|  |  |
| --- | --- |
| Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Điện Biên | Dien Bien Phu | **BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH ĐIỆN BIÊN****Khoa Dược - Tổ Dược lâm sàng và Thông tin thuốc**Tel: 0215 3827 267Email: bvdktdb@gmail.comWebsite: bvdk.soytedienbien.gov.vn |



|  |  |
| --- | --- |
| **BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC****Số I - 2023****NỘI DUNG**DANH MỤC THUỐC MỚI......................................CẬP NHẬT LỰA CHỌN KHÁNG SINH TRONG NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG.....................................................................SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON.................................................................THẬN TRỌNG KHI DỪNG SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM .....................................................HƯỚNG DẪN TIÊM/TRUYỀN MỘT SỐ LOẠI KHÁNG SINH TRONG BỆNH VIỆN............................ | **CHỊU TRÁCH NHIỆM NỘI DUNG:**DsCKII. Bùi Thị TâmThs.Ds. Nguyễn Việt Hùng**BIÊN TẬP:**Ths.Ds. Đỗ Thị Thảo**HIỆU ĐÍNH:**DsCKII. Bùi Thị Tâm**PHÊ DUYỆT**Ts.Bs. Trần Đức Nghĩa |

**THÔNG TIN CHUNG**

**DANH MỤC THUỐC MỚI**

*Tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Điện Biên*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **Tên thương mại, nồng độ, hàm lượng** | **Hoạt chất** | **Dạng bào chế/Đường dùng** | **Hình ảnh thực tế** |
| 1 | Myspa 10 mg | isotretinoin | Viên nang mềm/Uống | Thuốc trị mụn Myspa hộp 30 viên |
| 2 | Mirzaten 30 mg | mirtazapin | Viên nén bao phim/Uống |  |
| 3 | Davyca 75 mg | pregabalin | Viên nang cứng/Uống | davyca 1 M5077 |
| 4 | Ursobil 300 mg | ursodeoxycholic acid | Viên nén/Uống | Ursobil 300 hỗ trợ trị xơ gan mật nguyên phát |
| 5 | Atithios Inj 20mg/ml  | hyoscin butylbromid | Dung dịch tiêm/Tiêm | Atithios inj hyoscine 20mg/1ml an thiên (h/10o) |
| 6 | Lucikvin 500 | Meclophenoxat | Thuốc bột pha tiêm |  |

**CẬP NHẬT LỰA CHỌN KHÁNG SINH TRONG NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG**

**1. Tình hình nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gram âm đa kháng**

Vi khuẩn đa kháng thuốc là một trong những thách thức lớn đang gia tăng trên toàn cầu. Những kháng sinh còn hoạt tính trên vi khuẩn đa kháng thuốc đang ngày càng hạn chế, một phần là do càng ngày càng có ít kháng sinh mới được nghiên cứu và phát triển.

Các vi khuẩn đa kháng thuốc bao gồm cả gram dương và gram âm. Trong đó, một số chủng vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc được coi là mối đe dọa tại các cơ sở y tế như: *Enterobacterales* sinh β-lactamase phổ rộng (Escherichia coli, Klebsiell spp...và Enterobacter spp...), *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp* - kháng fluoroquinolon, *Haemophilus influenza* - kháng ampicillin, *Shigella spp* - kháng fluoroquinolon.

**1.1. Vi khuẩn đường ruột**

Họ Enterobacteriaceae như *Escherichia coli, Klebsiell spp*...và *Enterobacter spp*...là nguyên nhân chính gây nhiễm trùng đường tiết niệu (UTI), nhiễm trùng máu, nhiễm trùng bệnh viện và viêm phổi. Kháng thuốc chủ yếu liên quan đến việc sản xuất enzym đề kháng với phần lớn kháng sinh nhóm beta-lactam (ESBL), nhưng các cơ chế kháng thuốc khác cũng đang xuất hiện, dẫn đến kháng đa thuốc (MDR).

***1.1.1. Enterobacteriaceae***

- *Enterobacteriaceae**kháng cephalosporin thế hệ III*: Enterobacteriaceaekháng cephalosporin thế hệ III bằng việc sản xuất β-lactamase. Ví dụ, ESBLs có thể thủy phân phổ rộng cephalosporin, monobactam và penicillin. Các enzym β-lactamase loại A (TEM-1, TEM-2, SHV-1) chịu trách nhiệm kháng ampicillin, amoxicillin và cephalosporin thế hệ I. Đề kháng với cephalosporin thế hệ III bằng phát sinh khi đột biến gen mã hóa TEM-1, TEM-2 hoặc SHV-1 làm phát sinh các β-lactamase mới.

Các loại ESBL khác có thể được biểu hiện bởi Enterobacteriaceae như CTX-M (CTX- Munich) thủy phân cefotaxim hiệu quả hơn so với ceftazidim và carbapenem thủy phân oxacillinase (OXA) chủ yếu được tìm thấy ở P. aeruginosa và hiếm khi ở Enterobacteriaceae . Ngoài ESBL, các β-lactamase của AmpC cũng có khả năng thủy phân các cephalosporin thế hệ III và chống lại sự ức chế bởi clavulanat và các chất ức chế beta-lactamase khác.

-*Enterobacteriaceae kháng carbapenem*: Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) là một Enterobacteriaceae phân lập có khả năng kháng ertapenem, imipenem, meropenem hoặc bất kỳ chất kháng sinh carbapenem nào. Các chủng phân lập đầu tiên được báo cáo vào những năm 1990 và khả năng kháng là do sản xuất β-lactamase của AmpC và mất protein màng ngoài. Có hai loại CRE: CRE sinh carbapenemase (CP-CRE) trong đó gen của chúng hiện diện trên các yếu tố di truyền và CRE không sinh carbapenemase (non-CP-CRE).

Các carbapenemase chính bao gồm: (1) Klebsiella pneumonia carbapenemase (KPC) - beta-lactamase dựa trên huyết thanh loại A, (2) New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM) - loại B, (3) Metallo mã hóa integrin Verona -β-lactamase (VIM), (4) carbapenemase loại D, OXA hoặc OXA-48 và (5) IMP hoạt động trên imipenem. Các loài Enterobacteriaceae có khả năng kháng imipenem nội tại bao gồm Morganella morganii, Proteus spp và Providencia spp.

***1.1.2. Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* là một vi khuẩn Gram âm hiếu khí và là một trong những vi khuẩn nghiêm trọng nhất trong các vi khuẩn *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, A. baumannii, P. aeruginosa* và *Enterobacter spp* (ESKAPE), theo tuyên bố của WHO nó có thể kháng lại tác dụng của thuốc kháng sinh [13]. *A. baumannii* có liên quan đến nhiễm trùng bệnh viện trên toàn thế giới và nhanh chóng phát triển khả năng kháng thuốc kháng sinh theo các cơ chế khác nhau như:

1. Sự bất hoạt của β-lactam bởi β-lactamase được coi là cơ chế MDR chính ở *A. baumannii* . Có tất cả bốn loại beta-lactamase (A, B, C và D) đã được xác định trong *A. baumannii* , vi khuẩn này có thể kết hợp DNA ngoại sinh vào bộ gen của nó và xác định một số lượng lớn β-lactamase. Một số enzym này là β-lactamase phổ hẹp như TEM-1, SCO-1 và CARB-4 nhưng một số enzym khác chịu trách nhiệm thủy phân ESBL; GES-11 và CTX-M có thể làm giảm tính nhạy cảm với carbapenem. Nhóm B là metallo-β-lactamase (MBLs) có phạm vi hoạt động rộng, hoạt tính carbapenemase mạnh và kháng tất cả các kháng sinh nhóm beta-lactam nhưng không kháng với monobactam. Các β-lactamase loại C đề kháng với cephamycins (cefoxitin và cefotetan), penicillin và cephalosporin. *A. baumannii* có AmpC cephalosporinase nội tại. Các β-lactamase loại D hoặc OXAs được ưu tiên hơn oxacillin có thể thủy phân các cephalosporin và carbapenem phổ rộng.

2. Một cách đề kháng khác là tiết ra các chất chống lại nhiều loại kháng sinh khác nhau, bao gồm kháng tigecyclin hoặc imipenem ở *A. baumannii*.

3. Tính kháng aminoglycosid của *A. baumannii* là do ba loại enzym, bao gồm acetyltransferase, adenyltransferase và phosphotransferase. Những enzym này biến đổi hóa học của aminoglycosid. Các gen mã hóa có thể được chuyển qua plasmid, transposon và integron.

4. Thay đổi tính thấm của màng qua các kênh porin: các protein hình thành các kênh cho phép vận chuyển các phân tử qua màng và đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế kháng thuốc. Giảm biểu hiện một số porin như Caro, Omp22-33 có liên quan đến kháng carbapenem ở *A. baumannii*. Ngoài các protein màng ngoài, việc mất LPS làm tăng khả năng kháng colistin ở *A. baumannii* do giảm tính toàn vẹn của màng.

5. Thay đổi vị trí đích, chẳng hạn như protein gắn penicillin (PBP), đột biến DNA gyrase và các vị trí khác, làm thay đổi vị trí đích của kháng sinh. Sự biểu hiện quá mức của một số PBP dẫn đến kháng imipenem và đột biến DNA gyrase như trong trường hợp kháng quinolon và tetracyclin ở *A. baumannii*.

