



BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

BULLETIN OF DRUG INFORMATION

SỐ 1 - NĂM 2025



ĐƠN VỊ DƯỢC LÂM SÀNG VÀ THÔNG TIN THUỐC - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

📍 Địa chỉ: 78 Đường Giải Phóng - Phương Mai - Đống Đa - Hà Nội

🌐 Website: <https://bachmai.gov.vn>

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

Chủ biên

PGS. TS. Đào Xuân Cơ

Cố vấn nội dung

PGS. TS. Vũ Văn Giáp

PGS. TS. Nguyễn Tuấn Tùng

TS. Nguyễn Thu Minh

PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

DSCCKII. Bùi Thị Ngọc Thực

Biên soạn

ThS. DS. Nguyễn Thị Thu Hà

DSCCKII. Nguyễn Thị Thu

DS. Trần Phương Linh

DS. Chu Thị Thúy

ThS. DS. Trần Thu Hương

DS. Lê Hoàng Trung

DS. Trịnh Thị Thanh Mai

DS. Phạm Trường Minh

ThS. DS. Lê Thị Hoàng Hà

DS. Vương Hoàng Hùng

DS. Đỗ Minh Đức

DS. Nguyễn Đăng Minh Vương

NỘI DUNG

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC	1
TÓM TẮT CẬP NHẬT THỰC HÀNH LÂM SÀNG CỦA HIỆP HỘI TIÊU HÓA HOA KỲ VỀ SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH VÀ ALBUMIN TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ GAN	4
DỰ PHÒNG LOÉT TIÊU HOÁ DO STRESS Ở NGƯỜI BỆNH NẶNG	7
METHOTREXAT ĐƯỜNG UỐNG: NGUY CƠ QUÁ LIỀU VÀ GIẢI PHÁP QUẢN LÝ THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO TRONG BỆNH VIỆN	11
MỘT SỐ PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN GRAM DƯƠNG ĐA KHÁNG CÓ THỂ CÂN NHẮC TRONG ĐIỀU KIỆN THIẾU HỤT NGUỒN CUNG VANCOMYCIN	14
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2024	21
ĐIỂM TIN DƯỢC LÂM SÀNG	24

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

■ Nguy cơ xuất hiện ngứa nghiêm trọng khi ngừng cetirizin hoặc levocetirizin đường uống sau thời gian dài sử dụng: Cảnh báo từ FDA

Ngày 10/5/2025, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) đã cảnh báo yêu cầu cập nhật thông tin an toàn trong tờ hướng dẫn sử dụng các thuốc kháng histamin H₁ đường uống thế hệ hai (cetirizin và levocetirizin), do ghi nhận hiện tượng ngứa nghiêm trọng sau khi ngừng thuốc sau một thời gian sử dụng kéo dài. Phản ứng ngứa này có thể khởi phát trong vòng vài ngày sau khi ngừng thuốc, cần can thiệp y tế và ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Cetirizin và levocetirizin là các thuốc kháng histamin H₁ thế hệ hai, có tác dụng đối kháng histamin, chất trung gian hóa học quan trọng trong các phản ứng dị ứng. Cả hai thuốc đều đã được phê duyệt để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên, cũng như viêm mũi dị ứng quanh năm và mày đay mạn tính ở người bệnh từ 6 tháng tuổi trở lên.

Thuốc hiện có trong danh mục thuốc của Bệnh viện Bạch Mai: levocetirizin uống (Xyzal 5 mg).

Khuyến cáo dành cho người bệnh và người nhà người bệnh

- Liên hệ với nhân viên y tế nếu xuất hiện tình trạng ngứa sau khi ngừng cetirizin hoặc levocetirizin.
- Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu có kế hoạch sử dụng thuốc lâu dài (đặc biệt trên 1 tháng) để cân nhắc lợi ích và nguy cơ, từ đó có quyết định điều trị phù hợp với tình trạng bệnh.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Tư vấn cho người bệnh về nguy cơ xuất hiện triệu chứng ngứa sau khi ngừng thuốc, đặc biệt nếu có kế hoạch sử dụng kéo dài.
- Khuyến khích người bệnh liên hệ với nhân viên y tế nếu gặp phải tình trạng ngứa nghiêm trọng sau ngừng thuốc.
- Hiện tại, các biện pháp điều trị hiệu quả cho tình trạng ngứa tái phát sau ngừng thuốc vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Trong đa số trường hợp, các triệu chứng sẽ cải thiện sau khi dùng lại thuốc, một số người bệnh có thể cần giảm dần liều trước khi ngừng hẳn để hạn chế hiện tượng bật lại (rebound).
- Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ do cetirizin và levocetirizin.

■ Tăng cường cảnh giác để tránh nguy cơ quá liều khi sử dụng methotrexat đường uống: Cảnh báo từ ANSM

Ngày 13/3/2024, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sinh phẩm Y tế Pháp (ANSM) đã ra thông báo tăng cường các biện pháp phòng ngừa nguy cơ

quá liều methotrexat đường uống. Methotrexat được sử dụng điều trị một số bệnh lý tự miễn như viêm khớp dạng thấp, vẩy nến,... thường được sử dụng liều thấp với tần suất một lần mỗi tuần. Tuy nhiên, các sai sót khi dùng thuốc hàng ngày thay vì hàng tuần vẫn tiếp tục xảy ra và có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, thậm chí tử vong. ANSM nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chỉ định, hướng dẫn và theo dõi chặt chẽ khi sử dụng methotrexat.

Thuốc hiện có trong danh mục thuốc của Bệnh viện Bạch Mai: methotrexat uống (Hemetrex 2,5 mg).

Khuyến cáo dành cho người bệnh và người nhà người bệnh

- Chỉ sử dụng methotrexat **MỘT LẦN MỖI TUẦN** theo đúng chỉ định. Việc sử dụng nhầm liều hàng ngày có thể gây ngộ độc nghiêm trọng.
- Không tự ý sử dụng các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn khác (đặc biệt là các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như ibuprofen, ketoprofen, aspirin... và các thuốc ức chế bơm proton như omeprazol,esomeprazol pantoprazol...) nếu không có chỉ định và hướng dẫn cụ thể từ bác sĩ hoặc dược sĩ, do nguy cơ tương tác làm tăng độc tính của methotrexat.
- Các triệu chứng ngộ độc methotrexat bao gồm: sốt, đau họng, loét miệng, tiêu chảy, buồn nôn/nôn, phát ban, xuất huyết hoặc các biểu hiện suy giảm chức năng cơ quan.
- Ngay khi có triệu chứng nghi ngờ quá liều, người bệnh cần liên hệ với bác sĩ và thông báo rằng đang sử dụng methotrexat.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Để hạn chế nguy cơ quá liều methotrexat:

- Khi kê đơn hoặc cấp phát, cần:
 - Đảm bảo người bệnh hiểu rõ chỉ dùng **MỘT LẦN MỖI TUẦN**.
 - Cảnh báo nguy cơ khi phối hợp với NSAID, thuốc ức chế bơm proton và các thuốc khác có thể tương tác.
 - Hướng dẫn người bệnh nhận biết dấu hiệu ngộ độc và khuyến cáo liên hệ cơ sở y tế khi cần.
- Ghi rõ ngày dùng thuốc trong tuần đi kèm hộp thuốc.
- Lưu ý đặc biệt ở người cao tuổi hoặc có rối loạn nhận thức, cần hướng dẫn kỹ và thông báo cho người chăm sóc.

■ Nguy cơ của các NSAID trong thai kỳ: Cảnh báo từ ANSM

Ngày 25/4/2025, ANSM đã đưa ra thông báo tăng cường cảnh báo về việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) ở phụ nữ mang thai. Các NSAID bị chống chỉ định tuyệt đối trong 3 tháng cuối thai kỳ (từ tuần thứ 28 trở đi) do nguy cơ nghiêm trọng đối với thai nhi. Tuy nhiên, dữ liệu từ

Hệ thống y tế quốc gia (SNDS) Pháp vẫn ghi nhận tình trạng sử dụng NSAID không hợp lý vẫn còn phổ biến: cụ thể trong giai đoạn 2018 - 2023, hơn 700.000 phụ nữ mang thai đã sử dụng ít nhất một thuốc nhóm NSAID, trong đó có tới 26.000 người dùng sau tháng thứ 5 của thai kỳ, tương ứng với giai đoạn chống chỉ định sử dụng thuốc. Hậu quả với thai nhi có thể nghiêm trọng, bao gồm độc tính trên tim và phổi, tổn thương thận, trong một số trường hợp có thể gây tử vong cho thai nhi.

Khuyến cáo dành cho phụ nữ có thai

- Không được sử dụng NSAID trong 3 tháng cuối thai kỳ vì những rủi ro nghiêm trọng đối với thai nhi.
- Chỉ sử dụng NSAID trong 5 tháng đầu của thai kỳ khi có chỉ định của bác sĩ. Trong trường hợp này, thai phụ cần được theo dõi y tế chặt chẽ hơn.
- Nguy cơ của NSAID đối với thai nhi:
 - Sảy thai tự nhiên;
 - Dị tật bẩm sinh: NSAID có thể gây ra dị tật ống bụng và hệ tim mạch;
 - Tổn thương thận ở thai nhi: NSAID có thể làm giảm thể tích nước ối quanh thai nhi, gây ra nguy cơ suy thận ở trẻ sơ sinh, nhất là khi dùng kéo dài và vào giai đoạn cuối thai kỳ;
 - Đóng sớm ống động mạch (ống động mạch Botalli): Ống động mạch là mạch máu quan trọng trong tuần hoàn của thai nhi. Việc sử dụng NSAID có thể gây đóng ống động mạch sớm, dẫn đến tăng huyết áp phổi và nguy cơ tử vong ở thai nhi;
 - Biến chứng trong quá trình chuyển dạ: NSAID có thể làm kéo dài thời gian chuyển dạ và làm tăng nguy cơ chảy máu ở cả mẹ và trẻ sơ sinh.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Chống chỉ định tuyệt đối sử dụng NSAID cho phụ nữ đang mang thai từ tháng thứ 6 của thai kỳ, kể cả khi sử dụng không thường xuyên.
- Thận trọng khi kê đơn và cấp phát NSAID cho phụ nữ mang thai trong 5 tháng đầu do những thuốc này có thể làm tăng nguy cơ sảy thai, dị tật bẩm sinh, suy giảm chức năng thận ở thai nhi hoặc gây đóng sớm ống động mạch.
- Xác định chính xác tuổi thai trước khi kê đơn hoặc cấp phát bất kỳ loại NSAID nào cho phụ nữ mang thai. Paracetamol nên được ưu tiên lựa chọn cho phụ nữ có thai.

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

Hoạt chất	Tên thuốc
Diclofenac	Uống: Diclofenac DHG 50 mg, Voltaren 75 mg
	Tiêm truyền: Voltaren 75 mg/3 mL
	Đặt hậu môn: Elaria 100 mg, Voltaren 100 mg

Hoạt chất	Tên thuốc
Ibuprofen	Uống: Ibufar 200 mg, Ibhadi suspension 100 mg/5 mL - 60 mL
Ketoprofen	Dùng ngoài: Fastum Gel 2,5 g/100 g gel - 30 g
Meloxicam	Uống: Mobic 7,5 mg
Piroxicam	Uống: Toricam Capsules 20 mg
Tenoxicam	Tiêm truyền: Neo-endusix 20 mg

■ Tăng cường cảnh báo an toàn đối với fluoroquinolon đường toàn thân: Cập nhật từ TGA

Ngày 07/3/2025, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã cập nhật cảnh báo quan trọng đối với các kháng sinh fluoroquinolon (FQ) đường uống và tiêm truyền bao gồm ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin và moxifloxacin. Đây là những kháng sinh phổ rộng, thường chỉ định khi không còn lựa chọn thay thế phù hợp.

Các cảnh báo quan trọng đang được cập nhật vào tờ Thông tin sản phẩm và tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho người bệnh với tất cả các hoạt chất nhóm FQ dùng đường toàn thân (uống và tiêm truyền), nhằm nhấn mạnh các phản ứng có hại nghiêm trọng đã được ghi nhận, bao gồm:

- Rối loạn thần kinh trung ương, với biểu hiện run rẩy, bồn chồn, chóng mặt; hiếm gặp hơn là ảo giác hoặc co giật;
- Viêm gân, bao gồm cả nguy cơ đứt gân;
- Rối loạn tâm thần, lú lẫn, lo âu và trầm cảm.

Mặc dù hiếm gặp, các phản ứng có hại này có thể dẫn đến tàn tật vĩnh viễn và không hồi phục.

Khuyến cáo dành cho người bệnh và người nhà người bệnh

- Thông báo cho bác sĩ nếu trong quá trình sử dụng FQ xuất hiện các triệu chứng cảnh báo hoặc dấu hiệu bất thường.
- Tham khảo kỹ tờ Thông tin thuốc dành cho người bệnh để hiểu rõ nguy cơ liên quan đến kháng sinh đang dùng.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Cảnh báo người bệnh về các triệu chứng bất thường sau khi dùng thuốc và hướng dẫn theo dõi sức khỏe.
- Cung cấp thông tin thuốc cho người bệnh, tư vấn nguy cơ liên quan đến các tác dụng phụ.
- Ngưng thuốc ngay nếu xuất hiện phản ứng bất lợi và xem xét liệu pháp thay thế.
- Báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) nghi ngờ do FQ.



Các biến cố này có thể xảy ra ở người bệnh thuộc mọi nhóm tuổi, không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ đã biết, và có thể xảy ra đồng thời trên cùng một người bệnh. Các rối loạn thần kinh và tâm thần có thể khởi phát sớm ngay sau liều đầu tiên.

Các cảnh báo mới này không áp dụng cho các chế phẩm FQ dùng tại chỗ (nhỏ mắt hoặc nhỏ tai).

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

Hoạt chất	Tên thuốc
Ciprofloxacin	Uống: Ciprobay 500mg, Picaroxin 500mg
	Tiêm truyền: Nafloxin solution for infusion 200mg/100mL
Levofloxacin	Uống: Tavanic 500mg
	Tiêm truyền: Levofloxacin solution for infusion 500mg/100mL

Loại bỏ chỉ định giảm đau sau phẫu thuật của thuốc opioid giải phóng kéo dài: Thông báo từ MHRA

Ngày 22/5/2025, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã công bố việc loại bỏ chỉ định giảm đau sau phẫu thuật khỏi Tờ hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm opioid dạng giải phóng kéo dài. Opioid giải phóng kéo dài được chỉ định trong điều trị đau vừa đến nặng và đau do ung thư. Tuy nhiên, hướng dẫn của NICE cập nhật cho thấy nhóm thuốc này không nên được sử dụng cho đau mạn tính nguyên phát không có nguyên nhân bệnh lý tiềm ẩn. Một số chế phẩm chứa morphin hoặc oxycodon từng được cấp phép để điều trị đau sau phẫu thuật, nhưng hiện có nhiều lo ngại về nguy cơ gây hại, bao gồm suy hô hấp liên quan đến opioid (OIVI) và sử dụng opioid kéo dài sau phẫu thuật (PPOU). PPOU được định nghĩa là việc tiếp tục sử dụng opioid > 90 ngày sau phẫu thuật, có liên quan đến nguy cơ nghiện và lệ thuộc thuốc. Tỷ lệ PPOU dao động từ 2 - 44% ở người bệnh sử dụng opioid giải phóng kéo dài, và có thể lên tới 60% nếu đã sử dụng trước phẫu thuật. OIVI là tình trạng suy hô hấp nghiêm trọng do opioid, bao gồm: ức chế trung tâm hô hấp, giảm mức độ tỉnh táo và tắc nghẽn đường thở trên. Tỷ lệ mắc OIVI rất biến động, được báo cáo từ 0,4 - 41%, tùy theo tiêu chí chẩn đoán. Ngoài ra, nguy cơ suy hô hấp tăng cao khi phối hợp opioid với thuốc an thần khác như benzodiazepin, pregabalin hoặc gabapentin, có thể dẫn đến hôn mê và tử vong. Dựa trên đánh giá nguy cơ - lợi ích và khuyến nghị từ Ủy ban Dược phẩm (CHM), MHRA quyết định loại bỏ chỉ định điều trị đau sau phẫu thuật khỏi giấy phép lưu hành của morphin và oxycodon dạng giải phóng kéo dài. Các opioid giải phóng kéo dài khác không được khuyến cáo hoặc chống chỉ định trong điều trị đau cấp tính hậu phẫu.

Cơn đau hậu phẫu thường chỉ kéo dài 5 - 7 ngày, do đó chỉ cần điều trị giảm đau ngắn hạn, ưu tiên opioid giải phóng tức thời. Việc kê đơn quá mức khi xuất viện dẫn đến dư thừa thuốc, tăng nguy cơ xuất hiện PPOU, lệ thuộc, nghiện và tăng nguy cơ mắc OIVI. Vì vậy, chỉ nên kê lượng opioid vừa đủ kiểm soát đau cấp tính sau mổ.

