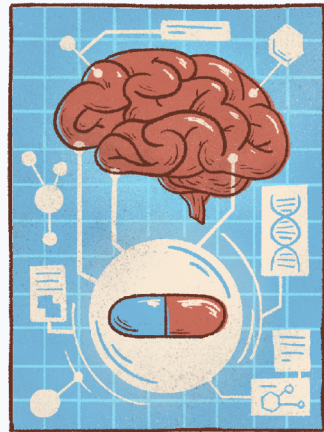


# BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC



Our time with  
antimicrobials  
is running out.



**LƯU HÀNH NỘI BỘ**



# **BẢN TIN**

# **THÔNG TIN THUỐC**

**Tháng 12-2023**



## **CHỦ BIÊN**

**PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh**

## **CỐ VẤN NỘI DUNG**

**TS. Bạch Quốc Khánh**

**TS. Vũ Đức Bình**

**ThS. Lê Lâm**

**TS. Nguyễn Hữu Chiến**

**TS. Vũ Duy Hồng**

**DSCK2. Nguyễn Duy Tân**

## **BIÊN SOẠN**

**ThS. Phạm Minh Tuấn**

**DSĐH. Trần Duy Anh**

**DSĐH. Trần Thị Thu Hà**

**DSĐH. Trần Mỹ Linh**

**DSĐH. Lê Phương Thảo**

**DSĐH. Lê Thị Hồng Anh**

**DSĐH. Phan Ngọc Luân**

**DSĐH. Cù Thị Lan Trang**

# MỤC LỤC

<b>CHƯƠNG 1. THÔNG TIN THUỐC .....</b>	<b>3</b>
1.1. Thuốc kháng sinh mới .....	3
1.1.1. Ceftolozane/tazobactam .....	3
1.1.2. Ceftaroline .....	10
1.1.3. Daptomycin .....	11
1.2. Acalabrutinib - Thuốc ức chế BTK thế hệ thứ 2 trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho/U lympho tế bào nhỏ (CLL).....	14
1.3. Pirtobrutinib – Điều trị CLL/SLL .....	18
1.4. Ivosidenib – Điều trị MDS tái phát/kháng trị .....	19
1.5. Bosutinib – Điều trị bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML).....	20
1.6. Elranatamab-bcmm – Điều trị đa u tuỷ xương tái phát/kháng trị.....	22
1.7. Quizartinib – Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ (AML) mới được chẩn đoán .....	24
1.8. Glofitamab-gxbm – Điều trị u lympho tế bào B lớn tái phát/kháng trị.....	26
1.9. Polatuzumab vedotin-piiq – Điều trị ung thư hạch tế bào B lớn lan tỏa chưa được điều trị trước đây, chưa được chỉ định khác và bệnh ung thư hạch tế bào B độ ác tính cao .....	28
1.10. Omidubicel - Giảm thời gian phục hồi bạch cầu trung tính và nhiễm trùng ở bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học.....	30
<b>CHƯƠNG 2. QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC .....</b>	<b>32</b>
2.1. Quy trình định lượng nồng độ vancomycin trong máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (TDM Vancomycin) .....	32
2.1.1. Hướng dẫn sử dụng vancomycin.....	32
2.1.2. Quy trình định lượng vancomycin .....	39
2.2. Dịch truyền nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch .....	42

2.2.1.	Tổng quan dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch [1, 2].....	42
2.2.2.	Phân loại các nhóm dịch truyền nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch..	42
2.2.3.	Lưu ý khi sử dụng các chế độ dinh dưỡng tĩnh mạch tại Viện .....	50

### **CHƯƠNG 3. CẢNH GIÁC DƯỢC .....**

3.1.	Xử trí “Hội chứng người đỏ” (Red man syndrome – RMS) khi sử dụng Vancomycin .....	53
3.2.	Nguy cơ nhiễm độc thần kinh khi sử dụng Cephalosporin.....	55
3.3.	Nguy cơ tự tử khi sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinolon .....	58
3.4.	Methotrexate: Nhắc nhở bệnh nhân về nguy cơ tăng nhạy cảm với ánh sáng .....	59
3.5.	Statin: Nguy cơ nhược cơ (hiếm gặp) .....	61
3.6.	Fluoroquinolon: Nhắc lại về nguy cơ tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục.....	64
3.7.	Glucose đường truyền: Khuyến cáo để giảm thiểu nguy cơ sử dụng nhằm dung dịch đường thay cho muối đẳng trương với đường truyền động mạch. ....	67
3.8.	Calci clorid, calci gluconat: Nguy cơ thiếu liều với calci gluconat trong trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng .....	69
3.9.	Các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (DOAC): nhắc nhở việc điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận .....	71

# CHƯƠNG 1. THÔNG TIN THUỐC

## 1.1. Thuốc kháng sinh mới

### 1.1.1. Ceftolozane/tazobactam

#### Tổng quan về kháng sinh

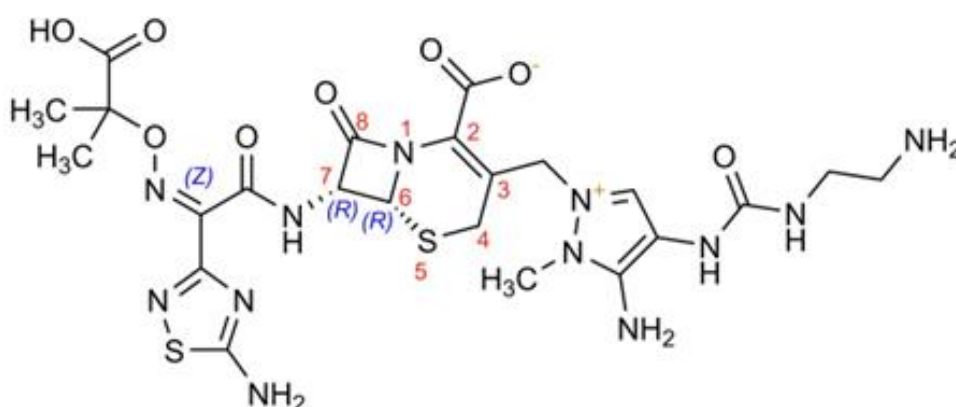
Ceftolozan là một cephalosporin mới hiện đang được phát triển cùng với chất ức chế  $\beta$ -lactamase (tazobactam) để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTIs), nhiễm trùng trong ổ bụng phức tạp (cIAIs)... được Bộ Y tế Việt nam cấp phép lưu hành vào tháng 12/2022.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ceftolozan là một cephalosporin mới có hoạt tính chống lại các sinh vật đa kháng (MDR) bao gồm *P. aeruginosa* [4]. Tazobactam cho phép mở rộng phổ của ceftolozan trên vi khuẩn Gram âm sản xuất  $\beta$ -lactamase bao gồm cả Enzym beta lactamase phổ mở rộng (ESBL). Các vai trò tiềm năng đối với ceftolozan/tazobactam (C/T) bao gồm điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm kháng thuốc (ví dụ: ESBL), hoặc như một phần của liệu pháp phối hợp (ví dụ, với metronidazol) khi nghi ngờ nhiễm trùng vi khuẩn kỵ khí. Ngoài ra, C/T có thể đại diện cho liệu pháp thay thế cephalosporin thế hệ thứ ba sau khi điều trị thất bại hoặc đối với các trường hợp nhiễm trùng được ghi nhận do

#### ❖ Cấu trúc hóa học

Ceftolozan là một oxyimino cephalosporin gần giống với ceftazidim về mặt cấu trúc; tuy nhiên, nó cũng có nhiều điểm tương đồng với các cephalosporin phổ mở rộng khác, chẳng hạn như ceftriaxon và cefepim.

Hình 1. Cấu trúc hóa học của ceftolozan



Ceftolozan chứa 7- amino thiadiazol giúp làm tăng hoạt tính chống lại các vi sinh vật gây bệnh, mang lại sự ổn định chống lại nhiều lactamase. Giống như ceftazidim, ceftolozan có gốc axit dimethyl acetic góp phần tăng cường hoạt động chống lại *P. aeruginosa*. Việc bổ sung một chuỗi bên công kênh (một vòng pyrazole) ở vị trí 3 ngăn cản sự thủy phân của vòng beta-lactam thông qua việc cản trở không gian. Đặc biệt, chuỗi bên này còn góp phần vào sự ổn định của ceftolozan khi có mặt AmpC beta-lactamase (một cephalosporinase thường được sản xuất bởi *P. aeruginosa*) [4].

#### ❖ **Dược lý và cơ chế tác dụng**

Cũng giống như các beta-lactam khác, ceftolozan liên kết với các protein gắn với penicillin (PBPs), làm suy giảm liên kết chéo peptidoglycan. Sự ức chế liên kết này dẫn đến gián đoạn tổng hợp thành tế bào và cuối cùng là ly giải tế bào.

Tazobactam là một chất ức chế beta-lactamase, giúp bảo vệ vòng beta-lactam và giúp ổn định vòng beta-lactam. Việc bổ sung tazobactam vào ceftolozan tạo điều kiện cải thiện hoạt động chống lại các *Enterobacteriaceae* và mở rộng phổ kháng sinh trên các vi khuẩn tiết beta-lactamase và các vi khuẩn kỵ khí [4].

#### ❖ **Cơ chế đề kháng:**

Cơ chế đề kháng của vi khuẩn với ceftolozan/tazobactam gồm:

- Sản sinh ra các beta-lactamase thủy phân ceftolozan mà không bị ức chế bởi tazobactam (các enzym nhóm A, Enzym AmpC-sinh bởi *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase , Metallo-beta-lactamase, Beta-lactamase nhóm D theo Ambler (OXA-carbapenemase))
- Thay đổi protein gắn penicillin (PBP)

#### ❖ **Đặc điểm dược động học**

Hiện nay, C/T chưa được nghiên cứu trên các quần thể trẻ em, trên thực tế các dữ liệu dược động học được áp dụng cho nhóm bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

#### **Hấp thu**

Ceftolozan là một cephalosporin tiêm truyền tĩnh mạch thể hiện tuyến tính sau khi dùng một lần hoặc nhiều lần. Chế phẩm đạt nồng độ đỉnh sau khi truyền khoảng 60 phút.  $C_{max}$  trung bình sau một liều 1g ceftolozan nằm trong khoảng từ 58,4 mg/L đến 92,3 mg/L.

#### **Phân bố**

Ceftolozan liên kết với protein huyết tương thấp (20%) và có thể tích phân bố khoảng 14L. Thuốc có khả năng phân phối tốt vào phổi, khả năng phân phối vào dịch não tủy chưa xác định được. Tazobactam có khả năng xâm nhập vào dịch não tủy thấp nhưng sẽ tăng lên khi màng não bị viêm.

### ***Chuyển hóa***

Ceftolozan đào thải chủ yếu qua nước tiểu ở dạng thuốc ban đầu và đường như không chuyển hóa ở bất kỳ mức độ nào. Trong khi đó, vòng beta lactam của tazobactam bị thủy phân và chuyển hóa thành chất không còn hoạt tính.

### ***Thải trừ***

Ceftolozan có thời gian bán thải là 2,5–3,0 giờ, được thải trừ chủ yếu ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (92%). Thời gian bán thải của tazobactam là khoảng 1,0 giờ; cả thuốc và chất chuyển hóa của tazobactam đều được thải trừ qua nước tiểu (80% dưới dạng thuốc không thay đổi).

Độ thanh thải của cả hai chất đều tỷ lệ thuận với chức năng thận. Ceftolozan được loại bỏ hoàn toàn bởi quá trình lọc ở cầu thận; do đó, cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Bên cạnh đó, tazobactam trải qua quá trình bài tiết tích cực ở ống thận, do đó sự thanh thải của nó bị ức chế bởi piperacillin nhưng không bởi ceftolozan [1].

### **❖ *Mối quan hệ dược động học/dược lực học***

Ceftolozan là kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn. Tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác, thông số dự báo hiệu quả diệt khuẩn của ceftolozan là  $T > MIC$  (trong 40-50% khoảng thời gian dùng thuốc).

Đối với ceftolozan, thời gian mà nồng độ ceftolozan trong huyết tương vượt qua nồng độ ức chế tối thiểu ( $T > MIC$ ) của vi khuẩn gây nhiễm được chỉ ra là yếu tố dự báo hiệu quả tốt nhất trong các mô hình nhiễm khuẩn ở động vật.

Đối với tazobactam, chỉ số dược lực học (PD) liên quan tới hiệu quả được xác định là tỷ lệ phần trăm khoảng cách liều trong thời gian đó, nồng độ trong huyết tương của tazobactam vượt qua giá trị ngưỡng ( $\% T > \text{ngưỡng}$ ). Nồng độ ngưỡng cần thiết phụ thuộc vào vi khuẩn, số lượng và loại beta-lactamase được tạo ra [1].

### **❖ *Chỉ định***

Chỉ định của thuốc cho bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi được phê duyệt tại Mỹ [6] và Việt Nam [1] được thể hiện tại Bảng 2.



**Bảng 2. Chỉ định được phê duyệt của ceftolozan/tazobactam tại Mỹ và Việt Nam**

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

❖ **Liều dùng**

**Chế độ liều trên người lớn**

Chế độ liều C/T cho người lớn ( $\geq 18$  tuổi) có độ thanh thải creatinin CrCl (tính theo công thức Cockcroft - Gault)  $> 50$  ml/ phút được biểu thị dưới Bảng 3.

**Bảng 3. Chế độ liều ceftolozan/tazobactam trên bệnh nhân người lớn có chức năng thận bình thường**

Nhiễm khuẩn	Liều	Tần suất dùng thuốc	Thời gian truyền (giờ)	Thời gian điều trị
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng*	1.5g	Mỗi 8 giờ	1	4 - 14 ngày
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận, bể thận	1.5g	Mỗi 8 giờ	1	7 ngày
HABP/VABP [6]	3g	Mỗi 8h	1	8 – 14 ngày

\*Sử dụng kết hợp với metronidazol 500mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ

### **Chế độ liều trên bệnh nhân suy thận**

Bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin CrCl 30 - 50ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin CrCl 15 - 29 ml/phút) và bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu (HD) cần hiệu chỉnh liều C/T khi sử dụng. Chế độ liều hiệu chỉnh C/T cho các bệnh nhân này được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4. Chế độ liều ceftolozan/tazobactam có MLCT ≤ 50mL/phút**

CrCl * (ml/phút)	1g ceftolozan/ 0.5g tazobactam	Thời gian truyền
30 - 50	IAI, UTI: 750 mg q8h HAP/VAP: 1,5g q8h	1 giờ
15 - 29	IAI, UTI: 375 mg q8h HAP/VAP: 750mg q8h	
CrCl<15, HD [5]	IAI, UTI: LD 750 mg, MD 150 mg q8h HAP/VAP: LD 2,25g, MD 450mg q8h	
CRRT	CVVHDF: LD 3g, MD 750mg q8h [2]	

\* CrCL ước tính bằng công thức Cockcroft-Gault.

### **Chế độ liều trên bệnh nhân suy gan**

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan

#### **❖ Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

Không có dữ liệu về việc sử dụng C/T ở phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng C/T ở phụ nữ có thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm tàng.

Với phụ nữ cho con bú, do chưa rõ liệu thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ không nên phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng C/T, có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích điều trị đối với mẹ.

#### **❖ Tác dụng không mong muốn**

Thường gặp, ADR > 1/100

- Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Viêm đại tràng do *Clostridioides difficile*
- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu
- Rối loạn trao đổi chất và điện giải: Hạ kali máu
- Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, lo âu

- Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt
- Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp
- Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, táo bón, nôn mửa, đau bụng
- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban
- Toàn thân: Sốt
- Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm truyền
- Cận lâm sàng: Tăng ALT, AST, transaminase, GGT, ALP xét nghiệm chức năng gan bất thường.

❖ **Lựa chọn kháng sinh  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BLI) theo phổ tác dụng và loại nhiễm khuẩn**

**Phổ tác dụng của các BL/BLI mới**

Các BL/BLI mới hiện nay được khuyến cáo sử dụng cho các chủng vi khuẩn gram âm đa kháng nhằm tiết kiệm những kháng sinh dự trữ cuối cùng như colistin và giảm tình trạng đề kháng kháng sinh với những kháng sinh dự trữ cuối cùng này. Bảng 5 tổng hợp phổ tác dụng của các BL/BLI trên các chủng vi khuẩn đề kháng carbapenem hiện nay [3]. Hiện tại ở Việt Nam chưa lưu hành toàn bộ những kháng sinh này và giá thành nhìn chung còn tương đối cao và chưa nằm trong danh mục các thuốc được thanh toán theo Thông tư 30/2018/TT-BYT của Bộ Y tế. Trên thị trường Việt Nam tính tới thời điểm tháng 11/2022 mới có ceftazidim/avibactam và ceftolozan/tazobactam.

**Bảng 5. Phổ tác dụng của BL/BLI mới trên các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem**

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

+, active; -, not active; Abbreviations: BLBLIs,  $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitors; CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriales*; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBLs, metallo-  $\beta$ -lactamases; OXA-48, oxacillinase-48; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

## Chỉ định của một số thuốc BL/BLI mới theo loại nhiễm khuẩn

Hiện tại Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế mới cấp số đăng ký cho 02 sản phẩm được phép lưu hành tại Việt Nam là Zerbaxa 1,5mg (ceftolozan/tazobactam) và Zavicefta 2,5g (ceftazidim/avibactam). Tuy nhiên các chỉ định được phê duyệt ở Việt Nam còn ít hơn so với các chỉ định được phê duyệt tại Mỹ hay Châu Âu. Bảng 6 mô tả các chỉ định của BL/BLI tại Mỹ và Châu Âu.

**Bảng 6. Chỉ định của BL/BLI được phê duyệt tại Mỹ và Châu Âu**

	BSI	cIAI	cUTI/AP	HAP	VAP	Other (Limited Options)
aztreonam/avibactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green
cefepime/enmetazobactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
cefepime/taniborbactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
cefepime/zidebactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green
ceftaroline/avibactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
ceftolozane/tazobactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
ceftazidime/avibactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green
imipenem/relebactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
meropenem/nacubactam	Red	Green	Green	Red	Red	Red
meropenem/vaborbactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Green = existing data from clinical trials, red = clinical trials not performed or unavailable data. AP = acute pyelonephritis; BSI =  $\beta$ -lactamase inhibitors; cIAI = complicated intra-abdominal tract infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia.

### Tài liệu tham khảo

1. Cục quản lý Dược (2019), Tờ thông tin sản phẩm Zerbaxa 1,5g.
2. Sime, F. B., et al. (2019), "A Population Pharmacokinetic Model-Guided Evaluation of Ceftolozane-Tazobactam Dosing in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration". 64(1).
3. Aslan, Abdullah Tarik and Akova, Murat (2022), "The Role of Colistin in the Era of New  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations", *Antibiotics*. 11(2), p. 277.
4. Escolà-Vergé, L., Pigrau, C., and Almirante, B. (2019), "Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: current perspectives and place in therapy", *Infect Drug Resist.* 12, pp. 1853-1867.
5. Sanford Guide (2022), "Ceftolozan-tazobactam".
6. ZERBAXA- ceftolozane and tazobactam injection, powder, lyophilized, for solution (2022), accessed, from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=70ac1d90-eff3-4f0b-9f46-5846c571b32f>.

### 1.1.2. Ceftaroline

Ngày 28/6/2023, Bộ Y tế cấp số đăng kí một kháng sinh mới tên gọi là Ceftaroline với chỉ định nhiễm khuẩn da mô mềm có biến chứng (cSSTI) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP). Ceftaroline là một cephalosporin thế hệ 5, phổ rộng, mới, có tác dụng qua trung gian liên kết với các protein gắn penicillin ở vi khuẩn, phù hợp với các loại kháng sinh beta-lactam khác.

Ceftaroline **khác biệt** ở chỗ nó có hoạt tính kháng khuẩn chống lại *Staphylococcus Aureus* đa kháng thuốc (*S. Aureus* kháng Methicillin, *S. Aureus* kháng trung gian vancomycin [VISA], VISA dị kháng và *S. Aureus* kháng vancomycin), Viêm phổi do *Streptococcus* (bao gồm chủng kháng thuốc)

và các mầm bệnh gram (-) đường hô hấp như *Moraxella catarrhalis* và *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng dương tính với beta-lactamase).

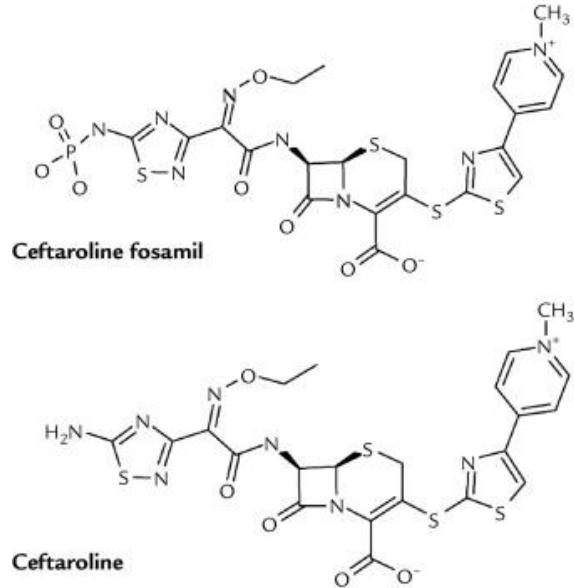
Sự phát triển đề kháng với ceftaroline hiếm khi xảy ra ở vi khuẩn gram (+) và với tốc độ tương tự như các oxyimino-cephalosporin khác ở vi khuẩn gram (-). Tiền thuốc không có hoạt tính, ceftaroline fosamil, được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch và nhanh chóng trải qua quá trình biến đổi sinh học thành ceftaroline.