6. Các integron nằm trên NST hoặc plasmid của vi khuẩn và có 4 lớp. Các integron có khả năng đặc biệt để nhóm lại và biểu hiện các gen kháng thuốc và là một dấu hiệu hữu ích cho các chủng *A. Baumannii* gây dịch bệnh.

Carbapenem như imipenem, meropenem và doripenem là những thuốc tốt nhất để điều trị *A. baumannii* nhưng do *A. baumannii* giảm tính nhạy cảm với các thuốc này, minocyclin/tigecyclin và polymyxin là những thuốc hiệu quả nhất và cho thấy tác dụng hiệp đồng chống lại *A. baumannii* nhiễm trùng. Tuy nhiên, *A. baumannii* kháng tigecyclin và colistin đã xuất hiện. Liệu pháp phối hợp ampicillin với sulbactam và liệu pháp phối hợp ampicillin + sulbactam + carbapenem có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn huyết MDR *A. baumannii*. Liệu pháp minocycline kết hợp với colistin có hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng *A. baumannii* kháng minocyclin và colistin/rifampin là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với *A. Baumannii* kháng colistin. Ngoài ra, trimethoprim-sulfamethoxazol kết hợp với colistin nhanh chóng tiêu diệt vi khuẩn *A. baumannii* kháng carbapenem.

***1.1.3. Pseudomonas aeruginosa***

Pseudomonas aeruginosa là một loại vi khuẩn hiếu khí gram âm được tìm thấy như một phần của hệ vi khuẩn đường ruột bình thường và là mầm bệnh mạnh được phân loại là sinh vật ESKAPE chịu trách nhiệm về các bệnh nhiễm trùng mắc phải tại ICU ở những bệnh nhân nặng. Nhiều cơ chế có thể góp phần vào tính kháng kháng sinh của vi khuẩn này: tính kháng bẩm sinh của *P. aeruginosa* như biểu hiện quá mức của bơm đẩy thuốc và giảm tính thấm của màng, thu nhận gen kháng thuốc hoặc đột biến gen mã hóa porin và các protein khác. Tất cả đều có thể khiến vi khuẩn này khó điều trị.

*P. aeruginosa* lần đầu tiên được phân lập từ mủ xanh vào năm 1882 và được phát hiện là mầm bệnh cơ hội ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể tồn tại trên bề mặt khô của môi trường bệnh viện như thiết bị hô hấp và dây lọc máu. Đây là mầm bệnh được các bệnh viện được phân lập phổ biến thứ tư, nguyên nhân phổ biến thứ hai gây viêm phổi liên quan đến thở máy và nguyên nhân gram âm phổ biến thứ ba của nhiễm trùng máu.

Các kháng sinh nhóm β-lactam như penicillin, cephalosporin và carbapenem ức chế sự tổng hợp thành tế bào peptidoglycan của vi khuẩn. Thế hệ thứ III và thứ IV của cephalosporin như ceftazidim và cefepim là những beta-lactam hiệu quả nhất được sử dụng trong điều trị *P. aeruginosa*. Sự đề kháng với các kháng sinh này do β-lactamase phá hủy liên kết amid của vòng beta-lactam và làm cho kháng sinh mất tác dụng. Có bốn loại beta-lactamase chính đã được xác định trong *P. aeruginosa:* Các loại A, C và D làm bất hoạt các beta-lactam thông qua hoạt động xúc tác của dư lượng serin, trong khi các loại B hoặc MBL cần cation kẽm để hoạt động.

Beta-lactamase nội sinh như AmpC β-lactamase có thể được tạo ra bởi một số beta-lactam như benzylpenicillin và imipenem. *P. aeruginosa* có thể kháng thuốc thông qua đột biến gen dẫn đến biểu hiện quá mức AmpC β-lactamase. Một số gen liên quan đến việc tạo ra gen AmpC bao gồm AmpR mã hóa cho một chất điều hòa phiên mã tích cực cần thiết cho cảm ứng β-lactamase, AmpG mã hóa một protein xuyên màng hoạt động như một chất thấm cho 1,6-anhydromurapeptid tạo ra AmpC, và AmpD mã hóa N-acetyl-anhydromuramyl-L-alanine amidase trong tế bào và hoạt động như một chất ức chế biểu hiện AmpC. AmpE là gen thứ tư mã hóa protein màng tế bào chất hoạt động như một phân tử dẫn truyền cảm giác cần thiết cho cảm ứng.

Khả năng kháng aminoglycosid của Pseudomonas do các enzym biến đổi aminoglycosid có thể chuyển giao (AME) được chia thành ba loại: enzym chuyển aminoglycosid phosphoryl (APH), enzym chuyển adenylyl aminoglycosid (AAD) và aminoglycosid acetyltransferase (AAC) làm bất hoạt aminoglycosid bằng cách gắn một gốc photphat , adenyl hoặc acetyl thành phân tử kháng sinh và làm giảm ái lực liên kết với mục tiêu của chúng trong tế bào vi khuẩn.

Colistin được phát hiện là có hiệu quả trong điều trị Pseudomonas đa kháng thuốc so với các thuốc beta-lactam khác và hiệu quả hơn khi được sử dụng kết hợp với thuốc chống pseudomonas như imipenem, piperacillin, aztreonam, ceftazidim hoặc ciprofloxacin. Ngoài ra, liệu pháp fosfomycin với aminoglycosid, cephalosporin và penicillin đã được sử dụng để mang lại kết quả tốt hơn trong điều trị kháng thuốc P. aeruginosa.

***1.1.4. Salmonella spp - Kháng Fluoroquinolon***

Salmonellae là vi khuẩn gram âm, được chia thành hai nhóm: Salmonella thương hàn và Salmonella không thương hàn (NTS) gây bệnh cho người. MDR ở Salmonella với ampicillin, chloramphenicol và trimethoprim/sulfamethoxazol dẫn đến việc sử dụng nhiều FQ ciprofloxacin và cephalosporin ceftriaxon thế hệ III, điều này nhanh chóng dẫn đến sự phát triển đề kháng với các loại thuốc này. Đây là lý do đằng sau việc xếp hạng Salmonella kháng FQ là mầm bệnh ưu tiên cao cho việc nghiên cứu và phát triển các loại kháng sinh mới của WHO vào năm 2017.

Kháng quinolon là kết quả của nhiều cơ chế chẳng hạn như đột biến ở vùng xác định kháng quinolon (QRDR) của gen gyr và par nhiễm sắc thể dẫn đến ái lực liên kết thấp của quinolon với enzyme topoisomerase. Một cơ chế khác là kháng quinolon qua trung gian plasmid (PMQR) như gen Qnr cung cấp khả năng bảo vệ vật lý khỏi quinolon, gen aac (6′)-lb-cr làm giảm hoạt động FQ, và oqxAB và qepA mã hóa các bơm đẩy quinolon.

***1.1.5. Haemophilus influenza - kháng ampicillin***

Haemophilus influenza là vi khuẩn gram âm, trực khuẩn kỵ khí, kỵ khí tùy ý, có hai loại dựa trên polysaccharid của nó: (1) có vỏ với 6 týp huyết thanh từ A đến F hoặc (2) không có vỏ [28]. Viêm phổi, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết là những bệnh chính do cúm H. týp B gây ra trong khi viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm tai giữa cấp tính và viêm xoang thường do dạng không có vỏ bọc gây ra.

Ampicillin ức chế sự tổng hợp của thành tế bào, là phương pháp điều trị chính chống lại H. cúm . Cơ chế kháng thuốc là do các β-lactamase thu được hoặc do các sửa đổi mục tiêu PBP hoặc cơ chế dòng chảy. Đề kháng với ampicillin được trung gian bởi việc sản xuất-lactamase TEM-1 hoặc ROB-1 (TEM-1 và ROB-1 là hai beta-lactamase được xác định trong Haemophilus influenza ), làm giảm ái lực gắn kết với penicillin, protein. Các chủng vi rus cúm H. được phân loại theo cơ chế kháng ampicillin của chúng thành các chủng âm tính với β-lactamase, nhạy cảm với ampicillin (BLNAS), các chủng dương tính với β-lactamase, kháng ampicillin (BLPAR), các chủng BLNAR và các chủng BLPACR.

Tính kháng ở các chủng BLNAR là do sự thay thế acid amin PBP 3 (là kết quả của việc thu được các đột biến điểm trong gen ftsI do áp lực kháng sinh) và được phân loại thành ba nhóm (I, II và III) theo Ubukata et al. và Dabernat và cộng sự, tuy nhiên, BLPACR kháng amoxicillin-clavulanat, chloramphenicol và cefuroxim nhiều hơn so với các chủng BLNAS và tất cả các chủng BLPACR đều có β-lactamase loại TEM-1 và nhiều đột biến trong gen ftsI. Mức độ kháng thuốc cao của H. cúm khuyến khích WHO công nhận nó trong danh sách các mầm bệnh kháng kháng sinh mức độ ưu tiên trung bình.

***1.1.6. Shigella spp - kháng fluoroquinolon***

Shigella seps là vi khuẩn gram âm gồm 4 loại: Shigella flexneri (chiếm ưu thế nhất), Shigella sonnei , Shigella boydii và Shigella dysenteriae. Nhiễm Shigella gây ra bệnh kiết lỵ cấp tính hoặc tiêu chảy mãn tính.

