**ĐỒNG THUẬN QUỐC TẾ 2019 VỀ TỐI ƯU HÓA SỬ DỤNG KHÁNG SINH NHÓM POLYMYXIN**

Brian T. Tsuji Jason M. Pogue Alexandre P. Zavascki Mical Paul George L. Daikos Alan Forrest Daniele R. Giacobbe Claudio Viscoli Helen Giamarellou Ilias Karaiskos Donald Kaye Johan W. Mouton Vincent H. Tam Visanu Thamlikitkul Richard G. Wunderink Jian Li Roger L. Nation Keith S. Kaye

First published: 02 February 2019

Các từ viết tăt: **AKI** = tổn thương thận cấp, **AUC ss, 24h**= diện tích dưới đường cong 24 giờ ở trạng thái cân bằng, **CMS** = colistimethate , **CBA** = colistin base dạng hoạt tính, **CrCl** = độ thanh thải creatinin, **C ss,avg**= Hội đồng tư vấn thuốc có nhiệm vụ hỗ trợ Bộ Y tế và Dịch vụ xã hội ở Quebec cập nhật nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thài cân bằng, **MIC** = nồng độ ức chế tối thiểu, **TDM** = theo dõi thuốc trong trị liệu.

Hường dẫn mới bao gồm các khuyến nghị đầu tiên trong điều trị với colistin và polymyxin B được đưa ra vào cuối tháng 2/2019 dựa và đồng thuận của Trường ban dược lâm sàng Hoa Kỳ (ACCP), Hiệp hội bệnh nhiễm Hoa kỳ (IDSA), Hiệp hội Quốc tế Chống Nhiễm Khuẩn (ISAP), Hiệp hội Hồi sức cấp cứu Hoa Kỳ (SCCM) và Hội Dược sĩ về Bệnh nhiễm Hoa Kỳ (SIDP).

**Các thông số dược động mục tiêu**

Hướng dẫn này khuyến nghị AUC ss, 24h mục tiêu của colistin khoảng 50mg giờ/L, tương đương với C ss,avg mục tiêu khoãng 2mg/L cho tổng liều (liều tối đa dung nạp được). Các **Khuyến nghị cho PolymyxinB nên dựa trên bệnh cảnh lâm sàng:**

* Polymyxin B thường được ưu tiên sử dụng đường toàn thân trong điều trị nhiễm khuẩn xâm lấn do đặc tính dược động học vượt trội và ít có khả năng gây độc thận.
* Colistin ưu tiên điều trị nhiễm khuẫn đường tiết niệu dưới.

**Liều dùng của colistin đường tĩnh mạch**

Liều CMS trong kê đơn và hướng dẫn điều trị của bệnh viện phải ghi rõ theo miligam CBA hoặc theo dơn vị quốc tế (UI), tùy theo quy định ghi nhãn của từng quốc gia (1 triệu IU tương đương với khoảng 33 mg CBA).

\*CMS là tiền dược của CBA

* Bắt đầu điều trị bẳng 1 liều nạp CMS tương đương 9 triệu IU truyền tĩnh mạch trong 0,5-1 giờ và liều duy trì đầu tiên được chỉ định 12-24 giờ sau đó.
* Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên dùng liều hàng ngày tương đương 9-10,9 triệu IU chia làm 2 lần và truyền tĩnh mạch trong 0,5-1 giờ. Tuy nhiên cần theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều hàng ngày theo chức năng thận và điều chỉnh hằng ngày theo chức năng chức năng thận (bảng 1).
* Đối với bệnh nhân suy thận, cần hiệu chỉnh liều colistin (Bảng 1)
* Đối với các bệnh nhân được chỉ định thẩm phân máu lưu lượng thấp kéo dài (SLED), để đạt được C ss,avg mục tiêu 2mg/L đối với colistin, cần thêm 10% liều CMS vào liều khởi đầu hàng ngày cho mỗi giờ thực hiện SLED.
* Đối với bệnh nhân được chỉ định lọc máu liên tục (CRRT), để đạt được C ss,avg mục tiêu 2mg/L đối với colistin nên dùng CBA 440mg/ngày (khoảng 13,3 triệu IU/ngày) tương đương với 220 mg CBA mỗi 12 giờ ( khoảng 6,65 triệu IU mỗi 12 giờ).

Bảng 1. Liều hàng ngày của CMS

|  |  |
| --- | --- |
| **CrCl,mL/phút** | **Liều CMS hằng ngày để đạt mục tiêu C ss,avg = 2mg/L** |
| **Mg CBA/ngày** | **Triệu IU/ngày** |
| 0 | 130 | 3,95 |
| 5 đến <10 | 145 | 4,40 |
| 10 đến <20 | 160 | 4,85 |
| 20 đến < 30 | 175 | 5,30 |
| 30 đến <40 | 195 | 5,90 |
| 40 đến <50 | 220 | 6,65 |
| 50 đến <60 | 245 | 7,40 |
| 60 đến <70 | 275 | 8,35 |
| 70 đến <80 | 300 | 9,00 |
| 80 đến <90 | 340 | 10,30 |
| ≥90 | 360 | 10,90 |