Ceftaroline sau đó tuân theo mô hình dược động học hai ngăn và được thải trừ chủ yếu qua thận nên cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận vừa và bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, với thời gian bán hủy khoảng 3 giờ. Tương tự như các cephalosporin khác, T/MIC là thông số dự đoán tốt nhất hiệu quả của ceftaroline.

Ceftaroline 600 mg TTM/12 giờ đã được chứng minh là có hiệu quả tương tự như vancomycin cộng với aztreonam trong điều trị các nhiễm trùng da và mô mềm phức tạp và ceftriaxone trong điều trị viêm phổi do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng trong các thử nghiệm lâm sàng pha III. Ceftaroline có đặc tính an toàn tương tự như các cephalosporin khác trong các thử nghiệm lâm sàng.

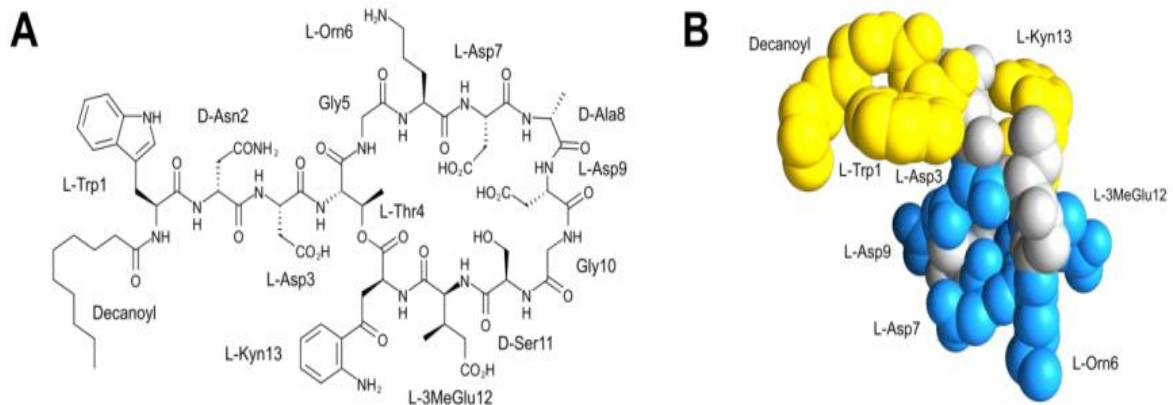
#### Tài liệu tham khảo

1. Tờ thông tin sản phẩm Zinforo
2. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334458/>

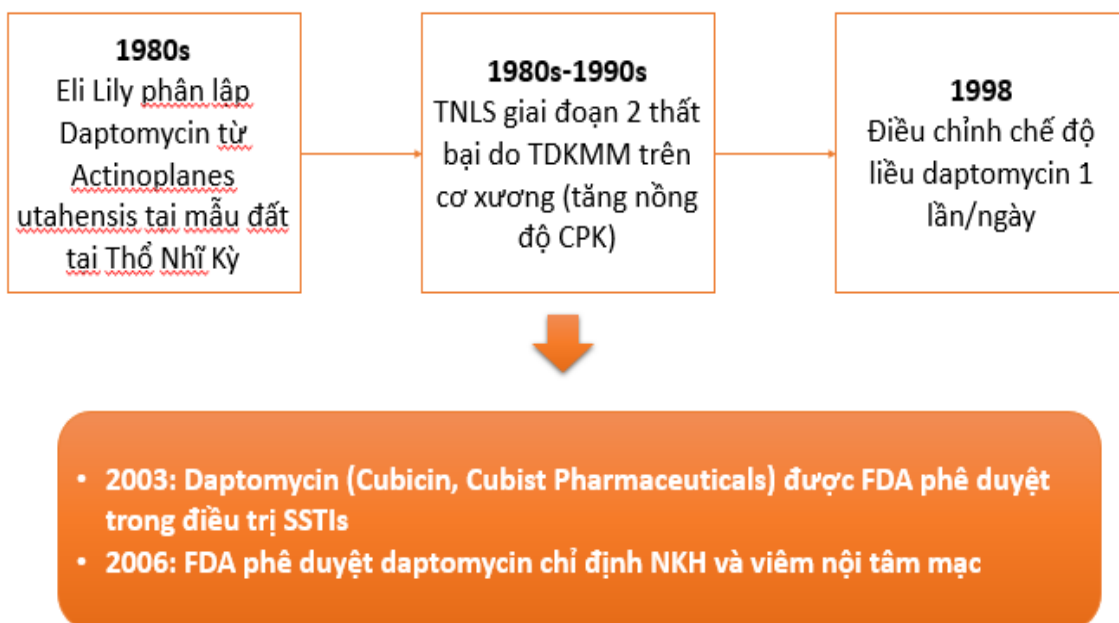


### 1.1.3. Daptomycin

#### Giới thiệu chung



Daptomycin là kháng sinh đầu tiên và duy nhất của nhóm lipopeptids. Cấu trúc gồm 1 chuỗi peptid vòng + acid béo decanoyl -> phân tử gồm phần phân cực và phần thân nước.



#### ❖ Chỉ định

Hiện nay Bộ y tế Việt Nam phê duyệt cho các chỉ định nhiễm khuẩn sau:

- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI) do các vi khuẩn Gram dương nhạy cảm với thuốc: Spharylococcus aureus (kể cả các S.aureus đề kháng với methicillin), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus

dysgalactiae dudi loại equisimilis, va Enterococcus faecalis (chỉ các nhóm nhạy cảm với vancomycin).

- Nhiễm S.aureus huyết (vi khuẩn huyết), Nhiễm S.aureus huyết (vi khuẩn huyết), kể cả viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim phải gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng với methicillin.
- Hạn chế sử dụng: Không chỉ định trong các trường hợp sau
  - + Sử dụng trong điều trị viêm phổi.
  - + Trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm, khuẩn tim trái do S.aureus.

#### ❖ Tác dụng không mong muốn

##### - Bệnh cơ và hội chứng tiêu cơ vân

**Biểu hiện:** đau cơ, yếu cơ, creatine phosphokinase (CPK) tăng cao gấp 10 lần UNN, hội chứng tiêu cơ vân có kèm theo suy thận hoặc không.

##### ➤ Phòng tránh:

- + Theo dõi lâm sàng, phát hiện sớm biểu hiện đau cơ hoặc yếu mệt
- + Kiểm tra CPK mỗi tuần và thường xuyên hơn ở bệnh nhân đã/đang sử dụng chất ức chế HMGCoA reductase
- + Dừng thuốc nếu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng kèm theo CPK > 1000 U/L (5xULN) hoặc không có biểu hiện lâm sàng nhưng CPK > 2000 U/L (10xULN)
- + Cân nhắc dừng tạm thời các thuốc có thể gây hội chứng tiêu cơ vân (chất ức chế HMGCoA reductase) trong khi sử dụng daptomycin

##### - Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin

**Biểu hiện:** sốt, khó thở, thiếu oxy, thâm nhiễm phổi, thường xuất hiện sau 2 – 4 tuần sử dụng daptomycin

##### ➤ Phòng tránh:

- + Theo dõi lâm sàng, dừng thuốc ngay khi có dấu hiệu/triệu chứng
- + Xử trí với corticoid ( Lưu ý: phản ứng có thể quay lại nếu sử dụng lại thuốc)

##### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://drugbank.vn/thuoc/Cubicin&VN-17837-14>
2. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573721/>

## ĐIỂM CHÍNH VỀ DAPTOMYCIN

- Phổ tác dụng tốt trên nhiều nhóm vi khuẩn Gram (+), kể cả các vi khuẩn giảm nhạy cảm với vancomycin.
- Daptomycin là lựa chọn điều trị thay thế cho glycopeptid (vancomycin, teicoplanin) hoặc linezolid trong nhiều chỉ định khác nhau.
- Tối ưu hóa điều trị thông qua sử dụng liều cao daptomycin (8-12mg/kg/ngày tùy chỉ định) có thể có ích trong nhiều trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng.
- Cần có chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh phù hợp để đảm bảo hiệu quả điều trị, hạn chế phát sinh đề kháng và tác dụng không mong muốn của phác đồ kháng sinh



## 1.2. Acalabrutinib - Thuốc ức chế BTK thể hệ thứ 2 trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho/U lympho tế bào nhỏ (CLL)

### Giới thiệu chung

Bạch cầu mạn dòng lympho (CLL) là bệnh bạch cầu phổ biến nhất ở các nước phát triển. Tỷ lệ mắc toàn cầu ngày càng tăng, trung bình cứ 1000 người có 91 người mắc CLL (2017) [1]. Đây là bệnh lý mạn tính và thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi với nhiều bệnh kèm theo. Chính vì vậy bên cạnh hiệu quả điều trị của thuốc, tính dung nạp của thuốc trong thời gian điều trị lâu dài là hết sức quan trọng để bệnh nhân có chất lượng cuộc sống tốt hơn.

Thuốc ức chế Bruton Tyrosine Kinase (BTKi) ra đời từ 2014 đã thay đổi lịch sử điều trị bệnh CLL bằng cách cung cấp thêm một lựa chọn điều trị hiệu quả và dung nạp tốt hơn so với điều trị hóa trị [2,4]. Tuy nhiên các BTKi thế hệ đầu tiên (ibrutinib) vì tính gắn kết chọn lọc kém và có tác động ngoài mục tiêu nên còn tồn tại mối lo ngại về nguy cơ tác dụng phụ về tim mạch (CV), bao gồm rung tâm nhĩ (AF), tăng huyết áp và suy tim [5].

Acalabrutinib - BTKi thế hệ tiếp theo ra đời, được FDA phê duyệt từ năm 2019 và Bộ Y Tế phê duyệt và lưu hành tại Việt Nam từ tháng **3/2023**. Acalabrutinib có tính gắn kết mạnh và chọn lọc cao hơn, có tính dung nạp khác biệt với hiệu quả được chứng minh qua thời gian sống còn (PFS & OS), ngay cả trên những nhóm bệnh nhân có đột biến gen nguy cơ cao với thời gian theo dõi dài hơn so với các BTKi thế hệ tiếp theo khác.

#### ❖ **Nghiên cứu đời thực (real word evidence) so sánh hiệu quả của acalabrutinib và ibrutinib**

Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện từ 1/2018 đến 2/2021 trên 2,509 bệnh nhân cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng acalabrutinib cho tỷ lệ ngưng thuốc thấp hơn 41% so với nhóm điều trị ibrutinib [9].

#### ❖ **Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả và tính dung nạp khác biệt của acalabrutinib trong điều trị CLL**

##### ***Nghiên cứu ELEVATE - TN***

Đây là nghiên cứu pha 3, đa trung tâm, nhãn mở trên 535 bệnh nhân, so sánh hiệu quả của **acalabrutinib ± obinutuzumab** so với phác đồ hóa trị clorambucil +

obinutuzumab (GClb) ở những bệnh nhân có CLL chưa được điều trị. Tại thời điểm theo dõi gần 5 năm:

So với phác đồ GClb:

- Phác đồ **acalabrutinib** đơn trị giúp giảm được **79% nguy cơ bệnh tiến triển/tử vong; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 90%** [6]
- Hiệu quả càng tích cực hơn ở phác đồ phối hợp: **acalabrutinib + obinutuzumab** giúp giảm được **89% nguy cơ bệnh tiến triển và giảm 45% nguy cơ tử vong; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96%** [6]
- **Trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao** (có các gen đột biến del(17p) +/- TP53), phác đồ **acalabrutinib** đơn trị cũng giúp giảm được 79% nguy cơ bệnh tiến triển/tử vong
- Hồ sơ an toàn **acalabrutinib ± obinutuzumab** hoàn toàn nhất quán với những dữ liệu đã biết trước đó ở phân tích tạm thời tại thời điểm theo dõi 28.3 tháng
- **Acalabrutinib ± obinutuzumab** cho thấy khả năng kiểm soát bệnh lâu hơn, tính dung nạp và linh hoạt trong điều trị đơn trị hoặc phối hợp ở những bệnh nhân CLL chưa được điều trị trước đó.

#### ***Nghiên cứu ELEVATE R/R***

Nghiên cứu pha 3 nhãn mở, đa trung tâm, trên 533 bệnh nhân, chứng minh **acalabrutinib** không thua kém về hiệu quả điều trị so với ibrutinib trong CLL đã được điều trị trước đây. Ngoài ra **acalabrutinib cho thấy tính dung nạp tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với ibrutinib** trên những tác dụng ngoại ý sau:

- Rung nhĩ ở mọi mức độ, tăng huyết áp mọi mức độ và độ 3 trở lên, tiêu chảy, chảy máu, đau khớp [7]
- Acalabrutinib giảm 41% tỷ lệ rung/cuồng nhĩ so với ibrutinib, ít bệnh nhân phải ngưng thuốc do tác dụng ngoại ý hơn (14.7% vs 21.3%) [7]

#### ***Nghiên cứu ASCEND***

Nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, trên 310 **bệnh nhân CLL tái phát/kháng trị**, so sánh với phác đồ bendamustin+ rituximab (BR) / idelalisib + rituximab (IdR), tại thời gian theo dõi ~ 4 năm:

- Acalabrutinib giúp giảm **72% nguy cơ tiến triển hoặc tử vong** so với phác đồ IdR/BR [8]

- Trên phân nhóm bệnh nhân có đột biến gen **nguy cơ cao (del 17p ± IGHV)**, **acalabrutinib cải thiện 71% so với phác đồ IdR/BR [8]**

**Cập nhật chỉ định của các BTKi đang được phê duyệt tại Việt Nam**

**Chỉ định: cập nhật đến 12/10/2023**

Tên biệt dược	CALQUENCE (acalabrutinib)	IMBRUVICA (ibrutinib)
1	Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bạch cầu mạn dòng lympho (chronic lymphocytic leukemia - <b>CLL</b> ) hoặc u lympho tế bào nhỏ (small lymphocytic lymphoma - <b>SLL</b> )	Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bạch cầu mạn dòng lympho (chronic lymphocytic leukemia - <b>CLL</b> )
2	Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u lympho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - <b>MCL</b> ) đã nhận ít nhất một liệu trình điều trị trước đây	Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u lympho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - <b>MCL</b> ) tái phát hoặc kháng trị
3		Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh tăng macroglobulin huyết (Waldenström's macroglobulinaemia - <b>WM</b> ) đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó, hoặc trong điều trị bước đầu (first-line) cho bệnh nhân không phù hợp với điều trị hóa miễn dịch (chemo-immunotherapy).

#### ❖ Liều dùng

Chỉ định	CALQUENCE (acalabrutinib)	IMBRUVICA (ibrutinib)
CLL/SLL	1 viên (100 mg) uống mỗi 12 giờ	420mg (3 viên nang)/lần/ ngày
MCL	1 viên (100 mg) uống mỗi 12 giờ	560 mg (4 viên nang)/lần/ngày
WM		420mg (3 viên nang)/ 1 lần/ngày

### **Tài liệu tham khảo**

1. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9(1):14.
2. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
3. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-443.
4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528.
5. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/18/5516/485792/International-consensus-statement-on-the>
6. Sharman JP et al. Presented at: ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022. Abstract 7539.
7. Byrd J et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452
8. Jurczak W et al. Presented at: the ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2022; Abstract 7538
9. Lindsey E. Roeke et al. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia, *Blood Adv* (2023) 7 (16): 4291–4301
10. Thông tin kê toa Calquence
11. Thông tin kê toa Imbruvica

### 1.3. Pirtobrutinib – Điều trị CLL/SLL



FDA cấp phép nhanh chóng phê duyệt pirtobrutinib để điều trị bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính và ung thư hạch lympho nhỏ (CLL/SLL) ngày 1/12/2023.

Hiệu quả đã được đánh giá trong BRUIN (NCT03740529), một thử nghiệm nhãn mờ, quốc tế, đơn nhánh bao gồm 108 bệnh nhân

mắc CLL hoặc SLL trước đây đã được điều trị bằng ít nhất hai đợt trị liệu trước đó, bao gồm thuốc ức chế BTK và thuốc ức chế BCL-2. Bệnh nhân đã nhận được trung bình 5 dòng trị liệu trước đó (phạm vi: 2 đến 11). 77% bệnh nhân đã ngừng thuốc ức chế BTK đối với bệnh dai dẳng hoặc tiến triển. Pirtobrutinib được uống với liều **200 mg 1 lần mỗi ngày** và được tiếp tục cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Các thước đo kết quả về hiệu quả chính là tỷ lệ ORR và thời gian DOR, được đánh giá bởi một ủy ban đánh giá độc lập bằng cách sử dụng tiêu chí iwCLL năm 2018. ORR là 72% (95% CI: 63, 80) và DOR trung bình là 12,2 tháng (95% CI: 9,3, 14,7).

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất ( $\geq 20\%$ ), ngoại trừ các kết quả xét nghiệm, là mệt mỏi, bầm tím, ho, đau cơ xương, COVID-19, tiêu chảy, viêm phổi, đau bụng, khó thở, xuất huyết, phù nề, buồn nôn, sốt và đau đầu. Những bất thường về xét nghiệm độ 3 hoặc 4 ở hơn 10% bệnh nhân là giảm số lượng bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm số lượng tiểu cầu. Nhiễm trùng nghiêm trọng xảy ra ở 32% bệnh nhân bao gồm nhiễm trùng gây tử vong ở 10% bệnh nhân. Thông tin kê đơn bao gồm các cảnh báo và thận trọng đối với nhiễm trùng, xuất huyết, giảm tế bào chất, rối loạn nhịp tim và các khối u ác tính nguyên phát thứ phát.

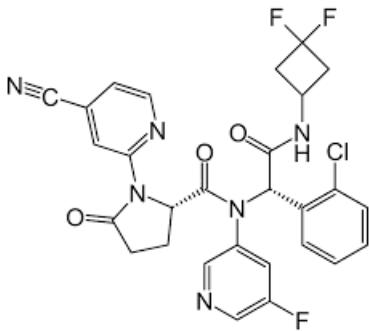
#### *Tài liệu tham khảo:*

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-chronic-lymphocytic-leukemia-and-small-lymphocytic>

## 1.4. Ivosidenib – Điều trị MDS tái phát/kháng trị

Ngày 24/10/2023, FDA đã phê duyệt ivosidenib (Tibsovo, Servier Pharmaceuticals LLC) cho bệnh nhân trưởng thành mắc hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) tái phát hoặc kháng trị có đột biến isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1).

FDA phê duyệt dựa trên thử nghiệm AG120-C-001 (NCT02074839), một thử nghiệm nhãn mở, đơn nhánh, đa trung tâm trên 18 bệnh nhân trưởng thành mắc MDS tái phát/ kháng trị với đột biến IDH1. Đột biến IDH1 được phát hiện trong máu



ngoại vi hoặc tủy xương bằng xét nghiệm chẩn đoán tại chỗ hoặc trung tâm và được xác nhận hồi cứu bằng Xét nghiệm Abbott RealTime IDH1.

Ivosidenib được uống với liều khởi đầu 500 mg mỗi ngày liên tục trong chu kỳ 28 ngày cho đến khi bệnh tiến triển, độc tính không thể chấp nhận được hoặc ghép tế bào gốc tạo máu. Thời gian điều trị trung bình là 9,3 tháng. Một bệnh nhân đã được ghép tế bào gốc sau khi dùng ivosidenib.

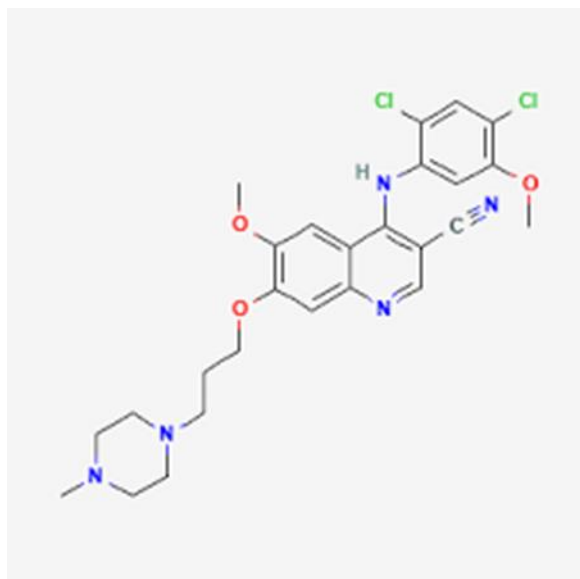
Hiệu quả được xác định bằng tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn (CR) hoặc thuyên giảm một phần (PR) (Phản hồi của Nhóm công tác quốc tế về MDS năm 2006), thời lượng CR+PR và tỷ lệ chuyển từ phụ thuộc truyền máu sang không phụ thuộc. Tất cả các phản ứng quan sát được đều là CR. Tỷ lệ CR là 38,9% (KTC 95%: 17,3, 64,3). Thời gian đạt CR trung bình là 1,9 tháng (phạm vi từ 1,0 đến 5,6 tháng) và thời gian CR trung bình không thể ước tính được (phạm vi 1,9, 80,8+ tháng). Trong số 9 bệnh nhân phụ thuộc vào truyền hồng cầu (RBC) và/hoặc tiểu cầu lúc ban đầu, 6 (67%) bệnh nhân không phụ thuộc truyền hồng cầu và tiểu cầu trong bất kỳ khoảng thời gian 56 ngày nào sau thời điểm ban đầu. Trong số 9 bệnh nhân không phải truyền hồng cầu và tiểu cầu lúc ban đầu, 7 (78%) vẫn không phải truyền máu trong bất kỳ khoảng thời gian 56 ngày nào sau thời điểm ban đầu.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất tương tự như các phản ứng bất lợi thường gặp khi dùng đơn trị liệu bằng ivosidenib trong AML bao gồm độc tính trên đường tiêu hóa (tiêu chảy, táo bón, viêm niêm mạc và buồn nôn), đau khớp, mệt mỏi, ho, đau cơ và phát ban. Ngoài ra, ivosidenib cũng có thể gây kéo dài QTc.

