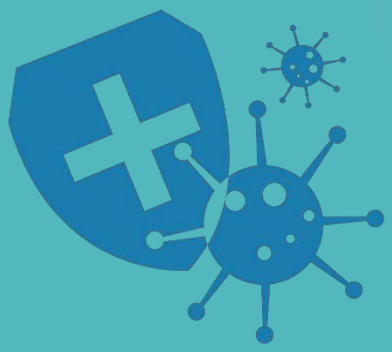
BỆNH VIỆN PHỔI HÀ TĨNH
KHOA DƯỢC - ĐƠN VỊ DƯỢC LÂM SÀNG
1

Bản tin
Thông tin thuốc & Dược lâm sàng



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

ĐIỂM TIN

- FDA: Tránh sử dụng NSAIDs ở phụ nữ có thai từ 20 tuần tuổi bởi khả năng gây thiếu ối
- BYT: Cập nhật tính an toàn của các kháng sinh nhóm Quinolon
- Cập nhật Hướng dẫn điều trị COVID- 19

QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

- Hiệu chỉnh liều kháng sinh trên bệnh nhân người lớn suy thận nặng
- Cập nhật quyết định 5631/QĐ-BYT
- Danh mục thuốc LASA (cập nhật tháng 1/2022)

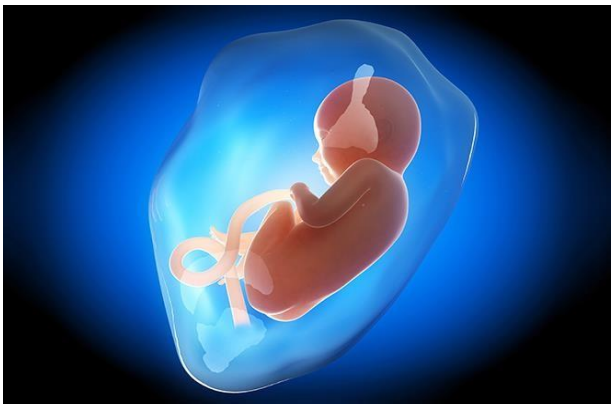
AN TOÀN DÙNG THUỐC

- Tổng quan về vacxin phòng Covid -19
- Kháng sinh trong điều trị Ung thư
- Phòng tránh phơi nhiễm thuốc độc hại tại Cơ sở y tế.

Chỉ đạo sản xuất: BSCK1 Trương Hồng Lĩnh – Giám đốc bệnh viện
Ban biên tập : Dược lâm sàng – Thông tin thuốc – Khoa dược
Đơn vị xuất bản: Bệnh viện Phổi Hà Tĩnh
Địa chỉ: Bắc Quý – Thạch Quý – Thành phố Hà Tĩnh – Hà Tĩnh
Điện thoại: 02393 628 0577

ĐIỂM TIN

FDA KHUYẾN CÁO TRÁNH SỬ DỤNG NSAIDs Ở PHỤ NỮ CÓ THAI TỪ 20 TUẦN TUỔI BỞI KHẢ NĂNG GÂY THIỂU ỐI



FDA cảnh báo việc sử dụng NSAIDs ở phụ nữ có thai ≥ 20 tuần tuổi có thể gây ra tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng trên thai nhi, lượng nước ối thấp và một số tác động khác. Ở giai đoạn tuần thứ 20 thai kì, thận ở thai nhi sản sinh phần lớn lượng nước ối. Nước ối được xem như lớp màng đệm bảo vệ và hỗ trợ cho sự phát triển của phổi, hệ thống tiêu hóa và cơ ở thai nhi.

Qua xem xét các dữ liệu y văn và các case báo cáo, cho thấy việc dùng NSAIDs trong thai kỳ có liên quan đến tình trạng thiểu ối và ảnh hưởng lên thận ở thai nhi. Tất cả 35 case báo cáo FDA năm 2017 về tình trạng thiểu ối và ảnh hưởng chức năng thận thai nhi đều diễn tiến nặng. Có 2 trẻ sơ sinh tử vong vì suy thận liên quan đến tình trạng thiểu ối ở mẹ dùng NSAIDs trong thai kỳ. Tình trạng thiểu ối bắt đầu ở giai đoạn sớm tuần thứ 20; trong số 11 case thiểu ối được phát hiện, lượng dịch ối trở lại bình thường sau khi ngừng dùng NSAIDs. Thông tin từ các case này có sự tương đồng với các ghi chép trong y văn; trong các tài liệu đã được công bố, lượng nước ối thấp được tìm thấy khi dùng NSAIDs từ 48 giờ đến nhiều tuần; trong hầu hết các case, nước ối trở về bình thường sau 3 - 6 ngày ngừng dùng NSAIDs và tái xuất hiện khi bắt đầu dùng lại loại NSAIDs đó.

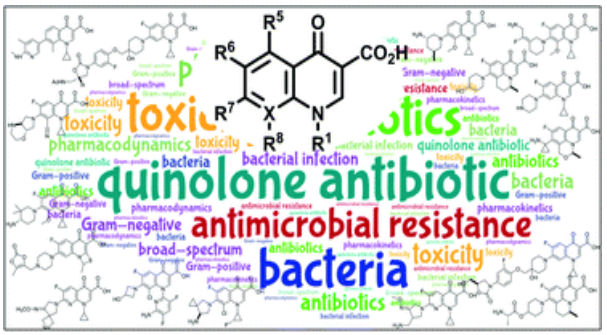
Về việc kê đơn NSAIDs, FDA đang yêu cầu thay đổi thông tin kê đơn nhằm mô tả nguy cơ trên thận ở thai nhi và tác động gây lượng nước ối thấp. Đồng thời, FDA khuyến cáo tránh sử dụng NSAIDs ở phụ nữ có thai ≥ 20 tuần tuổi thay vì 30 tuần tuổi như trong thông tin kê đơn của thuốc. Ở giai đoạn 30 tuần tuổi, NSAIDs có thể gây ra vấn đề trên tim mạch. FDA cũng khuyến cáo các chuyên gia y tế nên hạn chế kê đơn NSAIDs trong giai đoạn tuần thứ 20 – 30 của thai kỳ và tránh kê đơn thuốc sau tuần thứ 30 của thai kỳ. Nếu việc điều trị bằng NSAIDs là cần thiết, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể. Cân nhắc việc siêu âm theo dõi lượng dịch ối nếu dùng NSAIDs kéo dài hơn 48 giờ và ngừng dùng NSAIDs nếu xuất hiện tình trạng thiểu ối.

FDA cũng sẽ cập nhật nhãn thuốc của các NSAIDs không kê đơn dùng ở người lớn nhằm mục đích cảnh báo tránh sử dụng NSAIDs trong 3 tháng cuối thai kỳ, khuyến cáo phụ nữ mang thai và cho con bú nên hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc trong giai đoạn này; ngoại trừ aspirin liều thấp 81mg có thể dùng ở bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ dưới sự hướng dẫn của cán bộ y tế.

FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic).

BỘ Y TẾ: CẬP NHẬT TÍNH AN TOÀN CỦA CÁC KHÁNG SINH NHÓM QUINOLON

1. *Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng lên sức khỏe tâm thần*



Ngày 10/07/2018, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (US.FDA) thông báo cần tăng cường các cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng bất lợi lên sức khỏe tâm thần trong thông tin kê đơn của các kháng sinh nhóm fluoroquinolon tác dụng toàn thân sử dụng theo đường uống hoặc tiêm truyền. Nồng độ đường huyết thấp là nguyên nhân dẫn đến một số vấn đề nghiêm trọng, bao gồm cả hôn mê, đặc biệt ở người cao tuổi và bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc hoặc insulin. US.FDA yêu cầu thông tin về các tác dụng bất lợi trên cần được thể hiện nội bật hơn trên nhãn thuốc và nội dung cần nhất quán giữa các thuốc trong nhóm. Quyết định này được đưa ra sau một cuộc rà soát gần đây của US.FDA cho thấy có một loạt báo cáo về hạ đường huyết đe dọa tính mạng, trong đó, một số trường hợp có thêm cả tác dụng bất lợi trên tâm thần khi sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon. Trên thế giới, nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng sức khỏe tâm thần cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) cảnh báo.

2. *Nguy cơ tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục*

Ngày 15/11/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) thông báo kết thúc cuộc rà soát về tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục liên quan đến việc sử dụng kháng sinh quinolon và fluoroquinolon tác dụng toàn thân theo đường uống, tiêm truyền hoặc dạng hít. EMA kết luận ngừng giấy phép lưu hành các kháng sinh quinolon bao gồm cinoxacin, flumequin, acid nalidixic và acid pipemidic do các kháng sinh này chỉ được phê duyệt chỉ định điều trị một số ít loại nhiễm khuẩn mà hiện không còn sử dụng. Với các kháng sinh fluoroquinolon, EMA khẳng định việc sử dụng cũng nên được giới hạn. Theo đó, không sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong các trường hợp:

- Điều trị nhiễm khuẩn có thể cải thiện mà không cần điều trị hoặc các nhiễm khuẩn không nghiêm trọng;
- Điều trị các nhiễm trùng không do vi khuẩn như viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mạn tính);
- Dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát;
- Điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình nặng trừ khi các kháng sinh được khuyến cáo phổ biến khác không sử dụng được.

Đặc biệt lưu ý tránh sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở bệnh nhân có tiền sử gặp tác dụng bất lợi nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng kháng sinh này ở người cao tuổi, bệnh nhân có bệnh thận, bệnh nhân đã ghép tạng hoặc người được điều trị bằng corticosteroid do các bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tổn thương gân. Khuyến cáo của Hội đồng Thuốc sử dụng cho người của EMA (CHMP) đã được gửi đến Ủy ban Châu Âu và Ủy ban Châu Âu đã có quyết định pháp lý cuối cùng áp dụng trên toàn Châu Âu vào tháng 3/2019.

Trước đó, để giảm thiểu nguy cơ xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật liên quan đến gân, cơ, xương và thần kinh trung ương do sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, US.FDA đã thông báo giới hạn sử dụng các thuốc này trong điều trị viêm xoang, viêm phế quản và nhiễm khuẩn đường niệu không phức tạp. Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược cũng đã có Công văn số 5748/QLD-ĐK ngày 27/4/2016 yêu cầu cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa kháng sinh fluoroquinolon theo khuyến cáo của US.FDA.

3. Nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ

Ngày 20/12/2018, US.FDA cảnh báo tăng nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ ở bệnh nhân điều trị bằng kháng sinh fluoroquinolon tác dụng toàn thân sử dụng theo đường uống hoặc tiêm truyền. US.FDA đã rà soát các báo cáo biến cố bất lợi và 4 nghiên cứu quan sát được công bố chỉ ra nguy cơ phình động mạch chủ và tách thành động mạch chủ tăng liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon.

Nguy cơ nền biến cố phình động mạch chủ được ước tính dao động từ 9 biến cố/100.000 người/năm trong quần thể chung và đến 300 biến cố/100.000 người/năm ở quần thể có nguy cơ cao nhất. Động mạch chủ bị rách hay còn gọi là tách thành động mạch chủ, hoặc đứt phình động mạch chủ có thể dẫn tới xuất huyết nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Do nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nguy cơ đứt và rách thành động mạch chủ tăng trên 2 lần ở những người sử dụng fluoroquinolon, US.FDA xác định vấn đề này cần cảnh báo cho cán bộ y tế và bệnh nhân. Theo đó, không nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở bệnh nhân có nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi trên trừ khi không có biện pháp điều trị thay thế.

Các bệnh nhân có nguy cơ cao gặp biến cố này bao gồm: tắc nghẽn hoặc phình động mạch chủ hoặc các mạch máu khác, tăng huyết áp, các rối loạn gen liên quan đến thay đổi mạch máu và người cao tuổi. US.FDA yêu cầu bổ sung cảnh báo về nguy cơ trên vào thông tin sản phẩm và hướng dẫn cho bệnh nhân của tất cả các kháng sinh fluoroquinolon tác dụng toàn thân. Trên thế giới, nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) và Singapore (HSA) cảnh báo.

Công văn số 5785/QLD-ĐK ngày 24/05/21 của Cục Quản lý Dược về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm quinolon, fluoroquinolon.

Cập nhật tính an toàn của các kháng sinh nhóm Quinolon

Theo Công văn số 5785/QLD-ĐK của Cục Quản lý Dược ngày 24/05/21

Quinolones

Thế hệ		Kháng sinh
Quinolon	1	Acid nalidixic
Fluoroquinolon	2-4	-floxacin (Ciprofloxacin, Levefloxacin,..)

Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng bất lợi lên sức khỏe tâm thần

- Khi dùng Fluoroquinolon đường uống hoặc tiêm truyền.
- **Thận trọng** ở người cao tuổi, bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc hoặc insulin.

Nguy cơ tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục

- **Không kê đơn** với nhiễm trùng: không nghiêm trọng; không do vi khuẩn; có thể điều trị bằng kháng sinh được khuyến cáo phổ biến khác; nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát; dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch.
- **Tránh sử dụng** ở bệnh nhân có tiền sử gặp ADR nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon.
- **Thận trọng** ở người cao tuổi, bệnh thận, bệnh nhân ghép tạng hoặc đang điều trị bằng corticosteroid.
- **Giới hạn sử dụng** điều trị viêm xoang, viêm phế quản, nhiễm khuẩn đường niệu không phức tạp.

Nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ

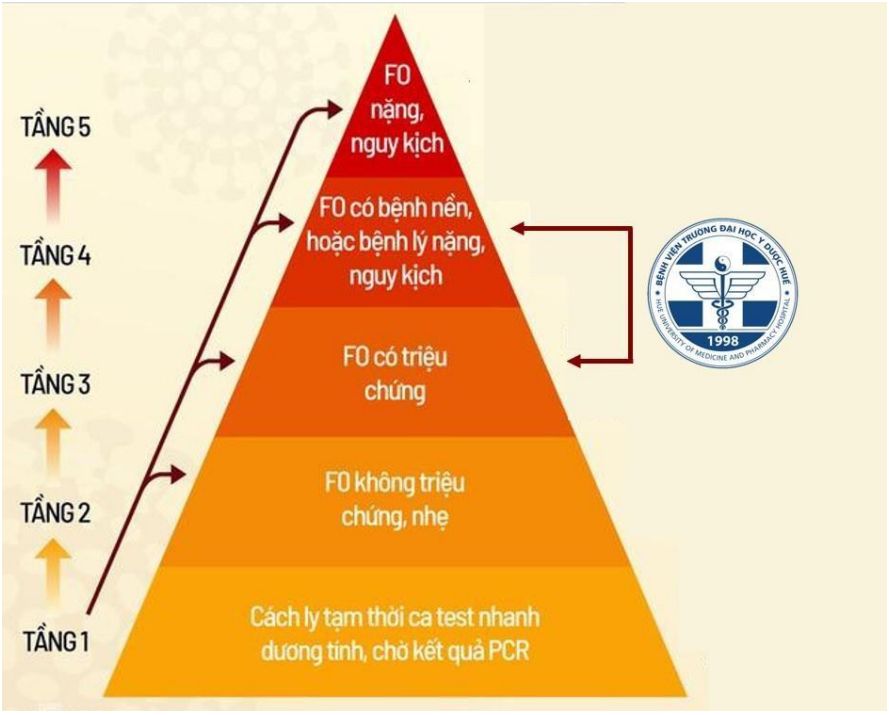
- Khi dùng Fluoroquinolon đường uống hoặc tiêm truyền.
- **Không nên sử dụng** trên bệnh nhân: tắc nghẽn, phình động mạch chủ hoặc các mạch máu khác, tăng huyết áp, các rối loạn gen liên quan đến thay đổi mạch máu, người cao tuổi.

BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC HUẾ
Khoa Dược - Đơn vị Thông tin thuốc & Dược lâm sàng

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ COVID-19

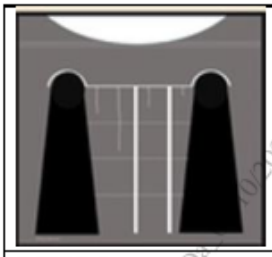
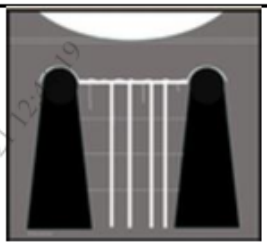
Nhằm bảo đảm phòng chống COVID-19 kịp thời, hiệu quả trong bối cảnh dịch bệnh trong cộng đồng đang diễn biến phức tạp, đặc biệt tránh lây nhiễm chéo, Bệnh viện Phổi Hà Tĩnh nói chung và Khoa Dược nói riêng đã chủ động tổ chức thực hiện tốt các quyết định của Bộ Y tế về "Bộ Tiêu chí bệnh viện an toàn phòng chống COVID-19 và các dịch bệnh viêm đường hô hấp cấp". Cụ thể, Bệnh viện đã khẩn trương rà soát, bổ sung, hoàn thiện kế hoạch nhằm đáp ứng với tình hình dịch theo phương châm "4 tại chỗ", trong đó có phương án mở rộng cơ sở điều trị, chuẩn bị sẵn sàng về: nhân lực, phương tiện phòng hộ, trang thiết bị, vật tư tiêu hao, thuốc thiết yếu.

Để thực hiện tốt công tác khám chữa bệnh trong bối cảnh dịch COVID-19 đang diễn biến phức tạp cũng như giảm thiểu áp lực cho hệ thống y tế, cần tuân thủ lưu đồ theo dõi và xử trí người bệnh mắc COVID-19 theo Quyết định số 4689/QĐ-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-COV-2); đồng thời thực hiện tốt việc phân tầng bệnh nhân điều trị COVID-19 và chuẩn bị sẵn sàng các thuốc thiết yếu theo Quyết định số 2626/QĐ-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Danh mục nhu cầu trang thiết bị, vật tư tiêu hao và thuốc thiết yếu của các khu vực điều trị người bệnh COVID-19.



