20% | Baxter | 20% dầu đậu nành, 80% dầu oliu | 18,5 | 0,2 | NA | NA | 9 : 1 | 32 | 274,38 ± 2,60 |
| Smoflipid | Fresenius Kabi | 30% dầu đậu nành, 30% MCT, 25% dầu oliu, 15% dầu cá | 21,4 | 2,5 | 3 | 2 | 2,5 : 1 | 200 | 178,54 ± 9,56 |
| Lipovenoes | Fresenius Kabi | 100% dầu đậu nành | 54 | 8 | NA | NA | 7 : 1 | NA | NA |
| Lipovenoes 10% PLR | Fresenius Kabi | 100% dầu đậu nành | 54 | 8 | NA | NA | 7 : 1 | NA | NA |
| Lipovenoes MCT | Fresenius Kabi | 50% dầu đậu nành, 50% MCT | 25,9 | 3,9 | NA | NA | 7 : 1 | NA | NA |

DHA: axit docosahexaenoic, EPA: axit eicosapentaenoic, N/A: không có thông tin

2.3. Đường (glucose)

Glucose là đại diện cho nguồn dinh dưỡng carbohydrate. 1 g glucose cung cấp 4 kcal. Glucose 5% được coi là đẳng trương với máu, các nồng độ cao hơn gây viêm tĩnh mạch nếu đưa trực tiếp qua đường tĩnh mạch ngoại vi, vì vậy cần đưa qua đường tĩnh mạch trung tâm hoặc pha truyền với

dung môi thích hợp để giảm tính ưu trương. Tốc độ truyền glucose khoảng 2 - 4 mg/kg/phút. Nhu cầu glucose cơ bản là 2 mg/kg/phút mỗi ngày (tương đương 200 g hay 800 kcal) cho một người trưởng thành cân nặng 70 kg, còn mức 4 mg/kg/ngày được coi là tỷ lệ tối ưu sinh lý.

Bảng 3. Thành phần năng lượng và độ thẩm thấu của các dung dịch glucose

| Nồng độ (kl/tt) | Năng lượng cung cấp (kcal/L) | Áp suất thẩm thấu (mOsmol/L) |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 5% | 200 | 278 |
| 10% | 400 | 555 |
| 20% | 800 | 1110 |
| 50% | 2000 | 2775 |
| 70% | 2800 | 3885 |

2.4. Dịch truyền hỗn hợp

Dịch truyền hỗn hợp có công thức cung cấp dinh dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch hoàn chỉnh bao gồm glucose, acid amin, lipid và có thể có các khoáng chất. Các thành phần này được trộn lẫn trong 1 túi trước khi sử dụng. Chế phẩm hỗn hợp ra đời đã mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh và công tác điều trị như giảm nguy cơ nhiễm khuẩn do tiêm truyền, phù hợp với người bệnh cần hạn chế dịch, tiết kiệm chi phí và thời gian và có sự cân bằng sinh lý giữa các dưỡng chất. Bên cạnh đó, các chế phẩm này cũng có một số hạn chế trong việc quan sát các chất lắng cặn, có khả năng giảm độ ổn định và khả năng tương thích với các thuốc khác được sử dụng cho người bệnh dùng đường tĩnh mạch.

Bảng 4. Các chế phẩm túi 2 ngăn, 3 ngăn thường dùng trên lâm sàng

| | Aminomix Peripheral | Kabiven Peripheral | MG-TAN | Nutriflex Peri | Nutriflex Lipid peri | Smofkabiven Peripheral | Olimel N9E | Periolimel N4E |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--|-------------------|
| | Túi 2 ngăn | Túi 3 ngăn | Túi 3 ngăn | Túi 2 ngăn | Túi 3 ngăn | Túi 3 ngăn | Túi 3 ngăn | Túi 3 ngăn |
| Thể tích (mL) | 1000 | 1440 | 100 | 1000 | 1250 | 1206 | 1000 | 1000 |
| Amino acid (g) | 35,05 | 34 | 2,41 | 40 | 40 | 38 | 56,9 | 25,3 |
| Lipid (g) | 0 | 51 | 3,54 | 0 | 50 | 34 | 40 | 30 |
| Carbohydrat (g) | 63 (Glucose monohydrat) | 97 (Glucose monohydrat) | 7,44 (Glucose monohydrat) | 88 (Glucose monohydrat) | 80 (Glucose khan) | 85 (Glucose monohydrat) | 110 (Glucose khan) | 75 (Glucose khan) |
| Năng lượng (kcal) | 390 | 1000 | 220 | 480 | 955 | 800 | 1070 | 700 |
| Dạng bào chế | Dung dịch | Nhũ tương | Nhũ tương | Dung dịch | Nhũ tương | Nhũ tương | Nhũ dịch | Nhũ dịch |
| Đường dùng | Truyền tĩnh mạch | Truyền tĩnh mạch | Tiêm truyền tĩnh mạch | Truyền tĩnh mạch | Truyền tĩnh mạch | Truyền tĩnh mạch | Chỉ truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm | Truyền tĩnh mạch |

2.5. Vi chất dinh dưỡng

Trong nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, chất điện giải được thêm vào tùy theo nhu cầu dự kiến của người bệnh, đáp ứng chuyển hóa đối với điều trị và khuyến cáo về mức độ thụ hàng ngày của cơ thể. Chất điện giải có thể mất đi qua các vết thương, đường tiêu hoá, dẫn lưu sau phẫu thuật, sốt (mất qua mồ hôi), nôn mửa và tiêu chảy và cần được bù lại bằng dịch truyền nuôi dưỡng tĩnh mạch hoặc các dịch truyền tĩnh mạch khác. Nhu cầu chất

điện giải trong chế độ dinh dưỡng qua truyền tĩnh mạch hàng ngày như sau:

- Natri (1 - 1,5 mmol/kg)
- Kali (1 - 1,5 mmol/kg)
- Canxi (0,1 - 0,15 mmol/kg)
- Maginesi (0,1 - 0,2 mmol/kg)
- Phosphat (0,5 - 0,7 mmol/kg)

Vitamins và các nguyên tố vi lượng thường được thêm vào thông qua các chế phẩm tổng hợp

gồm cả vitamin và các nguyên tố vi lượng, để đáp ứng nhu cầu hàng ngày của người bệnh. **Bảng 5** khuyến cáo hàm lượng vitamins cần cung cấp qua dịch truyền tĩnh mạch theo khuyến cáo của cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ). Người bệnh nuôi dưỡng tĩnh mạch trong thời gian ngắn hiếm khi cần bổ sung vitamin K, trong khi đó những người bệnh nuôi dưỡng tĩnh mạch dài ngày (từ vài tuần đến vài tháng) cần bổ sung 2 - 4 mg/tuần vitamin này.

Bảng 5. Khuyến cáo lượng vitamin đường tĩnh mạch hàng ngày

| Vitamin | FDA/AMA/NAG* Khuyến cáo lượng/ngày |
|------------------------------|---------------------------------------|
| Thiamin (Vitamin B1) | 6 mg |
| Riboflavin (Vitamin B2) | 3.6 mg |
| Pyridoxine (Vitamin B6) | 6 mg |
| Cyanocobalamin (Vitamin B12) | 5 mcg |
| Niacin | 40 mg |
| Axit folic | 600 mcg |
| Axit pantothenic | 15 mg |
| Biotin | 60 mcg |
| Axit ascorbic (Vitamin C) | 200 mg |
| Vitamin A | 3300 đơn vị |
| Vitamin D | 5 mg |
| Vitamin E | 10 đơn vị |
| Vitamin K | 150 mcg |

* Nhóm cố vấn quốc gia về tiêu chuẩn và hướng dẫn thực hành cho nuôi dưỡng tĩnh mạch thuộc ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Hiệp hội Dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch và đường tiêu hóa Hoa Kỳ)

Nguyên tố vi lượng thường được duy trì ở nồng độ mô tương đối ổn định và chiếm ở mức nhỏ hơn 1mg/kg trọng lượng cơ thể. 10 nguyên tố vi lượng thiết yếu hiện được biết đến bao gồm: sắt, đồng,

kẽm, flor, mangan, iod, coban, selen molybden và crôm. Các nguyên tố vi lượng có vai trò rất quan trọng, thiếu hụt dẫn đến các rối loạn bệnh lý do đó cần được bổ sung sớm cho người bệnh. Hàm lượng các nguyên tố vi lượng được liệt kê trong **Bảng 6**. Một số khuyến cáo quan ngại về liều lượng mangan có thể vượt quá nhu cầu ở các người bệnh phải nuôi dưỡng tĩnh mạch kéo dài. Do đó, yêu cầu giám sát định kỳ để đảm bảo nồng độ mangan trong máu toàn phần ở giới hạn an toàn cho người bệnh nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

Bảng 6. Khuyến cáo một số khoáng chất vi lượng đường tĩnh mạch hàng ngày cho người lớn

| Nguyên tố vi lượng | Hàm lượng |
|--------------------|---------------|
| Crom | 10 - 15 mcg |
| Đồng | 0,3 - 0,5 mg |
| Mangan | 60 - 100 mcg |
| Selen | 20 - 60 mcg |
| Kẽm | 2,5 - 5,0 mcg |

3. Kết luận

Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch là một can thiệp điều trị chuyên khoa giúp tối ưu hóa tình trạng dinh dưỡng ở những người bệnh nằm viện. Lựa chọn các dung dịch truyền tĩnh mạch với thành phần, công thức phù hợp, đảm bảo kỹ thuật tiêm truyền vô khuẩn sẽ giúp hạn chế các biến chứng nguy hiểm, tiết kiệm chi phí, mang lại nhiều lợi ích to lớn cho người bệnh. Quản lý dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch sẽ thực sự hiệu quả thông qua việc phối hợp đa ngành giữa bác sĩ điều trị, dược sĩ, chuyên gia dinh dưỡng và điều dưỡng chăm sóc người bệnh.

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|---|--|
| ASPEN | American Society for Parenteral and Enteral Nutrition | Hiệp hội Dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch và đường tiêu hóa Hoa Kỳ |
| CO | Coconut Oil | Dầu dừa |
| FAs | Fatty Acids | Axit béo |

| Tên viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|--------------|--|---|
| FDA Hoa Kỳ | The United States Food and Drug Administration | Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ |
| FO | Fish oil | Dầu cá |
| IVLEs | IntraVenous Lipid Emulsions | Nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch |
| LCFAs | Long Change Fat Acids | Axit béo chuỗi dài |
| MCFAs | Medium Change Fat Acids | Axit béo chuỗi trung bình |
| MCTs | Medium Chain Triglycerides | Chất béo trung tính chuỗi trung bình |

| Tên viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|--------------|--------------------------------|----------------------------|
| MUFAs | MonoUnsaturated Fatty Acids | Axit béo không bão hòa đơn |
| NEAAs | Non-Essential free Amino Acids | Acid amin không thiết yếu |
| OO | Olive Oil | Dầu ô liu |
| PUFAs | PolyUnsaturated Fatty Acids | Axit béo không bão hòa đa |
| SCFAs | Short Change Fat Acids | Axit béo chuỗi ngắn |
| SO | Soyabean oil | Dầu đậu nành |

Tài liệu tham khảo

1. Từ thông tin kê toa của sản phẩm
2. Roger w. and Catherine w.. Parenteral nutrition. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Churchill Livingstone, 2012, 5th edition; 96-115.
3. Joanne Louise Price, *The Hitchhiker's Guide to Parenteral Nutrition Management for Adult*, Nutrition issues in gastroenterology, 2006, 46-68.
4. Maitreyi Raman, Abdulelah Almutairdi, Leanne Mulesa, Cathy Alberda, Colleen Beattie and Leah Gramlich, *Parenteral Nutrition and Lipids*, 2017 Apr; 9(4): 388.
5. Manpreet S Mundi, Bradley R Salonen, Sara Bonnes, *Home Parenteral Nutrition: Fat Emulsions and Potential Complications*, *Nutr Clin Pract*. 2016 Oct;31(5):629-41.
6. R. Iacone , C. Scanzano, L. Santarpia , I. Cioffi , F. Contaldo , F. Pasanisi, *Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids*, *Nutrients*, 2020, No 3, p. 772.7.
7. David Berlana, Miguel Montoro, Academic Editor, Alberto Lue, Academic Editor, and Roland N. Dickerson, *Parenteral Nutrition Overview Nutrients*. 2022 Nov; 14(21): 4480.
8. Mirtallo, J.M.; Ayers, P.; Boullata, J.; Gura, K.M.; Plogsted, S.; Anderson, C.R. ASPEN Lipid Injectable Emulsion Safety Recommendations, Part 1: Background and Adult Considerations. *Nutr. Clin. Pract.* 2020, 35, 769-782.

ƯỚC TÍNH CHỨC NĂNG THẬN ĐỂ HIỆU CHỈNH LIỀU THUỐC TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

1. Tổng quan

Sử dụng thuốc hiệu quả và an toàn là vấn đề được quan tâm hàng đầu trong thực hành lâm sàng. Thận là cơ quan thực hiện quá trình thải trừ của nhiều thuốc. Đánh giá chính xác được chức năng thận là cần thiết để lựa chọn thuốc cũng như chế độ liều phù hợp. Phương pháp tốt nhất để đánh giá chức năng thận là tính mức lọc cầu thận (GFR).

Tuy nhiên, GFR không thể đo trực tiếp trong thực hành lâm sàng [1], do đó các phương pháp cho phép ước tính GFR đã được phát triển và áp dụng, trong đó nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) được ứng dụng rộng rãi thông qua các công thức: CG (Cockcroft-Gault), MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease 4-variable) và CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Bảng 1. Các công thức CG, MDRD-4, CKD-EPI (cập nhật 2021) theo National Kidney Foundation

| Tên công thức | Phương trình |
|-----------------|---|
| Cockcroft-Gault | $CrCL = \frac{(140 - \text{tuổi}) * \text{cân nặng}}{72 * SCr} * 0,85$ (nếu là nữ) |
| MDRD-4 | $eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2) = 175 * SCr^{-1,154} * \text{tuổi}^{-0,203} * 0,742$ (nếu là nữ) $* 1,212$ (nếu là người da đen) |
| CKD-EPI (2021) | $eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2) = 142 * \min\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^{-1,120} * 0,9938^{\text{tuổi}} * 1,012$ (nếu là nữ) Trong đó: SCr: nồng độ creatinin huyết thanh; $\kappa = 0,7$ (nữ) hoặc $0,9$ (nam); $\alpha = -0,241$ (nữ) hoặc $-0,302$ (nam); min hoặc max lần lượt là giá trị nhỏ hơn hoặc lớn hơn của SCr/κ so với 1 |

Đơn vị tính: tuổi (năm); Scr (mg/dL); cân nặng (kg)

Điểm khác biệt mấu chốt giữa các công thức CG, MDRD-4 và CKD-EPI là trong khi CG ước tính GFR thông qua độ thanh thải creatinin (CrCL), thì MDRD-4 và CKD-EPI được thiết kế ban đầu để ước tính trực tiếp GFR (eGFR) nhằm mục đích đánh giá phân tầng mức độ suy thận. Mặc dù MDRD-4 ước tính chức năng thận chính xác hơn so với CG trên người bệnh suy thận (Bảng 2) [2, 3], nhưng hiện nay trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng và các khuyến cáo hiệu chỉnh liều chủ yếu đang dựa trên công thức CG. Do đó, một số nghiên cứu đã được thực hiện cho thấy sự không tương đồng giữa kết quả eGFR so với CrCL trong lựa chọn thuốc (chỉ định hoặc chống chỉ định) và hiệu chỉnh liều thuốc (tăng liều hoặc giảm liều), trong đó có các nhóm thuốc quan trọng trên lâm sàng bao gồm: kháng

sinh, thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC), thuốc điều trị ung thư.