FQs là phương pháp điều trị tốt nhất đối với nhiễm trùng Shigella nhưng tình trạng kháng kháng sinh làm giảm hiệu quả của loại kháng sinh này. Kháng FQ có liên quan đến nhiều đột biến trong vùng xác định kháng quinolon (QRDR) mã hóa DNA gyrase (gyrA và gyrB) và topoisomerase IV (parC và parE). Điều này bổ sung cho tính kháng quinolon qua trung gian plasmid do các gen Qnr và các chất trung gian như mdfA, tolC, ydhE và marA.

**2. Cập nhật hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn gram âm đa kháng thuốc theo IDSA 2022**

Ngày 07/3/2022, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infactious Diseases Society of America - IDSA) tiếp tục cập nhật các khuyến cáo về điều trị nhiễm khuẩn do các chủng gram âm đa kháng thuốc. Hướng dẫn này tập trung vào các giải pháp lựa chọn kháng sinh ưu tiên và thay thế trong điều trị các chủng *Enterobacteriaceae* sinh β-lactam phổ rộng (ESBL-E), *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE) và *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc khó trị (DTR - *P. aeruginosa*) khi đã xác định được vi khuẩn đa kháng và có kết quả kháng sinh đồ. Hướng dẫn được áp dụng cho cả người lớn và trẻ em.

Các khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh dựa trên giả định là vi khuẩn còn nhạy cảm với kháng sinh được khuyến cáo. Ngoài các phác đồ ưu tiên IDSA cũng đưa ra các phác đồ thay thế khi không dung nạp hoặc không có sẵn các kháng sinh ưu tiên.

Hướng dẫn được trình bày chi tiết tại địa chỉ:

*https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance.*

Tổ Thông tin thuốc và Dược lâm sàng, Bệnh viện đa khoa tỉnh Điện Biên tóm tắt lại một số điểm chỉnh trong khuyến cáo như sau:

**2.1. Lựa chọn phác đồ kháng sinh**

***2.1.1.* *Enterobacteriaceae sinh β-lactam phổ rộng (ESBL-E):***

Các chủng vi khuẩn ESBL-E phổ biến nhất là *Escherichia coli, Klebsiell oxytoca, Klebsiell pneumoniae* và *Proteus mirabilis.* Khuyến cáo lựa chọn kháng sinh cho các chủng vi khuẩn này được thể hiện trong Bảng 1:

**Bảng 1: Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm ESBL-E**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhiễm khuẩn** | **Lựa chọn kháng sinh** | **Tránh dùng** |
| **Ưu tiên** | **Thay thế** |
| Viêm bàng quang không có yếu tố phức tạp\* | - Nitrofurantoin- Trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) | - Amoxicillin/clavulanat- Aminoglycosid 1 liều duy nhất- Fosfomycin uống (chỉ cho E.coli) | - Doxycyclin |
| Viêm thận bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp\* (cUTI) | - Carbapenem, ertapenem, meropenem, imipenem/cilastatin- Quinolon: ciprofloxacin, levofloxacin- Trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)**Chú ý**: Nếu khởi trị bằng carbapenem mà sau đó kháng sinh đồ vẫn nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin hoặc co-trimoxazol thì ưu tiên chuyển sang các thuốc này hơn là hoàn thành liệu trình điều trị bằng carbapenem  | - Aminoglycosid 1 lần/ngày nếu ít nguy cơ gặp độc tính trên thận**Chú ý**: Các aminoglycosid có hiệu quả như nhau nếu kháng sinh đồ còn nhạy | - Nitrofurantoin- Fosfomycin uống**Chú ý:**Tuy nhiênfosfomycin có thể điều trị thay thế trong điều trị viêm tuyến tiền liệt do E.coli sinh ESBL khi vi khuẩn không nhạy hoặc không dung nạp các thuốc ưu tiên- Doxycyclin- Cefepim |
| Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu | - Carbapenem: sau khi đạt được đáp ứng lâm sàng thích hợp, cân nhắc xuống thang bằng fluoroquinolon uống hoặc co-trimoxazol nếu kết quả kháng sinh đồ còn nhạy. | - Nitrofurantoin,fosfomycin,amoxicillin/clavulanat, doxycyclin- Cefepim- Piperacillin/tazobactam |
| *\* Nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp là nhiễm khuẩn đường tiết niệu mà có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu - sinh dục hoặc bất cứ nhiễm khuẩn tiết niệu nào ở trẻ vị thành niên hoặc nam giới* |

**Các khuyến cáo bổ sung**:

\* ***Vai trò của piperacillin/tazobactam và cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E:***

*- Với nhiễm khuẩn tiết niệu:*

+ Viêm bàng quang không có yếu tố phức tạp: Nếu đã khởi trị phác đồ kinh nghiệm là piperacillin/tazobactam hoặc cefepim mà sau đó kết quả vi sinh nhiễm ESBL-E nhưng có sự cải thiện trên lâm sàng thì không cần thay đổi kháng sinh hoặc mở rộng phổ kháng sinh.

+ Viêm thận bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp:

Khuyến cáo sử dụng carbapenem, fluoroquinolon hoặc trimethoprim/sulfamethoxazol hơn là piperacillin/tazobactam (dù những nghiên cứu hiên tại cho thấy sự không thua kém giữa piperacillin/tazobactam và carbapenem đối với viêm thận bể thận hoặc cUTI).

Tránh dùng cefepim.

*- Với nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu:*

+ Không khuyến cáo điều trị bằng piperacillin/tazobactam hoặc cefepim ngay cả khi kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn còn nhạy với các kháng sinh này.

+ Các thuốc cefoxitin và cefotetan có vai trò gì trong điều trị nhiễm trùng ESBL-E không?

Cefoxitin và cefotetan không được khuyến cáo trong điều trị nhiễm trùng ESBL-E cho đến khi có thêm dữ liệu lâm sàng và xác định được liều tối ưu.

***2.1.2. Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE)***

**Bảng 2. Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm CRE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhiễm khuẩn** | **Lựa chọn kháng sinh** | **Tránh dùng** |
| **Ưu tiên** | **Thay thế** |
| Viêm bàng quang không có yếu tố phức tạp | - Quinolon: ciprofloxacin, levofloxacin- Trimethoprim/sulfamethoxazol- Nitrofurantoin- Aminoglycosid một liều duy nhất, các aminoglycosid có hiệu quả như nhau nếu kháng sinh đồ còn nhạy- Trường hợp kháng ertapenem + nhạy với meropenem + test carbapenem không có hoặc âm tính: lựa chọn meropenem | - Ceftazidim/ avibactam- Meropenem/vaborbactam- Imipenem/cilastatin- Cefiderocol- Fosfomycin uống (chỉ cho E.coli)- Colisin (**chỉ khi không có lựa chọn nào khác**) | - Polymycin B (không nên dùng vì ít thanh thải qua thận) |
| Viêm thận bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp \*\* | - Quinolon: ciprofloxacin, levofloxacin- Trimethoprim/sulfamethoxazol(cotrimoxazol)- Kháng sinh ertapenem + nhạy với meropenem + test carbapenemase không có hoặc âm tính: meropenem- Khi kháng cả ertapenem và meropenem: ceftazidim/avibactam, meropenem/vaborbactam, - imipenem/cilastatin hoặc cefiderocol | - Aminoglycosid 1 lần/ngày nếu ít nguy cơ gặp độc tính trên thận. **Chú ý**: Các aminoglycosid có hiệu quả như nhau nếu kháng sinh đồ còn nhạy | Nitrofurantoin (không đạt nồng độ thích hợp ở nhu mô thận)- Fosfomycin uống (không đạt nồng độ thích hợp ở nhu mô thận) |
| Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu mà **test carbapenemase không có hoặc âm tính** | - Khi **kháng ertapenem + nhạy với meropenem**: Meropenem | ceftazidim/avibactam | Meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatin (không mang lại thêm lợi ích so với dùng meropenem truyền kéo dài) |
| - Khi **kháng ertapenem + kháng meropenem**, đơn trị liệu một trong các kháng sinh sau: ceftazidim/avibactam, meropenem/vaborbactam, hoặc imipenem/cilastatin***Chú ý:***- Khi nhiễm CRE trong vòng 13 tháng trước + đã điều trị tại nơi có tỷ lệ lưu hành vi khuẩn sinh carbapenemase kiểu Metallo - β - lactamase tương đối cao hoặc đã từng phân lập được vi khuẩn sinh carbapenemase kiểu Metallo - β - lactamase: Phối hợp ceftazidim/avibactam + aztreonam hoặc đơn trị liệu cefiderocol | - Cefiderocol- Tigecyclin hoặc eravacyclin trừ nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu |  |
| Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu mà **test carbapenemase dương tính**  | - Khi xác định vi khuẩn sinh men Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) hoặc carbapenemase dương tính nhưng không rõ loại: ceftazidim/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatin  | - Cefiderocol- Tigecyclin hoặc eravacyclin trừ nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu |  |
| - Khi xác định vi khuẩn sinh sinh carbapenemase kiểu Metallo - β - lactamase (NDM, VIM, IMP): Phối hợp ceftazidim/avibactam hoặc cefiderocol đơn trị | - Tigecyclin hoặc eravacyclin trừ nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu | Ceftazidim/avibactam (đơn trị), meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatin (không có hiệu quả) |
| *\* Phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn do CRE kháng ertapenem nhưng nhạy với meropenem là do vi khuẩn không sinh carbapenemase**\*\* Nhiễm khuẩn tiết niệu có yếu tố phức tạp là nhiễm khuẩn đường tiết niệu mà có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu, sinh dục hoặc bất cứ nhiễm khuẩn tiết niệu nào ở trẻ vịt hành niên hoặc nam giới**Lưu ý: Tránh dùng meropenem nếu xét nghiệm carbapenemase dương tính, ngay cả khi kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn còn nhạy với meropenem* |

 **Các khuyến cáo bổ sung:**

- Khả năng xuất hiện đề kháng của CRE với các kháng sinh β - lactam mới: Sự xuất hiện chủng kháng thuốc mới là mối lo ngại với tất cả các β - lactam mới được sử dụng để điều trị nhiễm trùng CRE, tuy nhiên tần suất xuất hiện cao nhất với ceftazidim/avibactam .