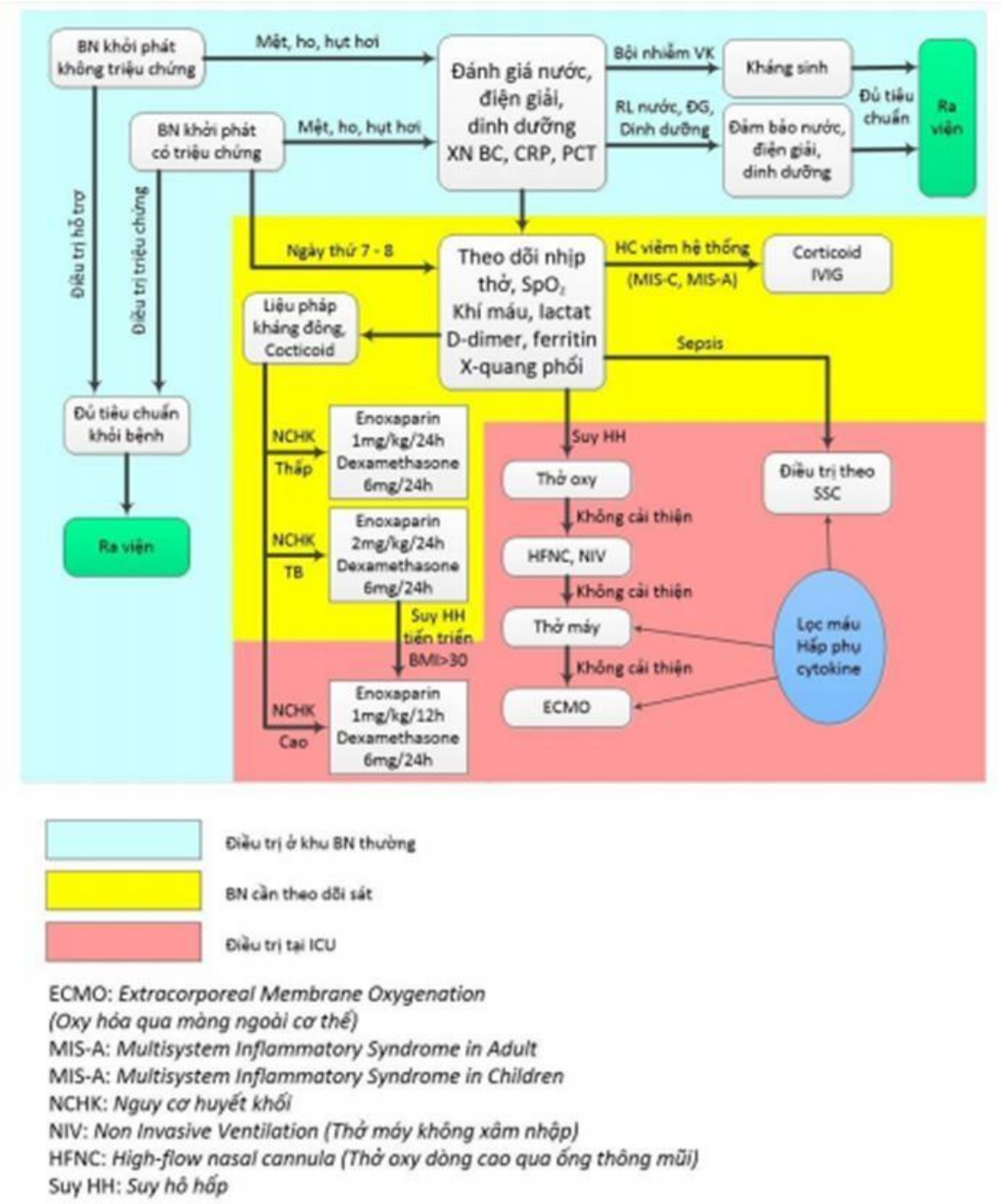
Hình 1: *Phân tầng bệnh nhân điều trị COVID-19*

Bảng 1. Thang điểm siêu âm phổi (Lung Ultrasound Scoring- LUSS)

			
LUSS 0	**LUSS 1**	**LUSS 2**	**LUSS 3**
Đường màng phổi bình thường, các đường A vẫn còn bảo tồn, 1-2 đường B	Đường màng phổi dày và không đều, > 2 đường B nhưng rời rạc, các đường A bị gián đoạn	Nhiều đường B tụm lại tạo hình ảnh "phổi trắng"; các đường A bị gián, đông đặc dưới màng phổi (<1cm)	Hình ảnh vùng đặc phổi diện mở rộng hơn (>1cm) có thể kèm hình cây phế quản khí, và tăng sinh mạch máu trong vùng tổn thương

CLUE protocol

Phân loại	Tổng điểm LUSS trên 12 vùng	Quyết định cung cấp liệu pháp oxy của bác sỹ lâm sàng	Điều phối	
Bình thường	0	Không	Ở nhà	
		Có	Cân nhắc nguyên nhât khác và có thay đổi phù hợp	
Nhẹ	1-5	Không	Ở nhà + theo dõi sát	
		Có	Ở nhà, theo dõi SPO2, có thể dùng oxy và cân nhắc nhập viện	Liên quan đên bác sỹ hô hấp/ bác sỹ hồi sức tích cực
Trung bình	>5-15	Không		
		Có	Nhập viện/ cân nhắc điều trị ở ICU	
Nặng	>15	Không	Nhập viện	
		Có	Điều trị ở ICU	



ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
(Oxy hóa qua màng ngoài cơ thể)
MIS-A: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult*
MIS-A: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*
NCHK: *Nguy cơ huyết khối*
NIV: *Non Invasive Ventilation (Thở máy không xâm nhập)*
HFNC: *High-flow nasal cannula (Thở oxy dòng cao qua ống thông mũi)*
Suy HH: *Suy hô hấp*

Hình 2: *Lưu đồ theo dõi và xử trí người bệnh mắc COVID-19*

Tổng hợp nguyên tắc điều trị

Bảng 2. Tổng hợp nguyên tắc điều trị bệnh nhân COVID-19

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
		- SpO_2 > 96% - Nhịp thở < 20 lần/phút	- SpO_2 94-96% - Nhịp thở 20-25 lần/phút - Tổn thương trên XQ < 50% - Hoặc bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có bệnh lý nền, coi như mức độ trung bình.	- SpO_2 < 94% - Nhịp thở > 25 lần/phút - Tổn thương trên XQ > 50%	- Bệnh nhân suy hô cần đặt nội khí quản thông khí xâm nhập hoặc - Bệnh nhân có sốc hoặc - Bệnh nhân có suy đa tạng
Favipiravir	Có[1]	Có[1]	Có[1]	Không	Không
Remdesivir	Không	Không	Có[2]	Có	Không
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	Có[3]	Có[3]	Có[3]	Không	Không
Bamlanivimab + Etesevimab	Không	Có	Có	Không	Không
Sotrovimab	Không	Có	Có	Không	Không

[1] Có sự theo dõi của nhân viên y tế

[2] Xem chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý tại Bảng 5 mục remdesivir

[3] Xem chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý tại Bảng 6 mục casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
Corticoid	Không	Không	Có[1]	Có[2]	Có[3]
Tocillizumab	Không	Không	Xem xét[4]	Có[4]	Không
Thuốc chống đông	Không	Dự phòng nếu có nguy cơ: - Béo phì - Bệnh lý nền	Liều dự phòng tăng cường	Điều trị	- Dự phòng nếu kèm theo giảm đông - Điều trị nếu không có giảm đông
Xử trí hô hấp	Không	Xét thở oxy kính nếu có bệnh lý nền: suy tim...	Oxy kính, mặt nạ giản đơn	HFNC/NIV Hoặc thở mặt nạ có túi	Thở máy xâm nhập
Kháng sinh	Không	Không	Cân nhắc	Có	Có
Lọc máu	Không	Không	Không	Loại bỏ cytokin x 3 -5 ngày	Liên quan AKI, ECMO, hoặc suy đa tạng
ECMO	Không	Không	Không	Chưa	Khi có chỉ định
Chống sốc	-	-	-	-	Có
Điều trị bệnh nền	Nếu có	Nếu có	Nếu có	Nếu có	Nếu có
Dinh dưỡng	Có	Có	Có	Có	Có
Vật lý trị liệu	Có	Có	Có	Có	Có
Tâm lý liệu pháp	Có	Có	Có	Có	Có
Ghi chú: Bệnh nhân nhiễm COVID-19 không triệu chứng hoặc mức độ nhẹ có thể điều trị tại nhà hoặc các cơ sở thu dung điều trị COVID-19 tuỳ theo tình hình dịch tại từng địa phương.					

[1] Dexamethason 6-12mg hoặc methylpresnisolon 32mg/ngày x 7-10 ngày

[2] Dexamethason (6-12mg) hoặc methylprednisolon 1-2mg/kg x 5 ngày sau giảm ½ liều x 5 ngày

[3] Dexamethason (12-20mg) hoặc methylprednisolon 2-3mg/kg x 5 ngày sau giảm ½ liều x 5 ngày

[4] Xem Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý tại Bảng 7 mục tocillizumab

Điều trị nguyên nhân

1. Thuốc kháng vi rút

**** Nguyên tắc:***

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh (ví dụ: thuốc remdesivir, favipiravir,...).

Bảng 3. Các thuốc kháng vi rút trong điều trị COVID-19

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Remdesivir	- Bệnh nhân nội trú khởi phát bệnh chưa quá 10 ngày có suy hô hấp phải thở oxy, thở oxy lưu lượng dòng cao (HFNC), hoặc thở máy không xâm nhập - Nên phối hợp với corticoid (ưu tiên dexamethason). - Ưu tiên sử dụng thuốc cho nhóm nguy cơ cao: người bệnh trên 65 tuổi, người có bệnh nền, người bệnh béo phì (BMI > 25). - Không nên bắt đầu sử dụng cho người bệnh COVID-19 cần thở máy xâm nhập, chạy ECMO. Với các trường hợp đã được điều trị bằng remdesivir trước khi thở máy xâm nhập hoặc ECMO thì có thể tiếp tục dùng remdesivir cho đủ liệu trình.	- Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong công thức thuốc. - Suy giảm chức năng thận (mức lọc cầu thận ước tính eGFR < 30mL/phút). - Tăng enzym ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường.	+ Người ≥ 12 tuổi và cân nặng > 40kg: Ngày đầu 200mg, những ngày sau 100mg/ngày, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 - 120 phút. + Người < 12 tuổi hoặc cân nặng 3,5 kg - 40 kg (EUA): Ngày đầu 5 mg/kg, các ngày sau 2,5 mg/kg, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 - 120 phút. + Thời gian điều trị: 5 ngày.	- Không dùng remdesivir đơn độc, cần phối hợp thêm với corticoid. - PNCT và nuôi con bằng sữa mẹ: Chưa có dữ liệu đầy đủ. Không khuyến cáo trừ trường hợp lợi ích vượt trội so với nguy cơ. - Không nên sử dụng remdesivir cho phụ nữ có thai trong trường hợp cho chỉ định khác.
Favipiravir 200mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	- PNCT, phụ nữ đang có kế hoạch có thai. < 18 tuổi - Suy gan nặng, suy thận nặng - Phụ nữ cho con	- Liều dùng: ngày đầu uống 1600mg/lần x 2 lần/ngày, các ngày sau uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày	- Chú ý ít nhất 2 ngày đầu dùng thuốc do có thể gây rối loạn tâm thần - Tiền sử gout vì có thể làm tăng

		bú	- Thời gian điều trị: 7-14 ngày	acid uric và làm nặng thêm bệnh
Molnupiravir 400mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	- PNCT 3 tháng đầu, phụ nữ đang có kế hoạch có thai.	Liều dùng theo thuyết minh đề cương thử nghiệm lâm sàng đã được phê duyệt	

2. Kháng thể kháng vi rút

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh (ví dụ: thuốc casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg, bamlanivimab + etesevimab,...).

Bảng 4. Các thuốc kháng thể kháng vi rút trong điều trị COVID-19

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	- Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	Người dưới 40kg Trẻ em < 12 tuổi hoặc trẻ em dưới 40kg PNCT và cho con bú	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. (có thể tiêm dưới da ¼ liều trên trong trường hợp không truyền được tĩnh mạch). +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	WHO, FDA khuyến cáo Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Bamlanivimab 700mg + Etesevimab 1400mg	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo: hướng dẫn sử dụng theo FDA Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Sotrovimab	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	+Sotrovimab 500 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo, Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền

3. Thuốc ức chế Interleukin-6

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh (ví dụ: thuốc tocilizumab,...).

Bảng 5. Các thuốc ức chế Interleukin-6 trong điều trị COVID-19

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Tocilizumab	- BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 3 ngày, có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập và có CRP ≥ 75 mg/L. - BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 24 giờ cần thở máy xâm nhập.	- BN suy giảm miễn dịch, BC trung tính < 0,5 G/L - Tăng enzym ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường - TC < 50 G/L	- Cân nặng ≥30 kg: 8 mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút, liều tối đa 800 mg. - Cân nặng < 30 kg: 12mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút. - Sau 8h nếu không cải thiện triệu chứng có thể dùng liều thứ 2.	- Không dùng tocilizumab đơn độc, kết hợp dexamethaxon 6mg hoặc corticoid liều tương đương

QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN SUY THẬN NẶNG

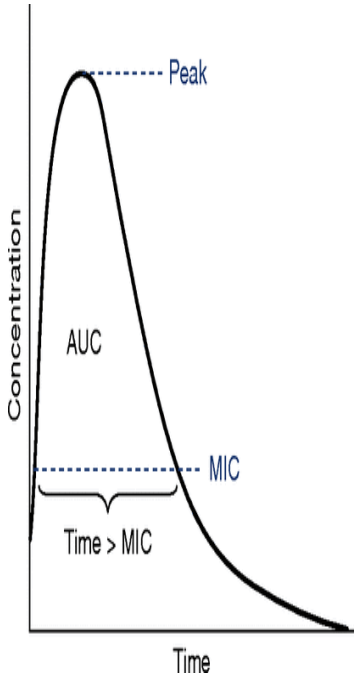
DSCK1 Phan Thị Đào Hạnh

Tổn thương thận cấp (acute kidney injury, AKI) và bệnh thận mạn (chronic kidney disease, CKD) được định nghĩa là tmình trạng suy giảm chức năng thận với những tiêu chí chẩn đoán xác định dựa trên creatinin huyết tương (serum creatinine, SCr), độ lọc cầu thận (glomerular filtration rate, GFR) và thời gian tiến triển[1,2].

Liều của thuốc được thải trừ qua thận nên được hiệu chỉnh theo mức lọc cầu thận (GFR) hay độ thanh thải creatinin (CrCl). Lưu ý rằng *cần bắt đầu hiệu chỉnh liều lượng của thuốc khi* ***độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút*** để tránh sự tích lũy của các thuốc cùng độc tính[3]. Hiệu chỉnh liều sẽ phụ thuộc vào các đặc điểm của kháng sinh sử dụng cũng như tình trạng sinh lý của bệnh nhân[4, 5].

Lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân suy thận cần cân nhắc đến khả năng gây độc tính của thuốc và cả những chất chuyển hóa của thuốc trong huyết tương. Những tác dụng không mong muốn ít khi gặp ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường lại có thể xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân suy thận[6]. Ở bệnh nhân suy thận, nên ưu tiên những kháng sinh có dược động học không bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy thận (marcrolide, doxycycline,…) hay $T_{1/2}$ (thời gian bán thải) ít bị ảnh hưởng (ciprofloxacin,…); với những kháng sinh có độc tính cao trên thận (aminoglycoside, vancomycin, colistin,…) cần tôn trọng nguyên tắc hiệu chỉnh liều và giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc trong máu[5,6].

Bảng 1. Đặc tính dược lực học của các nhóm kháng sinh[4]



Nhóm kháng sinh	Đặc tính dược lực học	Thông số dược lực học để tối ưu hóa
Aminoglycosides	Phụ thuộc nồng độ	Đỉnh (Peak):MIC
Penicillins	Phụ thuộc thời gian	Thời gian > MIC
Cephalosporins	Phụ thuộc thời gian	Thời gian > MIC
Carbapenems	Phụ thuộc thời gian	Thời gian > MIC
Vancomycin	Phụ thuộc thời gian	AUC:MIC
Lipopeptides	Phụ thuộc nồng độ	AUC:MIC; Đỉnh (Peak):MIC
Oxazolidinones	Phụ thuộc thời gian	AUC:MIC
Lipoglycopeptides	Phụ thuộc nồng độ	AUC:MIC
Fluoroquinolones	Phụ thuộc nồng độ	AUC:MIC
Macrolides	Phụ thuộc thời gian	AUC:MIC

Trong đó:

(1) Đỉnh (Peak):MIC, tỉ lệ nồng độ tối đa (đỉnh) - nồng độ ức chế tối thiểu; là thông số để tối ưu hóa đối với kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ.

(2) Thời gian > MIC, phần trăm khoảng thời gian dùng thuốc mà nồng độ ở trên nồng độ ức chế tối thiểu (tỷ lệ phần trăm thời gian có nồng độ thuốc tự do trong huyết tương cao hơn MIC của vi khuẩn), là thông số để tối ưu hóa cho kháng sinh phụ thuộc vào thời gian.

(3) AUC:MIC, tỉ lệ diện tích dưới đường cong - nồng độ ức chế tối thiểu.

Bảng 2. Bảng khuyến cáo hiệu chỉnh liều kháng sinh dành cho bệnh nhân ≥ 18 tuổi [8]

Thuốc	CrCl > 50 mL/phút	CrCl 30 – 49 mL/phút	CrCl 10 – 29 mL/phút	CrCl < 10 mL/phút
Amikacin IV *Chế độ đa liều ngày*	7,5mg/kg mỗi 12h	7,5mg/kg mỗi 24h (có thể lên đến 72h)	7,5mg/kg mỗi 24h (có thể lên đến 72h)	7,5mg/kg mỗi 48h (có thể lên đến 72h)
	2g mỗi 4h	2g mỗi 6h	2g mỗi 8h	2g mỗi 12h
Ampicillin/sulbactam IV	3g mỗi 6h	3g mỗi 6-8h	CrCL> 15: 3g mỗi 12h	5 <CrCl < 15: 3g mỗi 24h
Piperacilin IV	3-4g mỗi 4-6h	3-4g mỗi 6-8h	3-4g mỗi 6-8h	3-4g mỗi 8h
Cefoxitin IV	1-2g mỗi 6-8h	1-2g mỗi 8-12h	1-2g mỗi 12-24h	500mg-1g mỗi 12-24h
Cefoperazol + sulbactam IV	1-2g mỗi 12h	1-2g mỗi 12h	ClCr > 15: 1g mỗi 12h CrCl < 15: 500mg mỗi 12h	500mg mỗi 12h

Thuốc	CrCl > 50 mL/phút	CrCl 30 – 49 mL/phút	CrCl 10 – 29 mL/phút	CrCl < 10 mL/phút
Cefpodoxim PO	200mg mỗi 12h	200mg mỗi 12h	200mg mỗi 24h	200mg mỗi 24h
Cefadroxil PO	500 mg mỗi 12h hoặc 1g mỗi 24h	Liều khởi đầu 1g, liều duy trì 500 mg mỗi 12h	Liều khởi đầu 1g, liều duy trì 500 mg mỗi 24h	Liều khởi đầu 1g, liều duy trì 500 mg mỗi 36h
Ceftazidim IV	1-2g mỗi 8-12h	1-2g mỗi 12-24h	ClCr >15: 1-2g mỗi 12-24h	1-2g mỗi 24-48h Hoặc 500mg–1g mỗi 24h
Ceftriaxon	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*
Imipenem + Cilastatin IV	90 > ClCr > 60: 500mg mỗi 6h hoặc 1g mỗi 8h ClCr < 60: 300 mg mỗi 6h hoặc 500mg mỗi 8h	300 mg mỗi 6h hoặc 500mg mỗi 8h	ClCr > 15: 200mg mỗi 6h hoặc 500mg mỗi 12h	*Không khuyến cáo*
Meropenem IV	1g mỗi 8h	1g mỗi 12h	ClCr < 25: 500mg mỗi 12h	500mg mỗi 24h
	2g mỗi 8h	2g mỗi 12h	ClCr < 25: 1g mỗi 12h	1g mỗi 24h
Azithromycin PO	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*
Gentamicin IV *Chế độ đa liều ngày*	Liều khởi đầu: 2mg/kg, liều duy trì 1.7 – 2mg/kg mỗi 8h	1.7 – 2mg/kg mỗi 12-24h	1.7 – 2mg/kg mỗi 12-24h	1.7 – 2mg/kg mỗi 48h

Thuốc	CrCl > 50 mL/phút	CrCl 30 – 49 mL/phút	CrCl 10 – 29 mL/phút	CrCl < 10 mL/phút
Ciprofloxacin [IV]	IV: 400mg mỗi 8-12h	400mg mỗi 8-12h	200-400mg mỗi 24h	200-400mg mỗi 24h
Levofloxacin [IV/PO]	500mg mỗi 24h	Liều khởi đầu 500mg, liều duy trì 250mg mỗi 24h	ClCr > 20: liều khởi đầu 500mg, liều duy trì 250mg mỗi 24h ClCr < 20: liều khởi đầu 500mg, liều duy trì 250mg mỗi 48h	Liều khởi đầu 500mg, liều duy trì 250mg mỗi 48h
	750mg mỗi 24h	750mg mỗi 48h	ClCr > 20: 250mg mỗi 48h ClCr < 20: Liều khởi đầu 750mg, liều duy trì 500mg mỗi 48h	Liều khởi đầu 750mg, liều duy trì 500mg mỗi 48h
Metronidazole [IV/PO]	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*	*Không cần hiệu chỉnh liều*
Piperacillin/tazobactam [IV]	**CrCl > 40 ml/phút**		**CrCl 20 – 40 ml/phút**	**CrCl < 20 ml/phút**
	Liều chuẩn	3.375g mỗi 6h	2.25g mỗi 6h	2.25g mỗi 8h
	Điều trị Pseudomonas	4.5g mỗi 6h	3.375g mỗi 6h hoặc 4,5g mỗi 8h	2.25g mỗi 6h hoặc 4,5g mỗi 12h

Tài liệu tham khảo

1. Kidney International Supplements (2017), "KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) ", *Official Journal of The International Society of Nephrology*, Vol 7(1).

