

TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC Số 3 – Năm 2025



ĐƠN VỊ DƯỢC LÂM SÀNG – THÔNG TIN THUỐC BỆNH VIỆN PHỤ SẢN – NHI ĐÀ NẴNG

Địa chỉ: CS1: 402 Lê Văn Hiến – Ngũ Hành Sơn – Đà Nẵng
CS2: 26C Chu Văn An – Hải Châu – Đà Nẵng

CHỦ BIÊN

TS. BS. Trần Đình Vinh

CÁC THÀNH VIÊN

DS. CK1. Trương Thị Tuyết Hương

DS. CK1. Lê Thị Ni Na

ThS. DS. Trần Anh Vũ

ThS. DS. Hoàng Thị Kim Quý

DS. Nguyễn Thị Ngọc Ánh

DS. Nguyễn Lê Khánh

DS. Trần Thị Hạnh Nguyên

DS. Phạm Thị Bích Diệp

ThS. DS. Lê Quý Đông (*)

(*) Khoa Dược, Trường Y Dược
– Đại học Đà Nẵng

NỘI DUNG

Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính / bạch cầu hạt khi sử dụng Deferiprone.....**1**

Điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến màng sinh học của *Staphylococcus aureus*....**2**

Sốt do thuốc.....**5**

So sánh hiệu quả của khoảng cách 24 giờ và 48 giờ từ khi uống Mifepristone đến khi dùng Misoprostol trong phá thai nội khoa ở tuần 9 – 20 của thai kỳ.....**8**

Phản ứng da nghiêm trọng do thuốc: Phát hiện sớm và phối hợp điều trị đa khoa..**10**

Lãng cận tinh thể nước tiểu liên quan đến Ceftriaxon.....**14**

Nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não ở trẻ sơ sinh.....**18**

Vai trò của Magie trong việc ngăn ngừa độc tính trên thận do Cisplatin.....**22**

Tổng kết hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng trong Quý 3, 2025...**25**

Thư cảm ơn

NGUY CƠ GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH / BẠCH CẦU HẠT KHI SỬ DỤNG DEFERIPRONE

Lược dịch: ThS. DS. Trần Anh Vũ

Deferiprone là một thuốc thải sắt đường uống, được chỉ định trong điều trị quá tải sắt ở những bệnh nhân không dung nạp với phương pháp trích máu tĩnh mạch (phlebotomy). Mặc dù thuốc đã được sử dụng rộng rãi và đã chứng minh được hiệu quả trong việc giảm lượng sắt dư thừa, một trong những tác dụng phụ nghiêm trọng và đáng lo ngại nhất của deferiprone là nguy cơ gây giảm bạch cầu trung tính (neutropenia) và giảm bạch cầu hạt (agranulocytosis).

Một tổng quan dữ liệu gần đây được công bố vào tháng 11 năm 2024, đã phân tích kết quả từ 15 nghiên cứu lâm sàng với 977 bệnh nhân sử dụng deferiprone. Kết quả phân tích này ghi nhận 22 trường hợp giảm bạch cầu hạt, trong số đó, có 3 trường hợp nhiễm khuẩn nặng, và 1 trường hợp tử vong.

Ngoài dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng, việc rà soát các báo cáo sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường (post-marketing reports) cũng cung cấp thêm bằng chứng về nguy cơ này, cụ thể có 176 trường hợp giảm bạch cầu hạt được báo cáo. Trong đó có 19 trường hợp nhiễm khuẩn nặng và 11 trường hợp tử vong, phần lớn là do nhiễm khuẩn huyết.

Nghiên cứu cũng cho thấy những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính rất thấp (dưới 200 tế bào/ μ L) có nguy cơ cao gặp phải biến cố giảm bạch cầu hạt. Thêm vào đó, thời gian trung bình từ khi bắt đầu điều trị đến khi xuất hiện tình trạng giảm bạch cầu hạt là khoảng hai năm, điều đó cho thấy nguy cơ này thường xuất hiện muộn trong quá trình điều trị.

Những dữ liệu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi chặt chẽ và thường xuyên số lượng bạch cầu trung tính trong suốt quá trình bệnh nhân được điều trị với deferiprone. Việc giám sát này giúp phát hiện sớm các dấu hiệu giảm bạch cầu, từ đó có biện pháp can thiệp kịp thời, giảm thiểu nguy cơ tiến triển nặng có kèm theo các biến chứng nhiễm khuẩn nghiêm trọng, có khả năng đe dọa tính mạng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Badawy SM, Palmblad J, et al. *Rates of severe neutropenia and infection risk in patients treated with deferiprone: 28 years of data*. Blood Adv. 2024 Nov 12;8(21):5641-5649. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012316

ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN LIÊN QUAN ĐẾN MÀNG SINH HỌC CỦA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Lược dịch: *DS. Võ Thị Thu Giang*

GIỚI THIỆU

Staphylococcus aureus là một trong những tác nhân gây bệnh phổ biến, thường liên quan đến nhiễm khuẩn bệnh viện cũng như nhiễm khuẩn cộng đồng. Điểm đặc biệt của vi khuẩn này là khả năng hình thành màng sinh học (biofilm) – một cấu trúc vi sinh phức tạp gồm các tế bào vi khuẩn gắn kết chặt chẽ và được bao bọc bởi lớp polyme ngoại bào giàu polysaccharide, protein và DNA ngoại bào. Biofilm cho phép vi khuẩn bám dính bề mặt thiết bị y tế như catheter, khớp nhân tạo, tim nhân tạo, cũng như trên mô cơ thể, từ đó làm tăng đáng kể nguy cơ tái phát nhiễm trùng và đề kháng kháng sinh.

THÁCH THỨC TRONG ĐIỀU TRỊ

Điều trị nhiễm khuẩn do *S. aureus* vốn đã khó khăn, nhưng dưới dạng biofilm, việc điều trị trở nên phức tạp hơn nhiều. Trước hết, vi khuẩn trong biofilm có mức độ đề kháng kháng sinh cao: nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) có thể tăng gấp hàng chục đến hàng trăm lần so với dạng vi khuẩn tự do. Bên cạnh đó, biofilm đóng vai trò như một hàng rào vật lý, hạn chế sự thâm nhập của kháng sinh, khiến cho nồng độ thuốc tại các lớp sâu bên trong không đủ để tiêu diệt vi khuẩn. Trong biofilm, các tế bào tiềm ẩn hầu như không phân chia, do đó trở nên ít nhạy cảm với các kháng sinh phụ thuộc vào quá

trình tổng hợp tế bào. Ngoài ra, môi trường mật độ vi khuẩn cao trong biofilm còn thúc đẩy quá trình trao đổi và lan truyền gen kháng thuốc, góp phần làm tăng tốc độ xuất hiện các chủng đa kháng.

KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN LIÊN QUAN ĐẾN MÀNG SINH HỌC CỦA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

➤ **Phối hợp vancomycin và kháng sinh nhóm β -lactam**

Phối hợp vancomycin và kháng sinh nhóm β -lactam được nghiên cứu trong điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến màng sinh học của *S. aureus*, theo đó việc tiếp xúc với β -lactam làm thay đổi bề mặt của các vi khuẩn *S. aureus* đồng thời có thể làm tăng liên kết vancomycin với mục tiêu cụ thể, do đó cải thiện tương tác và tác động của vancomycin trên thành tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên, một nhược điểm của phối hợp này là vancomycin có thể chọn lọc sự phát triển của vi khuẩn tụ cầu vàng đề kháng trung gian với vancomycin (hVISA) trong màng sinh học.

➤ **Phối hợp daptomycin và kháng sinh nhóm β -lactam**

Cơ chế hiệp đồng của phối hợp này chủ yếu liên quan đến việc β -lactam làm giảm

diện tích bề mặt của *S. aureus* giúp tăng cường khả năng gắn kết và hoạt tính phá màng của daptomycin, đồng thời làm tăng hiệu quả của các peptide phòng vệ bẩm sinh chống lại vi khuẩn. Bên cạnh đó, liệu pháp phối hợp với daptomycin còn được chứng minh có khả năng tăng tốc độ diệt khuẩn, nhờ vậy hạn chế hoặc làm chậm sự hình thành tình trạng đề kháng thuốc. Barber và cộng sự đã sử dụng mô hình PK/PD để đánh giá hiệu quả daptomycin phối hợp ceftaroline đối với ba chủng MRSA tạo màng sinh học và chứng minh hoạt tính diệt khuẩn mạnh và làm giảm mật độ vi khuẩn. Các nghiên cứu hồi cứu cũng cho thấy việc phối hợp daptomycin, đặc biệt là với ceftaroline, là một lựa chọn đầy hứa hẹn, đặc biệt trong bối cảnh nhiễm trùng liên quan đến màng sinh học.

➤ **Phối hợp kháng sinh dựa trên rifampin**

Rifampin được xem là một tác nhân quan trọng trong điều trị các nhiễm trùng liên quan đến màng sinh học nhờ khả năng thấm mạnh qua cấu trúc màng sinh học và duy trì hoạt tính diệt khuẩn ngay cả khi vi khuẩn không ở giai đoạn phân chia. Trong điều trị nhiễm trùng do *S. aureus* có liên quan đến màng sinh học, rifampin thường được phối hợp với vancomycin hoặc kháng sinh nhóm β -lactam, vừa tận dụng được tác dụng kháng màng sinh học của rifampin, vừa bổ sung cơ chế tác động khác nhau của các thuốc đi kèm. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc sử dụng rifampin phải được cân nhắc thận trọng, do thuốc có nguy cơ nhanh chóng bị đề kháng khi dùng đơn trị liệu hoặc trong bối cảnh nhiễm trùng có tải lượng vi khuẩn cao.

PHƯƠNG PHÁP MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ

Trong thời đại kháng kháng sinh, việc phát triển các chiến lược điều trị thay thế để chống lại các cơ chế kháng thuốc phổ biến là rất quan trọng. Việc phát triển các kháng sinh thế hệ mới không phải là một cách tiếp cận thuận lợi, đặc biệt là khi nguồn cung kháng sinh mới còn hạn chế. Trong bối cảnh này, các loài săn mồi tự nhiên của vi khuẩn (thực khuẩn thể) và enzyme lysin của chúng đã nhận được sự chú ý ngày càng tăng như một chiến lược hiệu quả để loại bỏ các bệnh nhiễm trùng liên quan đến màng sinh học.

➤ **Thực khuẩn thể**

Các tác nhân kháng khuẩn tự nhiên như thực khuẩn thể đã mang lại kết quả khả quan trong việc chống lại các vi khuẩn kháng thuốc bằng cách sử dụng các cơ chế hoạt động khác với kháng sinh. Liệu pháp thực khuẩn thể cũng là một trong những phương pháp mới được ứng dụng. Thực khuẩn thể có khả năng xâm nhập biofilm, tiêu diệt vi khuẩn và đồng thời sản xuất enzyme phá vỡ biofilm. Khi kết hợp với kháng sinh, hiệu quả diệt khuẩn càng được tăng cường. Tuy nhiên, việc ứng dụng trong điều trị còn gặp nhiều khó khăn, bao gồm lựa chọn thực khuẩn thể phù hợp cho từng chủng, nguy cơ truyền gene không mong muốn, cũng như những rào cản pháp lý trong chuẩn hóa và cấp phép điều trị.

➤ **Lysin**

Lysin có nguồn gốc từ thực khuẩn thể, còn được gọi là enzyme sinh học, là một giải pháp tiềm năng khác để chống lại tình trạng đề kháng kháng sinh. Lysin là các hydrolase

peptidoglycan được thực khuẩn thể tiết ra, có thể dẫn đến sự phân hủy nhanh chóng tế bào vi khuẩn. Lysin có khả năng tiêu diệt vi khuẩn xâm chiếm trên bề mặt niêm mạc, nơi bắt đầu phần lớn các bệnh nhiễm trùng ở con người. Một trong những mối lo ngại chính liên quan đến việc sử dụng lysin là sự xuất hiện của các kháng thể trung hòa có thể làm giảm hoạt động in vivo của lysin trong quá trình điều trị. Lysin là các protein lớn có thể kích thích phản ứng miễn dịch của cơ thể. Việc bao bọc lysin trong công nghệ bào chế có thể giải quyết vấn đề này.

KHUYẾN NGHỊ

Nhiễm khuẩn liên quan đến biofilm của *S. aureus* là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng, bởi tính đề kháng kháng sinh cao, sự đa dạng sinh học trong biofilm, và khả năng tái phát dai dẳng.

Các liệu pháp phối hợp kháng sinh, bao gồm kháng sinh vancomycin, daptomycin, hoặc rifampin làm nền tảng, thường được sử dụng trong các trường hợp nhiễm trùng này. Việc sử dụng các phương pháp mới như thực khuẩn thể, lysin là những phương pháp

đang được nghiên cứu tích cực để điều trị nhiễm trùng liên quan đến biofilm do *S. aureus*.