**Liều dùng của polymyxin B đường tĩnh mạch**

* Khuyến nghị liều nạp 2,0-2,5 mg/kg tổng cân nặng (tương đương 20.000-25.000 IU/kg) truền tĩnh mạch trong 1 giờ.
* Trừng hợp nhiễm khuẩn nặng, sử dụng liều 1,25-1,5 mg/kg (tương đường 500-15.000 IU/kg tổng cân nặng cơ thể) mỗi 12 giờ và truyền trong 1 giờ.
* Không hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận. Không chỉnh liều nạp và liều duy trì ở những bệnh nhân được chỉ định lọc máu liên tục.
* Nên theo dõi thuốc trong trị liệu (TDM) và kiểm soát phản hồi thích úng (AFC) khi có thể đối với cả colistin và polymyxin B.
* Tránh dùng đồng thời các thuốc gây độc thận ở những bệnh nhân đang sử dụng colistin và polymyxin Bcao hơn liều trong hướng dẫn này [khuyến nghị mạnh, mức độ chứng cứ trung bình].
* Khi không thể áp dụng TDM, nên tránh dùng liều cao hơn liều hướng dẫn trong khuyến cáo này [khuyến nghị mạnh nhất]
* Trường hợp có sẳn cả 2 thuốc, ưu tiên sử dụng polymyxin để hạn chế tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) liên quan đến polymyxin [ khuyến nghị yếu, chứng cứ thấp]
* Không khuyến nghị sử dụng thường xuyên các chất chống oxy hóa nếu để chỉ giảm độc tính trên thận của polymyxin [khuyến nghị yếu, chứng cứ thấp]
* Đối với bệnh nhân xuất hiện AKI khi đang dùng colistin,giảm liều hàng ngày đến liều điều chỉnh phù hợp với chức năng thận để đạt được mục tiêu C ss,avg = 2mg/L (Bảng 1).
* Không nên giảm liều trừ trường hợp hiệu chỉnh liều theo chức năng thận đối với colistin, đặc biệt nếu xuất hiện AKI khi đang sử dụng polymyxin B hoặc colistin để điều trị nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng hoặc nhiễm khuẩn nội tạng hoặc khi tác nhân gây nhiễm khuẩn có MIC > 1mg/L [khuyến nghị mạnh, chứng cứ thấp].
* Nếu đặt nồng độ mục tiêu trong huyêt tương thấp hơn (tùy vào MIC và đặc điểm của nhiễm khuản), cân nhắc liều để đạt được C ss,avg mục tiêu đã chọn. [khuyến nghị mạnh nhất].
* Cân nhắc ngưng điều trị nếu xuất hiện AKI, chẩn đoán nhiễm khuẩn không rõ ràng hoặc có sẵn một thuốc khác thay thế ít gây độc thận hơn [ khuyến nghị mức độ mạnh nhất].

**Phối hợp thuốc khác với polymyxin**

**Đối với chủng Enterobacteriaceace kháng carbapenem (CRE)**

* Nên điều trị nhiễm khuẩn CRE xâm lấn bằng polymyxin B hoặc colistin kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc mà tác nhân gây bệnh còn nhạy cảm [ khuyến nghị mạnh nhất]
* Nếu không có sẳn thuốc thứ 2 mà chủng CRE có MIC còn nhạy cảm, nên phối hợp polymyxin B hoặc colistin với 1 trong 2 thuốc khác mà CRE không còn nhạy cảm. Ưu tiên lựa chọn thuốc có MIC gần nhất với giới hạn MIC nhạy cảm [khuyến nghị mạnh nhất].

**Đối với chủng Acinetobacter baumannii kháng carbapenem (CRAB)**

* Nên điều trị nhiễm khuẩn CRAB xâm lấn bằng polymyxin B hoặc colistin kết hợp với hoặc 2 thuốc khác mà tác nhân gây bệnh còn nhạy cảm [khuyến nghị mạnh nhất]
* Nếu không có sẳn thuốc thứ 2 mà chủng CRAB có MIC còn nhạy cảm, nên phối hợp polymyxin B hoặc colistin với 1 trong 2 thuốc khác mà CRAB không còn nhạy cảm. [khuyến nghị mạnh nhất].

**Đối với chủng Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem (CRPA)**

* Nên điều trị nhiễm khuẩn CRPA xâm lấn bằng polymyxin B hoặc colistin kết hợp với bất kỳ kháng sinh nào có MIC còn nhạy cảm [khuyến nghị mạnh nhất]
* Nếu không có sẳn thuốc thứ 2 mà chủng CRPA có MIC còn nhạy cảm, nên phối hợp polymyxin B hoặc colistin với 1 trong 2 thuốc khác mà CRPA không còn nhạy cảm. Ưu tiên lựa chọn thuốc có MIC gần nhất với giới hạn MIC nhạy cảm [khuyến nghị mạnh nhất].

**Sử dụng polymyxin đường tiêm vào não thất và khoang dưới nhện**

* Điều trị viêm não thất hoặc viêm não do vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc hoặc siêu kháng thuốc bằng cách kết hợp truyền TM với tiêm vào não thất hoặc tiêm vào khoang dưới nhện. Liều CMS là 125.000 IU (khoảng 4,1 mg CBA) hoặc polymyxin B liều 5mg (50.000 IU).
* Ưu tiên sử dụng dạng CMS đối với đường tiêm vào não thất và khoang dưới nhện.

**Nguồn: Thông tin thuốc**

 <https://www.thongtinthuoc.com/tin_tuc/dong-thuan-quoc-te-2019-ve-toi-uu-hoa-su-dung-khang-sinh-nhom-polymyxin.html>

Link: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2209>

**KHÁNG SINH NHÓM QUINILON VÀ FLUOROQUINOLON DÙNG TOÀN THÂN VÀ DẠNG HÍT: NGUY CƠ GẶP CÁC TÁC DỤNG BẤT LỢI GÂY TÀN TẬT KÉO DÀI, KHÔNG HỒI PHỤC VÀ CÁC HẠN CHẾ TRONG SỬ DỤNG.**

Cơ quan dược phẩm châu Âu (EMA) đã đánh giá lại các kháng sinh nhóm quinolon và fluoroquinolon vì các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, kéo dài (nhiều tháng hoặc nhiều năm) có thể gây tàn tật không hồi phục và chủ yếu ảnh hưởng đến hệ thống cơ xương và hệ thần kinh.