2. Kidney International Supplements (2013), " KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Official Journal of The International Society of Nephrology*, Vol 3(1).

3. MYRNA Y. MUNAR, PharmD, BCPS, and HARLEEN SINGH, PharmD (2007), Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease, *American Family Physician*, Volume 75, Number 10.

4. Rachel F. Eyler and Kristina Shvets (2019), Clinical Pharmacology of Antibiotics, *Nephropharmacology for the Clinician*, 14: 1080–1090, 2019.

5. Eyler R. F., Mueller B. A. (2010), "Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease", *Adv Chronic Kidney Dis*, 17(5), pp. 392-403.

6. Bennett W. M., Aronoff G. R., Morrison G., Golper T. A., Pulliam J., Wolfson M., Singer I. (2007), Drug prescribing in renal failure, *American College of Physicians.*

7. Valentina Pistolesi, Santo Morabito, Francesca Di Mario, Giuseppe Regolisti, Chiara Cantarelli, Enrico Fiaccadori (2019), A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, ASCM, Volume 63 Issue 8, DOI**:** 10.1128/AAC.00583-19.

8. Phần mềm tra cứu: - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy

- Uptodate

DỊ ỨNG KHÁNG SINH

DSCK1 Phan Thị Đào Hạnh

Kháng sinh là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra các phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng bao gồm sốc phản vệ, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da và các cơ quan khác. Việc gắn *Nhãn dị ứng kháng sinh* dẫn đến việc thay đổi phác đồ điều trị ban đầu. Trong thực hành lâm sàng, nhận thức dị ứng kháng sinh một cách đúng đắn giúp bác sĩ có thể lựa chọn được kháng sinh thay thế phù hợp khi bệnh nhân gặp dị ứng, đồng thời hạn chế việc sử dụng các nhóm kháng sinh phổ rộng khác khi chưa thực sự cần thiết, giảm tác dụng phụ và đề kháng kháng sinh. Do tầm quan trọng của dị ứng kháng sinh với sức khỏe cộng đồng, bài viết cung cấp các thông tin cần thiết về dịch tễ học, phân loại, cơ chế và quản lý dị ứng kháng sinh.

1. Dịch tễ học

Phản ứng quá mẫn (Hypersensitivity reaction - HSR) do thuốc chiếm 20% phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions – ADR) và được báo cáo trong khoảng 8% dân số. HSR được báo cáo phổ biến nhất là phản ứng trên da (phát ban và nổi mày đay).

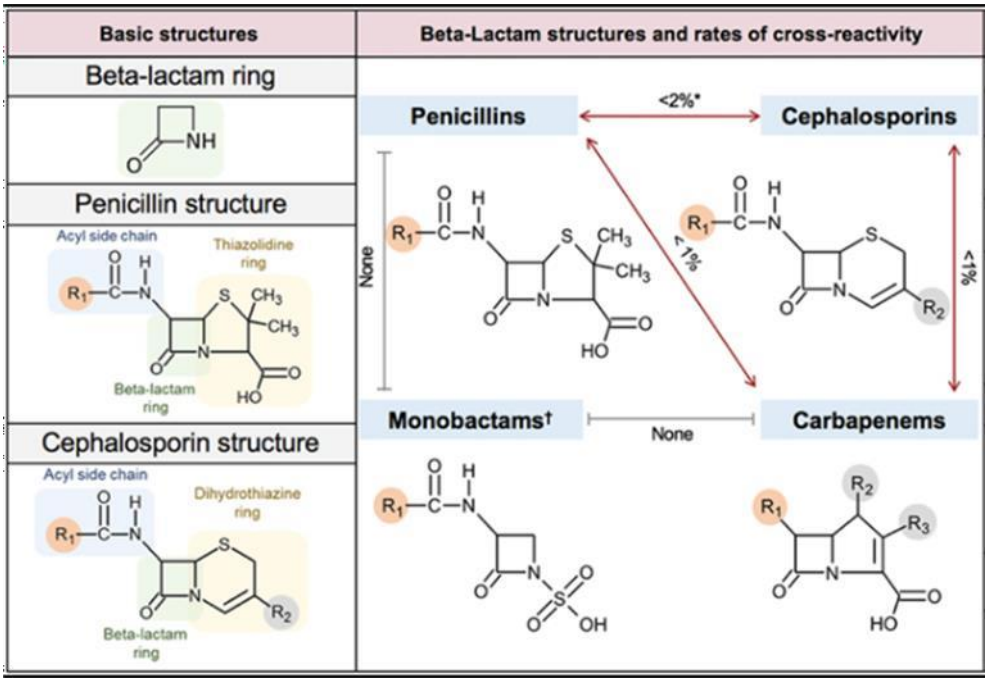
Nguyên nhân phổ biến nhất gây ra HSR là kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh nhóm β-lactam. Tuy nhiên, chẩn đoán dị ứng do kháng sinh rất dễ nhầm lẫn do phát ban có thể là triệu chứng của bệnh khác như nhiễm trùng do *Streptococcus pyogenes, Herpesviridae*. ADR do β-lactam được ghi nhận trong 5–15% bệnh nhân trong đó penicillin, cephalosporin, carbapenem và monobactam là những kháng sinh phổ biến nhất được báo cáo gây ra HSR. Phản ứng dị ứng do kháng sinh sulfonamide được ghi nhận trong 2–10% trường hợp. Một phần ba số trường hợp Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được ghi nhận là do kháng sinh sulfonamide. Các kháng sinh khác thường gây ra phản ứng dị ứng là fluoroquinolone, macrolide, tetracycline và glycopeptide.

2. Đặc điểm bệnh sinh và đặc trưng lâm sàng

a. Đặc điểm bệnh sinh

Phản ứng dị ứng là phản ứng qua trung gian miễn dịch. Tế bào T đóng vai trò ưu thế trong phản ứng quá mẫn chậm, bao gồm ban sẩn do kháng sinh cảm ứng, trong khi kháng thể đặc hiệu IgE gây ra phản ứng nổi mày đay. Một thuốc có thể gây ra nhiều đáp ứng miễn dịch khác nhau, và nhiều yếu tố nhận diện kháng nguyên có thể được tạo ra từ một thuốc.

Sự tương đồng về vòng beta-lactam trong cấu trúc của nhóm penicillin và cephalosporin là nguyên nhân nghi ngờ dẫn đến khả năng phản ứng chéo giữa các thuốc trong hai nhóm kháng sinh này. Các nghiên cứu cho thấy các nhóm thế của kháng sinh nhóm beta-lactam là yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên trong phản ứng dị ứng. Sự có mặt của nhóm thế R1 quyết định đặc tính kháng nguyên, nhóm thế R2 thường bị mất sau khi mở vòng beta-lactam, do đó ít gây dị ứng hơn.



Hình 1. *Cấu trúc của KS nhóm β-lactam và phản ứng dị ứng chéo*

b. Đặc trưng lâm sàng

Đặc trưng lâm sàng của dị ứng kháng sinh rất đa dạng tuỳ theo loại, mức độ nghiêm trọng của phản ứng và cơ quan bị ảnh hưởng. Phần lớn những phản ứng dị ứng kháng sinh thường gặp là ban sẩn trên da, nổi mày đay và ngứa. Một vài kháng sinh cũng gây ảnh hưởng đến những cơ quan khác ngoài da. Chẳng hạn như sự kết hợp giữa amoxicillin và acid clavulanic có thể gây tổn thương gan, tắc mật; trong khi tán huyết và thiếu huyết sắc tố hemoglobin - hầu hết gây ra bởi kháng thể đặc hiệu với thuốc được báo cáo khi sử dụng liều cao penicillin và cephalosporin. Phản ứng phản vệ điều hòa bởi kháng thể IgE rất hiếm xảy ra, có thể xảy ra với bất kỳ kháng sinh nào, tần suất gây ra bởi penicillin được mô tả nhiều.

Những phản ứng này thường xảy ra vài ngày cho đến vài tuần sau khi tiếp xúc với thuốc (trong quá trình này xảy ra sự mẫn cảm), mặc dù ở lần tiếp xúc thứ hai, phản ứng thường xảy ra sớm hơn nhiều, đôi khi chỉ trong vòng vài phút đến vài giờ.

Hình 2. *Triệu chứng lâm sàng của dị ứng kháng sinh*

c. Đối tượng nguy cơ cao

Một số đối tượng nằm trong nhóm có nguy cơ cao bị dị ứng kháng sinh, bao gồm:

- Người có tiền sử gia đình bị dị ứng kháng sinh.

- Người tự ý sử dụng thuốc mà không theo chỉ định của bác sĩ.

- Người đang mắc phải các tình trạng dị ứng khác, ví dụ như dị ứng phấn hoa hoặc lông động vật.

- Người sử dụng thuốc kháng sinh đã hết hạn hoặc thuốc bị thay đổi về mặt cảm quan.

- Người mắc phải các bệnh mãn tính (ví dụ như viêm phổi, viêm họng, viêm phế quản, thấp khớp, hoặc bệnh thần kinh,...) làm cho hệ miễn dịch của cơ thể bị suy yếu và nhạy cảm hơn.

∗Một số trường hợp đặc biệt

- Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch: Khoảng 23-35% trường hợp dị ứng kháng sinh được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư. Bệnh nhân HIV/AIDS cũng có tần suất dị ứng thuốc cao. Phản ứng dị ứng trên da cao gấp 10-100 lần so với những người không nhiễm HIV/AIDS, đặc biệt do kháng sinh sulfonamide.

- Xơ nang: Khoảng 30% bệnh nhân xơ nang bị dị ứng với một hoặc nhiều kháng sinh. Bệnh nhân xơ nang có tỷ lệ dị ứng kháng sinh cao hơn gấp 3 lần so với người không bị xơ nang. Piperacillin, ceftazidime, và ticarcillin là những kháng sinh thường được đề cập đến, với nguy cơ khi dùng đường tiêm cao hơn so với đường uống.

3. Gắn nhãn dị ứng kháng sinh

Đánh giá chính xác dị ứng kháng sinh là cơ sở để đảm bảo bệnh nhân không sử dụng lại thuốc mà họ bị dị ứng. Tuy nhiên, có ít hơn 1% các trường hợp báo cáo dị ứng kháng sinh được kiểm tra lại bằng các phương pháp đánh giá dị ứng, bất chấp những hậu quả tiêu cực đã biết của việc gắn sai nhãn dị ứng đối với bệnh nhân và hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu.

Dị ứng kháng sinh có tác động mạnh mẽ đến phác đồ điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, có thể dẫn đến việc thay đổi phác đồ điều trị, như bệnh nhân dị ứng với penicillin có thể phải chỉ định sang các kháng sinh thay thế có phổ rộng hơn, chi phí - hiệu quả thấp hơn hoặc tăng tác dụng phụ, như vancomycin, clindamycin, gentamicin và fluoroquinolon. Các hướng dẫn điều trị khuyến cáo đánh giá dị ứng kháng sinh như một phần của can thiệp quản lý sử dụng kháng sinh.

4. Chẩn đoán và xử trí trường hợp nghi ngờ phản ứng quá mẫn

Việc tiến hành chẩn đoán dị ứng kháng sinh chính xác là điều cần thiết, thế nhưng các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tình trạng này thường được chẩn đoán quá mức và bệnh nhân chưa chắc chắn đã dị ứng với loại kháng sinh đó.

Đặc điểm lâm sàng là thông tin rất quan trọng cần ghi nhận ở phản ứng dị ứng trên bệnh nhân. Đặc điểm lâm sàng bao gồm: chỉ định sử dụng các kháng sinh, các bệnh mắc kèm và các loại thuốc dùng kèm. Việc mô tả chi tiết về phản ứng, bao gồm thời gian xảy ra phản ứng so với thời điểm dùng thuốc, triệu chứng, tên cụ thể của kháng sinh (thay vì

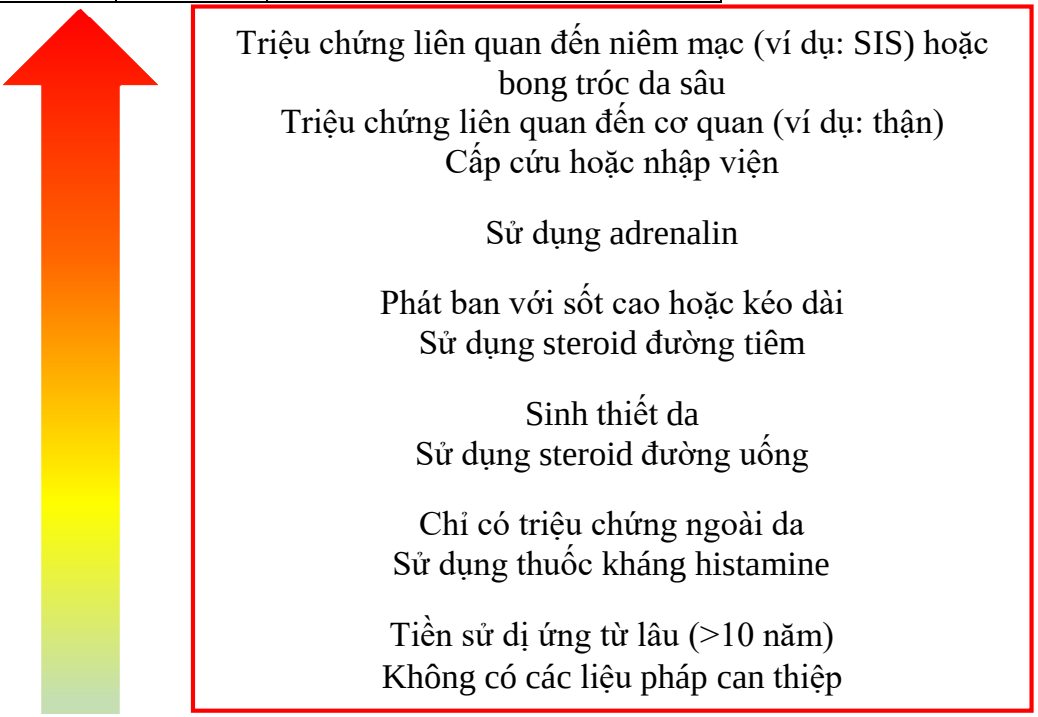
ghi tên nhóm thuốc hoặc thế hệ), liều lượng thuốc, tần suất dùng và cách sử dụng, đóng vai trò quan trọng trong việc xác định và phân biệt phản ứng dị ứng kháng sinh.

Hiện đã có các xét nghiệm máu (xét nghiệm miễn dịch) tìm các kháng thể IgE đặc hiệu (sIgE) (hay còn gọi là test hấp phụ dị nguyên gắn phóng xạ - RAST - radioallergosorbent test) đối với penicilin, amoxicilin và cefaclor. Tuy nhiên, độ nhạy của phương pháp này rất hạn chế.

Test lẩy da (skin prick), test nội bì (sớm hoặc muộn) (intradermal testing) và test áp bì (patch testing) có độ nhạy cao hơn so với xét nghiệm miễn dịch, tuy nhiên giá trị dự đoán âm tính của các test này chưa được xác định do thiếu các nghiên cứu có hiệu lực đủ lớn.