Một số hạn chế của xét nghiệm creatinin đã được biết đến như: là marker sinh học nội sinh; được lọc qua cầu thận và tái hấp thu tại ống thận; nồng độ creatinin huyết thanh chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài thận và tại thận [4]. Do đó, trong số các marker mới đánh giá chức năng thận đang được nghiên cứu, cystatin C đã được KDIGO khuyến cáo giúp đánh giá chức năng thận trên người bệnh có bệnh cảnh đặc biệt mà việc sử dụng đơn độc SCr có thể cho kết quả không chính xác [5].

Bài viết này cung cấp thông tin về một số đặc điểm của các công thức tính eGFR và việc ứng dụng các công thức này trong việc hiệu chỉnh liều thuốc của một số nhóm thuốc quan trọng.

Bảng 2. So sánh một số công thức ước tính chức năng thận sử dụng trên lâm sàng [3]

| Công thức | Kết quả | Quản thể nghiên cứu xây dựng công thức | Đặc điểm chức năng thận | Ưu điểm | Hạn chế |
|-----------|-----------------|---|----------------------------|--|---|
| CG (1976) | eCrCL (mL/phút) | N = 236 Tuổi trung bình 53 (24% trên 70 tuổi) 96% nam giới là cựu quân nhân | CrCL trung bình 78 mL/phút | Thuận tiện sử dụng Được áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để đưa ra khuyến cáo chế độ liều Là công thức chính để hiệu chỉnh liều dùng của thuốc trong các khuyến cáo trên thế giới | Ước tính độ thanh thải creatinin đại diện cho GFR. Độ tương quan giữa eCrCL và mCrCL: $R^2 = 0,69$. Sử dụng phương pháp thu thập nước tiểu trong 24 giờ làm chuẩn. Ước tính thấp hơn trên người bệnh suy thận nặng. Kém chính xác trên người bệnh lớn tuổi hoặc cân nặng đặc biệt (béo phì hoặc nhẹ cân). Sử dụng hệ số 0,85 ngoại suy theo kinh nghiệm trên người bệnh nữ giới |

| Công thức | Kết quả | Quản thể nghiên cứu xây dựng công thức | Đặc điểm chức năng thận | Ưu điểm | Hạn chế |
|-----------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|
| MDRD-4 (2006) | eGFR (mL/phút/1,73 m ²) | N = 1628 Tuổi trung bình 50,6. Nam giới 60% 88% người da trắng 6% mắc đái tháo đường Tất cả người bệnh đều mắc CKD | GFR trung bình 39,8 mL/phút/1,73m ² Ít người bệnh có GFR lớn hơn 90 mL/phút/1,73m ² | P30 trong khoảng 73 - 93%. Sử dụng độ thanh thải iothalamate làm tham chiếu MDRD-4 sử dụng phương pháp phân tích SCr được chuẩn hóa Cải thiện độ chính xác ước tính GFR so với CG với người bệnh có GFR < 60 mL/phút/1,73m ² | Ước tính thấp hơn với người bệnh có chức năng thận bình thường hoặc suy giảm nhẹ chức năng thận (> 60 mL/phút) Không được sử dụng để hiệu chỉnh liều thuốc trong hầu hết khuyến cáo |
| CKD-EPI (2009) | eGFR (mL/phút/1,73 m ²) | N = 5223 Tuổi trung bình 43 13% người bệnh có tuổi trên 65 58% nam giới Chủng tộc: có 1% người bệnh là người châu Á Tất cả người bệnh đều mắc CKD | GFR trung bình 68 mL/phút/1,73m ² | P30 = 91,5% Sử dụng độ thanh thải iothalamate làm chuẩn Sử dụng phương pháp phân tích SCr được chuẩn hóa Cải thiện độ chính xác so với MDRD-4 trên người bệnh có GFR > 60 mL/phút/1,73m ² | Không được sử dụng để hiệu chỉnh liều thuốc trong hầu hết khuyến cáo. |

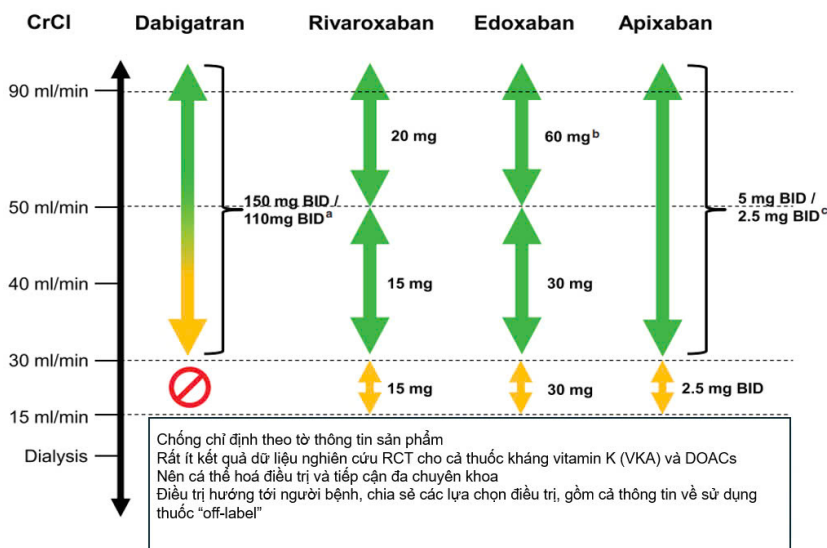
CG: Cockcroft-Gault; eCrCL: ước tính độ thanh thải creatinin; mCrCL: độ thanh thải creatinin đo được; CrCL: độ thanh thải creatinin; CKD: Chronic Kidney Disease; SCr: nồng độ creatinin huyết thanh; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease 4-variable; P30: tỉ lệ giá trị ước tính nằm trong khoảng 30% so với giá trị tham chiếu; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; R²: hệ số tương quan

2. Các công thức ước tính chức năng thận áp dụng để hiệu chỉnh liều với một số nhóm thuốc

2.1. Các công thức ước tính chức năng thận trong lựa chọn và chỉnh liều DOAC

Các thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) được sử dụng ngày càng rộng rãi do hiệu quả, độ an toàn và tính thuận tiện sử dụng vượt

trội hơn với thuốc chống đông kháng vitamin K. Các thuốc thuộc nhóm này đều thải trừ qua thận (ở các mức độ khác nhau), do đó cần được hiệu chỉnh liều dùng để hạn chế tác dụng không mong muốn gây xuất huyết đồng thời đảm bảo hiệu quả điều trị, dự phòng huyết khối tắc mạch.



a. Liều 110 BID được sử dụng với người bệnh có nguy cơ cao chảy máu.

b. Một số tiêu chí khác có thể áp dụng để cân nhắc giảm liều edoxaban (cân nặng ≤ 60 kg, đang sử dụng cùng thuốc ức chế bơm P-gp). Theo EMA, edoxaban nên được sử dụng khi CrCl cao chỉ khi đã đánh giá kĩ lưỡng và cá thể hoá nguy cơ tắc mạch - chảy máu.

c. Liều 2 x 2,5 mg chỉ dùng khi tối thiểu 2 trong 3 điều kiện: tuổi ≥ 80, cân nặng ≤ 60 kg, creatinin ≥ 1,5 mg/dL (133 μmol/L).

Mũi tên màu vàng: sử dụng thận trọng.

Từ viết tắt: CrCl: độ thanh thải creatinin; BID: hai lần một ngày; EMA: Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency); DOAC: thuốc kháng đông trực tiếp đường uống; RCT: nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, VKA: thuốc kháng vitamin K.

Hình 1. Khuyến cáo về liều dùng DOAC theo chức năng thận của Hội Nhịp học Châu Âu năm 2021 [6]



Một số nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá sự khác nhau trong chế độ liều của DOAC nếu sử dụng công thức eGFR (MDRD-4 hay CKD-EPI) thay cho CG và cho thấy sự chênh lệch đáng kể trong các nhóm người bệnh (đủ điều kiện chỉ định hay chống chỉ định), cũng như hiệu chỉnh liều theo

các khuyến cáo, gồm cả quá liều và không đủ liều. Kết quả cụ thể được trình bày ở Bảng 3 [7, 8]. Apixaban được ghi nhận là thuốc có tỷ lệ khác biệt ít nhất về liều dùng khi sử dụng công thức MDRD-4, CKD-EPI thay thế cho CG.

Bảng 3. Tỷ lệ khác nhau về liều dùng của DOAC khi thay thế công thức CG bằng MDRD-4 hoặc CKD-EPI

| Thuốc | Manzano-Fernandez và cộng sự (2015) [7] | | Cabeza và cộng sự (2018) [8] | |
|-------------|---|---------|------------------------------|---------|
| | MDRD-4 | CKD-EPI | MDRD-4 IDMS | CKD-EPI |
| Apixaban | 1,4% | 1,5% | 1,1% | 1,3% |
| Dabigatran | 11,4% | 10% | 3,5% | 3,1% |
| Rivaroxaban | 10% | 8,5% | 8,4% | 7% |
| Edoxaban | - | - | 5,7% | 4,6% |

Khi so sánh với công thức CG, MDRD-4 có xu hướng ước tính thấp hơn trên nhóm người bệnh có GFR > 50 mL/phút/1,73m², ngược lại ước tính cao hơn với nhóm có GFR < 30 mL/phút/1,73m². Trong khi đó, các thử nghiệm lâm sàng sử dụng công thức CG để khuyến cáo về liều dùng của DOAC. Việc thay thế eGFR cho CrCL để lựa chọn thuốc và chỉnh liều có thể dẫn tới **nguy cơ chảy máu do quá liều** ở nhóm người bệnh có chức năng thận kém và lớn tuổi (trên 75 tuổi), và **thiếu liều** trên nhóm người bệnh có chức năng thận tốt hơn [9 - 12].

2.2. Các công thức ước tính chức năng thận trong hiệu chỉnh liều kháng sinh

Thận là cơ quan thải trừ chính của nhiều kháng sinh, do đó việc hiệu chỉnh liều dựa theo chức năng thận của người bệnh là cần thiết để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, công thức CG được các bác sĩ và dược sĩ sử dụng rộng rãi để đánh giá chức năng thận của người bệnh từ đó hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp. Năm 2017, FDA Hoa Kỳ lần đầu tiên phê duyệt 2 kháng sinh là delafloxacin và meropenem/vaborbactam trong đó sử dụng MDRD-4 để ước tính chức năng thận thay cho CrCL để hiệu chỉnh liều dùng. Tuy nhiên, 2 kháng sinh khác được phê duyệt sau đó là plazomicin (2018) và imipenem/cilastatin/relebactam (2019) lại được FDA phê duyệt sử dụng công thức CG để hiệu chỉnh liều. Các bác sĩ và dược sĩ cần chú ý tới các khuyến cáo chế độ liều theo tờ thông tin sản phẩm sử dụng công thức nào để đánh giá chức năng thận, cũng như đơn vị tính (tính theo diện tích bề mặt cơ thể (Body surface area, BSA) hay giá trị tuyệt đối dưới dạng mL/phút) để có được lựa chọn phù hợp cho người bệnh [13].

Các công thức sử dụng SCr (CG, MDRD-4 hay CKD-EPI) đều tính toán dựa trên giả định nồng độ creatinin ổn định. Do đó, trong các đợt nhiễm trùng cấp tính, có tổn thương thận cấp hay chức năng thận biến đổi liên tục, việc ước tính có thể sẽ kém chính xác. Sự thay đổi của nồng độ creatinin thường diễn ra chậm hơn so với mức lọc cầu thận. Nghiên cứu của Crass và các cộng sự cho kết quả có tới 57,2% trong số hơn 18500 người bệnh có tình trạng tổn thương thận cấp thoáng qua (*transient AKI*) trong vòng 48 giờ (chức năng thận trở về ngưỡng bình thường sau 48 giờ). Sự thay đổi nồng độ creatinin máu có độ trễ nhất định khi so với biến động mức lọc cầu thận. Tác giả đã đề xuất **chưa hiệu chỉnh liều trong vòng 48 giờ đầu** đối với thuốc kháng sinh có khoảng điều trị rộng, nhằm tối ưu hiệu quả trong giai đoạn “vàng” để kiểm soát nhiễm khuẩn [14].

Trong trường hợp tăng thanh thải thận (ARC), các công thức tính eGFR có thể trở nên kém hiệu quả. MDRD-4 và CKD-EPI được xây dựng với mục đích ban đầu là để phân loại mức độ chức năng thận trong suy thận (tất cả các người bệnh trong quần thể nghiên cứu đều có suy thận mạn), do đó khó có thể ngoại suy được đối với tình trạng tăng thanh thải. Tương tự, trong các nghiên cứu lâm sàng có rất ít người bệnh thuộc nhóm có kích thước cơ thể đặc biệt (quá béo hoặc quá gầy) [13]. Do đó, hiệu chỉnh liều kháng sinh trên nhóm người bệnh này nên được cân nhắc kỹ lưỡng dựa trên nhiều yếu tố thay vì chỉ dựa vào giá trị ước tính chức năng thận thu được.

2.3. Các công thức ước tính chức năng thận trong hiệu chỉnh liều thuốc điều trị ung thư

Hầu hết các thuốc điều trị ung thư đều có phạm vi điều trị hẹp, việc sử dụng liều quá cao có thể dẫn

đến xuất hiện các độc tính nghiêm trọng, ngược lại sử dụng thiếu liều có thể liên quan đến thất bại điều trị kiểm soát khối u. Đa số người bệnh mắc ung thư thường có suy giảm chức năng thận, với khoảng 40 - 50% người bệnh có suy thận nhẹ (giai đoạn G2 theo KDIGO, eGFR từ 60 - 89 mL/phút/1,73m²) và 15 - 20% ở giai đoạn 3 (eGFR từ 30 - 59 mL/phút/1,73m²). Đây là các mốc quan trọng trong việc lựa chọn, hiệu chỉnh liều thuốc trong thực hành lâm sàng cũng như tuyển chọn, loại trừ đối tượng người bệnh trong các thử nghiệm lâm sàng. Hiện tại, nhiều thuốc điều trị ung thư đang được khuyến cáo liều dùng dựa trên kết quả các thử nghiệm lâm sàng trong đó đa số sử dụng công thức CG để phân tầng và đánh giá chức năng thận. Tương tự nhóm DOAC, việc sử dụng eGFR thay thế cho CrCL để hiệu chỉnh liều có thể mắc sai số trên người bệnh suy thận nặng và người bệnh lớn tuổi, làm gia tăng nguy cơ độc tính của thuốc [3].