MHRA khuyến cáo xem xét việc sử dụng opioid trước phẫu thuật, đặc biệt ở người bệnh có nguy cơ cao gặp tác dụng phụ nghiêm trọng như:

- Rối loạn hô hấp, thần kinh, tim mạch hoặc suy thận;
- Người bệnh ≥ 65 tuổi;
- Dùng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương;
- Có tiền sử sử dụng hoặc dung nạp opioid trước mổ.

Cần thiết lập kế hoạch kiểm soát đau hậu phẫu rõ ràng giữa người bệnh và nhân viên y tế trước phẫu thuật.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Opioid giải phóng kéo dài không nên dùng để điều trị đau cấp tính sau mổ do nguy cơ cao gây PPOU và OIVI.
- Trước phẫu thuật, nhân viên y tế cần trao đổi với người bệnh:
 - Rủi ro của PPOU, lệ thuộc, nghiện và triệu chứng cai;
 - Nguy cơ OIVI, đặc biệt ở người bệnh có bệnh lý hô hấp;
 - Chiến lược kiểm soát đau bằng opioid giải phóng tức thời và giảm đau đa phương thức;
 - Kế hoạch kết thúc điều trị opioid;
 - Với người bệnh đang dùng opioid trước mổ, cần rà soát lại phác đồ điều trị theo hướng dẫn điều trị.
- Khi người bệnh xuất viện, nhân viên y tế cần:
 - Chỉ kê đơn lượng opioid giải phóng tức thời với liều thấp nhất có hiệu quả để điều trị đau cấp;
 - Trao đổi về chiến lược giảm đau với các cơ sở y tế ban đầu trong tiếp nhận và chăm sóc cho người bệnh trong cộng đồng, đồng thời ghi lại đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án của người bệnh.
- Báo cáo các trường hợp gặp phản ứng có hại như lệ thuộc thuốc hoặc suy hô hấp liên quan các opioid.

Danh mục từ viết tắt

Từ viết tắt	Diễn giải tiếng Anh	Diễn giải tiếng Việt
ADR	Adverse drug reaction	Phản ứng có hại của thuốc
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sinh phẩm Y tế Pháp
CHM	Commission on Human Medicines	Ủy ban Dược phẩm

Từ viết tắt	Diễn giải tiếng Anh	Diễn giải tiếng Việt
FDA Hoa Kỳ	Food and Drug Administration	Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
FQ	Fluoroquinolon	
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Chăm sóc Sức khỏe Vương quốc Anh
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	Viện Quốc gia về Sức khỏe và Chăm sóc Vương quốc Anh

Từ viết tắt	Diễn giải tiếng Anh	Diễn giải tiếng Việt
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug	Thuốc chống viêm không steroid
PPOU	Persistent Post-operative Opioid Use	Sử dụng opioid kéo dài sau phẫu thuật
OIVI	Opioid-Induced Ventilatory Impairment	Suy giảm thông khí do opioid gây ra
SNDS	Système national des données de santé	Hệ thống dữ liệu y tế quốc gia
TGA	Therapeutic Goods Administration	Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thiết bị Y tế Úc

Tài liệu tham khảo

- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines>
- <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages>
- <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/strengthened-warnings-broad-spectrum-antibiotics>
- <https://www.gov.uk/drug-safety-update/prolonged-release-opioids-removal-of-indication-for-relief-of-post-operative-pain>
- <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-chez-les-femmes-enceintes-ameliorer-linformation-sur-les-risques-pour-un-meilleur-usage>

TÓM TẮT CẬP NHẬT THỰC HÀNH LÂM SÀNG CỦA HIỆP HỘI TIÊU HÓA HOA KỲ TRONG SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH VÀ ALBUMIN TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ GAN

1. Tổng quan khuyến cáo

Xơ gan là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong tại Hoa Kỳ và toàn cầu. Xơ gan diễn tiến qua 3 giai đoạn: còn bù, mất bù và mất bù tiến triển với tiên lượng sống trung bình lần lượt là hơn 15 năm, 2 năm và 9 tháng. Thuốc vận mạch làm giảm áp lực cửa nhờ vận mạch tạng được sử dụng trong xuất huyết do giãn tĩnh mạch trong khi albumin tĩnh mạch tăng thể tích tuần hoàn hiệu quả, giúp phòng ngừa tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury, AKI) và tử vong sau chọc dịch ổ bụng lượng lớn (Large-Volume Paracentesis, LVP) hoặc trong viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tiên phát (Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP). Sử dụng phối hợp albumin và thuốc vận mạch trong điều trị hội chứng gan thận (Hepatorenal syndrome, HRS-AKI), biến

chứng nguy hiểm nhất của xơ gan. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) mới phê duyệt terlipressin, một thuốc co mạch mạnh cùng với kết quả các nghiên cứu mới về truyền tĩnh mạch albumin đã thúc đẩy việc cập nhật khuyến cáo thực hành tốt nhất trong 3 bệnh cảnh: xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản (Acute Variceal Haemorrhage, AVH); cổ trướng và SBP; HRS.

2. Phương pháp

Bản cập nhật do Ủy ban Cập nhật Thực hành Lâm sàng Hiệp Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ và Hội đồng Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ ủy quyền và phê duyệt. Đánh giá này đã được nội bộ thông qua các quy trình tiêu chuẩn của Hội Tiêu hóa. Các khuyến cáo được xây dựng từ tổng quan tài liệu hiện có và ý kiến chuyên gia.

3. Các khuyến cáo thực hành tốt nhất

3.1. Xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản

Khuyến cáo 1: Thuốc vận mạch nên được bắt đầu ngay khi nghi ngờ hoặc xác định chẩn đoán AVH ưu tiên trước khi nội soi chẩn đoán hoặc điều trị.

Mục tiêu điều trị AVH bao gồm cầm máu, ngừa tái xuất huyết sớm và giảm tử vong. Các thuốc vận

mạch bao gồm somatostatin cùng dẫn xuất (octreotid) và vasopressin cùng dẫn xuất (terlipressin). Cơ chế của thuốc là co mạch, giúp giảm áp lực tĩnh mạch cửa và kiểm soát xuất huyết cấp trong khoảng 80% trường hợp, tạo điều kiện thuận lợi cho cầm máu nội soi. Phác đồ tóm tắt điều trị AVH và phòng ngừa tái xuất huyết sớm được thể hiện ở *Bảng 1*.

Bảng 1. Phác đồ tiêu chuẩn sử dụng thuốc vận mạch trong điều trị xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản và phòng ngừa tái xuất huyết sớm

Thuốc	Phác đồ tiêu chuẩn	Thời gian (ngày)
Octreotid (thuốc tương tự somatostatin)	Bolus tĩnh mạch 50 µg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 50 µg/giờ; có thể tiêm bolus tĩnh mạch nếu vẫn còn chảy máu	2 - 5
Somatostatin	Bolus tĩnh mạch 250 µg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 250 - 500 µg/giờ; có thể tiêm bolus tĩnh mạch nếu vẫn còn chảy máu	2 - 5
Terlipressin (thuốc tương tự vasopressin)	48 giờ đầu: tiêm tĩnh mạch 2 mg mỗi 4 giờ cho đến khi kiểm soát được chảy máu. Duy trì: tiêm tĩnh mạch 1 mg mỗi 4 giờ	2 - 5

Khuyến cáo 2: Sau khi cầm máu qua nội soi ban đầu, nên tiếp tục dùng thuốc vận mạch trong 2 - 5 ngày để phòng ngừa tái xuất huyết sớm.

Khuyến cáo dùng thuốc vận mạch 2 - 5 ngày sau nội soi để ngừa tái xuất huyết, dù dữ liệu chưa đủ mạnh để xác định rõ thời gian tối ưu. Thời gian điều trị phụ thuộc mức độ nặng của xuất huyết và huyết động của người bệnh. Các yếu tố nguy cơ tái xuất huyết sớm và tử vong gồm: yếu tố nội soi (như chảy máu hoạt động, thuyên tắc huyết khối

tĩnh mạch, kích thước tĩnh mạch lớn, số lượng vòng thắt) và mức độ nặng của xơ gan (như điểm số đánh giá bệnh gan giai đoạn cuối (Model for End-stage Liver Disease score, MELD), thời gian prothrombin và cổ trướng).

Khuyến cáo 3: Octreotid là thuốc vận mạch được ưu tiên trong điều trị AVH do tính an toàn cao.

Vasopressin không còn được khuyến cáo do nguy cơ cao gây biến cố tim mạch. Tác dụng phụ cần lưu ý được liệt kê ở *Bảng 2*.

Bảng 2. Tác dụng phụ liên quan đến thuốc vận mạch và albumin

Thuốc	Tác dụng phụ thường gặp (> 10%)	Tác dụng phụ ít gặp (< 10%)
Octreotid (thuốc tương tự Somatostatin)	Nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền tim, tiêu chảy, phân lỏng, buồn nôn, khó chịu bụng, tăng đường huyết	Loạn nhịp, chướng bụng, đau vùng thượng vị dữ dội, hạ đường huyết, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi
Somatostatin	Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn	Táo bón, đầy hơi, nôn, phân lỏng, đau khớp, đau đầu
Terlipressin (thuốc tương tự vasopressin)	Đau bụng, buồn nôn, suy hô hấp, tiêu chảy, khó thở	Quá tải dịch, tràn dịch màng phổi, nhiễm trùng huyết, nhịp tim chậm, đổi màu da, tím tái, thiếu máu cơ tim, đột quỵ, thiếu máu ruột
Albumin		Quá tải dịch, phù phổi, rét run, hạ huyết áp/nhịp nhanh, sốt, buồn nôn/nôn, phát ban/ngứa

Ghi chú: Tác dụng phụ có thể phụ thuộc vào liều dùng.

Terlipressin truyền liên tục có thể hiệu quả hơn bolus (tiêm từng liều) trong giảm áp lực tĩnh mạch cửa và giảm tỷ lệ tái xuất huyết. Tuy nhiên, phương

pháp này đòi hỏi điều chỉnh liều theo kết quả đo áp lực tĩnh mạch gan nên khó áp dụng rộng rãi.

3.2. Cổ trướng và viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tiên phát

Khuyến cáo 4: Albumin truyền tĩnh mạch nên được sử dụng tại thời điểm thực hiện chọc tháo dịch cổ trướng thể tích lớn (> 5 L).

Chọc dịch cổ trướng được khuyến cáo ở người bệnh xơ gan có dịch cổ trướng không đáp ứng với thuốc lợi tiểu và/hoặc lượng dịch quá lớn. Albumin được khuyến cáo trong trường hợp chọc tháo dịch > 5 L để giảm nguy cơ rối loạn tuần hoàn sau chọc dịch cổ trướng (Post-paracentesis Circulatory Dysfunction, PCD). Liều dùng đề xuất 6 - 8 g albumin mỗi lít dịch tháo ra, đợt xơ gan mất bù cấp trên nền mạn (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) nên dùng liều 6 - 8 g không phụ thuộc thể tích dịch tháo ra.

Khuyến cáo 5: Albumin truyền tĩnh mạch có thể được xem xét ở người bệnh mắc SBP.

AKI là biến chứng thường gặp của SBP, có thể tiến triển thành HRS ngay cả sau khi SBP được giải quyết. Đây cũng là yếu tố tiên lượng tử vong cao nhất ở người bệnh mắc SBP. AKI trong SBP chủ yếu do phản ứng viêm toàn thân, dẫn đến giãn mạch và giảm thể tích máu động mạch. Khuyến cáo người bệnh mắc SBP nên được điều trị bằng kháng sinh phối hợp với albumin truyền tĩnh mạch (liều ngày 1:1,5 g/kg; ngày 3:1 g/kg), đặc biệt hiệu quả ở người bệnh có AKI có kèm hoặc không kèm vàng da (bilirubin tăng). Không khuyến cáo dùng albumin trong các nhiễm trùng khác ngoài SBP do không làm giảm nguy cơ AKI hoặc tử vong và tăng nguy cơ phù phổi.

Khuyến cáo 6: Albumin không nên được sử dụng cho người bệnh xơ gan có cổ trướng đơn thuần (bao gồm người bệnh điều trị nội trú hay ngoại trú).

Phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho cổ trướng do xơ gan là hạn chế muối kết hợp với thuốc lợi tiểu (spironolacton ± furosemid). Vai trò của albumin trong việc cải thiện đáp ứng với thuốc lợi tiểu vẫn chưa rõ ràng. Trong điều trị nội trú, điều trị albumin cũng được nghiên cứu không có tác dụng ngăn nhiễm khuẩn, AKI hoặc tử vong. Người bệnh được truyền albumin liều cao nhằm duy trì albumin \geq 30 g/L, tuy nhiên nguy cơ phù phổi cao.

Khuyến cáo 7: Thuốc vận mạch không nên được sử dụng để điều trị cổ trướng không biến chứng, sau chọc dịch cổ trướng khối lượng lớn hoặc ở những người bệnh SBP

Giãn mạch là cơ chế gây giữ natri, cổ trướng và AKI ở người bệnh SBP. Vì vậy, thuốc vận mạch được giả thiết có thể hữu ích để cải thiện tình trạng này. Tuy các nghiên cứu còn hạn chế nhưng cho kết luận rằng chưa đủ khuyến cáo sử dụng thuốc vận mạch như biện pháp hỗ trợ thuốc lợi tiểu.

3.3. Tổn thương thận cấp và hội chứng gan thận

Khuyến cáo 8: Albumin truyền tĩnh mạch là dung dịch ưu tiên để bù thể tích ở người bệnh xơ gan và cổ trướng nhập viện có biểu hiện AKI.

Người bệnh xơ gan có AKI có dấu hiệu giảm thể tích nội mạch, các khuyến cáo hiện tại là tăng thể tích bằng albumin với liều dùng 1 g/kg trong 2 ngày liên tiếp (tối đa 100 g/ngày). Nên cá thể hóa theo thể tích tuần hoàn của người bệnh.

Khuyến cáo 9: Thuốc vận mạch (terlipressin, noradrenalin, hoặc phối hợp octreotid/midodrin) chỉ nên dùng để điều trị HRS, không nên dùng trong các nguyên nhân AKI khác ở người bệnh xơ gan.

HRS đặc trưng bởi giãn mạch tạng nghiêm trọng dẫn đến giảm thể tích máu hiệu dụng sau đó hoạt hóa các hệ điều hòa gây co mạch thận, giảm tưới máu thận và giảm độ lọc cầu thận (Glomerular Filtration Rate, GFR). Thuốc vận mạch ngăn giãn mạch tạng, tăng tưới máu thận và độ lọc cầu thận, và chỉ hiệu quả khi có HRS và AKI.

Khuyến cáo 10: Terlipressin là thuốc vận mạch lựa chọn trong điều trị HRS và có thể kết hợp albumin tùy theo tình trạng thể tích tuần hoàn của người bệnh.

Terlipressin có thể hiệu quả hơn noradrenalin, tuy nhiên không phổ biến tại các cơ sở y tế và cần theo dõi hồi sức tích cực. Albumin thường dùng phối hợp trong 1 - 2 ngày đầu để tăng hiệu quả vận mạch, nhưng cần đánh giá thể tích dịch để tránh biến chứng (phù phổi).

Khuyến cáo 11: Terlipressin không yêu cầu theo dõi tại đơn vị Hồi sức tích cực và có thể truyền qua đường tĩnh mạch ngoại vi.

Khuyến cáo 12: Chống chỉ định sử dụng terlipressin trong các tình huống sau: giảm oxy máu ($SpO_2 < 90\%$); đang thiếu máu cục bộ vành, ngoại biên, mạc treo ruột; thận trọng ở ACLF độ 3; lợi ích không vượt trội hơn nguy cơ ở người bệnh suy thận có creatinin huyết thanh > 5 mg/dL ($442 \mu\text{mol/L}$) và những người bệnh chờ ghép gan giai đoạn cuối có MELD ≥ 35 .

Tài liệu tham khảo

Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Rich, N. E., & Wong, V. W.-S. (2024). AGA clinical practice update on the use of vasoactive drugs and intravenous albumin in cirrhosis: Expert review. *Gastroenterology*, 166(2), 202–216. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.10.013>.