Bảng 1. Đọc và đánh giá kết quả test lẩy da

Mức độ	Ký hiệu	Biểu hiện
Âm tính	-	Giống như chứng âm
Nghi ngờ	+/-	Ban sẩn đường kính < 3mm
Dương tính nhẹ	+	Đường kính ban sẩn 3-5 mm, ngứa, xung huyết
Dương tính vừa	++	Đường kính ban sẩn 6-8 mm, ngứa, xung huyết
Dương tính mạnh	+++	Đường kính ban sẩn 9-12 mm, ngứa, chân giả
Dương tính rất mạnh	++++	Đường kính trên 12 mm, ngứa nhiều, nhiều chân giả



***Hình 3.** Phân tầng nguy cơ về dị ứng khi khai thác thông tin của bệnh nhân*

Bảng 2. Bảng tra cứu tương kỵ thuốc các kháng sinh với nhau

		Penicillins						1st							2nd						3rd								4th		5th			Mono
		Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G/V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxiciliin	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefazolin	Ceftezole	Cephalothin	Cephapirin	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotetan	Cefprozil	Cefaclor	Cefamandole	Cefoperazole	Ceftibuten	Cefdinir	Cefixime	Ceftriaxone	Cefodizime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Ceftaroline fosamil	Ceftozolane	Cefiderocol	Aztreonam
PCN	Oxacillin																																	
	Dicloxacillin																																	
	Penicillin G/V																																	
	Piperacillin																																	
	Ampicillin									R1								R1																
	Amoxiciliin							R1	R1									R1																
1st	Cefadroxil						R1		R1									R1																
	Cefatrizine						R1	R1										R1																
	Cephalexin					R1													R1															
	Cefazolin											R1																						
	Ceftezole									R1																								
	Cephalothin													R2	R1											R2								
	Cephapirin												R2													R2								
2nd	Cefoxitin												R1			R2																		
	Cefuroxime														R2																			
	Cefotetan																		R2	R2														
	Cefprozil					R1		R1	R1																									
	Cefaclor					R1				R1																								
	Cefamandole															R2					R2													
3rd	Cefoperazole															R2			R2															
	Ceftibuten																																	
	Cefdinir																						R1											
	Cefixime																					R1												
	Ceftriaxone																								R1	R1	R1		R1	R1				
	Cefodizime																							R1		R1	R1		R1	R1				
	Cefotaxime												R2	R2										R1	R1		R1		R1	R1				
	Cefpodoxime																							R1	R1	R1			R1	R1				
	Ceftazidime																																R1	R1
4th	Cefepime																							R1	R1	R1	R1			R1				
	Cefpirome																							R1	R1	R1	R1		R1					
5th	Ceftaroline fosamil																																	
	Ceftozolane																																	
	Cefiderocol																											R1						R1
Mono	Aztreonam																											R1					R1	

Ghi chú:

PCN: Penicillins

1st: Cephalosporin thế hệ 1

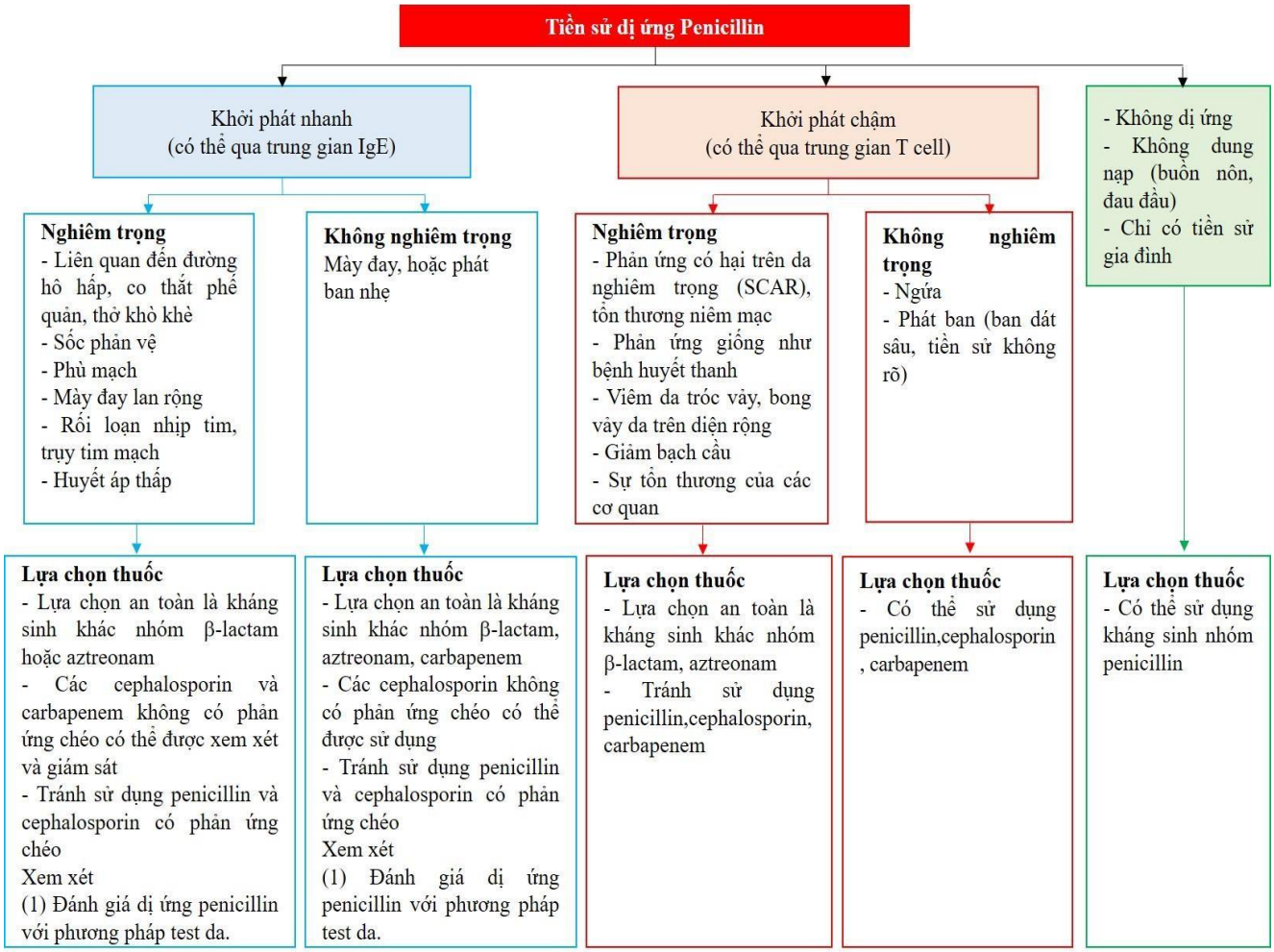
2nd: Cephalosporin thế hệ 2

3rd: Cephalosporin thế hệ 3

4th: Cephalosporin thế hệ 4

5th: Cephalosporin thế hệ 5

Mono: Monobactam



Hình 4. *Điều trị cho BN có tiền sử dị ứng penicilin*

Tài liệu tham khảo

1. Kimberly G Blumenthal, Jonny G Peter, Jason A Trubiano, Elizabeth J Phillip (2019), "Antibiotic allergy", *Lancet* 2019; 393: 183-98.

2. Saira B. Chaudhry, Michael P. Veve, Jamie L. Wagner (2019), "Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β-Lactam Cross-Reactivity", *Pharmacy (Basel).* 2019 Sep; 7(3): 103.

3. Rebecca S. Gruchalla, M.D., Ph.D. and Munir Pirmohamed, Ph.D., "Antibiotic Allergy", *F.R.C.P.N Engl J Med* 2006; 354:601-609.

CẬP NHẬT QUYẾT ĐỊNH 5631/QĐ-BYT VỀ VIỆC BAN HÀNH TÀI LIỆU "HƯỚNG DẪN THỰC HIỆN QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG BỆNH VIỆN"

DS.CKI. Phan Thị Đào Hạnh

Ngày 31/12/2020, Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành tài liệu về "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện" kèm theo Quyết định 5631/QĐ-BYT, thay thế cho Quyết định số 772/QĐ-BYT ngày 04/03/2016. Quản lý chặt chẽ và có chiến lược sử dụng hợp lý là yếu tố then chốt nhằm nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, tránh lạm dụng thuốc, góp phần bảo tồn lượng kháng sinh còn lại trên thế giới trước tình trạng đa kháng và kháng trị liệu kháng sinh ngày càng gia tăng. Bài viết này sẽ tóm lược các điểm chính yếu của quyết định này và một số áp dụng tại bệnh viện.

1. Về mục đích chương trình quản lý sử dụng kháng sinh

- Nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhiễm trùng.
- Đảm bảo an toàn, giảm thiểu các biến cố bất lợi cho người bệnh.
- Giảm khả năng xuất hiện đề kháng của vi sinh vật gây bệnh.
- Giảm chi phí nhưng không ảnh hưởng tới chất lượng điều trị.
- Thúc đẩy chính sách sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn.

2. Thành phần ban quản lý sử dụng kháng sinh

- ***Thành viên chính:*** Lãnh đạo bệnh viện (Trưởng ban), bác sĩ lâm sàng (hồi sức tích cực, truyền nhiễm hoặc bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh nhiễm trùng và sử dụng kháng sinh), dược sĩ (ưu tiên dược sĩ làm công tác dược lâm sàng), người làm công tác vi sinh, kiểm soát nhiễm khuẩn, đại diện phòng Kế hoạch tổng hợp, phòng Quản lý chất lượng.
- ***Các thành viên khác:*** điều dưỡng, công nghệ thông tin.

3. Một số điểm cần lưu ý trong quy định về sử dụng kháng sinh

Một số nội dung cần chú ý khi xây dựng Hướng dẫn lựa chọn kháng sinh:

- Theo vị trí nhiễm khuẩn, mức độ nặng của bệnh nhiễm trùng;
- Đặc điểm vi sinh vật gây bệnh và mức độ đề kháng;
- Phân tầng người bệnh liên quan đến nguy cơ nhiễm vi sinh vật kháng thuốc;
- Đặc tính dược động học và dược lực học của kháng sinh;
- Đặc điểm người bệnh (bệnh nhi, người bệnh cao tuổi, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người bệnh có suy giảm chức năng gan, thận, người bệnh có tiền sử dị ứng kháng sinh);
- Tính sẵn có của thuốc tại bệnh viện và khả năng thay thế trong điều kiện không sẵn có thuốc;
- Nếu có bằng chứng rõ ràng về vi sinh vật và kết quả vi sinh phù hợp với tình trạng lâm sàng và đáp ứng với phác đồ kháng sinh của người bệnh, cần cân nhắc lựa chọn kháng

sinh có hiệu quả cao nhất với độc tính thấp nhất và có phổ tác dụng hẹp nhất trên các tác nhân gây bệnh được phát hiện;

- Xuống thang kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ sau khi cân nhắc diễn biến lâm sàng;

- Cân nhắc phối hợp kháng sinh nhằm mục đích mở rộng phổ tác dụng trên vi sinh vật gây bệnh, hiệp đồng tăng cường tác dụng diệt khuẩn, giảm thiểu và ngăn ngừa phát sinh đột biến kháng thuốc trong quá trình điều trị.

So với Quyết định số 772-QĐ/BYT (2016), Quyết định 5631-QĐ/BYT nhấn mạnh về việc chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống và việc xây dựng nhóm kháng sinh ưu tiên quản lý và giám sát sử dụng.

a. Chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống

Tiêu chí chuyển đổi kháng sinh đường tiêm sang đường uống:

A. Dấu hiệu sinh tồn ổn định và đang tiến triển tốt.

- Huyết áp tâm thu ở mức ổn định (> 90mmHg) và đang không dùng vận mạch hoặc liệu pháp bù dịch.

B. Các triệu chứng của nhiễm trùng cải thiện tốt hoặc không còn.

- Không sốt, nhiệt độ < 38,3^{o}C và không cần dùng thuốc hạ nhiệt trong ít nhất 24 giờ.

- Không có hiện tượng hạ thân nhiệt, nhiệt độ > 36^{o}C trong ít nhất 24 giờ.

C. Đường tiêu hóa không bị tổn thương và ổn định về mặt chức năng.

- Không có các tình trạng ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường uống: hội chứng kém hấp thu, hội chứng ruột ngắn, liệt ruột nặng, tắc ruột, hút dịch dạ dày liên tục qua ống thông mũi, hội chứng trào ngược dạ dày.

D. Đường miệng không bị tổn thương (người bệnh sử dụng được thuốc uống).

- Không nôn.

- Bệnh nhân hợp tác.

E. Không có các chống chỉ định của kháng sinh đường uống liên quan đến loại nhiễm khuẩn.

- Không đạt nồng độ kháng sinh thích hợp tại vị trí nhiễm trùng bằng đường uống

- Không có các tình trạng nhiễm trùng sau:

° Nhiễm khuẩn huyết nặng, nhiễm khuẩn huyết do *S.aureus*.

° Viêm mô tế bào hoặc viêm cân cơ hoại tử.

° Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não).

° Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

° Viêm trung thất.

° Đợt cấp bệnh xơ nang.

° Giãn phế quản.

° Nhiễm trùng mô sâu, ví dụ áp xe, viêm mủ màng phổi.

° Viêm tủy xương.

° Nhiễm trùng hoại tử mô mềm

° Viêm khớp nhiễm khuẩn.

° Nhiễm khuẩn liên quan đến các thiết bị cấy ghép.

F. Kháng sinh đường uống có sinh khả dụng tốt, có phổ tác dụng trùng hoặc tương tự kháng sinh đường tĩnh mạch và sẵn có tại bệnh viện.

- Bốn nhóm kháng sinh áp dụng chuyển từ đường tiêm/truyền sang đường uống:

Nhóm	Định nghĩa	Kháng sinh
Nhóm 1	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao (>90%), hấp thu tốt và dung nạp tốt ở liều tương tự liều đường tiêm	Levofloxacin Linezolid Cotrimoxazol Moxifloxacin Fluconazol Metronidazol
Nhóm 2	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống thấp hơn (70-80%) nhưng có thể bù trừ bằng cách tăng liều của kháng sinh uống	Ciprofloxacin Voriconazol
Nhóm 3	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao (>90%) nhưng có liều tối đa đường uống thấp hơn so với liều đường tiêm (do dung nạp tiêu hóa kém)	Clindamycin Cephalexin Amoxicillin
Nhóm 4	Kháng sinh có sinh khả dụng đường uống thấp hơn và liều tối đa thấp hơn đường tiêm	Cefuroxim
Ghi chú	Nhóm 1-2 có thể sử dụng ban đầu qua đường uống cho các nhiễm khuẩn không đe dọa tính mạng, bệnh nhân có huyết động ổn định và không có vấn đề về hấp thu, có thể sử dụng trong chuyển tiếp IV/PO nếu đáp ứng điều kiện lâm sàng. Nhóm 3-4 có thể sử dụng trong chuyển tiếp IV/PO theo nguyên tắc: sau khi nhiễm khuẩn cơ bản đã được giải quyết bằng kháng sinh đường tiêm ban đầu, kết hợp tác dụng của kháng sinh với tình trạng miễn dịch của người bệnh.	

- Áp dụng 3 hình thức chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm/truyền sang đường uống trong điều trị như sau:

◦ **Điều trị tiếp nối (Sequential therapy):** chuyển từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống cùng hoạt chất.

◦ **Điều trị chuyển đổi kháng sinh tiêm uống (Switch therapy):** chuyển đổi từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống cùng nhóm, nhưng kháng sinh đường uống có thể là hoạt chất khác, có cùng hoạt lực và phổ tác dụng.

° **Điều trị xuống thang (Scale down therapy):** Chuyển đổi từ kháng sinh đường tiêm sang kháng sinh đường uống khác có thể cùng loại, cùng nhóm hoặc khác nhóm với kháng sinh đường tiêm. Tuy nhiên, tần suất, liều dùng và phổ tác dụng có thể không hoàn toàn tương tự như kháng sinh đường tiêm.

b. Xây dựng nhóm kháng sinh ưu tiên quản lý và giám sát sử dụng

Kháng sinh cần ưu tiên quản lý sử dụng tại bệnh viện là các kháng sinh được xây dựng trên nguyên tắc:

- Kháng sinh để điều trị nhiễm trùng do vi sinh vật kháng thuốc, đa kháng hoặc được sử dụng trong trường hợp không đáp ứng, thất bại điều trị với các kháng sinh lựa chọn đầu tay;

- Kháng sinh có độc tính cao cần giám sát nồng độ thuốc trong máu hoặc cần biện pháp quản lý giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn và độc tính;

- Kháng sinh có nguy cơ bị đề kháng cao nếu sử dụng rộng rãi;

- Kháng sinh có khả năng gây tổn hại phụ cận và có tỷ lệ đề kháng của vi sinh vật gây bệnh gia tăng nhanh;

- Kháng sinh có giá thành trên một ngày điều trị hoặc một đợt điều trị cao;

- Kháng sinh mới được phê duyệt đưa vào sử dụng trên thế giới, mới được cấp số đăng ký hoặc dự kiến sẽ được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam.

Danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý và giám sát sử dụng:

- Kháng sinh cần ưu tiên quản lý - Nhóm 1:

Kháng sinh cần ưu tiên quản lý - Nhóm 1 là các kháng sinh dự trữ, thuộc một trong các trường hợp sau: lựa chọn cuối cùng trong điều trị các nhiễm trùng nặng khi đã thất bại hoặc kém đáp ứng với các phác đồ kháng sinh trước đó; lựa chọn điều trị các nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc có bằng chứng vi sinh xác định do vi sinh vật đa kháng; là kháng sinh để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi sinh vật kháng thuốc, có nguy cơ bị đề kháng cao nếu sử dụng rộng rãi, cần cân nhắc chỉ định phù hợp; kháng sinh có độc tính cao cần giám sát nồng độ điều trị thông qua nồng độ thuốc trong máu (nếu có điều kiện triển khai tại cơ sở) hoặc giám sát chặt chẽ về lâm sàng và xét nghiệm để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn và độc tính.

Lưu ý khi duyệt kháng sinh cần ưu tiên quản lý Nhóm 1

° *Điều trị kinh nghiệm được áp dụng với kháng sinh nhóm 1 cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nghi ngờ do vi khuẩn kháng thuốc. Khuyến cáo (nếu điều kiện cho phép) lấy mẫu bệnh phẩm để xét nghiệm vi sinh trước khi sử dụng kháng sinh và điều chỉnh phác đồ (nếu cần) sau khi có kết quả vi sinh kết hợp với đánh giá đáp ứng lâm sàng của người bệnh;*

° *Liều dùng của kháng sinh trong quá trình điều trị có thể thay đổi theo diễn biến sinh lý bệnh và đáp ứng lâm sàng của người bệnh, không cố định theo thời điểm duyệt. Bác sĩ cần ghi rõ trong bệnh án khi điều chỉnh liều thuốc;*

° *Quy định thời gian duyệt: trước khi sử dụng hoặc trong vòng 24 - 48 giờ với trường hợp cấp cứu/ngoài giờ hành chính;*

° *Thời gian sử dụng kháng sinh không vượt quá 14 ngày cho mỗi lần duyệt, cần đánh giá lại đáp ứng của người bệnh để quyết định hướng xử trí tiếp theo khi vượt quá thời gian này;*

° *Người được ủy quyền duyệt là nhân viên y tế được Ban quản lý sử dụng kháng sinh có quyết định phân công công việc, ưu tiên Dược sĩ làm công tác Dược lâm sàng/Bác sĩ chuyên khoa Hồi sức tích cực hoặc các bác sĩ có kinh nghiệm trong lĩnh vực điều trị các bệnh Nhiễm trùng và sử dụng kháng sinh hợp lý;*

° *Trong trường hợp người được ủy quyền duyệt có ý kiến khác với bác sĩ điều trị, việc sử dụng thuốc cần được hai bên trao đổi và thống nhất dựa trên tình trạng lâm sàng cụ thể của người bệnh.*

- Kháng sinh cần theo dõi, giám sát sử dụng - Nhóm 2:

Kháng sinh cần theo giõi, giám sát sử dụng - Nhóm 2 là kháng sinh được khuyến khích thực hiện chương trình giám sát sử dụng tại bệnh viện bao gồm giám sát tiêu thụ kháng sinh, giám sát tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn với kháng sinh, thực hiện các nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc để có can thiệp phù hợp tùy theo điều kiện của bệnh viện.