Bên cạnh kết quả đánh giá không đồng nhất chức năng thận có thể dẫn tới quá liều hay thiếu liều, đơn vị tính cũng là vấn đề mà các bác sĩ, dược sĩ chuyên ngành ung thư cần lưu ý khi tính toán liều thuốc ung thư. Giá trị eGFR tính toán được từ MDRD-4 hay CKD-EPI **được chia theo diện tích bề mặt cơ thể** (mL/phút/1,73 m²). Trong khi đó, một số thuốc ung thư lại được khuyến cáo hiệu chỉnh liều dựa trên **đơn vị tuyệt đối** (mL/phút). Cần lưu ý do chênh lệch

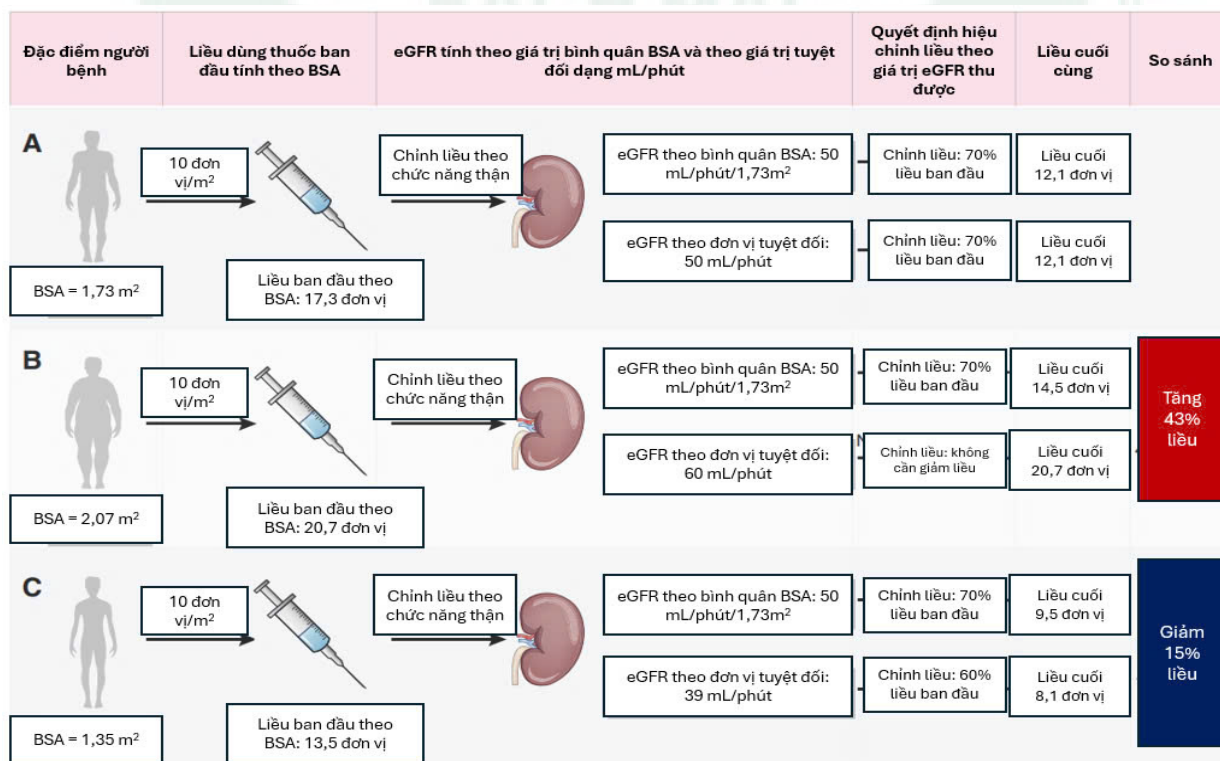
liều thuốc trên thực tế giữa hai đơn vị tính này có thể rất đáng kể, đặc biệt trường hợp người bệnh có chỉ số này thấp hoặc cao hơn nhiều so với giá trị tiêu chuẩn (1,73 m²).

Giả sử một thuốc ung thư X có liều được khuyến cáo là 10 đơn vị/m² và được khuyến cáo hiệu chỉnh liều dựa trên chức năng thận và có 3 người bệnh A, B, C với thông tin như sau:

| GFR (mL/phút) | Hiệu chỉnh liều |
|---------------|----------------------|
| > 50 | Không cần chỉnh liều |
| 40 - 50 | 70% liều |
| < 40 | 60% liều |

| Người bệnh | eGFR (mL/phút/1,73m ²) | BSA (m ²) |
|------------|------------------------------------|-----------------------|
| A | 50 | 1,73 |
| B | 50 | 2,07 |
| C | 50 | 1,35 |

Thực hiện tính toán chế độ liều trên mỗi người bệnh theo 2 cách: giá trị eGFR dưới dạng bình quân BSA và giá trị tuyệt đối mL/phút. Sơ đồ tính toán liều thuốc được thể hiện ở *Hình 2*.



Hình 2. Sự khác nhau giữa đơn vị bình quân theo BSA (mL/phút/1,73 m²) và đơn vị tuyệt đối (mL/phút) trong tính toán liều thuốc ung thư [3]

Từ sơ đồ trên có thể thấy sự không đồng nhất về liều trên nhóm người bệnh có chỉ số BSA quá thấp hoặc quá cao khi sử dụng giá trị eGFR bình quân BSA thay cho giá trị tuyệt đối và ngược lại. Hệ quả có thể có là tăng hoặc giảm liều quá mức, tăng nguy cơ gây độc tính nghiêm trọng hoặc thất bại điều trị. Do đó, khi thực hành hiệu chỉnh liều thuốc ung thư, nhân viên y tế cần chú ý xác định công thức nào được khuyến cáo trong tờ thông tin sản phẩm hoặc hướng dẫn điều trị, cũng như liều được chỉnh theo đơn vị tuyệt đối (mL/phút) hay đơn vị bình quân theo BSA (mL/phút/1,73 m²). Việc sử dụng chéo đơn vị tính thay cho nhau có thể dẫn tới quá liều hoặc thiếu liều, dẫn tới độc tính hoặc thất

bại điều trị, đặc biệt đối với những người bệnh có BSA quá khác biệt [3].

3. Một số lưu ý với cystatin C trong ước tính chức năng thận

Cystatin C (cysC) là một protein trọng lượng phân tử thấp, được giải phóng từ tất cả các tế bào có nhân. Cystatin C thanh thải tự do qua cầu thận trước khi được chuyển hóa tại ống lượn gần. Nồng độ cysC trong máu đã được KDIGO đưa vào công thức kết hợp với SCr để đánh giá phân loại suy thận vào năm 2013 trong một số trường hợp khi kết quả dựa trên SCr kém chính xác, cũng như để xác định suy thận mạn trên người lớn có eGFR_{creatinin} 45 - 59 mL/phút/1,73m² [5].

Bảng 2. Các công thức CKD-EPI cystatin C

| Tên công thức | Phương trình |
|--|--|
| CKD-EPI cystatin C (2012) theo KDIGO | $eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = 133 * \min\left(\frac{ScysC}{0,8}, 1\right)^{-0,499} * \max\left(\frac{ScysC}{0,8}, 1\right)^{-1,328} * 0,996^{\text{tuổi}} * 0,932 \text{ (nếu là nữ)}$ |
| CKD-EPI creatinin-cystatin C (2021) theo cập nhật từ National Kidney Foundation | $eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = 133 * \min\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^{\alpha} * \max\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^{-0,544} * \min\left(\frac{ScysC}{0,8}, 1\right)^{-0,323} * \max\left(\frac{ScysC}{0,8}, 1\right)^{-0,778} * 0,9961^{\text{tuổi}} * 0,963 \text{ (nếu là nữ)}$ |
| <p><i>Trong đó, SCr (mg/dL), ScysC (mg/L): nồng độ creatinin/cystatin C trong máu; $\kappa = 0,7$ (nữ) hoặc $0,9$ (nam); $\alpha = -0,219$ (nữ) hoặc $-0,144$ (nam); min hoặc max lần lượt là giá trị nhỏ hơn hoặc lớn hơn giữa SCr/κ hoặc $ScysC/0,8$ so với 1. Đơn vị tính: tuổi (năm), cân nặng (kg)</i></p> | |

Khác với creatinin, nồng độ cystatin C ít bị ảnh hưởng bởi tuổi, chủng tộc, giới tính, khối lượng cơ, và chế độ ăn. Cystatin C được xem là phương án thay thế cho creatinin trong một số trường hợp giảm sản xuất creatinin, dẫn tới có thể ước tính kết quả GFR lớn hơn thực tế chức năng thận trên người bệnh. Do đó, cystatin C có lợi thế hơn trên các người bệnh nằm viện dài ngày, mắc chứng loạn dưỡng cơ hoặc có khối lượng cơ thấp, cụt chi, ... Bên cạnh các ưu điểm khi so với creatinin, cystatin C cũng có hạn chế trong một vài bệnh cảnh đặc biệt: béo phì, ung thư, sử dụng cùng corticoid, ghép tạng, hút thuốc, bệnh lý tuyến giáp hay tim mạch. Trên thực tế, sử dụng cystatin C để đánh giá chức năng thận trong thực hành lâm sàng hiện vẫn đang còn gặp phải các hạn chế về kĩ thuật xét nghiệm và khoảng tham chiếu để hiệu chỉnh liều thuốc từ các nguồn tài liệu thường được sử dụng để tra cứu thông tin thuốc trong thực hành [4].

4. Kết luận

Đánh giá chức năng thận thông qua mức lọc cầu thận (GFR) đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn và sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, việc ước tính GFR chính xác hơn không đồng nghĩa với việc hiệu chỉnh chế độ liều phù hợp hơn cho người bệnh. Hầu hết các khuyến cáo hiệu chỉnh liều theo chức năng thận hiện tại (thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp, kháng sinh, thuốc điều trị ung thư, ...) đều được khuyến cáo dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng sử dụng công thức Cockcroft-Gault để đánh giá, phân tầng chức năng thận của người tham gia. Việc sử dụng các công thức mới ước tính mức lọc cầu thận (MDRD-4, CKD-EPI) nên được sử dụng một cách cẩn trọng và dựa theo khuyến cáo từ tờ thông tin sản phẩm và các hướng dẫn điều trị, bởi ít nhiều có sự khác nhau giữa công thức tính eGFR so với CG. Nhân viên y tế nên thường xuyên cập

nhật các thông tin về thuốc mới được phê duyệt để nắm chắc được công thức nào được sử dụng để khuyến cáo liều dùng cho thuốc. Trường hợp điều trị nhiễm khuẩn nặng có tổn thương thận cấp thoáng qua, sự thay đổi nồng độ creatinin máu có một độ trễ nhất định do đó có thể tạm trì hoãn chỉnh liều một số thuốc trong vòng 48 giờ đầu, là thời điểm vàng kiểm soát nhiễm khuẩn. Cuối cùng, bên

chạh creatinin truyền thống, cystatin C được cho là một giải pháp tiềm năng trong các trường hợp kết quả sử dụng xét nghiệm creatinin đơn độc có thể kém chính xác. Tuy nhiên hạn chế về kĩ thuật xét nghiệm và dữ liệu hiện có, cần thêm thời gian để đánh giá vai trò của marker mới này trong hiệu chỉnh liều thuốc trên lâm sàng.

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|-----------------------------------|--|
| ARC | Augmented Renal Clearance | Tăng thanh thải thận |
| BSA | Body Surface Area | Diện tích bề mặt cơ thể |
| CrCl | Clearance creatinin | Độ thanh thải creatinin |
| DOAC | Direct acting oral anticoagulants | Thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp |

| Tên viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|--------------|--|---|
| eGFR | estimated Glomerular Filtration Rate | Mức lọc cầu thận ước tính |
| FDA Hoa Kỳ | The United States Food and Drug Administration | Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ |
| GFR | Glomerular Filtration Rate | Mức lọc cầu thận |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcome | Cải Thiện Kết Quả Toàn Cầu Về Bệnh Thận |

Tài liệu tham khảo

1. Levey, A.S. and L.A. Inker, GFR as the "gold standard": estimated, measured, and true. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016. 67(1): p. 9-12.
2. Spruill, W., W. Wade, and H. Cobb III, Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2009. 86(5): p. 468-470.
3. Casal, M.A., T.D. Nolin, and J.H. Beumer, Estimation of kidney function in oncology: implications for anticancer drug selection and dosing. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2019. 14(4): p. 587.
4. Teaford, H.R., et al., Cystatin C: a primer for pharmacists. *Pharmacy*, 2020. 8(1): p. 35.
5. Stevens, P.E., A. Levin, and K.D.I.G.O.C.K.D.G.D.W.G. Members*, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 2013. 158(11): p. 825-830.
6. Steffel, J., et al., 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*, 2021. 23(10): p. 1612-1676.
7. Manzano-Fernandez, S., et al., Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2015. 68(6): p. 497-504.
8. Cabeza, A.I.P., et al., Discrepancies between the use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI equations, instead of the Cockcroft-Gault equation, in the determination of the dosage of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2018. 150(3): p. 85-91.
9. Malavasi, V.L., et al., Variations in clinical management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to different equations for estimating renal function: Post hoc analysis of a prospective cohort. *Internal and Emergency Medicine*, 2018. 13: p. 1059-1067.
10. Andrade, J.G., et al., Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: the influence of renal function estimation formulae. *Canadian Journal of Cardiology*, 2018. 34(8): p. 1010-1018.
11. MacCallum, P.K., et al., Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ open*, 2013. 3(9): p. e003343.
12. Nabiee, M., S. Dashti-Khavidaki, and B. Khajeh, Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2020. 13(8): p. 857-863.
13. Lew, A.K., R.L. Crass, and G. Eschenauer, Evolution of equations for estimating renal function and their application to the dosing of new antimicrobials. *Annals of Pharmacotherapy*, 2020. 54(5): p. 496-503.
14. Crass, R.L., et al., Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clinical infectious diseases*, 2019. 68(9): p. 1596-1602.

PHÂN TÍCH SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2023

1. Đặt vấn đề

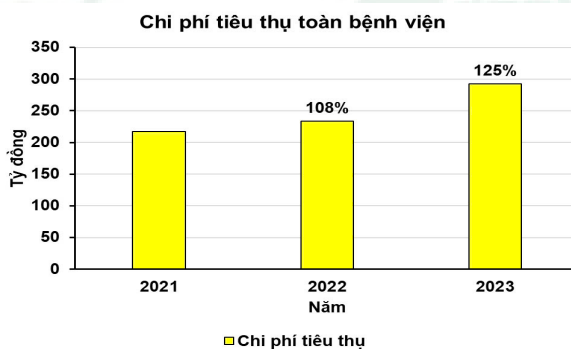
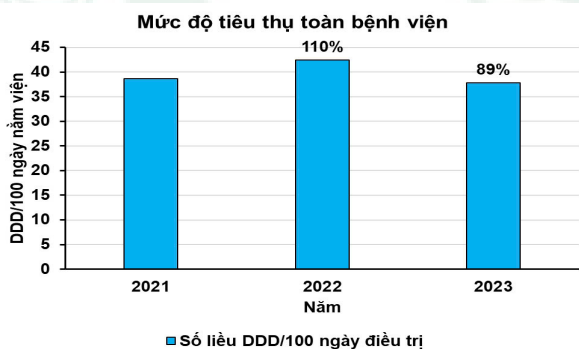
Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (AMS), cùng với các hoạt động kiểm soát nhiễm khuẩn, đóng vai trò đặc biệt quan trọng nhằm đối phó với các thách thức do vi khuẩn đề kháng kháng sinh gây ra. Mục tiêu của AMS là thúc đẩy việc sử dụng kháng sinh hợp lý, đảm bảo an toàn cho người bệnh và duy trì hiệu lực của kháng sinh trong điều trị [6]. Theo đó, hoạt động theo dõi tiêu thụ kháng sinh được coi là công cụ hữu ích và cần được triển khai liên tục nhằm góp phần thực hiện các mục tiêu trên [4], [6 - 8].

Nhằm tăng cường sử dụng kháng sinh hợp lý và triển khai các hoạt động của chương trình Quản lý kháng sinh trong Bệnh viện, Bệnh viện đã có công văn số 369/BVBM-DUOC năm 2022 về việc thực hiện và kèm theo hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình quản lý kháng sinh và bổ sung công văn 5224/BM-DUOC năm 2023 về việc thực hiện và kèm theo hướng dẫn sử dụng một số kháng sinh mới trong chương trình quản

lý kháng sinh tại Bệnh viện [2], [10]. Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc, Khoa Dược đã định kỳ thực hiện phân tích sử dụng kháng sinh trong điều trị nội trú tại Bệnh viện báo cáo Ban Giám đốc, Hội đồng Thuốc & Điều trị đồng thời thông tin cho các đơn vị lâm sàng với mục đích cung cấp hình ảnh sử dụng kháng sinh và định hướng cho các hoạt động chuyên môn trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh nhằm thúc đẩy sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn tại bệnh viện.

2. Tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nội trú tại Bệnh viện năm 2023

Trong năm 2023, mức độ tiêu thụ kháng sinh trung bình toàn viện là 37,82 DDD/100 ngày nằm viện, tương đương mức tiêu thụ trung bình toàn viện năm 2021 và giảm hơn so với năm 2022. Tổng chi phí dành cho kháng sinh trong năm 2023 ước tính khoảng 293 tỷ VNĐ. Mức độ tiêu thụ và chi phí tiêu thụ kháng sinh tại Bệnh viện từ năm 2021 đến hết năm 2023 được trình bày chi tiết trong *Hình 1*.