DỰ PHÒNG LOÉT TIÊU HOÁ DO STRESS Ở NGƯỜI BỆNH NẶNG

Loét tiêu hóa do stress (loét do stress) là bệnh lý xuất hiện phổ biến ở các người bệnh nặng, đặc biệt là người bệnh được điều trị trong môi trường Hồi sức tích cực (Intensive Care Unit, ICU). Để dự phòng loét tiêu hóa do stress, các thuốc được khuyến cáo sử dụng bao gồm thuốc kháng thụ thể histamin H₂ (Histamine Type-2 Receptor Antagonists, H2RA) và các thuốc ức chế bơm proton (Proton Pump Inhibitor, PPI), trong đó PPI là nhóm thuốc được sử dụng ngày càng rộng rãi. Tuy nhiên, không phải tất cả các người bệnh điều trị tại các đơn vị hồi sức đều cần chỉ định sử dụng các thuốc PPI. Nhiều nghiên cứu cho thấy PPI đang được sử dụng quá mức và thường được chỉ định không hợp lý. Việc dự phòng không hợp lý không chỉ tăng thêm gánh nặng về chi phí mà còn tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của thuốc.

1. Khái niệm bệnh lý loét do stress

Loét tiêu hóa do stress là những tổn thương cấp tính ở bề mặt niêm mạc ống tiêu hóa trên (dạ dày, tá tràng và thực quản) xảy ra đối với những người bệnh mắc bệnh nặng, có nhiều yếu tố nguy cơ dễ làm xuất hiện loét. Xuất huyết tiêu hóa (XHTH) từ loét do stress là XHTH thứ phát (nosocomial GI bleeding), để phân biệt với XHTH tiên phát (xuất huyết tiêu hóa làm người bệnh phải nhập viện). Dự phòng XHTH từ loét do stress được biết đến như là dự phòng loét do stress.

Loét do stress được chia thành các thể lâm sàng sau:

- Loét do stress không có triệu chứng: loét không có xuất huyết;
- Loét có kèm theo xuất huyết: có máu trong phân với test hồng cầu ẩn dương tính;
- Loét kèm theo chảy máu rõ ràng: dịch hút dạ dày, và/hoặc phân có máu, màu đen như bã cà phê;
- Loét có XHTH có ý nghĩa lâm sàng: XHTH gây ảnh hưởng huyết động, cần phải truyền máu hoặc can thiệp phẫu thuật.

Như vậy loét do stress là một dạng của xuất huyết dạ dày - tá tràng, có thể xuất hiện ở những người bệnh trải qua biến cố căng thẳng do sang chấn tâm lý lớn đặc biệt người bệnh trải qua phẫu thuật, chấn thương, suy tạng, nhiễm trùng huyết và tổn thương do bỏng, tình trạng sốc kéo dài.

2. Yếu tố nguy cơ

Dựa trên Hướng dẫn của Tạp chí Y khoa Anh quốc (British Medicine Journal, BMJ) năm 2020 và Hướng dẫn của Hội Hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam và Hội Khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2020, các nhóm người bệnh hồi sức tích cực phù

hợp để chỉ định dự phòng loét do stress nếu có các yếu tố nguy cơ được liệt kê trong **Bảng 1**.

Bảng 1. Chỉ định dự phòng loét do stress theo yếu tố nguy cơ

TT	Yếu tố nguy cơ	TLTK
1	Có thở máy không kèm nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa	BMJ
2	Suy hô hấp cần thông khí hỗ trợ kéo dài trên 48 giờ	HSCC & CĐ – KHTH
3	Rối loạn đông máu (tiểu cầu < 50; INR > 1,5; PT cao hơn 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường).	BMJ, HSCC & CĐ – KHTH
4	Bệnh gan mạn tính (bao gồm: tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xơ gan đã có chẩn đoán xác định qua sinh thiết, tiền sử xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản hoặc tiền sử mắc bệnh não gan)	BMJ
5	Chấn thương sọ não (Glasgow ≤ 8 điểm), chấn thương tủy sống hoặc bỏng ≥ 35%	HSCC & CĐ – KHTH
6	Ít nhất ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau: • Nhiễm khuẩn huyết • Có thở máy kèm theo nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa • Tổn thương thận cấp • Sốc (đang duy trì thuốc vận mạch liên tục hoặc trợ tim, huyết áp tâm thu < 90 mmHg, HATB < 70 mmHg hoặc lactat ≥ 4 mmol/L)	BMJ
7	Ít nhất ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau: • Hội chứng sốc (sử dụng thuốc vận mạch, lactat ≥ 4; HATB ≤ 70) • Nhiễm khuẩn có tổn thương cơ quan với điểm SOFA ≥ 2 • Tổn thương thận cấp hoặc suy thận mạn được điều trị lọc máu cấp cứu, lọc máu liên tục • Suy gan cấp với tiền sử xơ gan hoặc có giãn tĩnh mạch thực quản hoặc có hội chứng não gan • Đang điều trị corticosteroid (tương đương ≥ 250 mg hydrocortison/ngày) • Đa chấn thương	HSCC & CĐ – KHTH

HATB: Huyết áp trung bình

Tháng 8/2024, Hiệp hội Hồi sức Hoa Kỳ (Society of Critical Care Medicine, SCCM) và Hiệp hội Dược sĩ Hệ thống Y tế Hoa Kỳ (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) đã thống nhất cập nhật hướng dẫn phiên bản mới so với hướng dẫn đầu tiên ra đời cách đây 24 năm (2000). Phiên



bản mới có nhiều thay đổi quan trọng từ xác định các yếu tố nguy cơ cũng như lựa chọn thuốc dự phòng loét do stress, theo đó thờ máy, đa chấn thương, dinh dưỡng tĩnh mạch không còn được coi là yếu tố nguy cơ. Hướng dẫn nhấn mạnh những người bệnh nặng có rối loạn đông máu, sốc hoặc mắc bệnh gan mạn tính là những đối tượng có nguy cơ XHTH trên một cách rõ ràng (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng từ thấp đến trung bình). Đồng thời cũng khuyến cáo sử dụng thuốc dự phòng loét ở những người bệnh cần hồi sức thần kinh có nguy cơ XHTH trên do stress, những người bệnh nặng nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa, có 1 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ gây XHTH trên do stress (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng rất thấp).

3. Lựa chọn thuốc, liều dùng, cách dùng trong dự phòng loét tiêu hóa do stress

Mặc dù vẫn còn nhiều tranh luận liên quan đến việc lựa chọn thuốc tối ưu để dự phòng loét tiêu hóa do stress và hiện chưa có bằng chứng lâm sàng cho thấy sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả giữa các nhóm thuốc, các hướng dẫn quốc tế cũng như trong nước hiện nay đều thống nhất rằng PPI và H2RA là hai nhóm chính được khuyến cáo sử dụng trong dự phòng loét tiêu hóa do stress ở người bệnh nặng. Trong đó, PPI có hiệu quả cao trong việc ức chế tiết acid dạ dày thông qua cơ chế ức chế enzym $H^+/K^+-ATPase$ tại tế bào viền của dạ dày, từ đó giúp giảm nguy cơ tổn thương niêm mạc. PPI có thể được sử dụng qua đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, với liều thường dùng dao động từ 20 - 40 mg/ngày. H2RA cũng có tác dụng giảm tiết acid dạ dày, thông qua ức chế cạnh tranh tại thụ thể H_2 của histamin trên tế bào viền. Mặc dù hiệu lực ức chế acid kém hơn PPI, H2RA vẫn là lựa chọn thay thế hợp lý, đặc biệt trong các trường hợp không dung nạp hoặc có chống chỉ định với PPI. Sucralfat, một thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày, từng được sử dụng phổ biến trong dự phòng loét do stress. Tuy nhiên, khuyến cáo hiện tại chỉ nên cân nhắc sử dụng khi cả PPI và H2RA đều không phù hợp, do hiệu quả thấp hơn và khó sử dụng ở người bệnh hồi sức tích cực. Antacid không còn được khuyến cáo trong dự phòng loét tiêu hóa do stress vì tác dụng ngắn, khó kiểm soát pH dạ dày và làm tăng nguy cơ tương tác với các thuốc khác.

Theo các khuyến cáo của Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam và Hội Ngoại khoa Việt Nam, các thuốc PPI như omeprazol, pantoprazol, esomeprazol và rabeprazol được ưu tiên sử dụng. Liều dùng thường khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch 40 mg mỗi 12 giờ, sau đó chuyển sang đường uống khi người bệnh ổn định. Đồng thời, thuốc đối kháng

H_2 như famotidin (20 mg tĩnh mạch mỗi 12 giờ) hoặc ranitidin (50 mg tĩnh mạch mỗi 6 - 8 giờ) vẫn là lựa chọn thay thế hợp lý khi PPI không có sẵn hoặc chống chỉ định. Hướng dẫn năm 2019 của Hội Hồi sức Bồ Đào Nha (Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, SPCI) khuyến nghị sử dụng hai nhóm thuốc chính để dự phòng loét do stress: PPI và H2RA. Trong đó, PPI được ưu tiên nhờ khả năng vượt trội trong việc giảm nguy cơ chảy máu tiêu hóa có ý nghĩa lâm sàng, mặc dù chưa chứng minh được lợi ích rõ rệt về tỷ lệ tử vong hay thời gian nằm hồi sức. Các thuốc phổ biến bao gồm pantoprazol, omeprazol và esomeprazol, sử dụng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch tùy theo tình trạng người bệnh. Với người bệnh có nhiễm *Clostridium difficile* hoặc có nguy cơ cao nhiễm khuẩn, H2RA như ranitidin được khuyến cáo thay thế do liên quan đến nguy cơ nhiễm khuẩn thấp hơn. Việc lựa chọn thuốc dự phòng cần cân nhắc đến chức năng gan, thận của người bệnh, khả năng dung nạp thuốc qua đường tiêu hóa, nguy cơ tương tác thuốc và chi phí điều trị. Các dữ liệu từ thử nghiệm PEPTIC và SUP-ICU được phân tích trong bài tổng quan đăng trên tạp chí Cleveland Clinic Journal of Medicine năm 2022 cho thấy PPI và H2RA có hiệu quả tương đương về tỷ lệ tử vong và biến chứng nhiễm khuẩn liên quan, mặc dù PPI có thể hiệu quả hơn trong việc giảm nguy cơ XHTH có ý nghĩa lâm sàng. Sucralfat, mặc dù vẫn được đề cập như một lựa chọn thay thế trong một số khuyến cáo, nhưng hiện không còn được ưu tiên sử dụng trong dự phòng loét do stress ở người bệnh hồi sức tích cực. Cả SCCM và ASHP đều không đưa sucralfat vào phác đồ điều trị chuẩn, do hiệu quả hạn chế, nguy cơ tích lũy nhôm ở người bệnh suy thận và khó khăn trong sử dụng trên đối tượng người bệnh nặng. Quan điểm này cũng phù hợp với khuyến cáo hiện hành tại Việt Nam từ Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc, cũng như Hội Ngoại khoa, trong đó sucralfat không được xem là lựa chọn ưu tiên. Liều lượng, cách dùng các thuốc dự phòng loét do stress ở người bệnh người lớn được thể hiện trong **Bảng 2** bên đây.

Bên cạnh chỉ định lâm sàng, việc lựa chọn thuốc dự phòng loét tiêu hóa do stress cần được cân nhắc đến hiệu quả điều trị, nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn và chi phí sử dụng.

Hiệu quả điều trị so với tác dụng không mong muốn: Thuốc PPI và thuốc kháng thụ thể H_2 đều đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ XHTH ở người bệnh nặng. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc này có thể đi kèm với nguy cơ gia tăng nhiễm khuẩn bệnh viện, chẳng hạn như viêm phổi bệnh viện hoặc nhiễm trùng do *Clostridium difficile*. Mặc dù các nghiên cứu hiện tại vẫn



còn nhiều mâu thuẫn và chưa thống nhất về mức độ liên quan giữa việc sử dụng thuốc dự phòng và nguy cơ nhiễm khuẩn, nhưng trong thực hành lâm sàng, lợi ích của việc dự phòng loét ở người bệnh có nguy cơ chảy máu cao vẫn được đánh giá là vượt trội hơn so với các nguy cơ tiềm ẩn.

Chi phí điều trị: Việc ưu tiên lựa chọn các thuốc có giá thành hợp lý giúp giảm gánh nặng chi phí cho người bệnh. Dự phòng bằng PPI đường uống không chỉ có chi phí thấp hơn so với dạng tiêm tĩnh mạch mà còn cho thấy tỷ lệ thất bại điều trị thấp, từ đó giúp nâng cao hiệu quả kinh tế trong điều trị.

Bảng 2. Liều lượng, cách dùng các thuốc dự phòng loét do stress ở người bệnh người lớn

Mục	Sucralfat	Thuốc kháng H ₂	PPI
Cơ chế	Bám dính vào niêm mạc tạo thành lớp màng mỏng bảo vệ	Ức chế tiết acid kích thích bởi histamin tại tế bào viền dạ dày	Ức chế bơm tiết acid ở bề mặt tế bào viền dạ dày
Tương tác thuốc	Giảm hấp thu các thuốc dùng kèm như nhóm quinolon, cephalosporin, tetracyclin, NSAID, corticoid, azol chống nấm, digoxin	Ức chế CYP450	Ức chế/cảm ứng CYP450
	Thay đổi hấp thu các thuốc phụ thuộc vào pH dạ dày: - Tăng hấp thu digoxin, nifedipin, indinavir, midazolam, aspirin... - Giảm hấp thu ketoconazol, cefpodoxim, itraconazol, erlotinib, gefitinib		
Thời điểm uống	Bụng đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau ăn) Dùng các thuốc khác cách xa ít nhất 2 giờ	1 lần/ngày: trước khi đi ngủ 2 lần/ngày: sau ăn sáng và trước khi đi ngủ 3 - 4 lần/ngày: sau bữa ăn và trước khi đi ngủ	Trước ăn 30 phút
Đường dùng	Đường uống/ống thông mũi - dạ dày	Đường uống/ống thông mũi - dạ dày/IV bolus hay truyền liên tục	Đường uống/ống thông mũi - dạ dày/IV bolus hay truyền liên tục
Liều dùng		Cimetidin (PO): 300 mg x 4 lần/ngày Ranitidin (PO): 150 mg x 2 lần/ngày Famotidin (PO hoặc IV): 20 mg x 2 lần/ngày	Omeprazol (PO): 40 mg x 1 lần/ngày Esomeprazol (PO hoặc IV): 20 - 40 mg x 1 lần/ngày Lansoprazol (PO): 30 mg x 1 lần/ngày Pantoprazol (PO hoặc IV): 40 mg x 1 lần/ngày Rabeprazol: 20 mg x 1 - 2 lần/ngày
Người bệnh suy giảm chức năng thận	Tránh dùng ở NB suy giảm chức năng thận hoặc lọc máu	Điều chỉnh khi mức lọc cầu thận < 50 mL/phút	Không cần hiệu chỉnh liều
Tác dụng không mong muốn	Táo bón Rối loạn điện giải Độc tính do nhôm	Xuất hiện không dung nạp thuốc ngay sau 3 ngày dùng thuốc kháng H ₂ Tác dụng phụ trên TKTW Tiêu chảy do <i>C.difficile</i> Giảm tiêu cầu	Dung nạp tốt Tiêu chảy do <i>C.difficile</i> Hạ magie Viêm thận kẽ liên quan đến miễn dịch Gây xương

NB: người bệnh; IV: đường tĩnh mạch; PO: đường uống; TKTW: thần kinh trung ương

4. Theo dõi điều trị

Việc sử dụng thuốc dự phòng loét tiêu hóa do stress cần được cá thể hóa theo từng người bệnh, chỉ nên dùng trong thời gian ngắn nhất có thể và cần đánh giá lại yếu tố nguy cơ hàng ngày. Khi các yếu tố nguy cơ giảm hoặc không còn, nên xem xét chuyển thuốc ức chế tiết acid (PPI hoặc H2RA) sang đường uống hoặc ngừng điều trị. Hiện nay

các tiêu chí vẫn chưa thực sự thống nhất và rõ ràng để xác định chính xác thời điểm an toàn để ngừng thuốc, nhưng việc duy trì điều trị không cần thiết có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn như:

- Nhiễm trùng do *Clostridium difficile*, viêm phổi bệnh viện (đặc biệt khi dùng PPI)
- Rối loạn ý thức (liên quan đến H2RA)

- Tương tác thuốc bất lợi với các thuốc như clopidogrel, warfarin, phenytoin...

Do đó, trong thực hành lâm sàng, phần lớn chuyên gia khuyến cáo nên ngừng thuốc dự phòng loét tiêu hóa khi người bệnh đã được chuyển khỏi đơn vị hồi sức tích cực, trừ khi các yếu tố nguy cơ (rối loạn đông máu, xét nghiệm máu dương tính tiềm ẩn...) vẫn còn tồn tại.