Đối với dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị, việc nắm vững cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị mới là rất cần thiết nhằm lựa chọn liệu pháp tối ưu cho từng trường hợp. Ngoài việc theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện sớm kháng thuốc, dược sĩ cũng có vai trò quan trọng trong tư vấn cho bệnh nhân về phòng ngừa nhiễm khuẩn liên quan đến thiết bị y tế. Trong tương lai, một chiến lược điều trị đa mục tiêu, kết hợp nhiều phương pháp bổ trợ, sẽ là hướng đi triển vọng để kiểm soát hiệu quả nhiễm khuẩn liên quan đến màng sinh học do *S. aureus*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nikki N. Tran, Taylor Morrisette, Sarah C. J. Jorgensen, José M. Orench-Benvenuti, Razieh Kebraei, (2023), *Current therapies and challenges for the treatment of Staphylococcus aureus biofilm-related infections*, Pharmacotherapy Volume 43, Issue 8, Pages 816-832.

SỐT DO THUỐC

Biên soạn: DS. Nguyễn Lê Khánh

ĐỊNH NGHĨA

Sốt do thuốc được định nghĩa là một đáp ứng sốt thỏa mãn đầy đủ các tiêu chí sau: (1) Khởi phát sau khi dùng thuốc; (2) Hết sốt trong vòng 72 giờ sau khi ngừng thuốc mà không cần điều trị đặc hiệu; (3) Không tìm thấy nguyên nhân nào khác qua khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh; (4) Không tái phát trong vòng 72 giờ sau khi hết sốt.

DỊCH TỄ

Tần suất xảy ra của tình trạng sốt do thuốc chưa được xác định, do tình trạng báo cáo thiếu và chẩn đoán nhầm. Việc tiến hành thử nghiệm lâm sàng để đánh giá riêng sốt do thuốc là không khả thi, nên tỷ lệ ước tính chủ yếu dựa trên báo cáo an toàn và loạt ca bệnh (0,7–10% khác nhau giữa các nghiên cứu hay báo cáo).

CƠ CHẾ

Có 5 cơ chế chính gây ra tình trạng sốt do thuốc, bao gồm:

1) *Thay đổi điều hòa thân nhiệt*: gây tăng thân nhiệt do tăng chuyển hóa, tăng giải phóng serotonin, ức chế thụ thể histamin H₂, tăng catecholamine mô và giảm thoát nhiệt do hoạt tính kháng cholinergic;

2) *Phản ứng liên quan đến việc dùng thuốc*: thuốc có hoạt tính phóng thích chất gây sốt nội sinh từ bạch cầu hạt như

amphotericin B, bleomycin hay liên quan đến quá trình truyền thuốc như viêm thành tĩnh mạch ở cephalosporin, vancomycin và vắcxin...;

3) *Tác dụng dược lý*: như phản ứng Jarisch–Herxheimer, sốt do nội độc tố vi sinh vật chết do điều trị kháng sinh, tế bào u bị phá hủy phóng thích chất gây sốt khi hóa trị hay do chảy máu quá mức vào các khoang kín trong điều trị với warfarin và heparin;

4) *Phản ứng đặc ứng*: tăng thân nhiệt ác tính do rối loạn dòng ion Ca²⁺ khi gây mê bằng thuốc hít, hội chứng ác tính do thuốc an thần, sốt do tán huyết ở bệnh nhân thiếu G6PD;

5) *Phản ứng quá mẫn*, là cơ chế **thường gặp nhất** của sốt do thuốc, được xếp vào phản ứng typ III (phản ứng qua trung gian phức hợp miễn dịch) hoặc phản ứng typ IV (qua trung gian tế bào T), sản sinh lymphokine kích thích đại thực bào phóng thích chất gây sốt nội sinh.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Các yếu tố nguy cơ của sốt do thuốc hiện chưa được xác định.

BIỂU HIỆN

Thời gian khởi phát sốt sau khi dùng thuốc thay đổi tùy vào từng loại thuốc. Đối với kháng sinh là từ 1–5 tuần (thường gặp nhất trong 1–2 tuần). Thuốc chống ung thư là 3–4 ngày. Thời gian khởi phát được ghi

nhận ngắn hơn nếu bệnh nhân đã từng dùng cùng nhóm thuốc trước đó.

Một số triệu chứng lâm sàng liên quan: (1) Nhịp tim chậm (bradycardia) là triệu chứng thường gặp nhất; (2) Bệnh nhân có thể vẫn “cảm thấy khỏe” dù đang sốt. (3) Biểu hiện da cũng rất thường gặp, đặc biệt là ban dát sẩn đối xứng (maculopapular/morbiliform/ exanthematous), có thể lan toàn thân; đôi khi là mày đay.

Về cận lâm sàng, có thể gặp: tăng bạch cầu ái toan (eosinophilia) – thường gặp nhất; giảm bạch cầu; CRP tăng, procalcitonin thường < 0,25 ng/dL; tăng men gan, suy thận hoặc thiếu máu.

LƯU Ý KHI CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Điểm then chốt trong chẩn đoán sốt do thuốc là **nghi ngờ lâm sàng**. Có hai tình huống chính mà sốt do thuốc cần được xem xét như một chẩn đoán phân biệt:

1. **Sốt khởi phát mới**, khi bệnh nhân xuất hiện sốt sau khi đã hết sốt > 48 giờ;

2. **Sốt kéo dài**, khi tình trạng sốt tồn tại >72 giờ mặc dù đã có điều trị thích hợp cho các bệnh lý gây sốt.

Bác sĩ cần lưu ý rằng **không có dấu hiệu hay triệu chứng đơn lẻ nào** có thể xác định hoặc loại trừ sốt do thuốc (ví dụ: việc không có tổn thương da không phải là lý do để loại trừ sốt do thuốc) và **không có dấu hiệu đơn lẻ nào về cận lâm sàng hay chẩn đoán hình ảnh** có thể xác định hay loại trừ sốt do thuốc (ví dụ: không có bạch cầu ái toan không phải là lý do để loại trừ sốt do thuốc).

Tiền sử dùng thuốc là thông tin quan trọng trong chẩn đoán, cần phải xem xét tất

cả các thuốc bệnh nhân đã sử dụng trong vòng 1 tháng. Ngay cả một liều duy nhất của thuốc cũng có thể gây sốt do thuốc, vì vậy, tiền sử dùng thuốc “khi cần” (như các thuốc khí dung) cũng phải được khai thác.

Nếu bác sĩ chẩn đoán tạm thời là sốt do thuốc, nên ngừng thuốc nghi ngờ. Trong những trường hợp bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc, có thể ngừng lần lượt từng loại, cách nhau 2–3 ngày, bắt đầu với thuốc nghi ngờ nhất. Nếu chẩn đoán đúng, sốt thường sẽ thuyên giảm trong vòng 24–48 giờ, và khi đó chẩn đoán được xác nhận.

Nếu sốt kéo dài >72 giờ sau khi ngừng thuốc nghi ngờ, có 4 khả năng cần xem xét: (1) *Chẩn đoán sai*; (2) *Biến chứng từ các dạng khác của phản ứng thuốc* (bệnh nhân có thể gặp ADR nặng hơn, như viêm thận kẽ do thuốc, khiến sốt kéo dài >72 giờ sau khi ngừng thuốc); (3) *Sai thuốc* (xác định nhầm thuốc gây sốt); (4) *Sốt do thuốc kéo dài* (một loạt ca sốt do kháng sinh báo cáo rằng 36% bệnh nhân vẫn sốt >3 ngày sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, đây là trường hợp rất hiếm).

Sau khi bệnh nhân hết sốt, cần đánh giá xem thuốc nghi ngờ có thực sự là thủ phạm hay không.

Tiền lượng của sốt do thuốc nhìn chung là thuận lợi. Hầu hết các báo cáo, nghiên cứu đều ghi nhận các bệnh nhân hồi phục, không di chứng và tỷ lệ tử vong của sốt do thuốc được xem là rất thấp.

Danh mục các thuốc liên quan đến Sốt do thuốc

Nhóm thuốc	Thuốc
Kháng sinh	<p>Nhóm penicillins: Ampicillin, carbenicillin, cloxacillin, mezlocillin, nafcillin, oxacillin, penicillin, piperacillin, staphcillin, ticarcillin</p> <p>Nhóm cephalosporins: Cefazolin, cefotaxime, ceftazidime, cephalexin, cephalothin</p> <p>Kháng sinh khác: Acyclovir, amphotericin B, aureomycin, declomycin, doxycycline, ertapenem, erythromycin, furadantin, imipenem/cilastatin, isoniazid, minocycline, nitrofurantoin, novobiocin, rifampicin, streptomycin, teicoplanin, terramycin, tetracycline, tigecycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin</p>
Thuốc ung thư	Bendamustine, bleomycin, chlorambucil, cisplatin, cytosine arabinoside, daunorubicin, hydroxyurea, interferon, L asparaginase, mercaptopurine, procarbazine, streptozocin, vincristine
Thuốc tim mạch	Clofibrate, dalteparin, diltiazem, dobutamine, enoxaparine, furosemide, heparin, hydrochlorothiazide, methyldopa, oxprenolol, procainamide, quinidine and quinine, triameterene
Thuốc ức chế miễn dịch	Azathioprine, everolimus, mycophenolate mofetil, sirolimus
NSAIDs	Celecoxib, ibuprofen, naproxen, tolmetin
Các thuốc kích thích giao cảm và các thuốc gây ảo giác	Amphetamine, lysergic acid, 3,4-methylene dioxymethamphetamine
Thuốc co giật	Carbamazepine, phenytoin
Thuốc chống trầm cảm	Doxepin, nomifensine
Khác	Acitretin, allopurinol, cimetidine, dexmedetomidine, favipiravir, folate, iodide, mebendazole, methalamine, metoclopramide, olanzapine, pantoprazole, piperazine adipate, propofol, propylthiouracil, prostaglandin E2, ritodrine, sorafenib, sulfasalazine, theophylline, thyroxine, vildagliptin

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. Ann Clin Epidemiol. 2023 May 18;5(4):95-106. Available on: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ace/5/4/5_23013/_article
- Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. Pharmacotherapy. 2010 Jan;30(1):57-69. Available on: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.30.1.57>

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA KHOẢNG CÁCH 24 GIỜ VÀ 48 GIỜ TỪ KHI UỐNG MIFEPRISTONE ĐẾN KHI DÙNG MISOPROSTOL TRONG PHÁ THAI NỘI KHOA Ở TUẦN 9 – 20 CỦA THAI KỲ

Lược dịch: *DS. Trần Thị Hạnh Nguyên*

Việc tối ưu phác đồ phá thai nội khoa trong 3 tháng giữa thai kỳ là rất quan trọng vì các biến chứng tăng dần theo tuổi thai. Nghiên cứu sau đây được thực hiện nhằm mục đích so sánh hiệu quả giữa 2 phác đồ sử dụng khoảng cách 24h và 48h kể từ khi uống mifepristone đến khi dùng misoprostol trong phá thai nội khoa trong 3 tháng giữa thai kỳ.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mở, ngẫu nhiên, có đối chứng, không thua kém, được tiến hành tại 9 bệnh viện ở Ấn Độ, Thụy Điển, Thái Lan và Việt Nam trên phụ nữ thực hiện phá thai nội khoa với tuổi thai từ 9 đến 20 tuần. Người tham gia được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

- *Nhóm chứng (nhóm 24h)*: uống 200mg mifepristone, sau 24h đặt âm đạo 800µg misoprostol (liều nạp), tiếp theo là ngậm dưới lưỡi 400µg misoprostol mỗi 3h.
- *Nhóm can thiệp (nhóm 48h)*: uống 200mg mifepristone, sau 48h đặt âm đạo 800µg misoprostol (liều nạp), tiếp theo là ngậm dưới lưỡi 400µg misoprostol mỗi 3h.
- Nếu sau 5 liều mà chưa sẩy thai,

lặp lại uống 200mg mifepristone, sau đó dùng lại cùng phác đồ misoprostol.

BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

Kết cục chính: phá thai thành công trong vòng 12h (tống xuất hoàn toàn thai nhi mà không cần can thiệp thủ thuật bổ sung để lấy bỏ thai trong vòng 12h sau liều nạp misoprostol).

Các kết cục phụ:

- Phá thai thành công trong vòng 24h sau liều nạp misoprostol.
- Phá thai không hoàn toàn (có can thiệp thủ thuật (lấy thai bằng tay, hút chân không hoặc nong và nạo) để lấy nhau thai hoặc phần còn sót của nhau, được thực hiện trước hoặc sau khi xuất viện trong thời gian theo dõi lên đến 2 tuần).
- Thời gian khởi phát (khoảng thời gian tính bằng phút từ khi dùng liều nạp misoprostol đến khi tống xuất thai).
- Tổng số liều misoprostol cần dùng để tống xuất thai.

PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Nghiên cứu thực hiện tính toán sự khác biệt nguy cơ giữa 2 nhóm (kèm theo khoảng

tin cậy 95%) đối với các kết cục chính và các kết cục phụ.