### Tài liệu tham khảo

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-myelodysplastic-syndromes>.

## 1.5. Bosutinib – Điều trị bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML)



Ngày 26/9/2023, FDA đã phê duyệt bosutinib (Bosulif, Pfizer) cho bệnh nhân nhi từ 1 tuổi trở lên mắc bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính (CP) Ph+ giai đoạn mãn tính, CML mới được chẩn đoán (ND) hoặc kháng thuốc hoặc không dung nạp (R/I) với liệu pháp trước đó. FDA cũng phê duyệt một dạng bào chế viên nang mới có hàm lượng 50 mg và 100 mg.

Hiệu quả đã được đánh giá trong thử nghiệm BCHILD (NCT04258943), một thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm được tiến hành để xác định liều bosutinib được khuyến nghị ở bệnh nhân nhi mắc ND CP Ph+ CML và R/I CP Ph+ CML, để ước tính độ an toàn và khả năng dung nạp cũng như hiệu quả và đánh giá dược động học của bosutinib ở nhóm bệnh nhân này. Thử nghiệm bao gồm 28 bệnh nhân mắc R/I CP Ph+ CML được điều trị bằng bosutinib ở liều 300 mg/m<sup>2</sup> đến 400 mg/m<sup>2</sup> uống 1 lần mỗi ngày và 21 bệnh nhân mắc ND CP Ph+ CML được điều trị ở liều 300 mg/m<sup>2</sup> uống 1 lần mỗi ngày.

Các chỉ số đánh giá chính về hiệu quả bao gồm phản ứng di truyền tế bào chính (MCyR), phản ứng di truyền tế bào hoàn chỉnh (CCyR) và phản ứng phân tử chính (MMR). Đối với bệnh nhi mắc ND CP Ph+ CML, đáp ứng di truyền tế bào chính (MCyR) và hoàn chỉnh (CCyR) lần lượt là 76,2% (KTC 95%: 52,8, 91,8) và 71,4% (KTC 95%: 47,8, 88,7). MMR là 28,6% (KTC 95%: 11,3, 52,3) và thời gian theo dõi trung bình là 14,2 tháng (khoảng 1,1, 26,3 tháng).

Đối với bệnh nhi mắc R/I CP Ph+ CML, đáp ứng di truyền tế bào chính (MCyR) và hoàn chỉnh (CCyR) lần lượt là 82,1% (KTC 95%: 63,1, 93,9) và 78,6% (KTC 95%: 59, 91,7). MMR là 50% (KTC 95%: 30,6, 69,4). Trong số 14 bệnh nhân đạt được MMR, có 2 bệnh nhân mất MMR sau 13,6 và 24,7 tháng điều trị. Thời gian theo dõi trung bình là 23,2 tháng (khoảng: 1, 61,5 tháng).

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất ở bệnh nhi (20%) là tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, buồn nôn, phát ban, mệt mỏi, rối loạn chức năng gan, nhức đầu, sốt, chán

ăn và táo bón. Các bất thường xét nghiệm phổ biến nhất trở nên trầm trọng hơn ở bệnh nhi (>45%) là tăng creatinine, tăng alanine aminotransferase hoặc aspartate aminotransferase, giảm số lượng bạch cầu và giảm số lượng tiểu cầu.

Liều bosutinib được khuyến nghị cho bệnh nhân nhi mắc **ND CP Ph+ CML** là **300 mg/m<sup>2</sup> uống 1 lần mỗi ngày cùng với thức ăn** và liều khuyến cáo cho bệnh nhi mắc **R/I CP Ph+ CML** là **400 mg/m<sup>2</sup> uống 1 lần mỗi ngày cùng với thức ăn**. Đối với những bệnh nhân không thể nuốt viên nang, dược chất trong viên nang có thể được trộn với nước sốt táo hoặc sữa chua.

***Tài liệu tham khảo***

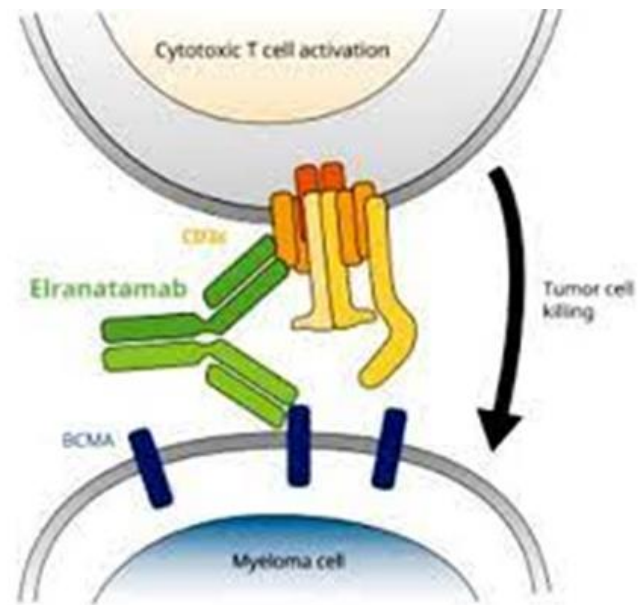
1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-bosutinib-pediatric-patients-chronic-myelogenous-leukemia>



## 1.6. Elranatamab-bcmm – Điều trị đa u tủy tái phát/kháng trị

Ngày 14/8/2023, FDA đã cấp phép nhanh chóng cho elranatamab-bcmm (Elrexfio, Pfizer, Inc.), một chất gắn kết tế bào T CD3 hướng kháng nguyên trưởng thành tế bào B (BCMA) đặc hiệu kép, dành cho người lớn bị tái phát/kháng trị đa u tủy đã điều trị 4 đợt trước đó, bao gồm thuốc ức chế proteasome, thuốc điều hòa miễn dịch và kháng thể đơn dòng kháng CD38.

Hiệu quả đã được đánh giá trong MagnetisMM-3 (NCT04649359), một nghiên cứu nhãn mở, đơn nhánh, đa trung tâm bao gồm những bệnh nhân bị MM tái phát/kháng trị, kháng trị với ít nhất một chất ức chế proteasome, một loại thuốc điều hòa miễn dịch và một loại thuốc chống Kháng thể CD38. Bệnh nhân mắc bệnh có thể đo lường được theo tiêu chí của Nhóm hoạt động về u tủy quốc tế (IMWG) khi đc tuyển vào nghiên cứu.



Các chỉ số đánh giá về hiệu quả chính là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR), được đánh giá bằng một đánh giá trung tâm độc lập được làm mù dựa trên tiêu chí IMWG. Nhóm hiệu quả chính bao gồm 97 bệnh nhân chưa từng điều trị theo hướng BCMA và trước đó đã nhận được ít nhất 4 đợt điều trị, bao gồm thuốc ức chế proteasome, thuốc điều hòa miễn dịch và kháng thể đơn dòng kháng CD38. ORR ở 97 bệnh nhân dùng liều khuyến cáo là 57,7% (KTC 95%: 47,3%, 67,7%). Với thời gian theo dõi trung bình là 11,1 tháng, không đạt được DOR trung bình (KTC 95%: 12 tháng, không đạt được). Tỷ lệ DOR tại thời điểm 6 tháng là 90,4% (KTC 95%: 78,4%, 95,9%) và tại thời điểm 9 tháng là 82,3% (KTC 95%: 67,1%, 90,9%).

Thông tin kê đơn cho elranatamab-bcmm có cảnh báo về hội chứng giải phóng cytokine (CRS) đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong và nhiễm độc thần kinh, bao gồm nhiễm độc thần kinh liên quan đến tế bào tác động miễn dịch (ICANS). Trong số những bệnh nhân dùng elranatamab-bcmm ở liều khuyến cáo, CRS xảy ra ở 58%

bệnh nhân, độc tính thần kinh ở 59% và ICANS xảy ra ở 3,3%. CRS độ 3 xảy ra ở 0,5% bệnh nhân và độc tính thần kinh độ 3 hoặc 4 xảy ra ở 7%.

Do nguy cơ CRS và độc tính thần kinh, bao gồm ICANS, elranatamab-bcmm chỉ được cung cấp thông qua một chương trình hạn chế theo Chiến lược giảm nhẹ và đánh giá rủi ro (REMS), được gọi là ELREXFIO REMS.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (20%) là CRS, mệt mỏi, phản ứng tại chỗ tiêm, tiêu chảy, nhiễm trùng đường hô hấp trên, đau cơ xương khớp, viêm phổi, chán ăn, phát ban, ho, buồn nôn và sốt. Các bất thường xét nghiệm ở độ 3 đến 4 phổ biến nhất ( $\geq 20\%$ ) là giảm tế bào lympho, giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

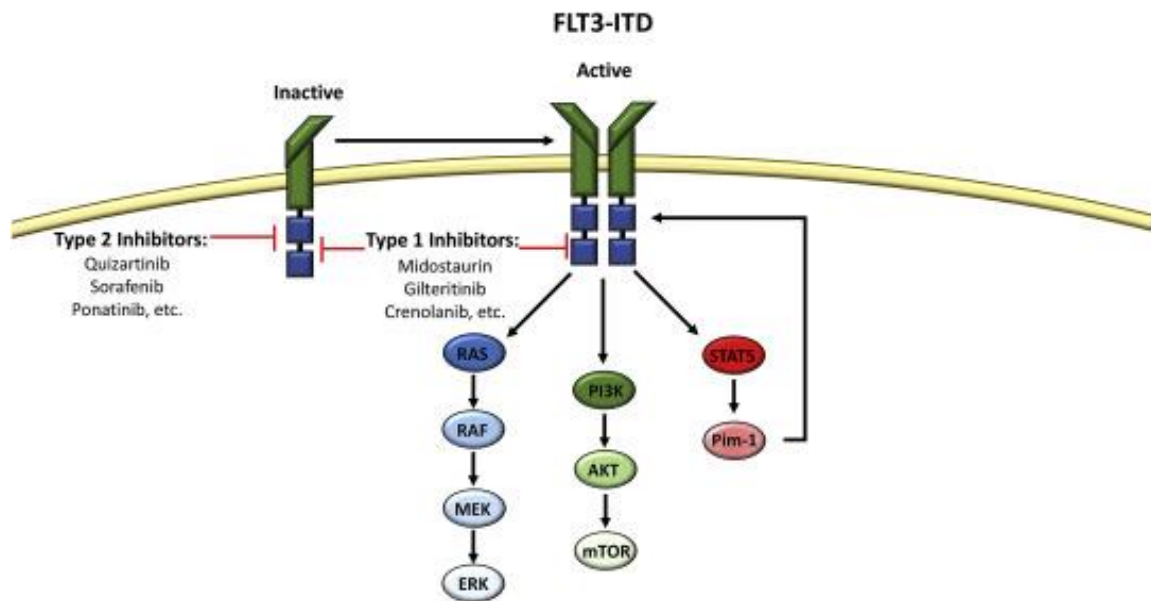
Liều lượng elranatamab-bcmm được khuyến nghị bao gồm: “liều tăng dần 1” là 12 mg vào Ngày 1, “liều tăng cường 2” là 32 mg vào Ngày 4, tiếp theo là liều điều trị đầu tiên là 76 mg vào Ngày 8, và sau đó là 76 mg hàng tuần, sau đó, cho đến tuần 24. Đối với những bệnh nhân đã dùng elranatamab-bcmm ít nhất 24 tuần và đã đạt được phản ứng một phần hoặc đáp ứng tốt hơn và duy trì trong ít nhất 2 tháng, khoảng cách giữa các liều nên chuyển sang liều 1 lần mỗi hai tuần. Elranatamab-bcmm có thể được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-elranatamab-bcmm-multiple-myeloma>

## 1.7. Quizartinib – Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) mới được chẩn đoán

Ngày 20/7/2023, FDA đã phê duyệt quizartinib (Vanflyta, Daiichi Sankyo, Inc.) với phác đồ cảm ứng cytarabine và anthracycline tiêu chuẩn và củng cố cytarabine, đồng thời là liệu pháp đơn trị liệu duy trì sau hóa trị liệu củng cố, để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc AML mới chẩn đoán dương tính với FLT3-ITD, được phát hiện bằng xét nghiệm được FDA phê chuẩn. FDA cũng phê duyệt Xét nghiệm đột biến LeukoStrat CDx FLT3 làm phương pháp chẩn đoán.



Hiệu quả của quizartinib với hóa trị liệu đã được đánh giá trong QuANTUM-First (NCT02668653), một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược trên 539 bệnh nhân mắc AML dương tính với FLT3-ITD mới được chẩn đoán. Tình trạng FLT3-ITD được xác định bằng Xét nghiệm đột biến LeukoStrat CDx FLT3.

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để nhận quizartinib (n=268) hoặc giả dược (n=271) với liệu pháp tấn công và củng cố cũng như đơn trị liệu duy trì theo chỉ định ban đầu. Không có sự tái ngẫu nhiên hóa khi bắt đầu điều trị sau củng cố. Những bệnh nhân tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) đã bắt đầu điều trị duy trì sau khi hồi phục HSCT.

Thước đo kết quả hiệu quả chính là tỷ lệ sống sót chung (OS), được đo từ ngày chọn ngẫu nhiên cho đến khi tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Phân tích ban đầu được tiến hành sau thời gian theo dõi tối thiểu 24 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng được chọn ngẫu nhiên. Thử nghiệm đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về hệ điều hành đối với nhóm quizartinib [tỷ lệ nguy cơ (HR) 0,78; KTC

95%: 0,62, 0,98; 2 mặt  $p=0,0324$ ]. Tỷ lệ CR ở nhóm quizartinib là 55% (95% CI: 48,7, 60,9) với thời gian trung bình là 38,6 tháng (95% CI: 21,9, NE) và tỷ lệ CR ở những người dùng giả dược là 55% (95% CI: 49,2, 61,4) với thời gian trung bình là 12,4 tháng (KTC 95%: 8,8, 22,7).

Quizartinib không được chỉ định là đơn trị liệu duy trì sau HSCT dị sinh. Sự cải thiện sống còn với quizartinib chưa được chứng minh trong trường hợp này.

Một tác dụng phụ của quizartinib là kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh và ngừng tim. Quizartinib chỉ được cung cấp thông qua một chương trình hạn chế theo Chiến lược giảm thiểu và đánh giá rủi ro (REMS), được gọi là Vanflyta REMS. Xem thông tin kê đơn để biết danh sách đầy đủ các phản ứng bất lợi.

#### Liều quizartinib được khuyến nghị như sau:

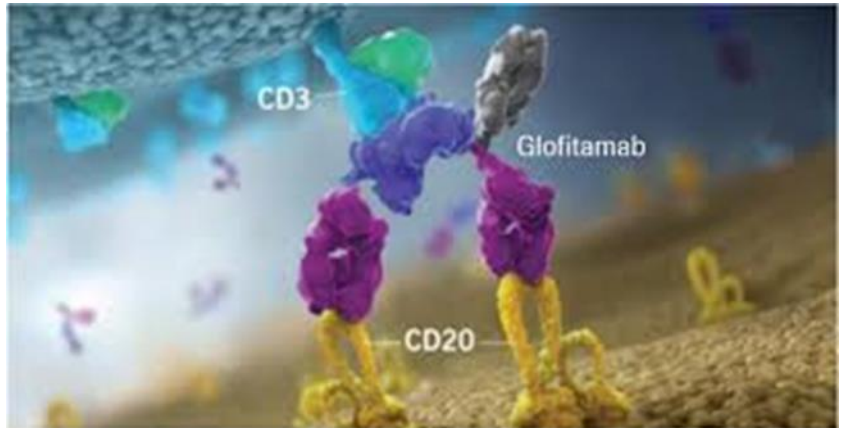
- Cảm ứng: 35,4 mg uống một lần mỗi ngày vào Ngày 8-21 của “7 + 3” (cytarabine [100 hoặc 200 mg/m<sup>2</sup>/ngày] vào Ngày 1 đến 7 cộng với daunorubicin [60 mg/m<sup>2</sup>/ngày] hoặc idarubicin [12 mg /m<sup>2</sup>/ngày] vào Ngày 1 đến Ngày 3) và vào Ngày 8-21 hoặc 6-19 của đợt tấn công thứ hai tùy chọn (“7 + 3” hoặc “5 + 2” [5 ngày cytarabine cộng với 2 ngày daunorubicin hoặc idarubicin], tương ứng),
- Củng cố: 35,4 mg uống một lần mỗi ngày vào Ngày 6-19 của cytarabine liều cao (1,5 đến 3 g/m<sup>2</sup> cứ sau 12 giờ vào Ngày 1, 3 và 5) trong tối đa 4 chu kỳ
- Duy trì: 26,5 mg uống một lần mỗi ngày vào Ngày 1 đến 14 và 53 mg một lần mỗi ngày sau đó, trong tối đa 36 chu kỳ 28 ngày.

#### **Tài liệu tham khảo**

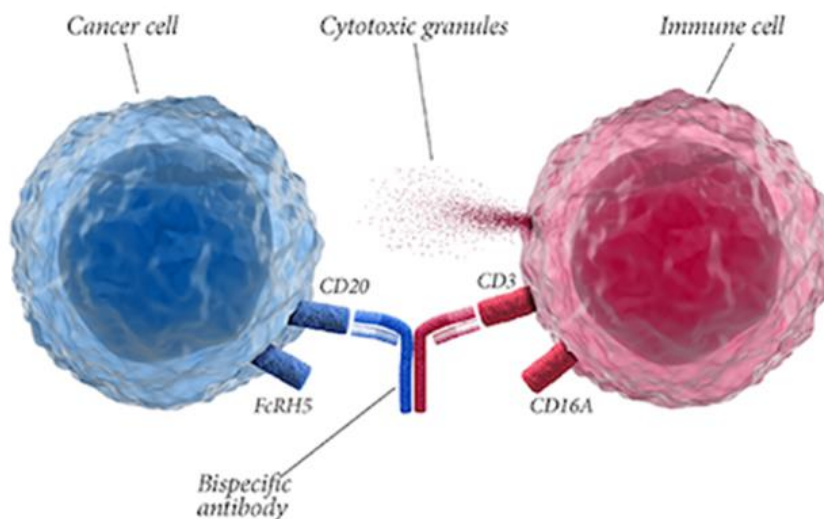
1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-quizartinib-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia>

## 1.8. Glofitamab-gxbm – Điều trị u lympho tế bào B lớn tái phát/kháng trị

Ngày 15/6/2023, FDA đã cấp phê duyệt nhanh cho glofitamab-gxbm (Columvi, Genentech, Inc.) để điều trị bệnh ung thư hạch tế bào B lớn lan tỏa tái phát/kháng trị, chưa được chỉ định khác bao gồm DLBCL, NOS hoặc tế



bào B lớn ung thư hạch (LBCL) phát sinh từ u lympho nang, sau hai hoặc nhiều đợt điều trị toàn thân.



Glofitamab-gxbm, một chất tham gia gắn tế bào T CD3 hướng CD20 đặc hiệu kép, đã được nghiên cứu trong thử nghiệm NP30179 (NCT03075696), một thử nghiệm đơn nhánh, đa trung tâm, nhãn mở bao gồm 132 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả. 80% bệnh nhân bị DLBCL, NOS tái phát/kháng trị và 20% bệnh nhân mắc LBCL phát sinh từ u lympho nang. Bệnh nhân đã nhận được ít nhất hai dòng trị liệu toàn thân trước đó (trung vị 3, phạm vi 2-7). Thử nghiệm đã loại trừ những bệnh nhân mắc bệnh hoặc bệnh ung thư hạch hệ thần kinh trung ương đang hoạt động trước đó.

Các thước đo kết quả về hiệu quả chính là tỷ lệ phản hồi khách quan (ORR) và thời gian phản hồi (DOR), được xác định bởi Ủy ban Đánh giá Độc lập bằng cách

sử dụng tiêu chí Lugano 2014. ORR là 56% (KTC 95%: 47, 65) với 43% đạt được phản hồi hoàn toàn. Với thời gian theo dõi trung bình ước tính là 11,6 tháng, DOR trung bình ước tính là 18,4 tháng (KTC 95%: 11,4, không thể ước tính được). Ước tính Kaplan-Meier trong 9 tháng cho DOR là 68,5% (KTC 95%: 56,7, 80,3). Thời gian trung bình để trả lời là 42 ngày.

Thông tin kê đơn cảnh báo về hội chứng giải phóng cytokine (CRS) nghiêm trọng hoặc gây tử vong. Các Cảnh báo và Phòng ngừa khác bao gồm độc tính thần kinh bao gồm Độc tính thần kinh liên quan đến tế bào tác động miễn dịch (ICANS), nhiễm trùng nghiêm trọng và bùng phát khối u. Trong số 145 bệnh nhân LBCL tái phát hoặc khó chữa được đánh giá về độ an toàn, CRS xảy ra ở 70% (CRS cấp 3 trở lên, 4,1%), ICANS ở 4,8%, nhiễm trùng nghiêm trọng ở 16% và bùng phát khối u ở 12%.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (> 20%) là CRS, đau cơ xương khớp, phát ban và mệt mỏi. Các bất thường xét nghiệm độ 3 đến 4 phổ biến nhất (> 20%) là giảm số lượng tế bào lympho, phát phát, số lượng bạch cầu trung tính và fibrinogen và tăng axit uric.