Từ kết quả của việc đánh giá này, ủy ban cảnh giác dược phẩm châu Âu (viết tắt PRAC) đã quyết định rằng sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của nhóm quinolone không đáp ứng được yêu cầu. Sản phẩm Apurone (hoạt chất flumequin - thuốc quinolon duy nhất lưu hành tại Pháp) sẽ bị rút khỏi thị trường.

PRAC khuyến cáo hạn chế chỉ định của nhóm fluoroquinolon, chỉ được dành riêng cho một số bệnh lý nhiễm trùng nghiêm trọng mà không thể sử dụng các nhóm kháng sinh khác.

**Vì vậy không nên kê đơn thuốc fluoroquinolon cho:**

 Điều trị nhiễm trùng không nghiêm trọng hoặc tự phát (ví dụ: viêm họng, viêm amidan, viêm phế quản cấp tính)

* Điều trị tiêu chảy du lịch hoặc nhiễm trùng tái phát đường tiết niệu dưới.
* Điều trị nhiễm trùng không do vi khuẩn (ví dụ viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn)
* Điều trị nhiễm trùng nhẹ đến trung bình khi sử dụng kháng sinh khác được coi là không phù hợp (viêm bàng quang không biến chứng, đợt cấp của viêm phế quản mãn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, viêm mũi họng do vi khuẩn cấp tính và viêm tai giữa cấp tính).
* Ở những bệnh nhân có tiền sử gặp tác dụng bất lợi với một kháng sinh nhóm quinolon hoặc fluoroquinolon.

Nhóm thuốc này cần được chỉ định thận trọng với bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân đã ghép tạng và những bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticoid do nguy cơ viêm gân và đứt gân gây ra bởi nhóm fluoroquinolon có thể cao hơn ở những đối tượng trên. Không nên sử dụng fluoroquinolon đồng thời corticosteroid.

Bênh nhận được khuyên dừng điều trị và tham khảo ý kiến bác sĩ khi xuất hiện các triệu chứng như đau cơ, yếu cơ và đau khớp hoặc sưng đau xuất hiện.

Các hoạt chất lưu hành tại Pháp của nhóm quinolon và fluoroquinolon là: ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, flumequin và ofloxacin.

**Nguồn: Cảnh giác dược**

**Link** :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Quinolones là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ. Hoạt tính diệt khuẩn tăng lên khi nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt xấp xỉ 30 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Nồng độ thuốc cao hơn sẽ ức chế ngược lại sự tổng hợp RNA và protein, do đó làm giảm tác dụng diệt khuẩn. Quinolones có tác dụng hậu kháng sinh khoảng 1-2h.

Khi sử dụng phối hợp với các nhóm kháng sinh khác như: Beta-lactam hoặc aminoglycosides, quinolones không có tác dụng hiệp đồng như dự đoán. Mặc dù,hiệu quả của hầu hết sự phối hợp là không khác biệt hoặc cộng tính, nhưng sự kết hợp Ciprofloxacin (Cipro) và Rifampin (Rifadin) lại gây ra tác dụng đối kháng nhau trên tụ cầu vàng.

Thức ăn không làm giảm sự hấp thu của hầu hết các thuốc thuộc nhóm Quinolones. Tuy nhiên, Quinolones có khả năng tạo phức chelat với các cation như: nhôm, magie, canxi, sắt, kẽm. Sự tương tác này làm giảm đáng kể khả năng hấp thu và sinh khả dụng của thuốc, dẫn đến làm giảm nồng độ thuốc trong máu và giảm khả năng thâm nhập của thuốc vào mô đích.

Dựa vào hoạt tính kháng khuẩn, Quinolones được phân thành 4 thế hệ (Bảng 1). Các thuốc thế hệ 1 hiện nay ít được sử dụng, có tác dụng trung bình trên vi khuẩn Gram(-) và phân phối kém vào cơ thể. Quinolones thế hệ 2 mở rộng tác dụng lên vi khuẩn Gram(-) và các vi khuẩn không điển hình nhưng hoạt tính hạn chế trên vi khuẩn Gram (+). Các thuốc này có hoạt tính tốt nhất trên trực khuẩn Gram(-) hiếu khí. Ciprofloxacin vẫn là quinolone có hoạt tính tốt nhất trên trực khuẩn mủ xanh. Quinolones thế hệ 3 vẫn giữ hoạt tính trên vi khuẩn Gram (-) mở rộng,vi khuẩn không điển hình kí sinh nội bào và còn cải thiện phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram(+). Cuối cùng là các Quinolones thế hệ 4 có phổ tác dụng mở rộng trên vi khuẩn Gram (+) và vẫn duy trì được phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram(-) và các vi khuẩn kỵ khí.

**MHRA (ANH): PREGABALIN - GABAPENTIN VÀ NGUY CƠ LẠM DỤNG VÀ LỆ THUỘC THUỐC**

Ngày 01/4/2019, MHRA công bố những thay đổi trong việc quản lý pregabalin và gabapentin, hai thuốc này được phân loại theo Đạo luật lạm dụng thuốc 1971 và được coi là chất được kiểm soát loại C. Cần phải đánh giá tiền sử lạm dụng thuốc của bệnh nhân trước khi kê đơn, theo dõi các dấu hiệu của lạm dụng/lệ thuộc thuốc trên bệnh nhân.

**Thông tin chung**

**Gabapentin** (Neurontin) được chỉ định đơn trị liệu hoặc hỗ trợ điều trị cho động kinh cục bộ hay động kinh cục bộ toàn thể hóa thứ phát; ngoài ra thuốc còn được chỉ định cho đau dây thần kinh ngoại biên như biến chứng viêm dây thần kinh ngoại vi trong đái tháo đường, đau dây thần kinh sau zona.