Để xác định tính không thua kém của phác đồ 24h so với 48h về kết cục chính, nghiên cứu quy định giới hạn trên của khoảng tin cậy “two-tailed 95% CI” cho sự khác biệt về tỷ lệ thành công phải nhỏ hơn ngưỡng không thua kém là -5%.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện đánh giá trên 531 người, trong đó có 266 người ở nhóm 24h và 265 người ở nhóm 48h.

Về kết cục chính, tỷ lệ phá thai thành công trong vòng 12h là 89% (236/266 người) ở nhóm 24h và 94% (248/265 người) ở nhóm 48h, với OR (95%CI) là 0,54 (0,29 – 1,00). Sự khác biệt nguy cơ là -4,86% (95%CI là -0,05 đến -9,67), vượt quá ngưỡng không thua kém đã đặt ra là 5%.

Về các kết cục phụ:

○ Tỷ lệ phá thai thành công trong vòng 24h là 98% ở nhóm 24h, và 97% ở nhóm 48h; OR [95%CI] là 1,42 [0,44 – 4,52].

○ Tỷ lệ phá thai không hoàn toàn là 17% ở nhóm 24h, và 12% ở nhóm 48h; OR [95%CI] là 1,52 [0,94 – 2,48].

○ Thời gian khởi phát tổng xuất thai trung bình ở nhóm 24h dài hơn nhóm 48h (410 phút so với 341 phút, $p < 0,001$).

○ Nhóm 24h trung bình cần 3 liều misoprostol để phá thai, trong khi ở nhóm 48h trung bình chỉ cần 2 liều ($p < 0,001$).

PHIÊN GIẢI KẾT QUẢ

Khoảng cách 24h kể từ lúc uống mifepristone đến khi dùng misoprostol có tỷ lệ phá

thai thành công trong vòng 12h thấp hơn so với khoảng cách 48h và không thể được coi là không thua kém. Ngoài ra, khoảng cách 48h đòi hỏi liều misoprostol thấp hơn, có thời gian khởi phát ngắn hơn và thời gian phá thai ngắn hơn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy hiệu quả phá thai và các kết cục lâm sàng phản ánh hiệu quả đều ủng hộ khoảng cách 48h từ khi uống mifepristone đến khi dùng misoprostol trong phá thai nội khoa sau 9 tuần thai kỳ, đặc biệt là sau 12 tuần thai. Sự khác biệt tuyệt đối giữa các nhóm là nhỏ; phần lớn người tham gia đã hoàn tất phá thai trong vòng 1 ngày kể từ liều đầu misoprostol và hài lòng với quy trình.

Về mặt cá nhân, người bệnh nên được trao quyền lựa chọn giữa việc chọn khoảng cách 24h để rút ngắn tổng thời gian phá thai, hoặc trì hoãn việc dùng misoprostol đến 48h để tối ưu hóa tỷ lệ thành công, rút ngắn thời gian nằm viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Endler M, Jaisamrarn U, Mittal S, Phanupong P, Du DV, Ngo TA, et al. “Effectiveness and acceptability of a 24-h interval versus a 48-h interval between mifepristone intake and misoprostol administration for in-hospital abortion at 9-20 gestational weeks: an international, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial”. *Lancet Glob Health*. 2025 Jan;13(1):e112-e120. doi:10.1016/S2214-109X(24)00416-9.

PHẢN ỨNG DA NGHIÊM TRỌNG DO THUỐC: PHÁT HIỆN SỚM VÀ PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ ĐA KHOA

Lược dịch: DS. Phạm Thị Bích Diệp

Phản ứng có hại của thuốc là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ năm trong tất cả các bệnh lý và chiếm khoảng 5% đến 10% các trường hợp nhập viện trên toàn thế giới; trong đó 30% đến 45% các phản ứng liên quan đến da. Việc nhận diện loại phát ban do thuốc thường là một thách thức. Các bác sĩ lâm sàng quen thuộc hơn với hai dạng phát ban thường gặp nhất do thuốc: phát ban dạng sởi (morbilliform drug rash) và mề đay (urticarial rash):

○ **Phát ban dạng sởi (morbilliform drug rash)**, còn gọi là phát ban ngoại ban (exanthematous eruption) hoặc phát ban dạng dát-sẩn do thuốc (maculopapular drug eruption), là loại thường gặp nhất, điển hình xuất hiện ban dát-sẩn đỏ 1–2 tuần sau khi dùng thuốc.

○ **Phát ban mề đay (urticarial rash)**, loại thường gặp thứ hai, biểu hiện bằng mảng phù nổi gồ, dạng vòng, ngứa, di chuyển vị trí, thường xuất hiện trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc.

Ngoài ra còn có các phản ứng da nghiêm trọng do thuốc ít gặp hơn nhưng có thể đe dọa tính mạng. Đó là hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN), hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS), phát ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), và viêm mạch do thuốc. Việc nhận diện sớm và ngừng ngay thuốc gây phản ứng là yếu tố then chốt để giảm thiểu các hậu quả nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Bảng 1 dưới đây sẽ tóm tắt các đặc điểm phân biệt của **4 phản ứng da nghiêm trọng do thuốc**.

Bảng 1. Phân biệt 4 phản ứng da nghiêm trọng do thuốc

Tiêu chí	SJS/TEN	DRESS	AGEP	Viêm mạch do thuốc
Thời điểm khởi phát sau dùng thuốc	1–3 tuần	2–6 tuần (đôi khi sớm hơn với kháng sinh)	< 48 giờ	1–3 tuần
Thuốc thường gặp	Allopurinol, kháng sinh (sulfonamide),	Thuốc chống động kinh, allopurinol,	Kháng sinh, thuốc kháng nấm,	Kháng sinh, sulfonamide, lợi tiểu, allopurinol,

Tiêu chí	SJS/TEN	DRESS	AGEP	Viêm mạch do thuốc
	thuốc chống động kinh, NSAIDs	sulfonamide, minocycline, vancomycin, thuốc chống lao	hydroxychloroquine, diltiazem	NSAIDs, amiodarone, chẹn beta, SSRI, metformin
Đặc điểm da điển hình	Dát đỏ, sang thương bia bản, bóng nước, trợt loét, bong da; lớp thượng bì dễ dàng bong tróc khi tác dụng lực kéo hoặc áp lực lên da (dấu Nikolsky (+)); rất thường gặp tổn thương niêm mạc	Ban dát-sẩn hoặc đa dạng: mảng, bóng nước, bia bản, mày đay, bong vảy, eczema	Hàng trăm mụn mủ nhỏ li ti trên nền da đỏ phù lan tỏa (bắt đầu ở nếp gấp/mặt); tổn thương niêm mạc hiếm gặp	Ban xuất huyết dạng chấm nổi, không mất màu khi ấn; đôi khi tiến triển thành bóng nước, mụn mủ, nốt sần, loét có vảy hoặc tổn thương dạng lưới
Biểu hiện toàn thân	Sốt, mệt, triệu chứng giống cúm; có thể suy hô hấp, sốc, giảm thể tích, nhiễm trùng	Sốt, hạch to, bất thường huyết học, tổn thương gan/thận/phổi/tim; tăng BC ái toan (95%)	Sốt, tăng bạch cầu (trung tính), tăng CRP, có thể tổn thương đa cơ quan (20%)	Có thể đau khớp, tổn thương thận, tiêu hóa, phổi, thần kinh (30%)
Tỷ lệ tử vong	SJS: 1–5%; TEN: 25–35%	4–10% (chủ yếu do suy đa cơ quan, hoại tử gan)	< 5% (do bội nhiễm, suy tạng, đông máu rải rác nội mạch)	≈2% (tổn thương hệ thống nặng)
Chẩn đoán	Dựa vào tiền sử thuốc + lâm sàng; tiêu chuẩn chẩn đoán vàng là sinh thiết da (hoại tử toàn bề dày thượng bì),	Tam chứng: ban da – tăng BC ái toan – tổn thương nội tạng; tiêu chuẩn RegiSCAR ; có thể làm xét nghiệm chuyển	Tiêu chuẩn EuroSCAR ; soi da giúp phát hiện mụn mủ; sinh thiết cho thấy mụn mủ trong/ dưới lớp sừng, thâm	Dựa vào lâm sàng + loại trừ nguyên nhân khác; xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết (máu, viêm gan B, C, HIV...), miễn dịch (ANA, ANCA, IgG, IgA, IgM...);

Tiêu chí	SJS/TEN	DRESS	AGEP	Viêm mạch do thuốc
	bong dứa (thương bì)	dạng lympho bào, test áp bì, test nội bì muộn có thể nhận diện thuốc gây bệnh	niêm BC trung tính/ái toan	sinh thiết da xác định
Xử trí (*)	+ IVIG ± corticosteroid + Thay huyết tương, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin, cyclophosphamide, thalidomide)	+ Nhẹ: Corticosteroid tại chỗ + Nặng: Corticosteroid toàn thân (liều TB – cao) + Có thể dùng IVIG, thuốc ức chế Janus kinase với bệnh nhân kháng corticosteroid + Thay huyết tương, thuốc kháng virus, thuốc ức chế miễn dịch	+ Corticosteroid tại chỗ	+ Nặng: corticosteroid + Có thể dùng colchicin, dapsone, hydroxychloroquine, NSAIDs; thuốc ức chế miễn dịch hoặc thay huyết tương, liệu pháp sinh học khi có viêm mạch hệ thống tiềm ẩn

(*) Bước xử trí ban đầu của các phản ứng da nghiêm trọng: ngừng ngay thuốc nghi ngờ, chăm sóc hỗ trợ (truyền dịch tĩnh mạch, bù điện giải, hỗ trợ dinh dưỡng, giảm đau, phòng ngừa nhiễm trùng, băng ẩm, sát khuẩn)

TIẾP CẬN CHUNG: NHẬN DIỆN, XÁC ĐỊNH, ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

Các yếu tố gợi ý quan trọng nhất để nhận diện và phân biệt các **phát ban do thuốc gây tử vong** nằm ở: **tiền sử dùng thuốc, thời gian khởi phát và khám lâm sàng tại giường**. Dù có sự chồng lấn, mỗi loại phát ban nặng đều có đặc điểm riêng.

Khi nghi ngờ, cần **ngừng ngay thuốc nghi ngờ**. Sinh thiết da thường được dùng để xác định chẩn đoán trong trường hợp không chắc chắn. Vì các biến chứng có thể đe dọa tính mạng, cần **điều trị hỗ trợ ngay lập tức**: dịch truyền tĩnh mạch duy trì, bổ sung dinh dưỡng, và hội chẩn chuyên khoa (đơn vị bỏng, mắt, thận, hô hấp, gan, tiết niệu) để giảm di chứng lâu dài. Điều trị đặc hiệu phức

tạp và thay đổi theo từng bệnh nhân và loại phát ban.

PHÒNG NGỪA – MỘT THÁCH THỨC

Việc phòng ngừa các phản ứng da nghiêm trọng do thuốc là một thách thức lớn, tuy nhiên việc khai thác kỹ tiền sử phản ứng có hại nghiêm trọng với thuốc có thể giảm nguy cơ tổn thương trong tương lai.

Ngoài ra, xét nghiệm kháng nguyên bạch cầu người (HLA) có thể đóng vai trò trong dự

phòng phản ứng có hại nặng do thuốc: **Alen HLA-B*5801** có liên quan đến nguy cơ rất cao mắc hội chứng quá mẫn với **allopurinol**; những người mang alen **HLA-B*1502** có nguy cơ cao mắc hội chứng Stevens–Johnson (SJS) và hội chứng DRESS khi dùng **thuốc chống động kinh**.

Các nghiên cứu trong tương lai có khả năng sẽ xác định thêm các xét nghiệm di truyền khác giúp giảm nguy cơ khởi phát các phản ứng da nghiêm trọng do thuốc.



Hình: 4 phản ứng da nghiêm trọng

1a. SJS/TEN

1b. DRESS

1c. AGEP

1d. Viêm mạch do thuốc

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Valerie Jaroenpuntaruk, Adam Gray (2023). Deadly drug rashes: Early recognition and multidisciplinary care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 90 (6) 373381; DOI: 10.3949/ccjm.90a.22043

LẮNG CẶN TINH THỂ NƯỚC TIỂU LIÊN QUAN ĐẾN CEFTRIAOXON

Biên soạn: ThS. DS. Hoàng Thị Kim Quý

Việc sử dụng Ceftriaxon trong điều trị nhiễm trùng đã ghi nhận có liên quan đến triệu chứng sỏi bùn túi mật, trong khi đó sỏi tiết niệu ít khi được báo cáo. Bài thông tin thuốc sau tổng hợp một số bằng chứng về sỏi tiết niệu liên quan đến ceftriaxon, từ đó giúp nhận biết và cảnh báo sớm cho nhân viên y tế trong quá trình điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân nhi.