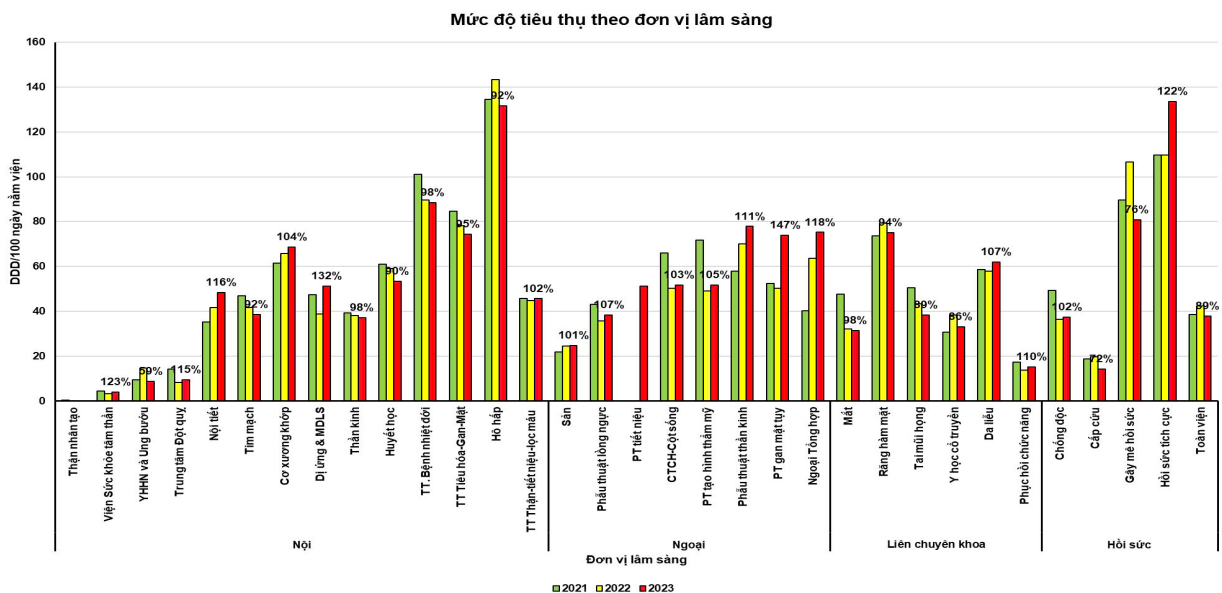
Hình 1. Mức độ tiêu thụ, chi phí tiêu thụ kháng sinh tại Bệnh viện (2021 - 2023)

Trong giai đoạn 2021 - 2023, mặc dù chi phí dành cho kháng sinh có xu hướng tăng dần qua từng năm nhưng mức độ tiêu thụ kháng sinh chung trong toàn bệnh viện lại có xu hướng giảm. Hình ảnh tiêu thụ và chi phí liên quan kháng sinh trong 3 năm từ 2021 đến hết năm 2023 tại các khoa lâm sàng cụ thể trong Bệnh viện được trình bày trong *Hình 2* và *Hình 3*.

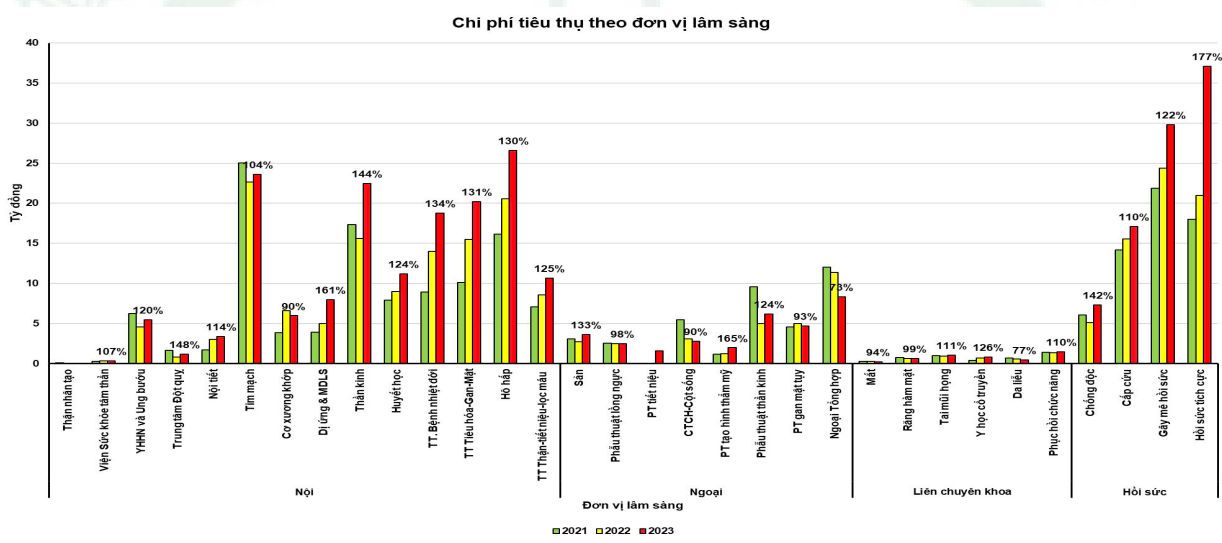
Mặc dù gánh nặng kháng sinh chủ yếu vẫn rơi vào các khoa lâm sàng có bệnh nhiễm như: Trung tâm Hô hấp, Trung tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Gây mê hồi sức, Trung tâm Bệnh nhiệt đới, tuy nhiên, mức độ tiêu thụ kháng sinh trong năm 2023 trong toàn bệnh viện có xu hướng giảm hơn so với các năm 2021 và 2022.

Theo phân loại AWaRe của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), các kháng sinh được phân loại thành 3 nhóm Access, Watch, Reserve và nhóm các kháng sinh không phân loại được vào 3 nhóm trên (cefoperazon/sulbactam, amoxicilin/sulbactam) [7], trong đó các kháng sinh thuộc nhóm Access và Watch được lựa chọn dựa vào chỉ định là lựa chọn ưu tiên (hoặc thay thế) dựa trên phổ tác dụng, nguy cơ đề kháng. Các kháng sinh thuộc nhóm Reserve được lựa chọn dựa vào tiêu chí là kháng sinh dự trữ cuối cùng cho nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do vi khuẩn đa kháng và các kháng sinh mới.

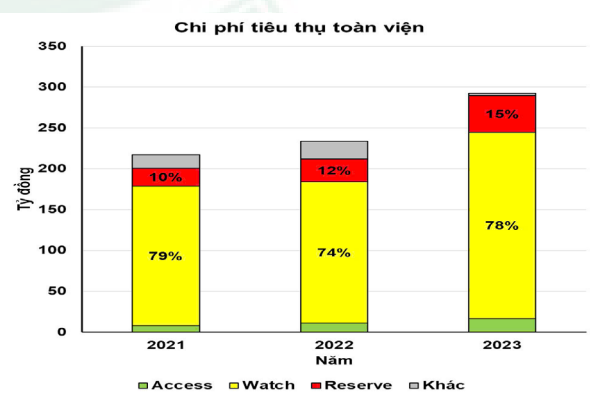
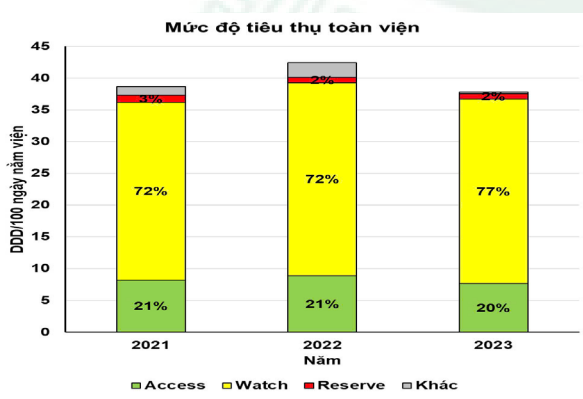
Mức độ tiêu thụ và chi phí liên quan đến kháng sinh theo phân loại AWaRe trong toàn viện từ năm 2021 đến hết năm 2023 được trình bày trong *Hình 4*.



Hình 2. Mức độ tiêu thụ kháng sinh nội trú tại các khoa lâm sàng trong 3 năm (2021 - 2023)



Hình 3. Chi phí tiêu thụ kháng sinh nội trú tại các khoa lâm sàng (2021 - 2023)



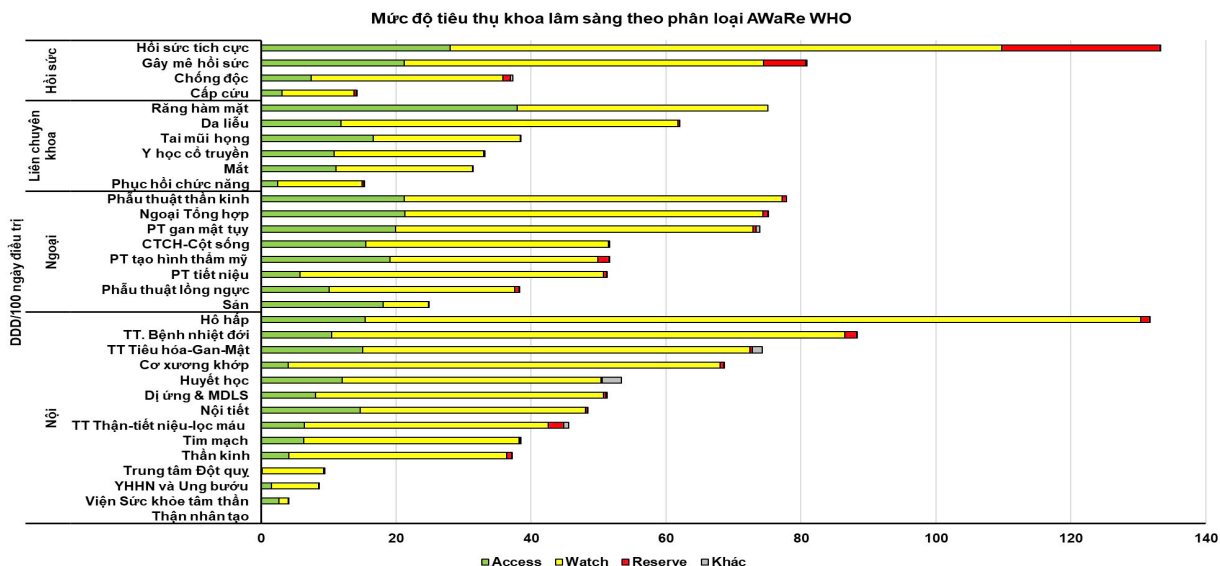
Hình 4. Mức độ tiêu thụ, chi phí tiêu thụ kháng sinh theo phân loại AWaRe (2021 - 2023)



Từ các số liệu phân tích, có thể nhận thấy các kháng sinh phổ rộng nhóm Watch vẫn là các kháng sinh được sử dụng chủ yếu tại Bệnh viện, chiếm khoảng 70 - 80% lượng kháng sinh và chi phí kháng sinh của Bệnh viện. Trong khi đó, các kháng

sinh thuộc nhóm Access và Reserve vẫn giữ một mức độ tiêu thụ ổn định qua các năm.

Mức độ tiêu thụ kháng sinh theo phân loại AWARe của các đơn vị trong toàn Bệnh viện theo phân loại AWARe năm 2023 được trình bày trong *Hình 5*.

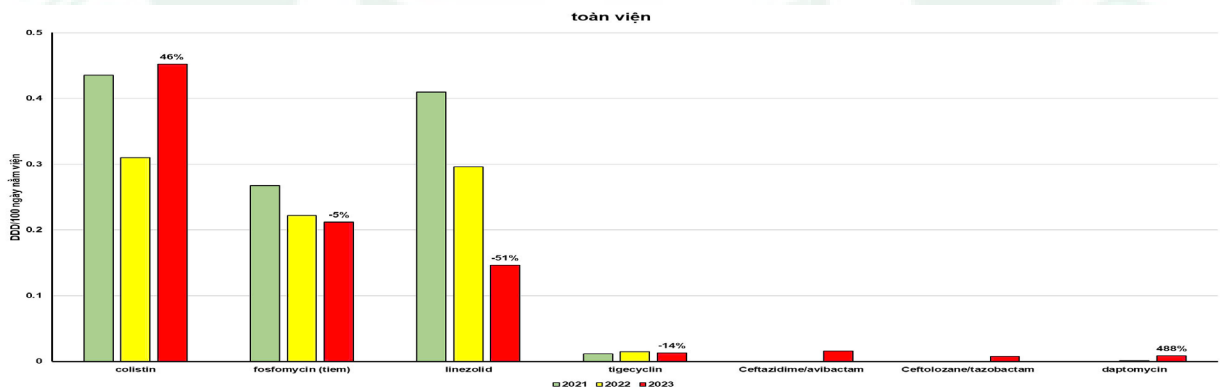


Hình 5. Mức độ tiêu thụ kháng sinh theo phân loại AWARe tại các khoa lâm sàng trong năm 2023

Kháng sinh sử dụng đa số vẫn là kháng sinh phổ rộng nhóm Watch. Nhóm Access có mức tiêu thụ thấp kể cả đối với các khoa thuộc khối Ngoại như khoa Phẫu thuật lồng ngực, Ngoại tổng hợp. Kháng sinh nhóm Reserve được tiêu thụ tập trung chủ yếu ở các khoa thuộc khối Hồi sức như Trung

tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Gây mê hồi sức.

Mức độ tiêu thụ của các kháng sinh cần phê duyệt thuộc nhóm Reserve toàn Bệnh viện trong năm 2023 so sánh với các năm 2021 và 2022 được mô tả trong *Hình 6*.



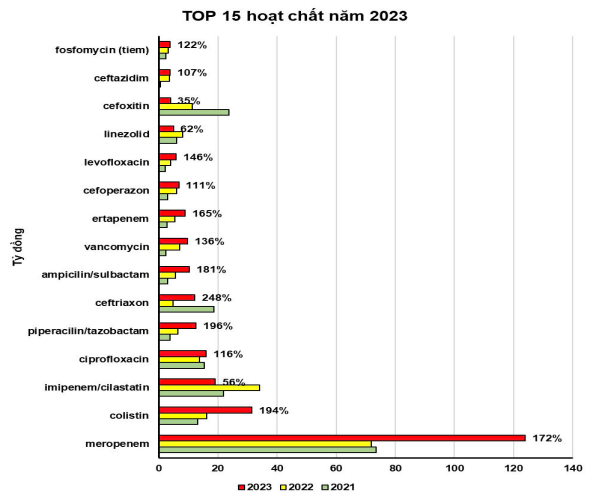
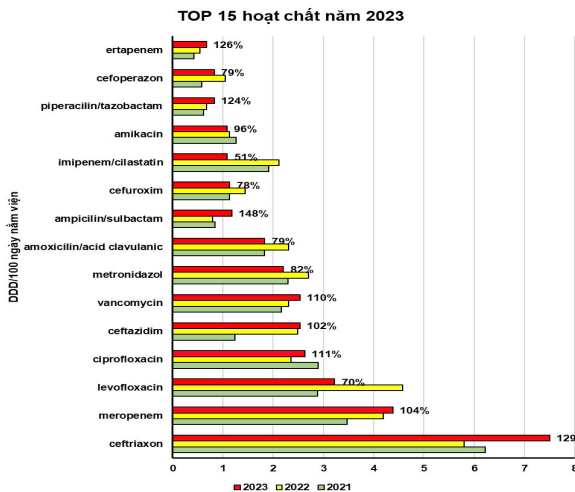
Hình 6. Mức độ tiêu thụ của các kháng sinh nhóm Reserve trong 3 năm (2021 - 2023)

Căn cứ theo phân loại AWARe của WHO và Quyết định 5631/QĐ-BYT của Bộ Y tế, đến hết năm 2023 tại Bệnh viện Bạch Mai hiện có 07 kháng sinh thuộc nhóm kháng sinh dự trữ, ưu tiên quản lý và cần phải hội chẩn có ý kiến của Dược lâm sàng trước khi sử dụng, bao gồm: colistin (tĩnh mạch), linezolid (tĩnh mạch, uống), fosfomycin (tĩnh mạch), ceftazidim/avibactam (tĩnh mạch), ceftolozan/tazobactam (tĩnh mạch) và daptomycin (tĩnh mạch) [1],

[7]. Trong đó, colistin là một kháng sinh quan trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra do vi khuẩn Gram âm đa kháng, mức độ tiêu thụ của colistin vào năm 2023 đã đạt mức cao nhất trong so với 2 năm trước đó, trong khi đó linezolid và fosfomycin mặc dù cũng là những kháng sinh dự trữ có mức độ tiêu thụ cao nhưng đã có xu hướng giảm dần, đặc biệt mức độ tiêu thụ của linezolid trong năm 2023 đã giảm 51% so với năm 2021 do tác động tích cực

của hoạt động Dược lâm sàng quản lý kháng sinh này được triển khai từ năm đầu năm 2022 tại bệnh viện.