**Pregabalin** (Lyrica) được chỉ định hỗ trợ điều trị cho động kinh cục bộ/động kinh cục bộ toàn thể hóa thứ phát; ngoài ra thuốc còn được chỉ định cho đau thần kinh ngoại vi/trung ương và rối loạn lo âu lan tỏa.

**Quy định mới về pregabalin và gabapentin**

Từ 1/4/2019, pregabalin và gabapentin được phân loại là chất được kiểm soát loại C (theo Đạo luật lạm dụng thuốc năm 1971) và xếp vào Bảng 3 theo Quy định lạm dụng thuốc năm 2001 (sửa đổi) ở Anh.

Theo đó, việc một người sở hữu pregabalin và gabapentin mà không có đơn thuốc hay khi một bệnh nhân cung cấp hoặc bán chúng cho người khác là bất hợp pháp.

**Nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc**

Thông tin sản phẩm của pregabalin và gabapentin đã có những cảnh báo về các trường hợp lạm dụng/lệ thuộc thuốc. Cần được đánh giá tiền sử lạm dụng thuốc của bệnh nhân một cách cẩn thận và theo dõi các dấu hiệu của lạm dụng/lệ thuộc thuốc trên bệnh nhân như hành vi tìm kiếm thuốc, tăng liều dùng và tăng dung nạp thuốc.

Cần thông tin cho bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng pregabalin và gabapentin bằng cách cung cấp tờ rơi Thông tin bệnh nhân khi phát thuốc. Người kê đơn cần nắm rõ tất cả mọi loại thuốc (kể cả thuốc không qua kê đơn và thuốc sử dụng với chỉ định chưa được cấp phép) mà bệnh nhân đang sử dụng để giảm thiểu và hạn chế tương tác thuốc

**Khuyến cáo cho cán bộ y tế**

* Đánh giá tiền sử lạm dụng/lệ thuộc thuốc của bệnh nhân một cách cẩn thận trước khi kê đơn pregabalin và gabapentin
* Theo dõi những dấu hiệu của lạm dụng/lệ thuốc thuốc trên những bệnh nhân sử dụng pregabalin và gabapentin
* Đảm bảo bệnh nhân nhận thức được nguy cơ tương tác thuốc của hai thuốc trên với các thuốc khác, đặc biệt là thuốc giảm đau opioid và đồ uống có cồn: gây trầm cảm thần kinh trung ương, có thể gây tử vong.
* Báo cáo phản ứng có hại của pregabalin và gabapentin, trong đó có các trường hợp lạm dung/lệ thuộc thuốc.

 **Các trường hợp lạm dụng/lệ thuộc thuốc đã được báo cáo ở Anh**

Tính đến 10/4/2019, MHRA đã nhận được 113 báo cáo về lạm dụng và 98 báo cáo về lệ thuộc đối với pregabalin, 11 báo cáo về lạm dụng và 9 báo cáo về lệ thuộc đối với gabapentin.

Gabapentin và pregabalin có thể gây trầm cảm thần kinh trung ương, dẫn đến buồn ngủ, ức chế hô hấp có khả năng đe dọa tính mạng, đặc biệt khi dùng đồng thời với thuốc giảm đau opioid và đồ uống có cồn.

**Nguồn:Cảnh giác dược**

**Tham khảo:** https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-gabapentin-neurontin-and-risk-of-abuse-and-dependence-new-scheduling-requirements-from-1-april

**TGA KHUYẾN CÁO VỀ HÀNH VI TỰ TỬ Ở BỆNH NHÂN KHI SỬ DỤNG PREGABALIN**

Trong bản tin Medicines Safety Update số tháng 12/2014, Cơ quan quản lý điều trị thuộc Bộ Y tế Úc (TGA) đã nhắc lại nguy cơ về hành vi tử tự ở những bệnh nhân dùng pregabalin.



Pregabalin là một thuốc tương tự acid gamma-aminobutyric – một chất dẫn truyền thần kinh. Thuốc được chỉ định để điều trị đau do nguyên nhân thần kinh ở người lớn và phối hợp điều trị cơn động kinh bán phần (partial seizures) ở người lớn có hoặc không kèm theo cơn động kinh toàn thể thứ phát (secondary generalisation).

**Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng**

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ghi trong thông tin chế phẩm chứa pregabalin đã nhắc đến nguy cơ cao xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự vẫn ở bệnh nhân dùng thuốc điều trị động kinh chỉ trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Phân tích gộp của 199 thử nghiệm lâm sàng đối chứng với placebo (điều trị bằng một thuốc hoặc phối hợp nhiều thuốc) của 11 thuốc chống động kinh khác nhau cho thấy những bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh có nguy cơ cao gần gấp đôi (tỉ số nguy cơ tương đối hiệu chỉnh là 1,8; khoảng tin cậy 95% là 1,2 – 2,7) xuất hiện hành vi hoặc ý nghĩ tự vẫn, so với những bệnh nhân dùng placebo. Ở những thử nghiệm này, thời gian điều trị trung bình là 12 tuần, ước tính tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện (estimated incidence rate) những suy nghĩ hoặc hành vi tự tử trong nhóm 27863 bệnh nhân dùng thuốc là 0,43% so với 0,24% trong nhóm 16029 bệnh nhân dùng placebo. Điều này cho thấy rằng mỗi 530 bệnh nhân dùng thuốc thì có thêm xấp xỉ 1 trường hợp xuất hiện nguy cơ nói trên.

Cần lưu ý rằng bản thân bệnh lý động kinh và một số bệnh khác điều trị bằng pregabalin đều liên quan đến nguy cơ cao xuất hiện hành vi hoặc ý nghĩ tự vẫn trên bệnh nhân.