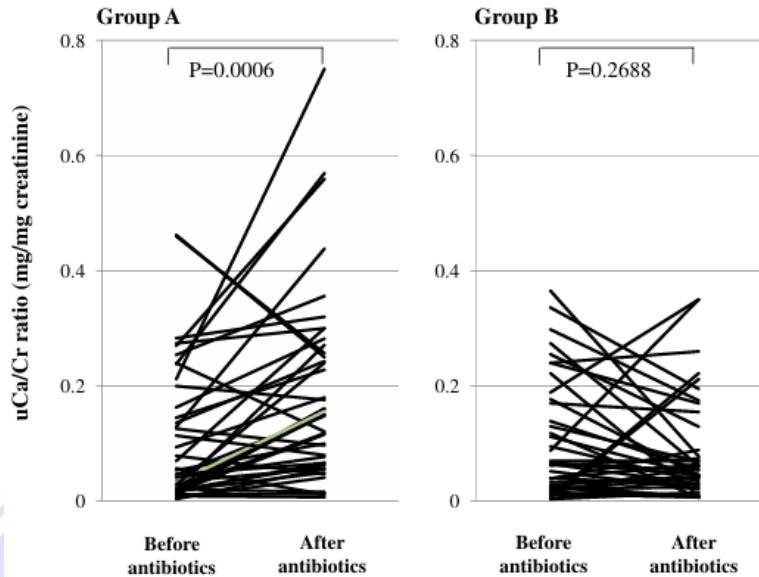
Ceftriaxon là một cephalosporin thế hệ thứ ba, là kháng sinh phổ rộng có thời gian bán hủy trong huyết tương dài ($t_{1/2} \sim 6-9$ giờ) [1], được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiễm trùng ở trẻ em. Y văn đã ghi nhận việc sử dụng ceftriaxon có liên quan đến triệu chứng sỏi bùn túi mật ở trẻ em với tỷ lệ khoảng 15-46% [1],[2], [10]. Mặc dù tần suất ghi nhận sỏi tiết niệu hoặc bùn trong đường tiết niệu được cho là hiếm gặp [3], nhưng các quan sát gần đây cho thấy tỷ lệ mắc các triệu chứng này cao hơn so với trước đây [4] [5].

Thực tế đã có nhiều thử nghiệm và nghiên cứu, cơ chế cơ bản dẫn đến sự hình thành sỏi tiết niệu liên quan đến ceftriaxon vẫn chưa rõ ràng [4], [5]. Các bằng chứng đang ủng hộ sỏi tiết niệu liên quan đến phức hợp kết tinh hình thành từ ceftriaxon và muối canxi [6], [7]. Nhiều nhà nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ giữa liều cao (≥ 100 mg/kg/ngày) trong thời gian điều trị kéo dài với sự phát

triển của sỏi tiết niệu [4] [7],[8]. Giả thuyết cũng suy đoán rằng nồng độ ceftriaxon cao trong nước tiểu ngăn cản sự tái hấp thu canxi thụ động qua tế bào ở ống lượn gần, dẫn đến bài tiết quá mức canxi và hệ quả là sự kết tủa thông qua sự hình thành muối không hòa tan [6].

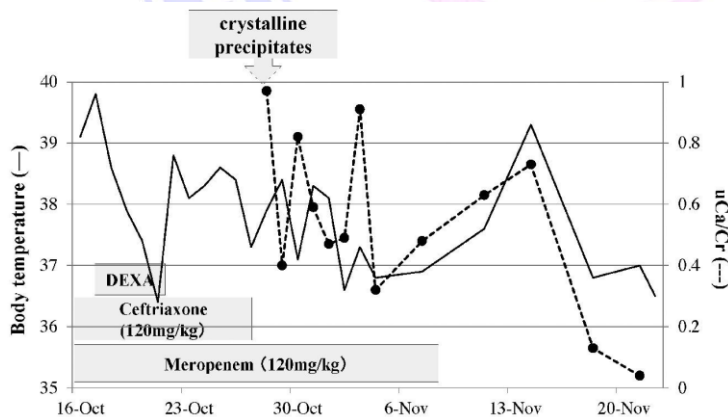
Một số nghiên cứu ghi nhận sỏi tiết niệu hoặc lắng cặn tinh thể nước tiểu liên quan đến ceftriaxon đã được báo cáo trên thế giới:

Nghiên cứu của tác giả T. Kimata và cộng sự tại Nhật Bản được thực hiện với 103 trẻ viêm phổi có sử dụng ceftriaxon tham gia từ năm 2008-2010. Nhóm nghiên cứu cuối cùng bao gồm 83 trẻ em, có độ tuổi từ 3 tháng đến 9 tuổi. Những bệnh nhân này được phân loại thành hai nhóm dựa trên loại kháng sinh được sử dụng: nhóm A gồm 43 trẻ được dùng ceftriaxone; nhóm B gồm 40 trẻ được dùng amoxicillin. Trong mỗi nhóm, tất cả bệnh nhân đều được dùng cùng một chế phẩm: Rocephin (ceftriaxon) và Viccillin (amoxicillin). Nghiên cứu ghi nhận nồng độ canxi và creatinin trong cả huyết thanh và nước tiểu trước và sau điều trị. Kết quả nghiên cứu đã chứng minh rằng so với điều trị bằng amoxicillin, điều trị bằng ceftriaxon làm tăng đáng kể sự bài tiết canxi vào nước tiểu ở trẻ em (**hình 1**) [6].

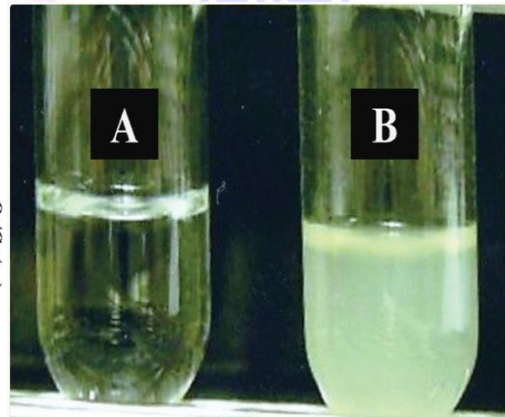


Hình 1. Tỷ lệ canxi/creatinin niệu (uCa/Cr) của bệnh nhân trước và sau khi điều trị kháng sinh. Phân tích các mẫu nước tiểu ghép đôi cho thấy uCa/Cr chỉ tăng đáng kể sau khi điều trị bằng ceftriaxon (Nhóm A) ($p < 0,001$) [6].

Một báo cáo ca của trẻ 1 tuổi tại bệnh viện Nakano Children's Hospital, Nhật Bản cũng ghi nhận tỷ lệ canxi niệu trong nước tiểu tăng lên khi điều trị dài ngày với liều ceftriaxon liều 120 mg/kg/ngày trong điều trị viêm màng não do vi khuẩn [9] (**Hình 2.1**). Các kết tủa tinh thể trong nước tiểu được xác nhận là kết tủa ceftriaxon-canxi. Nồng độ canxi huyết thanh của bệnh nhân bình thường (9,6 mg/dL), trong khi tỷ lệ canxi/creatinin niệu cao ở mức 0,97 (bình thường theo tuổi: 0,603). (**Hình 2.2**)



Hình 2.1 Diễn biến lâm sàng của ca bệnh viêm màng não do vi khuẩn. Đường liền và đường đứt nét lần lượt biểu thị nhiệt độ cơ thể và lượng canxi bài tiết qua nước tiểu. uCa/Cr, tỷ lệ canxi niệu/creatinin; DEXA, dexamethason [9]



Hình 2.2. Ảnh chụp nước tiểu màu trắng đục bài tiết sau 13 ngày điều trị bằng ceftriaxon. A: nước cất để cân quang; B: nước tiểu của bệnh nhân [9].

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống năm 2023 của Aspasia Louta về mối liên quan giữa ceftriaxon và sỏi ở trẻ em. Kết quả gồm 7 nghiên cứu có bằng chứng ghi nhận về sỏi đường tiết niệu. Trong 7 nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ sỏi có thể liên quan đến các yếu tố: giới tính (nam nhiều hơn nữ), độ tuổi (đặc biệt < 3 tuổi), các biến chứng của bệnh, chế độ liều cao (100 mg/kg/ngày). Bên cạnh đó, sự hình thành tinh thể nước tiểu sau khi dùng ceftriaxon bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nguy cơ khác như ứ đọng nước tiểu, tiền sử gia đình, bất thường chuyển hóa (ví dụ: tăng canxi niệu), pH nước tiểu bất thường, nhiễm trùng, các yếu tố môi trường (ví dụ: nhiệt độ cao), lượng nước tiểu ít, điều trị kéo dài, bài tiết thuốc qua nước tiểu nhiều và các liệu pháp điều trị đồng thời. Vô hóa bàng quang giảm bớt khi ngừng dùng ceftriaxone. Các viên sỏi nhỏ hơn được đào thải dễ dàng hơn trong những tuần đầu tiên sau khi ngừng dùng thuốc, trong khi các viên sỏi lớn hơn kéo dài trong nhiều tháng. Mặc dù tình trạng này diễn ra sớm đến cuối tuần đầu tiên nhưng có những trường hợp tình trạng này diễn ra sau 7 tháng [10].

Tại bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng từ tháng 1/2025 đến tháng 10/2025 đã ghi nhận 4 ca ADR có biểu hiện đái ra tinh thể canxi niệu nghi ngờ liên quan đến dùng ceftriaxon. Tất cả các ca ghi nhận trên bệnh nhân nhi trong điều trị viêm ruột, viêm tai giữa, viêm phổi với liều cao 100 mg/kg/ngày. Trong đó 3/4 ca đều không tái xuất hiện sau khi ngừng thuốc, 1/4 ca có đáp ứng thuốc tiếp tục điều trị, đồng thời theo dõi sát và không tái xuất hiện triệu chứng (**hình 3**).



Hình 3. Hình ảnh bệnh nhân nhi ghi nhận canxi niệu nghi ngờ có liên quan đến ceftriaxon tại bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng

Tóm lại, ceftriaxon có thể làm tăng đáng kể lượng canxi bài tiết qua nước tiểu ở trẻ em và điều này có thể liên quan đến tinh thể lắng cặn trong nước tiểu, sỏi tiết niệu. Việc theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng những bệnh nhân điều trị ceftriaxone liều cao (100 mg/kg/ngày) và dài hạn là đặc biệt quan trọng, vì những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao hơn bị sỏi lớn và tổn thương tiết niệu, thận. Có thể giúp ngăn ngừa các biến chứng vĩnh viễn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế, Dược Thư Quốc gia Việt Nam (2022), tái bản lần 3.
2. Bor, Ozcan, et al. "Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study." *Pediatrics international* 46.3 (2004): 322-324.
3. Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD (2004) Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int* 46:322–324.

4. Acun C, Erdem LO, Söğüt A, Erdem CZ, Tomaç N, Gündoğdu S, Cavuldak S (2004) Gallbladder and urinary tract precipitations associated with ceftriaxone therapy in children: a prospective study. *Ann Trop Paediatr* 24:25–31
5. Gargollo PC, Barnewolt CE, Diamond DA (2005) Pediatric ceftriaxone nephrolithiasis. *J Urol* 173:577–578.
6. Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, Hirabayashi M, Shimo T, Kino M. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2012 Apr;27(4):605-9. doi: 10.1007/s00467-011-2038-z. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22038204.
7. <https://web.sanfordguide.com/en/druginformation/antibacterialagents/cephalosporins/parenteral/3rd-4th-generation/ceftriaxone>.
8. Avci Z, Koktener A, Uras N, Catal F, Karadag A, Tekin O, Degirmencioglu H, Baskin E (2004) Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child* 89:1069–1072
9. Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, Yamanouchi S, Tsuji S, Kino M. Urinary sludge caused by ceftriaxone in a young boy. *Pediatr Rep.* 2012 Jan 2;4(1):e14. doi: 10.4081/pr.2012.e14. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22690306; PMCID: PMC3357613.
10. Louta A, Kanellopoulou A, Alexopoulou Prounia L, Filippas M, Tsami FF, Vlachodimitropoulos A, Vezakis A, Polydorou A, Georgopoulos I, Gkentzi D, Spyridakis I, Karatza A, Sinopidis X. Ceftriaxone Administration Associated with Lithiasis in Children: Guilty or Not? A Systematic Review. *J Pers Med.* 2023 Apr 16;13(4):671. doi: 10.3390/jpm13040671. PMID: 37109057; PMCID: PMC10142585.

NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ VIÊM MÀNG NÃO Ở TRẺ SƠ SINH

Lược dịch: ThS. DS. Lê Quý Đông

DỊCH TỄ HỌC

Đây là nguyên nhân quan trọng gây bệnh tật và tử vong ở trẻ sơ sinh.

Phân loại:

○ Nhiễm khuẩn huyết khởi phát sớm (EOS): xuất hiện trong ≤ 72 giờ sau sinh.

○ Nhiễm khuẩn huyết khởi phát muộn (LOS): xuất hiện sau > 72 giờ sau sinh.

➤ **Tỉ lệ mắc EOS:** khoảng 1,08/1000 trẻ sống, tỉ lệ này tăng ở trẻ non tháng và cân nặng thấp.

- 22–28 tuần: 18,5/1.000
- 29–33 tuần: 6,2/1.000
- 34–36 tuần: 0,73/1.000
- ≥ 37 tuần: 0,56/1.000

➤ **Tỉ lệ mắc LOS:** cũng tỷ lệ nghịch với cân nặng và tuổi thai.