- Vai trò của polymycin trong điều trị nhiễm trùng do CRE: Nên tránh dùng polymycin B và colistin để điều trị nhiễm khuẩn do CRE. Colistin có thể cân nhắc là lựa chọn cuối cùng cho điều trị viêm bàng quang không có yếu tố phức tạp do CRE.

- Vai trò của việc phối hợp kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do CRE: Phối hợp kháng sinh (β - lactam với aminoglycosid, fluoroquinolon hoặc polymycin) không được khuyến cáo thường quy để điều trị nhiễm CRE.

***2.1.3. Pseudomonas aeruginosa kháng thuốc khó trị (DTR - P.aeruginosa)***

DTR *- P.aeruginosa* được định nghĩa là *P.aeruginosa* không nhạy cảm với tất cả các kháng sinh sau: Piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, aztreonam, meropenem, imipenem/cilastatin, ciprofloxacin và levofloxacin.

**Bảng 3. Khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh cho nhiễm DTR - P.aeruginosa**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhiễm khuẩn** | **Lựa chọn kháng sinh** | **Tránh dùng** |
| **Ưu tiên** | **Thay thế** |
| Viêm bàng quang không có yếu tố phức tạp\* | - Ceftolozan/tazobactam - Ceftazidim/avibactam, - Imipenem/cilastatin- Cefiderocol- Aminoglycosid 1 liều duy nhất | - Colisin  | - Polymycin B do chuyển thành dạng không có hoạt tính trong đường tiết niệu- Fosfomycin uống: không khuyến cáo do liên quan đến khả năng thất bại lâm sàng cao, một phần do *P.aeruginosa* có gen *fosA.* |
| Viêm thận bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp \* | - Ceftolozan/tazobactam - Ceftazidim/avibactam, - Imipenem/cilastatin- Cefiderocol | - Aminoglycosid 1 lần/ngày nếu ít nguy cơ gặp độc tính trên thận.  |  |
| Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu  | Đơn trị liệu 1 trong số:- Ceftolozan/tazobactam - Ceftazidim/avibactam, - Imipenem/cilastatin | - Cefiderocol |  |
| *\*\* Nhiễm khuẩn tiết niệu có yếu tố phức tạp là nhiễm khuẩn đường tiết niệu mà có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu, sinh dục hoặc bất cứ nhiễm khuẩn tiết niệu nào ở trẻ vịt hành niên hoặc nam giới* |

**Các khuyến cáo bổ sung:**

* Kháng sinh được ưu tiên dùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do DTR - *P.aeruginosa*

- *P.aeruginosa* nhạy cảm với các β - lactam truyền thống gồm carbapenem (ví dụ: piperacillin - tazobactam, ceftazidim, cefepim, aztreonam): ưu tiên β - lactam truyền thống đó hơn liệu pháp carbapenem.

- *P.aeruginosa* phân lập không nhạy cảm tất cảcarbapenem nhưng nhạy cảm với các β - lactam truyền thống: nên sử dụng β - lactam truyền thống đó liều cao truyền kéo dài.

- *P.aeruginosa* kháng carbapenem nhưng nhạy cảm với β - lactam truyền thống với mức độ nhiễm khuẩn trung bình - nặng hoặc kiểm soát nguồn kém: nên sử dụng β- lactam mới mà vi khuẩn còn nhạy cảm (ví dụ: ceftolozan/tazobactam, ceftazidim/avibactam, imipenem/cilastatin).

* Khả năng xuất hiện đề kháng của DTR *- P.aeruginosa* với các kháng sinh β - lactam mới: Sự xuất hiện kháng thuốc là mối quan tâm với tất cả các β - lactam mới được sử dụng để điều trị nhiễm trùng DTR *- P.aeruginosa* nhưng tần suất xuất hiện đề kháng cao nhất đối với ceftolozan/tazobactam, imipenem/avibactam).
* Vai trò của phối hợp kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do DTR *- P.aeruginosa*: Phối hợp kháng sinh không được khuyến cáo thường quy cho nhiễm DTR *- P.aeruginosa* nếu kháng sinh đồ cho thấy còn nhạy với kháng sinh ưu tiên (ceftolozan/tazobactam, ceftazidim/avibactam, imipenem/avibactam).
* Vai trò của kháng sinh đường khí dung trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp do DTR *- P.aeruginosa* : Bổ sung kháng sinh khí dung không được khuyến cáo thường quy cho nhiễm khuẩn hô hấp do DTR *- P.aeruginosa*.

**2.2. Lựa chọn liều kháng sinh**

**Bảng 4. Liều kháng sinh trong điều trị nhiễm ESBL-E, CRE và DTR *P.aeruginosa***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kháng sinh** | **Liều cho người lớn với chức năng gan, thận bình thường** | **Vi khuẩn gây bệnh hướng tới** | **Có tại Việt Nam** |
| Amikacin | Viêm bàng quang: 15 mg/kg IV một liều duy nhất | ESBL-E, CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Nhiễm khuẩn khác: liều ban đầu 20 mg/kg IV, liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học | Có |
| Amoxicillin/clavulanat | Viêm bàng quang: 875 mg (thành phần amoxicillin) PO mỗi 12 giờ. | ESBL-E | Có |
| Cefiderocol | 2 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ | CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Ceftazidim/avibactam | 2/0.5 g mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ | CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Ceftazidim/avibactam và aztreonam (truyền đồng thời) | Ceftazidim/avibactam: 2/0.5 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ + aztreonam: 2 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ. | CRE sinh men metallo - β - lactamase (NDM, VIM, IMP) | Không |
| Ceftolozan/tazobactam  | Viêm bàng quang: 1/0.5 g, mỗi 8 giờ, truyền trong 1 giờ | DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Nhiễm khuẩn khác: 2/1 g IV, mỗi 8 giờ, truyền trong 3 giờ | Có |
| Ciprofloxacin | ESBL-E: 400 mg mỗi 8 giờ hoặc 500 -750 mg PO mỗi 12 giờ | ESBL-E và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Viêm phổi, DTR - P.aeruginosa 400 mg IV mỗi 8 giờ hoặc 750 mg PO mỗi 12 giờ | Có |
| Colistin | - Liều nạp: 300 mg (~9 triệu IU) truyền trong 0.5 - 1 giờ và san 12 - 24 giờ mới dùng liều duy trì- Liều duy trì: 300-360 mg CBA (colisstin base dạng hoạt tính) (~ 9 -10.9 triệu UI) chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, mỗi lần truyền trong 0.5 - 1 giờ | Viêm bàng quang do: CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Fosfomycin  | Viêm bàng quang: 3 g PO một liều duy nhất | Viêm bàng quang do: ESBL-E  | Có |
| Gentamycin | Viêm bàng quang: 5 mg/kg IV một liều duy nhất | ESBL-E, CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Nhiễm khuẩn khác: liều đầu 7 mg /kg IV, liều tiếp theo và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên dược động học | ESBL-E, CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Imipenem/cilastatin (liều tính theo imipenem) | Viêm bàng quang (truyền tiêu chuẩn): 250/250 mg IV mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút | ESBL-E, CRE  | Có |
| Nhiễm ESBL-E (truyền tiêu chuẩn): 250/250 mg IV mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút |
| Nhiễm khuẩn khác do CRE (truyền kéo dài): 250/250 mg IV mỗi 6 giờ, truyền trong 3 giờ |
| Imipenem/cilastatin /relebactam | 0.5/0.5/0.25 g IV mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút | CRE và DTR - *P.aeruginosa*  | Có |
| Levofloxacin | 750 mg IV/PO mỗi 24 giờ | ESBL-E | Có |
| Meropenem | Viêm bàng quang (truyền tiêu chuẩn): 1 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 30 phút | ESBL-E, CRE  | Có |
| Nhiễm ESBL - E (truyền tiêu chuẩn): 1 g IV mỗi 8 giờ, truyền trong 30 phút |
| Nhiễm khuẩn khác do CRE (truyền kéo dài): 2 g IV mỗi 8 giờ, trong 3 giờ |
| Tgecylin | Liều đầu 200 mg IV, sau đó 100 mg IV mỗi 12 giờ | CRE | Có |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol | Viêm bàng quang: 160 mg (thành phần trimethoprim) IV/PO mỗi 12 giờ | ESBL-E | Có |
| Nhiễm khuẩn khác: 8-12 mg/kg/ngày (thành phần trimethoprim) IV/PO chia 8-12 giờ một lần; liều tối đa 960 mg/ngày (thành phần trimethoprim) |
| *Viết tắt: IV - đường tĩnh mạch; PO - đường uống* |

**CHUYÊN LUẬN DƯỢC LÂM SÁNG**

**SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON**

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

**1. Sử dụng PPI**

*Các PPI được chỉ định để:*

- Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD), bao gồm cả bệnh thực quản Barrett.