**Kết quả từ báo cáo tự nguyện**

Từ 4/2005 đến 8/2014, TGA đã nhận được 2 báo cáo về trường hợp tự tử khi bệnh nhân dùng pregabalin và đây là thuốc nghi ngờ duy nhất. Cũng trong khoảng thời gian đó, cơ quan này nhận được báo cáo về 2 trường hợp bệnh nhân cố tự vẫn, 7 trường hợp có hành vi tự vẫn và 57 trường hợp có ý nghĩ tự vẫn. Trong tất cả các báo cáo nêu trên (trừ 1 trường hợp cố tự vẫn và 3 trường hợp bệnh nhân có ý nghĩ tự vẫn), pregablin là thuốc nghi ngờ duy nhất.

**Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

+ Bệnh nhân được điều trị với pregabalin, bao gồm cả những bệnh nhân được kê đơn ngoài chỉ định của thuốc, cần được theo dõi về tình trạng trầm cảm có xu hướng xấu đi hoặc tái phát, ý nghĩ hoặc hành vi tự tử hay bất cứ thay đổi bất thường nào trong tâm trạng hoặc hành vi của bệnh nhân.

+ Khuyến cáo bệnh nhân và người thân về nguy cơ xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự tử ở bệnh nhân, hướng dẫn họ theo dõi các biểu hiện liên quan và cần phải liên lạc với bác sỹ nếu họ gặp những biểu hiện đó.

+ Nếu các triệu chứng của hành vi hay ý nghĩ tự tử xuất hiện, xem xét việc các triệu chứng này có liên quan đến pregabalin hay là liên quan đến bệnh lý đang được điều trị. Cân nhắc nguy cơ của việc điều trị bằng pregabalin so với các nguy cơ có thể xảy ra khi bệnh không được điều trị.

**Nguồn**: Cảnh giác dược

**Tham khảo:** <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-5-number-6-december-2014>

**SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG MỔ LẤY THAI: TIÊM TRƯỚC KHI RẠCH DA HAY SAU KHI KẸP DÂY RỐN ?**

Kháng sinh dự phòng thường được sử dụng trong vòng 60 phút trước khi rạch da với phẫu thuật nói chung, bao gồm cả mổ lấy thai nhưng do quan ngại về ảnh hưởng của kháng sinh lên trẻ, một số ý kiến cho rằng nên sử dụng kháng sinh sau khi lấy thai (sau khi kẹp dây rốn). Đây là vấn đề gây tranh cãi trong các hướng dẫn điều trị và đã được nhiều nghiên cứu đưa ra phân tích.

Về vấn đề này, tại Việt Nam, Hướng dẫn Sử dụng Kháng sinh (2015) có nêu: "Đối với phẫu thuật mổ lấy thai, kháng sinh dự phòng có thể dùng trước khi rạch da hoặc sau khi kẹp dây rốn để giảm biến chứng nhiễm khuẩn ở mẹ" nhưng cũng có đoạn "Nhiều tác giả lựa chọn thời điểm tiêm sau khi kẹp dây rốn vì lo sợ kháng sinh vào máu của trẻ sơ sinh có thể gây ra một số bất lợi. Nhưng để đạt được nồng độ kháng sinh tại vị trí vết mổ trước khi rạch da thì cần tiêm kháng sinh dự phòng trước 30 phút. Trong một nghiên cứu đối với cefazolin cho thấy tiêm kháng sinh trước khi rạch da làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn cho mẹ hơn là sau khi kẹp dây rốn nhưng không có bất lợi cho thai". Như vậy, kháng sinh dự phòng tiêm trước khi rạch da vẫn được ưu tiên hơn [1]. Còn Hướng dẫn Quốc gia về các Dịch vụ Chăm sóc Sức khỏe Sinh sản (2016), lại nêu: "Trong trường hợp phẫu thuật lấy thai, một liều kháng sinh dự phòng cần được cho ngay sau khi cặp dây rốn. Nếu phẫu thuật kéo dài trên 6 giờ hoặc mất máu nhiều (ước khoảng trên 1000 ml) phải cho liều thứ hai để duy trì nồng độ kháng sinh trong máu" [2].



(Ảnh minh họa: Internet)

Thực tế, trên thế giới, đã có khá nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Các tổng quan hệ thống và phân tích gộp mới công bố gần đây đều ủng hộ cho việc sử dụng kháng sinh trước khi rạch da hơn so với sau khi kẹp dây rốn trong mổ lấy thai. Tổng quan hệ thống của Cochrane (2014), tổng hợp dữ liệu từ 10 TNLS ngẫu nhiên có đối chứng (với hơn 5400 bệnh nhân nữ) cho thấy, việc sử dụng kháng sinh trước khi rạch da làm giảm gần một nửa nguy cơ nhiễm trùng chung (43%), viêm nội mạc tử cung (46%) và nhiễm trùng vết mổ (41%) so với sử dụng kháng sinh sau khi kẹp dây rốn. Không có sự khác nhau giữa nhóm bệnh nhân được sử dụng kháng sinh trước khi rạch da và sau kẹp dây rốn về nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh. Cũng không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm về nguy cơ nhiễm trùng tiết niệu và nhiễm trùng hô hấp ở người mẹ và các hậu quả bất lợi khác ở trẻ sơ sinh [3]. Một phân tích gộp mới công bố gần đây (năm 2018) tổng hợp 18 TNLS ngẫu nhiên có đối chứng, cũng cho kết quả tương tự. Theo đó, nguy cơ viêm nội mạc tử cung giảm 43% và nguy cơ nhiễm trùng vết mổ giảm 38% khi sử dụng kháng sinh dự phòng trước khi rạch da so với sau khi kẹp dây rốn. Các hậu quả bất lợi trên trẻ sơ sinh như tử vong do nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết, cần sử dụng kháng sinh điều trị, nhập khoa ICU, gặp biến cố bất lợi liên quan đến kháng sinh không khác biệt hoặc khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Các kết quả trên rõ ràng ủng hộ cho việc sử dụng kháng sinh trước khi rạch da hơn so với sau khi kẹp dây rốn trong mổ lấy thai [4].