Bên cạnh các kháng sinh dự trữ và cần ưu tiên quản lý tại Bệnh viện, một số kháng sinh khác cũng đóng một vai trò quan trọng có mức độ và chi phí tiêu thụ cao được trình bày trong Hình 7.

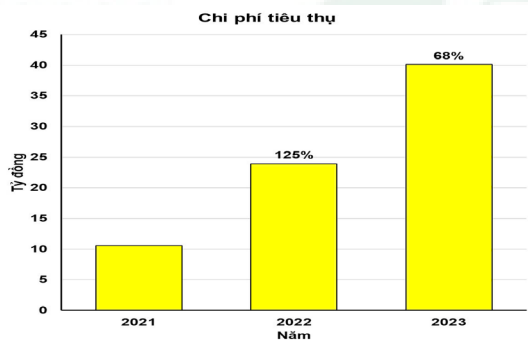
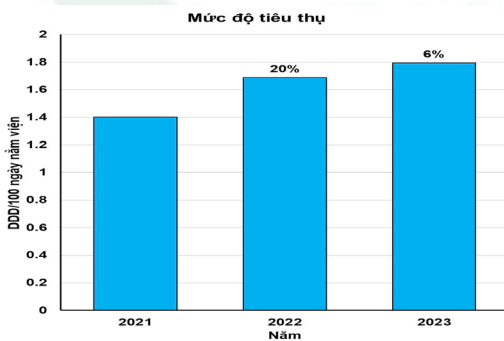


Hình 7. Mức độ và chi phí tiêu thụ của 15 kháng sinh có giá trị lớn nhất trong năm 2023

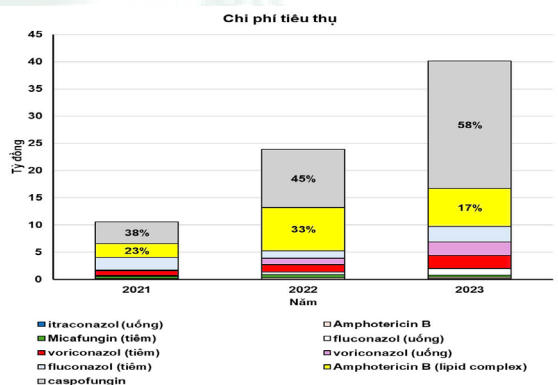
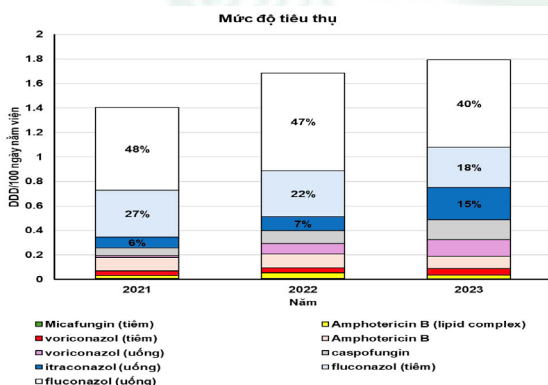
Từ hình ảnh trên có thể nhận thấy hầu hết các kháng sinh trong danh sách đều có mức độ tiêu thụ tăng trưởng qua từng năm, điều này cũng tương đồng với chi phí tiêu thụ dành cho các kháng sinh này. Một số kháng sinh có mức độ và chi phí tiêu thụ tăng điển hình có thể kể đến như meropenem, ceftriaxon.

3. Tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nội trú tại Bệnh viện năm 2023

Mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm và chi phí liên quan đến nhóm thuốc này trong điều trị nội trú toàn Bệnh viện trong 3 năm 2021, 2022 và 2023 được thể hiện trong Hình 8.



Hình 8. Mức độ tiêu thụ, chi phí sử dụng thuốc kháng nấm nội trú giai đoạn 2021 - 2023



Hình 9. Mức độ và chi phí tiêu thụ của các thuốc kháng nấm trong toàn viện giai đoạn 2021 - 2023



Mức độ tiêu thụ và chi phí tiêu thụ dành cho các thuốc kháng nấm cũng đang có chiều hướng tăng đều qua các năm. Đặc biệt, chi phí trong năm 2023 dành cho các thuốc chống nấm tăng hơn 68% so với năm 2022. Hình ảnh về mức độ và chi phí tiêu thụ của các thuốc kháng nấm trong toàn Bệnh viện giai đoạn 2021 - 2023 được trình bày trong Hình 9.

Fluconazol (đường uống và tĩnh mạch) vẫn là kháng nấm có mức độ tiêu thụ cao nhất trong toàn Bệnh viện. Tuy nhiên gánh nặng chi phí đối với thuốc kháng nấm rơi vào amphotericin B phức hợp lipid, caspofungin, voriconazol tĩnh mạch và voriconazol uống. Hai thuốc kháng nấm có chi phí lớn tại Bệnh viện năm 2023 là amphotericin B phức hợp lipid và caspofungin. Hai thuốc này được sử dụng chủ yếu tại các đơn vị lâm sàng như Trung tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Gây mê hồi sức, Trung tâm Hô hấp, Trung tâm Huyết học & Truyền máu và Trung tâm Bệnh nhiệt đới. Căn cứ theo Quyết định 5631/QĐ-BYT của Bộ Y tế [1], Bệnh viện hiện có 05 kháng nấm thuộc nhóm kháng nấm cần ưu tiên quản lý gồm: caspofungin, micafungin, anidulafungin, amphotericin B phức hợp lipid và voriconazol tĩnh mạch. Bệnh viện đã ban hành hướng dẫn sử dụng các thuốc này và được các dược sĩ lâm sàng rà soát, duyệt phiếu trước khi sử dụng thuốc cho người bệnh.

4. Bàn luận

Nhìn chung mức độ tiêu thụ kháng sinh của Bệnh viện năm 2023 vẫn ở mức cao. Sử dụng kháng sinh năm 2023 trong bệnh viện vẫn tập trung chủ yếu vào các khoa lâm sàng điều trị các người bệnh có bệnh nhiễm trùng hoặc điều trị người bệnh nặng như: Trung tâm Hô hấp, Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Trung tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Gây mê hồi sức, bên cạnh đó có Trung tâm Tiêu hóa - Gan Mật.

Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo kháng sinh nhóm Access nên chiếm khoảng 60% tổng lượng kháng sinh sử dụng, trong khi tỷ lệ sử dụng nhóm kháng sinh này tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2023 còn ở mức thấp, chỉ chiếm khoảng 20% [5]. Tỷ lệ tiêu thụ kháng sinh nhóm Watch trong năm 2023 là 77%; vẫn là nhóm kháng sinh chiếm vị trí quan trọng nhất trong các nhóm kháng sinh được sử dụng tại Bệnh viện. Số liệu này cũng tương đồng với dữ liệu khảo sát tình hình tiêu thụ kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2020, trong đó, tiêu thụ kháng sinh nhóm Watch chiếm 66,6% tổng lượng tiêu thụ kháng sinh toàn viện trong 6 năm [3]. Đây là đặc thù cho cơ cấu sử dụng thuốc tại một đơn vị điều trị đa khoa hoàn chỉnh, tuyến cuối, điều trị nhiều người bệnh có tình trạng nhiễm khuẩn nặng, phức tạp và nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng như bệnh viện Bạch Mai.

Hình ảnh các kháng sinh có mức chi phí cao

nhất tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2023 chưa có sự thay đổi nhiều so với các năm trước đó [2], với hình ảnh nổi trội của các kháng sinh: meropenem, colistin và imipenem/cilastatin vẫn ở mức cao. Các khoa có mức độ sử dụng meropenem nhiều nhất vẫn là các khoa lâm sàng bệnh nhiễm điều trị các người bệnh nặng như: Trung tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Trung tâm Hô hấp và Trung tâm Gây mê hồi sức. Việc sử dụng phổ biến các kháng sinh phổ rộng (carbapenem) hay các kháng sinh đã được khuyến cáo có thể gây tổn hại phụ cận (fluoroquinolon) có thể làm gia tăng áp lực chọn lọc đề kháng kháng sinh và cũng cần được lưu ý trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện.

Ngoài ra, hình ảnh sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện cũng ghi nhận sự gia tăng tiêu thụ của vancomycin và colistin so với giai đoạn trước đó. Điều này có thể được lý giải do sự thay đổi của mặt bệnh và hình ảnh dịch tễ kháng thuốc của vi sinh vật gây bệnh tại bệnh viện. Từ năm 2019, hoạt động hiệu chỉnh liều thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) với vancomycin (cập nhật và mở rộng năm 2021) và duyệt đơn colistin theo quy trình đã được bệnh viện phê duyệt đã được triển khai hiệu quả với sự phối hợp tích cực giữa các Khoa lâm sàng - Khoa Vi sinh - Dược lâm sàng thông qua hình thức trao đổi thông tin phong phú như hội chẩn (liên khoa, toàn viện) dưới hình thức trực tiếp hay trực tuyến thông qua các nhóm facebook, zalo, viber... giúp thông tin được trao đổi nhanh chóng. Do vậy, người bệnh được chỉ định thuốc, hiệu chỉnh liều phù hợp, giám sát tác dụng không mong muốn, theo dõi đáp ứng lâm sàng kịp thời trong quá trình sử dụng thuốc.

Về thuốc kháng nấm, do đặc thù là Bệnh viện tuyến cuối, danh mục thuốc kháng nấm tại Bệnh viện rất đa dạng về chủng loại. Ngoài ra, cùng với sự phát triển của các phương pháp điều trị mới, áp lực sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài cũng có thể gia tăng nguy cơ nhiễm nấm trên các người bệnh có suy giảm miễn dịch, người bệnh ung thư, người bệnh có bệnh máu ác tính, người bệnh hồi sức, người bệnh có phẫu thuật. Thêm vào đó, tiến bộ của xét nghiệm vi sinh giúp phát hiện và chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn tốt hơn. Sự ban hành kịp thời của hướng dẫn sử dụng một số thuốc kháng nấm trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện là cơ sở chuyên môn góp phần rất lớn trong việc định hướng việc chỉ định thuốc kháng nấm cho người bệnh các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm trên thế giới và tại Việt Nam là cơ sở chuyên môn định hướng việc chỉ định thuốc kháng nấm cho người bệnh, đặc biệt với các thuốc kháng nấm có mức độ sử dụng gia tăng và có chi

phí tiêu thụ lớn như các thuốc nhóm echinocandin, voriconazol và amphotericin B phức hợp lipid.

5. Kiến nghị và đề xuất

Kết quả phân tích sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2023 đã giúp mô tả thực trạng và các tác động của chương trình Quản lý kháng sinh đang triển khai tại Bệnh viện. Để triển khai hiệu quả hoạt động AMS cần thực hiện giám sát tiêu thụ kháng sinh định kỳ trong toàn Bệnh viện và tại các đơn vị lâm sàng nhằm giúp điều chỉnh phác đồ điều trị kinh nghiệm dựa trên xu hướng đề kháng, mô tả sự thay đổi thực hành lâm sàng theo thời gian, xác định các khoa phòng sử dụng nhiều kháng sinh hoặc sử dụng kháng sinh không phù hợp với chính sách sử dụng kháng sinh của Bệnh viện để triển khai các can thiệp chuyên môn phù hợp.

Một số thuốc có chi phí sử dụng cao như meropenem, imipenem/cilastatin, colistin, caspofungin, micafungin, amphotericin B phức hợp lipid, voriconazol tĩnh mạch,... nên có chính sách điều tiết và quản lý phù hợp về mặt chi phí - hiệu quả và tăng cường giám sát sử dụng trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện. Nhằm nâng cao hơn nữa hiệu quả của hoạt động Dược lâm sàng trong chương trình Quản lý kháng sinh, trong thời gian tới nên có kế hoạch triển khai và thực hiện các nội dung chuyên môn sau đây:

- Tiếp tục xây dựng các “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh ưu tiên quản lý” của Bệnh viện và triển khai áp dụng Hướng dẫn này trong thực hành giúp chuẩn hóa việc sử dụng kháng sinh.

- Với các thuốc kháng sinh, kháng nấm dự trữ (linezolid, colistin, caspofungin, micafungin, amphotericin B phức hợp lipid, voriconazol tĩnh mạch,...)

cần tiếp tục duy trì quản lý sử dụng thông qua hoạt động duyệt đơn/hội chẩn của Dược lâm sàng hiện đang áp dụng. Cần nhắc mở rộng hoạt động này với các thuốc trong danh mục ưu tiên quản lý (theo Quyết định 5631/QĐ-BYT) trong đó bao gồm các thuốc kháng sinh và thuốc kháng nấm mới.

- Duy trì triển khai hướng dẫn sử dụng kháng sinh dự phòng với sự phối hợp của bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng tại Khoa Phẫu thuật Lồng ngực và Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa. Từng bước mở rộng hoạt động quản lý kháng sinh trong Ngoại khoa đến các Khoa lâm sàng hệ Ngoại khác trong bệnh viện.

- Mở rộng các hoạt động hội chẩn, bình bệnh án kháng sinh; đi buồng phối hợp giữa các chuyên khoa lâm sàng, Vi sinh và Dược lâm sàng, tư vấn chỉnh liều kháng sinh (vancomycin, colistin) sau khi có kết quả giám sát nồng độ thuốc trong máu; trao đổi thông tin thuốc kịp thời và giám sát phản ứng có hại của thuốc trong quá trình sử dụng.

- Tăng cường tập huấn, đào tạo cho nhân viên y tế về sử dụng kháng sinh hợp lý trong các chuyên khoa.

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|-----------------------------|---|
| AMS | Antimicrobial Stewardship | Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh |
| DDD | Defined Daily Dose | Liều dùng kháng sinh theo ngày |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring | Giám sát nồng độ thuốc trong máu |
| WHO | World Health organization | Tổ chức y tế thế giới |

Tài liệu tham khảo

- Bộ Y tế, Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 về việc “hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện”.
- Bệnh viện Bạch mai, Công văn số 369/BVBM-DUOC của Bệnh viện Bạch Mai ban hành ngày 18/02/2022 về việc “Thực hiện hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện”.
- Khoa Dược - Bệnh viện Bạch Mai (2021), “Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai 2020 - Báo cáo Hội đồng Thuốc và Điều trị Bệnh viện”.
- Nguyễn Hoàng Anh (B) và cộng sự (2020), “Phân tích tình hình tiêu thụ kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013-2019 bằng hệ thống phân loại AWaRe”, Tạp chí Y dược học, 2, trang 15-19.
- Schweickert B., Feig M., et al. (2018), “Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance”, J Antimicrob Chemother, 73(12), pp. 3505-3515.
- Sharland M., Gandra S., et al. (2019), “Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use-the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool”, Lancet Infect Dis, 19(12), pp. 1278-1280.
- WHO (2015), “Global action plan on antimicrobial resistance”, Geneva - Switzerland, pp. 1 - 28.
- WHO (2021), “World Health Organization Model Lists of Essential Medicines (22th list) Retrieved 10/2021, from <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>”.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2021), “ATC/DDD Index 2021, Retrieved 10/2021, from https://www.whocc.no/atc_ddd_index/”.
- Bệnh viện Bạch Mai, Công văn số 5224/BVBM-DUOC của Bệnh viện Bạch Mai ban hành ngày 14/12/2022 về việc “Thực hiện hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện”.