5. Kết luận

Loét tiêu hóa do stress ở người bệnh nặng là một biến chứng nghiêm trọng nhưng có thể phòng tránh được nếu được chỉ định và sử dụng thuốc hợp lý. Trong bối cảnh các bằng chứng và hướng

dẫn điều trị liên tục được cập nhật, thực hành lâm sàng cần được điều chỉnh theo hướng thận trọng, cá nhân hóa và dựa trên đánh giá cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích một cách rõ ràng. Bệnh viện nên xây dựng và chuẩn hóa quy trình hoặc bảng kiểm về dự phòng loét tiêu hóa do stress áp dụng cho người bệnh nặng (tham khảo *Bảng kiểm sử dụng thuốc PPI tại Bệnh viện Bạch Mai* bên dưới). Đồng thời, cần tăng cường phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng trong phân tầng nguy cơ, chỉ định thuốc, ngừng điều trị dự phòng khi các yếu tố nguy cơ không còn và lựa chọn dạng bào chế, đường dùng, liều dùng phù hợp với tình trạng người bệnh.

Bảng kiểm sử dụng thuốc PPI tại Bệnh viện Bạch Mai

PHỤ LỤC
(Đính kèm công văn số 65/ BM-DUOC ngày 11/11/2024)

BẢNG KIỂM SỬ DỤNG THUỐC ỨNG CHẾ BƠM PROTON (PPI) DỰ PHÒNG LOÉT TIÊU HÓA DO STRESS Ở BỆNH NHÂN NẶNG ĐIỀU TRỊ TẠI CÁC ĐƠN VỊ HỒI SỨC

CHỈ ĐỊNH DỰ PHÒNG		
Chỉ định ưu tiên (có ít nhất 1 trong các điều kiện sau)		
<input type="checkbox"/>	Rối loạn đông máu (tiểu cầu < 50; INR > 1,5; PT cao hơn 2 lần giá trị bình thường).	
<input type="checkbox"/>	Có bệnh gan nền mạn tính/sau phẫu thuật gan	
<input type="checkbox"/>	Sốc	
Bệnh nhân cần chăm sóc thần kinh tích cực:		
<input type="checkbox"/>	Xuất huyết dưới nhện	
<input type="checkbox"/>	Đột quỵ do thiếu máu cục bộ	
<input type="checkbox"/>	Chấn thương não, chấn thương tủy sống	
<input type="checkbox"/>	Nhiễm trùng não thất	
<input type="checkbox"/>	Viêm màng não	
<input type="checkbox"/>	Chấn thương thần kinh cấp tính khác (Glasgow ≤ 10 điểm)	
Chỉ định cần nhắc (có ít nhất 1 trong các điều kiện sau)		
<input type="checkbox"/>	Suy hô hấp cần thông khí nhân tạo trên 48 giờ	
<input type="checkbox"/>	Tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc loét tiêu hóa trong vòng 1 năm trước khi nhập ICU	
<input type="checkbox"/>	Nhiễm khuẩn, có điểm SOFA ≥ 2	
<input type="checkbox"/>	Thời gian điều trị ở ICU dài hơn 1 tuần	
<input type="checkbox"/>	Suy thận cấp hoặc mạn được điều trị lọc máu cấp cứu, lọc máu liên tục	
<input type="checkbox"/>	Đang điều trị corticosteroid (với mức liều ≥ 250mg hydrocortisone/ngày, ≥ 50 mg/ngày methylprednisolon hoặc tương đương)	
<input type="checkbox"/>	Đa chấn thương	
CHỐNG CHỈ ĐỊNH		
Omeprazol		
<input type="checkbox"/>	Đang điều trị bằng nelfinavir	
Esomeprazol		
<input type="checkbox"/>	Đang điều trị bằng atazanavir, nelfinavir	
Lansoprazol		
<input type="checkbox"/>	Đang điều trị bằng atazanavir	
<input type="checkbox"/>	Suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30ml/phút)	
<input type="checkbox"/>	Phụ nữ mang thai 3 tháng đầu thai kỳ, phụ nữ cho con bú	
Với tất cả các PPI: tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc dẫn chất benzimidazol		
LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG		
Đường dùng: <input type="checkbox"/> Uống <input type="checkbox"/> Tiêm tĩnh mạch chậm		
* Chỉ ưu tiên sử dụng PPI đường tĩnh mạch trong các trường hợp: bệnh nhân không dung nạp qua đường tiêu hóa, nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn, đặt sonde dạ dày, hồng trắng (không phù hợp khi phải phẫu thuật bảo chế bao tan trong ruột của PPI), nôn hoặc buồn nôn.		
Esomeprazol	<input type="checkbox"/> 20 mg <input type="checkbox"/> 40 mg	Lưu ý thuốc dùng qua đường uống: không nhai, bẻ nghiền thuốc (trừ một số trường hợp hợp có thể phân tán trong nước theo khuyến cáo của nhà sản xuất ví dụ như Nexium mups). Dùng trước bữa sáng 30 phút.
Omeprazol	<input type="checkbox"/> 20 mg <input type="checkbox"/> 40 mg	
Pantoprazol	<input type="checkbox"/> 40 mg	
Lansoprazol	<input type="checkbox"/> 30 mg	
* Lưu ý: Có thể sử dụng các thuốc kháng H2 thay thế PPI trong dự phòng loét/xuất huyết tiêu hóa do stress trên bệnh nhân nặng điều trị tại các đơn vị Hồi sức.		
THỜI GIAN SỬ DỤNG PPI DỰ PHÒNG/XUỐNG THANG PPI		
Ngừng điều trị dự phòng khi các yếu tố nguy cơ gây loét do stress nói trên đã được kiểm soát hoặc khi rời đơn vị hồi sức.		
Chuyển thuốc từ đường tiêm sang đường uống khi điều kiện lâm sàng cho phép.		

Tài liệu tham khảo

1. Tờ thông tin kê toa của sản phẩm.
2. Hội Hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam & Hội khoa học và tiêu hóa Việt Nam (2020), Hướng dẫn dự phòng loét tiêu hóa do stress ở người bệnh nặng. NXB. Y học.
3. Hội Ngoại khoa và phẫu thuật nội soi Việt Nam (2021), Hướng dẫn dự phòng loét và xuất huyết tiêu hóa do stress ở người bệnh ngoại khoa.
4. MacLaren R, Dionne J, Ganholm A, et al. Executive Summary—Society of Critical Care Medicine Guideline and American Society of Health-System Pharmacists for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2024; 52.
5. Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2003; 37:631.
6. Mariam Saeed, Stephanie Bass, Neal F Chaisson. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med*. 2022 Jul 1;89(7):363-367.
7. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos guidelines for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit; *Rev. bras. ter. intensiva* 31 (1) 2019.
8. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020; 368: I6722.

METHOTREXAT ĐƯỜNG UỐNG: NGUY CƠ QUÁ LIỀU VÀ GIẢI PHÁP QUẢN LÝ THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO TRONG BỆNH VIỆN

Thuốc chứa methotrexat (gồm Imeth, Novatrex và thuốc generic) đường uống được chỉ định trong điều trị bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Trên thế giới và tại Pháp đã ghi nhận hàng trăm báo cáo về methotrexat với tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm tử vong, đặc biệt gặp ở người bệnh được điều trị viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến và tuổi cao. Nguyên nhân chủ yếu do sử dụng quá liều methotrexat đường uống do sai sót nhầm lẫn giữa liều hàng ngày và liều hàng tuần được kê đơn. Đây là một "biến cố không nên để xảy ra" (never event).

Nguyên nhân quá liều methotrexat và triệu chứng gặp phải

Quá liều methotrexat đường uống thường xảy ra do người bệnh vô ý uống thuốc hàng ngày thay vì hàng tuần như được kê đơn. Các triệu chứng gặp phải khi quá liều methotrexat được ghi nhận bao gồm:

- Trên huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm ba dòng do suy tủy, xuất huyết (như các chấm đỏ trên da, vết bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết ở mắt hoặc nướu, tiểu ra máu hoặc phân lẫn máu), mệt yếu bất thường.

- Trên tiêu hóa: viêm niêm mạc, viêm miệng và/hoặc loét miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, loét và/hoặc xuất huyết tiêu hóa.

- Các triệu chứng khác: đau họng, sốt (có thể là dấu hiệu nhiễm trùng do giảm bạch cầu/giảm bạch cầu hạt), ho khan, khó thở, phát ban da.

Quá liều methotrexat có thể gây tử vong thường liên quan đến nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng, suy thận hoặc suy tủy.

Giải pháp quản lý quá liều methotrexat

Quá liều methotrexat đường uống đặt ra yêu cầu cần triển khai các biện pháp quản lý và dự phòng ở nhiều cấp độ:

1. Hướng dẫn sử dụng methotrexat cho người bệnh

- Methotrexat phải được uống **một lần duy nhất mỗi tuần**, vào một giờ cố định và ngày uống thuốc phải được ghi rõ trong đơn thuốc.

- Không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc hoặc mở viên nang. Thuốc phải được nuốt nguyên viên với nước.

- Không lấy thuốc ra khỏi vỉ khi chưa sẵn sàng dùng thuốc và không tách thuốc khỏi vỉ trên 7 ngày. Nếu có nguy cơ quên uống thuốc, hãy cất vỉ và đặt vào hộp chia thuốc hàng tuần.

- Không uống thuốc với nước nóng, nước có ga, hoặc nước ép bưởi.

- Rửa tay kỹ trước và sau khi uống thuốc.

- **Trường hợp quên một liều thuốc:**

- + Nếu quên uống thuốc dưới 24 giờ: Có thể uống ngay khi nhớ ra. Liều tiếp theo sẽ được uống vào ngày định kỳ của tuần sau.

- + Nếu quên uống thuốc trên 24 giờ: Nên liên hệ với bác sĩ kê đơn để được hướng dẫn.

- + Không được uống tăng gấp đôi liều.

- Trường hợp có nôn sau khi uống thuốc: Không uống liều mới hoặc gấp đôi liều tiếp theo; liều tiếp theo sẽ được uống vào ngày định kỳ hàng tuần.

- Tránh uống rượu vào ngày uống thuốc, tốt nhất nên kiêng rượu và đồ uống có cồn trong suốt quá trình điều trị bằng thuốc.

- Tránh tiếp xúc với tia UV và sử dụng quần áo che kín cùng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao (≥ 50).

- **Đối với người bệnh và người nhà người bệnh**

- + Tuân thủ đúng hướng dẫn sử dụng methotrexat để tránh quá liều.

- + Ghi chép cẩn thận từng liều dùng và ngày dùng thuốc (trên lịch, sổ tay, điện thoại,...) và kiểm tra ngày uống thuốc gần đây nhất trước khi uống thuốc.

- + Liên hệ ngay với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu không chắc chắn về tần suất hoặc liều lượng dùng thuốc, hoặc nếu nghĩ rằng đã uống quá liều methotrexat hoặc cho người thân uống quá liều methotrexat.

2. Vai trò của nhân viên y tế trong phòng ngừa sai sót

2.1. Bác sĩ kê đơn

- Phải ghi rõ thông tin trong đơn thuốc bao gồm liều lượng bằng mg, uống "**một lần mỗi tuần**" và ghi ngày cụ thể uống thuốc. Không sử dụng các từ viết tắt. Ví dụ, không viết "MTX" vì có thể nhầm lẫn với một số thuốc như mitoxantron.

- Phải xem xét kỹ đơn thuốc trước đó về hướng dẫn sử dụng methotrexat cho người bệnh, người nhà người bệnh mỗi khi kê đơn mới hoặc người bệnh đến tái khám.

- Phải nhấn mạnh và thông báo về nguy cơ quá liều nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong cho người bệnh khi uống thuốc hàng ngày hoặc uống liều bổ sung.

- Phải đảm bảo người bệnh hiểu rõ bằng cách yêu cầu người bệnh lặp lại thông tin sử dụng thuốc.

- Phải đánh giá tình trạng người bệnh về tâm thần, điều kiện sống, bệnh lý đi kèm, các thuốc dùng đồng thời để người bệnh có thể tự uống thuốc.

- Phải thông báo cho người bệnh biết về "thẻ dành cho người bệnh" (carte patient) và tầm quan trọng của thẻ này.

- Trước khi kê đơn, cần kiểm tra các thuốc có

tương tác thuốc chống chỉ định với methotrexat (ví dụ: probenecid, sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol), aspirin liều cao, vắc-xin sốt vàng), các xét nghiệm cần thực hiện (công thức máu, chức năng gan, thận, HIV/viêm gan B/viêm gan C, X-quang ngực, thử thai, định lượng vitamin B₁₂ huyết thanh). Trong quá trình điều trị với methotrexat, cần theo dõi định kỳ các xét nghiệm này.

METHOTREXAT ĐƯỜNG UỐNG: LƯU Ý KHI KÊ ĐƠN

- Liều dùng: **MỘT LẦN MỖI TUẦN.**

- Liều lượng: Tính bằng mg/tuần.

- Ghi rõ ngày uống thuốc (Ví dụ: Uống vào Thứ Hai).

- Lưu ý: Liều tối đa 25 mg/tuần vào một ngày cố định.

Ví dụ kê đơn: Uống 10 mg methotrexat vào mỗi Thứ Hai.

AXIT FOLIC

- Kê đơn một cách hệ thống axit folic khi sử dụng methotrexat uống.

- Uống axit folic cách xa methotrexat.

- Ngày uống thuốc ghi trong đơn thuốc (Ví dụ Thứ Năm)

2.2. Dược sĩ

- Phải kiểm tra đơn thuốc ghi đầy đủ các thông tin quan trọng bao gồm liều lượng, mg, **một lần mỗi tuần**, ngày uống thuốc, không có từ viết tắt và phải liên hệ ngay với bác sĩ kê đơn nếu đơn thuốc không ghi đầy đủ những thông tin trên.

- Phải thông báo cho người bệnh về nguy cơ gặp biến cố bất lợi nghiêm trọng của thuốc nếu uống thuốc hàng ngày và đảm bảo người bệnh hiểu rõ bằng cách yêu cầu người bệnh lặp lại các hướng dẫn sử dụng thuốc ghi trong đơn thuốc.

- Phải đưa "thẻ dành cho người bệnh" cho người bệnh và ghi ngày uống thuốc (theo đơn thuốc) vào trong thẻ.

- Phải xác nhận methotrexat là thuốc có nguy cơ cao trước khi cấp phát thuốc cho người bệnh.

- Đối với các nhà thuốc ngoài bệnh viện, phải ghi rõ trên hộp thuốc số lượng viên, ngày uống thuốc như trong đơn kê.

2.3. Điều dưỡng và nhân viên y tế

- Phải kiểm tra đơn thuốc và xác nhận các thông tin sử dụng thuốc với người bệnh.

- Phải thông báo cho người bệnh về nguy cơ nghiêm trọng của việc dùng thuốc hàng ngày và đảm bảo người bệnh hiểu rõ.

- Phải nhắc người bệnh đọc kỹ "thẻ dành cho người bệnh" và liên hệ với bác sĩ ngay nếu gặp triệu chứng quá liều methotrexat.

- Phải kiểm tra lại ngày uống thuốc lần cuối của người bệnh khi cho người bệnh uống thuốc.

3. Các biện pháp quản lý cấp quốc gia và cơ sở y tế

- Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sinh phẩm Y tế Pháp (ANSM) đã yêu cầu bổ sung cảnh báo: "uống liều methotrexat 1 lần duy nhất mỗi tuần"

trong khung màu đỏ trên hộp thuốc methotrexat.

- Bổ sung cảnh báo về methotrexat trong tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm và tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc, nhấn mạnh nguy cơ nghiêm trọng của việc uống thuốc hàng ngày và khuyến cáo ghi ngày uống thuốc trong đơn thuốc.

- Khuyến khích các cơ sở y tế đánh giá quy trình quản lý methotrexat đường uống, đào tạo nhân viên y tế như khóa học trực tuyến "phòng ngừa quá liều methotrexat" và thông tin cho người bệnh thông qua tờ Thông tin thuốc dành cho người bệnh.

- Sử dụng hệ thống kê đơn điện tử có thể cập nhật nhãn thuốc (ví dụ: "METHOTREXAT 2,5 MG VIÊN (MG/TUẦN)"), thêm cảnh báo khi vượt quá liều tối đa hoặc tần suất dùng hàng ngày và tạo các phác đồ kê đơn điện tử thông tin uống methotrexat hàng tuần.

- Khuyến cáo sử dụng check-list và poster thông tin để nhắc các phương thức kê đơn và theo dõi việc sử dụng methotrexat.

- Khoa Dược nội trú:

+ Chỉ nên cấp phát một hàm lượng methotrexat (2,5 mg).

+ Đưa methotrexat vào danh sách thuốc có nguy cơ cao để yêu cầu xác nhận thuốc trước khi cấp phát.