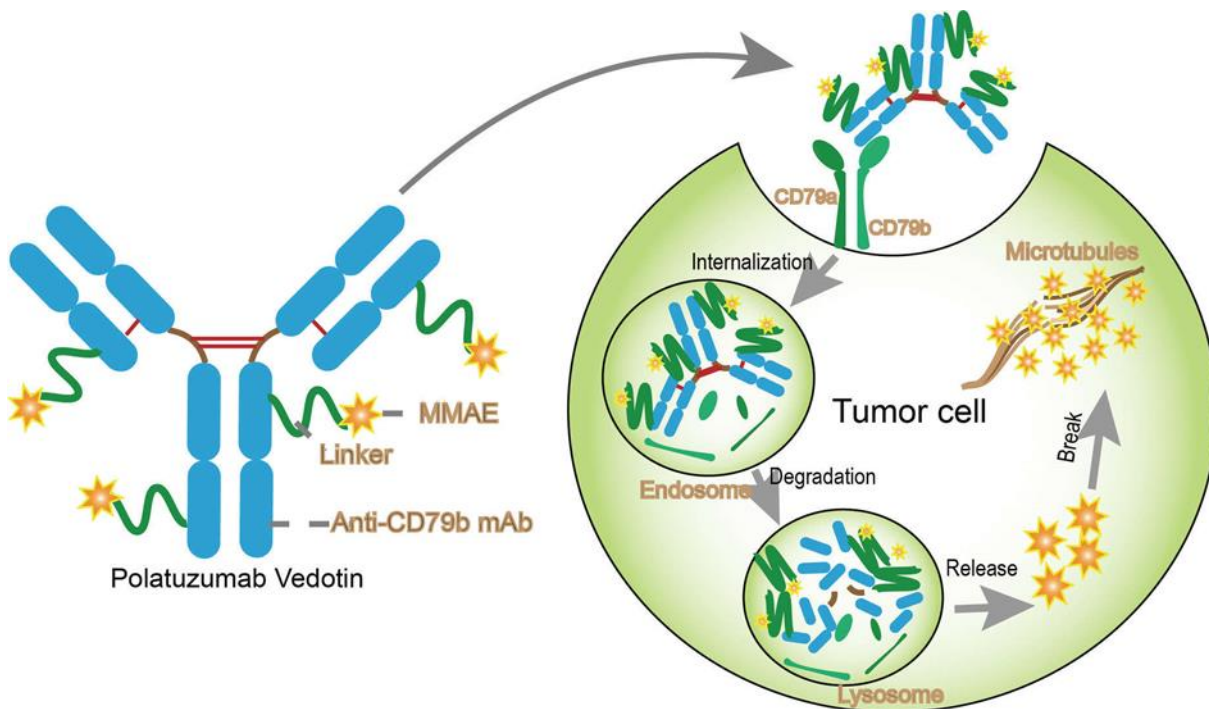
Sau một liều duy nhất 1.000 mg obinutuzumab trong Ngày 1 của Chu kỳ 1 để làm cạn kiệt các tế bào B của mô bạch huyết và tuần hoàn, glofitamab-gxbm được dùng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch theo chu kì tăng liều (2,5 mg vào Ngày 8 của Chu kỳ 1 và 10 mg vào Ngày 15 của Chu kỳ 1), sau đó 30 mg vào Ngày 1 của mỗi chu kỳ tiếp theo trong tối đa 12 chu kỳ. Độ dài chu kỳ là 21 ngày. Tham khảo thông tin kê đơn để biết thông tin về liều lượng đầy đủ.

Glofitamab-gxbm chỉ nên được quản lý bởi chuyên gia chăm sóc sức khỏe với sự hỗ trợ y tế thích hợp để kiểm soát các phản ứng nghiêm trọng, bao gồm cả CRS. Do nguy cơ CRS, bệnh nhân phải nhập viện trong và trong 24 giờ sau liều tăng dần đầu tiên (2,5 mg vào Ngày 8 của Chu kỳ 1) và đối với liều tăng dần thứ hai (10 mg vào Ngày 15 của Chu kỳ 1) nếu mọi mức độ CRS đều xảy ra với liều 2,5 mg. Đối với các liều tiếp theo, bệnh nhân có CRS cấp độ  $\geq 2$  với lần truyền trước đó phải nhập viện trong và trong 24 giờ sau khi hoàn thành lần truyền tiếp theo.

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-glofitamab-gxbm-selected-relapsed-or-refractory-large-b-cell>

## 1.9. Polatuzumab vedotin-piiq – Điều trị ung thư hạch tế bào B lớn lan tỏa chưa được điều trị trước đây, chưa được chỉ định khác và bệnh ung thư hạch tế bào B độ ác tính cao



Ngày 19/4/2023, FDA đã phê duyệt polatuzumab vedotin-piiq (Polivy, Genentech, Inc.) với sản phẩm rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin và prednisone (R-CHP) cho bệnh nhân trưởng thành trước đây chưa được điều trị bệnh B lớn lan tỏa (DLBCL), không được chỉ định khác (NOS) hoặc ung thư hạch tế bào B độ ác tính cao (HGBL) và có Chỉ số Tiên lượng Quốc tế (IPI) từ 2 trở lên.

Sự phê duyệt dựa trên POLARIX (NCT03274492), một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, dùng giả dược ở 879 bệnh nhân mắc u lympho tế bào B lớn chưa được điều trị trước đó và có điểm IPI là 2-5. Thử nghiệm đã đánh giá tính ưu việt của việc thay thế polatuzumab vedotin bằng vincristine trong phác đồ R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisone). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để nhận polatuzumab vedotin cộng với R-CHP (pola + R-CHP) hoặc R-CHOP trong 06 chu kỳ 21 ngày, sau đó là 02 chu kỳ bổ sung rituximab riêng lẻ ở cả hai nhóm. Các chẩn đoán chính là DLBCL mới xuất hiện, NOS (84%) và HGBL (11%).

Hiệu quả được dựa trên tỷ lệ sống sót không tiến triển bệnh (PFS) do người nghiên cứu đánh giá. PFS dài hơn đáng kể về mặt thống kê ở nhóm pola + R-CHP, với tỷ lệ nguy cơ (HR) là 0,73 (KTC 95%: 0,57, 0,95; p = 0,0177). Nhóm này cũng có

sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê về khả năng sống sót không có biến cố đã được sửa đổi (HR 0,75; KTC 95%: 0,58, 0,96; p=0,0244). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn hoặc tỷ lệ sống sót chung (HR 0,94; KTC 95%: 0,67, 1,33 trong phân tích cuối cùng).

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất với pola + R-CHP (>20%), ngoại trừ các bất thường trong xét nghiệm, là bệnh thần kinh ngoại biên, buồn nôn, mệt mỏi, tiêu chảy, táo bón, rụng tóc và viêm niêm mạc. Các bất thường về xét nghiệm ở độ 3 đến 4 (>10%) là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng axit uric máu và thiếu máu. Bệnh lý thần kinh ngoại biên phát triển hoặc trầm trọng hơn ở 53% bệnh nhân, với tỷ lệ khởi ở 58% sau trung bình 4 tháng. Phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 34% bệnh nhân, bao gồm sốt giảm bạch cầu và viêm phổi.

Liều polatuzumab vedotin được khuyến nghị là 1,8 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch cứ sau 21 ngày trong 6 chu kỳ kết hợp với R-CHP. Bệnh nhân nên được điều trị trước bằng thuốc kháng histamine, thuốc hạ sốt và yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt dự phòng.

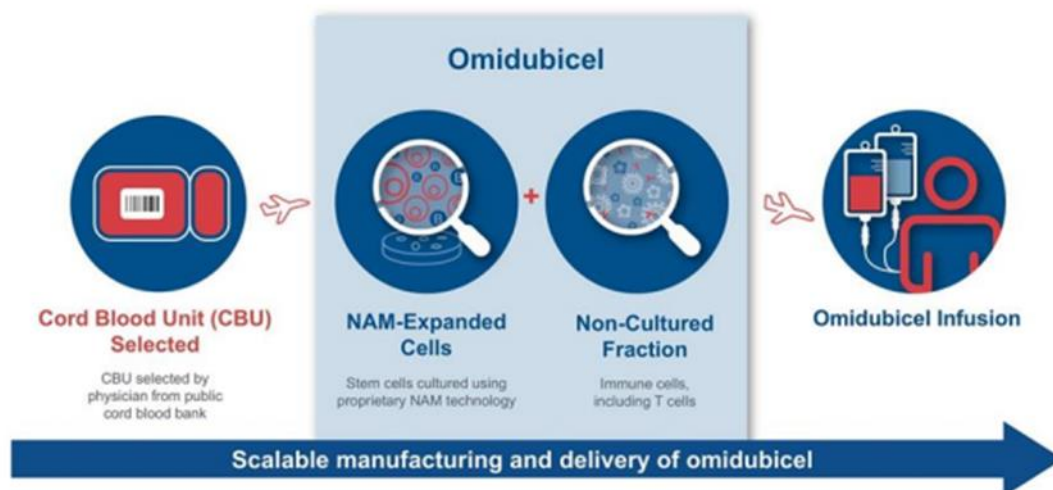
#### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-previously-untreated-diffuse-large-b-cell-lymphoma-not>



## 1.10. Omidubicel - Giảm thời gian phục hồi bạch cầu trung tính và nhiễm trùng ở bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học

Ngày 17/4/2023, FDA đã phê duyệt omidubicel-only (Omisirge, Gamida Cell Ltd.) để sử dụng cho bệnh nhân người lớn và trẻ em (12 tuổi trở lên) mắc các u ác tính huyết học được lên kế hoạch ghép máu cuống rốn sau điều trị phác đồ điều kiện hoá liều cao để giảm thời gian phục hồi bạch cầu trung tính và tỷ lệ nhiễm trùng.



Tính an toàn và hiệu quả đã được đánh giá trong Nghiên cứu P0501 (NCT02730299), một thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở về cấy ghép omidubicel-only hoặc ghép máu dây rốn (UCB) sau điều kiện hoá liều cao ở bệnh nhân có u ác tính huyết học. Tổng cộng, 125 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên - 62 bệnh nhân dùng omidubicel-only và 63 bệnh nhân vào nhóm UCB. 52 bệnh nhân được cấy ghép omidubicel-only nhận liều tế bào CD34+ trung bình là  $9,0 \times 10^6$  tế bào/kg (phạm vi  $2,1 - 47,6 \times 10^6$  tế bào/kg). Năm mươi sáu bệnh nhân được cấy ghép vào cánh tay UCB với một hoặc hai bộ dây rốn (66% được nhận hai bộ dây rốn). Trong 42 bệnh nhân được báo cáo về liều tế bào gốc, liều tế bào CD34+ trung bình là  $0,2 \times 10^6$  tế bào/kg (trong khoảng  $0,0 - 0,8 \times 10^6$  tế bào/kg). Nhiều liệu pháp đã được sử dụng, bao gồm các lựa chọn dựa trên chiếu xạ toàn thân hoặc dựa trên hóa trị.

Các thước đo về kết quả hiệu quả chính là thời gian phục hồi bạch cầu trung tính sau cấy ghép và tỷ lệ nhiễm trùng cấp 2/3 do vi khuẩn hoặc nấm cấp độ 3 trong Mạng lưới thử nghiệm lâm sàng cấy ghép máu và tủy (BMT CTN). Thời gian trung

bình để phục hồi bạch cầu trung tính là 12 ngày đối với những người dùng omidubicel-onlv (95% CI: 10-15 ngày) và 22 ngày ở nhóm UCB (95% CI: 19-25 ngày). 87% ở nhóm dùng omidubicel-onlv và 83% ở nhóm UCB đã phục hồi được bạch cầu trung tính. Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn BMT CTN cấp 2/3 hoặc nhiễm nấm cấp 3 qua Ngày thứ 100 sau ghép lần lượt là 39% và 60% ở hai nhóm.

Tương tự như các sản phẩm UCB đã được phê duyệt, thông tin kê đơn chứa cảnh báo về các phản ứng truyền gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng, bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD), hội chứng cấy ghép và thất bại của mảnh ghép. Trong số 117 bệnh nhân dùng omidubicel-onlv để điều trị bất kỳ bệnh nào, phản ứng truyền xảy ra ở 47% bệnh nhân, GVHD cấp tính ở 58%, GVHD mãn tính ở 35% và thất bại ghép ở 3%.

Ở những bệnh nhân có u ác tính huyết học trong Nghiên cứu P0501, phản ứng bất lợi độ 3-5 phổ biến nhất là đau (33%), viêm niêm mạc (31%), tăng huyết áp (25%) và nhiễm độc đường tiêu hóa (19%).

- **Liều omidubicel-onlv được khuyến nghị là hai lần tiêm truyền tuần tự bao gồm:**
  - Phần nuôi cấy: tối thiểu  $8,0 \times 10^8$  tổng số tế bào khả thi với tối thiểu 8,7 phần trăm tế bào CD34+ và tối thiểu  $9,2 \times 10^7$  tổng số tế bào CD34+, tiếp theo là
  - Phần không nuôi cấy: tổng số tế bào sống tối thiểu là  $4,0 \times 10^8$  và tối thiểu là  $2,4 \times 10^7$  tế bào CD3+.

#### **Tài liệu tham khảo**

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-omidubicel-reduce-time-neutrophil-recovery-and-infection-patients-hematologic>
2. [https://usern.kums.ac.ir/kums\\_content/media/image/2023/03/193154\\_orig.pdf](https://usern.kums.ac.ir/kums_content/media/image/2023/03/193154_orig.pdf)

## CHƯƠNG 2. QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

### 2.1. Quy trình định lượng nồng độ vancomycin trong máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (TDM Vancomycin)

Năm 2023, khoa Dược Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương triển khai kỹ thuật mới “Định lượng nồng độ vancomycin trong máu”. Kỹ thuật này triển khai với mục đích đảm bảo hiệu quả và an toàn điều trị khi sử dụng kháng sinh vancomycin trên đối tượng bệnh nhân huyết học. Ngoài ra, việc triển khai còn giúp đảm bảo quyền lợi về thuốc chữa bệnh cho bệnh nhân tham gia bảo hiểm y tế.

#### 2.1.1. Hướng dẫn sử dụng vancomycin

##### ❖ Chỉ định

Vancomycin được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ hoặc xác định do vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), *Enterococcus*, *Streptococcus*,... hoặc một số vi khuẩn kỵ khí khác đã đề kháng hoặc bệnh nhân không sử dụng được nhóm betalactam, bao gồm:

- Viêm màng não, áp xe não hoặc nhiễm khuẩn thần kinh trung ương.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng.
- Sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết và các nhiễm khuẩn liên quan đến catheter.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp.
- Nhiễm khuẩn xương khớp bao gồm cả viêm cốt tủy.
- Viêm phổi (bao gồm cả viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện)
- Sốt giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA,

##### **gồm:**

- + Bệnh nhân có huyết động không ổn định hoặc các dấu hiệu sốc nhiễm khuẩn khác.
- + Viêm phổi xác định bằng X-quang
- + Bệnh nhân nhuộm soi phát hiện vi khuẩn Gram dương khi chưa định danh và làm kháng sinh đồ
- + Có dấu hiệu lâm sàng nhiễm khuẩn liên quan đến catheter (VD: ớn lạnh hoặc rét run khi truyền qua catheter và có viêm mô tế bào da xung quanh vị trí đặt catheter,...)

+ Bệnh nhân có tiền sử mắc hoặc có quần cư vi khuẩn Gram dương kháng thuốc như MRSA, VRE, Streptococcus pneumoniae kháng penicillin.

+ Viêm niêm mạc ở bệnh nhân đã dự phòng với ciprofloxacin và sử dụng ceftazidim trong phác đồ điều trị kinh nghiệm

#### ❖ Các trường hợp ưu tiên TDM vancomycin

- Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính nguy cơ cao, tình trạng nhiễm khuẩn nặng hoặc có sốc nhiễm khuẩn.
- Bệnh nhân suy thận hoặc tăng thanh thải thận, bệnh nhân có chức năng thận không ổn định.
- Bệnh nhân béo phì (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).
- Bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi).
- Bệnh nhân đáp ứng lâm sàng kém sau 3 – 5 ngày.
- Sử dụng đồng thời cùng các thuốc gây độc trên thận (VD: aminoglycosid, piperacillin-tazobactam, amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, furosemid, NSAIDs, thuốc cản quang chứa iod, hóa chất điều trị ung thư chứa nhóm platin như cisplatin, carboplatin,...).
- Các trường hợp khác khi bác sĩ nhận thấy cần TDM để đảm bảo an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân.

#### ❖ Liều dùng vancomycin

##### **Liều nạp**

- Liều nạp được ưu tiên sử dụng trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nghiêm trọng và/hoặc kèm theo sốc nhiễm khuẩn cần điều trị tích cực.
- Liều nạp được tính theo cân nặng thực tế: 25 mg/kg (tối đa 3g).
- Đối với người bệnh béo phì (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) hoặc có ClCr < 30 ml/phút hoặc suy thận cấp: liều nạp 20 – 25mg/kg (tối đa 3g).
- Liều được làm tròn đến 250g.

##### **Bảng tính liều nạp theo cân nặng**

Cân nặng BN (kg)	Liều nạp tiêu chuẩn (25mg/kg)	Liều nạp điều chỉnh (20mg/kg)*
< 35	750 mg	500 mg
36 – 45	1000 mg	750 mg

46 – 55	1250 mg	1000 mg
36 – 65	1500 mg	1250 mg
66 – 75	1750 mg	1500 mg
> 76	2000 mg	1750 mg
* Liều nạp điều chỉnh được sử dụng trong trường hợp bệnh nhân béo phì (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , ClCr < 30 hoặc có suy thận cấp)		

### **Liều duy trì khởi đầu**

Liều duy trì khởi đầu được tính theo chức năng thận và cân nặng, liều trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường là 15 – 20 mg/kg mỗi 8 – 12 giờ, điều chỉnh theo độ thanh thải Creatinin ước tính theo công thức Cockcroft-Gault. Liều tối đa 2g/lần và 4.5g/ngày (bao gồm cả liều nạp). Liều mỗi lần được làm tròn đến 250g

### **Công thức Cockcroft-Gault:**

$$ClCr \text{ (ml/phút)} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)} \times 0.85 \text{ [với nữ]}}{SCr \times 72}$$

Trong đó:

CrCl: độ thanh thải creatinin (ml/phút)

Cân nặng: sử dụng chỉ số thấp hơn cân nặng thực tế (ABW) và cân nặng lý tưởng (IBW)

$$IBW \text{ (nam)} = 50\text{kg} + 0,91 \times (\text{chiều cao [cm]} - 152,5)$$

$$IBW \text{ (nữ)} = 45\text{kg} + 0,91 \times (\text{chiều cao [cm]} - 152,5)$$

SCr: nồng độ Creatinin máu (mg/dL)

### **Bảng tính liều duy trì khởi đầu**

<b>Độ thanh thải creatinin (ml/phút)</b>	<b>Chế độ liều gợi ý</b>	<b>Khoảng liều hàng ngày</b>
> 130 <sup>1</sup>	15 mg/kg q8h	40 – 45 mg/kg
90 – 130	15 – 20 mg/kg q8-12h	30 – 60 mg/kg
51 – 89	10 – 20 mg/kg q12h	20 – 40 mg/kg
30 – 50	10 – 15 mg/kg q12h – 20 mg/kg q24h	20 – 30 mg/kg

10 – 29	10 – 15 mg/kg q24h hoặc 15 mg/kg q48h	7,5 – 15 mg/kg
<10 hoặc có suy thận cấp <sup>1</sup>	15 mg/kg và lựa chọn khoảng đưa liều phù hợp với kết quả TDM	
<sup>1</sup> Cần hội chẩn dược sĩ lâm sàng để lựa chọn liều tối ưu		

**Bảng gợi ý chế độ liều cụ thể theo độ thanh thải creatinin và cân nặng**

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cân nặng (kg)			
	35 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 80
90 – 130	500mg q8h/ 750mg q12h	1000mg q12h/ 750mg q8h	750mg q8h/ 1250mg q12h	1000mg q8h/ 1500mg q12h
51 – 89	500mg q12h	750mg q12h/ 1000mg q12h		1000mg q12h/ 1250mg q12h
30 – 50	750mg q24h	1000mg q24h		1250 mg q24h
10 – 29	500mg q48h	750mg q48h		1000 mg q48h

**❖ Hướng dẫn pha truyền**

Nồng độ dung dịch truyền không vượt quá 5 mg/ml. Đối với bệnh nhân cần hạn chế dịch thì nồng độ vancomycin sau pha loãng không vượt quá 10mg/ml

**Thời gian truyền và thể tích pha loãng**

Liều	< 1000mg	1000mg – 1500mg	1600mg – 2000mg
Thể tích pha loãng (ml)	100 – 250	250 – 500	500
Thời gian truyền	60 phút	90 phút	120 phút

## ❖ Theo dõi nồng độ vancomycin trong máu

### **Thời điểm lấy mẫu**

Mẫu định lượng vancomycin đầu tiên được lấy tại thời điểm nồng độ thuốc đã đạt trạng thái cân bằng, trong khoảng từ 48 – 72 giờ sau khi đưa liều đầu tiên. Mẫu máu được lấy bất kỳ trong khoảng sau khi kết thúc truyền 1 giờ và trước khi sử dụng liều tiếp theo (Không lấy mẫu máu trong thời gian đang truyền hoặc trong vòng 1 giờ sau khi kết thúc truyền).