DANH MỤC THUỐC LASA (Look Alike, Sound Alike)

*(Cập nhật năm **2022**)*

Những thuốc nhìn giống nhau, đọc giống nhau (còn gọi là thuốc LASA – Look Alike, Sound Alike) thường có thể bị nhầm lẫn khi sử dụng, gây ra tác dụng có hại cho bệnh nhân.

Việc quản lý thuốc thuộc danh sách LASA cần bảo đảm:

- ✓ Ghi y lệnh rõ ràng tên thuốc, hàm lượng, dạng bào chế, liều.
- ✓ Sắp xếp các thuốc LASA tại các vị trí xa nhau, không để cạnh nhau.
- ✓ Kiểm tra chéo ít nhất bởi 02 nhân viên y tế khi cấp phát từ kho cho khoa phòng, cấp phát cho người bệnh, khi thực hiện y lệnh.

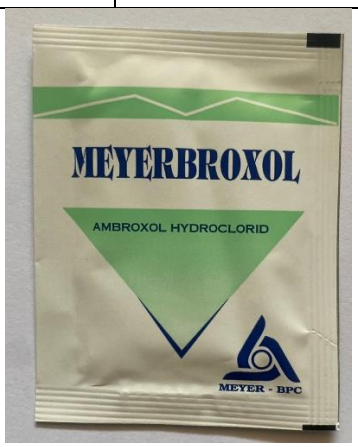
Danh sách thuốc LASA được chia thành 4 nhóm sau (Phụ lục 1):

A- Thuốc nhìn giống nhau, đọc giống nhau (LASA)
B- Thuốc nhìn gần giống nhau (LA)
C- Thuốc đọc giống nhau (SA)
D- Thuốc đọc gần giống nhau (SA)

<table>
<tr><th colspan="5">A - Các thuốc <u>nhìn giống nhau, đọc giống nhau</u> (LASA)</th></tr>
<tr><th>STT</th><th colspan="3">Tên thuốc</th><th>Ghi chú</th></tr>
<tr><td>1</td><td>

Glucose 5%</td><td>
Natri clorid 0.9%</td><td>

Ringer lactat</td><td>Cùng NSX, hình dạng, kích thước chai giống nhau, cùng dạng bào chế, thể tích. <u>khác</u> hoạt chất.</td></tr>
<tr><td>2</td><td colspan="2">

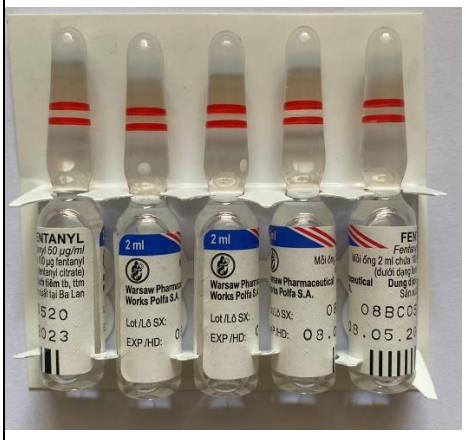
Cefixim 100mg
(Cefixim)</td><td> 

Meyerbroxol
(Amboxol)</td><td>Cùng dạng gói, dạng bào chế,gói màu xanh,<u>khác</u> hoạt chất,khác hàm lượng</td></tr>
<tr><td>3</td><td colspan="2">

Vinzix
(furosemid)</td><td>

Vintex
(Ranitidin)</td><td>Cùng dạng ống, kích thước giống nhau, máu nâu, cùng nhà sản xuất, chữ đầu tên thuốc đọc giống nhau, <u>hoạt chất khác nhau.</u></td></tr>
</table>

4	 **Adrenalin**	 **Vitamin K1**	Cùng dạng bào chế, cùng quy cách đóng gói vỷ 10 ống, ống màu nâu, **khác** hoạt chất, hàm lượng
5	 **Boganic**	 **Tubezid**	Cùng dạng viên nén, màu nâu, ép trong vỉ thuốc, **khác** hoạt chất, vì hình dạng viên thuốc, số lượng viên mỗi vỉ

6	 **Fentanyl**	 **Midanium**	Cùng dạng bào chế, hình thức ống giống nhau, cùng kích thước. đều là thuốc dùng trong thở máy, **khác** nhau về hoạt chất,màu chữ trên thuốc,
7	 **Salbutamol**	 **Midanium**	Cùng dạng bào chế, hình thức ống giống nhau, cùng kích thước. **khác nhau** về hoạt chất,màu chữ trên thuốc
8	 **Fentanyl** **Thyrozol 5mg** (Thiamazole)	 **Salbutamol** **Thyrozol 10mg** (Thiamazole)	Cùng dạng bào chế, hình thức ống giống nhau, cùng kích thước. **khác nhau** về hoạt chất,màu chữ trên thuốc,

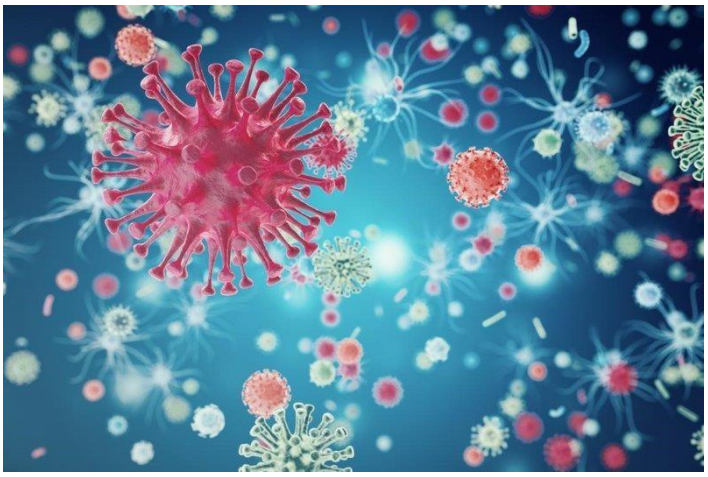
9	 **Isoniazid 300mg**	 **Pyrazinamid 500mg**	Cùng là thuốc lao, vỷ màu trắng, kích thước và màu sắc viên giống nhau, **khác** nhau về NSX, hoạt chất, lượng
10	 **Kalium cloratum**	 **Methylprednisolon**	Cùng dạng bào chế, màu sắc viên, quy cách đóng gói vỷ 10 viên. **Khác** nhau NSX, hoạt chất,khác hàm lượng
11	 **Morphin**	 **Diazepam**	Cùng quy cách đóng gói, hình dạng, kích thước, máu sắc, trong vỷ nhựa có bao lớp thiếc. Cùng để trong tủ thuốc Hướng thần gây nghiện **Khác nhau** về hoạt chất

21	 **Xarelto Tab 10mg** (Rivaroxaban)	 **Xarelto Tab 20mg** (Rivaroxaban)	Cùng NSX, cùng hoạt chất, cùng dạng bào chế, khác hàm lượng
22	 **Hidrasec 10mg Infants** (Racecadotril)	 **Hidrasec 30 CHILDREN** (Racecadotril)	Cùng NSX, cùng hoạt chất, cùng dạng bào chế, khác hàm lượng

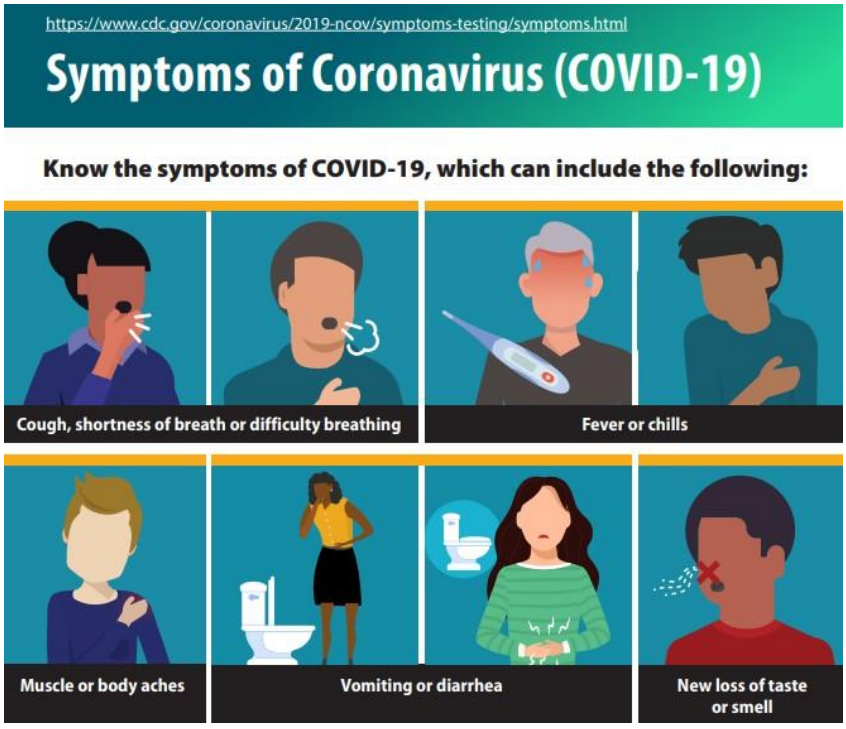
AN TOÀN DÙNG THUỐC

TỔNG QUAN VỀ VẮC XIN PHÒNG COVID-19

SCK1 Nguyễn Văn Năm



Virus Corona (CoV) là một họ virus lây truyền từ động vật sang người và gây bệnh cho người từ cảm lạnh thông thường đến các tình trạng bệnh nặng, đe dọa tính mạng. Từ tháng 12 năm 2019, một chủng virus corona mới (SARS-CoV-2) đã được xác định là căn nguyên gây đại dịch Viêm đường hô hấp cấp tính (COVID-19) toàn cầu hiện nay. Virus SARS-CoV-2 lây trực tiếp từ người sang người qua đường hô hấp (như qua giọt bắn, hạt khí dung, không khí) và qua đường tiếp xúc. Người bệnh COVID-19 có biểu hiện lâm sàng đa dạng: từ nhiễm không có triệu chứng, tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, suy hô hấp cấp (ARDS), sốc nhiễm trùng, suy chức năng đa cơ quan và tử vong, đặc biệt ở những người cao tuổi, người có bệnh mạn tính hay suy giảm miễn dịch. Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu nên chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp phòng bệnh chính là tiêm phòng vắc xin, phát hiện sớm và cách ly ca bệnh.



Hình 1: *Các triệu chứng của COVID-19 (CDC)*

1. Đặc điểm của vắc xin phòng SARS-CoV-2

Bảng 1: Đặc điểm của các vắc xin phòng SARS-CoV-2 được Bộ Y tế Việt Nam cấp giấy phép lưu hành (cập nhật đến 02/08/21)

STT	Vắc xin	Nhà sản xuất	Loại vaccin	Đường dùng	Mỗi mũi tiêm chứa	Số mũi tiêm	Điều kiện bảo quản	Hiệu quả bảo vệ	Tác dụng phụ thường gặp	Đối tượng tiêm chủng
1	mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Tiêm bắp	100µg (0.5ml)	2 mũi, cách nhau 28 ngày	-25ºC đến -15ºC trong 6 tháng; 2-8 ºC trong 30 ngày; nhiệt độ phòng ≤12h	94.1%	Các phản ứng tại vị trí tiêm: đau, sưng (cứng) và tấy đỏ. Các tác dụng phụ toàn thân: mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, đau khớp, ớn lạnh, buồn nôn cũng như nôn mửa và sốt. Các tác dụng phụ thường gặp nhiều hơn sau liều thứ hai.	≥ 18 tuổi
2	BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	Tiêm bắp	30µg (0.3ml)	2 mũi, cách nhau 21 ngày	-80ºC đến -60ºC trong 6 tháng; 2-8 ºC trong 5 ngày-1 tháng; nhiệt độ phòng ≤2h	95%	Tác dụng phụ phổ biến: Sưng đau, mệt mỏi, ớn lạnh, đau đầu, đau cơ, đau khớp, sốt, vết tiêm đỏ, sưng tấy. Các tác dụng phụ thường gặp nhiều hơn sau liều thứ hai.	≥ 12 tuổi
3	Ad26.CoV2.S	Janssen/ Johnson & Johnson (US)	Vector virus	Tiêm bắp	$5x10^{10}$ phân tử virus (0.5ml)	1 mũi	-20ºC trong 24 tháng; 2-8 ºC trong 3 tháng	66.9%	Phản ứng tại chỗ tiêm: đau, đỏ da và sưng tấy. Tác dụng phụ chung: nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ bắp, buồn nôn, và sốt.	≥ 18 tuổi

STT	Vắc xin	Nhà sản xuất	Loại vaccin	Đường dùng	Mỗi mũi tiêm chứa	Số mũi tiêm	Điều kiện bảo quản	Hiệu quả bảo vệ	Tác dụng phụ thường gặp	Đối tượng tiêm chủng
4	ChAdOx1 (AZS1222)	AstraZeneca/ Oxford (UK)	Vector virus	Tiêm bắp	$5x10^{10}$ phân tử virus	2 mũi, cách nhau 8-12 tuần	2-8 ^{o}C trong 6 tháng	63%-70,4%	Phản ứng tại chỗ tiêm: đau, mẩn đỏ và sưng tấy. Tác dụng phụ chung: Mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, ớn lạnh, sốt, buồn nôn.	≥ 18 tuổi
5	Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidermiology (Russia)	Vector virus	Tiêm bắp	10^{11} phân tử adenovirus tái tổ hợp mỗi liều	2 mũi, (mũi đầu: rAd26, mũi thứ 2: rAd5) cách nhau 21 ngày	-18^{o}C (dạng lỏng); 2-8^{o}C (khô, lạnh) trong 6 tháng	91.6%	Tác dụng phụ thường gặp: đau tại chỗ tiêm (58%), tăng thân nhiệt nhẹ (50%), nhức đầu (42%), suy nhược (28%), đau cơ và khớp (24%).	≥ 18 tuổi
6	BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (China)	Virus bất hoạt	Tiêm bắp	4 µg virus bất hoạt và tá chất nhôm hydroxide	2 mũi, cách nhau 21 ngày	2-8 ^{o}C; trong 24 tháng	79%	Tác dụng phụ phổ biến: Đau, mẩn đỏ, sưng tấy ở vị trí tiêm; mệt mỏi; đau đầu, đau cơ; sốt, ớn lạnh, buồn nôn.	≥ 18 tuổi

Một số tác dụng phụ nghiêm trọng, hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin:

- **Huyết khối kèm giảm tiểu cầu (TTS):** Thuyên tắc huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu sau khi tiêm vắc xin ChadOx1 nCoV-19/AZD1222 (Astra Zeneca) và Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) đã được ghi nhận trong các báo cáo của các Cơ quan quản lý dược và Tổ chức giám sát an toàn vắc xin tại nhiều quốc gia. Những trường hợp này thường liên quan các kháng thể kháng kháng nguyên yếu tố tiểu cầu 4 (PF4), tương tự với các kháng thể trong giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Phức hợp kháng nguyên kháng thể đó hoạt hoá tiểu cầu quá mức dẫn đến giảm tiểu cầu, gây huyết khối và có thể chảy máu, gặp nhiều hơn ở phụ nữ dưới 60 tuổi. Tổ chức y tế thế giới WHO đã yêu cầu cảnh giác, theo dõi, phát hiện sớm và xử trí kịp thời những biến cố hiếm gặp ở người sau tiêm vắc xin COVID-19 nghi ngờ giảm tiểu cầu huyết khối miễn dịch, đông máu rải rác trong lòng mạch, huyết khối tĩnh mạch não. Biểu hiện lâm sàng thường xảy ra 4 đến 28 ngày sau khi tiêm vắc xin COVID-19.
- **Viêm cơ tim:** Viêm cơ tim và tràn dịch màng ngoài tim, đã được ghi nhận sau khi tiêm vắc xin BNTb162b (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) và Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson). Hầu hết, biến chứng này gặp ở người trẻ tuổi, nam nhiều hơn nữ, phần lớn gặp sau mũi tiêm lần hai (hoặc sau mũi tiêm lần đầu ở người có tiền sử mắc COVID-19), đa phần được phát hiện và trung bình điều trị khỏi sau 2-4 ngày. Hiện chưa rõ cơ chế bệnh sinh, mặc dù phản ứng quá mẫn muộn được cho là cơ chế quan trọng.
- **Hội chứng Guillain-Barre (GBS):** ghi nhận sau khi tiêm vắc xin Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson).

Hiệu quả bảo vệ trên các biến thể khác nhau:

Hiệu quả của vắc xin chống lại các biến thể là khác nhau: dựa trên dữ liệu của các nghiên cứu về hiệu quả và tính miễn dịch, các vắc xin COVID-19 có hiệu quả chống lại các biến thể của SARS-CoV-2, nhưng hiệu quả bảo vệ có sự suy giảm trên biến thể Delta và Beta.

Bảng 2: Các biến thể SARS-CoV-2 đáng quan ngại (VOC) theo WHO

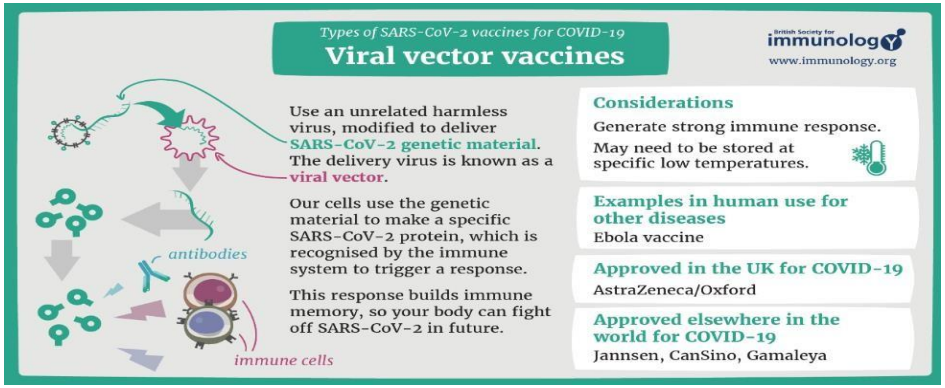
STT	Biến thể	Ghi nhận trong y văn sớm nhất tại
1	Alpha	Anh (Tháng 09/2020)
2	Beta	Nam Phi (Tháng 05/2020)
3	Gamma	Brazil (Tháng 11/2020)
4	Delta	Ấn Độ (Tháng 10/2020)

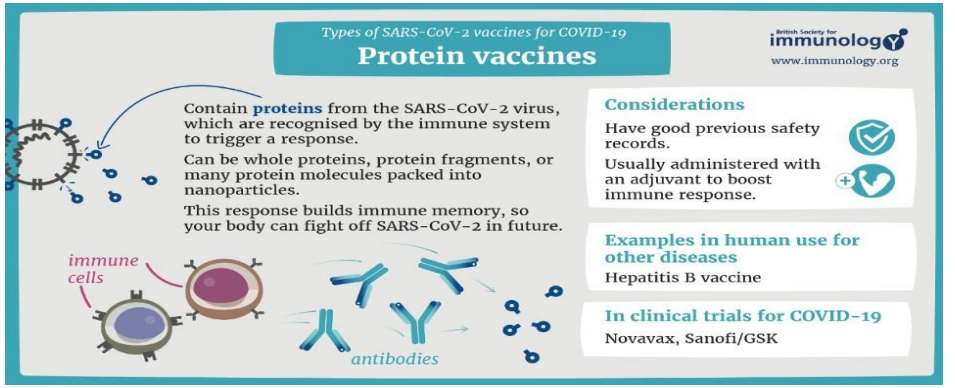
Biến thể Beta: Hiệu quả chống lại biến thể Beta thường kém hơn chủng hoang dã gốc. Hiệu quả của Ad26.COV2.S (Janssen), NVX-CoV2373 (Novavax) và ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) thường thấp hơn ở Nam Phi – nơi biến thể Beta chiếm đa số. Đối với vắc xin Ad26.COV2.S, hiệu quả chống lại tình trạng bệnh nặng thường cao ở tất cả các khu vực, tính hiệu quả chống lại tình trạng bệnh nặng ở khu vực Nam Phi không được đánh giá với 2 vắc xin còn lại. Nghiên cứu quan sát cho thấy hiệu quả của vắc xin BNT162b2 trên biến thể Beta thấp hơn không đáng kể biến thể Alpha, nhưng vẫn cho hiệu quả cao chống lại tình trạng bệnh nặng.