+ Đặt tin nhắn cảnh báo cho dược sĩ và điều dưỡng trong phần mềm kê đơn.

+ Chuẩn bị liều đơn (nếu có thể), mặc dù việc phân liều khá phức tạp do methotrexat là thuốc độc tế bào.

+ Cấp phát thuốc theo tên người bệnh để tránh tồn trữ thuốc tại các khoa lâm sàng.

+ Thực hiện kiểm tra chéo giữa dược sĩ chuẩn bị thuốc và dược sĩ giao thuốc.

- Nhân viên y tế cần báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ do thuốc hoặc nguy cơ sai sót, sai sót đã được ngăn chặn hoặc sai sót đã xảy ra không gây hậu quả cho Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc của bệnh viện.

3.1. Xử trí trong trường hợp quá liều methotrexat

- Trường hợp quá liều, người bệnh có thể cần được điều trị tại đơn vị Hồi sức tích cực hoặc Chống độc.

- Khuyến cáo sử dụng canxi folinat (không phải axit folic) càng sớm càng tốt để đạt hiệu quả điều trị cao. Liều lượng canxi folinat và thời gian điều trị được điều chỉnh theo nồng độ methotrexat trong huyết tương.

- Truyền dịch kiềm hóa mạnh nếu cần để hạn chế sự kết tủa của methotrexat và các chất chuyển hóa của methotrexat trong ống thận với việc kiểm soát pH nước tiểu duy trì trên 7.

- Lọc máu lưu lượng cao (high-flow hemodialysis) và lọc máu hấp phụ (hemoperfusion) có hiệu quả trong việc loại bỏ methotrexat. Lọc máu tiêu chuẩn và thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả trong trường hợp này.

3.2. Thẻ dành cho người bệnh (Carte Patient)

"Thẻ dành cho người bệnh" là một tài liệu quan trọng mà người bệnh cần được biết và sử dụng. Người bệnh mang theo thẻ này và xuất trình trong

mỗi lần khám chữa bệnh để nhân viên y tế biết về việc người bệnh đang điều trị bằng methotrexat uống hàng tuần, ví dụ trong trường hợp nhập viện, thay đổi bác sĩ điều trị. Ví dụ "thẻ dành cho người bệnh" tại *Bảng* dưới đây.

Bảng. Ví dụ "thẻ dành cho người bệnh"

THẺ DÀNH CHO NGƯỜI BỆNH	
THẺ NÀY CHỈ DÀNH CHO NGƯỜI BỆNH SỬ DỤNG THUỐC CHỨA METHOTREXAT ĐỂ ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO, VÂY NÉN Ở NGƯỜI LỚN VÀ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP HOẠT ĐỘNG	
ANH/CHỊ ĐANG SỬ DỤNG METHOTREXAT ĐỂ ĐIỀU TRỊ MỘT TRONG NHỮNG BỆNH ĐÃ NÊU Ở TRÊN, ANH/CHỊ PHẢI TUÂN THỦ CHỈ UỐNG METHOTREXAT MỘT LẦN MỖI TUẦN.	
<i>Luôn luôn đưa thẻ này cho nhân viên y tế để họ biết về việc anh/chị đang điều trị bằng methotrexat hàng tuần. (ví dụ, trong trường hợp nhập viện, thay đổi bác sĩ điều trị, điều dưỡng)</i>	
HỌ VÀ TÊN:	Không dùng quá liều lượng quy định. Quá liều có thể gây ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Các triệu chứng của quá liều bao gồm: đau họng, sốt, loét miệng, tiêu chảy, nôn, phát ban, xuất huyết hoặc mệt mỏi bất thường. Hãy liên hệ bác sĩ ngay nếu anh/chị nghĩ mình đã dùng thuốc quá liều được kê đơn. Để biết thêm thông tin, vui lòng đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho người bệnh bên trong hộp thuốc.
Tên thuốc và liều dùng:	
Ngày uống thuốc hàng tuần (ví dụ: Thứ Hai):	
Xác nhận của bác sĩ/dược sĩ:	

- **Mục đích:** Giúp ngăn ngừa sai sót dùng thuốc bằng cách nhắc nhở người bệnh uống methotrexat hàng tuần và nêu rõ các triệu chứng quá liều cũng như các biện pháp xử trí.

- **Đối tượng:** Thẻ này chỉ dành riêng cho người bệnh sử dụng thuốc methotrexat để điều trị duy trì bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh vảy nến ở người lớn và bệnh viêm khớp dạng thấp hoạt động.

- Thông điệp chính và cảnh báo:

+ Nếu người bệnh đang sử dụng methotrexat cho một trong các chỉ định trên, người bệnh **chỉ được uống methotrexat MỘT LẦN MỖI TUẦN.**

+ **Không được uống nhiều hơn liều đã kê đơn.**

+ Dùng quá liều có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm tử vong.

- **Dấu hiệu quá liều cần lưu ý:** đau họng, sốt, loét miệng, tiêu chảy, nôn, phát ban da, xuất huyết hoặc mệt yếu bất thường.

- **Hành động khi nghi ngờ quá liều:** Cần liên hệ ngay với bác sĩ nếu người bệnh nghi ngờ uống thuốc nhiều hơn liều đã kê đơn.

- **Vai trò của dược sĩ:** Dược sĩ phải hướng dẫn người bệnh về thẻ này khi cấp phát thuốc và cùng với người bệnh điền ngày uống thuốc đã được bác sĩ ghi trong đơn thuốc vào trong thẻ.

- **Trách nhiệm của người bệnh:** Người bệnh phải đọc kỹ thông tin trong thẻ và liên hệ ngay với bác sĩ nếu xuất hiện bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng quá liều nào.

3.3. Sổ Theo Dõi dành cho người bệnh (Carnet de Suivi)

Sổ theo dõi giúp người bệnh quản lý việc uống thuốc và ghi lại các thông tin quan trọng.

Mục đích: Người bệnh có thể sử dụng sổ theo dõi để ghi lại các lần uống thuốc để theo dõi.

Thông tin cần ghi lại

- **Trường hợp quên uống thuốc**

+ **Quên uống thuốc dưới 24 giờ:** Uống thuốc càng sớm càng tốt. Liều tiếp theo sẽ được uống vào ngày cố định của tuần sau (không dùng thêm liều/không tăng gấp đôi liều tiếp theo). Hãy viết ghi chú vào Sổ theo dõi dành cho người bệnh.

+ **Quên uống thuốc trên 24 giờ:** Liên hệ ngay với bác sĩ kê đơn để điều chỉnh ngày uống thuốc: uống càng sớm càng tốt và dời ngày uống để đảm bảo khoảng cách 7 ngày; hoặc dời sang ngày uống cố định của tuần sau. Viết ghi chú vào Sổ theo dõi dành cho người bệnh.

+ **Trường hợp nôn sau khi uống thuốc:** Không uống liều mới và không tăng gấp đôi liều tiếp theo. Liều tiếp theo sẽ được uống vào ngày cố định như thường lệ. Hãy ghi chú vào Sổ theo dõi dành cho người bệnh.

Cách dùng thuốc

- Uống nguyên viên thuốc với nước, mỗi lần một viên, **chỉ một lần mỗi tuần.**

- **Không nhai, cắt, nghiền hoặc hòa tan thuốc.**

- **Không dùng nước nóng, nước có ga hoặc nước ép bưởi để uống thuốc.**

- Rửa tay kỹ trước và sau khi uống thuốc.

Bảo quản và chuẩn bị thuốc

- **Không lấy trước viên thuốc ra khỏi vỉ để cho vào hộp chia thuốc** do đây là thuốc có nguy cơ cao.

- Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em.

- Trả lại bao bì đóng gói nhỏ nhất (như vỉ thuốc) đã mở cho dược sĩ.

Tương tác thuốc và chế độ ăn uống

- Tránh uống **rượu** vào ngày uống thuốc hoặc kiêng rượu, đồ uống có cồn trong suốt quá trình điều trị.

- Hỏi bác sĩ và dược sĩ về tương tác giữa methotrexat với các loại thuốc (kê đơn hoặc không kê đơn) và/hoặc các loại khác (thực phẩm, thảo mộc, men vi sinh, tinh dầu, thực phẩm bổ sung...) và các sản phẩm liên quan mà người bệnh đang sử dụng.

- Trong trường hợp tiêu chảy, ưu tiên thực phẩm ít chất xơ (tinh bột, cà rốt, chuối...). Tránh một số thực phẩm có thể làm tăng nhu động tiêu hóa (sản phẩm sữa, trái cây/rau sống, ngũ cốc, thực phẩm giàu chất béo, gia vị).

- Khi buồn nôn/nôn, chia nhỏ bữa ăn thành nhiều bữa nhẹ và ăn chậm. Tránh thực phẩm giàu chất béo, chiên, cay và những thực phẩm có mùi có thể gây buồn nôn. Tránh để bụng đói do có thể làm tăng cảm giác buồn nôn. Uống nước giữa các bữa ăn. Sử dụng thuốc chống nôn theo đơn kê nếu cần.

Mang thai và cho con bú:

- Phụ nữ đang điều trị bằng methotrexat phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt

thời gian điều trị và cho đến 6 tháng sau liều cuối cùng.

- Nam giới đang điều trị bằng methotrexat phải sử dụng bao cao su trong suốt thời gian điều trị và cho đến 6 tháng sau liều cuối cùng.

- Ngừng cho con bú trong quá trình điều trị.

- Khả năng sinh sản của cả nam và nữ có thể bị ảnh hưởng. Bác sĩ có thể thông tin cho người bệnh cần tham vấn thêm trung tâm tư vấn di truyền và bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat.

Tiếp xúc với ánh nắng mặt trời

- Tránh phơi nắng, đặc biệt là từ 12h đến 16h.

- Mặc quần áo dài tay.

- Sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ ≥ 50 , thoa 30 phút trước khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và thoa lại sau mỗi 2 giờ.

Tác dụng không mong muốn và dự phòng

- Các tác dụng không mong muốn có thể gặp bao gồm triệu chứng trên đường tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, nôn), viêm miệng, phát ban da, nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc và các vấn đề về huyết học như thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

- Liên hệ ngay với bác sĩ nếu có dấu hiệu nhiễm trùng (sốt, đau họng, mệt mỏi...), chảy máu, bầm tím, đi tiểu ra máu hoặc phân lẫn máu, ho khan, khó thở, phát ban da, nôn, tiêu chảy, mất nước.

Không được tự ý ngừng thuốc hoặc thay đổi khoảng cách dùng thuốc khi chưa hỏi ý kiến của bác sĩ.

Luôn xem lại đơn thuốc gần đây nhất.

Tài liệu tham khảo:

<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages>, cập nhật ngày 07/7/2025

MỘT SỐ PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN GRAM DƯƠNG ĐA KHÁNG CÓ THỂ CÂN NHẮC TRONG ĐIỀU KIỆN THIẾU HỤT NGUỒN CUNG VANCOMYCIN

1. Khuyến cáo lựa chọn kháng sinh điều trị vi khuẩn Gram dương

Vancomycin là kháng sinh được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị nhiều tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương đa kháng như tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) hay cầu khuẩn ruột (*Enterococcus*) kháng ampicillin và gentamicin. Các

nhiễm khuẩn do MRSA thường gặp bao gồm: nhiễm khuẩn da mô mềm, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn xương khớp. Tác dụng không mong muốn cần lưu ý khi sử dụng vancomycin bao gồm: tổn thương thận cấp, hội chứng người đỏ (redman) hay phản ứng phản vệ. Việc hiệu chỉnh liều theo giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Moni-



toring, TDM) sẽ giúp giảm thiểu tối đa độc tính trên thận trong khi vẫn duy trì được mức liều có hiệu quả của vancomycin.

Để đảm bảo tối ưu điều trị trong những trường hợp có thiếu hụt nguồn cung vancomycin, người bệnh cần được phân tầng yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn MRSA, tình trạng nặng của nhiễm trùng, hạn chế sử dụng kháng sinh kinh nghiệm dài ngày, đảm bảo tối ưu liều dùng theo nguyên tắc PK/PD, theo dõi chặt chẽ đáp ứng về lâm sàng, cận lâm sàng của người bệnh để kịp thời điều chỉnh phác đồ kháng sinh.

Yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA bao gồm [15]:

- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm;
- Can thiệp đặt thiết bị nhân tạo: máy tạo nhịp hoặc thiết bị nhân tạo khác;
- Nằm viện và dùng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày;
- Lọc máu qua catheter tĩnh mạch trung tâm;
- Mới trải qua cuộc phẫu thuật;
- Quần cư vi khuẩn MRSA.

Các thuốc có thể xem xét thay thế vancomycin trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương nói chung hay MRSA nói riêng được trình bày tại **Bảng 1**. Chi tiết đặc điểm các thuốc và cách lựa chọn thuốc được đề cập ở phần 2 của bài viết này.

Bảng 1. Các thuốc điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương trong điều kiện thiếu hụt nguồn cung vancomycin theo loại nhiễm khuẩn

Tình trạng nhiễm khuẩn	Gợi ý lựa chọn thuốc thay thế khi người bệnh không thể sử dụng vancomycin
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ không có nguy cơ nhiễm MRSA	Clindamycin, minocyclin, doxycyclin
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ trung bình đến nặng có nguy cơ nhiễm MRSA	TMP/SMX, linezolid
Nhiễm khuẩn huyết do MRSA	Daptomycin +/- ceftarolin, fosfomycin
Nhiễm khuẩn da mô mềm do MRSA	TMP/SMX, linezolid, fosfomycin, tigecyclin
Nhiễm khuẩn xương khớp có nguy cơ do MRSA	TMP/SMX, linezolid
Nhiễm trùng thần kinh trung ương có nguy cơ do MRSA	Linezolid, TMP/SMX, fosfomycin, tigecyclin
Nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường	Clindamycin, TMP/SMX, linezolid, daptomycin, fosfomycin
Nhiễm trùng ở phụ nữ có thai và cho con bú không có nguy cơ nhiễm MRSA	Clindamycin
Nhiễm trùng ở phụ nữ có thai và cho con bú có nguy cơ nhiễm MRSA	Ceftarolin, fosfomycin

Lưu ý: Kháng sinh nhóm tetracyclin như tigecyclin, minocyclin, doxycyclin nên được chỉ định rất thận trọng cho trẻ em dưới 8 tuổi.

2. Các kháng sinh điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương có thể cân nhắc thay thế khi người bệnh không thể sử dụng được vancomycin

2.1. Clindamycin

Clindamycin là kháng sinh kìm khuẩn được khuyến cáo chỉ định cho nhiễm trùng da mô mềm, viêm phổi nghi ngờ căn nguyên là vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn kỵ khí có nguồn gốc từ cộng đồng như: *Staphylococci* (còn nhạy cảm methicilin), *Streptococci*, *Pneumococci* [43]. Đối với nhiễm trùng nghi ngờ căn nguyên MRSA mắc phải tại cộng đồng có thể cân nhắc sử dụng clindamycin như kháng sinh kinh nghiệm bao phủ vi khuẩn này [27], đặc biệt ở các khu vực có tỷ lệ đề kháng clindamycin < 15%. Khi kết quả kháng sinh đồ cho thấy chủng phân lập từ bệnh phẩm là *Staphylococcus aureus* còn nhạy cảm với clindamycin, nên sử dụng kháng sinh này rất thận trọng do hiện tượng kháng

cảm ứng (inducible resistance) của vi khuẩn, khiến clindamycin có thể bị đề kháng ngay trong quá trình dùng thuốc. Cơ chế đề kháng do vi khuẩn mang gen ERM (Erythromycin Ribosomal Methylase), làm thay đổi vị trí tác dụng tại tiểu phần 50S ribosome. Có thể làm D-test để xác định vi khuẩn gây bệnh *Staphylococcus aureus* có mang gen ERM hay không trước khi chỉ định clindamycin nhằm tối ưu chỉ định thuốc.

Theo báo cáo cập nhật về tình hình vi sinh tại Bệnh viện Bạch Mai của Khoa Vi sinh, tỷ lệ MRSA trong các chủng *Staphylococcus aureus* phân lập được là 80%. Tỷ lệ nhạy cảm của tụ cầu với clindamycin chỉ còn ở mức 18% [14]. **Do vậy, chỉ nên cân nhắc chỉ định clindamycin điều trị kinh nghiệm trong nhiễm trùng da mô mềm không phức tạp** (không sinh mủ, không xâm lấn mô sâu, không nhiễm trùng toàn thân nặng), điều chỉnh kháng sinh theo đáp ứng lâm sàng hoặc sau khi có kết quả vi sinh.