HƯỚNG DẪN VỀ TRUYỀN KÉO DÀI, TRUYỀN LIÊN TỤC KHÁNG SINH BETA-LACTAM ĐIỀU TRỊ CÁC NHIỄM KHUẨN NẶNG

Beta-lactam là kháng sinh có hiệu lực diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian duy trì được nồng độ thuốc trên nồng độ ức chế tối thiểu với chủng vi khuẩn gây bệnh (MIC). Kháng sinh nhóm beta-lactam hiện giữ vai trò quan trọng trong phác đồ điều trị người bệnh nhiễm khuẩn nặng tuy nhiên tình hình đề kháng của vi khuẩn gây bệnh với nhóm kháng sinh này có xu hướng ngày càng gia tăng. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp truyền ngắt quãng (thời gian ngắn từ 30 phút - 1 giờ) so với truyền kháng sinh beta-lactam kéo dài hoặc truyền liên tục. Các thử nghiệm được công bố gần đây phải kể đến bao gồm thử nghiệm MERCY công bố trên Tạp chí của Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ (JAMA) tháng 7/2023 [15] hay thử nghiệm BLINGIII công bố trên JAMA tháng 6/2024 [22]. Kết quả của tổng quan hệ thống được đăng tải trên JAMA tháng 6/2024 phân tích dữ liệu từ 18 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, so sánh giữa truyền liên tục và truyền ngắt quãng các kháng sinh beta-lactam với tổng cộng 9108 người bệnh người lớn có chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết (sepsis) hoặc shock nhiễm trùng đang điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU) cho thấy việc truyền kéo dài hoặc truyền liên tục các kháng sinh beta-lactam giúp giảm nguy cơ tử vong tại ICU (RR, 0,84; CI 95%, 0,70 - 0,97) và tăng tỷ lệ thành công lâm sàng (RR, 1,16; CI 95%, 1,07 - 1,31) [5]. Khuyến cáo cập nhật đồng thuận năm 2023 giữa các Hội chuyên môn gồm Hội Dược lâm sàng Hoa Kỳ (ACCP), Hiệp hội thuốc kháng khuẩn Vương quốc Anh (SAC), Hội nghiên cứu bệnh xơ nang (CFF), Hội vi sinh lâm sàng và các bệnh truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID), Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA), Hội Y học điều trị tích cực (SCCM), Hội các dược sĩ trong lĩnh vực bệnh Truyền nhiễm (SIDP) đã đề xuất áp dụng truyền dài hoặc liên tục kháng sinh beta-lactam ở người bệnh nặng đang điều trị tại ICU, đặc biệt trong trường hợp điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng [11].

Khi truyền kéo dài hoặc liên tục kháng sinh beta-lactam, cần lưu ý cách pha, thời gian truyền để đảm bảo thuốc ổn định về mặt hóa học trong suốt quá trình sử dụng thuốc. Kháng sinh beta-lactam

nên được sử dụng liều nạp (loading dose) ban đầu giúp đẩy nhanh tốc độ đạt nồng độ điều trị của thuốc tại mô nhiễm trùng trong ngày đầu tiên sử dụng. Sử dụng liều nạp được khuyến cáo áp dụng với truyền liên tục các kháng sinh này [11]. Khi cần chỉ định truyền kéo dài, liên tục các kháng sinh beta-lactam để điều trị các nhiễm khuẩn nặng tại các đơn vị điều trị người bệnh nặng, các bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng có thể tham khảo “Hướng dẫn về truyền kéo dài, truyền liên tục khi dùng chế độ liều cao điều trị các nhiễm trùng nặng” được ban hành áp dụng trong Bệnh viện, chi tiết được trình bày trong Bảng dưới đây [1].

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|---|---|
| ACCP | American College of Chest Physicians | Hội Thầy thuốc lồng ngực Hoa Kỳ |
| BSAC | British Society for Antimicrobial Chemotherapy | Hiệp hội thuốc kháng khuẩn Vương quốc Anh |
| CFF | Cystic Fibrosis Foundation | Hội nghiên cứu bệnh xơ nang |
| ESC-MID | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases | Hội vi sinh lâm sàng và các bệnh truyền nhiễm Châu Âu |
| ICU | Intensive Care Unit | Đơn vị chăm sóc tích cực |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America | Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ |
| JAMA | The Journal of the American Medical Association | Tạp chí của Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ |
| MIC | Minimum Inhibitor Concentration | Nồng độ ức chế tối thiểu với chủng vi khuẩn gây bệnh |
| SCCM | Society of Critical Care Medicine | Hội Y học điều trị tích cực |
| SIDP | Society of Infectious Diseases Pharmacists | Hội các dược sĩ trong lĩnh vực bệnh Truyền nhiễm |

Bảng. Chế độ liều theo MIC của vi khuẩn, chức năng thận của người bệnh và hướng dẫn pha truyền kéo dài, truyền liên tục kháng sinh

| Kháng sinh | Liều nạp* | Liều theo chức năng thận | MIC đề kháng và đích PK/PD | Hoàn nguyên | Pha loãng để truyền | Độ ổn định |
|----------------------|---|---|--|--|---|---|
| Ceftriaxon | 0,5 g truyền trong 30 phút [13] | Clcr < 30 mL/phút: 2 g mỗi 24 giờ truyền trong 1 giờ | 4 mg/L | 15 mL trong NaCl 0,9% [20] | 1 - 2 g trong 40 mL NaCl 0,9%, G5% [20] Nồng độ sau pha loãng: 50 mg/mL [20] | 24 giờ [3] |
| | | Clcr > 30 mL/phút: 2 - 4 g truyền liên tục mỗi 24 giờ [13] | $f_{T>MIC} > 100\%$ [13] | | | |
| Ceftazidim | 2 g truyền trong 30 phút [12] | Clcr > 50 mL/phút: truyền liên tục 1 - 2 g mỗi 8 giờ [16] | 8 mg/L $f_{T>MIC} > 40\%$ $f_{T>MIC} > 100\%$ [16] | 1 g trong 10 mL NCPT [20] | 1 g trong 50 mL NaCl 0,9%, G5%, RL, R Nồng độ sau pha loãng: 20 mg/mL [20] | 24 giờ [3] Sản phẩm chuyển hoá pyridine có thể gây độc tính. Giữ nồng độ $\leq 3\%$ và nhiệt độ 15 - 25°C |
| | | Clcr 30 - 50 mL/phút: truyền liên tục 1 g mỗi 8 giờ [16] | | | | |
| | | Clcr < 30 mL/phút: chưa tìm được dữ liệu [16] | | | | |
| Cefepim | 15 mg/kg [21] 2 g [24] Truyền trong 30 phút | Clcr > 90 mL/phút: 3 - 6 g truyền liên tục hoặc 2 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài trong 4 giờ | 8 mg/L $f_{T>MIC} > 50\%$ $f_{T>MIC} > 100\%$ [18] | 1 - 2 g trong 10 mL NCPT, NaCl 0,9% [20] | 1 - 2 g trong 50 - 100 mL NaCl 0,9%, G5% được dung dịch nồng độ ~19 - 38 mg/mL [20] | Nhiệt độ phòng: 24 giờ [4] |
| | | Clcr 60 - 90 mL/phút: 3 g truyền liên tục hoặc 2 g mỗi 12 giờ truyền kéo dài trong 4 giờ | | | | |
| | | Clcr 30 - 60 mL/phút: 1,5 g truyền liên tục hoặc 1 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài 4 giờ | | | | |
| | | Clcr 10 - 30 mL/phút: 0,75 g truyền liên tục hoặc 0,5 - 1 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài trong 4 giờ [18] | | | | |
| Meropenem | 0,5 - 1 g truyền trong 30 phút [14] | Clcr > 91 mL/phút: 4,5 - 6 g truyền liên tục mỗi 24 giờ | 8 mg/L $f_{T>MIC} > 98\%$ [2] | 1 g trong 20 mL NCPT [20] | 1 - 2 g trong 50 - 100 mL NaCl 0,9% Nồng độ sau pha loãng: 1 - 40mg/mL [20] | 25°C 50 mg/mL: 3 giờ[3] 40mg/mL: 8 giờ[4] 10 - 20mg/mL:12 giờ [4] |
| | | Clcr 50 - 90 mL/phút: 3 - 4,5 g truyền liên tục mỗi 24 giờ | | | | |
| | | Clcr 30 - 49 mL/phút: 3 g truyền liên tục mỗi 24 giờ | | | | |
| | | Clcr 10 - 29 mL/phút: 1 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài trong 3 giờ [2] | | | | |
| Imipenem/ cilastatin | 1 g/1 g truyền trong 1 giờ [7], [23] | Clcr > 90 mL/phút: 1 g/1 g mỗi 6 giờ truyền kéo dài trong 3 giờ | 8 mg/L $f_{T>MIC} > 40\%$ [8] | 0,5 g/0,5 g trong 10 mL NaCl 0,9% [20] | 0,5 g/0,5 g trong 100 mL NaCl 0,9%, G5%, RL, R [20] | 25°C: 4 giờ [3] |
| | | Clcr 60 - 90 mL/phút: 1 g/1 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài trong 3 giờ | | | | |
| | | Clcr < 60 mL/phút: 0,5 g/0,5 g mỗi 6 giờ truyền kéo dài trong 3 giờ [8] | | | | |



| Kháng sinh | Liều nạp* | Liều theo chức năng thận | MIC đề kháng và đích PK/PD | Hoàn nguyên | Pha loãng để truyền | Độ ổn định |
|-----------------------------|--|---|---|--|---|-------------------------------|
| Piperacillin/ tazobactam | 4 g/0,5 g truyền trong 30 phút [6] | Clcr > 90 mL/phút: 8 g/1 g - 16 g/2 g truyền liên tục mỗi 24 giờ [10] | 16 mg/L $f_{T>MIC} > 100\%$ [17] | 4 g/0,5 g trong 20 mL NCPT, NaCl 0,9% [20] | 50 - 150 mL NaCl 0,9% [20] | 25°C: 24 giờ [4] |
| | | Clcr 40 - 90 mL/phút: 4 g/0,5 g mỗi 6 giờ truyền kéo dài trong 3 - 4 giờ; hoặc truyền liên tục 8 g/1 g - 16 g/2 g truyền liên tục mỗi 24 giờ [17] | | | | |
| | | Clcr 20 - 40 mL/phút: 4 g/0,5 g mỗi 8 - 12 giờ truyền kéo dài trong 3 - 4 giờ [17] | | | | |
| | | Clcr < 20 mL/phút: 4 g/0,5 g mỗi 12 giờ truyền kéo dài trong 3 - 4 giờ [17] | | | | |
| Ceftazidim/ avibactam | 2 g/0,5 g truyền trong 1 giờ [9] | Clcr > 50 mL/phút: 2 g/0,5 g mỗi 8 giờ truyền trong 2 - 4 giờ hoặc truyền liên tục [7] | 8/8 mg/L $f_{T>MIC} > 50\%$ [7] | 2 g/0,5g trong 10 mL NCPT [20] | 50 - 250 mL NaCl 0,9%, G5% Nồng độ sau pha loãng: 8/2 - 40/10 mg/ mL [20] | Nhiệt độ phòng: 24 giờ [3] |
| | | Clcr 30 - 50 mL/phút: 1 g/0,25 g mỗi 8 giờ truyền trong 2 - 4 giờ [7] | | | | |
| | | Clcr 15 - 30 mL/phút: 0,75 g/0,1875 g mỗi 12 giờ truyền trong 2 - 4 giờ [7] | | | | |
| | | Clcr 6 - 15 mL/phút: 0,75 g/0,1875 g mỗi 24 giờ truyền trong 2 - 4 giờ [7] | | | | |
| Ceftolozan/ tazobactam | 2 g/1 g truyền trong 1 giờ [19] | Clcr > 50 mL/phút: 2 g/1 g mỗi 8 giờ truyền trong 2 - 4 giờ hoặc truyền liên tục [7] | 8/4 mg/L $f_{T>MIC} > 35 - 40\%$ [7] Tazobactam: $f_{T>1\text{ mg/L}} > 20\%$ [7] | 1 g/0,5 g đến 2 g/1 g trong 10 mL NCPT, NaCl 0,9% [20] | 100 mL NaCl 0,9%, G5% [20] | Nhiệt độ phòng: 24 giờ [3] |
| | | Clcr < 50 mL/phút: 1 g/0,5 g mỗi 8 giờ truyền trong 2 - 4 giờ hoặc truyền liên tục [7] | | | | |

Ghi chú

*Liều nạp được khuyến cáo sử dụng cùng chế độ liều truyền liên tục kháng sinh, liều nạp có thể được cân nhắc trên người bệnh: thừa cân, béo phì, giảm albumin máu, tăng thanh thải thận, nhiễm trùng tại các vị trí sâu (màng não, đường mật...)

Clcr: Mức lọc cầu thận;

$f_{T>MIC}$: Tỷ lệ thời gian nồng độ thuốc đạt trên giá trị nồng độ ức chế tối thiểu trong 1 khoảng đưa liều

G5%: Dung dịch Glucose 5%;

MIC: Nồng độ ức chế tối thiểu với chủng vi khuẩn gây bệnh

NCPT: Nước cất vô khuẩn pha tiêm

R: Dịch truyền Ringer;

RL: Dịch truyền Ringer lactat.

Tài liệu tham khảo

1. Bệnh viện Bạch Mai (2024), "Hướng dẫn truyền dài, truyền liên tục kháng sinh beta-lactam điều trị các nhiễm khuẩn nặng" ban hành kèm theo Công văn 1684/BM-DUOC ngày 12/4/2024".
2. Lê Đình Văn, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Hoàng Anh (B), et al. (2023), "Khảo sát khả năng đạt đích dược động học/dược lực học (PK/PD) của các chế độ liều meropenem trên người bệnh nặng", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*.
3. Eric G. Schaefer, Michelle C. Simpson (2021), *ASHP Injectable Drug Information A Comprehensive Guide to Compatibility and Stability*, ASHP.
4. Simpson Michelle C., Schaefer Eric G. (2022), *Extended Stability for Parenteral Drugs*, ASHP.
5. Abdul-Aziz M. H., Hammond N. E., Brett S. J., et al. (2024), "Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Jama*, 10.1001/jama.2024.9803.
6. Andrew Hill, Samantha Lippett, Elaine McDonald, et al. (2023), "Continuous infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem Cardiac Intensive Care Unit (CICU) and Cardiac step down ward", *University Hospitals Sussex*.
7. Barbier F., Hraiech S., Kernéis S., et al. (2023), "Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients", *Ann Intensive Care*, 13(1), pp. 65.
8. Dinh T. D., Nguyen H. N., Le B. H., et al. (2022), "Population-Based Pharmacokinetics and Dose Optimization of Imipenem in Vietnamese Critically-Ill Patients", *Infect Drug Resist*, 15, pp. 4575-4583.
9. Gatti M., Giannella M., Rinaldi M., et al. (2022), "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Continuous-Infusion Fosfomycin in Combination with Extended-Infusion Cefiderocol or Continuous-Infusion Ceftazidime-Avibactam in a Case Series of Difficult-to-Treat Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections and/or Hospital-Acquired Pneumonia", *Antibiotics (Basel)*, 11(12).
10. Hahn J., Min K. L., Kang S., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Piperacillin-Tazobactam in Critically Ill Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Influence of Concomitant Renal Replacement Therapy", *Microbiol Spectr*, 9(3), pp. e0063321.
11. Hong L. T., Downes K. J., FakhriRavari A., et al. (2023), "International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: An executive summary", *Pharmacotherapy*, 43(8), pp. 736-739.
12. Ibrahim Noor, Chan Louisa, Ling Tai, et al. (2017), *Guide to Antimicrobial Therapy 2017*.
13. Leegwater E., Kraaijenbrink B. V. C., Moes Djar, et al. (2020), "Population pharmacokinetics of ceftriaxone administered as continuous or intermittent infusion in critically ill patients", *J Antimicrob Chemother*, 75(6), pp. 1554-1558.
14. Liebchen U., Salletmeier H., Kallee S., et al. (2021), "Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study", *Sci Rep*, 11(1), pp. 17211.
15. Monti G., Bradic N., Marzaroli M., et al. (2023), "Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: The MERCY Randomized Clinical Trial", *Jama*, 330(2), pp. 141-151.
16. Nguyen T. M., Ngo T. H., Truong A. Q., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Ceftazidime and Imipenem in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Pharmaceutics*, 13(4).
17. Öbrink-Hansen K., Juul R. V., Storgaard M., et al. (2015), "Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations?", *Antimicrob Agents Chemother*, 59(11), pp. 7018-26.
18. Seo H., Kim Y. K., Park S., et al. (2023), "Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Simulation of Cefepime in Critically Ill Patients with Hospital-Acquired/Ventilator-Associated Pneumonia", *Infect Chemother*, 55(1), pp. 29-41.
19. Sheffield M., Nelson D., O'Neal M., et al. (2020), "Use of continuous-infusion ceftolozane/tazobactam for resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective analysis and brief review of the literature", *Int J Antimicrob Agents*, 56(5), pp. 106158.
20. Datapharm (2023), "The electronic medicines compendium (emc)", Retrieved, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9672/smpe>.
21. David N. Gilbert Henry F. Chambers, Michael S. Saag, Andrew T. Pavia, Helen W. Boucher (2023), "The Sanford guide to antimicrobial therapy", 53rd edition. Retrieved 10/2023, from <https://webedition.sanfordguide.com/en>.
22. Dulhunty Joel M., Brett Stephen J., De Waele Jan J., et al. (2024), "Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial", *JAMA*, 10.1001/jama.2024.9779.
23. Sakka S., Glauner A., Bulitta J., et al. (2004), "Continuous vs bolus administration of imipenem in critically ill patients with ICU-acquired pneumonia", *Critical Care*, Volume 8.
24. UpToDate (2024), "Cefepime: Drug information", truy cập 11/6/2024.

