NỘI DUNG

- **Thông tin thuốc**

  Kháng sinh Fluoroquinolone: Nhắc nhở các biện pháp giảm nguy cơ tác dụng phụ kéo dài, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục.

- **Thông tin điều trị**

  Cập nhật hướng dẫn của IDSA trong điều trị nhiễm Enterobacterales sinh AmpC β – lactamase.

- **Cảnh giác dược**

  Tình hình phản ứng có hại nghiêm trọng kéo dài liên quan đến Fluoroquinolon tại New Zealand.

KHÁNG SINH FLUOROQUINOLONE: NHẮC NHỞ CÁC BIỆN PHÁP GIẢM NGUY CƠ TÁC DỤNG PHỤ KÉO DÀI, GÂY TÀN TẬT VÀ CÓ KHẢ NĂNG KHÔNG HỒI PHỤC

Theo Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency – EMA) rằng việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolone qua đường uống, tiêm hoặc hít phải bị hạn chế do nguy cơ gây tàn tật, tác dụng phụ kéo dài và có khả năng không hồi phục.

Thuốc Fluoroquinolone là nhóm kháng sinh phổ rộng có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn và chống nhiễm trùng. Chúng được sử dụng để điều trị một số loại bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng khi các loại kháng sinh khác không phù hợp.

Hạn chế sử dụng kháng sinh fluoroquinolone có nghĩa là **không nên** sử dụng trong các trường hợp sau:

- Điều trị các bệnh nhiễm trùng có thể thuyên giảm mà không cần điều trị hoặc không nghiêm trọng (chẳng hạn như nhiễm trùng cổ họng);
- Điều trị các bệnh nhiễm trùng không do vi khuẩn, ví dụ như viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mãn tính);
- Để ngăn ngừa bệnh tiêu chảy của người du lịch hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu dưới tái phát (nhiễm trùng nước tiểu không lan ra ngoài bàng quang);
- Điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn nhẹ hoặc trung bình trừ khi không thể sử dụng các loại thuốc kháng khuẩn khác thường được khuyên dùng cho các bệnh nhiễm trùng này.

Đặc biệt, không nên sử dụng fluoroquinolone ở những bệnh nhân đã từng gặp tác dụng phụ nghiêm trọng với kháng sinh fluoroquinolone hoặc quinolone. **Thận trọng đặc biệt** ở người già, bệnh nhân mắc bệnh thận và những người đã được ghép tạng vì những bệnh nhân này có nguy cơ bị chấn thương gân cao hơn. Việc sử dụng corticosteroid với fluoroquinolone cũng làm tăng nguy cơ này nên nên tránh sử dụng kết hợp các loại thuốc này.

Thông tin cho bệnh nhân

Thuốc kháng sinh fluoroquinolone có thể gây ra tác dụng phụ rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng liên quan đến hệ thần kinh, gân, cơ và khớp.

Nguồn *https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially*

- ***Sưng và tổn thương gân*** có thể xảy ra trong vòng 2 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị bằng fluoroquinolone nhưng thậm chí có thể xảy ra vài tháng sau khi ngừng điều trị.
- ***Bệnh nhân 60 tuổi trở lên, có tiền sử bệnh thận hoặc đã được ghép tạng hoặc nếu bạn đang dùng corticosteroid*** (các loại thuốc như prednisolone hoặc hydrocortisone), bạn sẽ có nguy cơ bị tổn thương gân cao hơn khi dùng fluoroquinolone .

Ngưng sử dụng thuốc và báo với bác sĩ điều trị khi gặp các biểu hiện sau:

- Đau gân hoặc sưng tấy, đặc biệt là ở mắt cá chân hoặc bắp chân. Nếu điều này xảy ra, hãy cho chỗ đau nghỉ ngơi;
- Đau, tê, ngứa ran, sưng tấy hoặc yếu cơ ở các bộ phận khác nhau của cơ thể, thường bắt đầu ở tay hoặc chân, tình trạng này trở nên trầm trọng hơn theo thời gian;
- Mệt mỏi trầm trọng, trầm cảm, trí nhớ kém hoặc khó ngủ nghiêm trọng;
- Thay đổi về thị giác, thính giác, vị giác và khứu giác;
- Sưng ở vai, cánh tay hoặc chân hoặc đau khớp.