Clindamycin không qua được hàng rào máu não kể cả khi màng não bị viêm, do đó **không nên sử dụng clindamycin cho viêm màng não, não thất** [27]. Ngoài các chỉ định kể trên, clindamycin thường được phối hợp cùng các kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn trên vi khuẩn Gram dương khác (vancomycin, daptomycin) để giảm khả năng sinh độc tố của vi khuẩn gây bệnh trong một số trường hợp shock nhiễm trùng, hoại thư Fournier, viêm phổi hoại tử hoặc nhiễm khuẩn da - mô mềm có nhiều ổ di bệnh. Clindamycin có một số chỉ định khác như nhiễm trùng sản phụ khoa, nhiễm trùng ổ bụng nhưng vai trò của kháng sinh này trong phác đồ điều trị các nhiễm trùng kể trên khác với vai trò của vancomycin nên sẽ không được đề cập chi tiết ở nội dung bài viết này.

Clindamycin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Thuốc phân bố tốt vào dịch và mô bao gồm cả mô xương. Thuốc được chuyển hóa chính qua CYP3A4 và thải trừ 10% dạng còn hoạt tính qua thận, 3% qua phân. Trong quá trình sử dụng clindamycin cần chú ý đến tác dụng không mong muốn gây tiêu chảy do bội nhiễm *Clostridioides difficile*, viêm đại tràng giả mạc, phản vệ, phản ứng trên da nghiêm trọng (hội chứng DRESS, hội chứng Steven-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc), tổn thương thận cấp [43].

2.2. Trimethoprim/sulfamethoxazol

Trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) có phổ tác dụng trên một số vi khuẩn Gram dương bao gồm: *Staphylococci*, *Streptococci* nhưng không có tác dụng trên *Enterococci* [12]. Cần lưu ý mặc dù kết quả kháng sinh đồ chủng *Enterococci* có thể còn nhạy cảm tuy nhiên có thể thất bại trên lâm sàng nếu sử dụng TMP/SMX. Theo báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020, tỷ lệ nhạy cảm của *Streptococcus pneumoniae* và MRSA với TMP/SMX lần lượt khoảng 17,9% và 77% [6].

TMP/SMX được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn hô hấp, viêm tai giữa ở trẻ từ 6 tuổi trở lên [12]. Theo khuyến cáo của nhiều Hiệp hội chuyên môn nhiễm trùng trên thế giới TMP/SMX có thể sử dụng trong điều trị nhiễm trùng da mô mềm [35], [37], nhiễm trùng thần kinh trung ương [39], viêm xương - tủy xương [20].

TMP/SMX hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đạt được tương đương ở nhóm người bệnh nặng và các người bệnh không điều trị tại ICU [21]. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu thuốc đến 20% do đó cần dùng thuốc tránh xa các bữa ăn. TMP/SMX thấm tốt vào các mô sâu trong cơ thể như mô phổi, dịch lót biểu mô phế nang, mô xương, da mô mềm, ... với thể tích phân bố của thuốc khoảng: 0,7 - 1,5 L/kg. Tỷ lệ nồng độ thuốc TMP và SMX đạt được trong dịch

não tủy trên huyết tương lần lượt là 18% và 12% trong trường hợp không có viêm màng não, và cao hơn khi màng não bị viêm. Khoảng 40 - 75% TMP được thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua nước tiểu. SMX được chuyển hóa thành dạng không có hoạt tính N-acetyl SMX. Tích lũy chất chuyển hóa này làm tăng nguy cơ gây tổn thương thận cấp.

Dữ liệu tổng kết vi sinh ở Việt Nam cho thấy, tỷ lệ nhạy cảm của các chủng MRSA với vancomycin và TMP/SMX lần lượt là 100% và 74%. Do đó có thể cân nhắc sử dụng TMP/SMX điều trị kinh nghiệm viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng da mô mềm, viêm xương tủy xương, nhiễm trùng thần kinh trung ương nghi ngờ liên quan đến MRSA khi không thể sử dụng vancomycin. Tuy nhiên, kết quả một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy TMP/SMX có hiệu quả kém hơn vancomycin trong điều trị các nhiễm trùng nặng do MRSA đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết [32]. Hơn nữa, việc sử dụng SMX liều cao dài ngày có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như: suy thận, ức chế tủy xương, tăng kali máu, suy gan cấp. Do đó cần cân nhắc khi sử dụng kinh nghiệm dài ngày kháng sinh này, đặc biệt trên người bệnh nặng có nhiều bệnh mắc kèm.

TMP/SMX có quãng liều rộng, dao động từ 4 mg/kg/ngày đến 20 mg/kg/ngày (tính theo TMP). Hiệu quả diệt khuẩn TMP/SMX có tương quan với tổng lượng thuốc (AUC) và thời gian nồng độ thuốc đạt trên giá trị MIC (%T>MIC) của SMX [23]. Trong nhiễm trùng da mô mềm, liều khuyến cáo TMP/SMX cho người lớn là 160 - 320 mg mỗi 12 giờ và cho trẻ em là 4 - 6 mg/kg/liều mỗi 12 giờ (liều tính theo TMP) [27]. Với các nhiễm trùng nặng hơn như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm xương tủy xương nên sử dụng liều cao 5 mg/kg/lần x 2 - 4 lần/ngày (tối đa 20 mg/kg/ngày tính theo TMP) [27].

2.3. Linezolid

Theo hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh tại các bệnh viện (Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ Y tế), linezolid là **kháng sinh thuộc nhóm Dự trữ** cần được ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh. Linezolid được phê duyệt chỉ định điều trị **nhiễm khuẩn da mô mềm và viêm phổi cộng đồng, viêm phổi bệnh viện** gây ra bởi vi khuẩn Gram dương còn nhạy cảm. Các hiệp hội chuyên môn trên thế giới và trong nước có khuyến cáo sử dụng linezolid trong một số nhiễm trùng khác bao gồm: nhiễm trùng ổ bụng [34], nhiễm khuẩn thần kinh trung ương [39]. Đối với nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết liên quan đến catheter, rất cần nhắc khi chỉ định linezolid, đặc biệt với người bệnh nhiễm trùng nặng kèm sốc nhiễm trùng [38]. Chỉ nên sử dụng linezolid trong sốc nhiễm trùng khi các lựa chọn ưu tiên khác vancomycin, daptomycin không sẵn có hoặc không phù hợp.



Một số tài liệu còn đề cập đến vai trò của linezolid như là chất ức chế sinh độc tố (toxin) trong phức đồ phối hợp kháng sinh do có hoạt tính ức chế quá trình tổng hợp protein của các vi khuẩn Gram dương như tụ cầu hay liên cầu. Tuy nhiên, linezolid chỉ nên được lựa chọn khi người bệnh không thể sử dụng clindamycin với mục đích này [22].

Linezolid có hoạt tính kháng khuẩn tương tự vancomycin trên các vi khuẩn Gram dương, có tác dụng trên các chủng *Enterococci* đã đề kháng vancomycin. Về đặc điểm Dược động học, linezolid có thể tích phân bố ở người trưởng thành khoảng 40 - 50 L [45], gần tương đương với thể tích phân bố của vancomycin (khoảng 0,4 - 1 L/kg). Có sự khác biệt về đặc điểm phân bố của 2 thuốc này: vancomycin chủ yếu phân bố ở trong máu, dịch ngoại bào, dịch kẽ trong khi linezolid phân bố tốt vào các mô sâu như mô phổi, da mô mềm, nồng độ đạt được tại các vị trí này thường bằng hoặc cao hơn nồng độ kháng sinh trong huyết tương [36]. Thải trừ qua thận của linezolid chiếm 35% thành phần tổng của thuốc, trong đó khoảng 10% ở dạng còn hoạt tính được thải trừ qua nước tiểu [28].

Tại Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn *S. aureus* với linezolid hiện giữ ở mức 100%. Do đó linezolid có thể phù hợp điều trị nhiễm trùng da mô mềm và viêm phổi bệnh viện nghi ngờ do MRSA và kém đáp ứng với vancomycin hoặc khi không thể sử dụng vancomycin [4]. Với nhiễm khuẩn huyết, linezolid có thể được cân nhắc khi người bệnh không thể sử dụng các lựa chọn ưu tiên khác. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng linezolid bao gồm: giảm tiểu cầu, tăng lactat máu, hội chứng serotonin (khi sử dụng đồng thời với 1 số thuốc khác như thuốc chống trầm cảm ức chế tái thu hồi serotonin, thuốc chống nôn nhóm setron, tramadol...). Thông tin chi tiết về linezolid có thể tham khảo trong “Hướng dẫn sử dụng linezolid” của Bệnh viện Bạch Mai ban hành kèm theo Công văn số 369/BVBM-DUOC ngày 18/02/2022 [4].

2.4. Daptomycin

Daptomycin là kháng sinh nhóm lipopeptid có tác dụng diệt khuẩn nhanh, mạnh theo cơ chế tác dụng thay thế ion calci trên màng tế bào. Daptomycin có phổ tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn Gram dương, đặc biệt có hoạt tính trên các chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin hay linezolid, được Tổ chức Y tế Thế giới xếp vào nhóm Reserve cần được ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh tại các bệnh viện [2]. Thuốc được chỉ định trong nhiễm khuẩn da mô mềm, nhiễm khuẩn huyết (ưu tiên trên viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn phía tim phải). Lưu ý **daptomycin không có hiệu quả trong điều trị viêm phổi** do thuốc bị bất hoạt bởi chất diện hoạt (surfactant) tại phổi.

Daptomycin có thể tích phân bố rất nhỏ khoảng 0,1 L/kg do gắn nhiều với protein huyết tương (khoảng 92%). Thuốc đạt được nồng độ điều trị trong dịch kẽ, khoảng gian bào ở mô mềm [44]. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy chỉ đạt khoảng 0,8% so với nồng độ thuốc trong huyết tương [26]. Khoảng 60% thuốc được thải qua nước tiểu ở dạng còn hoạt tính, do đó cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận [44].

Khuyến cáo sử dụng daptomycin trong điều trị nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram dương còn nhạy cảm hoặc trong trường hợp kém đáp ứng hay không thể sử dụng các kháng sinh điều trị vi khuẩn gram dương khác như vancomycin, linezolid. Có thể cân nhắc daptomycin trong các nhiễm trùng khác như: viêm xương tủy xương [20], nhiễm trùng tiết niệu kèm theo nhiễm khuẩn huyết khi đã xác định được căn nguyên vi khuẩn Gram dương còn nhạy cảm. Không sử dụng daptomycin trong nhiễm trùng thần kinh trung ương. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng daptomycin bao gồm: tăng creatinin kinase, tổn thương thận cấp. Thông tin chi tiết về daptomycin có thể tham khảo trong “Hướng dẫn sử dụng daptomycin” tại Bệnh viện Bạch Mai ban hành kèm theo Công văn số 5224/BM-DUOC ngày 14/12/2023 [2].

2.5. Teicoplanin

Teicoplanin là kháng sinh nhóm glycopeptid có phổ tác dụng, cấu trúc hóa học, đường thải trừ (chủ yếu qua thận) tương tự vancomycin. Tuy nhiên một số chủng vi khuẩn *Staphylococci* kém nhạy cảm với teicoplanin hơn vancomycin. Teicoplanin được sử dụng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương (khoảng 90%) và phân bố tốt vào các mô như mô phổi, cơ tim, xương nhưng thấm kém vào dịch não tủy. Thời gian bán thải của teicoplanin rất dài, lên đến 100 - 170 giờ nên cần 8 - 35 ngày để thuốc thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể. Do thời gian bán thải dài, teicoplanin được khuyến cáo sử dụng liều nạp trong vòng 2 - 3 ngày đầu để nhanh đạt nồng độ thuốc ổn định trong máu. Đặc điểm dược động học này làm hạn chế việc sử dụng teicoplanin hơn so với vancomycin [10].

Phản ứng dị ứng chéo giữa vancomycin và teicoplanin đã được ghi nhận trong nhiều tài liệu, bao gồm các trường hợp nghiêm trọng, đe dọa tính mạng, như hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng quá mẫn do thuốc, viêm mạch, phản ứng trên huyết học (đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính), co thắt phế quản,.... Nguyên nhân có thể do vancomycin và teicoplanin có cấu trúc hóa học tương tự nhau, nên kháng thể của một trong các thuốc này được cho rằng sẽ có phản ứng chéo với thuốc còn lại. Đây là phản ứng hiếm gặp, thường

liên quan đến các trường hợp dị ứng với vancomycin được chuyển sang sử dụng teicoplanin [13].

Tại Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ nhạy cảm giữa vi khuẩn MRSA với teicoplanin đạt 100% [14]. Do đó có thể sử dụng teicoplanin trong nhiễm trùng nghi ngờ do vi khuẩn MRSA bao gồm nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm khuẩn xương khớp, viêm phổi bệnh viện, viêm phổi cộng đồng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

2.6. Ceftarolin

Ceftarolin là kháng sinh cephalosporin thế hệ 5 mới có mặt tại Việt Nam, thuốc có hoạt tính diệt khuẩn với các vi khuẩn Gram dương như *Staphylococci*, *Streptococci* và một số vi khuẩn Gram âm. Ceftarolin không có tác dụng trên *Enterococci* và các chủng vi khuẩn Gram âm sinh ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) [42]. Ceftarolin được ưu tiên chỉ định trong viêm phổi cộng đồng, nhiễm trùng da mô mềm, và có thể chỉ định hạn chế trong một số trường hợp khác như [1]:

- Viêm phổi bệnh viện xác định căn nguyên do MRSA còn nhạy cảm với ceftarolin;

- Phổi hợp với daptomycin điều trị nhiễm khuẩn huyết xác định căn nguyên do MRSA kém đáp ứng với vancomycin [25];

- Viêm xương tủy xương [19].

Thuốc phân bố tốt vào các mô trong cơ thể và có thể tích phân bố tương tự vancomycin khoảng 30 - 40 L. Ceftarolin có thể thấm qua được hàng rào máu não, đạt nồng độ trong dịch não tủy khoảng 9% so với nồng độ trong huyết tương, tính thấm tăng lên khi có viêm màng não [24] nhưng chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo chỉ định ceftarolin điều trị nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Ceftarolin không chuyển hóa qua gan và được thải trừ khoảng 40% qua thận. Cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận trong quá trình sử dụng thuốc [42].

Ceftarolin có thể sử dụng thay thế vancomycin trong viêm phổi cộng đồng nặng, nhiễm trùng da mô mềm ở những người bệnh không phù hợp sử dụng các kháng sinh khác (linezolid, clindamycin, TMP/SMX) trong một số trường hợp:

- Phụ nữ có thai, cho con bú;
- Tiểu cầu thấp < 50.000 G/L;
- Có tổn thương thận cấp;
- Có tổn thương gan cấp;
- Tăng kali máu;
- Gặp độc tính khi sử dụng các kháng sinh kể trên.

Thông tin chi tiết về ceftarolin có thể tham khảo trong “Hướng dẫn sử dụng ceftarolin” ban hành kèm theo Quyết định số 3734/QĐ-BM ngày 04/7/2025 của Bệnh viện [1].

2.7. Fosfomycin

Fosfomycin là kháng sinh diệt khuẩn, có phổ tác dụng rộng trên vi khuẩn Gram dương bao gồm cả vi khuẩn MRSA, cầu khuẩn ruột (*Enterococcus*) kháng vancomycin (Vancomycin-Resistant Enterococci, VRE), các vi khuẩn Gram âm như: họ vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*), *Pseudomonas aeruginosa*. Fosfomycin có cấu trúc thân nước và kích thước phân tử rất nhỏ (138 g/mol), liên kết ít với protein huyết tương với tỷ lệ khoảng 10%. Do đó, sau khi xâm nhập vào tuần hoàn chung, fosfomycin được phân bố rộng vào các mô và dịch gian bào. Thể tích phân bố của fosfomycin ở người khỏe mạnh khoảng 0,3 L/Kg, fosfomycin qua được hàng rào máu não, với tỷ lệ nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt khoảng 46% so với nồng độ thuốc trong huyết tương [33].

Fosfomycin có thể được cân nhắc chỉ định điều trị các **nhiễm trùng nặng** khi không thể sử dụng các kháng sinh khác hoặc có thất bại điều trị với phác đồ điều trị kháng sinh trước đó, nghi ngờ hoặc xác định do căn nguyên vi khuẩn gram dương kháng thuốc như MRSA hay VRE [16], [37]. Fosfomycin có thể được chỉ định điều trị nhiều loại nhiễm trùng bao gồm: nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn xương khớp, viêm phổi mắc phải bệnh viện (bao gồm viêm phổi thở máy), nhiễm khuẩn da mô mềm phức tạp, viêm màng não do vi khuẩn, nhiễm khuẩn ổ bụng phức tạp, nhiễm khuẩn huyết liên quan catheter hoặc bất kỳ vị trí nào khác [3]. Tác dụng không mong muốn thường gặp của fosfomycin là hạ kali máu và tăng natri máu. Các tác dụng không mong muốn khác đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp hơn như: độc tính trên gan [18], giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu [17].

