

# NỘI DUNG

## Thông tin thuốc

Tương tác thuốc khi sử dụng Methotrexat liều thấp.

## Thông tin điều trị

Điều trị tụ cầu vàng đa kháng Methicillin (MRSA) – Hướng dẫn điều trị cập nhật từ Vương Quốc Anh.

## Cảnh giác dược

Thay đổi tâm trạng và hành vi bất thường khi sử dụng một số thuốc.

## TƯƠNG TÁC THUỐC KHI SỬ DỤNG METHOTREXAT LIỀU THẤP

Methotrexat liều thấp được chỉ định sử dụng hàng tuần như một thuốc ức chế miễn dịch để điều trị các bệnh vẩy nến và viêm khớp dạng thấp. Ngoài liệu pháp methotrexate liều thấp, bệnh nhân có thể cần phối hợp các thuốc khác để điều trị bệnh cấp tính hoặc mạn tính. Sử dụng đồng thời methotrexat với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn và độc tính của methotrexat.

### **Cơ chế gây tương tác thuốc**

- Methotrexat là một thuốc gây độc tế bào, tác dụng thông qua cơ chế ức chế *enzym dihydrofolate reductase*, do đó cản trở quá trình chuyển hóa *acid folic*. Nguy cơ tăng độc tính có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời methotrexat với các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự.

- Ngay cả khi sử dụng với liều thấp, methotrexat cũng có thể gây ức chế tủy xương và gây độc thận, gan, hệ tiêu hóa hoặc phổi. Nồng độ methotrexat trong huyết tương tăng cao có thể làm tăng nguy cơ độc tính.

- Methotrexat có khả năng liên kết với albumin huyết tương sau khi hấp thu. Sử dụng đồng thời với các thuốc cạnh tranh vị trí gắn albumin hoặc ức chế liên kết với albumin có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương.

- Phần lớn methotrexat được thải trừ qua thận thông qua cơ chế lọc ở cầu thận và vận chuyển tích cực tại ống thận. Các thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Bảng 1: Một số ví dụ về tương tác thuốc làm tăng tác dụng của methotrexat**

Tác dụng	Cơ chế	Ví dụ
Tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương (tương tác dược động học)	Giảm nồng độ thanh thải của methotrexat ở thận	Penicillin và sulfonamid (ví dụ: Co-trimoxazol), NSAID
	Giảm bài tiết ở ống thận	Probenecid, thuốc lợi tiểu quai, Ciprofloxacin, NSAID
	Cạnh tranh liên kết với protein huyết tương	Sulfonamid, penicillin, tetracyclin, chloramphenicol, salicylat, NSAID, sulfonyleurea, phenytoin

Tác dụng	Cơ chế	Ví dụ
Tăng tác dụng dược lý của methotrexat (tương tác dược lực học)	Tăng độc tính trên gan	Thuốc gây độc cho gan như azathioprin, sulfasalazin, leflunomid, rượu, thuốc gây độc tế bào, retinoids
	Tăng độc tính trên hệ tạo máu	Thuốc ức chế tủy xương như co-trimoxazol, trimethoprim, leflunomid, allopurinol, ciclosporin, thuốc gây độc tế bào
	Tăng độc tính trên cơ quan khác	Leflunomid (gây độc phổi), thuốc gây độc tế bào (gây độc phổi, hệ tiêu hóa, thận), amiodaron (loét da)

**Lưu ý trong thực hành lâm sàng:** Thận trọng khi sử dụng bất kỳ một thuốc nào trên bệnh nhân đang điều trị với methotrexat về nguy cơ gây ảnh hưởng đến gan, thận hoặc hệ tạo máu. Tùy thuộc từng trường hợp, có thể cần điều chỉnh liều methotrexat hoặc tạm ngừng thuốc. Tăng cường giám sát bệnh nhân nếu cần thiết.

**Khuyến cáo dành cho bệnh nhân:**

- Lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu độc tính có thể xảy ra;
- Trao đổi với nhân viên y tế trước khi sử dụng bất kỳ loại thuốc không kê đơn nào, bao gồm cả các chế phẩm có nguồn gốc tự nhiên.