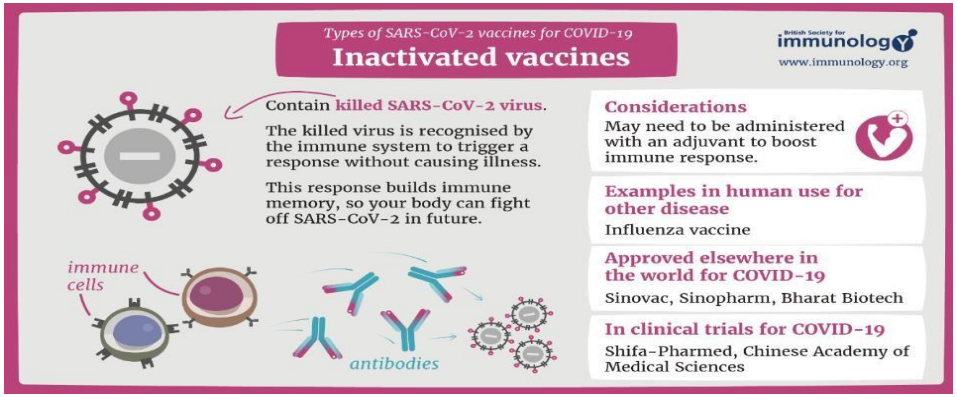
Biến thể Delta: Các bằng chứng sơ bộ cho thấy tính hiệu quả của vắc xin chống lại biến thể Delta được duy trì nhưng vẫn thấp hơn nhẹ so với biến thể Alpha.

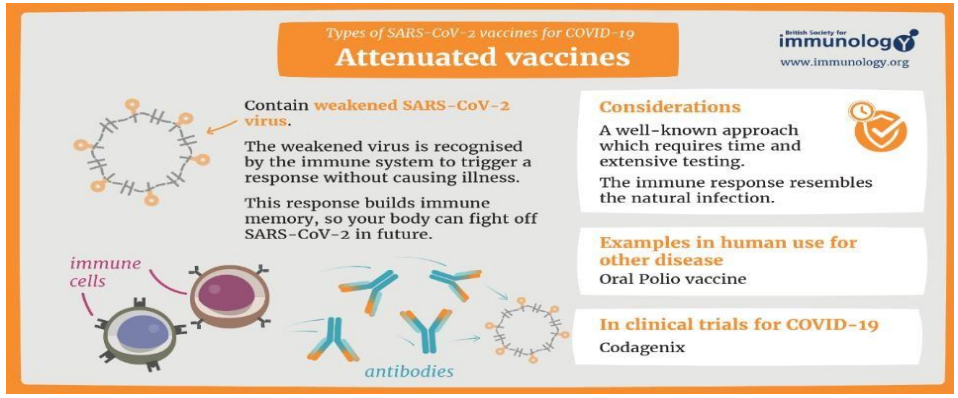
2. Nền tảng phát triển vắc xin

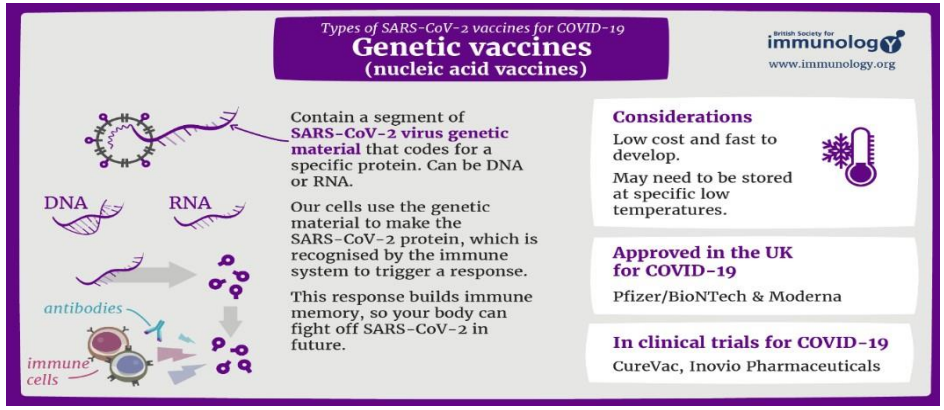
Vắc xin phòng ngừa SARS-CoV-2 đang được phát triển dựa trên một số nền tảng khác nhau (Hình 2); bao gồm vắc xin sống giảm độc lực, vắc xin bất hoạt, vắc xin protein tái tổ hợp, vắc xin vector (vắc xin vector không có khả năng sao chép, vắc xin vector có khả năng sao chép và vắc xin vector virus bất hoạt), vắc xin acid deoxyribonucleic (DNA) và vắc xin RNA.











Hình 2: *Các nền tảng phát triển vắc xin*

3. Vắc xin trên những đối tượng đặc biệt

- ***Tiền sử nhiễm SARS-CoV-2:*** nên chủng ngừa vắc xin phòng COVID-19; đối với các vắc xin hai liều, nếu nhiễm SARS-CoV-2 được chẩn đoán sau liều đầu tiên, vẫn nên tiêm liều thứ hai. Đối tượng này có thể tạm hoãn việc tiêm vắc xin trong vài tháng sau khi nhiễm bệnh để cho phép những người khác tiêm vắc xin sớm hơn, vì nguy cơ tái nhiễm xuất hiện cực kỳ thấp trong vòng 6 tháng sau đó. CDC cũng gợi ý rằng những người bị nhiễm COVID-19 và được điều trị bằng kháng thể đơn dòng hoặc huyết thanh dưỡng bệnh nên trì hoãn việc tiêm chủng ít nhất 90 ngày kể từ thời điểm điều trị. Đối với những người đã bị nhiễm SARS-CoV-2 phức tạp bởi hội chứng viêm đa hệ thống (MIS), quyết định tiêm chủng phải cân nhắc giữa nguy cơ phơi nhiễm, tái nhiễm và bệnh nặng do nhiễm SARS-CoV-2 với sự an toàn không chắc chắn của việc tiêm chủng ở những bệnh nhân này.

- ***Người bị suy giảm miễn dịch:*** có nguy cơ cao nhiễm COVID-19 với tình trạng bệnh nặng, nên chủng ngừa COVID-19. Dữ liệu hiện có không đủ để đánh giá hiệu quả và rủi ro liên quan đến vắc xin ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, bao gồm cả người đang dùng thuốc ức chế miễn dịch. Khả năng sinh miễn dịch của vắc xin COVID-19 có vẻ thấp hơn ở nhóm đối tượng này so với dân số nói chung, và hiệu quả của vắc xin là không chắc chắn, cần đánh giá lợi ích – nguy cơ trên nhóm bệnh nhân này.

- ***Phụ nữ mang thai:*** Dữ liệu về tính an toàn của vắc xin COVID-19 ở người mang thai còn hạn chế.

- ***Trẻ em:*** trẻ em đủ điều kiện nên chủng ngừa COVID-19. Cụ thể, vắc xin BNTb162b (Pfizer) được phép sử dụng cho thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên dựa trên bằng chứng về hiệu quả, khả năng sinh miễn dịch và tác dụng không mong muốn trên nhóm đối tượng này tương đương với ở những người lớn tuổi. COVID-19 thường ít nghiêm trọng hơn ở trẻ em so với người lớn, tuy nhiên nguy cơ của Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C) theo sau tình trạng nhiễm trùng cấp, nguy cơ bệnh nặng ở trẻ em có bệnh lý tiềm ẩn và mong muốn chung phòng ngừa nhiễm COVID-19 ở trẻ em là những lý do thuyết phục cho việc chủng ngừa ở trẻ em.

4. Chủng ngừa vắc xin SARS-CoV-2

Để việc triển khai tiêm chủng an toàn, tăng diện bao phủ và đạt hiệu quả sử dụng tối đa vắc xin từ các nguồn khác nhau, Bộ Y tế hướng dẫn "***những người đã tiêm mũi 1 vắc xin nào thì tốt nhất tiêm mũi 2 bằng vắc xin đó***".

Qua nghiên cứu bước đầu tại một số quốc gia, đến nay đã có bằng chứng về việc tiêm phối hợp mũi 1 vắc xin do AstraZeneca và mũi 2 vắc xin do Pfizer sản xuất, cho thấy đáp ứng miễn dịch tốt, tuy nhiên có thể tăng nhẹ phản ứng thông thường sau tiêm chủng.

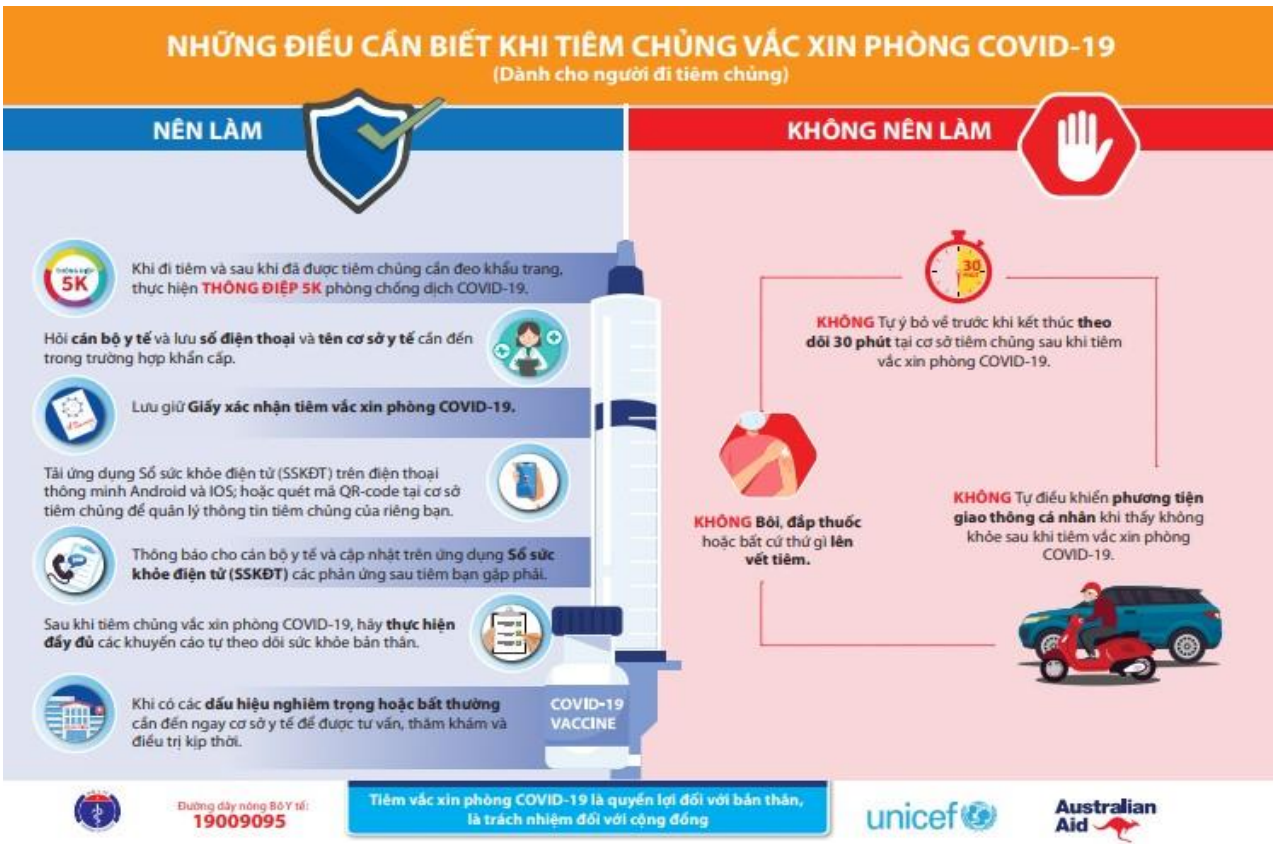
Trong trường hợp nguồn vắc xin hạn chế, có thể phối hợp bằng cách tiêm mũi 2 vắc xin Pfizer/BioNtech cho người đã tiêm mũi 1 bằng vắc xin AstraZeneca, nếu người được tiêm chủng đồng ý, khoảng cách giữa 2 mũi tiêm là 8-12 tuần. Không sử dụng vắc xin do Moderna sản xuất hoặc các vắc xin khác để tiêm mũi 2 cho người đã tiêm mũi 1 vắc xin AstraZeneca. Ngoài ra, những người đã tiêm vắc xin Sinopharm, Pfizer, Moderna mũi thứ 1 thì mũi thứ 2 chỉ tiêm vắc xin cùng loại. Khoảng cách giữa 2 mũi tiêm theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Dùng đồng thời với các vắc xin khác: Nên duy trì khoảng thời gian tối thiểu là 14 ngày giữa vắc xin SARS-CoV-2 với các vắc xin khác cho đến khi có dữ liệu về việc dùng đồng thời với các vắc xin khác.

NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT KHI TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG COVID-19

Khuyến cáo dành cho người đi tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19

(Ban hành kèm theo Quyết định số 1980/QĐ-BYT ngày 23/04/21 về việc ban hành Bộ Poster An toàn tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 tại Việt Nam)



Tài liệu tham khảo

1. Edwards, K.M. and Orenstein, W.A., COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection.
2. Creech, C.B., Walker, S.C. and Samuels, R.J., 2021. SARS-CoV-2 vaccines. Jama, 325(13), pp.1318-1320.
3. Vaccine Sinopharm: vaccine COVID-19 của Trung Quốc được phê duyệt (https://vnvc.vn/sinopharm/)
4. World Health Organization, 2021. Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing.
5. FDA (2021), Cho phép sử dụng khẩn cấp (EUA) vắc xin Pfizer-BioNTech COVID-19 để phòng ngừa bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) ở những cá nhân từ 12 tuổi trở lên.
6. Wilder-smith, A., Hombach, J., Marti, M. and O'Brien, K., 2021. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26. COV2. S (COVID-19) vaccine. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26. COV2. S (COVID-19) vaccine, (WHO/20).
7. FDA (2021), Cho phép sử dụng khẩn cấp (EUA) vắc xin Janssen COVID-19 để phòng ngừa bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) ở cá nhân từ 18 tuổi trở lên.
8. World Health Organization, 2021. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19.
9. FDA (2021), Giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA) vắc xin Moderna COVID-19 để phòng ngừa bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) ở những người từ 18 tuổi trở lên.
10. World Health Organization, 2021. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). Interim guidance. Updated 21 April 2021.
11. World Health Organization, 2021. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm.
12. Vaccine Sputnik V (Nga): chất lượng kiểm định ngừa COVID trên 90% (https://vnvc.vn/sputnik-v/)
13. Jones, I. and Roy, P., 2021. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. The Lancet, 397(10275), pp.642-643.
14. British Society for immunology (2021), Types of vaccines for COVID-19 (https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19)
15. Bộ Y tế (2021), Cần biết: Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị hội chứng giảm tiểu cầu, huyết khối sau tiêm vắc xin COVID-19 (https://ncov.moh.gov.vn/en/-/6847426-2429)
16. Bộ Y tế (2021), Dấu hiệu viêm cơ tim sau tiêm vaccine COVID-19 (https://ncov.moh.gov.vn/vi/web/guest/-/6847426-5586)
17. Normark, J., Vikström, L., Gwon, Y.D., Persson, I.L., Edin, A., Björsell, T., Dernstedt, A., Christ, W., Tevell, S., Evander, M. and Klingström, J., 2021. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. New England Journal of Medicine.
18. Bộ Y tế (2021), Quyết định 1980/QĐ-BYT về việc ban hành Bộ Poster An toàn tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 tại Việt Nam

KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

SCK1 Nguyễn Đức Quảng

1. Tổng quan

Kháng sinh chống ung thư là những hoạt chất được tiết ra bởi vi khuẩn và có hoạt tính chống ung thư[1]. Các kháng sinh này có bản chất chủ yếu là peptides và anthraquinones, với hoạt tính ức chế rõ ràng trên sự tăng sinh không kiểm soát và di căn nhanh chóng của tế bào ung thư. Các nhóm kháng sinh chống ung thư bao gồm: anthracyclines, mitomycin, bleomycin, actinomycin, guanorycin và endiyne[1,2]. Kháng sinh chống ung thư nhóm anthracyclines gồm danorubicin, doxorubicin, epirubicin và mitoxantrone. Doxorubicin có phổ tác dụng lâm sàng rộng. Kháng sinh này thường được sử dụng với ung thư đặc, và có hoạt tính chống lại u lympho ác tính, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày và sarcoma mô mềm, ngoài ra nó cũng có hoạt tính đối với leukemia cấp[3,4]. Cả danorubicin và doxorubicin có khung anthracyclic, có thể chèn vào giữa cặp base DNA và bám chặt vào đó, trở thành một vật cản của cấu trúc không gian DNA, dẫn đến sự ức chế sự tổng hợp DNA và RNA, và có hoạt tính chọn lọc trên purine nucleoside[5]. Bên cạnh đó, với hoạt tính gây độc tế bào, cả daunorubicin và doxorubicin có khả năng ức chế hoạt tính của enzyme nuclear topoisomerase, chặn đứng phản ứng cắt và nối các chuỗi DNA, phá vỡ cấu trúc mạch đôi xoắn kép cũng như cấu trúc mạch đơn[6].