Thông tin chi tiết về fosfomycin có thể tham khảo trong “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh fosfomycin (truyền tĩnh mạch - IV) điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng” của Bệnh viện Bạch Mai ban hành kèm theo Công văn số 5224/BM-DUOC ngày 14/12/2023 [3].

2.8. Kháng sinh nhóm tetracyclin

Kháng sinh nhóm tetracyclin bao gồm: doxycyclin, minocyclin và tigecyclin đều có tác dụng kìm khuẩn, tác dụng vào vị trí 30S của ribosom từ đó ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Phổ tác dụng rộng trong đó bao gồm các chủng vi khuẩn Gram dương như *Streptococci*, *Staphylococci*, *Enterococci*. Sinh khả dụng khi sử dụng đường uống minocyclin và doxycyclin bị ảnh hưởng nhiều bởi thức ăn và sữa. Nếu sử dụng cùng ion kim loại như calci, sắt, nhôm, maggesi có thể bị chelat hóa làm giảm hấp thu thuốc đáng kể [9]. Do đặc tính hấp thu không ổn định và kìm khuẩn, mi-



nocyclin và doxycyclin chỉ nên sử dụng điều trị nhiễm trùng nhẹ do MSSA hoặc MRSA ở người bệnh lâm sàng ổn định và không có đặc điểm bệnh lý ảnh hưởng đến đường tiêu hóa. Tigecyclin chỉ được sử dụng đường tĩnh mạch do kém hấp thu qua đường tiêu hóa.

Tigecyclin có phổ tác dụng trên cả vi khuẩn Gram dương khó điều trị [40] như: VRE và MRSA. Tigecyclin đạt được nồng độ cao trong tế bào thực bào do đó có thể sử dụng điều trị nhiễm trùng dai dẳng, tái phát do vi khuẩn ở nội bào [31].

Tigecyclin được sử dụng qua đường tĩnh mạch. Tỷ lệ gắn protein huyết tương khoảng 71 - 89%, thể tích phân bố từ 7 - 10 L/kg, được phân bố tốt vào các mô bao gồm: phế nang, dịch biểu mô, dịch ở các vết bỏng rộp trên da, túi mật, phổi, đại tràng, dịch khớp và xương. Nồng độ thuốc trong các mô như phế nang, túi mật, phổi, đại tràng, dịch lót biểu mô cao hơn đáng kể so với nồng độ trong huyết tương. Tigecyclin qua được nhau thai [11], hàng rào máu não tuy nhiên nồng độ thuốc trong dịch não tủy chỉ đạt khoảng 11% so với nồng độ trong máu [30]. Thuốc ít bị chuyển hóa qua gan (< 10%) [41]. Khoảng 59% liều dùng của thuốc được thải trừ qua đường mật, 22% liều dùng được thải trừ qua

nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải của tigecyclin là 37 - 67 giờ [11]. Thời gian bán thải khi sử dụng tigecyclin tiêm nội tủy khoảng 0,54 giờ [29]. Tác dụng hậu kháng sinh của tigecyclin có thể kéo dài từ 1 đến 6 giờ. Tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng tigecyclin bao gồm: tăng bilirubin máu và giảm fibrinogen. Tigecyclin là kháng sinh dự trữ cần được ưu tiên quản lý theo Quyết định số 5631/QĐ-BYT. Chỉ nên chỉ định tigecyclin trong điều trị nhiễm trùng da mô mềm mức độ nặng khi xác định căn nguyên gây bệnh là MRSA, VRE đồng thời không có nhiễm khuẩn huyết kèm theo [5]. Tigecyclin nên được xem là lựa chọn cuối cùng khi không thể lựa chọn các kháng sinh khác. Thông tin chi tiết về tigecyclin có thể tham khảo trong “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh tigecyclin” tại Bệnh viện Bạch Mai ban hành kèm theo Công văn số 801/BM-DUOC ngày 23/02/2025 [5].

3. Chế độ liều của các kháng sinh thay thế vancomycin điều trị các nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương và một số lưu ý quy định về thanh toán của Quỹ Bảo hiểm Y tế

Chế độ liều của các kháng sinh và một số lưu ý liên quan quy định thanh toán của Quỹ bảo hiểm Y tế được thể hiện tại **Bảng 2**.

Bảng 2. Chế độ liều của các kháng sinh và một số lưu ý liên quan quy định thanh toán của Quỹ bảo hiểm Y tế

Thuốc	Liều dùng khuyến cáo ở người bệnh người lớn có chức năng thận bình thường	Khuyến cáo về chỉnh liều theo chức năng gan, thận
TMP/SMX	Liều tính theo trimethoprim: 320 mg mỗi 12 giờ hoặc 10 - 15 mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần/ngày	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận
Clindamycin	600 mg - 900 mg mỗi 8 - 12 giờ	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận Người bệnh suy gan nặng: cân nhắc giảm liều
Linezolid	600 mg mỗi 12 giờ	Không cần hiệu chỉnh liều theo chức năng gan, thận
Daptomycin	Liều thông thường: 4 - 6 mg/kg mỗi 24 giờ Mức liều cao hơn, 8 - 10 mg/kg mỗi 24 giờ (tối đa 12 mg/kg mỗi 24 giờ) có thể áp dụng với nhiễm khuẩn nặng, nghi ngờ hoặc xác định do các vi khuẩn Gram dương đề kháng/đề kháng trung gian với vancomycin/teicoplanin, đặc biệt nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn xương khớp hay viêm màng não do MRSA (MIC vancomycin \geq 1,5 mg/L) hay VRE, nhiễm khuẩn do <i>E. faecium</i> . Liều tối đa 12 mg/kg (tham khảo Hướng dẫn sử dụng kháng sinh daptomycin đã ban hành tại Bệnh viện)	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận
Teicoplanin	Liều nạp: 12 mg/kg mỗi 12 giờ, dùng 3 - 5 liều Liều duy trì: 12 mg/kg mỗi 24 giờ	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận
Ceftarolin^a	600 mg mỗi 8 - 12 giờ	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận
Fosfomycin	12 - 24 g/ngày chia 3 - 4 lần, truyền tĩnh mạch	Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận
Tigecyclin^b	Liều nạp: 100 - 200 mg Liều duy trì: 50 - 100 mg mỗi 12 giờ	Hiệu chỉnh liều theo chức năng gan khi xơ gan



Thuốc	Liều dùng khuyến cáo ở người bệnh người lớn có chức năng thận bình thường	Khuyến cáo về chỉnh liều theo chức năng gan, thận
Minocyclin	Liều nạp: 200 mg Liều duy trì: 100 mg mỗi 12 giờ	Không cần hiệu chỉnh liều theo chức năng gan, thận
Doxycyclin	100 mg mỗi 12 giờ	Không cần hiệu chỉnh liều theo chức năng gan, thận

Lưu ý về điều kiện thanh toán bảo hiểm y tế căn cứ theo Thông tư 20/2022/TT-BYT [7]:

^a: Thuốc chưa có trong danh mục thuốc được Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán

^b: Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán khi phác đồ sử dụng kháng sinh ban đầu không có hiệu quả trong nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn da, mô mềm biến chứng.

Tài liệu tham khảo

- Bệnh viện Bạch Mai (2025), "Hướng dẫn sử dụng ceftarolin ban hành kèm theo Quyết định số 3734/QĐ-BM ngày 04/07/2025 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn sử dụng ceftarolin" của Bệnh viện Bạch Mai".
- Bệnh viện Bạch Mai (2023), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh daptomycin ban hành kèm theo Công văn số 5224/BM-DUOC ngày 14/12/2023 về việc thực hiện hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình Quản lý kháng sinh tại Bệnh viện".
- Bệnh viện Bạch Mai (2023), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh fosfomycin (truyền tĩnh mạch - IV) điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng ban hành kèm theo Công văn số 5224/BM-DUOC ngày 14/12/2023 về việc thực hiện hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình Quản lý kháng sinh tại Bệnh viện".
- Bệnh viện Bạch Mai (2022), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid ban hành kèm theo Công văn số 369/BVBM-DUOC ngày 18/02/2022 về việc thực hiện hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện".
- Bệnh viện Bạch Mai (2025), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh tigecyclin ban hành kèm theo Công văn số 801/BM-DUOC ngày 23/02/2025 về việc ban hành Hướng dẫn sử dụng kháng sinh tigecyclin".
- Bộ Y tế (2023), "Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020".
- Bộ Y tế (2022), "Thông tư 20/TT-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2022 ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế".
- Bộ Y tế (2024), "Thông tư 37/TT-2024 ngày 16 tháng 11 năm 2024 Quy định nguyên tắc, tiêu chí xây dựng, cập nhật, ghi thông tin, cấu trúc danh mục và hướng dẫn thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế".
- Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội (2023), "Minocyclin", Dược Thư Quốc Gia Việt Nam (lần xuất bản thứ ba).
- Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội (2023), "Teicoplanin", Dược Thư Quốc Gia Việt Nam (lần xuất bản thứ ba).
- Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội (2023), "Tigecyclin", Dược Thư Quốc Gia Việt Nam (lần xuất bản thứ ba).
- Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội (2023), "Trimethoprim", Dược Thư Quốc Gia Việt Nam (lần xuất bản thứ ba), pp. 1628 - 1631.
- Lương Thanh Tùng (2017), "Thận trọng khi sử dụng teicoplanin ở người bệnh quá mẫn với vancomycin", Trung tâm DI & ADR Quốc Gia.
- Phạm Hồng Nhung (2024), "Tình hình vi sinh của Bệnh viện Bạch Mai năm 2024".
- Hội Hô hấp Việt Nam (2024), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn".
- (EMA) European Medicines Agency (2020), "Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics".
- Matusik E., Demanet J., Alves I., et al. (2023), "Fosfomycin-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature", BMC Infect Dis, 23(1), pp. 685.
- Ribeiro R., Antas J., Pais Monteiro A., et al. (2024), "Fosfomycin-Induced Liver Injury: A Case Report", Cureus, 16(3), pp. e55508.
- Benito N., Martínez-Pastor J. C., Lora-Tamayo J., et al. (2024), "Executive summary: Guidelines for the diagnosis and treatment of septic arthritis in adults and children, developed by the GEIO (SEIMC), SEIP and SECOT", Enferm Infec Microbiol Clin (Engl Ed), 42(4), pp. 208 - 214.
- Berbari E. F., Kanj S. S., Kowalski T. J., et al. (2015), "2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults", Clin Infect Dis, 61(6), pp. e26-46.
- Chin T. W., Vandenbroucke A., Fong I. W. (1995), "Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients", Antimicrob Agents Chemother, 39(1), pp. 28-33.
- Green S. B., Albrecht B., Chapin R., et al. (2025), "Toxin inhibition: Examining tetracyclines, clindamycin, and linezolid", Am J Health Syst Pharm, 82(4), pp. 164-173.
- Hagihara M., Kato H., Uchida S., et al. (2019), "The First Report on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of Trimethoprim/Sulfamethoxazole against Staphylococcus aureus with a Neutropenic Murine Thigh Infection Model", Chemotherapy, 64(5-6), pp. 224 - 232.
- Helfer V. E., Zavascki A. P., Zeitlinger M., et al. (2022), "Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Target Attainment of Ceftaroline in Brain and Soft Tissues", Antimicrob Agents Chemother, 66(9), pp. e0074122.
- Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., et al. (2016), "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society", Clin Infect Dis, 63(5), pp. e61-e111.
- Kullar R., Chin J. N., Edwards D. J., et al. (2011), "Pharmacokinetics of single-dose daptomycin in patients with suspected or confirmed neurological infections", Antimicrob Agents Chemother, 55(7), pp. 3505-9.
- Liu C., Bayer A., Cosgrove S. E., et al. (2011), "Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children", Clin Infect Dis, 52(3), pp. e18-55.



28. MacGowan A. P. (2003), "Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections", *J Antimicrob Chemother*, 51 Suppl 2, pp. ii17-25.
29. Muller A. E., van Vliet P., Koch B. C. P. (2023), "Clinical Experience with Off-Label Intrathecal Administration of Selected Antibiotics in Adults: An Overview with Pharmacometric Considerations", *Antibiotics (Basel)*, 12(8).
30. Nau R., Blei C., Eiffert H. (2020), "Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies", *Clin Microbiol Rev*, 33(3).
31. Ong C. T., Babalola C. P., Nightingale C. H., et al. (2005), "Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs)", *J Antimicrob Chemother*, 56(3), pp. 498 - 501.
32. Paul M., Bishara J., Yahav D., et al. (2015), "Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial", *Bmj*, 350, pp. h2219.
33. Pipitone G., Di Bella S., Maraolo A. E., et al. (2023), "Intravenous Fosfomycin for Systemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections", *Antibiotics (Basel)*, 12(12).
34. Sartelli M., Barie P., Agnoletti V., et al. (2024), "Intra-abdominal infections survival guide: a position statement by the Global Alliance For Infections In Surgery", *World J Emerg Surg*, 19(1), pp. 22.
35. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y., et al. (2022), "WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections", *World J Emerg Surg*, 17(1), pp. 3.
36. Stein G. E., Wells E. M. (2010), "The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid", *Curr Med Res Opin*, 26(3), pp. 571-88.
37. Stevens D. L., Bisno A. L., Chambers H. F., et al. (2014), "Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 59(2), pp. e10-52.
38. Timsit J. F., Baleine J., Bernard L., et al. (2020), "Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit", *Ann Intensive Care*, 10(1), pp. 118.
39. Tunkel A. R., Hasbun R., Bhimraj A., et al. (2017), "2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis", *Clin Infect Dis*, 64(6), pp. e34-e65.
40. European Medicines Agency (2020), "Tigecycline - product information".
41. Leng Bing, Yan Genquan, Wang Cuicui, et al. (2021), "Dose optimisation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic target of tigecycline", *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, pp. 315-322.
42. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2025), "Ceftarolin".
43. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2025), "Clindamycin".
44. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2025), "Daptomycin".
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2025), "Linezolid".

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2024

Từ tháng 01/2024 đến hết tháng 12/2024, Khoa Dược Bệnh viện Bạch Mai đã ghi nhận 335 báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR). Số lượng báo cáo lũy tiến theo tháng được thể hiện trong *Hình 1*.

Tất cả các báo cáo ADR thu nhận đã được Khoa Dược tổng hợp, gửi lên *Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc* để xử lý, thẩm định theo quy định của Bộ Y tế.

1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị lâm sàng trong bệnh viện

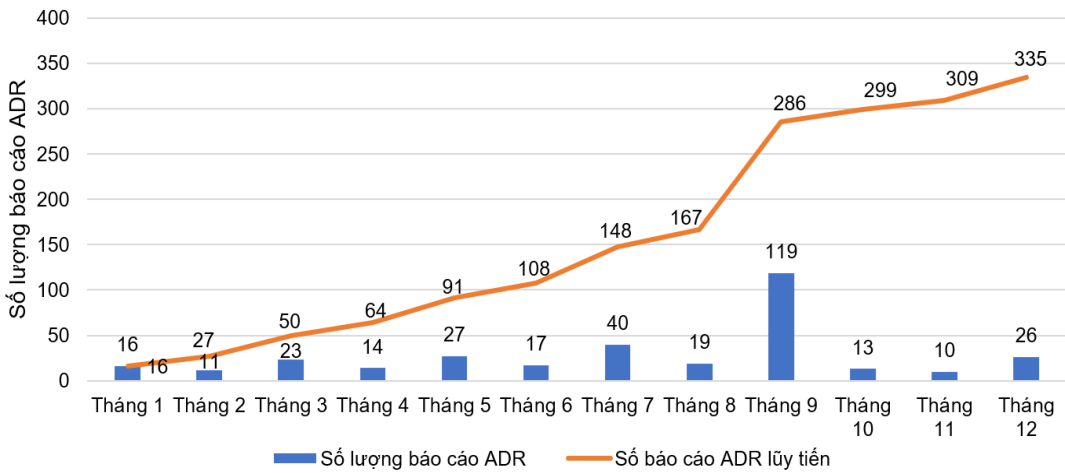
Trong 335 báo cáo ADR, có 1 báo cáo bổ sung nên số ca ADR ghi nhận là 334 ca. Số lượng báo cáo ADR không đồng đều giữa các tháng, cao nhất vào tháng 9 (119 báo cáo) và thấp nhất vào tháng 11 (10 báo cáo). Tổng số đơn vị tham gia báo cáo là 48 đơn vị (tương đương với năm 2023 là 51 đơn vị). Trong đó, Khoa Dược - Nhà thuốc tầng 1 -

Trung tâm Khám bệnh và Điều trị trong ngày là đơn vị có số lượng báo cáo gửi nhiều nhất (149 báo cáo, chiếm 44,48%). Danh sách 10 đơn vị gửi báo cáo nhiều nhất được trình bày trong *Bảng 1*.