## ĐIỀU TRỊ TỤ CẦU VÀNG ĐA KHÁNG METHICILLIN (MRSA) - HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ CẬP NHẬT TỪ VƯƠNG QUỐC ANH

“**MRSA**” – Là tên viết tắt của chủng vi khuẩn **tụ cầu vàng kháng methicillin**. Cập nhật các hướng dẫn quốc gia liên quan đến MRSA là sáng kiến chung của *Hiệp hội kháng sinh Vương quốc Anh (BSAC)*, *Hiệp hội Nhiễm trùng Anh (BIA)*, *Hiệp hội Nhiễm trùng Y tế (HIS)* và *Hiệp hội Phòng chống Nhiễm trùng (IPS)* đã đưa ra các hướng dẫn sau:

### 1. Nhiễm trùng da và mô mềm

#### 1.1. Áp xe

*Khuyến cáo:*

- i. Rửa và dẫn lưu để điều trị áp xe do MRSA gây ra (**Mức khuyến cáo mạnh**).
- ii. Không sử dụng kháng sinh thường quy ở những bệnh nhân bị áp xe do MRSA đường kính dưới 5 cm, đã được dẫn lưu và không có phản ứng toàn thân (sốt và/hoặc viêm mô tế bào) và/hoặc suy giảm miễn dịch, bao gồm giảm bạch cầu trung tính và khiếm khuyết miễn dịch qua trung gian tế bào (**Mức khuyến cáo mạnh**).
- iii. Sử dụng kháng sinh kết hợp với rửa và dẫn lưu ở những bệnh nhân bị áp xe do chủng MRSA gây ra (**Mức khuyến cáo mạnh**).
- iv. Sử dụng clindamycin hoặc co-trimoxazole đường uống khi cần sử dụng thuốc đường uống và chủng MRSA phân lập được còn nhạy cảm (**Mức khuyến cáo mạnh**).

#### 1.3. Nhiễm trùng da và cấu trúc da khác

*Khuyến cáo:*

- i. Đối với viêm mô tế bào/nhiễm trùng mô mềm nặng do MRSA gây ra, sử dụng glycopeptide đường tiêm tĩnh mạch (vancomycin hoặc teicoplanin) (**Mức khuyến cáo mạnh**).
- ii. Sử dụng linezolid (dạng uống hoặc tiêm tĩnh mạch) hoặc daptomycin (tiêm tĩnh mạch) để thay thế (**Mức khuyến cáo mạnh**).
- iii. Xem xét tigecycline như một lựa chọn thay thế khi các thuốc điều trị đầu tay hoặc lựa chọn thay thế bị chống chỉ định và chủng phân lập còn nhạy cảm (**Mức khuyến cáo yếu**).

iv. Cân nhắc clindamycin, co-trimoxazole hoặc doxycycline đường uống (khi chúng phân lập nhạy cảm) để điều trị cho bệnh nhân nhiễm trùng da và mô mềm nhẹ do MRSA gây ra hoặc khi cần điều trị xuống thang bằng thuốc đường uống (*Mức khuyến cáo yếu*).

v. Xem xét các thuốc được cấp phép gần đây như ceftaroline, delafloxacin, oritavancin hoặc telavancin là lựa chọn thay thế để điều trị viêm mô tế bào/nhiễm trùng mô mềm do MRSA gây ra (*Mức khuyến cáo yếu*).

vi. Không có khuyến nghị nào được đưa ra về việc sử dụng ceftobiprole, dalbavancin và tedizolid thay vì các thuốc điều trị tiêu chuẩn trong điều trị nhiễm trùng da và mô mềm (SSTI) do MRSA gây ra.