Mitomycin có hoạt tính chống ung thư trên nhiều loại ung thư, và cũng đóng vai trò như một thuốc tác động không đặc hiệu trong chu kỳ tế bào[7]. Kháng sinh này có một phổ hoạt tính chống ung thư rộng và có tác dụng điều trị nhanh, tuy nhiên, chỉ số hoạt tính điều trị lại thấp và độc tính cao. Khi mitomycin bám vào chuỗi DNA, phần lớn các phân tử chỉ tác động trên một chuỗi, một số phân tử tạo thành liên kết ngang để chặn quá trình tháo xoắn của chuỗi sợi đôi DNA, do đó phá hủy cấu trúc chuỗi xoắn kép ổn định của DNA[7,8].

Bleomycin là glycopeptide đầu tiên được phân lập từ *Streptomyces rotundus* bởi Viện vi sinh vật và hóa học Nhật Bản[9]. Nó có khả năng ức chế chọn lọc sự tổng hợp DNA, làm phá vỡ sợi đôi và đơn của DNA[9].

Actinomycin là một nhóm kháng sinh chứa vòng peptide, có thể bám vào rãnh của chuỗi xoắn kép DNA để tạo thành phức hợp với DNA, do đó ức chế chức năng của RNA polymerase và cuối cùng ức chế sự tổng hợp RNA[10].

Defuminomycin có thể tạo thành phức hợp bền vững với DNA và can thiệp vào mạch khuôn DNA, do đó ức chế chọn lọc sự tổng hợp RNA.

Hoạt tính của kháng sinh chống ung thư endiyne tương tự như hoạt tính của nhóm kháng sinh chống ung thư actinomycin.

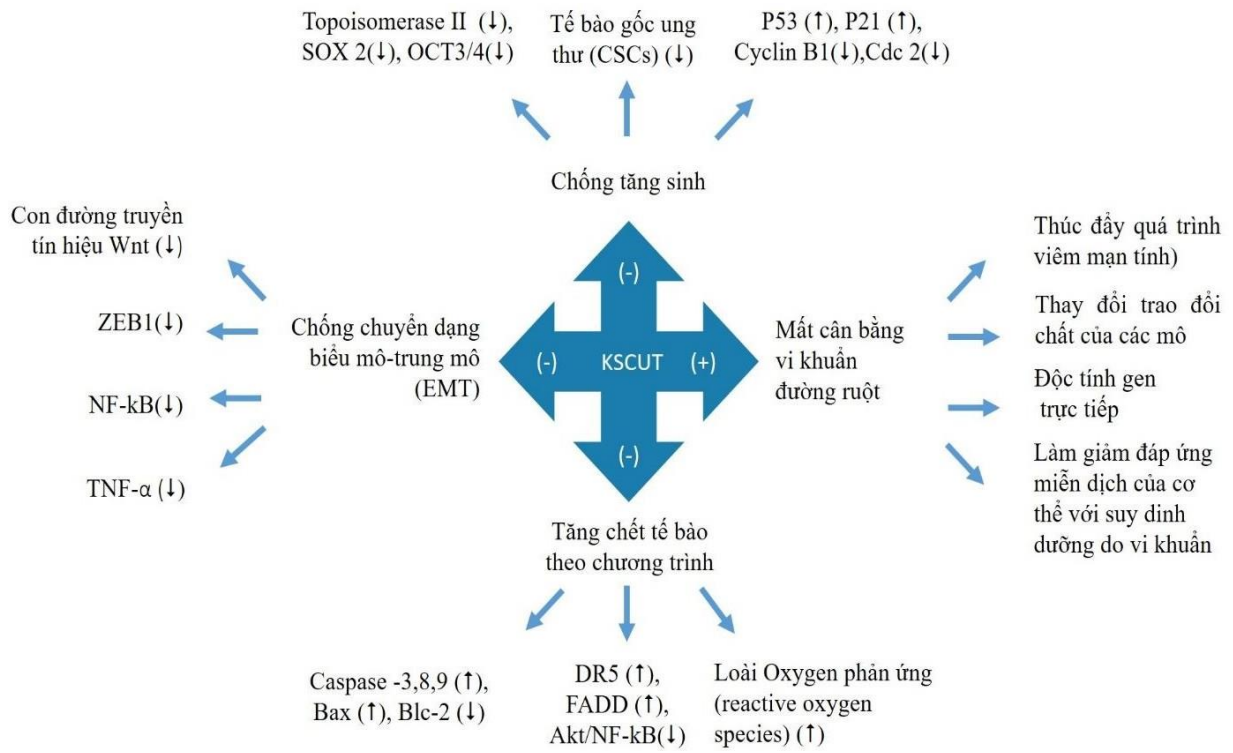
2. Cơ chế sinh học tế bào đã được chứng minh của các kháng sinh chống ung thư

Hoạt tính chống ung thư của nhóm kháng sinh chống ung thư chủ yếu thông qua 3 cơ chế chính: chống tăng sinh, tăng chết tế bào theo chương trình (pro-apoptotic) và chống chuyển dạng biểu mô-trung mô (anti-epithelial-mesenchymal-transition (EMT)).

Cơ chế chống tăng sinh: kháng sinh chống ung thư có thể tiêu diệt tế bào ở bất cứ giai đoạn nào của quá trình tăng sinh, kể ca phase G0, do đó có khả năng chống tăng sinh của tế bào ung thư bằng cách ảnh hưởng đến chu kỳ tế bào, chẳng hạn như với thuốc đặc hiệu cyclinenon (CCNSC)[11].

Cơ chế tăng chết tế bào : kháng sinh chống ung thư có khả năng thúc đẩy chương trình chết tế bào bằng cách nhắm mục tiêu vào tế bào lymphoma tế bào B-2 (Bcl-2), pro-Bcl-2 liên kết với gen apoptotic x (Bax), caspase-3/8/9 và gen ức chế ung thư P53, do đó tác động đến quá trình tự chết của tế bào ung thư ở bệnh nhân[12].

Hơn nữa kháng sinh chống ung thư có tác dụng như một tác nhân điều hòa quá trình chuyển dạng biểu mô-trung mô để ức chế sự di căn của tế bào ung thư và đóng vai trò chống di căn[13].Ví dụ, ciprofloxacin có khả năng pro-apoptosis trong khi salinomycin có thể ức chế sự tăng sinh và EMT trong sự phát triển của bệnh ung thư[14].



Hình 1: *Hoạt tính của kháng sinh chống ung thư (KSCUT) theo các cơ chế khác nhau*

Nhiều chuyên gia đã phát hiện ra rằng, các bệnh nhân ung thư có xu hướng nhạy cảm hơn với các loại kháng sinh chống ung thư mới mà họ chưa từng sử dụng trước đây và những thuốc này có hiệu quả trong việc ức chế ung thư hơn so với những loại kháng sinh mà bệnh

nhân đã từng dùng trước đó. Từ các loại kháng sinh chống ung thư ban đầu như doxorubicin, epirubicin và mitomycin đến các loại kháng sinh chống ung thư adriamycin, salinomycin và fluoroquinolones được phát hiện trong một nghiên cứu mới nhất, việc sử dụng kháng sinh trong điều trị ung thư ngày càng trở nên quan trọng.

3. Các ứng dụng cụ thể của thuốc kháng sinh để điều trị ung thư

Adriamycin (Doxorubicin)

Adriamycin là một loại thuốc chống ung thư hiệu quả và thiết yếu, đặc biệt nó được dùng như một thành phần điều trị không thể thiếu cho nhiều bệnh nhân mắc ung thư từ nhỏ[15]. Đây là một trong những anthracyclines hay dùng nhất ở cả người lớn và trẻ nhỏ. Promycin adriamycin lần đầu tiên được phân lập từ giống Streptomyces. Cho đến nay, hơn 2.000 chất tương tự đã được phát triển, nhưng chỉ có một số kháng sinh được FDA chấp thuận sử dụng trong lâm sàng[15].

Mặc dù có nhiều chức năng, doxorubicin được biết đến như một chất xen ghép DNA và tạo ra các loài oxygen phản ứng (ROS) thông qua một số cơ chế tế bào khác nhau[16]. DOX liên kết tĩnh điện với các rãnh nhỏ trong các đoạn DNA[16]. Ngoài việc can thiệp vào quá trình tổng hợp DNA và các đại phân tử khác, adriamycin cũng có thể ức chế topoisomerase II, dẫn đến đứt gãy sợi kép DNA[17]. Hậu quả ngay lập tức của quá trình này là sự điều hòa của p53, một phản ứng đối với sự phá hủy DNA, cuối cùng dẫn đến cái chết theo chương trình của tế bào. Adriamycin liên kết với các enzym liên quan đến ADN, chèn các cặp bazơ ADN và nhắm mục tiêu vào nhiều phân tử để tạo ra một loạt các tác dụng gây độc tế bào.

Bleomycin

Bleomycin là một loại kháng sinh có thể gắn vào DNA bằng cách tạo chelat với sắt, gây đứt gãy sợi đơn và sợi kép trong DNA để có tác dụng kháng khuẩn[18]. Trong những năm gần đây, bleomycin đã được sử dụng như một loại thuốc chống ung thư lâm sàng hiệu quả để điều trị ung thư tế bào mầm và ung thư hạch bạch huyết cũng như ung thư biểu mô tế bào vảy[18]. Bleomycin có thể liên kết với DNA thông qua peptide đầu cuối amin của nó, và trong trường hợp oxy và sắt, tạo thành phức hợp DNA-Fe-bleomycin, kích hoạt tạo ra các gốc tự do (gốc hydroxyl)[18]. Thật không may, tác dụng phụ gây xơ phổi đã cản trở nghiêm trọng hiệu quả điều trị của bleomycin. Tuy nhiên, cơ chế gây xơ phổi do bleomycin, đặc biệt là các mục tiêu phân tử của bleomycin, vẫn chưa được biết rõ.

Epirubicin

Epirubicin là một loại kháng sinh anthracycline mới có thể chèn trực tiếp giữa các cặp nucleobase DNA để can thiệp vào quá trình phiên mã và ngăn chặn sự hình thành mRNA, do đó ức chế sự tổng hợp DNA và RNA[19]. Ngoài ra, nó cũng có thể ức chế topoisomerase II. Epirubicin, là một loại thuốc không đặc hiệu cho chu kỳ tế bào, có hiệu quả chống lại nhiều loại ung thư cấy ghép. Nó thường được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư hạch ác tính, sarcoma mô mềm, ung thư dạ dày, u hắc tố ác tính, ung thư ruột kết, ung thư phổi, ung thư buồng trứng,...[19] Nhưng epirubicin cũng đã được chứng minh là có thể gây ức chế tủy xương,

nhiễm độc tim, rụng tóc, viêm niêm mạc, phản ứng đường tiêu hóa, sốt cao và các phản ứng có hại khác.

Tài liệu tham khảo

1. Saeidnia S. Anticancer Antibiotics[M], New Approaches to Natural Anticancer Drugs. *2015.*

2. M CG. Natural Products Drug Discovery and Development at the United States National Cancer Institute[J] *Puerto Rico health ences journal.* 2002;21(2):97–111.

3. Cheng M, Rizwan A, Jiang L. Molecular Effects of Doxorubicin on Choline Metabolism in Breast Cancer[J] *Neoplasia.* 2017;19(8):617–27.

4. Miladiyah I, Yuanita E, Satyo N. et al. Synergistic Effect of 1,3,6-Trihydroxy-4,5,7-Trichloroxanthone in Combination with Doxorubicin on B-Cell Lymphoma Cells and Its Mechanism of Action Through Molecular Docking.[J] *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020;92:100576.

5. Wang Y, Liu J. et al. Inhibition of tumor metastasis by targeted daunorubicin and dioscin codelivery liposomes modified with PFV for the treatment of non-small-cell lung cancer.[J] *Int J Nanomedicine.* 2019;14:4071–90.

6. Al-Aamri HM, Irving KH, Time dependent response of daunorubicin on cytotoxicity, cell cycle and DNA repair in acute lymphoblastic leukaemia[J] *Bmc Cancer.* 2019. 19(1)

7. Maffezzini M Re: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus Mitomycin C for Ta and T1 Bladder Cancer *european urology* 200650613710

8. . Aarts BM, Klompenhouwer EG. et al. Sequential intra-arterial infusion of 90Y-resin microspheres and mitomycin C in chemo refractory liver metastatic breast cancer patients: a single centre pilot study.[J] *Radiol Oncol.* 2020;54:33–9.

9. Murray V, Chen J, Chung L. The Interaction of the Metallo-Glycopeptide Anti-Tumour Drug Bleomycin with DNA[J] *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. 19(5)

10. Prouvot C, Golfier F, Massardier J. Efficacy and Safety of Second-Line 5-Day Dactinomycin in Case of Methotrexate Failure for Gestational Trophoblastic Neoplasia[J] *International Journal of Gynecological Cancer.* 2018. 1.

11. Xiao Z, Sperl B, Ullrich A, Metformin and salinomycin as the best combination for the eradication of NSCLC monolayer cells and their alveospheres (cancer stem cells) irrespective of EGFR, KRAS, EML4/ALK and LKB1 status[J] *Oncotarget.* 2014. 5(24)

12. Zhou J, Li P, Xue X, He S, Kuang Y, Zhao H. et al. Salinomycin induces apoptosis in cisplatin-resistant colorectal cancer cells by accumulation of reactive oxygen species. *ToxicolLett.* 2013;222(2):139–45.

13. Sánchez-Tilló E, Fanlo L, Siles L. The EMT activator ZEB1 promotes tumor growth and determines differential response to chemotherapy in mantle cell lymphoma[J] *Cell Death & Differentiation.* 2014;21(2):247–57

14. Pratheeshkumar P, Kuttan G. Oleanolic acid induces apoptosis by modulating p53, Bax, Bcl-2 and caspase-3 gene expression and regulates the activation of transcription factors and cytokine profile in B16F[J] *2011;30(1):21-31.*

15. Hayward R, Hydock D, Gibson N, Greufe S, Bredahl E, Parry T. Tissue retention of doxorubicin and its effects on cardiac, smooth, and skeletal muscle function. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2012;69(2):177–87

16. Hayward R, Hydock D, Gibson N, Greufe S, Bredahl E, Parry T. Tissue retention of doxorubicin and its effects on cardiac, smooth, and skeletal muscle function. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2012;69(2):177–87

17. Rogojina A, Nitiss J. Topoisomerase II-mediated single strand DNA breaks are cytotoxic. *2008.*

18. Barlow JJ, Piver MS, Chuang JT, Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers[J] *Cancer.* 1973. 32.

19. Waters JS, Norman A, Cunningham D. et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial[J] *British Journal of Cancer.* 1999;80(1):269–72.

PHÒNG TRÁNH PHƠI NHIỄM THUỐC ĐỘC HẠI TẠI CƠ SỞ Y TẾ

BSCK1 Lê Tố Nga

Nguy cơ phơi nhiễm các thuốc độc hại có thể gây nên những rủi ro tiềm tàng về sức khỏe và sinh sản cho nhân viên y tế (NVYT). Vì vậy, việc nhận thức và thực hiện các biện pháp an toàn khi thao tác với các thuốc độc hại đóng vai trò quan trọngtrong việc phòng tránh bệnh nghiệp cho NVYT.

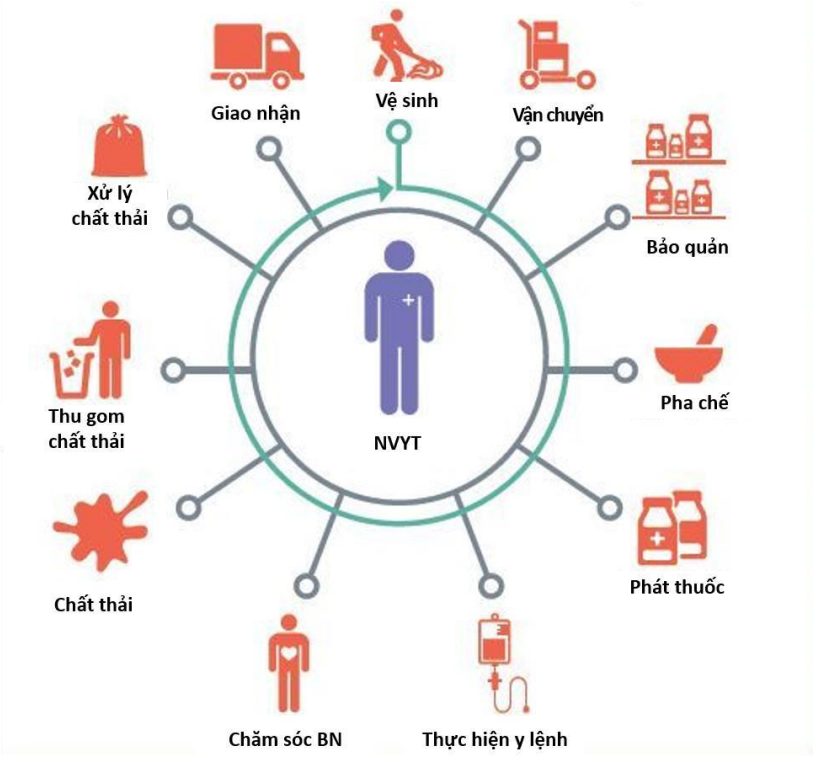
1. Phơi nhiễm nghề nghiệp với thuốc độc hại

Theo Viện Sức khoẻ và An toàn Lao động Quốc gia của chính phủ Hoa Kỳ (NIOSH – National Instuitute for Occupational Safety and Health), thuốc độc hại được xác định là những thuốc thỏa mãn ít nhất 1 trong 6 điều kiện sau: tác nhân gây ung thư, khả năng gây dị tật bào thai hoặc các độc tính khác đối với sự phát triển, độc tính đối với sự sinh sản, độc tính lên bộ phận cơ thể người hoặc động vật ở liều thấp, khả năng gây đột biến gen, cấu trúc và độc tính của thuốc mới gần giống thuốc hiện hành được xác định mức độ độc hại bởi các tiêu chí trên[2].

NVYT có thể phơi nhiễm với thuốc độc hại trong quá trình chuẩn bị, thực hiện y lệnh, xử lý chất thải của bệnh nhân có sử dụng thuốc điều trị ung thư hoặc ngay cả khi chỉ làm việc trong môi trường có nồng độ cao xạ trị, hóa trị liệu. Nguy cơ tác động đến sức khỏe của thuốc độc hại chịu tác động bởi hoạt tính, độc lực của thuốc và mức độ phơi nhiễm của NVYT với thuốc. Nếu hoạt tính, độc lực của thuốc là yếu tố không thể thay đổi hoặc việc thay thế bằng thuốc ít độc hơn là việc khó thực hiện thì mức độ phơi nhiễm là yếu tố có thể tác động được. Do đó, việc thực hiện các biện pháp phòng tránh phơi nhiễm với thuốc độc hại cho NVYT là cần thiết, nhằm làm giảm mức độ ảnh hưởng đến mức thấp nhất có thể[6].

Các con đường phơi nhiễm: hô hấp, tiếp xúc qua da, hấp thu qua da, đường tiêu hóa và đường tiêm; trong đó đường hô hấp và tiếp xúc/hấp thu qua da là con đường quan trọng nhất mà thuốc xâm nhập vào cơ thể[2].