MỘT SỐ THÔNG TIN DƯỢC LÂM SÀNG CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG KHÁNG SINH FOSFOMYCIN TÍNH MẠCH ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG DO VI KHUẨN ĐA KHÁNG

1. Dẫn nhập

Năm 1969, tập đoàn Dược phẩm Merck và CEPA (Compañía Española de Penicilinas y Antibióticos) cho ra mắt kháng sinh đầu tiên của nhóm fosfonomycin, được phân lập từ xạ khuẩn *Streptomyces*, sau này được đổi tên thành fosfomycin [5]. Theo phân loại AWaRe năm 2023, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), fosfomycin đường uống được xếp vào nhóm Watch trong khi kháng sinh này sử dụng qua đường tĩnh mạch được phân loại nhóm Reserve (nhóm kháng sinh dự trữ để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng) [6]. Theo quyết định số 5631/QĐ-BYT, Bộ Y tế phân loại fosfomycin đường tĩnh mạch vào nhóm 1 - nhóm kháng sinh cần ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện [18]. Với cách tiếp cận này, fosfomycin đường tĩnh mạch là kháng sinh được sử dụng điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng nghi ngờ hoặc xác định do các chủng vi khuẩn đã đề kháng nhiều kháng sinh bao gồm: MDR (multidrug resistant), XDR (extensively drug resistant) và PDR (pandrug resistant). Trong bài viết này, chúng tôi đề cập đến đặc điểm, cách sử dụng và các điểm cần lưu ý khi chỉ định fosfomycin đường tĩnh mạch.

2. Cơ chế tác dụng và cơ chế đề kháng

Fosfomycin xâm nhập tế bào vi khuẩn thông qua 2 hệ vận chuyển trên màng tế bào bao gồm: hệ vận chuyển α -glycerophosphat và hệ vận chuyển hexose-phosphat. Sau khi vào trong tế bào vi khuẩn, fosfomycin ức chế enzym MurA (UDP-N-Acetylglucosamin-enolpyruvyltransferase) từ đó tác động vào bước đầu tiên trong chu trình tổng hợp peptidoglycan, thành phần cấu tạo vách của vi khuẩn [7]. Vi khuẩn đề kháng kháng sinh fosfomycin bằng cách đột biến hệ vận chuyển ở màng tế bào, sinh men thay đổi cấu trúc của kháng sinh này (FosA, FosB, FosX, FomA và FomB) [7].

3. Đặc tính dược động học và dược lực học

Fosfomycin là kháng sinh có hoạt lực diệt khuẩn, có phổ tác dụng rộng trên vi khuẩn Gram dương bao gồm cả vi khuẩn *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (MRSA), cầu khuẩn ruột (*Enterococcus*) kháng vancomycin (VRE), vi khuẩn Gram âm như: họ vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*), *Pseudomonas aeruginosa*. Fosfomycin có cấu trúc thân nước và kích thước phân tử rất nhỏ (138 g/mol), liên kết ít với protein huyết tương (< 10%). Do đó, sau khi xâm nhập vào tuần hoàn chung, fosfomycin được phân bố rộng vào các mô và dịch gian bào. Thể tích phân bố của fosfomycin ở người

khỏe mạnh khoảng 0,3 L/kg. Khả năng thấm vào các vị trí nhiễm khuẩn được mô tả ở *Bảng 1*. Fosfomycin đường tĩnh mạch sau khi sử dụng không bị chuyển hóa qua gan và không có chu kỳ gan ruột, do đó tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng trên người bệnh suy giảm chức năng gan. Thời gian bán thải của fosfomycin khoảng 2 giờ, thải trừ chủ yếu diễn ra ở thận, với 90% thuốc ở dạng nguyên vẹn được đào thải qua nước tiểu do đó người bệnh cần được hiệu chỉnh liều thuốc phù hợp theo chức năng thận.

Bảng 1. Tỷ lệ xâm nhập vị trí nhiễm khuẩn khác nhau của fosfomycin [2]

| Vị trí nhiễm khuẩn | Tỷ lệ xâm nhập vị trí nhiễm khuẩn ($AUC_{mô}/AUC_{máu}$) |
|--------------------|--|
| Phổi | 0,53 ± 0,31 |
| Não | 0,46 |
| Cơ | 0,71 |
| Mô dưới da | 0,60 - 0,73 |
| Áp xe ổ bụng | 0,42 |
| Xương | 0,43 |

4. Đích dược động học/dược lực học của fosfomycin và các chú ý liên quan đến điểm gây nhạy cảm

Năm 2024, Ủy ban Châu Âu về thử độ nhạy cảm của kháng sinh (EUCAST) và Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (CLSI) chỉ công bố điểm gây nhạy cảm (clinical breakpoint) của fosfomycin với *Escherichia coli* (*E. coli*) được phân lập từ đường tiết niệu, mà không đưa ra giá trị điểm gây nhạy cảm trên lâm sàng với các chủng vi khuẩn khác như *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*),...[8], [9]. Do vậy, khả năng dự đoán hiệu quả điều trị của giá trị điểm gây nhạy cảm này khi sử dụng fosfomycin cho các vị trí nhiễm trùng ở vị trí ngoài đường tiết niệu và do các căn nguyên vi khuẩn khác hiện chưa chắc chắn [8]. Giá trị nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu (MIC) với vi khuẩn còn nhạy cảm với fosfomycin được EUCAST công bố năm 2024 được xác định là 8 mg/L với các chủng *E. coli* phân lập được từ nước tiểu.



Walsh và cộng sự đã chỉ ra khả năng diệt khuẩn đối với vi khuẩn *S. aureus* và *P. aeruginosa* của fosfomycin được xác định phụ thuộc vào thời gian thông qua chỉ số %_{T>MIC} (thời gian nồng độ thuốc trong máu cao hơn giá trị nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu của thuốc với vi khuẩn) [10]. Trong khi đó, với *E. coli* hoặc *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), hiệu quả diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc, thể hiện qua giá trị AUC/MIC (diện tích dưới đường cong nồng độ/ nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu của thuốc) [12]. Năm 2017, kết quả nghiên cứu của Lepark và cộng sự cho thấy hiệu quả diệt khuẩn trên *E. coli*, *K. pneumoniae* và *P. aeruginosa* của fosfomycin có tương quan với giá trị AUC/MIC [10]. Đến nay chưa có công bố chính thức nào về đích được động học/ được lực học (PK/PD) đối với kháng sinh fosfomycin. Mặc dù fosfomycin không được công bố giá trị điểm gãy nhạy cảm tuy nhiên các nghiên cứu trên lâm sàng vẫn cho thấy hiệu quả của fosfomycin khi phối hợp cùng kháng sinh khác, đặc biệt khi điều trị nhiễm trùng nặng, đe dọa tính mạng hoặc khi không còn nhiều sự lựa chọn về phác đồ điều trị. Do đó khi chỉ định fosfomycin tĩnh mạch bác sĩ cần lưu ý chế độ liều phù hợp nhất theo căn nguyên gây bệnh nhằm tối đa hiệu quả và tối thiểu nguy cơ xuất hiện đề kháng thuốc ngay trong quá trình điều trị.

Đối với nhiễm trùng do vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem (CRE), chế độ truyền kéo dài trong 4 - 6 giờ và truyền liên tục mang lại khả năng đạt đích %_{T>MIC} > 70% và %_{T>MIC} > 100% tốt hơn so với chế độ truyền 1 giờ thông thường [13]. Với giá trị MIC = 32 mg/L, chế độ liều 16 g/ngày truyền kéo dài 4 - 6 giờ hoặc truyền liên tục có thể đảm bảo đạt đích PK/PD. Nếu MIC ≥ 64 mg/L, liều dùng nên được nâng lên 24 g/ngày truyền kéo dài 4 - 6 giờ hoặc truyền liên tục. Không có chế độ liều nào cho khả năng đạt đích PK/PD với MIC = 128 mg/L [13].

Kết quả từ phân tích hệ thống khác vào năm 2023 về chế độ liều của fosfomycin với vi khuẩn *P. aeruginosa* chỉ ra giá trị AUC/MIC dự báo tốt nhất hiệu quả của fosfomycin và chế độ truyền liên tục với liều nạp 8 g ngày càng được sử dụng nhiều hơn. Khi sử dụng fosfomycin điều trị nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng, với giá trị MIC ≥ 16 mg/L, chế độ liều tối đa 24 g/ngày chia 3 - 4 lần/ngày hoặc truyền liên tục nên được sử dụng để đảm bảo khả năng đạt đích PK/PD [2].

5. Chỉ định fosfomycin trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng

Người lớn

Fosfomycin có thể được cân nhắc chỉ định điều trị các nhiễm trùng nặng khi không thể sử dụng các kháng sinh khác hoặc có thất bại điều trị với phác đồ điều trị kháng sinh trước đó, nghi ngờ hoặc xác định do căn nguyên vi khuẩn kháng thuốc bao gồm các vi khuẩn Gram âm họ *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem vi khuẩn gram dương kháng thuốc như MRSA hay VRE [14], [19]. Chỉ định fosfomycin có thể áp dụng cho nhiều loại nhiễm trùng bao gồm: nhiễm khuẩn

tiết niệu phức tạp, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn xương khớp, viêm phổi mắc phải bệnh viện (bao gồm viêm phổi thở máy), nhiễm khuẩn da mô mềm phức tạp, viêm màng não do vi khuẩn, nhiễm khuẩn ổ bụng phức tạp, nhiễm khuẩn huyết liên quan catheter hoặc bất kỳ vị trí nào khác. Quỹ Bảo hiểm Y tế hiện thanh toán chi phí sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch cho người bệnh tại bệnh viện hạng đặc biệt, hạng I và hạng II [20].

Cần lưu ý **fosfomycin không có hoạt tính với *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*** [9] do đó không nên chỉ định fosfomycin điều trị nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn này.

Trẻ em

Fosfomycin đường tĩnh mạch có thể sử dụng cho trẻ sơ sinh (bao gồm cả trẻ sinh thiếu tháng, nhẹ cân), tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng trên các đối tượng người bệnh này do độ an toàn của thuốc vẫn chưa được xác định [21].

6. Liều dùng

Liều thường dùng của fosfomycin tĩnh mạch ở người bệnh người lớn có chức năng thận bình thường là 12 - 24 g/ngày, không vượt quá 8 g fosfomycin mỗi liều. Chế độ liều khuyến cáo theo chức năng thận ở người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi của fosfomycin tĩnh mạch được đề cập ở **Bảng 2**. Chế độ liều khuyến cáo của fosfomycin với trẻ em được trình bày trong **Bảng 3**.

Bảng 2. Chế độ liều fosfomycin khuyến cáo theo chức năng thận ở người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi [19]

| Clcr (mL/phút) | Liều duy trì fosfomycin IV |
|---|--|
| > 40 | Không cần hiệu chỉnh liều; Lưu ý theo dõi chặt người bệnh, đặc biệt là khi sử dụng mức liều gần mức liều tối đa |
| 30 - 40 | 70% mức liều (chia 2 - 3 lần) |
| 20 - 30 | 60% mức liều (chia 2 - 3 lần) |
| 10 - 20 | 40% mức liều (chia 2 - 3 lần) |
| 10 | 20% mức liều (chia 1 - 2 lần) |
| Lọc máu ngắt quãng (IHD) | Bổ sung liều 2 g sau mỗi chu kỳ lọc |
| Lọc máu liên tục (CVVH và CVVHDF) tĩnh mạch - tĩnh mạch pha loãng sau quả lọc | Không cần hiệu chỉnh liều [1] |
| Lọc máu liên tục (CVVH và CVVHDF) tĩnh mạch - tĩnh mạch pha loãng trước quả lọc | Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng [1] |

Bảng 3. Chế độ liều fosfomycin khuyến cáo cho trẻ em [19]

| Tuổi/cân nặng | Liều dùng hàng ngày |
|--|--|
| Trẻ sinh thiếu tháng (tuổi ^a < 40 tuần) | 100 mg/kg/ngày chia 2 lần |
| Trẻ sơ sinh (tuổi ^a từ 40 - 44 tuần) | 200 mg/kg/ngày chia 3 lần |
| Trẻ từ 1 - 12 tháng tuổi (cân nặng < 10 kg) | 200 - 300 ^b mg/kg/ngày chia 3 lần |
| Trẻ từ 1 - 12 tuổi (cân nặng trong khoảng 10 - 40 kg) | 200 - 400 ^b mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần |
| <p>Chú thích: ^aTổng tuổi trong thai kỳ và sau sinh ^bChế độ liều cao có thể được cân nhắc điều trị nhiễm trùng nặng (như viêm màng não), khi xác định hoặc nghi ngờ gây ra bởi căn nguyên vi sinh vật có MIC cao Hiện chưa có chế độ liều khuyến cáo với trẻ em thay đổi chức năng thận</p> | |

7. Cách dùng thuốc

Thuốc được dùng qua đường truyền tĩnh mạch.

Dung môi hoàn nguyên: nước cất pha tiêm, glucose 5%, natri chlorid 0,9%. Lưu ý dung môi glucose 5% được ưu tiên sử dụng hơn so với natri chlorid 0,9% nhằm hạn chế nguy cơ tăng nồng độ natri trong máu của người bệnh trong quá trình dùng thuốc. Dung dịch sau hoàn nguyên không sử dụng để truyền trực tiếp, cần tiếp tục pha loãng để khi đạt được thể tích phù hợp.

Độ ổn định: Dung dịch thuốc sau pha loãng với dung môi thích hợp ổn định trong hơn 24 giờ ở điều kiện < 25°C và tránh ánh sáng. Thuốc nên được sử dụng ngay và kiểm soát điều kiện vô trùng trong quá trình truyền thuốc.

Bảng 4. Thể tích pha loãng và thời gian truyền kháng sinh fosfomycin [19]

| Liều dùng | Hoàn nguyên | Pha loãng (lượng dung môi vừa đủ) | Thời gian truyền |
|-----------|---|-----------------------------------|------------------|
| 2 g | Mỗi lọ fosfomycin 1 g được hòa tan trong 10 mL dung môi tương hợp | 50 mL | ít nhất 15 phút |
| 4 g | | 100 mL | ít nhất 30 phút |
| 8 g | | 200 mL | ít nhất 60 phút |

Fosfomycin được khuyến cáo **truyền liên tục** để điều trị bệnh nhân nhiễm trùng mức độ nặng [3]. Khi sử dụng chế độ liều fosfomycin truyền liên tục, cần sử dụng liều nạp 4 - 8 g truyền ngắn trong 30 phút, sau đó sử dụng liều duy trì 16 - 24 g truyền liên tục trong vòng 24 giờ.