- BW 501–750 g: 51%
- BW 1.001–1.250 g: 16,3%
- BW 1.251–1.500 g: 7,5%

➤ **Yếu tố nguy cơ:** đẻ non, trẻ nam, chủng tộc da đen, các tình trạng mẹ như viêm màng ối, vỡ ối kéo dài, nhiễm trùng tiểu.

➤ **Cơ chế:** trẻ sinh non có nồng độ kháng thể thấp, chức năng bạch cầu hạt kém, do đó nguy cơ nhiễm khuẩn cao gấp 3–10 lần so với trẻ đủ tháng.

➤ **Tỉ lệ tử vong:** giảm dần theo tuổi thai.

- 22–24 tuần: 50%
- 25–28 tuần: 30%

- 29–33 tuần: 12%
- ≥ 37 tuần: 1,6%

TÁC NHÂN THƯỜNG GẶP TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ VIÊM MÀNG NÃO SƠ SINH

1. Nhiễm khuẩn huyết khởi phát sớm (EOS)

➤ **Nguồn lây:** xảy ra trong tử cung và có thể lây qua nhau thai hoặc do vi khuẩn đi từ âm đạo lên tử cung sau khi màng ối bị vỡ. Khi màng ối vỡ, trẻ có nguy cơ nhiễm vi sinh vật từ đường sinh dục mẹ.

➤ **Yếu tố nguy cơ:** viêm màng ối, vỡ ối kéo dài, mẹ nhiễm group B *Streptococcus* (GBS), GBS niệu, sinh non.

➤ **Tác nhân thường gặp:**

- *E. coli* (36,6%): phổ biến ở trẻ sinh non.
- Liên cầu nhóm B (*Streptococcus agalactiae*, 30,2%): phổ biến ở trẻ đủ tháng.
- Khác: *Listeria monocytogenes* thường từ thức ăn nhiễm bẩn (thịt, gia cầm, sữa), *Enterococcus*, *Haemophilus influenzae* không định type, nấm *Candida*.

2. Nhiễm khuẩn huyết khởi phát muộn (LOS)

➤ **Nguồn lây:** bệnh viện hoặc cộng đồng.

➤ **Yếu tố nguy cơ:** sinh non, nhẹ cân, nuôi dưỡng tĩnh mạch, catheter tĩnh mạch trung

tâm, dùng kháng sinh / kháng H₂ kéo dài, viêm ruột hoại tử (NEC), nằm viện kéo dài.

➤ **Tác nhân thường gặp:**

- Gram dương (79%): Tụ cầu âm tính coagulase (CONS, chủ yếu *S. epidermidis*, 57%), *S. aureus* (12%)
- Gram âm (19%): *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *E. coli* (7%).
- Virus: HSV (5% bẩm sinh, 85% chu sinh, 10% sau sinh), enterovirus.
- Nấm: *Candida*, ở trẻ sơ sinh cực nhẹ cân (ELBW) tỷ lệ khoảng 10–16%. Nguy cơ: sinh cực non, phẫu thuật ổ bụng, catheter tĩnh mạch, dùng kháng sinh kéo dài hay kháng sinh phổ rộng, steroid, kháng H₂, thở máy kéo dài.

3. Viêm màng não sơ sinh

Luôn nghĩ đến khi có nhiễm khuẩn huyết.

➤ **Tác nhân chính:**

- GBS (50%)
- *E. coli* (20%)
- Khác: *Citrobacter*, *Cronobacter sakazakii* (hiếm, ~5% ở VLBW) nhưng có thể gây áp-xe não.

Chủ yếu là **khởi phát muộn**, do vi khuẩn lan theo đường máu.

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA NHIỄM KHUẨN HUYẾT, VIÊM MÀNG NÃO SƠ SINH

- **Triệu chứng lâm sàng:** thay đổi theo tuổi thai và mức độ nặng, có thể từ triệu chứng không rõ ràng đến suy đa cơ quan.
- **Triệu chứng ban đầu thường gặp:** bú kém, kích thích, lơ mơ, hạ thân nhiệt. Sốt hiếm gặp, trừ khi mẹ sốt trong lúc sinh.
- **Triệu chứng hô hấp:** ngừng thở, thở nhanh, rên, phập phồng cánh mũi.

➤ **Triệu chứng tim mạch:** tím tái, giảm oxy máu, nhịp chậm, tưới máu kém, toan chuyển hóa, tụt huyết áp.

➤ **Đặc điểm theo tuổi thai:**

- Trẻ sinh non: thường gặp ngừng thở, nhịp chậm, tím, lơ mơ.

- Trẻ đủ tháng: thường gặp khó thở.

➤ **Biến chứng muộn:** vàng da, gan lách to, suy hô hấp, toan chuyển hóa nặng, rối loạn tủy xương (giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu), đông máu nội mạch lan tỏa (DIC).

➤ **Thời gian khởi phát:** đa số EOS xuất hiện trong 24–48 giờ đầu sau sinh.

➤ **Mức độ nặng:** nhiễm khuẩn Gram âm hoặc nấm thường nặng hơn Gram dương.

➤ **Gợi ý nhiễm virus (HSV...):** có ban, co giật, rối loạn chức năng gan.

CHẨN ĐOÁN VÀ XÉT NGHIỆM TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ VIÊM MÀNG NÃO SƠ SINH

1. Cận lâm sàng cơ bản

➤ **Cấy máu:** tiêu chuẩn vàng.

- EOS: cần ≥1 mL máu từ tĩnh mạch ngoại biên.

- LOS: 2 mẫu (mỗi 1 mL) từ 2 vị trí khác nhau giúp phân biệt nhiễm thật và nhiễm do catheter.

➤ **Công thức máu + bạch cầu đa nhân non/tổng số (I/T ratio):**

- I/T < 0,2: bình thường.

- Giảm bạch cầu hạt đặc hiệu hơn → gợi ý nhiễm nặng.

- Các chỉ số này có độ nhạy thấp, không loại trừ được sepsis.

➤ **Cấy nước tiểu:** chỉ chỉ định ở LOS (lấy bằng chọc hút bàng quang hoặc thông tiểu, không dùng túi dán).

➤ **Chọc dò dịch não tủy (LP):** làm khi có cấy máu (+), triệu chứng bất thường thần kinh, hoặc bạch cầu tăng.

- Xét nghiệm: số lượng tế bào và công thức tế bào dịch não tủy, glucose, protein.
- Ngưỡng bạch cầu dịch não tủy <20 tế bào /mm³ thường coi là bình thường (nhưng phụ thuộc tuổi).

2. Các marker viêm

CRP

- Tăng sau 6–8h, đạt đỉnh 36–48h, do đó ít hữu ích cho EOS sớm.
- Độ nhạy: 30–80%, đặc hiệu: 83–100%.
- Nếu có 2 kết quả CRP bình thường liên tiếp thì có thể ngừng kháng sinh.
- Có thể tăng trong nhiều tình trạng không nhiễm khuẩn.

Procalcitonin (PCT)

- Tăng sớm hơn CRP (3–4h, đỉnh 6–24h).
- Độ nhạy: 92%, đặc hiệu: 97% cho EOS.
- Giới hạn: thiếu ngưỡng tham chiếu theo tuổi, ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố (non thán, xuất huyết não, ngạt, vỡ ối kéo dài, thuốc...).
- Xét nghiệm tốn kém hơn.

3. Công cụ hỗ trợ lâm sàng

Kaiser Neonatal Sepsis Calculator: áp dụng cho trẻ ≥ 34 tuần.

- Dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ + thăm khám trẻ.
- Giúp giảm dùng kháng sinh, số lần cấy máu, thời gian nằm viện.

- Không áp dụng cho trẻ <34 tuần, không hướng dẫn thời gian điều trị.

ĐIỀU TRỊ - KHÁNG SINH KINH NGHIỆM TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT SƠ SINH

1. EOS (Khởi phát sớm)

Khởi trị ngay sau khi lấy máu cấy và tránh trì hoãn.

Phác đồ thường dùng: Ampicillin + Aminoglycosid (Gentamicin/Tobramycin)

- Bao phủ *E. coli*, GBS, *Listeria*.
- Tác dụng hiệp đồng, diệt khuẩn, thấm CNS tốt.
- Dùng Ampicillin (với liều viêm màng não) cho tới khi loại trừ viêm màng não.

Gentamicin (EID – extended-interval dosing):

- Liều cao (4–5 mg/kg), khoảng cách 24–48h tùy tuổi sau kỳ kinh cuối (PMA).
- Đạt nồng độ đỉnh 8–12 mcg/mL, đáy thấp nhưng có thể đo được.
- Giảm độc tính thận và tai so với chia liều truyền thống.

Amikacin: chỉ dùng khi vi khuẩn Gram âm kháng Gentamicin/Tobramycin.

Cefotaxim: chỉ dùng khi nghi ngờ viêm màng não do Gram âm hoặc kháng aminoglycosid; tránh dùng thường quy vì tăng nguy cơ kháng thuốc, nấm, NEC, tử vong.

Ceftriaxon: chống chỉ định ở sơ sinh do nguy cơ vàng da nhân, lắng đọng muối mật, tử vong khi dùng kèm calcium.

Ceftazidim: thay thế khi thiếu Cefotaxim, nhưng ít dữ liệu ở sơ sinh nên cần theo dõi chặt chẽ.

2. LOS (Khởi phát muộn)

Nhắm tới vi khuẩn bệnh viện và cả tác nhân thường gặp trong EOS.

Trước đây: Gentamicin + Vancomycin (do CONS).

Hiện nay:

- Hạn chế dùng Vancomycin để tránh kháng thuốc, chỉ dùng khi có bằng chứng CONS hoặc MRSA.

- Nhiều cơ sở điều trị thay bằng Nafcillin/Oxacillin.

Nếu nghi HSV: dùng ngay **IV Acyclovir** (giảm biến chứng/tử vong).

Dự phòng nấm (ở NICU có tỉ lệ Candida xâm lấn >10%):

- Fluconazol uống (sinh khả dụng > 90%) hoặc tiêm với liều 3–6 mg/kg x 2 lần/tuần trong 6 tuần cho ELBW.

- Nystatin 100.000 IU x 3 lần/ngày (uống) nếu không có fluconazol hoặc lo ngại kháng.

Nhiễm nấm toàn thân:

- Amphotericin B deoxycholat: lựa chọn đầu tay.

- Fluconazol: có thể xem xét là lựa chọn đầu tay nếu chưa dùng dự phòng.

- Liposomal amphotericin: lựa chọn thay thế nhưng không hiệu quả cho nhiễm trùng niệu, có thể tăng nguy cơ tử vong hơn so với Amphotericin B thường và fluconazol.

3. Nguyên tắc chung: Khi có kết quả cấy và kháng sinh đồ, cần điều chỉnh lại phác đồ kháng sinh cho phù hợp.

Lặp lại cấy máu/CSF/nước tiểu sau 24–48h điều trị thích hợp để đảm bảo vi khuẩn được loại bỏ hoàn toàn.

4. Thời gian điều trị

Nhiễm khuẩn huyết có cấy máu dương tính (không viêm màng não): → 10–14 ngày kháng sinh.

Viêm màng não:

- Nguyên tắc chung: duy trì điều trị ≥14 ngày sau khi cấy dịch não tủy âm tính.

- Vi khuẩn Gram dương: ít nhất 14 ngày.

- Vi khuẩn Gram âm: ít nhất 21 ngày.

Nhiễm khuẩn biến chứng (áp-xe, viêm xương tủy, viêm nội tâm mạc): → Cần thời gian điều trị dài hơn.

Nhiễm khuẩn huyết cấy máu âm tính:

- Thường điều trị 7–10 ngày nếu trẻ vẫn còn biểu hiện nhiễm trùng hoặc xét nghiệm còn bất thường.

- Tuy nhiên: **KHÔNG** nên kéo dài kháng sinh chỉ vì tình trạng tim phổi không ổn định (rất hay gặp ở trẻ cực non). Nên ngưng sau 36–48 giờ nếu cấy âm tính, trẻ cải thiện lâm sàng.

Nguy cơ khi dùng kháng sinh kéo dài không cần thiết:

- Tăng nguy cơ LOS, NEC, hoặc tử vong ở trẻ rất nhẹ cân.

- Nguyên nhân có thể do rối loạn hệ vi sinh đường ruột, da và hô hấp.

Xét nghiệm bất thường (CRP, công thức máu, v.v.) không phải là lý do duy nhất để tiếp tục kháng sinh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. DiPiro, J.T., et al., DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 2023. Mc Graw Hill.