## 2. Nhiễm trùng đường tiết niệu (UTI)

### *Khuyến cáo*

i. Loại trừ sự có mặt của MRSA trong máu trước khi bắt đầu điều trị MRSA phân lập từ nước tiểu (*Mức khuyến cáo yếu*).

ii. Cân nhắc điều trị nhiễm trùng đường niệu dưới do MRSA bằng thuốc uống, ví dụ như doxycycline, trimethoprim, ciprofloxacin hoặc co-trimoxazole, tùy theo mức độ nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*).

iii. Đối với UTI phức tạp do MRSA gây ra, glycopeptide tiêm tĩnh mạch (vancomycin hoặc teicoplanin) là phương pháp điều trị đầu tay (*Mức khuyến cáo yếu*).

iv. Khi chống chỉ định glycopeptide, sử dụng daptomycin thay thế nếu cần điều trị bằng đường tĩnh mạch (*Mức khuyến cáo yếu*).

v. Linezolid không được khuyến cáo để điều trị UTI do MRSA vì bài tiết qua thận kém (*Mức khuyến cáo yếu*).

vi. Đối với UTI liên quan đến ống thông do MRSA gây ra, thay ống thông bất cứ khi nào có thể/có thể thực hiện được, kết hợp hoặc không với việc bổ sung một liều gentamicin duy nhất trong trường hợp phân lập được MRSA còn nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*). Xem xét dùng một liều glycopeptide duy nhất (vancomycin hoặc teicoplanin) để thay thế nếu chúng phân lập kháng gentamicin hoặc có các chống chỉ định khác (*Mức khuyến cáo yếu*).

## 3. Nhiễm trùng xương khớp

***Khuyến nghị này không bao gồm việc quản lý các tình trạng chuyên khoa như nhiễm trùng khớp giả và nhiễm trùng bàn chân do tiểu đường.***

*Khuyến cáo*

i. Sử dụng phương pháp tiếp cận đa ngành để điều trị nhiễm trùng xương khớp do MRSA, bao gồm phẫu thuật hoặc dẫn lưu khi được chỉ định (***Mức khuyến cáo mạnh***).

ii. Đối với nhiễm trùng xương khớp do MRSA gây ra, glycopeptide tiêm tĩnh mạch (vancomycin hoặc teicoplanin) là lựa chọn điều trị đầu tay (***Mức khuyến cáo mạnh***).

iii. Cân nhắc dùng glycopeptide tiêm tĩnh mạch (vancomycin hoặc teicoplanin) trong 2 tuần, sau đó dùng kháng sinh tiêm tĩnh mạch hoặc uống để hoàn thành liệu trình điều trị tối thiểu 4 tuần đối với viêm khớp nhiễm trùng hoặc 6 tuần đối với viêm tủy xương (***Mức khuyến cáo yếu***).

iv. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu để tránh độc tính và đảm bảo đạt được nồng độ có hiệu quả điều trị trong huyết thanh trước liều kế tiếp ở mức 15 - 20 mg/L đối với vancomycin, hoặc 20 - 40 mg/L đối với teicoplanin (***Mức khuyến cáo mạnh***).

v. Khi chống chỉ định glycopeptide, lựa chọn daptomycin hoặc linezolid là thuốc thay thế (***Mức khuyến cáo yếu***).

vi. Sử dụng clindamycin, co-trimoxazole, doxycycline hoặc linezolid làm lựa chọn đường uống để hoàn tất liệu trình điều trị khi MRSA phân lập được còn nhạy cảm (***Mức khuyến cáo mạnh***).

vii. Không sử dụng rifampicin, axit fusidic hoặc quinolone ở dạng đơn trị liệu đường uống; sử dụng kết hợp với các thuốc khác còn nhạy cảm với chủng phân lập được (***Mức khuyến cáo mạnh***).