### **Đích PK/PD và xác định AUC**

**Đích PK/PD:** AUC/MIC = 400 – 600 với giá định MIC = 1mg/L trong trường hợp chưa có kết quả vi sinh

**Xác định AUC:** Sử dụng phần mềm ước tính theo phương pháp Bayesian

### **Tần suất lấy mẫu**

**Trường hợp AUC chưa đạt đích:** kiểm tra lại sau khi hiệu chỉnh liều 24– 48 giờ.

**Trường hợp AUC đã đạt đích:** kiểm tra lại sau mỗi 5 – 7 ngày với bệnh nhân ổn định, đáp ứng tốt. Đối với bệnh nhân rối loạn huyết động, thay đổi độ thanh thải creatinin nhanh chóng (tăng hoặc giảm trên 25%), có dấu hiệu không đáp ứng hoặc các tình trạng lâm sàng có thể dẫn đến thay đổi được động của vancomycin: kiểm tra lại ngay sau khi xuất hiện các dấu hiệu trên và mỗi 2 – 3 ngày nếu các dấu hiệu kéo dài.

### **Hướng dẫn hiệu chỉnh liều**

**Dựa trên kết quả AUC:**

Trong trường hợp kết quả AUC/MIC < 400 hoặc > 600, điều chỉnh liều hằng ngày của vancomycin theo nguyên tắc sau:

- Tính lại liều hằng ngày vancomycin theo công thức:

$$\text{Liều hàng ngày mới} = \text{Liều đang dùng} \times \frac{\text{AUC đích}}{\text{AUC thực tế}}$$

- Tính toán chế độ liều mới: liều dùng 1 lần và khoảng đưa liều. Lưu ý: không tăng liều vancomycin cao hơn liều tối đa (2g/lần và 4,5g/ngày). Trong trường hợp không đạt được đích AUC/MIC, cần nhắc thay đổi kháng sinh nhưng cần dựa trên đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân.

- Trong trường hợp AUC xác định được > 600, tính toán thời điểm sử dụng lại vancomycin khi nồng độ rơi vào khoảng 10 – 20 mg/dl.

*Dựa trên kết quả MIC:* trong trường hợp phân lập và xác định được MIC với vancomycin của căn nguyên gây bệnh:

- Nếu  $MIC \leq 1$ : không cần hiệu chỉnh liều

- Nếu  $1 < MIC < 2$ : điều chỉnh tăng liều dựa trên đích  $AUC/MIC = 400 - 600$  theo nguyên tắc trên. Trong trường hợp bệnh nhân đã có đáp ứng ổn định, hội chẩn với Dược sĩ lâm sàng trước khi tăng liều kháng sinh.

- Nếu  $MIC > 2$ : cân nhắc thay đổi kháng sinh nếu bệnh nhân không đáp ứng. Trong trường hợp bệnh nhân đã có đáp ứng ổn định, hội chẩn với Dược sĩ lâm sàng.

#### ❖ Theo dõi độc tính trên thận

- Độc tính thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 lần hoặc mức lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft-Gault giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng vancomycin.

- Mức độ nghiêm trọng độc tính thận: phân bố các bệnh nhân phát sinh độc tính thận theo tiêu chí creatinin của phân loại của RIFLE theo 3 mức độ “R - Nguy cơ”, “I - Tổn thương” và “F - Suy” theo Bảng sau

#### ***Bảng phân loại mức độ nghiêm trọng độc tính trên thận theo tiêu chí creatinin của RIFLE***

Mức độ	Tiêu chí xác định
R - Nguy cơ	Tăng nồng độ creatinin trên 1,5 lần hoặc GFR giảm > 25%
I - Tổn thương	Tăng nồng độ creatinin trên 2 lần hoặc GFR giảm $\geq 50\%$
F - Suy	Tăng nồng độ creatinin trên 3 lần hoặc GFR giảm $\geq 75\%$

- Tần suất theo dõi chức năng thận:

+ Xét nghiệm urê, creatinin 2 lần/tuần ở bệnh nhân có chức năng thận ổn định.

+ Xét nghiệm urê, creatinin 2 ngày/lần ở bệnh nhân có chức năng thận không ổn định hoặc sử dụng kèm các thuốc có độc tính thận.

- Xử trí độc tính trên thận: hiệu chỉnh liều các thuốc bệnh nhân sử dụng theo chức năng thận (nếu cần thiết), cân nhắc thay đổi/dừng vancomycin và các thuốc có độc tính thận khác nếu có thể.



### **Tài liệu tham khảo**

1. Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 77(11), 835–864.
2. Stanford Health Care Vancomycin Dosing Guide, Pharmacy Department Policies and Procedures. Last Revision: 21/1/2022
3. Naeem, D., Alshamrani, M. A., Aseeri, M. A., & Khan, M. A. (2018). Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 6(3), 83.

## **2.1.2. Quy trình định lượng vancomycin**

### **❖ Mục đích**

Quy trình giám sát nồng độ thuốc Vancomycin trong máu ở bệnh nhân trưởng thành nhằm các mục đích sau:

- Thống nhất các bước cần làm để thực hiện theo dõi quá trình điều trị với Vancomycin tại Viện
- Đảm bảo tối ưu hiệu quả điều trị và hạn chế tối đa các độc tính của Vancomycin cho bệnh nhân.
- Đảm bảo quyền lợi về thuốc chữa bệnh cho bệnh nhân tham gia bảo hiểm y tế.

### **❖ Phạm vi áp dụng**

Quy trình này được áp dụng đối với bệnh nhân trưởng thành điều trị nội trú tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương có chỉ định sử dụng thuốc có chứa hoạt chất Vancomycin.

### **❖ Thuật ngữ và từ viết tắt**

- Giải thích thuật ngữ:

+ Vancomycin trong quy trình này được hiểu là tất cả các thuốc có chứa hoạt chất là vancomycin, một kháng sinh nhóm glycopeptid.

+ Bệnh nhân trưởng thành là tất cả các người bệnh từ 18 tuổi trở lên

- Từ viết tắt:

AUC: Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)

DSLS: Dược sĩ lâm sàng

HSBA: Hồ sơ bệnh án

MIC: Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)

TDM: Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic drug monitoring)

### **❖ Nội dung quy trình (đã phê duyệt):**

STT	Các bước thực hiện	Mô tả	Trách nhiệm
1.	Xác định đối tượng bệnh nhân cần TDM	Bác sĩ xác định bệnh nhân trưởng thành cần giám sát nồng độ thuốc trong máu	Bác sĩ
2.	Chỉ định liều dùng: Liều nạp vancomycin	<p>- Bác sĩ chỉ định liều nạp, chỉ định rõ thời gian bắt đầu thực hiện và thời gian truyền thuốc (hoặc tốc độ truyền thuốc). <b>Bác sĩ liên hệ DSLS để tính toán liều nạp trong các trường hợp cần thiết.</b></p> <p>- Điều dưỡng thực hiện theo y lệnh, ghi chính xác thời điểm bắt đầu truyền thuốc và thời điểm kết thúc (hoặc tốc độ truyền thuốc), ghi đủ các thông tin tại mục 2 của phiếu giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu. <b>Lưu ý: ghi thời điểm sử dụng thuốc và mức liều sử dụng theo thực tế đã dùng trên bệnh nhân.</b></p>	Bác sĩ , Điều dưỡng, Dược sĩ
3.	Chỉ định liều dùng: Liều duy trì vancomycin	<p>- Bác sĩ điều trị ra y lệnh sử dụng liều duy trì cho người bệnh, chỉ định rõ thời gian bắt đầu truyền và tốc độ truyền thuốc. Liều duy trì được dùng cách liều nạp bằng đúng 01 lần khoảng cách đưa thuốc. Bác sĩ liên hệ DSLS để tính toán liều duy trì trong các trường hợp cần thiết.</p> <p>- Điều dưỡng thực hiện theo y lệnh, ghi chính xác thời điểm bắt đầu truyền thuốc và thời điểm kết thúc (hoặc tốc độ truyền thuốc), tiếp tục ghi các thông tin tại mục 2 của phiếu giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu. <b>Lưu ý: ghi thời điểm sử dụng thuốc và mức liều sử dụng theo thực tế đã dùng trên bệnh nhân.</b></p>	Bác sĩ , Điều dưỡng, Dược sĩ
4.	Định lượng nồng độ thuốc trong máu	<p>- Bác sĩ điều trị ra y lệnh về chỉ định xét nghiệm định lượng nồng độ thuốc vancomycin trong máu</p> <p>- Điều dưỡng thực hiện y lệnh theo đúng quy định, gửi mẫu máu định lượng nồng độ vancomycin, ghi rõ thời gian thực</p>	Bác sĩ, điều dưỡng

		<p>tế đã lấy mẫu máu vào phiếu giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu</p> <p>- Tiếp tục ghi các thông tin vào mục 2 của phiếu giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu</p>	
5.	Hiệu chỉnh liều vancomycin	<p>- Căn cứ vào kết quả định lượng, dược sĩ lâm sàng tính toán để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân, sau đó thông báo kết quả cho bác sĩ điều trị. Dược sĩ lâm sàng khuyến cáo mức liều mới, thời điểm định lượng lại cũng như một số lưu ý trong quá trình sử dụng vancomycin</p> <p>- Bác sĩ chỉ định thời điểm lấy máu để định lượng nồng độ vancomycin sau khi hiệu chỉnh liều, chỉ định định lượng nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều cho đến khi đạt được đích AUC mục tiêu</p> <p>- Bác sĩ và điều dưỡng ghi lại các thông tin này vào phiếu giám sát nồng độ thuốc trong máu</p>	Bác sĩ, điều dưỡng DSLS
6.	Theo dõi điều trị	<p>- Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh</p> <p>- Định lượng nồng độ vancomycin định kỳ 1 tuần/lần ở người bệnh có chức năng thận ổn định đã đạt đích AUC và có đáp ứng lâm sàng tốt</p> <p>- Định lượng nồng độ vancomycin tối thiểu 2-3 lần/tuần ở người bệnh có chức năng thận không ổn định, hoặc không đạt được đáp ứng lâm sàng như mong muốn hay được thực hiện các can thiệp hoặc sử dụng các thuốc đồng thời có khả năng ảnh hưởng đến dược động học của thuốc ngay cả khi người bệnh đã đạt đích dược động học/dược lực học trước đó.</p>	Bác sĩ
7.	Hoàn thiện hồ sơ	<p>- DSLS, bác sĩ, điều dưỡng hoàn thiện phiếu giám sát nồng độ thuốc Vancomycin trong máu</p> <p>- Phiếu giám sát nồng độ thuốc Vancomycin trong máu</p>	Bác sĩ, DSLS

## 2.2. Dịch truyền nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch

### 2.2.1. Tổng quan dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch [1, 2]

Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch hay còn gọi là nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa là hình thức đưa trực tiếp dưỡng chất vào hệ tuần hoàn nên đòi hỏi sự chính xác cao khi truyền tải dịch và chất dưỡng phải phù hợp cho sự dung nạp của cơ thể. Các chất dinh dưỡng bao gồm: protein, carbohydrate, lipid, nước, muối khoáng và các chất vi lượng.

Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch được chỉ định khi đường ống dạ dày ruột không dung nạp, không còn chức năng đầy đủ, hay không đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng cho bệnh nhân, hoặc trong trường hợp ống tiêu hóa cần được nghỉ ngơi để phẫu thuật. Dưỡng chất có thể đưa vào tĩnh mạch ngoại vi hay vào tĩnh mạch trung tâm.

Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch có thể được xác định cung cấp toàn bộ nhu cầu dinh dưỡng hoặc có thể hỗ trợ cho nuôi dưỡng qua ống thông hoặc chế độ ăn thông thường. Để quyết định đường đưa dưỡng chất qua mạch tĩnh cần phải qua quá trình sàng lọc và đánh giá.



### 2.2.2. Phân loại các nhóm dịch truyền nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch

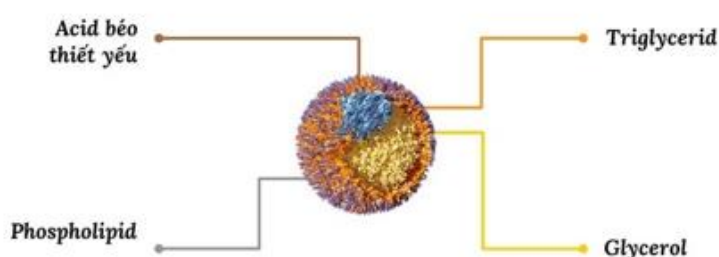
#### 2.2.2.1. Nhóm cung cấp lipid

##### a, Thành phần nhũ dịch lipid [8,10]

**Acid béo thiết yếu** Hầu hết các loại acid béo có thể được tổng hợp trong cơ thể người từ acetyl-CoA. Tuy nhiên, cơ thể có thể thiếu các enzyme xúc tác để tổng hợp các axit béo chuỗi dài omega-3 ( $\omega$ -3 hay n-3) và omega-6 ( $\omega$ -6 hay n-6). Do đó,

các axit béo  $\omega$ -3 và  $\omega$ -6 phải được cung cấp từ chế độ ăn hàng ngày và được gọi là các axit béo thiết yếu (axit béo thiết yếu – EFA). Các EFA quan trọng nhất từ chế độ ăn là axit  $\alpha$ -linolenic (ALA; 18:3 $\omega$ -3) và axit linoleic (LA; 18:2 $\omega$ -6), vì chúng là chất gốc ban đầu để sinh tổng hợp các axit béo quan trọng họ  $\omega$ -3 và  $\omega$ -6 khác, đó là axit arachidonic (ARA) (axit eicosatetraenoic; 20:4 $\omega$ -6) từ LA và axit eicosapentaenoic (EPA; 20:5 $\omega$ -3) và axit docosahexaenoic (DHA; 22:6 $\omega$ -3) từ ALA, cũng như để tạo ra các eicosanoids tham gia vào nhiều quá trình sinh lý của cơ thể (prostaglandin, leukotriene, tromboxane).

Trong cơ thể, các axit béo  $\omega$ -3 và  $\omega$ -6 chuyển hóa theo hai con đường khác nhau sẽ dẫn đến các sản phẩm chuyển hóa có đặc tính gây viêm cũng khác nhau. Acid béo  $\omega$ -6 chuyển hóa thành các chất trung gian gây viêm. Trong khi đó,



axit béo  $\omega$ -3 chuyển hóa tạo thành các chất trung gian ít các đặc tính gây viêm. Từ khía cạnh về đặc tính đáp ứng viêm như nêu trên, tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 được xem là một yếu tố quan trọng khi xem xét các loại tinh dầu cũng như các loại nhũ dịch lipid sử dụng trên lâm sàng. Trong đó, các sản phẩm có tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 cao không được ưu tiên lựa chọn cho những bệnh nhân nặng để tránh tăng cường độ đáp ứng bệnh viêm toàn thân. Đồng thời, đây cũng là cơ sở để phát triển các hệ thống mới của nhũ dịch lipid, trong đó nên chọn nguồn tinh dầu từ thực vật/động vật phù hợp, để giảm tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 và giảm hàm lượng axit béo  $\omega$ -6 trong công thức.

**Triglyceride** (TG, còn gọi là Triacylglycerols – TAGs): Tùy theo loại axit béo trong phân tử, triglycerid cũng được phân loại thành triglycerid chuỗi ngắn, chuỗi trung bình (Triglycerides chuỗi trung bình – MCTs) và chuỗi dài (Triglyceride chuỗi dài – LCTs). Triglyceride là dạng dự trữ chính của cơ sở năng lượng, cung cấp khoảng 9 kcal/g.

**Phospholipids:** Trong phân tử có cả phần ưa nước và phần kỵ nước, nên phospholipid có thể hoạt động ở bề mặt phân cách giữa môi trường nước và dầu, do đó, đóng vai trò như một chất nhũ hoá

**Chất glycerol:** cân bằng độ thẩm thấu của nhũ dịch, làm cho nhũ dịch trở nên đẳng trương.

**Cholesterol và Phytosterol:** Cholesterol là sterol chủ yếu trong cơ thể người, được tổng hợp phần lớn ở gan. Cholesterol đóng vai trò quan trọng trong cấu trúc màng tế bào, sinh tổng hợp axit mật và một số loại hormone. Khác với cơ thể người, thực phẩm không chứa cholesterol tạo ra phytosterol. Khi truyền tĩnh mạch, các phytosterol tích tụ ở gan, có thể gây nguy hiểm mật nếu sử dụng kéo dài, có thể gây phá vỡ hồng cầu, tăng nguy cơ nhiễm trùng. Các nguồn tinh dầu thay thế chứa ít phytosterol hơn cũng là một trong những lợi ích của các dưỡng chất lipid thế hệ mới.

### *b, Các thế hệ nhũ dịch lipid [7]*

Thành phần tinh dầu trong công thức bào chế là nền tảng để phân loại các hệ thống dịch đã có và đang được sử dụng trên lâm sàng.

**Nhũ dịch lipid thế hệ 1** (Thế hệ thứ nhất): Đây là các sản phẩm nhũ dịch lipid đầu tiên được chấp thuận, với thành phần là 100% tinh dầu từ đậu nành, có tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 là 7: 1. Các dược phẩm biểu hiện là Intralipid, Lipovenoes, Lipofundin-N... Đây là các nhũ dịch chứa hàm lượng cao axit béo  $\omega$ -6 và phytosterol, do đó có đặc tính gây nguy hiểm cao nhất trong các thế hệ nhũ dịch lipid. Vì vậy, ở một số quốc gia, hệ thống dịch 100% từ dầu đậu không được khuyến khích như hệ thống ưu tiên lựa chọn ở bệnh nhân bệnh nặng.

Thành phần lipid	Dầu đậu nành (Soybean)	Dầu hoa rum (Safflower)	Dầu oliu (Olive)	Dầu cá (Fish)	Dầu dừa (Coconut)
<i>Thành phần acid béo (%)</i>					
LA ( $\omega$ -6)	50	77	4	1-3	2
ARA ( $\omega$ -6)	0	0	0	0	0
Alpha-ALA ( $\omega$ -3)	10	0	0	1.3-5.2	0
EPA ( $\omega$ -3)	0	0	0	5.4-13.9	0
DHA ( $\omega$ -3)	0	0	0	5.4-26.8	0
Oleic acid ( $\omega$ -9)	25	15	85	16-20	6
MCT	0	0	0	0	65
SFAs	15	8	11	10-20	27
Phytosterols conc. (mg/100 mg oil)	300	450	200	Dạng vết	70
Alpha-Tocopherol conc. (mg/100 mg oil)	6.4-7.5	34	10-37	45-70	0.2-2
LA: Linoleic acid, ARA: Arachidonic acid, Alpha-ALA: Alpha-Linolenic acid, EPA: eicosapentaenoic acid, DHA: docosahexaenoic acid, MCT: Medium chain triglycerides, SFAs: Saturated fatty acids.					

**Nhũ dịch lipid thể hệ 2** (Thể hệ thứ hai): Các sản phẩm thể hệ 2 là một hỗn hợp 50/50 của dầu đậu nành (SO) và MCTs chiết xuất từ dầu dừa, với các loại dưỡng chất như Lipofundin MCT/LCT, Lipovenoes MCT. Các nhũ dịch thể hệ 2 chứa ít axit béo  $\omega$ -6 và phytosterol hơn so với nhũ dịch thể hệ 1. Do chỉ thay thế một phần dầu đậu nành bằng MCTs, tỷ số  $\omega$ -6: $\omega$ -3 của nhũ dịch thể hệ 2 tương tự thể hệ 1, tức là 7:1.

**Nhũ dịch lipid thể hệ 3** (Thể hệ thứ ba): Các sản phẩm thể hệ 3 là một bộ hợp dầu olive (OO) với dầu đậu nành theo tỷ lệ SO:OO là 20:80. Thay thế dầu đậu nành bằng dầu olive trong công thức đã giúp làm giảm hơn nữa hàm lượng axit béo, tỷ số  $\omega$ -6: $\omega$ -3 là 9:1, các dưỡng chất lipid thể hệ 3 vẫn được xem là có tính chất gây viêm trung tính, tức là ít hơn so với các thể hệ trước. Ví dụ điển hình của thể hệ này là ClinOleic 20% của công ty Baxter Healthcare.