VAI TRÒ CỦA MAGIE TRONG VIỆC NGĂN NGỪA ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN DO CISPLATIN

Lược dịch: *DS. Nguyễn Thị Ngọc Ánh*

BẰNG CHỨNG THỰC TẾ VÀ Ý NGHĨA LÂM SÀNG

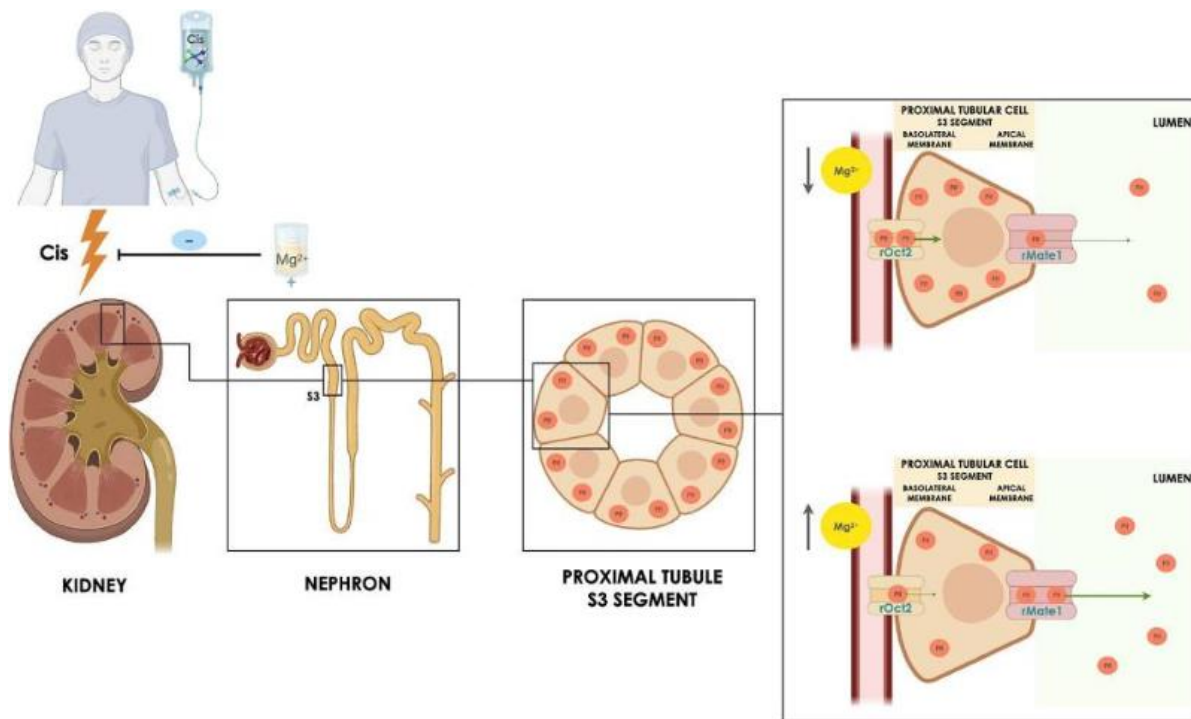
Cisplatin vẫn là thuốc chủ yếu trong điều trị ung thư, nhưng do gây độc tính trên thận nên thường buộc phải giảm liều, trì hoãn hoặc ngừng điều trị. Tổn thương thận cấp do Cisplatin (CP-AKI) là một biến chứng nghiêm trọng, làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Mặc dù các biện pháp dự phòng CP-AKI vẫn còn hạn chế, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc bổ sung magie có thể bảo vệ thận tránh khỏi các tổn thương.

Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đa trung tâm gần đây, Gupta và cộng sự đã khảo sát liệu việc truyền tĩnh mạch magie dự phòng có làm giảm tỷ lệ mắc CP-AKI hoặc làm giảm tử vong hay không. Nghiên cứu bao gồm hơn 13.700 bệnh nhân người lớn, không đang điều trị thay thế thận (KRT), sử dụng cisplatin tĩnh mạch liều đầu tiên trong giai đoạn từ năm 2006 đến năm 2022. Trong số này, 28,4% được truyền tĩnh mạch magie (liều trung bình 2 g) vào ngày dùng cisplatin. Kết quả chính của nghiên cứu là tỷ lệ tổn thương thận cấp hoặc tử vong trong vòng 2 tuần, trong đó, tổn thương thận cấp được định nghĩa là có tăng ≥ 2 lần creatinine

huyết thanh (SCr) hoặc cần điều trị thay thế thận.

Tổn thương thận cấp hoặc tử vong được ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn đáng kể ở nhóm có sử dụng magie. Việc truyền tĩnh mạch magie giúp giảm 20% nguy cơ CP-AKI hoặc tử vong (tỷ số chênh odds ratio 0,80; khoảng tin cậy CI 95%: 0,66–0,97), và hiệu quả bảo vệ rõ ràng hơn được quan sát thấy ở các đối tượng: bệnh nhân <65 tuổi, nữ giới, người bị đái tháo đường, bệnh nhân có eGFR nền ≥ 90 mL/phút/1,73 m² và nồng độ magie máu cao hơn (2,0–2,2 mg/dL).

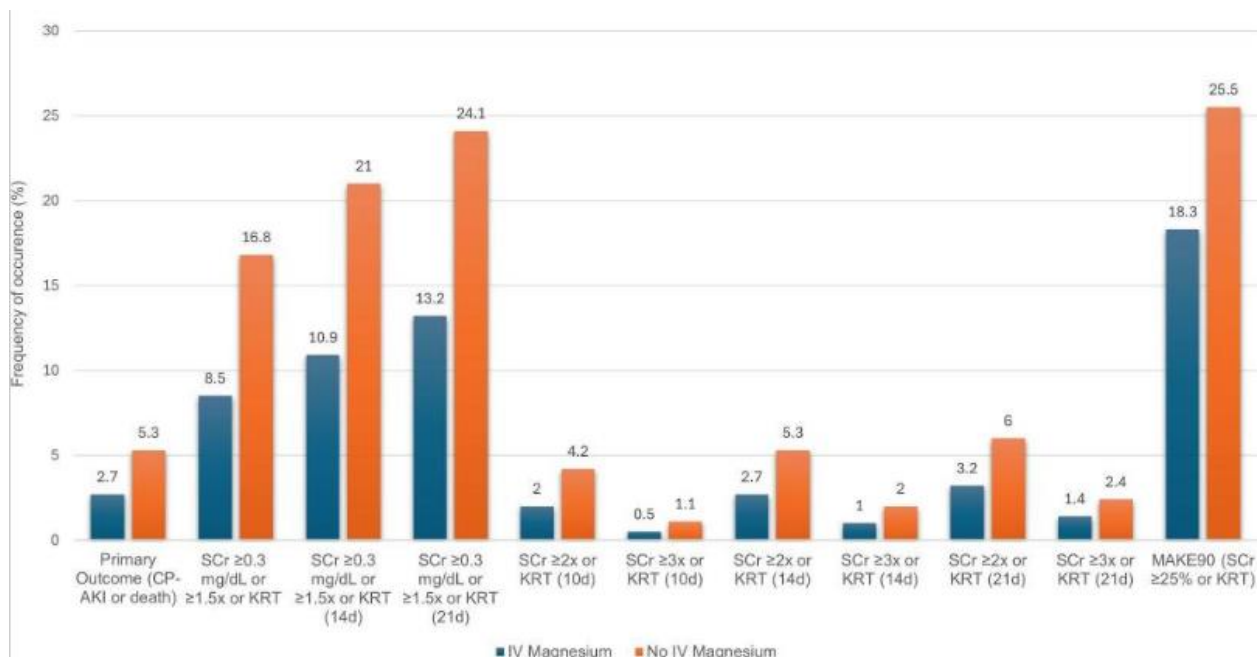
Về cơ chế, magie có thể làm hạn chế sự tích tụ platin trong tế bào ống thận, có thể thông qua việc điều hòa các chất vận chuyển ở thận có liên quan đến quá trình hấp thu và thải trừ thuốc (**Hình 1**). Gupta và cộng sự cũng ghi nhận hiệu ứng ngưỡng có thể xảy ra, khi khả năng bảo vệ thận tốt hơn ở những bệnh nhân có magie huyết ban đầu cao hơn. Điều này đặt ra câu hỏi liệu với mức liều magie hiện đang sử dụng (thường 1–2 g) đã đủ hay chưa, và việc cho liều dựa vào cân nặng hoặc việc cá thể hóa có thể mang lại hiệu quả bảo vệ tốt hơn hay không, đặc biệt là đối với bệnh nhân có mức magie nền thấp.



Hình 1. Cơ chế gây độc thận do cisplatin và cơ chế bảo vệ thận nhờ tiền điều trị bằng magie

Tuy nhiên, tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu chủ yếu dựa vào sự thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh (SCr), điều này dấy lên mối quan ngại rằng những bệnh nhân có mức eGFR nền cao (≥ 90 mL/phút/1,73 m²) có thể bị suy giảm chức năng thận đáng kể mà không tăng SCr tương ứng do chức năng dự trữ của thận lớn hơn. Ngoài ra, nghiên cứu chưa đánh giá rõ ràng kết quả qua các giai đoạn của bệnh thận mạn (CKD), mặc dù chuyển hóa magie và dược động học của cisplatin có thể khác biệt đáng kể giữa các nhóm bệnh nhân này. Các ảnh hưởng lâu dài - chẳng hạn như tiến triển của bệnh thận mạn sau CP-AKI - chưa được đánh giá và cần được làm rõ thêm.

Đáng chú ý là magie truyền tĩnh mạch được dung nạp tốt, không làm tăng các biến cố bất lợi, và lợi ích của nó nhất quán qua một số phân tích độ nhạy và phân tích thứ cấp (**Hình 2**). Trong thực hành lâm sàng hiện nay, magie tiêm truyền tĩnh mạch chưa được đồng nhất chỉ định khi sử dụng đồng thời với cisplatin. Tuy nhiên, những phát hiện này có thể làm thay đổi thực hành lâm sàng, đặc biệt ở các bệnh nhân có nồng độ magie nền thấp. Một số bác sĩ lâm sàng có xu hướng bổ sung magie dự phòng trong những trường hợp này, mặc dù việc áp dụng chưa đồng nhất - có thể do những hạn chế vốn có của dữ liệu hồi cứu.



Hình 2. Tác động của magie truyền tĩnh mạch đến tỷ lệ mắc CP-AKI hoặc tử vong

KẾT LUẬN

Với tính an toàn, chi phí thấp và cơ chế hợp lý, các bằng chứng này ủng hộ việc xem xét sử dụng magie tiêm truyền tĩnh mạch như một biện pháp dự phòng thường quy trong phác đồ có cisplatin. Mặc dù mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được chứng minh, nhưng với cỡ mẫu lớn cùng với hiệu ứng nhất quán của nghiên cứu đã mang lại giá trị thuyết phục về mặt lâm sàng. Cần có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng để làm rõ liệu tối ưu, lợi ích lâu dài và hiệu quả ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nardelli L, Mohan A, Herrmann SM. "Reinforcing the role of magnesium in preventing cisplatin-induced nephrotoxicity: real-world evidence and clinical implications." Clin Kidney J. **2025** Jul 7;18(8):sfaf212. doi: 10.1093/ckj/sfaf212. PMID: 40755966; PMCID: PMC12314263.

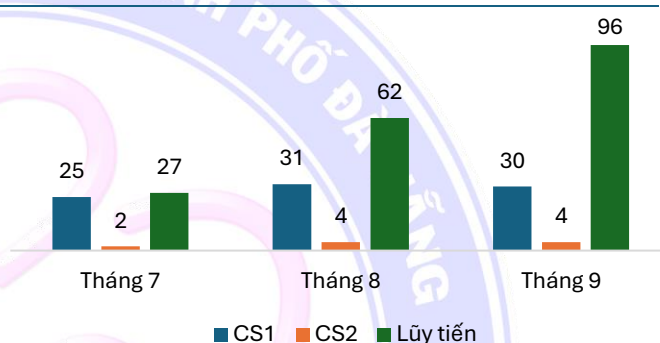
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR) TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN – NHI ĐÀ NẴNG TRONG QUÝ III, NĂM 2025

Tổng hợp: DS. Trần Thị Hạnh Nguyên

Số lượng báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR)

➤ Số lượng báo cáo ADR theo tháng

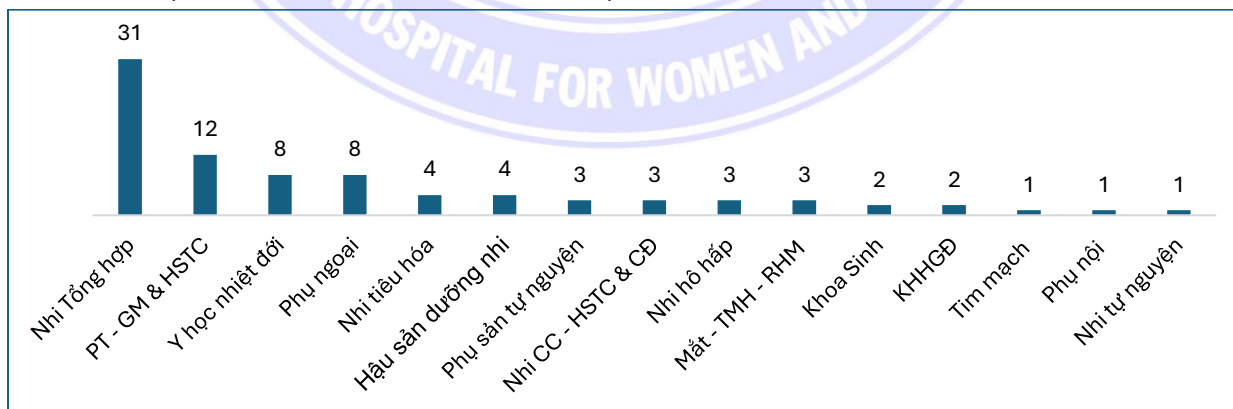
Từ tháng 7/2025 đến hết tháng 9/2025, Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng ghi nhận được 96 báo cáo ADR, trong đó có 86 báo cáo ADR của cơ sở 1 và 10 báo cáo ADR của cơ sở 2. Tháng 8 có số lượng báo cáo nhiều nhất là 35 báo cáo, tháng 7 có số lượng báo cáo ít nhất là 27 báo cáo. (Chi tiết theo Hình 1)