- Dự phòng loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAIDs.

- Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính.

- Diệt *Helicobacter pylori* (phối hợp với kháng sinh).

- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Các thuốc PPI có hiệu quả tương tự nhau khi được dùng ở liều khuyến cáo. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy không có khác biệt về hiệu quả giữa các PPI trong điều trị viêm thực quản. Sự sẵn có của 3 thuốc PPI được bảo hiểm chi trả giúp bệnh nhân có thể chuyển đổi dùng thuốc khác nếu gặp các tác dụng bất lợi với một PPI và có thêm lựa chọn về dạng bào chế, ví dụ: pantoprazol dạng viên nén nhỏ phù hợp hơn cho bệnh nhân khó nuốt.

*Đặc tính dược lý của thuốc ức chế bơm proton:*

PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, khoảng 1-1,5 giờ. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton H+/K+-ATPase ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H+ vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn; khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI.

Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày. Gần đây, một số nghiên cứu gợi ý rằng khi ngừng sử dụng PPI, cơ thể sẽ tiếp tục sản xuất gastrin với lượng cao hơn so với trước khi điều trị, gây hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng.

**2. Kê đơn PPI khi nào, như thế nào được coi là phù hợp?**

Khi bắt đầu sử dụng PPI, cần trao đổi với bệnh nhân về liệu trình điều trị dự kiến, nhằm giúp họ hiểu quá trình điều trị không kéo dài vô thời hạn, trừ khi còn có chỉ định tiếp tục dùng thuốc, cũng như giúp trao đổi lại về việc hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị dễ dàng.

Đối với đa số bệnh nhân, liều khởi đầu phù hợp là omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày (tùy thuộc chỉ định). Với một số bệnh nhân, có thể cần tăng liều lên 40 mg (dùng hàng ngày) nếu không kiểm soát được triệu chứng, nhưng liều khởi đầu omeprazol 40 mg (1 lần/ngày) hiếm khi được chỉ định trong chăm sóc sức khỏe ban đầu. Sau đó, tùy theo chỉ định, có thể giảm liều PPI, ví dụ: giảm liều omeprazol từ 20 mg xuống 10 mg (dùng hàng ngày), hoặc dùng “khi cần” nếu các triệu chứng đã được kiểm soát thích hợp.

***\* Lưu ý:***

Trước khi kê đơn PPI, cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư dạ dày, do sử dụng PPI có thể che giấu các triệu chứng của bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày tăng đáng kể sau tuổi 55 và có thể sớm hơn 10 năm ở người gốc châu Á.

*Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)*

Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định để điều trị các trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định GORD. Phác đồ điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng và khả năng xuất hiện biến chứng. PPI có thể được sử dụng để:

- Thiết lập chẩn đoán GORD thông qua điều trị theo kinh nghiệm trong vài tuần.

- Giảm nhẹ triệu chứng “khi cần” ở bệnh nhân mắc GORD mức độ nhẹ hơn.

- Giảm nhẹ triệu chứng hàng ngày ở bệnh nhân có các triệu chứng nặng hơn.

Khi điều trị bệnh nhân GORD mức độ nhẹ, cần thống nhất giữa bệnh nhân và bác sĩ rằng chế độ điều trị sẽ được đánh giá định kỳ, với mục tiêu kiểm soát các triệu chứng bằng thay đổi lối sống và phụ thuộc tối thiểu vào thuốc. Liều thấp nhất có hiệu quả của PPI nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

*Loét liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID)*

PPI được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị loét, trợt xước do sử dụng NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ *(xem bên dưới)*và thường được chỉ định điều trị chứng khó tiêu do NSAID. PPI nên được dùng hàng ngày hơn là “khi cần” để ngăn ngừa phản ứng có hại của NSAID, bởi vì loét hay xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra mà không có biểu hiện khó tiêu.

*Diệt trừ H. pylori*

Sử dụng PPI được khuyến cáo trong phác đồ bộ 3 diệt trừ *H. pylori.* Ví dụ, một liệu trình điều trị 7 ngày bao gồm:

- Omeprazol 20 mg, 2 lần/ngày; phối hợp với

- Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày; và

- Amoxicilin 1 g, 2 lần/ngày (hoặc metronidazol 400 mg, 2 lần/ngày, cho người bệnh dị ứng với penicilin).

Việc khẳng định diệt trừ *H. pylori* sau khi dùng phác đồ bộ 3 không nhất thiết phải làm đối với đa số bệnh nhân. Việc này chỉ nên được cân nhắc nếu các triệu chứng tái phát, có biến chứng loét hoặc khi người bệnh có bệnh lý mắc kèm quan trọng.

**3. Tính an toàn của PPI?**

Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến PPI tương đối thấp. Tuy nhiên, cần trao đổi các nguy cơ này với bệnh nhân và cân nhắc giám sát định kỳ đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tất cả các PPI đều có thể gây đau đầu và các biến cố bất lợi trên tiêu hóa, như buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, tiêu chảy hoặc táo bón. Các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của PPI đôi khi có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của GORD, làm cho bác sĩ điều trị tăng liều PPI đang dùng cho bệnh nhân vì cho rằng thuốc chưa đạt hiệu quả mong đợi. Ở mức độ ít gặp hơn, dùng PPI có thể gây khô miệng, phù ngoại vi, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, mệt, rối loạn cảm giác, đau khớp, đau cơ, phát ban, ngứa và viêm thận kẽ.

Chưa phát hiện mối liên quan giữa PPI và tăng tỷ lệ dị tật thai nhi trên người. Do đó, PPI được coi là an toàn trong thai kỳ. Có thể cân nhắc đến các liệu pháp khác phù hợp cho phụ nữ mang thai cần thuốc ức chế acid bao gồm antacid (calci carbonat, alginat) hoặc ranitidin trước. Nếu những thuốc này không đạt hiệu quả mong muốn thì cân nhắc sử dụng PPI.

Nên tránh dùng PPI liều cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình hoặc nặng, do giảm chuyển hóa ở gan có thể gây tích lũy thuốc.

**4. Khi nào có thể cân nhắc ngừng sử dụng PPI?**

Nhiều bệnh nhân như bệnh nhân thực quản Barrett cần sử dụng PPI kéo dài và sẽ không phù hợp nếu ngừng thuốc. Với các bệnh nhân khác, như có tiền sử viêm loét thực quản nặng, chỉ nên cân nhắc ngừng PPI sau khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể giảm liều PPI đã được kê đơn, như giảm liều omeprazol từ 20 mg (1 lần/ngày) xuống 10 mg (1 lần/ngày) hoặc chuyển sang chế độ điều trị “khi cần”.  Với bệnh nhân dùng PPI kéo dài, nên đánh giá lại sự cần thiết phải tiếp tục điều trị trong tất cả các lần tái khám.

Kỳ vọng của bệnh nhân lần đầu được kê đơn PPI đóng vai trò quan trọng trong việc bệnh nhân chấp thuận đề nghị giảm liều hoặc ngừng PPI. Chưa có bằng chứng rõ ràng về chế độ tốt nhất để giảm liều PPI, nhưng nhìn chung, nên cân nhắc giảm liều từ từ khi đã kiểm soát được các triệu chứng. Ví dụ, một bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg, dùng hàng ngày, trong 4-6 tuần để kiểm soát triệu chứng của GORD. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt và triệu chứng được cải thiện. Sau đó, giảm liều xuống còn 10 mg, dùng hàng ngày, trong 2 tuần, rồi ngừng thuốc. Bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg dùng “khi cần” nếu các triệu chứng tái phát.

**5. Các yếu tố nguy cơ tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa (như thủng, loét hay chảy máu) liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm:**

- Tuổi cao > 65 tuổi.

- Tiền sử gặp phản ứng có hại với NSAID.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa, như thuốc chống đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid.

- Tiền sử mắc bệnh tim mạch.

- Bệnh gan.

- Bệnh thận mạn tính.

- Hút thuốc

- Nghiện rượu.

Nhiều yếu tố nguy cơ trong số này cũng là các chống chỉ định sử dụng NSAID.

PPI là biện pháp dự phòng phù hợp cho bệnh nhân đang dùng NSAID dài ngày có bất cứ yếu tố nguy cơ nào kể trên. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo bất cứ triệu chứng nào trên đường tiêu hóa (như ợ nóng, đi ngoài phân đen) có thể liên quan đến loét hay trợt xước. Đồng thời, cân nhắc xét nghiệm huyết sắc tố (hemoglobin) sau 1 tháng điều trị với NSAID.

Để dự phòng loét, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong thời gian sử dụng NSAID. Để điều trị loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAID, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong 4 tuần, có thể kéo dài hơn trong trường hợp cần thiết. Pantoprazol là lựa chọn thay thế cho cả 2 phác đồ trên nếu bệnh nhân không dung nạp omeprazol. Lansoprazol không được chỉ định để dự phòng loét ở bệnh nhân đang dùng NSAID, nhưng có thể được dùng để điều trị loét.