Khi sử dụng fosfomycin điều trị nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân cần hạn chế dịch, fosfomycin có

thể được cân nhắc pha loãng 8 g trong 50 mL glucose 5% [4]. Tuy nhiên bác sĩ cần lưu ý phản ứng quá mẫn tại vị trí truyền thuốc.

8. Theo dõi tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn thường gặp của fosfomycin là hạ kali máu và tăng natri máu. Kết quả từ một nghiên cứu đời thực được thực hiện ở Ấn Độ, trên 309 người bệnh sử dụng fosfomycin, có đến 62,1% người bệnh bị hạ kali máu và 24,3% người bệnh bị tăng natri máu [15]. Rối loạn điện giải xảy ra trong quá trình dùng thuốc do trong 1 g fosfomycin chứa 0,32 mg natri. Các tác dụng không mong muốn khác đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp hơn như: độc tính trên gan [16], giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu [17].

Danh mục từ viết tắt

| Từ viết tắt | Diễn giải tiếng Anh | Diễn giải tiếng Việt |
|-------------|--|--|
| AUC | Area Under Concentration-time curve | Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian |
| CLSI | Clinical & Laboratory Standards Institute | Viện chuẩn thực lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ |
| CRE | Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae | <i>Enterobacteriaceae</i> kháng carbapenem |
| CVVH | Continuous Venous Hemofiltration | Lọc máu liên tục qua đường tĩnh mạch tĩnh mạch |
| CV-VHDF | Continuous Venous Hemodiafiltration | Lọc thẩm tách máu liên tục qua đường tĩnh mạch tĩnh mạch |
| EU-CAST | The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing | Ủy ban Châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh |
| IHD | Intermittent Hemodialysis | Thẩm tách máu ngắt quãng |
| MDR | MultiDrug Resistant | Đa kháng |
| MIC | Minimum Inhibitor Concentration | Nồng độ ức chế tối thiểu với chủng vi khuẩn gây bệnh |
| MRSA | Methicillin Resistant Staphylococcus aureus | <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin |
| PDR | PanDrug Resistant | Toàn kháng |
| VRE | Vancomycin Resistant Enterococcus | <i>Enterococcus</i> kháng vancomycin |
| WHO | World Health organization | Tổ chức y tế thế giới |
| XDR | Extensively Drug Resistant | Kháng mở rộng |

Tài liệu tham khảo

- Natalie Vankka and Vivian H. Y. Ip, *Textbook of Critical Care, 8th Edition*.
- G. Pipitone, et al., *Intravenous Fosfomycin for Systemic Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections*. *Antibiotics* (Basel), 2023. 12(12).
- M. Meschiari, et al., *Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli: A practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases*. *Int J Antimicrob Agents*, 2024. 64(1): p. 107186.
- V. Al Jalali, et al., *Clinical Pharmacokinetics of Fosfomycin after Continuous Infusion Compared with Intermittent Infusion: a Randomized Crossover Study in Healthy Volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020. 65(1).
- D. Hendlin, et al., *Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces*. *Science*, 1969. 166(3901): p. 122-3.
- V. Zanichelli, et al., *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance*. *Bull World Health Organ*, 2023. 101(4): p. 290-6.
- L. L. Silver, *Fosfomycin: Mechanism and Resistance*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017. 7(2).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 14.0. 2024.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 34th ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-220-5 [Print]; ISBN 978-1-68440-221-2 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA. 2024.
- Clare C. Walsh, et al., *In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015. 70(11): p. 3042-3050.
- I. N. Zykov, et al., *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fosfomycin and Its Activity against Extended-Spectrum- β -Lactamase-, Plasmid-Mediated AmpC-, and Carbapenemase-Producing Escherichia coli in a Murine Urinary Tract Infection Model*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. 62(6).
- A. J. Lepak, et al., *In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. 61(6).
- S. Kanchanasurakit, et al., *Fosfomycin Dosing Regimens based on Monte Carlo Simulation for Treated Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection*. *Infect Chemother*, 2020. 52(4): p. 516-529.
- European Medicines Agency (EMA), *Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics*. 2020.
- K. G. Zirpe, et al., *A Real-world Study on Prescription Pattern of Fosfomycin in Critical Care Patients*. *Indian J Crit Care Med*, 2021. 25(9): p. 1055-1058.
- R. Ribeiro, et al., *Fosfomycin-Induced Liver Injury: A Case Report*. *Cureus*, 2024. 16(3): p. e55508.
- E. Matusik, et al., *Fosfomycin-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature*. *BMC Infect Dis*, 2023. 23(1): p. 685.
- Bộ Y tế, *Quyết định 5631/2020/QĐ-BYT ban hành ngày 31/12/2020 về việc ban hành "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện"*. 2024.
- Bệnh viện Bạch Mai, *Công văn số 5224/BM-DUOC về Hướng dẫn sử dụng kháng sinh fosfomycin truyền tĩnh mạch điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện*. 2024.
- Bộ Y tế, *Thông tư số 20/2022/TT-BYT ngày 31/12/2022 ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế*. 2022.
- Bộ Y tế, *Thông tin kê đơn Fosmicin for I.V. use*. 2024.

ĐÁP ÁN SỐ 2 - 2023

Ô CHỮ BÍ MẬT

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | S | T | A | T | I | N | | |
| 2 | | I | O | H | E | X | O | L | | |
| 3 | | U | R | A | C | I | L | | | |
| 4 | | L | I | N | E | Z | O | L | I | D |
| 5 | | C | O | L | C | H | I | C | I | N |
| 6 | S | I | M | P | O | N | I | | | |
| 7 | | | | | I | V | I | G | | |
| 8 | B | A | C | L | O | F | E | N | | |
| 9 | | H | I | Z | E | N | T | R | A | |

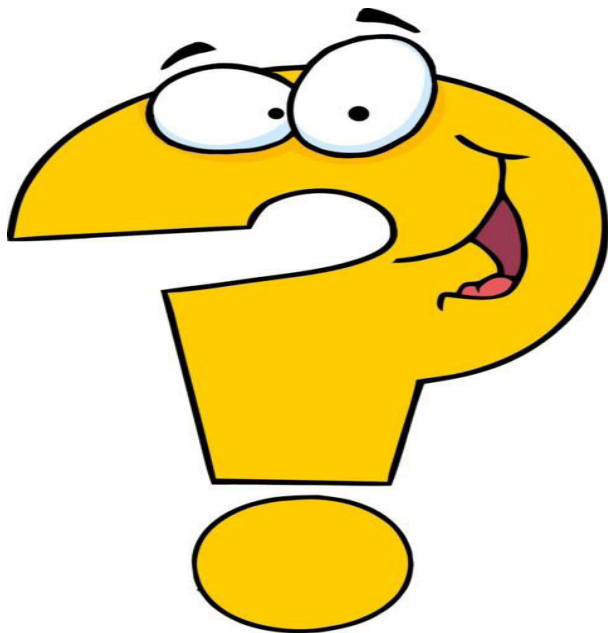
GIẢI MÃ SUDOKU

Mức độ dễ

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 8 | 6 | 7 | 3 | 5 | 2 | 9 | 1 |
| 2 | 1 | 5 | 4 | 8 | 9 | 7 | 6 | 3 |
| 7 | 9 | 3 | 2 | 1 | 6 | 8 | 4 | 5 |
| 1 | 5 | 2 | 3 | 6 | 8 | 4 | 7 | 9 |
| 3 | 7 | 8 | 9 | 2 | 4 | 5 | 1 | 6 |
| 6 | 4 | 9 | 5 | 7 | 1 | 3 | 8 | 2 |
| 8 | 2 | 7 | 1 | 9 | 3 | 6 | 5 | 4 |
| 5 | 3 | 1 | 6 | 4 | 7 | 9 | 2 | 8 |
| 9 | 6 | 4 | 8 | 5 | 2 | 1 | 3 | 7 |

Mức độ khó

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 7 | 5 | 6 | 2 | 8 | 3 | 1 | 4 |
| 1 | 2 | 6 | 3 | 7 | 4 | 5 | 8 | 9 |
| 4 | 3 | 8 | 9 | 5 | 1 | 6 | 2 | 7 |
| 8 | 4 | 9 | 5 | 6 | 2 | 1 | 7 | 3 |
| 2 | 5 | 3 | 1 | 4 | 7 | 8 | 9 | 6 |
| 7 | 6 | 1 | 8 | 3 | 9 | 4 | 5 | 2 |
| 6 | 9 | 4 | 7 | 8 | 5 | 2 | 3 | 1 |
| 3 | 8 | 7 | 2 | 1 | 6 | 9 | 4 | 5 |
| 5 | 1 | 2 | 4 | 9 | 3 | 7 | 6 | 8 |



Ô CHỮ BÍ MẬT

1, 13: Khi dùng đồng thời 2 thuốc này gây nguy cơ tương tác thuốc có hại, làm tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR).

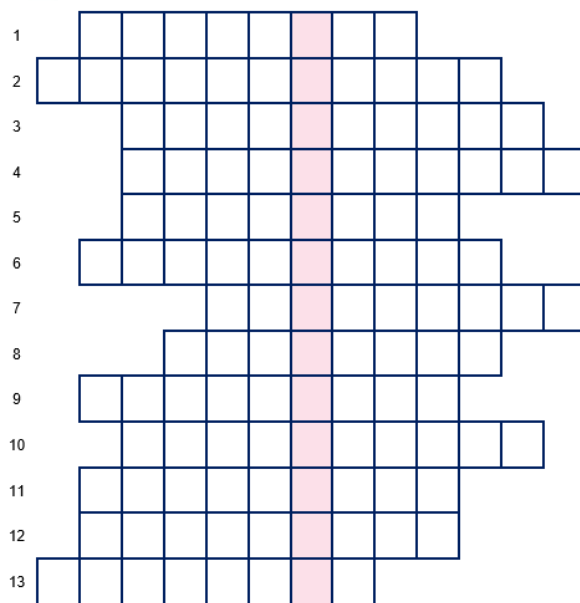
2, 4, 5, 8, 12: Thuốc kháng sinh, kháng nấm ưu tiên quản lý theo QĐ 5631/QĐ-BYT của Bộ Y tế.

3: Kháng sinh điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng.

6, 9: Kháng sinh có mức độ và chi phí tiêu thụ năm 2023 tăng so với năm 2021 và 2022.

7, 11: Dịch truyền dinh dưỡng tĩnh mạch.

10: Thuốc giảm cân được phê duyệt chỉ định mới để giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch nghiêm trọng trên bệnh nhân người lớn béo phì hoặc thừa cân.



GIẢI MÃ SUDOKU

Mức độ dễ

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 | | 6 | | | 4 | 7 | |
| 5 | | 9 | 7 | | | 1 | | |
| 7 | 4 | | | | 9 | 5 | 3 | |
| | | | 5 | | 8 | 9 | | |
| | 5 | | | 4 | | | 8 | 7 |
| | 3 | | | | | | | 4 |
| | | | | | | 9 | 1 | |
| | 9 | | | | | 7 | 2 | 6 |
| | | 7 | | 2 | | | | |

Mức độ khó

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | | | | 7 | | 5 | | |
| 9 | | | 5 | | | | | 2 |
| | | 7 | | 9 | 4 | | | |
| 8 | | | | | 9 | | | |
| | | | 2 | 8 | | | 9 | 6 |
| 1 | | | 7 | 3 | | 2 | | 4 |
| 3 | | | | 2 | 6 | | | |
| 4 | 2 | 9 | | | | | | 6 |
| | 6 | 1 | | | 7 | | | |

Thẻ lậ:

1. Phần "Ô chữ bí mật": trả lời chính xác tất cả từ hàng ngang và tìm ra từ khóa hàng dọc.

2. Phần "Giải mã Sudoku": điền các con số từ 1 đến 9 vào các ô trống sao cho các số chỉ xuất hiện một lần trên mỗi hàng, cột và khối 3 x 3.

Giải thưởng:

03 cá nhân có câu trả lời chính xác và sớm nhất sẽ nhận được phần quà đặc biệt từ nhóm biên soạn.

Địa chỉ nhận câu trả lời:

(ghi rõ họ tên và đơn vị công tác)

Câu trả lời xin gửi về Khoa Dược theo 2 Hình thức sau:

- Hòm thư: toduoclamsang@gmail.com.
- Gửi trực tiếp bản giấy về Đơn vị Dược lâm sàng và Thông tin thuốc - Khoa Dược - tầng hầm B2 nhà Q.

Thời gian nhận câu trả lời: đến ngày 30/9/2024

(Đáp án sẽ được đăng tải trên số *Bản tin Thông tin thuốc* tiếp theo.)



BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

| |
|---|
| Nơi báo cáo:..... |
| Mã số báo cáo của đơn vị:..... |
| Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):..... |

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

| A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------|---|--|--|--------------------------|--------------------------------|----------|------------------|
| 1. Họ và tên:..... | | | | 2. Ngày sinh:...../...../..... Hoặc tuổi:..... | | 3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ | | 4. Cân nặng:.....kg | | |
| B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR) | | | | | | | | | | |
| 5. Ngày xuất hiện phản ứng:...../...../..... | | | | 6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):..... | | | | | | |
| 7. Mô tả biểu hiện ADR | | | | 8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng | | | | | | |
| | | | | 9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...) | | | | | | |
| | | | | 10. Cách xử trí phản ứng | | | | | | |
| 11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Tử vong | | <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện | | | | <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi | | | | |
| <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng | | <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề | | | | <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng | | | | |
| 12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR | | <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục | | <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng | | <input type="checkbox"/> Không rõ | | | | |
| <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc | | <input type="checkbox"/> Đang hồi phục | | <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng | | | | | | |
| C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR | | | | | | | | | | |
| S T T | 13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại) | Dạng bào chế, hàm lượng | Nhà sản xuất | Số lô | Liều dùng một lần | Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng. | Đường dùng | Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm) | | Lý do dùng thuốc |
| | | | | | | | | Bắt đầu | Kết thúc | |
| i | | | | | | | | | | |
| ii | | | | | | | | | | |
| iii | | | | | | | | | | |
| iv | | | | | | | | | | |
| STT (Tương ứng 13.) | 14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không? | | | | 15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không? | | | | | |
| | Có | Không | Không ngừng/giảm liều | Không có thông tin | Có | Không | Không tái sử dụng | Không có thông tin | | |
| i | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| ii | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| iii | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| iv | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| 16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/khắc phục hậu quả của ADR) | | | | | | | | | | |
| Tên thuốc | Dạng bào chế, hàm lượng | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) | | Tên thuốc | Dạng bào chế, hàm lượng | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) | | | | |
| | | Bắt đầu | Kết thúc | | | Bắt đầu | Kết thúc | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ | | | | | | | | | | |
| 17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Chắc chắn | | <input type="checkbox"/> Không chắc chắn | | <input type="checkbox"/> Khác :..... | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Có khả năng | | <input type="checkbox"/> Chưa phân loại | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Có thể | | <input type="checkbox"/> Không thể phân loại | | | | | | | | |
| 18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào? | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Thang WHO | | <input type="checkbox"/> Thang Naranjo | | <input type="checkbox"/> Thang khác:..... | | | | | | |
| 19. Phản bình luận của cán bộ y tế (nếu có) | | | | | | | | | | |
| E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO | | | | | | | | | | |
| 20. Họ và tên:..... | | | | Nghề nghiệp/Chức vụ:..... | | | | | | |
| Điện thoại liên lạc:..... | | | | Email:..... | | | | | | |
| 21. Chữ ký | | 22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung | | 23. Ngày báo cáo:...../...../..... | | | | | | |