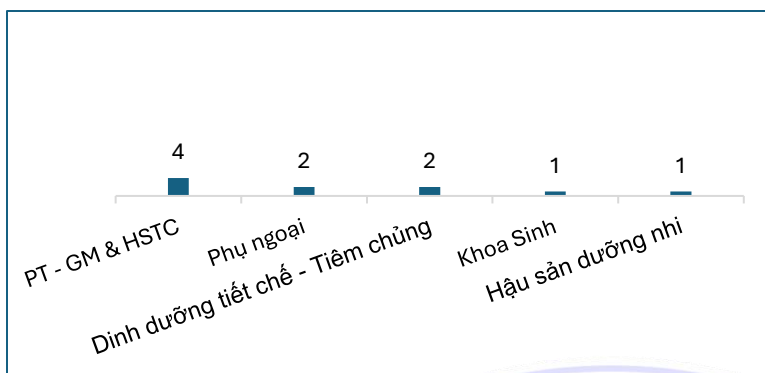
Hình 1. Số lượng báo cáo ADR theo tháng

➤ Số lượng báo cáo ADR ghi nhận theo khoa phòng

Có 20 khoa phòng (15 khoa tại CS1 và 5 khoa tại CS2) được ghi nhận có xuất hiện ADR, trong đó có 8 khoa khối Nhi, 6 khoa khối Phụ Sản, khoa Phẫu thuật – Gây mê và HSTC (PT – GM & HSTC) và Khoa Dinh dưỡng - tiết chế - Đơn vị tiêm chủng. Nhi tổng hợp và PT – GM & HSTC của cơ sở 1 là 2 khoa ghi nhận xuất hiện ADR nhiều nhất, với lần lượt là 31 báo cáo và 12 báo cáo. (Chi tiết theo Hình 2a và Hình 2b)



Hình 2a. Số lượng báo cáo ADR theo khoa phòng (CS1)



Tất cả báo cáo ADR từ các khoa phòng gửi về đều được khoa Dược tổng hợp và báo cáo lên Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI&ADR Quốc gia) để thẩm định và xử lý theo quy định của Bộ Y tế.

Hình 2b. Số lượng báo cáo ADR theo khoa phòng (CS2)

Khoa phòng và đối tượng tham gia báo cáo ADR

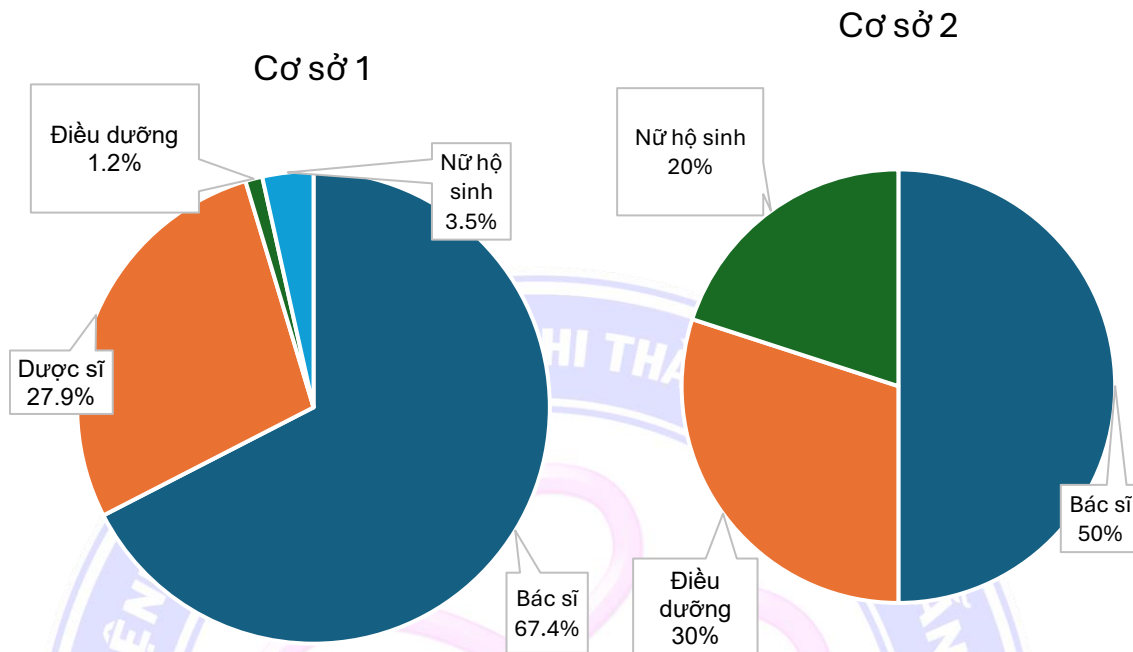
➤ Khoa phòng tham gia báo cáo ADR

Có 20 khoa phòng (15 khoa tại CS1 và 5 khoa tại CS2) tham gia báo cáo ADR. Trong đó, khoa Dược tham gia báo cáo nhiều nhất với 22 ca, tiếp sau là khoa Nhi Tổng hợp với 18 ca. (Chi tiết theo Bảng 1)

Bảng 1 Số lượng khoa phòng tham gia báo cáo

Khoa phòng	Cơ sở 1		Cơ sở 2	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khoa Dược	22	25,6	–	–
Nhi Tổng hợp	18	20,9	–	–
PT - GM & HSTC	12	14,0	4	40,0
Phụ ngoại	9	10,5	2	20,0
Nhi Tiêu hóa	5	5,8	–	–
Y học nhiệt đới	3	3,5	–	–
Phụ sản tự nguyện	3	3,5	–	–
Hậu sản dưỡng nhi	3	3,5	1	10,0
Nhi Hô hấp	2	2,3	–	–
Mắt - TMH - RHM	2	2,3	–	–
Khoa Sinh	2	2,3	1	10,0
Kế hoạch hóa gia đình	2	2,3	–	–
Tim mạch	1	1,2	–	–
Phụ nội	1	1,2	–	–
Nhi Tự nguyện	1	1,2	–	–
Dinh dưỡng tiết chế - Tiêm chủng	–	–	2	20,0
Tổng	86	100,0	10	100,0

➤ **Đối tượng tham gia báo cáo ADR**



Hình 3. Tỷ lệ đối tượng tham gia báo cáo ADR

Đối tượng tham gia báo cáo ADR tại Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng đa dạng. Trong đó, đối tượng gửi báo cáo chủ yếu ở cả 2 cơ sở đều là bác sĩ, chiếm 65,6%; dược sĩ chiếm 25,0%; nữ hộ sinh chiếm 5,2% và cuối cùng là điều dưỡng với 4,2%.

Báo cáo ADR theo nhóm dược lý, hoạt chất và đường dùng

➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo nhóm dược lý**

Trong 3 tháng Quý III năm 2025, tổng số hoạt chất nghi ngờ gây ADR là 101 hoạt chất, phân bố ở nhiều nhóm dược lý khác nhau (23 nhóm).

Kết quả khảo sát cho thấy, hầu hết các thuốc gây ADR ở cả 2 cơ sở là kháng sinh, trong đó kháng sinh nhóm beta lactam khác (nhóm cephalosporin, nhóm carbapenem...) chiếm tỷ lệ cao nhất với 28,6%, tiếp đến là nhóm các kháng sinh khác (glycopeptid, dẫn chất Imidazol) với 16,5% và kháng sinh nhóm beta lactam, các penicillin với 12,1%. Bên cạnh đó, nhóm thuốc giảm đau và hạ sốt khác và các thuốc kháng viêm và chống thấp khớp non – steroid cũng chiếm tỷ lệ cao, với lần lượt 7,7% và 5,5%.

Các thuốc nghi ngờ gây ADR được thống kê theo nhóm dược lý (theo mã ATC). (Chi tiết theo Bảng 2)

Bảng 2 Số lượng và tỷ lệ nhóm dược lý ghi nhận ADR

Mã ATC	Nhóm thuốc	Cơ sở 1		Cơ sở 2	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
J01D	Kháng sinh nhóm beta lactam khác (nhóm cephalosporin, nhóm carbapenem...)	26	28,6	5	50,0
J01X	Các kháng sinh khác (glycopeptid, dẫn chất Imidazol,...)	15	16,5	–	–
J01C	Kháng sinh nhóm beta lactam, các penicilin	11	12,1	–	–
N02B	Thuốc giảm đau và thuốc hạ sốt khác	7	7,7	1	10,0
M01A	Thuốc kháng viêm và chống thấp khớp, nonsteroid	5	5,5	1	10,0
B05A	Máu và các sản phẩm liên quan	4	4,4	–	–
J01F	Kháng sinh nhóm macrolid, lincosamid và streptogramin	4	4,4	–	–
J07B	Vắc xin virus	1	1,1	2	20,0
G02A	Các thuốc trợ đẻ	1	1,1	1	10,0
J01G	Kháng sinh nhóm aminoglycosid	2	2,2	–	–
L01B	Các chất chống chuyển hóa	2	2,2	–	–
L01X	Các chất chống ung thư khác	2	2,2	–	–
P02C	Thuốc chữa giun tròn	1	1,1	–	–
J02A	Thuốc kháng nấm dùng đường toàn thân	1	1,1	–	–
A02B	Thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản	1	1,1	–	–
J04A	Các thuốc điều trị lao	1	1,1	–	–
J01E	Các sulfonamid và trimethoprim	1	1,1	–	–
M04A	Thuốc điều trị gout	1	1,1	–	–
B05X	Dịch truyền tĩnh mạch bổ sung	1	1,1	–	–
B05B	Dịch truyền tĩnh mạch	1	1,1	–	–
N02A	Các opioid	1	1,1	–	–
B02B	Vitamin K và các chất cầm máu khác	1	1,1	–	–
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	1	1,1	–	–
Tổng		91	100,0	10	100,0

➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo hoạt chất**

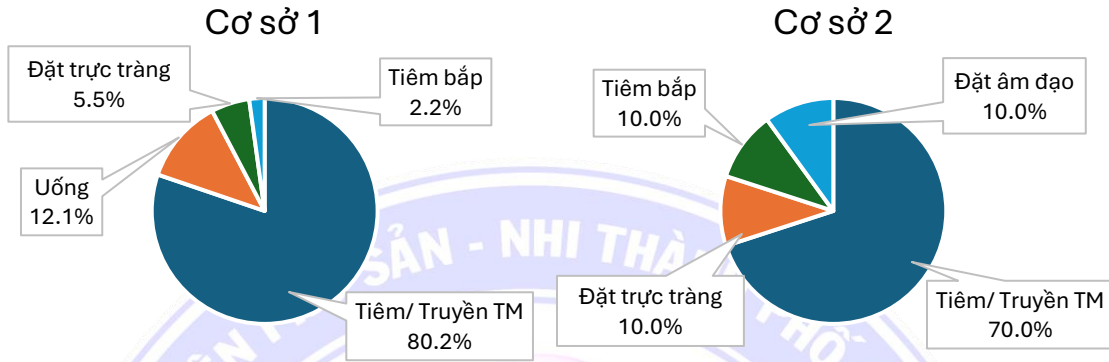
Trong Quý III năm 2025, có tổng cộng 38 hoạt chất được nghi ngờ có liên quan đến ADR. Kết quả khảo sát cho thấy kháng sinh vancomycin là thuốc có ghi nhận báo cáo ADR nhiều nhất với 12 báo cáo. Các hoạt chất khác như cefoxitin, ceftriaxon, oxacillin cũng ghi nhận nhiều ADR với khoảng 7 – 11 báo cáo cho mỗi loại.