Số báo cáo ADR xảy ra ở mức độ nghiêm trọng là 144 (chiếm 42,99% tổng số báo cáo). Sau khi xử trí phản ứng, phần lớn đều đang hồi phục (43,58%) và hồi phục không có di chứng (49,25%), chưa ghi nhận báo cáo tử vong sau khi xử trí. Khác với các năm trước, năm 2024, nhân viên y tế tham gia báo cáo chủ yếu là dược sĩ (62,16%), bác sĩ (19,22%) và điều dưỡng - kỹ thuật viên (18,62%) (*Hình 2*).

2. Thuốc nghi ngờ gây ADR

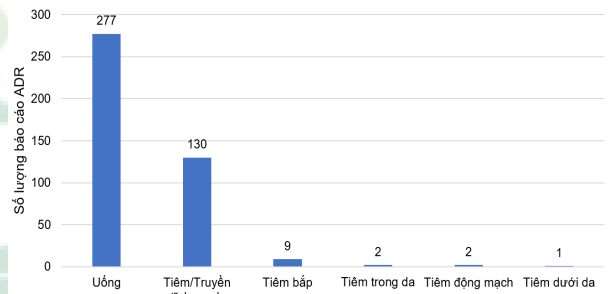
Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo trong 335 báo cáo ADR là 421 thuốc (tương ứng trung bình 1,3 thuốc/1 báo cáo). Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường uống (277 báo cáo) (*Hình 3*).



Hình 1. Số lượng báo cáo ADR từ tháng 01/2024 đến 12/2024

Bảng 1. Danh sách các đơn vị gửi báo cáo nhiều nhất

STT	Đơn vị	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
1	Khoa Dược - Nhà thuốc tầng 1 - Trung tâm Khám bệnh và Điều trị trong ngày	149	44,48
2	Khoa Dược - Nhà thuốc tầng 1 Khoa Khám bệnh	45	13,43
3	Viện Tim Mạch	29	8,66
4	Trung tâm Đột quỵ	15	4,48
5	Khoa Phẫu thuật tiết niệu	14	4,18
6	Khoa Dược, Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc	10	2,99
7	Khoa Phẫu Thuật tạo hình thẩm mỹ	10	2,99
8	Viện Sức Khỏe Tâm Thần	10	2,99
9	Trung tâm Thần Kinh	9	2,69
10	Trung Tâm Điện Quang	8	2,39

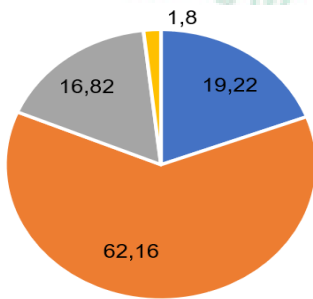


Hình 3. Thống kê ADR theo đường dùng thuốc được báo cáo

Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất thuộc 5 nhóm chính: thuốc chống huyết khối (acenocoumarol), thuốc kháng sinh (ceftriaxon, vancomycin, levofloxacin, ciprofloxacin, cefprozil), thuốc cản quang chứa iod (iohexol), thuốc chống loạn thần (haloperidol, quetiapin), thuốc giải lo âu (tofisopam) (Bảng 2 và Bảng 3). Acenocoumarol là thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất với 89 báo cáo chiếm 26,57%. (Bảng 3).

Bảng 2. Các nhóm dược lý nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

STT	Mã ATC	Nhóm dược lý	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
1	B01A	Thuốc chống huyết khối	106	31,64
2	J01D	Kháng sinh beta-lactam khác (bao gồm cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4 và carbapenem)	38	11,34
3	J01X	Kháng sinh nhóm khác (bao gồm kháng sinh nhóm glycopeptid, các polymyxin, dẫn chất 5 nitro-imidazol...)	25	7,46
4	N05A	Thuốc chống loạn thần	23	6,87



Hình 2. Tỷ lệ nhân viên y tế tham gia báo cáo ADR (%)



STT	Mã ATC	Nhóm dược lý	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
5	J01M	Kháng sinh quinolon	19	5,67
6	V08A	Thuốc cản quang chứa iod	19	5,67
7	M01A	Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid	15	4,48
8	A02B	Thuốc điều trị loét đường tiêu hóa và trào ngược dạ dày thực quản	12	3,58
9	N06A	Thuốc chống trầm cảm	10	2,99
10	J01C	Kháng sinh beta-lactam, nhóm penicillin	8	2,39

Bảng 3. Các hoạt chất nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

STT	Thuốc nghi ngờ gây ADR	Đường dùng	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
1	Acenocoumarol	Uống	89	26,57
2	Vancomycin	Tiêm/Truyền tĩnh mạch	23	6,87
3	Ceftriaxon	Tiêm/Truyền tĩnh mạch	19	5,67
4	Levofloxacin	Tiêm/Truyền tĩnh mạch	10	2,99
5	Ciprofloxacin	Tiêm/Truyền tĩnh mạch	9	2,69
6	Iohexol	Tiêm/Truyền tĩnh mạch	9	2,69
7	Haloperidol	Tiêm bắp	8	2,39
8	Quetiapin	Uống	8	2,39
9	Cefprozil	Uống	7	2,09
10	Tofisopam	Uống	7	2,09

3. Thông tin về ADR

Báo cáo ADR được tổng hợp phân loại theo tổ chức cơ thể mà ADR gây ảnh hưởng, kết quả được trình bày trong **Bảng 4**. Tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng nhiều nhất là máu và hệ bạch huyết (35,52%). Tiếp theo là rối loạn da và mô dưới da (34,03%), rối loạn đường tiêu hóa (13,43%).

Các biểu hiện ADR thường gặp nhất được báo cáo là các ADR xảy ra trên da và dễ nhận biết như mẩn ngứa (23,58%), xuất huyết dưới da (16,42%), phát ban (7,67%). Đáng chú ý, các ADR nghiêm trọng được ghi nhận tương đối cao chủ yếu là phản ứng phản vệ/sốc phản vệ (8,96%) (**Bảng 5**). Ngoài ra, có 6 trường hợp báo cáo có liên quan đến kết quả xét nghiệm bất thường như tăng bilirubin máu, tăng men gan, giảm bạch cầu, hạ natri máu.

Bảng 4. Tổng hợp ADR theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng

STT	Tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng (MedDRA)	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
1	Rối loạn máu và hệ bạch huyết	119	35,52
2	Rối loạn da và mô dưới da	114	34,03
3	Rối loạn tiêu hóa	45	13,43
4	Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí dùng thuốc	44	13,13
5	Rối loạn hệ thần kinh	44	13,13
6	Rối loạn hệ miễn dịch	30	8,96
7	Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	28	8,36
8	Rối loạn hệ cơ xương khớp	13	3,88
9	Rối loạn tâm thần	8	2,39
10	Rối loạn hệ tim mạch	5	1,49

Bảng 5. Các biểu hiện ADR được ghi nhận nhiều nhất

STT	Biểu hiện ADR	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=335)
1	Mẩn ngứa	79	23,58
2	Xuất huyết dưới da	55	16,42
3	Phản vệ/sốc phản vệ	30	8,96
4	Xuất huyết tiêu hóa	27	8,06
5	Phát ban	26	7,76
6	Buồn nôn/nôn	25	7,46
7	Chóng mặt	21	6,27
8	Khó thở	14	4,18
9	Chảy máu chân răng	12	3,58
10	Tiểu ra máu	12	3,58

4. Nhận xét

Tiếp tục đà tăng của các năm trước, số lượng báo cáo ADR năm 2024 ghi nhận 335 báo cáo, tăng đáng kể so với năm 2023 (266 báo cáo), tăng 69 báo cáo, tương ứng 25,94%. Năm 2024 là năm thứ hai ghi nhận hoạt động đóng góp tích cực của các dược sĩ tại nhà thuốc trong việc phát hiện và báo cáo ADR với 194 báo cáo, chiếm 57,91% tổng số lượng báo cáo ADR. Kết quả trên cho thấy hoạt động hiệu quả của các dược sĩ tại nhà thuốc trong việc phát hiện và báo cáo ADR xảy ra trên người bệnh ngoại trú, đối tượng người bệnh đang từng bước được chú trọng theo dõi và quản lý ADR qua các năm.

Số lượng đơn vị tham gia báo cáo năm 2024 là 48 đơn vị gần như tương đương với năm 2023 (51 đơn vị). Tỷ lệ báo cáo chưa đồng đều giữa các tháng và giữa các đơn vị trong Bệnh viện. Do đó, công tác báo cáo ADR cần tiếp tục được quan tâm, thúc đẩy hơn đặc biệt tại các đơn vị lâm sàng chưa tham gia báo cáo. Khác với các năm trước, năm 2024, dược sĩ là nhóm nhân viên y tế chính tham gia báo cáo ADR với tỷ lệ báo cáo ADR đã tăng từ 34,47% năm 2023 lên 62,16% năm 2024. Bác sĩ và điều dưỡng cũng là nhóm giữ vai trò quan trọng với 19,22% và 16,82% tổng số báo cáo ADR. Điều này cho thấy, dược sĩ đã ngày càng thể hiện được vai trò tích cực của mình trong công tác đảm bảo an toàn thuốc nói chung và hoạt động theo dõi, báo cáo ADR nói riêng.

Một vấn đề còn tồn tại các năm trước, đó là, phần lớn các ADR được ghi nhận đều là các ADR dễ quan sát và nhận biết (các phản ứng trên da, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ). Trong khi đó, các báo cáo ADR của thuốc mới được sử dụng tại đơn vị, ADR mới chưa được ghi nhận, ADR phát hiện thông qua xét nghiệm cận lâm sàng hoặc thăm dò chức năng chuyên biệt và các ADR liên quan đến

tác dụng dược lý của thuốc (tác dụng phụ, ADR type A) chưa được chú trọng. Đến năm 2024, đã ghi nhận hơn 100 báo cáo ADR về tác dụng phụ gây chảy máu khi dùng các thuốc chống huyết khối, chủ yếu là acenocoumarol. Đây là các báo cáo ADR có chủ đích nằm trong khuôn khổ hoạt động giám sát tích cực biến cố xuất huyết của thuốc chống đông thông qua bộ công cụ phát hiện tín hiệu (IHI GTT 2009) tại Viện tim mạch do dược sĩ lâm sàng thực hiện. Ngoài các biểu hiện chảy máu trên lâm sàng, đa số các người bệnh có xét nghiệm INR cao bất thường, nằm trong khoảng từ 6 - 14. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc tối ưu hóa sử dụng thuốc và kiểm soát nguy cơ xuất huyết trên đối tượng người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu. Qua đó cho thấy dược sĩ lâm sàng vẫn giữ vai trò quan trọng trong việc ghi nhận báo cáo ADR cũng như trong triển khai hoạt động Cảnh giác Dược tại bệnh viện.

Khoa Dược xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của các đơn vị và nhân viên y tế đã tham gia báo cáo ADR và mong muốn sẽ tiếp tục nhận được sự phối hợp để triển khai hiệu quả hoạt động Cảnh giác Dược tại Bệnh viện trong thời gian tới.

ĐIỂM TIN DƯỢC LÂM SÀNG

1. Tiếp đón đoàn công tác của JPMA và NCCH

Ngày 17/02/2025, Bệnh viện Bạch Mai vinh dự tiếp đón đoàn công tác gồm đại diện Hiệp hội Dược phẩm Nhật Bản (JPMA) và các chuyên gia đến từ Bệnh viện Trung tâm Ung thư Quốc gia Nhật Bản (NCCH). Đây là hoạt động trong khuôn khổ chương trình hợp tác thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý tại Việt Nam, góp phần nâng cao chất lượng điều trị và đảm bảo an toàn cho người bệnh.

Buổi làm việc tập trung vào việc chia sẻ kinh nghiệm, cập nhật các mô hình thực hành tốt trong sử dụng thuốc và tăng cường đào tạo năng lực chuyên môn cho cán bộ y tế Việt Nam. Đặc biệt,

đoàn chuyên gia của JPMA và NCCH đã có buổi trao đổi chuyên sâu với Khoa Dược và Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai về hoạt động pha chế thuốc điều trị ung thư cũng như các biện pháp phòng ngừa phơi nhiễm trong quá trình chuẩn bị, vận chuyển và sử dụng thuốc.

Thông qua trao đổi thực tiễn, hai bên cùng rà soát quy trình kiểm soát chất lượng, mô hình tổ chức và các điều kiện đảm bảo an toàn cho nhân viên y tế và người bệnh. Đây là hoạt động có ý nghĩa nhằm từng bước xây dựng, hoàn thiện đơn vị pha chế tập trung tại Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian tới.



2. Bệnh viện Bạch Mai làm việc với WHO về chiến lược ứng phó kháng thuốc

Tiếp nối các hoạt động hợp tác quốc tế, ngày 05/3/2025, đoàn chuyên gia từ Văn phòng Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khu vực và WHO Việt Nam đã đến thăm và làm việc với Bệnh viện Bạch Mai trong khuôn khổ kế hoạch hỗ trợ kỹ thuật và đề xuất các giải pháp bền vững nhằm tăng cường cơ chế ứng phó với kháng thuốc (Antimicrobial Resistance - ARM).

Tại buổi làm việc, PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh cùng các chuyên gia của Bệnh viện Bạch Mai đã trình bày về tình hình sử dụng kháng sinh, những hoạt động đang triển khai, cũng như các khó khăn, thách thức trong chương trình quản lý kháng sinh hiện nay. Hai bên cùng trao đổi, tập trung vào nội dung phân tích xu hướng sử dụng kháng sinh, rà

soát quy trình điều trị hiện hành và đề xuất cải tiến hệ thống giám sát, quản lý thuốc. WHO cũng cung cấp hướng dẫn chiến lược, tư vấn kỹ thuật và giải pháp dài hạn nhằm nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc, giám sát nhiễm khuẩn và thiết lập hệ thống cảnh báo sớm.

WHO đã cung cấp nhiều khuyến nghị, tư vấn chuyên môn kỹ thuật và đề xuất các giải pháp dài hạn như thiết lập hệ thống cảnh báo sớm, tăng cường giám sát nhiễm khuẩn, đào tạo nhân lực và thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý.

Buổi làm việc không chỉ ghi nhận nỗ lực và vai trò chuyên môn của Bệnh viện Bạch Mai trong mạng lưới phòng chống kháng thuốc quốc gia, mà còn mở ra định hướng hợp tác sâu rộng hơn giữa hai bên, góp phần xây dựng một hệ thống y tế an toàn, hiệu quả và bền vững.



3. Tổ chức chương trình đào tạo "Sử dụng kháng sinh hợp lý trong thực hành lâm sàng"

Thực hiện chỉ đạo của Ban Giám đốc, Bệnh viện Bạch Mai luôn chú trọng công tác đào tạo, cập nhật kiến thức và nâng cao năng lực chuyên môn cho đội ngũ cán bộ y tế. Trong thời gian vừa qua, Khoa Dược đã phối hợp cùng các đơn vị lâm sàng trong bệnh viện tổ chức chương trình đào tạo chuyên đề "Sử dụng kháng sinh hợp lý trong thực hành lâm sàng" dành cho các bác sĩ và dược sĩ lâm sàng.

Chương trình gồm 6 buổi đào tạo chuyên sâu, được thiết kế theo nhóm chuyên đề với phương pháp tiếp cận đa chiều từ cả góc độ lâm sàng và dược lý lâm sàng. Mỗi chuyên đề đều được minh họa bằng các ca bệnh thực tiễn, giúp học viên không chỉ củng cố kiến thức lý thuyết mà còn rút ra được những bài học kinh nghiệm trong phối hợp

điều trị. Qua đó, học viên có thể nâng cao kỹ năng đánh giá, lựa chọn và điều chỉnh phác đồ kháng sinh một cách phù hợp, hiệu quả hơn trong thực hành lâm sàng.

Điểm nổi bật của chương trình là sự kết hợp chặt chẽ giữa lý thuyết cập nhật theo khuyến cáo quốc tế và thực hành lâm sàng tại các khoa chuyên môn, giúp học viên dễ dàng áp dụng kiến thức vào công việc hàng ngày, đồng thời tăng cường tinh thần làm việc trao đổi liên chuyên khoa.

Việc triển khai chương trình không chỉ góp phần nâng cao chất lượng điều trị mà còn là hoạt động thiết thực trong nỗ lực phòng ngừa kháng thuốc, quản lý sử dụng kháng sinh hiệu quả, hướng tới mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý và bền vững tại Bệnh viện Bạch Mai.