**Nhũ dịch lipid thể hệ 4** (Thể hệ thứ tư): Các sản phẩm thể hệ 4 chứa dầu cá (FO), một mình hoặc phối hợp với các loại dầu của các thể hệ trước. Dầu cá cung cấp một số lượng lớn các axit béo  $\omega$ -3 như EPA và DHA, làm giảm tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 hơn nhiều so với các thể hệ trước; Do đó, chúng không chỉ là những loại lipid ít có đặc tính gây viêm mà còn được xem là có đặc tính chống viêm. Bên cạnh đó, do nguồn gốc từ động vật, nhũ dịch lipid từ dầu cá có hàm lượng phytosterol thấp hơn đáng kể, và có hàm lượng  $\alpha$ -tocopherol cao hơn các thể hệ cũ. Với những ưu điểm này, nhũ dịch lipid thể hệ 4 được xem là loại lựa chọn an toàn và ưu tiên hơn ở những đối tượng bệnh nhân bệnh nặng ở khoa Hồi sức cấp cứu cần nhu cầu dinh dưỡng đường tĩnh mạch. Trong thể hệ 4 này, có thể cần phân tách cụ hơn nữa là thành 2 nhóm: nhóm chứa 100% dầu cá và nhóm chứa dầu cá phối hợp với các loại dầu khác. Omegaven (Fresenius Kabi, Đức) là sản phẩm có sẵn duy nhất trên thị trường hiện nay chứa 100% FO, với tỷ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 chỉ còn 1:8, nghĩa là hàm lượng axit béo  $\omega$ -6 thấp hơn nhiều so với axit béo  $\omega$ -3. Một sản phẩm tiêu biểu khác của thể hệ 4, chứa dầu cá phối hợp với cả ba loại dầu sẵn có nêu trên, là SMOFlipid, trong đó các thành phần SO:MCT:OO:FO sử dụng tỷ lệ tương ứng là 30:30 :25:15, với tỉ lệ  $\omega$ -6: $\omega$ -3 là 2,5:1. Điều thú vị là cụm từ "SMOF" trong tên sản phẩm chính là từ viết tắt của 4 thành phần lipid trong công thức: SMOF = Soybean + MCTs + Olive + Fish.



Tên sản phẩm	Thế hệ	Nguồn lipid	Nồng độ của FA, % theo khối lượng				Tỷ số $\omega$ -6: $\omega$ -3	$\alpha$ -Tocopherol mg/L	Phytosterols mg/L
			LA	ALA	EPA	DHA			
Lipovenoes	I	100% SO	54	8	0	0	7:1	NA	NA
Lipofundin-N	I	100% SO	50	7	0	0	7:1	180±40	621.85±7.36
Lipofundin MCT/LCT	II	50% SO, 50% MCT	27	4	0	0	7:1	85±20	278.14±5.09
Lipovenoes MCT	II	50% SO, 50% MCT	25.9	3.9	0	0	7:1	NA	NA
ClinOleic 20%	III	20% SO, 80% OO	18.5	2	0	0	9:1	32	274.38±2.60
SMOFlipid	IV	30% SO, 30% MCT, 25% OO, 15%FO	21.4	2.5	3	2	2:5:1	200	178.54±9.56
Omegaven	IV	100% FO	4.4	1.8	19.2	12.1	1:8	150-296	3.66±0.59

*ALA,  $\alpha$ -linolenic; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; FA, fatty acid; FO, fish oil; IVFE, intravenous fat emulsion; MCT, medium-chain triglyceride; LA, linoleic acid; n-6:n-3 ratio, ratio of  $\omega$ -6 fatty acids to  $\omega$ -3 fatty acids; NA, not available; OO, olive oil; SO, soybean oil*

### 2.2.2.2. Nhóm cung cấp acid amin [9]

Acid amin (viết tắt: AA, hay còn gọi là amino acid) và thành phần cơ bản tạo nên tất cả các protein. Cơ sở axit amin phân tử chứa một carbon nguyên tử trung tâm, gắn với một nhóm carboxy (COOH), một nhóm amino (NH<sub>2</sub>), một hydro nguyên tử và một chuỗi bên (chuỗi bên, thường ký hiệu là R). Dựa vào cấu trúc của chuỗi bên R, các axit amin có thể được phân chia thành 4 nhóm. Trong nhóm axit amin béo, có thể phân chia tiếp thành 2 nhóm nhỏ: axit amin phân nhánh (axit amin chuỗi nhánh – BCAA, bao gồm leucin, isoleucin, valin) và axit amin chứa lưu huỳnh (axit amin chứa lưu huỳnh – SAA, bao gồm cystein và methionin)

Amino acid thơm (aromatic)	Amino acid béo (aliphatic)	Acid (acidic)	Base (basic)
Phenylalanin	Glycin	Aspartic acid	Lysin
Tyrosin	Alanin	Asparagin	Arginin
Tryptophan	<b>Valin *</b>	Glutamic acid	Histidin
	<b>Leucin *</b>	Glutamin	
	<b>Isoleucin *</b>		
	Serin		
	Threonon		
	<b>Cystein **</b>		
	<b>Methionin **</b>		
	Prolin		

\* Các amino acid phân nhánh (Branched- chain amino acids - BCAA)  
\*\* Các amino acid chứa sulphur (Sulphur- containing amino acids - SAA)

Dựa vào tính thiết yếu với cơ thể người (khả năng cơ thể tổng hợp được axit amin), các axit amin có thể được phân loại thành: axit amin thiết yếu, axit amin bán thiết yếu / thiết yếu theo điều kiện và axit amin không thiết yếu.

Amino acid thiết yếu (essential)	Amino acid bán thiết yếu hay thiết yếu theo điều kiện (semi-essential/conditionally essential)	Amino acid không thiết yếu (non-essential)
Histidin Isoleucin Leucin Lysin Methionin Phenylalanin Threonin Tryptophan Valin	Arginin Glycin Prolin Tyrosin Cystein Glutamin	Alanin Aspartic acid Asparagin Glutamic acid Serin

Các loại axit amin dung dịch thông thường, còn được gọi là dung dịch amino acid chuẩn amin. Với việc phân loại các axit amin theo tính thiết yếu nêu trên, các sản phẩm dung dịch axit amin hiện có trên thị trường đều chứa cả 9 axit amin thiết yếu và chứa một số trong các axit amin không thiết yếu còn lại, với thành phần và chức năng thay đổi tùy chọn của nhà sản xuất. Trong đó hàm lượng axit amin thiết yếu thường sử dụng từ 38 – 57 % tổng lượng axit amin và còn lại 43 – 62 % là các axit amin bán thiết yếu và không thiết yếu.

Khi được sử dụng để cung cấp năng lượng, các axit amin này cung cấp 4 kcal/gam axit amin. Do đó, từ nồng độ của dung dịch, ta có thể tính được mức độ năng lượng mà axit amin dịch đang dùng sẽ cung cấp cho người bệnh. Các loại axit amin chuẩn thường gặp trên lâm sàng là: Alvesin, Aminoplasmal, Aminosteril, Amiparen,...

Các dung dịch axit amin dùng cho bệnh nhân suy gan và suy thận [4, 5]. Bệnh nhân có rối loạn chức năng thận và chức năng có những thay đổi về axit amin đồ (aminogram) so với người bình thường, do đó, cần những axit amin có thành phần điều biến cho phù hợp với những thay đổi này.

Trước hết, có một khái niệm cần được đề cập, đó là tỷ lệ Fischer. Tỷ số Fischer là tỷ lệ mol giữa axit amin phân nhánh (BCAA) so với axit amin mạch thơm (AAA), được tính bằng công thức:

$$\text{Tỷ số Fischer} = \frac{\text{Isoleucin} + \text{Leucin} + \text{Valin}}{\text{Phenylalanin} + \text{Tirosin}} \quad (\text{tỷ lệ mol})$$

Tỷ lệ này cho biết sự tương quan giữa phân nhánh axit amin và mạch axit amin thơm trong cơ thể người, cũng như trong các sản phẩm axit amin dịch chuyển được sử dụng trong lâm sàng.

**Ở bệnh nhân suy gan:** Bệnh nhân suy gan có sự thay đổi đặc tính nồng độ axit amin trong máu, đó là giảm nồng độ các axit amin mạch nhánh (BCAA) và tăng nồng độ các mạch axit amin thơm (AAA). AAA này khi vào não, tạo ra các "chất dẫn truyền thần kinh giả" làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng não. Do đó, các sản phẩm dung dịch axit amin được sử dụng cho bệnh nhân có bệnh về gan có hàm lượng cao BCAA và hàm lượng rất thấp của AAA. Vì vậy, tỷ lệ BCAA/axit amin toàn phần và tỷ lệ Fischer của các sản phẩm này tăng lên rất nhiều so với các dung dịch axit amin chuẩn, tỷ lệ đồng thời AAA/axit amin toàn giảm phần đi đáng kể. Ví dụ các sản phẩm axit amin cho bệnh lý gan như Morihepamin và Aminoleban có tỷ lệ Fischer lần lượt là 54,13 và 37,05, tăng nhiều so với chỉ số Fischer của các chuẩn dịch axit amin như Alvesin (3,24) và Aminoplasma (5,18).

**Ở bệnh nhân suy thận:** Bệnh nhân suy thận có nồng độ axit amin huyết tương hầu như là giảm, do chế độ ăn hạn chế protein; trong đó, nồng độ BCAA giảm đáng kể. Cụ thể, nồng độ BCAA huyết tương giảm nồng độ valin ở cơ cũng giảm. Trên cơ sở này, các sản phẩm sản phẩm axit amin được dùng cho bệnh nhân suy thận cũng có hàm lượng cao của BCAA, tức là tỷ lệ BCAA/axit amin toàn phần tăng nhiều nhưng không làm giảm % hàm lượng của các AAA. Nói cách khác, ưu tiên công thức chứa phần lớn các axit amin thiết yếu, giới hạn axit amin không thiết yếu vì phải hạn chế lượng kiềm, kiểm soát tình trạng tăng urê máu nếu bệnh nhân không chạy thận hay lọc máu. Dung dịch axit amin dành cho bệnh nhân suy thận như Neoamiyu, Kidmin và Nephrosteril.

Trên thị trường, một sản phẩm axit amin - Vaminolact được thiết kế chuyên biệt cho trẻ sơ sinh và trẻ em. Thành phần chứa 18 axit amin thiết yếu và không cần thiết cho tổng hợp protein đặc biệt có taurin, thành phần này dựa trên công thức của sữa mẹ.

Tên amino acids (gam)	Alvesin 10e	Aminoplasmal 10%	Amiparen 10%	Morihepamin	Kidmin	Vaminolact
Thể tích	1000 mL	1000 mL	500 mL	Túi 500 mL	Chai 200 ml	Mỗi 1000 mL
Phân loại	Chuẩn	Chuẩn	Chuẩn	Bệnh gan	Bệnh thận	Trẻ em
<i>L-Isoleucin</i>	5.85	5	4	4.6	1.8	3.1
<i>L-Leucin</i>	6.24	8.9		4.725	2.8	7
<i>L-Valin</i>	5	6.2	4	4.45	2	3.6
<i>L-Histidin</i>	3.3	3	2.5	1.55	0.7	2.1
<i>L-Lysin</i>	7.1	6.85	7.4	1.975	1	5.6
<i>L-Methionin</i>	4.68	4.4	1.95	0.22	0.6	1.3
<i>L-Phenylalanin</i>	5.4	4.7	3.5	0.15	1	2.7
<i>L-Threonin</i>	5	4.2	2.85	1.07	0.7	3.6
<i>L-Tryptophan</i>	2	1.6	1	0.35	0.5	1.4
<i>L-Arginin</i>	9.66	11.5	5.25	7.685	0.9	4.1
<i>Glycin</i>	7.55	12	7	2.7	–	2.1
<i>L-Prolin</i>	7.5	5.5	2.5	2.65	0.6	5.6
<i>L-Tyrosin</i>	1.62	0.4	0.25	0.2	0.1	0.5
<i>L-Cystein</i>	0.5	–	0.5	–	0.2	1
<i>L-Alanin</i>	15.5	10.5	4	4.2	0.5	6.3
<i>Acid L-Aspartic</i>	1.91	5.6	0.5	0.1	0.2	4.1
<i>Acid L-Glutamic</i>	5	7.2	0.5	–	0.2	7.1
<i>L-Serin</i>	4.3	2.3	1.5	1.3	0.6	3.8
<i>L-Ornithin</i>	1.9	–	–	–	–	–
<i>Taurin</i>	–	–	–	–	–	0.3
Tổng số amino acid (gam)	100.01	99.85	50	37.925	14.4	65.3
Thành phần năng lượng	400 kcal	400 kcal	200 kcal	151.7 kcal	57.6 kcal	240 kcal
% BCAA	17.09	20.13	30	36.32	45.83	20.98
% AAA	7.02	5.11	7.5	0.92	7.64	4.9
Tỷ số Fischers	3.24	5.18	4	54.13	7.89	5.64

### 2.2.2.3. Nhóm cung cấp carbohydrate [1]

Glucose là đại diện cho nguồn dinh dưỡng carbohydrate ( 1g glucose cung cấp 4 kcal). Ưu điểm giúp cung cấp nhiều năng lượng có thể sử dụng ngay. Dung dịch Glucose 5% được coi là đẳng trương với máu. Nồng độ cao hơn gây viêm tĩnh mạch nếu được đưa trực tiếp qua mạch ngoại vi, vì vậy cần đưa qua tĩnh mạch trung tâm hoặc pha dung môi để giảm bớt ưu trương.

Nhu cầu cơ bản của một người trưởng thành là 2mg/kg/phút mỗi ngày (tương đương khoảng 200g hay 800kcal). Mức cao hơn (7mg/kg/phút) có thể được chấp nhận nhưng không thường quy. Nếu dư thừa lượng glucose và lượng dự trữ glycogen quá mức sẽ gây gia tăng các biến chứng chuyển hoá

Các chế phẩm cung cấp carbohydrate thường được sử dụng trên lâm sàng chứa Glucose có nồng độ 5%, 10%, 20% và 30%

### 2.2.2.4. Dịch truyền hỗn hợp [3, 5]

Dịch truyền hỗn hợp cung cấp dinh dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch bao gồm glucose, axit amin, lipid và có thể thêm khoáng chất. Các thành phần này được

trộn lẫn trong 1 túi trước khi sử dụng. Dạng bào chế này mang lại những lợi ích cho bệnh nhân và công tác điều trị. Tuy nhiên, cũng có những bất lợi khi so sánh với các chế phẩm có thành phần đơn lẻ.

Ưu điểm	Nhược điểm
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Giảm nguy cơ nhiễm khuẩn từ tiêm truyền</li> <li>▲ Khả thi cho bệnh nhân cần hạn chế dịch</li> <li>▲ Tiết kiệm thời gian</li> <li>▲ Tiết kiệm chi phí</li> <li>▲ Cân bằng sinh lý các đường chất</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▼ Giảm sự ổn định, tính tương thích (<i>biocompatibility</i>)</li> <li>▼ Truyền tĩnh mạch nhũ tương lipid hạn chế các chất dinh dưỡng có thể kết hợp</li> <li>▼ Hạn chế sử dụng quan sát bằng mắt, giảm khả năng phát hiện cặn lắng</li> <li>▼ Hạn chế hơn đối tượng sử dụng.</li> </ul>

	Nutriflex Peri	Nutriflex Lipid Peri	Oliclinomel N4 - 550E	Oliclinomel N7 - 1000E	Periolimel N4E	Smoikapiven Periheral
	Túi 2 ngăn		Túi 3 ngăn			
Thể tích (ml)	1000	1000	1000	1000	1000	1206
Amino acid (g)	88	32	22,5	40	43	38
Lipid (g)		40	20	40	30	34
Carbohydrat (g)	40	64	80	160	75	85
Tổng năng lượng (kcal)	480	765	610	1200	700	800
Dạng bào chế	Dung dịch	Nhũ dịch	Nhũ dịch	Nhũ dịch	Nhũ dịch	Nhũ dịch

### 2.2.3. Lưu ý khi sử dụng các chế độ dinh dưỡng tĩnh mạch tại Viện

- Chi trả bảo hiểm cho các chế phẩm dinh dưỡng tĩnh mạch được quy định trong Thông tư 20/2022. Chế phẩm nhóm carbohydrat (glucose), lipid, amino acid được thanh toán 100% (Morihepamin chi trả khi chỉ định bệnh nhân có bệnh gan và Kidmin khi chỉ định trên bệnh nhân có suy thận cấp và mạn tính). Các chế phẩm hỗn hợp Acid amin + glucose + lipid (\*); Acid amin + glucose + lipid + điện giải (\*) thanh toán 50% đối với trường hợp bệnh nặng không nuôi dưỡng được bằng đường tiêu hóa hoặc qua ống xông mà phải nuôi dưỡng đường tĩnh mạch trong: hồi sức, cấp cứu, ung thư, bệnh đường tiêu hóa, suy dinh dưỡng nặng.

- Các tai biến có thể xảy ra dẫn đến thất bại trong việc truyền qua đường tĩnh mạch liên quan đến dây truyền dịch và chuyển hoá.

Liên quan đến dây truyền dịch	Liên quan đến chuyển hóa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nhiễm khuẩn dây truyền dịch (tại chỗ hoặc toàn thân)</li> <li>• Tắc dây truyền (do lipid, huyết khối, hay hạt tủa)</li> <li>• Huyết khối tĩnh mạch</li> <li>• Tràn khí màng phổi, rách mạch, tắc mạch, tràn dịch phổi, loạn nhịp tim hay đặt dây truyền sai vị trí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tăng hay hạ huyết áp</li> <li>• Mất cân bằng điện giải</li> <li>• Không dung nạp lipid</li> <li>• Hội chứng tái dinh dưỡng (<i>refeeding</i>)*</li> <li>• Mất dịch hay thừa dịch</li> <li>• Thiếu dinh dưỡng hay thừa dinh dưỡng</li> <li>• Bệnh gan mật, teo dạ dày - ruột</li> <li>• Rối loạn xương chuyển hóa (trong thời gian dài)</li> <li>• Giảm tiểu cầu</li> <li>• Phản ứng có hại (<i>ADR</i>) do các thành phần trong dịch truyền</li> <li>• Thiếu các acid béo thiết yếu</li> </ul>
<p>* Hội chứng tái dinh dưỡng là một loại các rối loạn chuyển hóa xảy ra ở các bệnh nhân suy dinh dưỡng được nuôi dưỡng trở lại, chủ yếu là do rối loạn chuyển hóa nước, điện giải và thiếu hụt các vitamin.</p>	

	Smoflipid	Kidmin	Morihepamin	Amiparen	Oliclinomel
<b>Chỉ định</b>	Bệnh nhân cần cung cấp năng lượng cả các acid béo thiết yếu và omega-3 như một phần chế độ nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, khi đường tiêu hóa không đủ hoặc CCD.	Bệnh nhân suy thận cấp hoặc mạn tính trong những trường hợp giảm protein huyết tương, suy dinh dưỡng, trước và sau phẫu thuật cần cung cấp acid amin.	Hỗ trợ điều trị trong bệnh não gan cho bệnh nhân suy gan mạn.	Bệnh nhân giảm protein huyết tương, suy dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật cần cung cấp acid amin.	Bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em cần cung cấp dinh dưỡng tĩnh mạch khi qua đường tiêu hóa không thể thực hiện, không đủ hoặc CCD.
<b>CCĐ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mức mỡ máu cao quá mức</li> <li>- Suy gan nghiêm trọng</li> <li>- Rối loạn đông máu nghiêm trọng</li> <li>- Suy thận nặng không có lọc máu</li> <li>- Sốc cấp tính</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hôn mê gan hoặc có nguy cơ hôn mê gan</li> <li>- Suy thận nặng, tăng ammoniac máu</li> <li>- Bất thường về chuyển hóa acid amin do di truyền</li> </ul>			Tương tự CCD của Smoflipid, Kidmin, Morihepamin, Amiparen. Và thêm các trường hợp sau: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng đường huyết và phải dùng &gt; 6 đơn vị insulin/giờ</li> <li>- Nồng độ huyết tương của một trong số các chất điện giải chứa trong sản phẩm cao do bệnh lý</li> </ul>
<b>Theo dõi trong quá trình điều trị</b> * Nếu tăng hoặc vượt quá ngưỡng điều trị	* Nồng độ triglycerid không quá 3 mmol/l khi truyền dịch	* Nồng độ amoniac máu hoặc rối loạn ý thức * Trẻ sơ sinh nhẹ cân: Nồng độ kali máu	* Nồng độ amoniac máu và những triệu chứng tâm thần và thần kinh		* Nồng độ triglycerid không quá 3 mmol/l khi truyền dịch

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Dược lâm sàng – Những nguyên lý cơ bản và sử dụng thuốc trong điều trị -Tập 2
2. Ds. Nguyễn Thiên Vũ, Các loại dịch truyền sử dụng trong nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch
3. Howard Madsen, Eric H. Frankel, The Hitchhiker's Guide to Parenteral Nutrition Management for Adult Patients
4. Milan Holecek, Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements
5. Tờ thông tin sản phẩm các chế phẩm
6. Yarandi S.S., Zhao V.M., Hebbar G., Ziegler T.R. Amino acid composition in parenteral nutrition: What is the evidence? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14:75–82.
7. Carol Rees Parrish, M.S., R.D., Series Editor, Parenteral Nutrition – Lipid Emulsions and Potential Complications
8. Howard Madsen, Eric H. Frankel, The Hitchhiker's Guide to Parenteral Nutrition Management for Adult Patients
9. Leonard John Hoffer, Parenteral Nutrition: Amino Acids
10. Maitreyi Raman, Abdulelah Almutairdi, Leanne Mulesa, Cathy Alberda, Colleen Beattie, Leah Gramlich, Parenteral Nutrition and Lipids

## CHƯƠNG 3. CẢNH GIÁC DƯỢC

### 3.1. Xử trí “Hội chứng người đỏ” (Red man syndrome – RMS) khi sử dụng Vancomycin

#### ❖ Dịch tễ

Hội chứng người đỏ (Red man syndrome – RMS) là phản ứng không mong muốn thường gặp nhất với tỷ lệ 4% đến 50% khi truyền tĩnh mạch Vancomycin.

#### ❖ Cơ chế

RMS là một dạng của phản ứng giả dị ứng với dấu hiệu và triệu chứng tương tự dị ứng thuốc, cơ chế miễn dịch qua trung gian IgE chưa được chứng minh. Vancomycin hoạt hóa trực tiếp tế bào mast, phóng thích các chất trung gian vận mạch như histamine.