#### **4. Nhiễm khuẩn huyết**

*Khuyến cáo*

i. Sử dụng vancomycin tiêm tĩnh mạch để điều trị nhiễm khuẩn huyết không biến chứng do MRSA gây ra (***Mức khuyến cáo mạnh***).

ii. Khi chống chỉ định với vancomycin, linezolid là lựa chọn điều trị thay thế đầu tiên (***Mức khuyến cáo mạnh***).

iii. Khi các thuốc hàng đầu bị chống chỉ định, sử dụng daptomycin hoặc teicoplanin thay thế (***Mức khuyến cáo yếu***).

iv. Không nên sử dụng co-trimoxazole đơn độc như thuốc điều trị đầu tay cho nhiễm khuẩn huyết do MRSA, cân nhắc sử dụng thuốc này như một biện pháp xuống thang bằng thuốc đường uống khi chủng MRSA phân lập được còn nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*).

v. Xem xét thời gian điều trị bằng kháng sinh tối thiểu là 14 ngày đối với trường hợp nhiễm khuẩn huyết không biến chứng và tối thiểu là 28 ngày đối với nhiễm khuẩn huyết phức tạp do MRSA (*Mức khuyến cáo yếu*).

## 5. Nhiễm trùng đường hô hấp

### 5.1. Viêm phổi hoại tử

#### *Khuyến cáo*

i. Đối với viêm phổi hoại tử do MRSA, sử dụng vancomycin hoặc linezolid tiêm tĩnh mạch (*Mức khuyến cáo mạnh*).

ii. Cân nhắc bổ sung chất ức chế độc tố, chẳng hạn như clindamycin hoặc rifampicin khi chủng MRSA phân lập được còn nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*).

### 5.2. Viêm phổi bệnh viện

#### *Khuyến cáo*

i. Vì thiếu ít nhất một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên nữa, lý tưởng nhất là RCT có nguy cơ sai lệch thấp để chứng minh sự vượt trội của linezolid so với vancomycin trong điều trị viêm phổi bệnh viện do MRSA, chúng tôi đã đi đến khuyến cáo sử dụng vancomycin hoặc linezolid tĩnh mạch như là phác đồ đầu tay (*Mức khuyến cáo yếu*).

ii. Không sử dụng daptomycin để điều trị viêm phổi mắc phải tại bệnh viện gây ra bởi MRSA, do thuốc bị bất hoạt bởi chất hoạt diện ở phổi (*Mức khuyến cáo mạnh*).

iii. Không có khuyến nghị nào được đưa ra về việc sử dụng ceftobiprole thay vì các thuốc điều trị tiêu chuẩn trong điều trị HAP do MRSA gây ra.

### 5.3. Nhiễm trùng tai mũi họng hoặc đường hô hấp trên

#### *Khuyến cáo*

i. Đối với nhiễm trùng nặng trên tai, mũi, họng hoặc đường hô hấp trên liên quan đến MRSA, xem xét tiêm tĩnh mạch glycopeptide (vancomycin hoặc teicoplanin) hoặc linezolid (*Mức khuyến cáo yếu*).

ii. Đối với các trường hợp nhiễm trùng nhẹ/ít nghiêm trọng, cân nhắc dùng co-trimoxazole hoặc doxycycline đường uống khi chủng MRSA phân lập còn nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*).

## 6. Nhiễm trùng thần kinh trung ương và mắt

### 6.1. Nhiễm trùng nội sọ hoặc cột sống

#### *Khuyến cáo*

i. Bất cứ khi nào có thể về mặt lâm sàng, việc kiểm soát nguồn lây nhiễm là cần thiết đối với nhiễm trùng nội sọ và cột sống (*Mức khuyến cáo mạnh*).

ii. Trừ khi chống chỉ định, cần can thiệp phẫu thuật, rạch và dẫn lưu để điều trị nhiễm trùng nội sọ và cột sống do MRSA gây ra (*Mức khuyến cáo mạnh*).

iii. Trong trường hợp không có khiếm khuyết về thần kinh, cân nhắc điều trị các khối áp xe nhỏ ngoài màng cứng bằng kháng sinh đơn thuần (*Mức khuyến cáo yếu*).

iv. Để điều trị nhiễm trùng nội sọ và cột sống do MRSA gây ra, vancomycin hoặc linezolid tiêm tĩnh mạch được cân nhắc là lựa chọn điều trị đầu tay (*Mức khuyến cáo yếu*).