Thông tin dành cho cán bộ y tế

- Những phản ứng bất lợi này có thể được hạn chế bằng cách chỉ kê đơn các loại thuốc này theo chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro ở từng bệnh nhân.
- Đặc biệt thận trọng khi kê đơn fluoroquinolone cho bệnh nhân lớn tuổi, người bị suy thận, ghép tạng đặc hoặc đang dùng corticosteroid toàn thân. Nên tránh điều trị đồng thời với fluoroquinolone và corticosteroid.
- Thông báo cho bệnh nhân về những rủi ro liên quan đến fluoroquinolone trước khi bắt đầu điều trị, bao gồm cả tính chất nghiêm trọng và kéo dài của những tác dụng phụ này
- Nên ngừng điều trị bằng fluoroquinolone và cân nhắc điều trị thay thế khi có dấu hiệu đầu tiên của đau gân hoặc viêm hoặc các triệu chứng của bệnh thần kinh như đau, rát, ngứa ran, tê hoặc yếu, để ngăn ngừa sự phát triển của các phản ứng bất lợi có thể không hồi phục.

Nguồn *https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially*

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN CỦA IDSA TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM ENTEROBACTERALES SINH AMPC β-LACTAMASE

Ngày 06 tháng 07 năm 2023, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society Amerca - IDSA) đã công bố Hướng dẫn điều trị nhiễm trùng gram âm kháng kháng sinh phiên bản cập nhật (bổ sung và sửa đổi Hướng dẫn phiên bản 1.1) về bệnh nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh AmpC β-lactamase (AmpC β-lactamase là các enzym β-lactamase serine được tạo ra từ gen trên plasmid của một số chủng Enterobacter và các vi khuẩn Gram âm không lên men glucose)

STT	Câu hỏi	Tiếp cận điều trị được đề xuất
1	Các chủng *Enterobacterales* được đánh giá có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	*Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes,* và *Citrobacter freundii* là những Enterobacterales phổ biến nhất có nguy cơ sản xuất AmpC có ý nghĩ lâm sàng từ trung bình đến cao.
2	Các yếu tố cần lưu tâm khi lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm nhiễm khuẩn do các vi khuẩn có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Một số kháng sinh β-lactam có nguy cơ cảm ứng gen ampC tương đối cao. Khi quyết định lựa chọn kháng sinh cần cân nhắc cả hai yếu tố là khả năng cảm ứng gen ampC và khả năng chống chịu sự thủy phân do AmpC.
3	Vai trò của cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Cefepim được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ ung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng (*E. cloacae*, *K. aerogenes*, và *C. freundii).* Dữ liệu hạn chế gợi ý ưu tiên sử dụng carbapenem trong điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này khi MIC của cefepime ≥ 4

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

STT	Câu hỏi	Tiếp cận điều trị được đề xuất
		µg/mL, vì vi khuẩn có thể đồng thời sinh ESBL, giả định vi khuẩn nhạy cảm với carbapenem.
4	Vai trò của ceftriaxone trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Khuyến cáo không sử dụng ceftriaxone (hoặc cefotaxime hoặc ceftazidim) trong điều trị nhiễm khuẩn xâm lấn do vi khuẩn có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng (*E. cloacae*, *K. aerogenes*, và *C. freundii)*. Có thể sử dụng ceftriaxone trong điều trị viêm bàng quang không biến chứng do các vi khuẩn này nếu còn nhạy cảm.
5	Vai trò của piperacillin-tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Khuyến cáo không sử dụng piperacillin-tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng do vi khuẩn có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng.
6	Vai trò của các chất ức chế β-lactamase và cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Nhóm đồng thuận khuyến cáo chỉ sử dụng ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, và cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng kháng carbapenem. Nhóm đồng thuận khuyến cáo không sử dụng ceftolozane-tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do AmpC-E, trừ trường hợp nhiễm

Nguồn https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#null

STT	Câu hỏi	Tiếp cận điều trị được đề xuất
		nhiều loại vi khuẩn cùng lúc.
7	Vai trò của liệu pháp không β-lactam trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng do gen ampC cảm ứng	Lựa chọn điều trị ưu tiên trong điều trị viêm bàng quang không biến chứng do AmpC-E là nitrofuratoin và trimethoprim-sulfamethoxazol. Lựa chọn thay thế trong điều trị viêm bàng quang không biến chứng, viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng là aminoglycosid. Trimethoprim-sulfamethoxazol hoặc fluoroquinolone có thể được cân nhắc trong điều trị nhiễm khuẩn xâm lấn do vi khuẩn có nguy cơ trung bình - cao sinh AmpC có ý nghĩa lâm sàng.