**6. Tư vấn cho bệnh nhân khi dùng PPI**

***Nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng***

Tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy hơn 40% bệnh nhân không có triệu chứng bị khó tiêu 1 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị 4 tuần với pantoprazol. Định lượng chỉ thị huyết thanh gợi ý có sự tiết acid 1 tuần sau khi ngừng điều trị PPI nhưng sau đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

Các triệu chứng tăng tiết acid hồi ứng, như trào ngược dạ dày - thực quản, cũng là những triệu chứng để chỉ định PPI. Do vậy, có thể điều trị củng cố nếu việc điều trị ban đầu gây ra các triệu chứng yêu cầu phải tiếp tục điều trị. Nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng để bệnh nhân chuẩn bị sẵn sàng sau khi ngừng sử dụng PPI.

Các antacid và chất chống đầy hơi có thể có hiệu quả điều trị tăng tiết acid hồi ứng tốt nhất. Các thuốc này có thể được kê đơn như thuốc “giải nguy” và nếu có tái phát triệu chứng.

***Tăng nguy cơ nhiễm trùng***

Tác dụng ức chế tiết acid dịch vị của PPI làm tăng nguy cơ nhiễm trùng từ các căn nguyên ở đường tiêu hóa hay hô hấp, dù nguy cơ khá thấp. Nguy cơ cao hơn được cho là do giảm tác dụng bảo vệ dạ dày của “bức tường acid”, khiến các mầm bệnh sống có thể di chuyển lên hoặc xuống trong đường tiêu hóa và xâm lấn đường hô hấp dưới.

Nếu có thể, cân nhắc trì hoãn sử dụng PPI cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tăng, như bệnh nhân cao tuổi có người nhà bị cúm, bệnh nhân đang dùng kháng sinh. Chưa rõ việc ngừng sử dụng PPI tạm thời trong thời gian bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao có đem lại lợi ích hay không.

Một phân tích gộp gồm 12 nghiên cứu, bao gồm gần 3000 bệnh nhân cho thấy điều trị ức chế tiết acid làm tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile.*Nguy cơ này tăng 1,7 lần khi dùng PPI 1 lần/ngày và tăng 2,4 lần nếu dùng nhiều hơn 1 lần/ngày. Sáu nghiên cứu đã phát hiện nguy cơ nhiễm *Salmonella, Campylobacter* và *Shigella*tăng cao hơn 3 lần ở bệnh nhân dùng PPI.

Một nghiên cứu khác trên 360.000 người phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng PPI và tăng nguy cơ viêm phổi. Nguy cơ này cũng tăng lên khi tăng liều PPI. Tỷ lệ mắc viêm phổi ở bệnh nhân dùng PPI là 2,45 trên 100 bệnh nhân - năm và ở bệnh nhân không dùng PPI là 0,6 trên 100 bệnh nhân - năm. Một nghiên cứu khác phát hiện khả năng bệnh nhân bị viêm phổi tăng 5 lần trong tuần đầu điều trị với PPI, sau đó giảm còn 1,3 lần ở bệnh  nhân được điều trị từ 3 tháng trở lên.

***Kém hấp thu các chất dinh dưỡng***

Acid dịch vị làm tăng độ tan của các chất ở dạng muối không tan (như calci, sắt) và giúp hấp thu các vitamin liên kết với protein (như vitamin B12). Do đó, việc giảm tiết acid dịch vị có thể làm giảm hấp thu một số chất dinh dưỡng, dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh liên quan đến kém hấp thu. Tuy nhiên, mối liên quan này hiện vẫn còn đang tranh cãi. Ở đa số trường hợp, bệnh nhân có thể yên tâm rằng chế độ ăn uống cân bằng, đầy đủ, chứa các chất thiết yếu và chất khoáng (như calci, sắt, folat, magnesi) là đủ để loại trừ nguy cơ này.

***Dùng PPI kéo dài liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ gãy xương***

Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) lưu ý rằng mối liên quan giữa sử dụng PPI và nguy cơ gãy xương trong phần lớn các nghiên cứu là nhỏ và hiện chưa cần có biện pháp can thiệp quản lý nào liên quan đến nguy cơ này. Một nghiên cứu trên 15.000 trường hợp gãy xương liên quan đến loãng xương phát hiện tăng tỷ lệ gãy xương hông ở bệnh nhân sau 5 năm dùng PPI (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,62) và nguy cơ tăng thêm nếu tiếp tục điều trị trong 7 năm (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 4,55). Bệnh nhân dùng PPI nhiều hơn 7 năm cũng tăng nguy cơ gãy xương không phải xương hông (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,92).

Tăng nguy cơ loãng xương nên được cân nhắc ở phụ nữ sau mãn kinh sử dụng PPI kéo dài, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, như tiền sử gia đình có người bị loãng xương hoặc sử dụng corticoid kéo dài. Khi đó, có thể làm giảm nguy cơ này bằng cách dùng PPI ở liều thấp nhất có hiệu quả, hoặc dùng “khi cần” nếu phù hợp.

*Hạ magnesi máu nặng liên quan đến việc sử dụng PPI*: trên một số ít bệnh nhân, có thể cải thiện khi ngừng PPI. Năm 2012, Cơ quan Quản lý An toàn Thuốc và Thiết bị y tế New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo rằng hạ magnesi máu, và có thể giảm calci máu, là tác dụng bất lợi hiếm gặp của PPI. Omeprazol, ở mức liều 10-40 mg/ngày, là liều thường gặp nhất liên quan đến các thiếu hụt trên. Magnesi được biết đến có tác động ổn định nội môi của calci bằng cách giảm tiết hormon tuyến cận giáp, giảm đáp ứng của thận và xương với hormon tuyến cận giáp.

Bệnh nhân đang sử dụng PPI, có tiền sử nghiện rượu, có nguy cơ hạ magnesi máu tăng lên do tác dụng hiệp đồng của sử dụng ethanol mạn tính đến chức năng chuyển hóa. Sử dụng thuốc lợi tiểu, ciclosporin hoặc kháng sinh aminoglycosid đồng thời với PPI làm tăng nguy cơ hạ magnesi máu. Các triệu chứng của hạ magnesi máu thường không rõ ràng, có thể bao gồm chuột rút, yếu cơ, dễ bị kích thích hoặc lú lẫn.

Không khuyến cáo xét nghiệm magnesi định kỳ ở bệnh nhân dùng PPI. Trong trường hợp bệnh nhân đang sử dụng PPI kéo dài và có các triệu chứng không rõ nguyên nhân, tương tự các triệu chứng của hạ magnesi máu thì nên cân nhắc xét nghiệm magnesi máu. Tăng sử dụng đồ ăn giàu magnesi. Ví dụ các loại hạt, rau mồng tơi, lúa mì, hoặc thực phẩm bổ sung có chứa magnesi có thể giúp cải thiện nồng độ magnesi máu trong quá trình điều trị bằng PPI.

***Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến sử dụng PPI ở bệnh nhân cao tuổi***

Một số nghiên cứu cho thấy PPI làm giảm hấp thu vitamin B12 trong thức ăn. Ở bệnh nhân cao tuổi có chế độ dinh dưỡng kém, đang dùng PPI kéo dài, cần cân nhắc xét nghiệm vitamin B12 định kỳ.

***Giảm natri máu***

Liên quan đến việc sử dụng PPI gặp ở rất ít bệnh nhân và thường gặp hơn ở người cao tuổi.

***Viêm thận kẽ cấp tính liên quan đến PPI***

Tính đến tháng 6/2011, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã ghi nhận 65 trường hợp viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng PPI. Viêm thận kẽ có thể dẫn đến tổn thương thận vĩnh viễn. Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm thận kẽ bao gồm: sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ái toan, khó chịu, đau cơ, đau khớp, giảm cân, thay đổi lượng nước tiểu, đái ra máu hoặc mủ có kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp. NSAID cũng được biết đến khá rõ về nguy cơ gây độc thận, do đó, nên chú ý nghi ngờ hơn khả năng viêm thận kẽ ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID có xuất hiện các triệu chứng này. Các yếu tố nguy cơ gây viêm thận kẽ khác bao gồm kháng sinh beta lactam (penicilin, cephalosporin), sulfonamid, thuốc lợi tiểu, bệnh lý nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hoặc ung thư. Trong trường hợp nghi ngờ viêm thận kẽ, cần soi nước tiểu và kiểm tra chức năng thận. Bệnh nhân cũng nên được gửi khám chuyên khoa thận. Để chẩn đoán xác định viêm thận kẽ, bắt buộc phải sinh thiết thận.

**7. Tương tác thuốc**

*- Quan ngại về khả năng tương tác giữa omeprazol và clopidogrel không chắc chắn có ý nghĩa lâm sàng.* MARC đã đánh giá bằng chứng về tương tác giữa PPI và clopidogrel và kết luận rằng bằng chứng hiện có cho thấy PPI có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của clopidogrel *in vitro*, nhưng điều này chưa ngoại suy được có dẫn đến hậu quả bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết phải thay đổi chế độ điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng đồng thời một thuốc PPI và clopidogrel. Tuy nhiên, nếu bác sĩ đang cân nhắc kê đơn PPI và clopidogrel, thì khuyến cáo nên chọn pantoprazol do ít có tác dụng ức chế enzym CYP2C19 hơn so với omeprazol và lansoprazol.

*- PPI có thể làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của warfarin* hoặc giảm tác dụng này khi ngừng PPI. Bệnh nhân đang dùng warfarin nên được đánh giá trị số INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, hoặc ngừng PPI để đảm bảo không gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

**8. Những điểm cần lưu ý về PPI**

- Rà soát toàn bộ các bệnh nhân đang dùng PPI kéo dài và đánh giá xem có nên tiếp tục sử dụng hay có thể giảm liều PPI hay không.