### 6.2. Viêm màng não

#### *Khuyến cáo*

i. Đối với viêm màng não do MRSA, sử dụng vancomycin tiêm tĩnh mạch (*Mức khuyến cáo mạnh*). Đối với nhiễm trùng nặng, cân nhắc thêm rifampicin tùy theo mức độ nhạy cảm (*Mức khuyến cáo yếu*).

ii. Áp dụng việc theo dõi nồng độ thuốc để đảm bảo đạt được nồng độ vancomycin trong huyết thanh trước liều điều trị kế tiếp (15-20 mg/L) tránh nguy cơ gây độc (*Mức khuyến cáo mạnh*).

iii. Trong trường hợp nặng hoặc khi bệnh nhân không đáp ứng với vancomycin tiêm tĩnh mạch, chuyển bệnh nhân đến khoa phẫu thuật thần kinh để bơm vancomycin trực tiếp vào não thất (*Mức khuyến cáo mạnh*).

iv. Không sử dụng clindamycin, chloramphenicol hoặc linezolid để điều trị viêm màng não do MRSA gây ra (*Mức khuyến cáo mạnh*), do những loại thuốc này không có tác dụng diệt khuẩn.

v. Không có khuyến cáo nào được đưa ra đối với việc sử dụng teicoplanin trong bối cảnh lâm sàng này.

### **6.3. Nhiễm trùng mắt**

#### *Khuyến cáo*

i. Đối với nhiễm trùng mắt nông (bên ngoài) do MRSA gây ra, cân nhắc dùng thuốc nhỏ mắt gentamicin hoặc chloramphenicol tùy theo mức độ nhạy cảm của chủng phân lập (**Mức khuyến cáo yếu**).

ii. Xem xét sự lan truyền thứ phát do nhiễm khuẩn huyết khi bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh viêm nội nhãn do MRSA (**Mức khuyến cáo mạnh**).

iii. Đối với nhiễm trùng mắt sâu do MRSA gây ra, xem xét phương pháp tiếp cận điều trị đa ngành bao gồm bác sĩ nhãn khoa hoặc chuyên khoa mắt và chuyên gia về nhiễm trùng (**Mức khuyến cáo yếu**).

iv. Đối với nhiễm trùng mắt sâu do MRSA gây ra, xem xét dùng vancomycin tiêm nội nhãn và quinolone toàn thân tùy theo mức độ nhạy cảm của chủng phân lập (**Mức khuyến cáo yếu**).

Cân nhắc dùng linezolid đường uống như một lựa chọn điều trị, mặc dù hạn chế về bằng chứng chứng minh hiệu quả điều trị nhiễm trùng do MRSA tại vị trí này (**Mức khuyến cáo yếu**).

## THAY ĐỔI TÂM TRẠNG VÀ HÀNH VI BẤT THƯỜNG KHI SỬ DỤNG MỘT SỐ THUỐC

Tác dụng không mong muốn trên tâm thần bao gồm kích động, hưng phấn, lú lẫn, ảo tưởng, ảo giác, tâm trạng chán nản và trầm cảm là các triệu chứng tâm thần mới hoặc trở nặng trong quá trình sử dụng thuốc. Trong một số trường hợp, các triệu chứng có thể xuất hiện sau khi ngừng thuốc. Các yếu tố nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên tâm thần khi sử dụng thuốc bao gồm tiền sử rối loạn tâm thần, tuổi tác (người cao tuổi hoặc trẻ em) và sử dụng thuốc liều cao.