 Về hướng dẫn điều trị, Hướng dẫn của NICE (Anh) năm 2010, của ACOG (Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ) năm 2011 và WHO năm 2015 cũng đều khuyến cáo việc sử dụng kháng sinh trước khi rạch da trong mổ lấy thai [5], [6]. WHO khuyến cáo tốt nhất nên sử dụng kháng sinh trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da. Tuy nhiên, WHO cũng cho rằng, sử dụng kháng sinh sau khi kẹp dây rốn vẫn có thể đem lại hiệu quả và có thể cân nhắc việc sử dụng ngoài khung giờ "lý tưởng" nói trên tùy trường hợp. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong các trường hợp mổ lấy thai cấp cứu, khi việc sử dụng kháng sinh theo khung giờ "lý tưởng" không khả thi [7].

**Nguồn: cảnh giác dược**

**Tài liệu tham khảo**

1. Bộ Y tế (2015), "Hướng dẫn Sử dụng Kháng sinh" (Ban hành kèm theo Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế), trang 41, 178.

2. Bô Y tế (2016), "Hướng dẫn Quốc gia về các Dịch vụ Chăm sóc Sức khỏe Sinh sản" (Ban hành kèm theo Quyết định số 4128/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế), trang 12.

3. Mackeen AD, et al (2014), "Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery", Cochrane Database of Systematic Reviews, 12, Art. No.: CD009516.

4. Claudia Bollig, et al (2018), "Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review", Acta Obstet Gynecol Scand, 97(5):521-535. doi: 10.1111/aogs.13276.

5. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2010), "Committee opinion no. 465: antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration", Obstet Gynecol, 116(3):791-2. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f68086.

6. National Institute for Health and Care Excellent (2011), "Caesarean section", http://nice.org.uk/guidance/cg132.

7. World Health Organization (2015), "WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections", p. 38.

**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC VN (DAV): CẬP NHẬT THÔNG TIN DƯỢC LÝ ĐỐI VỚI THUỐC CHỨA DIACEREIN**



Để thống nhất về chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng, tương tác thuốc, tác dụng không mong muốn, dữ liệu từ theo dõi hậu mại đối với thuốc chứa diacerein, căn cứ kết luận của Hội dồng Tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả,ngày 24/01/2019, Cục Quản lý dược đã có công văn số 889/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin dược lý của các thuốc chứa diacerein

Năm 2012, Cơ quan quản lý dược phẩm Pháp (ANSM) bắt đầu tiến hành đánh giá nguy cơ - lợi ích khi sử dụng diacerein sau khi nhận được báo cáo về các biến cố rối loạn đường tiêu hóa, viêm gan và phản ứng trên da nghiêm trọng trên bệnh nhân sử dụng loại thuốc này. ANSM yêu cầu Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược Châu Âu (PRAC) xem xét dữ liệu và đưa ra khuyến cáo để tiến tới có những can thiệp pháp lý nhằm cân bằng lợi ích - nguy cơ khi sử dụng các chế phẩm có chứa diacerein.

Tháng 11 năm 2013, sau khi đánh giá các dữ liệu hiện có, PRAC đưa ra khuyến cáo tạm dừng lưu hành các chế phẩm có chứa diacerein do lợi ích không vượt trội hơn các nguy cơ về phản ứng có hại trên hệ gan mật và hệ tiêu hóa (trong đó chủ yếu là tiêu chảy, đặc biệt là ở đối tượng bệnh nhân trên 65 tuổi). Tuy nhiên sau đó, PRAC đã tiến hành xem xét lại kiến nghị của các bên liên quan cũng như cân nhắc kế hoạch giảm thiểu nguy cơ do các đơn vị đăng ký diacerein đề xuất và nhận thấy rằng chỉ dừng ở mức độ giới hạn lại chỉ định sử dụng thì lợi ích khi điều trị bằng diacerein đã vượt trội hơn so với những nguy cơ đã nêu. PRAC đã đệ trình kiến nghị tiếp tục cho sử dụng diacerein kèm theo khuyến cáo sửa nhãn và kế hoạch quản lý nguy cơ lên Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người (CMDh) và quyết định sửa nhãn chính thức đã được Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) phê duyệt vào tháng 09 năm 2014.

Tại Việt Nam, ngày 27/03/2015, Cục Quản lý Dược đã ra công văn số 5543/QLD-ĐK yêu cầu công ty đăng ký, nhà sản xuất cập nhật các thông tin dược lý liên quan đến chỉ định, liều dùng - cách dùng, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, cảnh báo và thận trọng theo khuyến cáo của CMDh/EMA.

Căn cứ kết luận cúa Hội dồng Tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế, ngày 24/01/2019, Cục Quản lý dược đã có công văn số 889/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin dược lý của các thuốc chứa diacerein với một số thay đổi ở các mục như:

 1. Chỉ định

 2. Liều dùng và cách dùng

 3. Chống chỉ định

 4. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc

 5. Tương tác

 6. Tác dụng không mong muốn

 7. Dữ liệu từ theo dõi hậu mại

**Nguồn: Cảnh giác dược**

Chi tiết công văn số 889/QLD-ĐK xin xem tại <https://dav.gov.vn/upload_images/files/889_QLD_%C4%90K.pdf>

**TÁC DỤNG BẤT LỢI THƯỜNG GẶP CỦA THUỐC CẢN QUANG CHỨA IOD**

**1. Thuốc cản quang và thuốc cản quang chứa Iod.**

Thuốc cản quang là những chất được sử dụng để tăng cường mức độ tương phản của cấu trúc hoặc dịch cơ thể khi chụp hình chẩn đoán.