- Với bệnh nhân lần đầu dùng PPI, cần trao đổi với người bệnh về thời gian điều trị dự kiến và có kế hoạch giảm liều hoặc ngừng điều trị.

- Đa số bệnh nhân trong chăm sóc sức khỏe ban đầu không cần dùng omeprazol với liều khởi đầu 40 mg/ngày (hoặc tương đương).

- Rất ít bệnh nhân cần phải dùng omeprazol với liều 40 mg, hàng ngày, kéo dài.

- Cân nhắc chế độ liều “khi cần” có phù hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng PPI hàng ngày hay không.

- Tư vấn để bệnh nhân nắm được về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Trong trường hợp đó, có thể dùng thuốc kháng acid như một thuốc “giải nguy” để làm giảm các triệu chứng.

**BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC**

**Thận trọng khi dừng sử dụng thuốc chống trầm cảm**

|  |
| --- |
| C:\Users\Admin\Desktop\image0.jpeg |

 ***Lưu ý***: Không được dừng đột ngột khi sử dụng thuốc chống trầm cảm. Nên giảm liều từ từ trước khi dừng hoàn toàn thuốc chống trầm cảm. Việc dừng thuốc chống trầm cảm có thể mất ít nhất là bốn tuần.

Phải thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi giảm hoặc dừng thuốc chống trầm cảm.

***Thuốc chống trầm cảm là gì?***

Thuốc chống trầm cảm là thuốc kê đơn cho bệnh nhân trầm cảm. Thuốc chống trầm cảm cũng được sử dụng cho các tình trạng khác như lo lắng, đau mãn tính hoặc chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế.

***Hội chứng dừng thuốc chống trầm cảm:***

- Các triệu chứng cai thuốc xảy ra ở một số bệnh nhân khi họ giảm hoặc dừng sử dụng thuốc chống trầm cảm. Đây được gọi là hội chứng cai thuốc hoặc dừng thuốc chống trầm cảm. Các triệu chứng có thể là về thể chất và/hoặc tinh thần và khác nhau đối với mỗi người.

- Nguyên nhân chính xác vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

Các triệu chứng cai thuốc chống trầm cảm và mức độ nghiêm trọng

Các triệu chứng cai thuốc có thể nhẹ và nhanh chóng biến mất. Đôi khi chúng có thể nghiêm trọng và diễn ra trong một thời gian dài, có thể tới nhiều tháng.

Các triệu chứng phổ biến nhất được liệt kê dưới đây. Nếu bạn có các triệu chứng khó chịu, hãy nói chuyện với bác sĩ càng sớm càng tốt.

- Vấn đề về dạ dày: cảm thấy mệt mỏi, nôn mửa, buồn nôn, co thắt dạ dày, đau dạ dày, tiêu chảy, không cảm thấy đói (ăn không ngon)

- Thay đổi giấc ngủ: khó ngủ (mất ngủ), mơ hoặc ác mộng, giảm nhu cầu ngủ, mệt mỏi,

- Vấn đề về hệ thần kinh: chóng mặt, choáng váng, mất khả năng phối hợp, bồn chồn và không thể ngồi yên (akathisia)

- Các vấn đề chung: mệt mỏi, các triệu chứng giống như cúm, đau đầu, cảm thấy không khỏe

- Thay đổi về tình trạng tinh thần: tâm trạng không tốt, cảm thấy không thể tận hưởng mọi thứ, lo lắng, tức giận, tâm trạng thay đổi nhanh chóng, dễ bị kích động, cáu kỉnh, khó tập trung, có ý định tự tử

- Thay đổi về cảm giác: cảm giác 'điện giật', tê liệt, cảm giác rằng mọi thứ không có thật, sương mù não, thay đổi tầm nhìn.

Nếu cảm thấy tình trạng trở về giống như trước khi bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm, hoặc có ý định tự tử, tâm trạng tồi tệ hoặc tâm trạng thay đổi nhanh chóng, hãy nói chuyện với bác sĩ hoặc các dịch vụ sức khỏe tâm thần ngay lập tức.

Đối tượng bị ảnh hưởng bởi hội chứng dừng thuốc chống trầm cảm

Không phải tất cả những người giảm hoặc dừng một thuốc chống trầm cảm sẽ trải qua các triệu chứng cai thuốc. Khoảng một phần ba đến một nửa số người dừng dùng thuốc chống trầm cảm sẽ gặp các triệu chứng cai thuốc ở một mức độ nào đó.

Việc sử dụng liều cao thuốc chống trầm cảm trong một thời gian dài dẫn đến khả năng cao mắc các triệu chứng cai thuốc. Một số thuốc chống trầm cảm có nhiều khả năng gây ra các triệu chứng cai thuốc. Nguy cơ xuất hiện triệu chứng cai thuốc với các thuốc chống trầm cảm khác nhau

Nguy cơ cao: amitriptylin, clomipramin, paroxetin, venlafaxin

Nguy cơ trung bình: citalopram, escitalopram, imipramin, nortriptylin, mirtazapin, sertralin

Nguy cơ thấp: fluoxetin

Thông tin về dừng thuốc chống trầm cảm

Nếu bạn đã sẵn sàng dừng dùng thuốc chống trầm cảm, hãy thảo luận với bác sĩ của bạn.

Cùng bác sĩ lập kế hoạch về thời điểm, cách giảm và dừng dùng thuốc chống trầm cảm.

Cần giảm dần lượng thuốc sử dụng để giảm nguy cơ mắc các triệu chứng cai thuốc. Việc giảm liều có thể mất vài tuần đến vài tháng.

Cần lưu ý phải dùng thuốc thường xuyên trong thời gian này. Điều này hạn chế sự dao động lượng thuốc trong cơ thể, giúp giảm nguy cơ mắc các triệu chứng cai thuốc.

Việc giảm liều không phải lúc nào cũng thành công. Một số người có thể cần đổi thuốc trước khi họ có thể dừng thuốc chống trầm cảm.

Cho dù giảm liều thuốc đến mức nào, các triệu chứng cai nghiện khi dừng thuốc hoàn toàn vẫn có thể xảy ra. Nếu điều này xảy ra, hãy nói chuyện với bác sĩ – người có thể tư vấn cho bạn về các bước tiếp theo.