**Bảng 1: Thuốc có tác dụng không mong muốn trên tâm thần  
(trừ thuốc hướng tâm thần)**

Nhóm thuốc	Một số hoạt chất	Tác dụng không mong muốn trên tâm thần
Thuốc ức chế men chuyển	Enalapril, quinapril	Trầm cảm, lú lẫn, mất ngủ
Thuốc kháng virus	Aciclovir, valaciclovir	Lú lẫn, ảo giác, kích động, rối loạn tâm thần
Kháng sinh	Sulfamethoxazol + trimethoprim	Trầm cảm, ảo giác, rối loạn tâm thần, mất ngủ, thờ ơ, trầm cảm, ảo giác
	Metronidazol	Rối loạn tâm thần, lú lẫn, ảo giác, trầm cảm, mất ngủ, khó chịu
	Rifampicin, isoniazid	Rối loạn tâm thần
Thuốc kháng cholinergic	Oxybutynin	Kích động, lo âu, ảo giác, ác mộng, hoang tưởng, trầm cảm, lú lẫn, rối loạn hành vi
	Hyoscin hydrobromid	Lú lẫn, ảo giác
Thuốc kháng histamin	Cetirizin	Kích động, hưng hăng, lú lẫn, trầm cảm, ảo giác, mất ngủ, giật cơ, có ý định tự tử, ác mộng
	Promethazin	Hưng phấn, hưng phấn, hội chứng căng trương lực, cuồng loạn, kích động, lú lẫn
Thuốc chẹn beta giao cảm	Metoprolol, bisoprolol	Trầm cảm, ảo giác, mất ngủ, gặp ác mộng

Nhóm thuốc	Một số hoạt chất	Tác dụng không mong muốn trên tâm thần
Thuốc chẹn kênh canxi	Amlodipin, diltiazem	Thay đổi tâm trạng
Glycoside tim	Digoxin	Trầm cảm, rối loạn tâm thần, thờ ơ, lú lẫn
Thuốc tránh thai kết hợp	Levonorgestrel + ethinylestradiol Norethisterone + ethinylestradiol	Chán nản, thay đổi tâm trạng
Corticosteroid	Prednison, dexamethason	Hưng phấn, trầm cảm, hưng cảm, ảo tưởng, ảo giác, mất ngủ, có ý định tự tử
Thuốc đối kháng thụ thể leukotrien	Montelukast	Ác mộng, kích động, trầm cảm, tăng động tâm thần vận động, ảo giác, triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, hành vi tự tử
Thuốc ức chế bơm proton	Omeprazol, pantoprazol	Kích động, lú lẫn, trầm cảm, ảo giác
Khác	Isotretinoin	Trầm cảm, rối loạn hành vi, tự sát
	Tacrolimus	Mất ngủ, lú lẫn, trầm cảm, rối loạn tâm trạng, rối loạn tâm trạng, ác mộng, ảo giác, rối loạn tâm thần

**Lưu ý:** Bảng này không phải là danh sách đầy đủ tất cả các loại thuốc và phản ứng không mong muốn.

#### **Khuyến cáo dành cho bệnh nhân, người nhà bệnh nhân và người chăm sóc**

- Khi bắt đầu dùng thuốc có tác dụng không mong muốn về tâm thần đã biết, cần tư vấn cho bệnh nhân, người nhà bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra và cách xử trí.

- Người thân, bạn bè và người chăm sóc bệnh nhân có thể giúp cảnh báo bệnh nhân về những thay đổi tâm trạng và/hoặc hành vi có thể xảy ra.

- Cha mẹ và/hoặc người chăm sóc bệnh nhi cần theo dõi chặt chẽ trẻ nhỏ, có thể hỏi trẻ về các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

#### **Tác dụng không mong muốn trên tâm thần có thể khó xác định**

- Khi chẩn đoán phân biệt bệnh nhân có triệu chứng tâm thần mới hoặc trở nặng, cần cân nhắc đến tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Mỗi liên quan giữa thuốc và các triệu chứng có thể khó xác định. Tham khảo bảng trên để cân nhắc liệu thuốc nghi ngờ có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên tâm thần hay không.

- Những yếu tố dưới đây có thể gợi ý tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc:

- + Mỗi quan hệ về thời gian giữa việc sử dụng thuốc và tác dụng không mong muốn
- + Các triệu chứng cải thiện sau khi ngừng thuốc
- + Các triệu chứng tái phát sau khi sử dụng lại thuốc

Các tác dụng không mong muốn trên tâm thần thường mất đi sau khi ngừng thuốc nghi ngờ.