#### ❖ Mối liên quan đến tốc độ truyền

RMS thường liên quan đến việc truyền nhanh Vancomycin (truyền 1 g dưới 1 giờ).

Để ngăn ngừa RMS, Vancomycin nên được truyền không quá 10mg/phút hoặc thời gian truyền 1 g Vancomycin tối thiểu là 100 phút (ưu tiên lựa chọn có tốc độ truyền chậm hơn).

#### ❖ Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng của RMS bao gồm đỏ bừng, ban đỏ và ngứa, thường xảy ra ở phần thân trên của cơ thể, cổ và mặt hơn là phần thân dưới. Đau và co thắt cơ ở vùng cổ và ngực, có thể xảy ra khó thở và hạ huyết áp. RMS hiếm gây nguy hiểm đến tính mạng, mặc dù có thể xảy ra độc tính trên hệ tim mạch và thậm chí là ngưng tim.

RMS thường xảy ra trong vòng 4 đến 10 phút từ khi bắt đầu truyền tĩnh mạch liều đầu Vancomycin. Hội chứng này có thể xảy ra trong quá trình truyền, vừa mới kết thúc truyền hoặc ở các lần truyền tiếp theo trong vòng 7 ngày.

#### ➤ Điều trị hội chứng người đỏ

Phản ứng nhẹ (đỏ bừng nhưng không gây khó chịu cho bệnh nhân), triệu chứng đặc trưng được cải thiện trong vòng vài phút và không cần sử dụng thuốc kháng histamine. Có thể truyền lại Vancomycin với tốc độ truyền bằng một nửa tốc độ trước đó.



Phản ứng ở mức độ vừa (bệnh nhân cảm thấy khó chịu vì đỏ bừng hoặc ban đỏ tuy nhiên huyết động học ổn định và không đau ngực, co thắt cơ), nên ngưng truyền và điều trị bằng thuốc diphenhydramine (50mg đường uống hoặc đường tĩnh mạch), và famotidine (20mg tiêm tĩnh mạch). Có thể truyền lại Vancomycin với tốc độ truyền bằng một nửa tốc độ trước đó hoặc 10mg/phút (ưu tiên lựa chọn có tốc độ truyền chậm hơn).

Phản ứng ở mức độ nặng (co thắt cơ, đau ngực hoặc hạ huyết áp), ngưng truyền, điều trị với diphenhydramine (50mg tĩnh mạch) và famotidine (20mg tĩnh mạch) và nếu có hạ huyết áp cần phải truyền dịch. Nếu triệu chứng được cải thiện, có thể bắt đầu truyền lại vancomycin trong vòng 4 giờ hoặc dài hơn 4 giờ. Nếu tiếp tục sử dụng, nên sử dụng thuốc kháng histamine trước mỗi liều, truyền dài hơn 4 giờ và tiếp tục theo dõi huyết động học trong quá trình truyền.

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. Martel TJ, Jamil RT, King KC. Red Man Syndrome. [Updated 2020 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>).
2. Peter F Weller (2020), Vancomycin hypersensitivity, viewed Jan 2021. Available: [https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-hypersensitivity?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-hypersensitivity?source=history_widget)

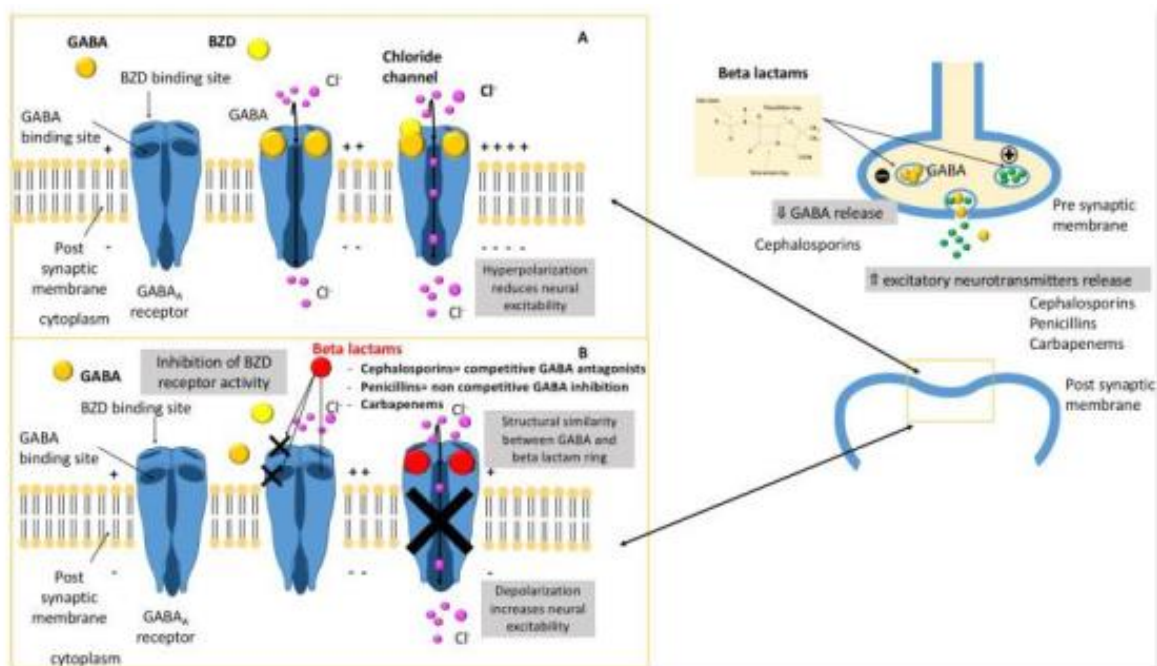
## 3.2. Nguy cơ nhiễm độc thần kinh khi sử dụng Cephalosporin

### ❖ Dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc thần kinh

Các báo cáo về nhiễm độc thần kinh do cephalosporin được mô tả chủ yếu với các tình trạng rối loạn chức năng liên quan đến bệnh lý não (encephalopathy), cơn động kinh và/hoặc rung giật cơ.

Dấu hiệu của bệnh lý não là trạng thái tinh thần thay đổi. Các triệu chứng thần kinh thường gặp là: mất trí nhớ tiến triển và suy giảm nhận thức, thay đổi tính cách, mất khả năng tập trung, thờ ơ. Các triệu chứng khác có thể gặp như: cơn động kinh, rung giật cơ, rung giật nhãn cầu, run, yếu cơ, mất khả năng nuốt hoặc nói...

Các triệu chứng nhiễm độc thần kinh được báo cáo xuất hiện trong vòng vài ngày (khoảng 3 – 5 ngày) từ lúc bắt đầu điều trị và biến mất sau khi ngừng thuốc. Độc tính thần kinh đã được báo cáo với các cephalosporin như cefazolin, cefalexin, cefuroxim, cefaclor, ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon và cefepim.



### ❖ Cơ chế

Các cơn động kinh được cho là do sự gián đoạn chức năng của chất dẫn truyền thần kinh gamma aminobutyric acid (GABA). GABA là một chất dẫn truyền ức chế thần kinh trong não. GABA ngăn chặn sự dẫn truyền thần kinh bằng cách liên kết với thụ thể GABA<sub>A</sub> (GABAAR), hiện diện trên màng tế bào thần kinh sau synap.

Cephalosporin là chất đối kháng cạnh tranh của GABAAR và ức chế hoạt động của GABA. Vòng beta lactam có chung đặc điểm cấu trúc với GABA, tạo điều kiện

ức chế thụ thể. Thông qua sự ức chế GABA phụ thuộc vào liều lượng, có thể xảy ra sự gia tăng hoạt động dẫn truyền, kích thích thần kinh. Sự khác biệt về cấu trúc giữa các cephalosporin có thể ảnh hưởng đến sự gắn kết của chúng tại thụ thể và cường độ co giật.

#### ❖ **Yếu tố nguy cơ**

Cephalosporin được thải trừ qua thận. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gặp tình trạng tích lũy cephalosporin, nếu không hiệu chỉnh liều phù hợp có thể dẫn đến nguy cơ gặp độc tính. Các yếu tố nguy cơ khác đối với nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin như: bệnh nhân cao tuổi, rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng cephalosporin đường tiêm tĩnh mạch với liều cao.

Năm 2012, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA) đã đưa ra cảnh báo về cefepim và nguy cơ xảy ra cơn động kinh ở những bệnh nhân suy thận không được hiệu chỉnh liều

Năm 2020, Cục Quản lý Dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency – EMA) đã cảnh báo về nguy cơ bệnh lý não khi sử dụng ceftriaxon.

Năm 2021 đến nay, hàng loạt các báo cáo tại các quốc gia như Pháp, Canada, Úc, New Zealand... Trong đó, năm 2021, Bộ Y tế Canada đã yêu cầu thay đổi thông tin thuốc ceftriaxon về nguy cơ bệnh lý não và hiện nay đang đánh giá lại về tính an toàn của các cephalosporin và nguy cơ động kinh. Cũng trong năm 2021, Úc đưa ra cảnh báo về việc sử dụng ceftriaxon và nguy cơ viêm gan và bệnh lý não.

Trong năm 2023, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (The Centre for Adverse Reactions Monitoring – CARM) đã nhận được các báo cáo về độc tính thần kinh khi sử dụng cephalosporin, trong đó nhiều nhất là cefazolin và cefuroxim.

#### ❖ **Lời khuyên dành cho nhân viên y tế (NVYT)**

– NVYT cần nhận thức rõ về nguy cơ cũng như dấu hiệu nhận biết triệu chứng nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin.

– Cần hiệu chỉnh liều kháng sinh cephalosporin ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng. Suy gan có thể làm tăng nguy cơ tích lũy ceftriaxone.

– Nên cân nhắc nguy cơ xảy ra tình trạng nhiễm độc thần kinh ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ và tình trạng bệnh lý thần kinh mới khởi phát không rõ nguyên nhân.

– Nếu xuất hiện triệu chứng nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin, cần nhắc ngừng thuốc và thay thế bằng những loại kháng sinh khác. Có thể sử dụng thuốc chống động kinh để điều trị.

– Thông tin cho bệnh nhân về những dấu hiệu nhiễm độc thần kinh và cần liên hệ với bác sĩ hoặc tái khám ngay nên có những dấu hiệu trên.

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-cefepimeand-risk-seizure-patients-not-receiving-dosage-adjustmen>

2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendationssignalsadopted-26-29-october-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendationssignalsadopted-26-29-october-2020-prac-meeting_en.pdf)

3. <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safetyreviews/new.html>

4. <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/ceftriaxone-and-risk-hepatitis-and-encephalopathy>

5. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Risk-of-neurotoxicity-with-cephalosporins.html>

### 3.3. Nguy cơ tự tử khi sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinolon

Các cán bộ y tế cần lưu ý kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin) có khả năng gây ra tác dụng phụ trên tâm thần, bao gồm trầm cảm và các hành vi rối loạn tâm thần, có thể dẫn đến mong muốn hoặc các hành vi tự sát.

#### ❖ **Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Khuyến cáo bệnh nhân đọc kỹ tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho người bệnh về các tác dụng trên tâm thần có thể xảy ra.
- Khi kê đơn fluoroquinolon, nhắc nhở bệnh nhân cảnh giác với các tình trạng thay đổi cảm xúc thất thường, các suy nghĩ tiêu cực hoặc có liên quan đến tự sát hoặc tự làm hại bản thân vào bất kỳ thời điểm nào của cuộc điều trị.
- Ghi nhớ rằng fluoroquinolon có thể gây bùng phát các triệu chứng tâm thần sẵn có. Khuyến cáo bệnh nhân đến cơ sở y tế nếu xuất hiện các suy nghĩ và hành vi bất thường kể trên, đồng thời chắc chắn rằng bệnh nhân nhận được các phương pháp điều trị phù hợp nếu cần thiết.
- Cần dừng sử dụng fluoroquinolon ngay khi xuất hiện các dấu hiệu tác dụng phụ, bao gồm các rối loạn tâm thần và trầm cảm mới hoặc tiến triển.
- Báo cáo tác dụng không mong muốn theo quy định

#### ❖ **Khuyến cáo cho bệnh nhân và người chăm sóc:**

- Các kháng sinh Fluoroquinolon này có thể có tên thương mại khác nhau do vậy bệnh nhân cần lưu ý đến tên hoạt chất cụ thể được kê đơn.
- Bệnh nhân được kê một trong số các kháng sinh kể trên và gặp các triệu chứng trầm cảm hoặc rối loạn tâm thần, cần phải báo ngay cho nhân viên y tế do các triệu chứng có thể nặng lên trong quá trình điều trị.
- Các rối loạn tâm thần có thể bao gồm rối trí, mất phương hướng, lo lắng, trầm cảm, có suy nghĩ hoặc hành vi tự sát.
- Bệnh nhân có thể bỏ qua các thay đổi về tâm trạng hoặc hành vi do vậy cần thông báo đến bạn bè, gia đình, người chăm sóc khi sử dụng các thuốc này.
- Trường hợp có suy nghĩ hoặc hành vi tự sát cần dừng ngay fluoroquinolon và thông báo đến bác sĩ hoặc cơ sở y tế.

**Tài liệu tham khảo:** 1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>

### 3.4. Methotrexate: Nhắc nhở bệnh nhân về nguy cơ tăng nhạy cảm với ánh sáng

Tăng nhạy cảm với ánh sáng là một tác dụng không mong muốn đã biết và có thể rất nghiêm trọng của methotrexat. Bệnh nhân nên được nhắc nhở áp dụng các biện pháp để bảo vệ da dưới ánh sáng mặt trời.

#### ❖ **Nhắc lại về nguy cơ tăng nhạy cảm với ánh sáng sau khi dùng methotrexat**

Methotrexat là một thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng trong nhiều bệnh lý liên quan đến viêm như viêm khớp dạng thấp, vẩy nến, bệnh Crohn và nhiều loại ung thư.

Cơ quan quản lý Dược Vương quốc Anh (MHRA) đã nhận được báo cáo về bệnh nhân tăng nhạy cảm với ánh sáng sau khi điều trị methotrexat. Phản ứng này có góp phần gây tử vong trên bệnh nhân do nhiễm trùng thứ cấp gây ra. Do vậy, MHRA đã đánh giá các thông tin có sẵn dành cho nhân viên y tế và bệnh nhân về tác dụng không mong muốn này.

Tăng nhạy cảm với ánh sáng là một tác dụng không mong muốn đã biết của methotrexat và đã được đưa vào tờ thông tin sản phẩm, bao gồm cả tờ thông tin dành cho bệnh nhân. Tuy nhiên, đây không phải là một tác dụng không mong muốn được biết rõ và nhiều bệnh nhân sử dụng methotrexat có thể không nắm được nguy cơ khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Bác sĩ và dược sĩ cần nhắc nhở bệnh nhân về nguy cơ tăng nhạy cảm với ánh sáng, cũng như khuyến cáo họ sử dụng các sản phẩm có chỉ số SPF (Sun Protection Factor) cao và các loại quần áo có thể ngăn sự tiếp xúc của da và ánh sáng mặt trời.

#### ❖ **Đặc điểm của tác dụng không mong muốn**

Các phản ứng tăng nhạy cảm với ánh sáng thường giống như tình trạng cháy nắng. Nó có thể gây ra các tổn thương sưng, ngứa, đỏ, mụn nước, chảy mủ ở vùng da tiếp xúc. Các trường hợp nặng có thể có nhiễm khuẩn da thứ phát. Các phản ứng tăng nhạy cảm với ánh sáng có thể được phân thành hai loại: phản ứng độc với ánh sáng (phototoxic) và phản ứng dị ứng với ánh sáng (photoallergic).

Trong các trường hợp phản ứng độc với ánh sáng, các dược chất được hoạt hóa bởi tia UV khi tiếp xúc và gây tổn thương da thường giống như cháy nắng hoặc

kích ứng ngứa. Các phản ứng này có thể xuất hiện sau vài phút hoặc vài giờ tiếp xúc, thường chỉ xuất hiện ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng.

Dị ứng với ánh sáng xảy ra khi tia UV tương tác với dược chất hoặc các sản phẩm sử dụng trực tiếp trên da. Hệ thống miễn dịch phản ứng với các biến đổi này như một tác nhân ngoại lai dẫn đến sinh kháng thể và phản ứng miễn dịch.

#### ❖ **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

- Tăng nhạy cảm với ánh sáng là một tác dụng không mong muốn đã biết của methotrexat và có thể xuất hiện ở cả liều thấp và liều cao.
- Các triệu chứng thường tương tự như cháy nắng gồm ngứa, sưng đỏ, nổi mụn nước. Đặc biệt, ở một số trường hợp hiếm gặp, tăng nhạy cảm với ánh sáng có thể là nguyên nhân gây tử vong do nhiễm trùng thứ cấp.
- Các nhân viên y tế, bao gồm cả người kê đơn và người cấp phát cần chú ý nhắc nhở bệnh nhân có các biện pháp bảo vệ da khỏi ánh nắng và tia UV

#### ❖ **Khuyến cáo dành cho bệnh nhân và người chăm sóc**

- Methotrexat có thể làm da nhạy cảm hơn với ánh nắng.
- Tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có thể gây ra các triệu chứng nặng tương tự như cháy nắng.
- Cần tránh tiếp xúc với ánh nắng (đặc biệt là từ 11 giờ trưa đến 3 giờ chiều) hoặc tia UV (ví dụ từ các thiết bị nhuộm da) khi điều trị methotrexat.
- Sử dụng các sản phẩm chống nắng có chỉ số SPF cao nếu tiếp xúc với ánh nắng.
- Mang mũ và quần áo có khả năng chống ánh nắng (che được cả tay và chân).
- Liên hệ với nhân viên y tế trong trường hợp lo ngại về phản ứng trên da khi sử dụng methotrexat.

#### **Tài liệu tham khảo**

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/methotrexate-advise-patients-to-take-precautions-in-the-sun-to-avoid-photosensitivity-reactions#review-of-photosensitivity-reactions-with-methotrexate>

### 3.5. Statin: Nguy cơ nhược cơ (hiếm gặp)

Trên toàn cầu đã có một số ít các trường hợp nhược cơ mới xuất hiện hoặc nặng thêm khi sử dụng atorvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin (đang đơn chất hoặc phối hợp) được báo cáo. Cần khuyến cáo các bệnh nhân thận trọng với các triệu chứng nhược cơ mới hoặc khi triệu chứng cũ nặng lên, đồng thời liên hệ với nhân viên y tế ngay khi chúng xảy ra.

#### ❖ **Nhắc lại về nguy cơ nhược cơ do statin**

Statin là một nhóm thuốc tương đối an toàn và hiệu quả có tác dụng làm giảm lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL) trong máu. Các statin có vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh xơ vữa động mạch.

Một tổng quan gần đây tại châu Âu đã cảnh báo nguy cơ xuất hiện mới hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng nhược cơ sẵn có với nhiều statin khác nhau. Tờ thông tin sản phẩm của các statin đã được bổ sung thêm thông tin về nguy cơ nhược cơ và sụp mí mắt với tần suất không rõ. Các cảnh báo cũng sẽ được bổ sung vào Tờ thông tin sản phẩm và Tờ thông tin dành cho bệnh nhân.

Trong khi xem xét vấn đề này, PEAG đã khuyến cáo MHRA (Cơ quan quản lý dược Anh) thông báo đến các nhân viên y tế và bệnh nhân về nguy cơ mới được xác định này. Họ cũng nhấn mạnh Hướng dẫn điều trị nhược cơ đồng thuận quốc tế năm 2020 cũng xác định các statin có thể gây hoặc làm nặng thêm nhược cơ ở tần suất thấp.

#### ❖ **Về nhược cơ**

Nhược cơ là một tình trạng tự miễn thần kinh - cơ hiếm gặp, trong đó các cơ điều khiển mắt, biểu cảm trên mặt, nói, nuốt, cử động chi và hô hấp yếu thất thường, dẫn đến các triệu chứng sụp mí mắt, nhìn đôi, khó nhai hoặc nuốt, rối loạn ngôn ngữ, yếu chân tay, thờ ngẩn.

Nhược cơ có thể xuất hiện ở tất cả các độ tuổi, nhưng chủ yếu từ 40 tuổi ở nữ và 60 tuổi ở nam. Các thuốc điều trị thường giúp kiểm soát triệu chứng. Một số tác nhân có thể gây nhược cơ hoặc làm trầm trọng hơn tình trạng nhược cơ sẵn có bao gồm stress, mệt mỏi, nhiễm khuẩn, hoạt động thể dục quá mức, phẫu thuật, thay đổi trong điều trị điều biến miễn dịch, hoặc do thuốc. Một số thuốc thường gặp có thể gây nhược cơ gồm kháng sinh (fluoroquinolon, macrolid, aminoglycosid) và các beta-blocker. Các báo cáo về nhược cơ do thuốc rất hiếm gặp.



### ❖ **Các báo cáo về nhược cơ do statin tại Vương quốc Anh**

Trong 28 năm (1995 – 2023), Cơ quan quản lý Dược Vương quốc Anh (MHRA) đã nhận được 10 báo cáo có đề cập đến statin nghi ngờ gây nhược cơ, các bệnh nhân này sử dụng simvastatin, atorvastatin và pravastatin. Trong đó, chỉ tính năm 2022 ở Anh đã có 9.5 triệu người sử dụng statin.

Trong số 10 ca nhược cơ nghi ngờ do statin, tuổi trung vị của bệnh nhân là 66 tuổi (trong khoảng 40 – 89 tuổi với đa số các bệnh nhân trên 60 tuổi). Các triệu chứng được báo cáo bao gồm nhìn đôi, khó nói hoặc nuốt, yếu tay chân và thờ ngẩn. Các triệu chứng thường khởi phát sau vài ngày đến 3 tháng sử dụng statin.