Các thao tác nghề nghiệp dẫn đến phơi nhiễm[1]:



Bảng 1: Các thao tác nghề nghiệp có nguy cơ gây phơi nhiễm[1]

Hoạt động	Các thao táo có nguy cơ gây phơi nhiễm
Vận chuyển và giao nhận thuốc	- Vận chuyển thuốc hoặc chất thải có khả năng gây phơi nhiễm. - Bảo quản thuốc. - Giao nhận và mở bao bì đóng gói thuốc.
Chuẩn bị thuốc	- Hoàn nguyên, pha loãng thuốc - Đẩy khí từ xi lanh đã được bơm đầy thuốc. - Chia liều thuốc viên, nghiền bẻ viên.
Thực hiện thuốc	- Tiêm thuốc (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da). - Tạo aerosol qua đường truyền TM. - Thiết lập bộ dây truyền dịch IV các thuốc độc hại tại giường.
Thao tác khác	- Tiếp xúc với các bề mặt bị nhiễm bẩn bên trong khu vực làm việc. - Vệ sinh khu vực chuẩn bị thuốc. - Loại bỏ trang phục, thiết bị bảo hộ sau khi sử dụng. - Xử lý dịch cơ thể hoặc quần áo, băng, khăn trải giường có dịch cơ thể của bệnh nhân. - Xử lý các thuốc độc hại không sử dụng hoặc chất thải có thuốc độc hại.

Các nhân tố ảnh hưởng đến việc phơi nhiễm:

- Các thao tác nghề nghiệp (chuẩn bị, thực hiện thuốc,...)
- Lượng thuốc tiếp xúc
- Tần suất và thời gian tiếp xúc
- Khả năng hấp thụ thuốc
- Sử dụng tủ thông gió
- Thiết bị, trang phục bảo hộ

2. Các thuốc có nguy cơ phơi nhiễm cao và ảnh hưởng trên NVYT

Bảng 2: Danh sách thuốc có nguy cơ phơi nhiễm cao (NIOSH 2016)[4]

Thuốc	Lý do đưa vào danh sách
Thuốc điều trị ung thư	
Thuốc điều trị ung thư	Phân loại D, X nguy cơ thai kì theo FDA
Thuốc khác đáp ứng 1 trong các điều kiện của NIOSH, bao gồm cả Hướng dẫn an toàn của nhà sản xuất	
Chloramphenicol	IARC Nhóm 2A* tác nhân gây ung thư; Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA
Cyclosporine	IARC Nhóm 1* tác nhân gây ung thư; Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA
Entecavir	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA
Liraglutide tái tổ hợp	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA Cảnh báo hộp đen** nguy cơ ung thư tế bào C tuyến giáp Nguy cơ gây quái thai theo hướng dẫn của NSX
Mycophenolate mofetil	Cảnh báo hộp đen** nguy cơ độc thai nhi, nhiễm trùng nặng Tăng nguy cơ sảy thai 3 tháng đầu, dị tật bẩm sinh Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA Cảnh báo: không nên nghiền hay mở viên, tránh tiếp xúc bột thuốc với da hay đường hô hấp
Mycophenolate acid	Tăng nguy cơ sảy thai 3 tháng đầu, dị tật bẩm sinh Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA Cảnh báo hộp đen** nguy cơ ung thư lympho và các ung thư ác tính khác, đột biến gen in vitro và in vivo
Progesterone	IARC nhóm 2B* tác nhân gây ung thư
Propylthiouracil	IARC Nhóm 2B* tác nhân gây ung thư Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA
Risperidone	Bằng chứng gây khối u ở liều thấp trong nghiên cứu ở phòng thí nghiệm Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA

Thuốc	Lý do đưa vào danh sách
Spironolactone	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA Cảnh báo hộp đen** nguy cơ gây ung thư trong nghiên cứu ở phòng thí nghiệm
Các thuốc khác độc tính trên sinh sản	
Colchicine	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA Độc tính trên sinh sản: độc trên thai nhi, quái thai,... khi phơi nhiễm ở liều điều trị hoặc trên ngưỡng trị liệu.
Dutasteride	Phân loại X nguy cơ thai kì theo FDA
Fluconazole	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA Nguy cơ dị tật bẩm sinh ở trẻ có mẹ phơi nhiễm với Fluconazole liều 400-800mg/ngày
Misoprostol	Phân loại X nguy cơ thai kì theo FDA
Oxytocin	Phân loại C nguy cơ thai kì theo FDA Chỉ nguy hiểm cho phụ nữ ở 3 tháng cuối thai kỳ
Pamidronate	Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA Độc trên thai nhi ở liều thấp khuyến cáo
Tretinoin	Cảnh báo hộp đen** về các khuyết tật bẩm sinh nặng Phân loại X nguy cơ thai kì theo FDA
Valproate/valproic acid	Cảnh báo hộp đen** về nguy cơ gây quái thai, dị tật bẩm sinh bao gồm cả khuyết tật ống thần kinh Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA
Warfarin	Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA
Zoledronic acid	Phân loại D nguy cơ thai kì theo FDA Tỉ lệ thai chết lưu tăng trong các nghiên cứu ở liều thấp

* *Nhóm 1:* Gây ung thư cho người, *Nhóm 2A:* Có khả năng cao gây ung thư cho người, *Nhóm 2B:* Có khả năng gây ung thư cho người, *Nhóm 3:* Không phân loại được về khả năng gây ung thư ở người.

** *Cảnh báo hộp đen:* cảnh báo những thuốc tiềm ẩn nguy cơ nghiêm trọng về độ an toàn.

Ảnh hưởng của phơi nhiễm với thuốc độc hại[3]:

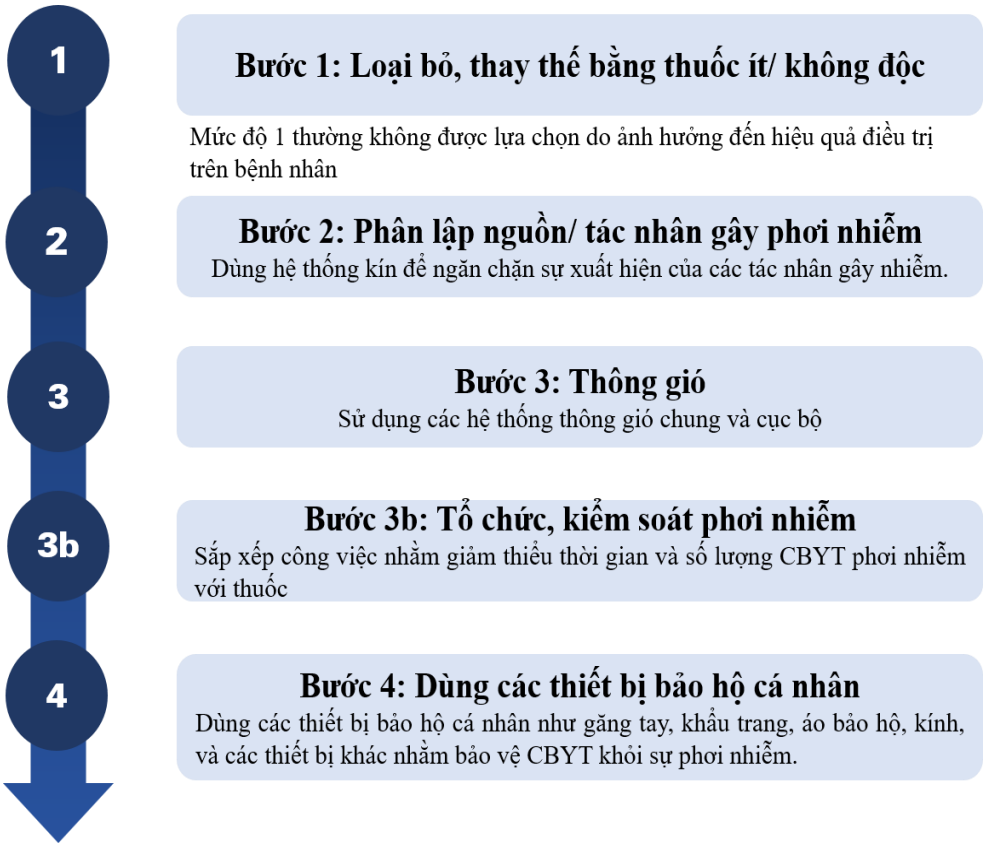
Tác động cấp tính: có thể tồn tại vài tuần hoặc vài tháng, thường được ghi nhận trong y văn ở các bệnh nhân dùng liều cao thuốc điều trị ung thư. Các tác động thường gặp như: buồn nôn và nôn, kích ứng da, chóng mặt, đau đầu, bất thường chu kỳ kinh nguyệt, rụng tóc, tổn thương gan, thận, suy giảm thính giác, độc trên hệ tạo máu và tim,... Số triệu chứng xuất hiện liên quan có ý nghĩa với liều lượng thuốc tiếp xúc và việc trang bị bảo hộ. Một số tác động trên NVYT thao tác với thuốc điều trị ung thư đã được ghi nhận trong y văn; một số tác động không được báo cáo, do đó cho thấy sự cần thiết nâng cao ý thức của NVYT.

Tác động lâu dài: chỉ có một số lượng giới hạn nghiên cứu các tác động lâu dài của phơi nhiễm thuốc trên NVYT, ghi nhận được các tác động trên cơ quan sinh sản và tác động

gây ung thư ở NVYT thao tác với các thuốc độc hại. Mặc dù nguy cơ gây ung thư là rất khó để định lượng, Ủy ban Quốc tế Nghiên cứu về Ung thư (IARC - International Agency for Research on Cancer) của Tổ chức y tế Thế giới (WHO) và một số báo cáo khoa học đã xác định được một số thuốc độc tế bào có liên quan đến khả năng gây ung thư; những thuốc không được liệt kê trong danh sách tác nhân gây ung thư không đồng nghĩa với việc chúng không gây ra tác động này. Tác động trên cơ quan sinh sản được báo cáo ở những NVYT làm việc lâu dài, phơi nhiễm ở nồng độ thấp các thuốc độc tế bào. Tác động thường gặp nhất là tăng nguy cơ sảy thai, vô sinh, các bất thường bẩm sinh ở thai nhi, trẻ nhẹ cân, phát triển kém, bất thường chu kỳ kinh nguyệt. Một nghiên cứu đã chỉ ra tần suất sảy thai liên tục là 26% ở phụ nữ mang thai phơi nhiễm và 15% ở những người không phơi nhiễm. Ngoài ra, còn có tác động gây hủy DNA, bất thường nhiễm sắc thể và suy giảm miễn dịch. Tính gây ung thư, gây quái thai và đột biến không có mối tương quan với liều lượng tối thiểu của thuốc điều trị ung thư.

3. Biện pháp phòng tránh phơi nhiễm thuốc độc hại[3]

Dựa trên cơ sở các quy định, guidelines, các khuyến cáo; năm 2007, Ủy ban Quốc tế về Thực hành Dược chuyên ngành Ung bướu (ISOPP - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) đã ban hành Hướng dẫn thực hành an toàn các thuốc độc tế bào, đưa ra khuyến cáo các bước thực hiện nhằm phòng tránh sự phơi nhiễm như sau:



Bắt đầu từ bước 1, nếu một bước không thực hiện được thì tiến hành bước tiếp theo. Ở Châu Âu, bước 3 và 4 thường được áp dụng, ở một số bệnh viện có áp dụng bước 2.

Trong bước 3, tủ thông gió thường được thiết kế để loại bỏ hoặc giảm thiểu nguy cơ tiếp xúc của NVYT với thuốc độc hại, cung cấp môi trường quan trọng cần thiết cho việc pha chế thuốc. Khi không yêu cầu vô khuẩn, có thể sử dụng tủ an toàn sinh học cấp 1 hoặc buồng

chứa cách ly để thao tác với thuốc; khi cần thao tác với thuốc yêu cầu vô khuẩn, cần sử dụng tủ an toàn sinh học cấp 2, cấp 3 hoặc buồng cách ly dành cho chế phẩm vô khuẩn[5].

Đối với bước 3b, các biện pháp để kiểm soát sự phơi nhiễm có thể áp dụng theo thứ tự như sau[5]:

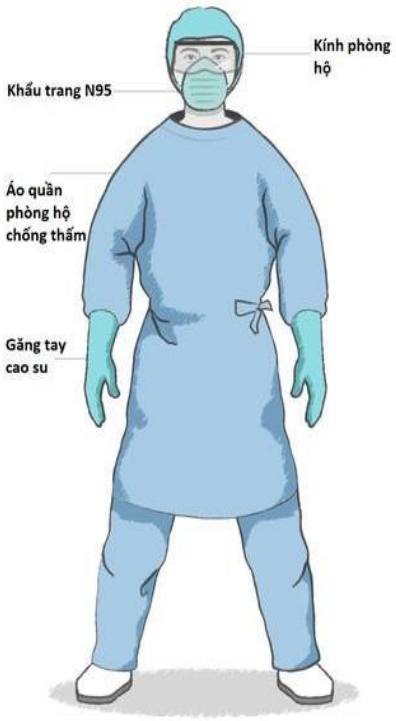
- Sử dụng hệ thống kín hoàn toàn nếu có thể.
- Kiểm soát nguồn phơi nhiễm.
- Sử dụng các thiết bị bảo hộ cá nhân.

Các biện pháp cụ thể có thể áp dụng như:

- Giảm số lượng các thuốc sử dụng, số lượng cán bộ y tế có khả năng phơi nhiễm và thời gian phơi nhiễm đến mức tối thiểu.
- Đảm bảo các biện pháp an toàn trong quá trình thao tác với các thuốc độc hại, xử lý chất thải có chứa/nhiễm thuốc độc hại.
- Thực hành tốt các biện pháp an toàn, sử dụng các thiết bị bảo hộ cá nhân.
- Tập huấn về thuốc độc hại, cách xử lý chất thải, nguy cơ và các biện pháp phòng tránh.

Đối với bước 4, các phương tiện bảo hộ cá nhân cần thiết nên được trang bị gồm[5]:

- Găng tay: cần thiết cho việc thao tác với thuốc độc hại. Găng tay cần phải mang khi thao tác với thuốc trong tủ an toàn sinh học, khi xử lý bao bì, lọ đựng thuốc,... Một nghiên cứu tính thấm của găng tay với 5 loại thuốc ung thư gồm: doxorubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, carmustine, và cisplatin đã chỉ ra găng tay bằng vật liệu cao su và không phải cao su đều có hiệu quả trong việc bảo vệ khỏi sự thâm nhập của hầu hết các thuốc độc hại. Mặc dù găng tay dày hơn thường bảo vệ tốt hơn nhưng độ dày của găng tay không phải luôn chỉ ra mức độ bảo vệ của găng tay và có thể gây khó khăn trong công việc. Khi sử dụng găng tay, cần chú ý đến một số điểm như sau:



° Kiểm tra găng tay trước khi dùng và thay đổi găng tay thường xuyên mỗi 30 – 60 phút (NIOSH 2004; ASHP 2006); khi găng tay bị rách hỏng hay tiếp xúc với thuốc nghi ngờ, cần cẩn thận trong việc tháo bỏ và vứt đúng nơi quy định.

° Dùng găng tay không bột vì bột có thể bị phơi nhiễm, hấp thụ thuốc trong khu vực làm việc.

° Dùng 2 đôi găng tay khi chuẩn bị và thực hiện các thuốc độc hại, găng tay bên trong dưới lớp cổ tay áo choàng và găng tay bên ngoài phủ bên ngoài lớp cổ tay áo choàng để bảo vệ cổ và cẳng tay (ASHP 2006).

° Dùng găng tay vô khuẩn (găng tay có phun xịt alcohol 70% vô khuẩn và để khô) khi làm việc với các thuốc cần yêu cầu vô khuẩn.

° Khi tháo bỏ 2 lớp găng tay, lộn lớp găng tay bên trong ra ngoài để lớp găng tay nhiễm bẩn không tiếp xúc với các bề mặt không nhiễm bẩn.

° Không chạm vào bất kì vật nào nếu găng tay bị nhiễm bẩn.

° Rửa tay với xà phòng và nước cả trước khi mang và sau khi tháo bỏ găng tay.

- Khẩu trang: khẩu trang N-95 có khả năng bảo vệ NVYT khỏi các phân tử thuốc trong không khí (NIOSH 2005), khẩu trang thông thường không có khả năng bảo vệ khỏi sự phơi nhiễm thuốc và không nên dùng trong việc pha chế, chuẩn bị hay thực hiện thuốc (NIOSH 2004).

- Áo bảo hộ: việc mặc áo bảo hộ được khuyến cáo nhằm bảo hộ NVYT khỏi sự văng, bắn các phân tử thuốc được tạo ra trong quá trình thao tác. Một nghiên cứu cho thấy khi đối tượng nghiên cứu mặc đồng phục ngắn tay thực hiện thao tác, nhiều điểm nhiễm bẩn được tìm thấy trên các miếng dán kiểm tra nơi bàn tay và cánh tay tiếp xúc với phần môi trường bị ô nhiễm bên trong tủ an toàn sinh học; vì vậy cần mặc trang phục bảo hộ có độ dài phù hợp, và không được mặc trang phục bảo hộ ra ngoài khu vực pha chế. Áo bảo hộ thường có xu hướng dùng 1 lần; trước khi dùng, kiểm tra lại trang phục bảo hộ xem có vết rách hay không; nên thay sau khi rời khỏi khu vực pha chế; sau khi bị văng bắn giọt thuốc, hoặc sau 2-3 giờ sử dụng liên tục.

- Kính bảo hộ: nên được sử dụng bất cứ khi nào tiếp xúc với thuốc độc hại phun mù hoặc khí dung không kiểm soát.

- Đối với các trang bị bảo hộ có thể sử dụng lại như trang bị bảo vệ mặt, mắt, mũi, cần làm sạch sau khi sử dụng bằng các chất liệu tẩy rửa phù hợp. Các trang bị bảo hộ đã sử dụng phải vứt vào thùng chứa chất thải độc hại theo quy định xử lý chất thải y tế.

Ngoài ra, NVYT cần được đào tạo thực hành tốt các thao tác an toàn khi thao tác với thuốc, cách xử lý khi vô ý tiếp xúc với thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Jeffrey Lombardo, Christine Roussel (2018), Highlighting the Risk of Occupational Exposure to Hazardous Drugs in the Health Care Setting
2. NIOSH ALERT - Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB2004165)
3. Centers for Disease Control and Prevention (2019), Hazardous drug exposures in healthcare (https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/effects.html)
4. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs (https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf)
5. National Institute for Occupational Safety and Health (2009), Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs
6. Bệnh viện ung bướu Hà Nội (2019), Phơi nhiễm nghề nghiệp với thuốc độc hại và các biện pháp phòng tránh (https://benhvienungbuouhanoi.vn/kien-thuc-ung-thu-1/phoi-nhiem-nghe-nghiep-voi-thuoc-doc-hai-va-cac-bien-phap-phong-tranh.html)