Thuốc cản quang chứa Iod có bản chất là polymer gắn Iod. Tác dụng của thuốc phụ thuộc vào lượng Iod được gắn vào polymer.

Thuốc cản quang chứa Iod là loại thuốc cản quang có số lượng sử dụng nhiều nhất (trên 50% theo số lượng thống kê tại Mỹ vào năm 2006).

Thuốc cản quang chứa Iod được phân thành 2 loại: Thuốc cản quang chứa Iod tan trong dầu và thuốc cản quang chứa Iod tan trong nước.

**TCQ Iod tan trong dầu:**

* Được sử dụng chụp các hốc tự nhiên của cơ thể
* Sử dụng bằng cách bơm trực tiếp vào vị trí cần chụp
* Hiện được thay thế dần bằng loại TCQ Iod tan trong nước low osmolar
* Không được dùng TCQ Iod tan trong dầu qua đường tĩnh mạch

**TCQ Iod tan trong nước:**

Là nhóm thuốc cản quang thông dụng nhất hiện nay, được chia thành 04 nhóm nhỏ sau đây

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nhóm | Thuốc | Áp lực thẩm thấu |
| TCQ Iod tan trong nước high osmolar ionic monomer | Diatrizoate, Iodomide, Iotalamate, Ioxitalamate, Metrizoate | 600-2100 mOsm/kg so với 290 mOsm/kg của huyết tương |
| TCQ Iod tan trong nước low osmolar ionic dimer | Ioxaglate | 600 mOsm/kg |
| TCQ Iod tan trong nước low osmolar non-ionic monomer | Iobitridol, Lohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopromide, Loversol. | 290-860 mOsm/kg |
| TCQ Iod tan trong nước iso-osmolar non-ionic dimer | Iodixonal, Iotrolan | Áp lực thẩm thấu tương đương áp lực thẩm thấu của huyết tương |

**2. Tác dụng bất lợi thường gặp (ADR) của thuốc cản quang chứa Iod**

**a. Phân loại : ADR nhẹ, ADR trung bình và ADR nặng**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ADR nhẹ** | **ADR trung bình** | **ADR nặng** |
| Buồn nôn, nônCảm giác nóng bừngPhát ban nhẹ, ngứaTái nhợt, vã mồ hôi | Mệt lả, choáng vángNôn nhiềuPhát ban trên diện rộngPhù thanh môn hoặc phù mặtĐau ngựcCo thắt khó thởRét runĐau bụngĐau đầuCo giật | Xẹp phổiMất nhận thứcCo thắt phế quảnPhù thanh môn, phù phổiNgưng timHội chứng nhồi máu cơ timLoạn nhịp tim |

**b. Nguy cơ xuất hiện ADR của thuốc cản quang chứa Iod**

Yếu tố nguy cơ mắc phải ADR sớm liên quan đến TCQ Iod tan trong nước

Tiền sử trước đó đã có dị ứng với thuốc cản quang chứa Iod. 21-60% nguy cơ tái phản ứng khi dùng lặp lại một thuốc hay thuốc khác trong nhóm thuốc cản quang chứa Iod.

Tiền sử dị ứng:Hen suyễn là yếu tố ảnh hưởng quan trọng nhất đối với phản ứng nặng. Không có bằng chứng về việc dị ứng hải sản có ảnh hưởng tới phản ứng.

Bệnh tim mạch (đặc biệt là suy tim)

* Tình trạng mất nước (dehydration)
* Bệnh huyết học như hồng cầu liềm, tăng hồng cầu, u tủy
* Bệnh về thận, đang dùng thuốc có độc với thận
* Tuổi: trẻ em, người lớn tuổi
* Dùng liều cao, lặp lại nhiều lần, trong thời gian ngắn (72 giờ)
* Dùng các thuốc chẹn beta, kháng viêm non- steroid, interleukin-2
* Lo âu, trầm cảm

**c. Tỷ lệ ADR đối với TCQ Iod tại Việt Nam**

ADR liên quan đến TCQ Iod từ 2006-2011, theo tên thương mại

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| STT | Tên Biệt Dược | Hoạt chất | Phân loại | Số lượng | Tỷ lệ |
| 1 | Telebrix | Ioxitalamic acid | Ionic monomer | 74 | 55.22 |
| 2 | Xenetic | Iobitridol | Non ionic monomer | 32 | 23.88 |
| 3 | Ultravit | Ioprmide | Non ionic monomer | 23 | 17.16 |
| 4 | Pamiray | Iopamidol | Non ionic monomer | 4 | 2.99 |
| 5 | Iopamiro | Iopamidol | Non ionic monomer | 1 | 0.75 |
| Tổng cộng | 134 | 100 |

(Nguồn: Trung tâm ADR quốc gia)

**3. Dự phòng ADR TCQ Iod**

**Quan điểm của Châu Âu** (Guideline của ESUR)

* Nhận biết các yếu tố nguy cơ có thể đưa đến ADR nặng
* Giảm thiểu nguy cơ: sử dụng TCQ Iod loại non-ionic

**Dùng thuốc dự phòng đối với đối tượng nguy cơ cao (mục 2b)**

* Khi sử dụng TCQ Iod ionic, tối ưu nên dùng thuốc dự phòng cho đối tượng nguy cơ cao ngay cả khi sử dụng loại non-ionic
* Chỉ định chính dùng thuốc dự phòng dị ứng là cho những bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra phản ứng dị ứng cấp tính.
* Dùng thuốc dự phòng dị ứng có thể giúp làm giảm nguy cơ của phản ứng dị ứng, tuy nhiên hiệu quả cao nhất xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng nhẹ.
* Vì vậy, những BN bị phản ứng phản vệ hay nghiệm trọng với thuốc cản quang, cần cân nhắc dùng các liệu pháp thay thế không dùng thuốc cản quang.