3 trong số 10 ca là các trường hợp tái phát hoặc bùng phát sau ở bệnh nhân có tiền sử nhược cơ trước đó. Có 01 trường hợp ghi nhận nhược cơ xuất hiện trở lại sau khi tái sử dụng statin. Trong khi có 04 bệnh nhân phải nhập viện để điều trị, hầu hết các bệnh nhân đã hoặc đang hồi phục tại thời điểm báo cáo. Không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận.

Hiện tại chưa có đủ thông tin cần thiết để kết luận liệu loại statin, khác biệt về thời gian hoặc liều dùng ảnh hưởng đến nguy cơ nhược cơ. Đồng thời, cũng không rõ liệu nhược cơ mới xuất hiện sau điều trị statin là thoáng qua hay vĩnh viễn.

### ❖ **Khuyến cáo đối với nhân viên y tế:**

- Có một số báo cáo cho thấy nguy cơ khởi phát hoặc bùng phát nhược cơ hoặc nhược cơ thể mắt có liên quan đến sử dụng statin, hiện chưa rõ tần suất của tác dụng không mong muốn này nhưng các báo cáo hiện có cho thấy đây là một biến cố rất hiếm gặp.
- Phần lớn các báo cáo tại Vương quốc Anh cho thấy các bệnh nhân hồi phục sau dùng statin, trong khi một số nhỏ vẫn có các triệu chứng dai dẳng và đã có những báo cáo cho thấy tình trạng nhược cơ tái phát khi sử dụng lại statin ban đầu hoặc statin khác.
- Cần khuyến cáo bệnh nhân có các triệu chứng khởi phát nhược cơ sau dùng statin đến thăm khám tại chuyên khoa thần kinh và xác định liệu có cần dùng statin dựa trên cân bằng lợi ích – nguy cơ đối với từng bệnh nhân.
- Khuyến cáo các bệnh nhân có tiền sử nhược cơ cảnh giác trước nguy cơ bùng phát các triệu chứng khi sử dụng statin.
- Báo cáo tác dụng không mong muốn có liên quan đến statin.

❖ **Khuyến cáo đối với bệnh nhân:**

- Statin là nhóm thuốc quan trọng trong hạn chế các biến cố tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và đột quy.
- Có nhiều bệnh nhân sử dụng statin mà không gặp tác dụng không mong muốn nào hoặc thường là các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ. Tuy nhiên vẫn cần đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc và thông báo với nhân viên y tế khi gặp bất kỳ vấn đề nào.
- Không được tự ý dừng thuốc nếu không có ý kiến của bác sĩ.
- Trước khi sử dụng statin cần thông báo với bác sĩ tiền sử nhược cơ hoặc nhược cơ thể mắt.
- Thông báo với bác sĩ trong trường hợp có các triệu chứng yếu chân hoặc tay, nặng lên sau hoạt động mạnh, nhìn đôi, sụp mí mắt, khó nuốt, thở ngắn.
- Đến ngay cơ sở y tế gần nhất nếu gặp vấn đề về hô hấp hoặc nuốt.

**Tài liệu tham khảo**

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-very-infrequent-reports-of-myasthenia-gravis#contents>

Narayanaswami P and others. International Consensus Guidance for Management of MG - 2020

2. Update. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021; issue 96 pages 114 to 122.

### 3.6. Fluoroquinolon: Nhắc lại về nguy cơ tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục

Các nhân viên y tế kê đơn fluoroquinolon (FQ) cần lưu ý đến nguy cơ tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục khác. Hạn chế chỉ định fluoroquinolon trong các trường hợp nhiễm trùng không nghiêm trọng hoặc có thể tự khỏi, hoặc các nhiễm trùng từ nhẹ - trung bình (như đợt cấp của viêm phế quản mạn hoặc COPD) trừ khi các kháng sinh khác được khuyến cáo ưu tiên điều trị không phù hợp để sử dụng. Cần dừng ngay FQ khi có những dấu hiệu tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đầu tiên, bao gồm đau gân và viêm.

#### ❖ ***Nguy cơ tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục của FQ***

Các FQ sử dụng đường toàn thân và đường hít đều có thể làm tăng nguy cơ tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục khác. Các tác dụng không mong muốn này có thể xuất hiện ở các cơ quan khác nhau, có thể ở nhiều cơ quan cùng lúc, bao gồm hệ cơ xương, thần kinh, tâm thần, các cơ quan cảm giác. Các tác dụng không mong muốn xuất hiện ở nhiều độ tuổi và các yếu tố nguy cơ khác nhau. Tổn thương gân cơ (bao gồm gân Achilles nhưng cũng có thể ở nhiều vị trí khác) có thể xuất hiện trong vòng 48 giờ sau dùng thuốc, hoặc sau nhiều tháng dùng thuốc.

Hiện tại, chưa có thuốc đặc hiệu điều trị các trường hợp tàn tật và các tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc không hồi phục do FQ. Tuy nhiên, điều quan trọng là phát hiện sớm các biến cố và dừng FQ ngay khi có các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên để tránh phơi nhiễm thêm và dẫn đến các tổn thương nghiêm trọng hơn.

Các biện pháp hạn chế sử dụng FQ đã được đưa ra từ 2019 để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn này. FQ không nên được sử dụng trong điều trị các nhiễm trùng từ nhẹ - trung bình (như đợt cấp của viêm phế quản mạn hoặc COPD) trừ khi các kháng sinh khác được khuyến cáo ưu tiên điều trị không phù hợp. Các trường hợp các kháng sinh khác không phù hợp có thể bao gồm:

- Đề kháng với kháng sinh đầu tay được khuyến cáo.
- Chống chỉ định với kháng sinh đầu tay được khuyến cáo.

- Kháng sinh đầu tay xuất hiện tác dụng không mong muốn nghiêm trọng dẫn đến phải ngưng sử dụng.
- Thất bại điều trị với kháng sinh đầu tay được khuyến cáo.

❖ **Khuyến cáo đối với nhân viên y tế:**

- Sử dụng FQ đường toàn thân (uống, tiêm truyền, hít) có khả năng gây các tác dụng không mong muốn kéo dài (hàng tháng – năm), tàn tật hoặc không hồi phục, đôi khi ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan, nội tạng và cơ quan cảm giác.
- Tuy đã được hạn chế sử dụng từ 2019, các nghiên cứu gần đây cho thấy chưa có nhiều thay đổi trong việc kê đơn FQ và các tác dụng không mong muốn vẫn không giảm.
- Cần khuyến cáo bệnh nhân dừng ngay các FQ đang sử dụng khi xuất hiện các triệu chứng nghiêm trọng đầu tiên như viêm gân, đứt gân, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, sưng khớp, bệnh thần kinh ngoại vi, các triệu chứng thần kinh trung ương khác, và liên hệ ngay với nhân viên y tế.
- Không chỉ định FQ trong các trường hợp trong các trường hợp nhiễm trùng không nghiêm trọng hoặc có thể tự khỏi, hoặc các nhiễm trùng từ nhẹ - trung bình (như đợt cấp của viêm phế quản mạn hoặc COPD) trừ khi các kháng sinh khác được khuyến cáo ưu tiên điều trị không phù hợp để sử dụng (dưới đây).
- Không chỉ định ciprofloxacin hoặc levofloxacin trong viêm bàng quang không biến chứng trừ khi các kháng sinh thường được sử dụng không phù hợp.
- Tránh sử dụng FQ có tiền sử gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với kháng sinh quinolon (acid nalidixic) hoặc FQ khác.
- Đặc biệt thận trọng khi chỉ định FQ trên các bệnh nhân cao tuổi (> 60 tuổi), bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân ghép tạng do những bệnh nhân này có nguy cơ tổn thương gân cơ cao hơn.
- Tránh sử dụng corticoid cùng với FQ do có thể làm nặng thêm các trường hợp viêm gân và đứt gân do FQ.
- Báo cáo các tác dụng không mong muốn có liên quan đến FQ.

❖ **Khuyến cáo đối với bệnh nhân:**

- Kháng sinh FQ là một nhóm kháng sinh bao gồm ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin. Các kháng sinh này có thể có tên thương mại khác nhau do vậy bệnh nhân cần lưu ý đến tên hoạt chất cụ thể được kê đơn.

- Các kháng sinh FQ có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng tại gân cơ, khớp, thần kinh và tâm thần - ở một số bệnh nhân các tác dụng không mong muốn có thể gây ra tàn tật kéo dài hoặc vĩnh viễn.
- Dừng ngay FQ và thông báo đến nhân viên y tế nếu xuất hiện các triệu chứng sau:
  - + Đau gân hoặc sụn, cần để vùng đau nghỉ ngơi hoàn toàn cho đến khi liên hệ được với nhân viên y tế.
  - + Đau khớp hoặc sụn tại vai, tay hoặc chân.
  - + Đau hoặc có cảm giác bất thường (kim châm, ngứa ran, nhột, tê hoặc nóng rát), yếu mệt đặc biệt ở tay và chân, đi lại khó khăn.
  - + Mệt mỏi nhiều, chán nản, lo lắng hoặc có vấn đề với trí nhớ hoặc giấc ngủ.
  - + Bất thường về thị giác, vị giác, khứu giác hoặc thính giác.
- Cần thông báo với bác sĩ nếu có các vấn đề trên sau khi sử dụng FQ và tránh sử dụng các thuốc này trong tương lai.

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-of-the-risk-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects>

### **3.7. Glucose đường truyền: Khuyến cáo để giảm thiểu nguy cơ sử dụng nhầm dung dịch đường thay cho muối đẳng trương với đường truyền động mạch.**

MHRA đưa ra nhắc nhở với nhân viên y tế rằng việc nhầm lẫn sử dụng dung dịch có chứa glucose để tráng dây truyền động mạch có thể gây tạp nhiễm mẫu máu xét nghiệm và dẫn đến kết quả xét nghiệm glucose cao bất thường. Điều này có thể dẫn đến việc sử dụng insulin không cần thiết và hạ glucose máu. Các nhân viên y tế nên sử dụng dung dịch muối đẳng trương để tráng dây truyền động mạch cũng như đảm bảo ghi rõ tên dung dịch truyền trên các túi dịch truyền.

#### ***Nhắc lại về việc sử dụng dung dịch glucose trên truyền động mạch.***

Các dung dịch tráng được sử dụng trên đường truyền động mạch để duy trì tính mở của đường truyền, tránh hiện tượng đông máu dẫn đến chặn đường truyền khi theo dõi huyết áp động mạch xâm lấn. Việc lựa chọn hoặc sử dụng sai loại dung dịch tráng cho đường truyền tĩnh mạch là một nguy cơ đã được ghi nhận và có thể gây hại cho bệnh nhân. Khi sử dụng dung dịch tráng chứa glucose và máu xét nghiệm được lấy từ động mạch, mẫu máu xét nghiệm có thể bị tạp nhiễm glucose từ dung dịch truyền dẫn đến kết quả glucose động mạch cao hơn thực tế. Điều này có thể dẫn đến việc sử dụng insulin không cần thiết và hạ glucose máu trên bệnh nhân.

Bỏ đi phần dịch truyền còn lại trên dây là không đủ để ngăn chặn việc nhiễm glucose vào mẫu thử. Khi lấy máu từ bệnh nhân sử dụng glucose 5% làm dung dịch tráng thông qua hệ thống này, cần phải bỏ đi thể tích gấp 5 lần thể tích chết trong hệ thống tráng để tránh gây sai sót có ý nghĩa lâm sàng.

#### ***Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế***

- Không sử dụng dung dịch chứa glucose để theo dõi huyết áp động mạch xâm lấn.
- Chỉ sử dụng dung dịch muối đẳng trương (NaCl 0.9%) làm dung dịch tráng đường truyền động mạch để hạn chế xác định sai glucose máu và sử dụng insulin không cần thiết.
- Sử dụng túi truyền có ghi rõ loại dịch truyền.
- Báo cáo tác dụng không mong muốn và sai sót khi dùng thuốc nếu có.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glucose-solutions-recommendations-to-minimise-the-risks-associated-with-the-accidental-use-of-glucose-solutions-instead-of-saline-solutions-in-arterial-lines>
2. Sinha S and others. Fatal neuroglycopenia after accidental use of a glucose 5% solution in a peripheral arterial cannula flush system. *Anaesthesia* 2007: volume 62, pages 615 to 620.  
Panchagnula U, Thomas AN. The wrong arterial line flush solution. *Anaesthesia* 2007: volume 62. Pages 1077 to 1078.
3. Hill K. New guidance issued following problems with infusions and sampling from arterial lines. *BACCN Nursing in Critical Care* 2008: volume 13, page 318.  
Healthcare Safety Investigation Branch (HSIB), 2022. The use of an appropriate flush fluid in arterial lines.
4. Brennan KA and others. Reducing the risk of fatal and disabling hypoglycaemia: a comparison of arterial blood sampling system. *British journal of Anaesthesia* 2010: volume 104, pages 446 to 451.

### 3.8. Calci clorid, calci gluconat: Nguy cơ thiếu liều với calci gluconat trong trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng

Các dạng muối calci (calci clorid, calci gluconat) được sử dụng trong điều trị tăng kali máu nghiêm trọng để ổn định cơ tim và dự phòng ngừng tim. Tuy nhiên, hai loại muối này không tương đương về lượng calci. Cần đảm bảo sử dụng liều đúng để tránh thiếu liều calci trong điều trị. Trong trường hợp thiếu liều calci, bệnh nhân tăng kali máu có thể tử vong.

#### ❖ **Muối calci và điều trị tăng kali máu nghiêm trọng**

Tăng kali máu nghiêm trọng ( $K^+ \geq 6.5$  mmol/l) là một cấp cứu nội khoa và cần được xử trí ngay lập tức. Calci gluconat được sử dụng để ổn định cơ tim và dự phòng ngừng tim trên bệnh nhân.

Muối calci trước đây được sử dụng off-label trong điều trị kích thích cơ tim quá mức trong tăng kali máu nghiêm trọng. Tuy nhiên, MHRA gần đây đã phê duyệt chỉ định điều trị tăng kali máu nghiêm trọng cấp tính cho calci gluconat.

Theo Hướng dẫn điều trị tăng kali máu cấp tính ở người lớn năm 2020, muối calci không có tác dụng làm giảm nồng độ kali trong máu mà có vai trò trong bảo vệ tim. Khuyến cáo này sử dụng calci clorid hoặc calci gluconat. Tuy nhiên, những muối này không tương đương nhau về hàm lượng calci. Để lấy được liều calci khuyến cáo là 6.8 mmol, cần sử dụng 30ml calci gluconate 10% hoặc 10ml calci clorid 10%, do vậy lượng muối calci gluconate cần lấy gấp 3 lần so với calci clorid.

Bất thường trên điện tâm đồ có thể cho thấy độc tính của tăng kali máu, theo dõi điện tâm đồ được khuyến cáo với các trường hợp kali máu cao trên 6.0 mmol/l. Calci gluconate thường làm cải thiện các bất thường trên điện tâm đồ sau khoảng 3 phút và kéo dài trong 30 – 60 phút. Một liều 30ml calci gluconat 10% thường được tiêm tĩnh mạch trong 10 phút. Do tác dụng của muối calci là tạm thời nên cần đưa liều bổ sung nếu ECG vẫn bất thường sau 5 – 10 phút tiêm liều trước đó.

#### ❖ **Thiếu liều calci gluconat trong điều trị**

MHRA đã xem xét các dữ liệu hiện có ở Vương quốc Anh và xác định các trường hợp sai sót trong sử dụng thuốc trong đó chỉ sử dụng 10ml calci gluconat trong hồi sức tim phổi. Các báo cáo cho thấy có 6 trường hợp sử dụng sai liều calci gluconat trong trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng và có ngừng tim (5 trường hợp tử vong, 1 trường hợp không rõ kết quả điều trị). Các vấn đề khác cũng gặp



phải trên các bệnh nhân này gồm không sử dụng muối calci nhắc lại khi cần thiết, không được điều trị bằng các biện pháp hạ kali máu và không được theo dõi ECG phù hợp.

Sau khi MHRA đánh giá vấn đề này, tờ hướng dẫn sử dụng được cập nhật để làm rõ cách sử dụng calci gluconat phù hợp và an toàn trong điều trị tăng kali máu và cảnh báo nguy cơ thiếu liều.

### Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Muối calci (calci clorid hoặc calci gluconat) được sử dụng để ổn định cơ tim và dự phòng ngừng tim, tuy nhiên hàm lượng calci trong các muối này không tương đương nhau.
- Cần cảnh giác với nguy cơ thiếu liều khi lựa chọn muối sử dụng là calci gluconat và xác định chính xác loại muối được lựa chọn để sử dụng: 30ml calci gluconat 10% chứa 6.8 mmol calci (tương đương với 10ml calci clorid 10%).
- Cần đưa thuốc bằng đường tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 phút.
- Có thể cần lặp lại liều muối calci sau 30 – 60 phút do tác dụng bảo vệ tim là tạm thời.
- Báo cáo tác dụng không mong muốn và các sai sót trong sử dụng thuốc (nếu có).

### Tài liệu tham khảo

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/calcium-chloride-calcium-gluconate-potential-risk-of-underdosing-with-calcium-gluconate-in-severe-hyperkalaemia>
2. Alfonzo and others. Clinical practice guidelines. Treatment of acute hyperkalaemia in adults, June 2020. The Renal Association, pages 73-76 (viewed on 01 November 2022).
3. Vallis-Booth E, Moore S. Fatal overdose of Taxus baccata plant matter treated in a rural district general hospital. BMJ Case Rep 2022;15: e243896.
4. Deakin C and others. Resuscitation Council UK. 2021 Resuscitation Guidelines. Special Circumstances Guidelines. Treatment of hyperkalaemia (viewed on 01 November 2022).

### 3.9. Các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (DOAC): nhắc nhở việc điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận

Các nhân viên y tế cần theo dõi các khuyến cáo cập nhật để đảm bảo sử dụng liều DOAC phù hợp ở bệnh nhân suy thận.

#### ❖ **Liều và các hạn chế khi sử dụng DOAC theo chức năng thận**

##### *Khuyến cáo đối với trẻ em*

Liều dùng của các DOAC trên trẻ em được tính theo cân nặng. Khi sử dụng rivaroxaban trên trẻ em (> 1 tuổi), cần xác định chức năng thận sử dụng creatinin máu. Rivaroxaban không được khuyến cáo trên trẻ em dưới 1 tuổi có creatinin máu cao hơn bách phân vị 97.5.

Đối với các trẻ em khác, cần tính toán mức lọc cầu thận. Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban (trẻ em > 1 tuổi) và chống chỉ định với dabigatran nếu mức lọc cầu thận thấp hơn 50mL/phút/1.73m<sup>2</sup>

##### *Khuyến cáo đối với người lớn*

Cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân này.

Chức năng thận ở người lớn nên được tính toán thông qua độ thanh thải creatinin theo công thức Cockcroft-Gault.

Chức năng thận nên được đánh giá định kỳ để đảm bảo hiệu quả và an toàn khi sử dụng thuốc, điều chỉnh liều nếu cần thiết.

**Bảng. Khuyến cáo về DOACs trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận**

Mức độ suy thận (theo CrCl)	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
< 15 mL/phút	Chống chỉ định	Không có khuyến cáo	Không có khuyến cáo	Không có khuyến cáo
15 – 29 mL/phút**	Chống chỉ định	Sử dụng thận trọng trên bệnh nhân VTEp, VTEt; giảm liều trên bệnh nhân SPAF	Giảm liều trên tất cả chỉ định	Sử dụng thận trọng trên tất cả chỉ định; giảm liều trên bệnh nhân SPAF và cân nhắc giảm liều trên VTEt

30 – 49 mL/phút**	Cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân VTEp, cân nhắc chỉnh liều ở bệnh nhân SPAF và VTEt	Giảm liều ở một số bệnh nhân SPAF*	Giảm liều trên tất cả chỉ định	Giảm liều trên bệnh nhân SPAF và cân nhắc giảm liều trên VTEt
50 – 80 mL/phút**	Không cần hiệu chỉnh		Không cần hiệu chỉnh***	Không cần hiệu chỉnh
SPAF: dự phòng huyết khối và đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim; VTEp: dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu; VTEt: điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu				

### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

- Cần đảm bảo tất cả các bệnh nhân có suy giảm chức năng thận được lựa chọn liều DOAC phù hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên trong quá trình điều trị để đảm bảo hiệu chỉnh liều kịp thời khi cần thiết.
- Báo cáo các tác dụng không mong muốn của DOAC, bao gồm cả các trường hợp huyết khối hoặc xuất huyết

### **Khuyến cáo dành cho bệnh nhân**

- DOAC là các thuốc giúp ngăn chặn sự hình thành của các cục huyết khối, từ đó dự phòng được các biến cố đột quỵ, nhồi máu cơ tim và các bệnh lý khác do cục máu đông gây ra.
- Các bệnh nhân có suy giảm chức năng thận sử dụng DOAC cần được kiểm tra định kỳ để đảm bảo liều phù hợp.
- Trong trường hợp có thắc mắc hoặc nhận thấy dấu hiệu bất thường phải báo cáo ngay đến nhân viên y tế để được hỗ trợ

#### **Tài liệu tham khảo**

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-paediatric-formulations-reminder-of-dose-adjustments-in-patients-with-renal-impairment#availability-of-paediatric-specific-formulations>