Ghi chú: Phần chữ màu đỏ được xác định là điểm cập nhật (bổ sung hoặc sửa đổi) của IDSA Guideline 2023 so với các phiên bản trước đó.

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

TÌNH HÌNH PHẢN ỨNG CÓ HẠI NGHIÊM TRỌNG KÉO DÀI LIÊN QUAN ĐẾN FLUOROQUINOLON TẠI NEW ZEALAND

Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại (CARM) của New Zealand mới ghi nhận một trường hợp viêm gân vai do ciprofloxacin. Cơn đau xuất hiện ở vai và lan đến cổ tay và hông trong vòng 2 tuần sử dụng ciprofloxacin. Tại thời điểm báo cáo, bệnh nhân vẫn chưa hồi phục.

Trước đó vào tháng 5 năm 2023, Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã khuyến cáo nhân viên y tế chỉ kê đơn fluoroquinolon (đường uống, khí dung, tiêm truyền) theo chỉ định đã được phê duyệt do nguy cơ gặp các phản ứng có hại kéo dài và không hồi phục.

Phản ứng có hại nghiêm trọng, kéo dài, gây tàn tật và không hồi phục của fluoroquinolon trên các cơ quan khác nhau, thậm chí cùng lúc trên nhiều cơ quan như hệ xương khớp và hệ thần kinh.

Dưới đây là một số phản ứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của fluoroquinolon. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ khi sử dụng fluoroquinolon và báo với bác sĩ ngay khi các triệu chứng xuất hiện. Ngừng fluoroquinolon có thể làm giảm nguy cơ gặp phản ứng có hại không hồi phục.

Viêm gân và đứt gân

Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra ở nhiều vị trí, bao gồm mắt cá chân như trường hợp được mô tả ở trên. Biến cố thường xảy ra ở gân Achilles nhưng cũng có thể xảy ra ở gân khác. Thời gian khởi phát có thể trong vòng **48 giờ** sau khi bắt đầu sử dụng cho đến vài tháng sau khi ngừng thuốc. Nguy cơ tăng lên ở bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân suy thận hoặc ghép tạng, bệnh nhân sử dụng đồng thời corticosteroid. Dấu hiệu đầu tiên của viêm gân bao gồm viêm và sưng đau.

Bệnh thần kinh ngoại biên

Bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động (tổn thương thần kinh cảm giác hoặc cảm giác - vận động) đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng fluoroquinolon. Triệu chứng của bệnh đa dây thần kinh bao gồm đau, rát, ngứa ran, tê và yếu mệt.

Khác

Nguồn *http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2432/Medsafe-phan-ung-co-hai-nghiem-trong-keo-dai-lien-quan-den-fluoroquinolon-New-Zealand.htm*

Một số trường hợp hiếm gặp đã được ghi nhận là đau, yếu cơ kéo dài và không hồi phục, sưng hoặc đau khớp, mệt mỏi, trầm cảm, các vấn đề về trí nhớ, giấc ngủ, thính giác, thị giác và thay đổi vị giác, khứu giác.

Báo cáo ca rối loạn gân và bệnh lý thần kinh tại New Zealand

CARM tiếp tục ghi nhận các ca có phản ứng có hại liên quan đến gân và bệnh lý thần kinh do fluoroquinolon. Số lượng ca ghi nhận ở Bảng 1.

Bảng 1: Số lượng ca có phản ứng có hại liên quan đến gân và bệnh lý thần kinh do fluoroquinolon ghi nhận bởi Trung tâm giám sát phản ứng có hại của New Zealand từ ngày 1 tháng 1 năm 2015 đến ngày 30 tháng 6 năm 2023

Phản ứng có hại	**Số lượng ca**
Viêm gân	43
Đứt gân	15
Rối loạn gân	7
Dị cảm	12
Bệnh lý thần kinh ngoại biên	2

Ghi chú: Một ca riêng lẻ có thể có nhiều phản ứng.

Nguồn *http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2432/Medsafe-phan-ung-co-hai-nghiem-trong-keo-dai-lien-quan-den-fluoroquinolon-New-Zealand.htm*