**Thuốc dự phòng:**

* **Corticosteroids:** Prednison 30mg uống hoặc Methylprednison 32 mg uống 12 và 2 giờ trước khi dùng TCQ Iod (thuốc không có tác dụng nếu uống < 6 giờ trước khi dùng TCQ)
* **Antihistamines H1 và H2:** có thể sử dụng cùng với corticoid, tốt nhất nên dùng tách riêng.

**Có 2 phác đồ dùng thuốc dự phòng dị ứng (\*):**

Thuốc dự phòng dị ứng theo kế hoạch: dùng 12h trước khi tiêm thuốc cản quang

Thuốc dự phòng dị ứng khẩn cấp: Dùng thuốc phòng dị ứng khẩn cấp chỉ được khuyến cáo dùng cho những bệnh nhân không thể đợi 12h sau mới dùng thuốc cản quang hoặc khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác là không thể.

|  |  |
| --- | --- |
| **Thuốc dự phòng dị ứng theo kế hoạch** | Methylprednisolone 32mg uống lúc 12h và 2h trước khi tiêm thuốc cản quang.**HOẶC**Prednisone – 50mg uống lúc 13h, 7h, và 1h trước khi tiêm thuốc cản quang và Diphenhydramine 50mg IV, IM hoặc uống 1h trước khi dùng thuốc cản quang.**Chú ý:** phác đồ dự phòng đầu tiên được ưa chuộng hơn do không cần dùng Diphenhydramine, Diphenhydramine có thể được thêm vào phác đồ đầu tiên nhưng không bắt buộc. |
| **Thuốc dự phòng dị ứng khẩn cấp** | Methylprednisolone sodium succinate (Solu – Medrol ®) 40mg hoặc hydrocortisone sodium succinate 200mg IV mỗi 4h cho tới khi tiêm thuốc cản quang và diphenhydramine 50mg IV 1h trước khi tiêm thuốc cản quang.**Chú ý:** steroids nên được bắt đầu sử dụng ít nhất 6h trước khi tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang. |

Các thuốc dự phòng dị ứng là steroid đường uống được ưa dùng hơn so với sử dụng bằng đường tĩnh mạch nếu có thể. Như một quy tắc chung, những phác đồ dự phòng thường được đưa ra bởi các bác sĩ trực tiếp khám cho bệnh nhân. Sau đó bác sĩ chẩn đoán hình ảnh sẽ tư vấn và thay đổi phác đồ khi được yêu cầu.

**Với mọi trường hợp:**

* Luôn có sẵn một xe cấp cứu với đầy đủ thuốc và dụng cụ bên cạnh (trong phòng chụp)
* Theo dõi bệnh nhân 20-30 phút sau khi tiêm TCQ Iod
* Trường hợp tiêm ngoài mạch: Thuốc sẽ được hấp thu vào tuần hoàn, phải lưu ý như đối với trường hợp tiêm vào tĩnh mạch

Điều trị dự phòng giảm nguy cơ sốc phản vệ với thuốc cản quang còn 1%

**4. Một số lưu ý khi dùng thuốc cản quang Iod**

* Phản ứng với thuốc cản quang gặp nhiều ở nhóm áp lực thẩm thấu cao và ion hóa
* Thường sốc theo cơ chế phản ứng dạng phản vệ (anaphylactoid reaction). Phản ứng dạng phản vệ xảy ra trên 1-3% bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang ion hóa (0,22% phản ứng ở mức độ nghiệm trọng, đe dọa tính mạng) và < 0,5% bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang không ion hóa (0,04% phản ứng ở mức độ nghiệm trọng, đe dọa tính mạng) [2]
* Yếu tố nguy cơ: Tiền sử sốc với thuốc cản quang, hen phế quản, bệnh tim mạch, đang dùng thuốc chẹn beta: **khuyến cáo dùng thuốc cản quang không ion hóa**
* Dự phòng sốc phản vệ bằng corticoid và kháng histamine
* Cần chú ý chức năng thận của bệnh nhân để có những điều chỉnh trong khi dùng thuốc cản quang
* Chú ý các thuốc dùng cùng thuốc cản quang chứa Iod
* Sử dụng phác đồ grade doses
* Cần trang bị các thiết bị trong phòng chụp X quang để xử lý kịp thời các trường hợp xảy ra.

**Nguồn: Trang Thông tin thuốc Bệnh viện Từ Dũ, (\*) Bệnh viện ĐHYD Huế**

**Link:**

* Trung tâm thông tin thuốc và cảnh giác dược quốc gia (2010) Thuốc cản quang chứa iod và các phản ứng dị ứng có liên quan.
* Marc J. et al. (2006). Current understanding of contrast media reactions and implication for clinical management. Drug Safety 2006; 29 (2): 133-141.
* Idee JM et al. Fundam Clin Pharmacol 2005 ; 19 : 263-81.
* Gueant- Rodriguez RM et al. Curr Pharm Des 2006 ; 12 : 3359-72.
* Greenberger PA et al. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 867-72
* Lasser EC et al. Pre-treatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to non-ionic contrast media. Am J Roentgenol 1994; 162: 523-6.
* Nhịp cầu dược lâm sàng (2003). Xử lý shock phản vệ.
* BYT. Thông tư số 08/1999-TT-BYT ngày 04 tháng 05 năm 1999.
* ACR contrast manual, v10.2 2016