**HƯỚNG DẪN TIÊM/TRUYỀN MỘT SỐ LOẠI KHÁNG SINH TRONG BỆNH VIỆN**

***(Trích Phụ lục 4 -Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015)***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Tên hoạt chất - nồng độ** | **Tiêm bắp** | **Tiêm tĩnh mạch** | **Truyền tĩnh mạch** | **Dung môi tương hợp** | **Chú ý** |
| **Cách pha** | **Tốc độ** | **Cách pha** | **Tốc độ** |
| 1 | Ampicillin bột pha tiêm 125mg, 250mg, 500mg, 1g, 2g | 125 mg / 1ml; 250 mg/1ml;500 mg /2ml; 1 g/4ml; 2 g/8 ml NCPT | Hòa tan 125mg, 250mg, 500mg trong 5 mL NCPT.1g/7.4ml; 2g/14.8ml NCPT hoặc NaCl 0.9% | 10-15phút | Hòa tan: 500mg/5ml NCPT, pha loãng: 100ml NaCl 0.9% | 30-60 phút [2] | Nên dùng NaCl 0.9% [1] | Dung dịch đã pha nên sử dụng ngay, có thể bảo quản ở 2-80C trong 24h [2] |
| 2 | Ampicillin sulbactam bột pha tiêm 1.5g hoặc 3g | 1.5g/3.2ml NCPT hoặc lidocaine HCl 0.5 hoặc 2% | 1.5g/3.2ml NCPT | 10-15phút | Hòa tan: 1.5g/3.2 ml NCPT, pha loãng: trong 50-100 ml dung môi tương hợp | 15-30 phút | NaCl 0.9% | Tiêm bắp: ngay trong vòng 1h sau pha, tiêm tĩnh mạch: trong vòng 8h sau pha, pha loãng ngay sau khi hòa tan |
| 3 | Amikacinống dung dịch tiêm 50-250mg/ml | \* | \* | 2-3 phút | Pha loãng dung dịch chứa 500 mg/ 100ml - 200ml dung môi tƣơng hợp | 30-60 phút | NaCl 0.9%;Ringer hoặc Ringer lactated | Bảo quản được ở 2-80C trong 24h [2] |
| 4 | Ciprofloxacin chai truyền pha sẵn 2mg/ml hoặc ống dung dịch 10mg/ml | x | x | x | Pha loãng trong dung môi tương hợp đến 1mg-2mg/ml | ≥ 60 phút | Glu 5%, NaCl0.9%, Ringer's,Hartmann's [2] | Dùng ngay sau khi mở, nếu dùng không hết phải bỏ đi |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Tên hoạt chất - nồng độ** | **Tiêm bắp** | **Tiêm tĩnh mạch** | **Truyền tĩnh mạch** | **Dung môi tương hợp** | **Chú ý** |
| **Cách pha** | **Tốc độ** | **Cách pha** | **Tốc độ** |
| 5 | Ceftriaxone bột pha tiêm 250mg, 500mg, 1g, 2g | \*Pha mỗi 250mg với 1ml lidocaine\*Liều >1g nênđược tiêm ở 2 vị trí khác nhau [2] | Hòa tan 1g trong 10ml NCPT [2] | 2-4 phút[2] | Hòa tan: 1g trong 10ml NCPTPha loãng: 50-100 ml dung môi tương hợp [2] | 15-30 phút [1]≥ 30 phút [2] | Glu 5%, NaCl0.9%, NaCl-Glu, Ringer's, Hartmann's [2] | Sử dụng ngay sau khi mở hoặc pha loãng, có thể bảo quản ở 2-80C trong 24h [2] |
| 6 | Ceftazidime bột pha tiêm 500mg, 1g, 2g | Hòa tan mỗi 500mg/ 1.5ml NCPT, nước kìm khuẩn hoặc lidocain 1% | Hòa tan mỗi 500mg/5ml NCPT | 3-5 phút | Hòa tan: 1g/10ml NCPTpha loãng: đến 10mg/ml | 15-30 phút | Glu 5%, NaCl0.9%, Ringer lactate | Khi hòa tan, sẽ tạo thành CO2, cần chờ 1-2 phút để loại hết CO2 trước khi sử dụng, sử dụng ngay sau khi pha, có thể bảo quản ở 2-80C trong 24h |
| 7 | Cefotaxime bột pha tiêm 500mg, 1g, 2g | \*Pha 500mg/2ml, 1g/3ml, 2g/5ml NCPT\*Liều trên 2g nên được tiêm ở 2 vị trí khác nhau | 10ml NCPT | 3-5 phút | Hòa tan: 4ml NCPT pha loãng: 50-100ml Glu 5% hoặc NaCl 0.9% [2] | 20-60 phút [2] | Glu 5%, NaCl0.9% | Sử dụng ngay sau khi mở hoặc pha loãng, có thể bảo quản ở 2-80C trong 24h [2] |
| 8 | Cefazolin bột pha tiêm 500mg, 1g | 500mg/2ml NCPT hoặc NaCl 0.9%;1g/2.5ml NCPT | 5ml NCPT | 3-5 phút | Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong 50- 100 ml dung môi tương hợp | Truyền liên tục | Glu 5%, NaCl0.9%, Ringer lactate | Dung dịch sau khi pha bảo quản được ở nhiệt độ phòng trong 24h hoặc bảo quản lạnh trong 10 ngày |
| 9 | Fosfomycin bột pha tiêm 1g | 10ml NCPT | x | x | Pha loãng dung dịch hoàn nguyên với ít nhất 250ml dung môi tương hợp |  | NaCl 0.9%,Ringer lactate, G5% |  |
| **TT** | **Tên hoạt chất - nồng độ** | **Tiêm bắp** | **Tiêm tĩnh mạch** | **Truyền tĩnh mạch** | **Dung môi tương hợp** | **Chú ý** |
| **Cách pha** | **Tốc độ** | **Cách pha** | **Tốc độ** |
| 10 | Gentamicin ống dung dịch tiêm 40mg/ml | Liều ≥4ml nên tiêm ở các vị trí khác nhau | \* | 3-5 phút[2] | Pha loãng: 50-200ml NaCl 0.9% hoặc Glu 5% | 0.5-2h | NaCl 0.9%,Gluc 5%, Gluc- NaCl, Hartmann’s [2] | Dùng ngay sau khi pha, có thể bảo quản ở 2-80C trong 24h; dung dịch sau pha loãng ổn định trong 24h ở nhiệt độ phòng (250C) |
| 11 | Imipenem- cilastatin bột pha tiêmchứa 250mg- 500mg mỗi hoạt chất | 500mg/2ml Lidocain 1% | x | x | Hòa tan: 10ml NaCl 0.9%pha loãng: 100ml NaCl 0.9% | 250-500mg:20-30 phút[2] | NaCl 0.9%, Glu5%, NaCl- Glu, Ringer, lactate | Không đun nóng để hòa tan, chế phẩm tiêm bắp: dùng ngay trong vòng 1h sau khi pha, dung dịch truyền: bảo quản được ở điều kiện thường trong 4h, ở điều kiện 40C trong 24h |
| 12 | Levofloxacin dịch truyền pha sẵn 5mg/ml ống dung dịch 25mg/ml | x | x | x | Dịch truyền pha sẵnPha loãng với dung môi thích hợp đến 5mg/ml | ≥ 60 phút cho liều 500mg;≥90 phút cho liều 750mg | NaCl 0.9%, Glu5% | Dùng ngay sau khi mở, nếu không dùng hết phải bỏ phần còn lại đi; Dung dịch sau pha loãng ở 5mg/ml ổn định trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ≤ 250C hoặc 14 ngày ở 50C |
| 13 | Metronidazole dịch truyền pha sẵn 5mg/ml | x | x | x | Không cần pha loãng | ≥ 60 phút, hoặc truyền tĩnh mạch liên tục | NaCl 0.9%, Glu5%, NaCl- Glu[2] | Không bảo quản lạnh để tránh kết tinh, dùng ngay sau khi mở, nếu không dùng hết phải bỏ đi |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TT** | **Tên hoạt chất nồng độ** | **Tiêm bắp** | **Tiêm tĩnh mạch** | **Truyền tĩnh mạch** | **Dung môi tương hợp** | **Chú ý** |
| **Cách pha** | **Tốc độ** | **Cách pha** | **Tốc độ** |
| 14 | Oxacillinbột pha tiêm 1g, 2g | 1g/5.7ml và 2g/11.5ml NCPT hoặc NaCl 0.45%-0.9% | Pha mỗi 1g trong 10ml NCPT hoặc NaCl 0.45%-0.9% | ≥10 phút | Pha loãng trong dung môi tương hợp đến 0.5-40 mg/ml |  | NaCl 0.9%, Glu5% | Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 3 ngày ở điều kiện thường và 1 tuần trong tủ lạnh |
| 15 | Piperacillinbột pha tiêm 2g, 3g, 4g | Pha đến nồng độ 1g/2.5ml bằng NCPT, NaCl 0.9%, Glu5%-NaCl 0.9%,Lidocain HCl 0.5-1% | 1g/5ml NCPT, NaCl 0.9%,nước kìm khuẩn, Glu 5%, Glu5%-NaCl 0.9% | 3-5 phút | Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong ít nhất 50ml dung môi tương hợp | 20-30 phút | Glu 5% | Không tiêm bắp hơn 2g piperacillin ở cùng 1 vị trí |
| 16 | Piperacillin - tazobactam Bột pha tiêm 2.5g hoặc 4.5g | x | 2.5g/10ml, 4.5g/20ml NCPT hoặc NaCl 0.9%[2] | 3-5 phút[2] | Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong ít nhất 50ml dung môi tương hợp | ≥ 30 phút | Glu 5%, NaCl0.9%, Ringer lactate | Quá trình hòa tan có thể mất đến 10 phút, dung dịch hoàn nguyên nên được bỏ đi sau 24h ở nhiệt độ phòng và sau 48h ở 20-80C |
| 17 | Vancomycin bột pha tiêm 500mg, 1g | x | x | x | Truyền ngắt quãng: hòa tan: mỗi 500mg/10ml NCPT, pha loãng: mỗi 500mg trong 100ml NaCl 0.9% hoặc Glu 5% Truyền liên tục: pha thuốc với nồng độ 2,5- 5 mg/ml trong NaCl 0.9% hoặc Glu 5% | Truyền ngắt quãng: ≥ 60 phút Truyền liên tục: 24h | Glu 5% [2];NaCl 0.9% | Sử dụng ngay sau khi pha, có thể bảo quản ở 2- 80C trong 24h [2] |
| **TT** | **Tên hoạt chất - nồng độ** | **Tiêm bắp** | **Tiêm tĩnh mạch** | **Truyền tĩnh mạch** | **Dung môi tương hợp** | **Chú ý** |
| **Cách pha** | **Tốc độ** | **Cách pha** | **Tốc độ** |
| 18 | Moxifloxacin 400mg/250ml | **x** | **x** | **x** | Không cần pha loãng | Truyền trên 60 phút | Glu 5% |  |
| 19 | Colistin, lọ 150 mg | Hòa tan bằng 2 ml NCPT | Hòa tan bằng 2 ml NCPT | 3-5 phút | Hoàn nguyên bằng 2 ml NCPT sau đó pha loãng trong 50 ml dung môi tương hợp | Truyền tĩnh mạch liên tục sau khi tiêm tĩnh mạch 1- 2h (1/2 liều: tiêm tĩnh mạch, còn 1/2 liều: truyềntĩnh mạch liên tục | NS, D5NS, D5W, LR [4] | Dung dịch sau hoàn nguyên nên bảo quản trong tủ lạnh và cần đƣợc sử dụng trong 24 giờ; hoặc 8 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (250C) |
| 20 | Cefoperazone | Tiêm bắp sâu [3] | x | x |  | Truyền tĩnh mạch gián đoạn khoảng 15-30 phút, hoặc liên tục [3] | NaCl 0,9%, Glu5%, Ringer lactate | Khi nồng độ hòa tan vượt quá 333mg/ml, cần lắc mạnh và lâu. Dung dịch đã pha ổn định trong 24h ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh [3] |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tài liệu tham khảo:**[1] Handbook on injectable drugs;[2] Injectable drugs guide[3] Dược thư quốc gia[4] Micromedex | **Chú thích:**X đường dùng không khuyến cáo sử dụng\* dùng trực tiếp |