Bảng 3**Số lượng và tỷ lệ hoạt chất ghi nhận ADR**

Hoạt chất	Cơ sở 1		Cơ sở 2	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
vancomycin	12	13,2	–	–
cefoxitin	11	12,1	–	–
ceftriaxon	9	9,9	–	–
oxacilin	7	7,7	–	–
cefuroxim	–	–	5	50,0
paracetamol	5	5,5	1	10,0
diclofenac	5	5,5	1	10,0
clindamycin	3	3,3	–	–
amoxicilin/acid clavulanic	3	3,3	–	–
imipenem/cilastatin	3	3,3	–	–
hồng cầu	2	2,2	–	–
huyết tương	2	2,2	–	–
ceftazidim	2	2,2	–	–
gentamicin	2	2,2	–	–
nefopam	2	2,2	–	–
asparaginase	2	2,2	–	–
metronidazol	2	2,2	–	–
Misoprostol	1	1,1	1	10,0
cefepim	1	1,1	–	–
ampicilin	1	1,1	–	–
amphotericin B	1	1,1	–	–
ciprofloxacin	1	1,1	–	–
allopurinol	1	1,1	–	–
cytarabin	1	1,1	–	–
erythromycin	1	1,1	–	–
esomeprazol	1	1,1	–	–
albendazol	1	1,1	–	–
glucose/điện giải/khoáng chất	1	1,1	–	–
vitamin K1	1	1,1	–	–
linezolid	1	1,1	–	–
methotrexat	1	1,1	–	–
pethidin	1	1,1	–	–
rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	1	1,1	–	–
sulfamethoxazol/trimethoprim	1	1,1	–	–
vắc xin viêm gan B, kháng nguyên tinh chế	1	1,1	–	–
glucose/điện giải	1	1,1	–	–
vắc xin HPV 9 type	–	–	1	10,0
vắc xin sởi/quai bị/rubella	–	–	1	10,0
Tổng	91	100,0	10	100,0

➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo nhóm đường dùng**

Hầu hết các ADR đều xảy ra ở đường tiêm/ truyền tĩnh mạch với tỷ lệ 80,2% báo cáo ở cơ sở 1 và 70,0% báo cáo ở cơ sở 2. (Chi tiết theo Hình 4)

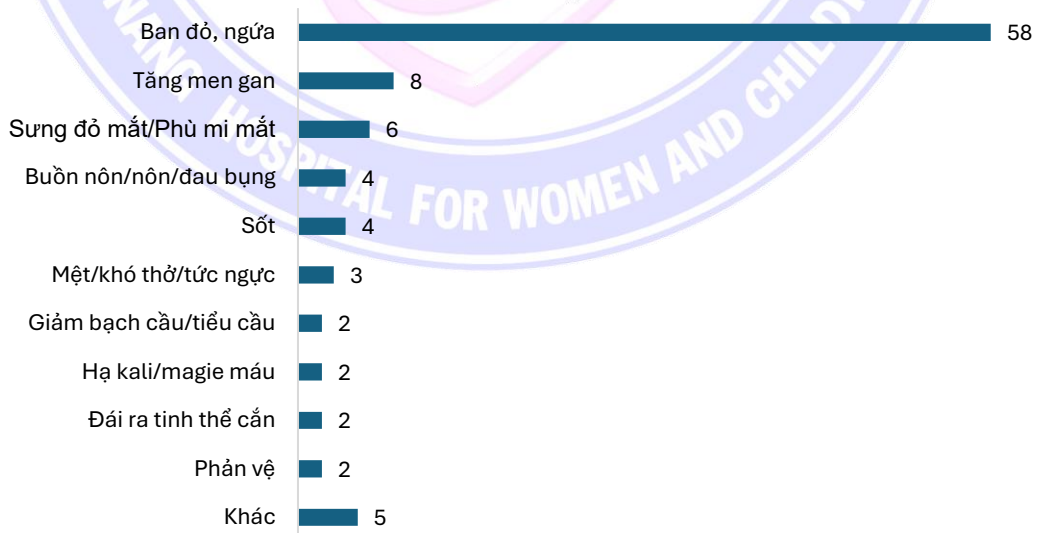


Hình 4. Tỷ lệ đường dùng thuốc được ghi nhận ADR

Báo cáo ADR theo biểu hiện, nhóm tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng (MedDRA) và mức độ nghiêm trọng

➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo biểu hiện**

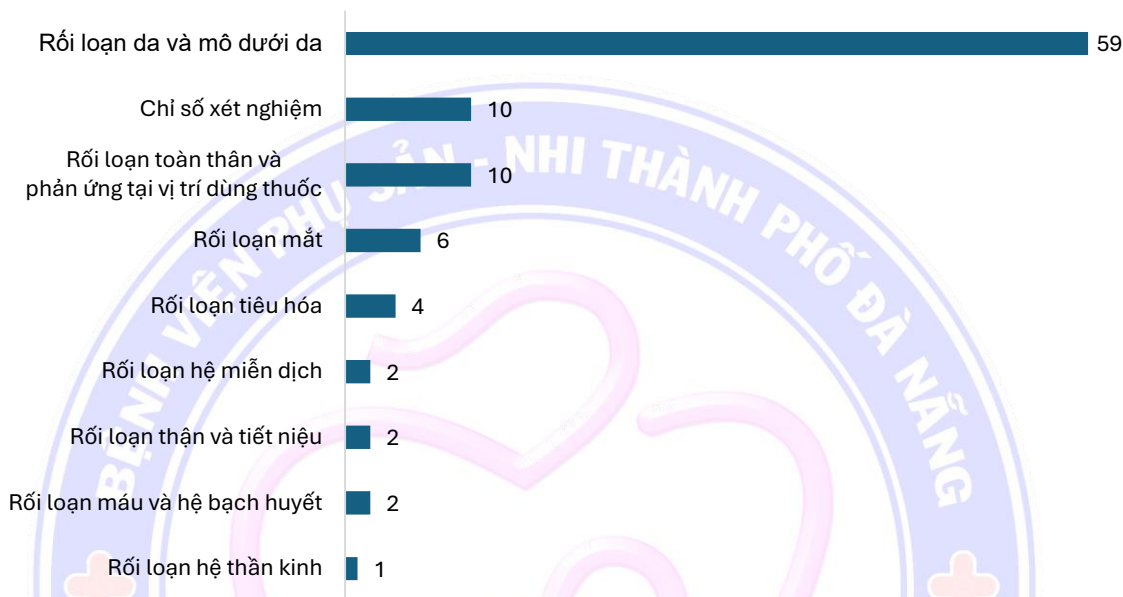
Các biểu hiện ADR được ghi nhận bao gồm: ban đỏ, ngứa (58 báo cáo); tăng men gan (8 báo cáo); sưng đỏ mắt/phù mi mắt (6 báo cáo); buồn nôn/nôn/đau bụng và sốt (4 báo cáo mỗi loại); mệt/khó thở/tức ngực (3 báo cáo); phản vệ, giảm bạch cầu/tiểu cầu, hạ kali/magie máu, đái ra tinh thể cặn (2 báo cáo mỗi loại) và 5 báo cáo liên quan đến phản ứng khác (phản ứng đường truyền, phù miệng, tím đầu chi, té ngã, co giật). (Chi tiết theo Hình 5)



Hình 5. Số lượng báo cáo ADR theo biểu hiện

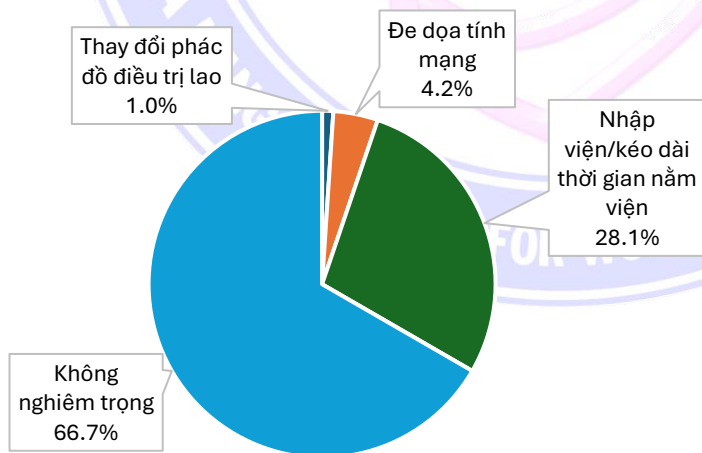
➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo nhóm tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng (MedDRA)**

Trong giai đoạn này, 96 ADR được ghi nhận có ảnh hưởng lên 10 nhóm tổ chức cơ thể. Các ADR hầu hết liên quan đến da và mô dưới da với 59 báo cáo. Ngoài ra, các ADR dẫn đến bất thường về chỉ số xét nghiệm và các ADR gây ra rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí dùng thuốc cũng chiếm tỷ lệ cao với 10 báo cáo mỗi loại. (Chi tiết theo Hình 6)



Hình 6. Số lượng báo cáo ADR theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng (MedDRA)

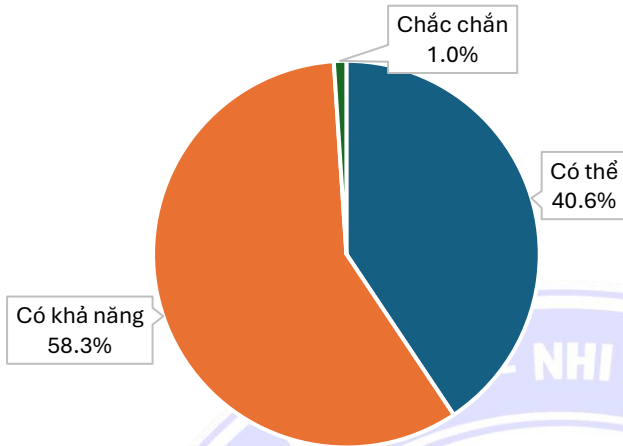
➤ **Tỷ lệ báo cáo ADR theo mức độ nghiêm trọng**



Hình 7. Tỷ lệ báo cáo ADR theo mức độ nghiêm trọng

Hầu hết các báo cáo ADR ở mức độ không nghiêm trọng chiếm 66,7% (64 báo cáo), các ADR nghiêm trọng gây nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện chiếm 28,1% (27 báo cáo), ADR nghiêm trọng đe dọa tính mạng (phản ứng phản vệ) được ghi nhận 4,2% (4 báo cáo). Ngoài ra, còn có 1 trường hợp ADR liên quan đến thuốc kháng lao dẫn đến bắt buộc phải thay đổi phác đồ điều trị cho bệnh nhân. (Chi tiết theo Hình 7)

Thẩm định báo cáo ADR



Hình 8. Tỷ lệ mức thẩm định theo thang điểm Naranjo

Mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và ADR xảy ra được thẩm định theo thang Naranjo. Từ tháng 7/2025 đến tháng 9/2025, trong 96 báo cáo ADR, mức đánh giá ghi nhận được đa phần là có khả năng gây ADR và có thể gây ADR, chiếm tỷ lệ lần lượt là 58,3% (56 báo cáo) và 40,6% (39 báo cáo). Ngoài ra, có 1 báo cáo (1,0%) được đánh giá là chắc chắn gây ra ADR. (Chi tiết theo Hình 8)

KẾT LUẬN

Trong giai đoạn từ tháng 7/2025 đến tháng 9/2025, số lượng báo cáo ADR được ghi nhận tại Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng là 96 báo cáo với 38 hoạt chất nghi ngờ, đa dạng hơn so với Quý I và Quý II với lần lượt 22 và 21 hoạt chất. Các biểu hiện ADR cũng phong phú hơn, không chỉ tập trung ở các rối loạn da và mô dưới da, mà còn được ghi nhận ở nhiều cơ quan khác như hệ tiết niệu, hệ thần kinh, máu và hệ bạch huyết. Một số biểu hiện ADR ít gặp cần chú ý như sau: **đái ra tinh thể canxi** sau khi dùng ceftriaxon, **co giật** có liên quan đến dùng methotrexate. Ngoài ra, còn có các ADR liên quan đến rối loạn chỉ số cận lâm sàng như **hạ kali máu, hạ magie máu, giảm bạch cầu/tiểu cầu** và **tăng men gan**.

Nhìn chung, các ADR đã và đang được thực hiện báo cáo và thẩm định đầy đủ. Trong thời gian tới, tổ Dược lâm sàng tiếp tục tăng cường theo dõi chủ động ADR trên các thuốc và bệnh nhân có nguy cơ cao để phát hiện, báo cáo và xử trí kịp thời.



THƯ CẢM ƠN

Kính gửi: Các khoa lâm sàng, cận lâm sàng, Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng

Đơn vị Dược lâm sàng – Thông tin thuốc xin trân trọng gửi các quý đồng nghiệp báo cáo tổng hợp số lượng báo cáo ADR đã được thu nhận từ các đơn vị khoa lâm sàng, cận lâm sàng trong Quý III năm 2025, chi tiết xin xem tại **Báo cáo đính kèm**.

Trong quý III năm 2025, bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng ghi nhận được **96 báo cáo ADR với 38 hoạt chất nghi ngờ trên tổng số 20 khoa phòng** gồm: 8 khoa khối Nhi, 6 khoa khối Phụ Sản, khoa Phẫu thuật - GM & HSTC của cả 2 cơ sở, khoa Dinh dưỡng tiết chế - Tiêm chủng. Trong đó ghi nhận các khoa lâm sàng có thành tích báo cáo nhiều nhất là khoa **Nhi Tổng hợp, Phẫu thuật – GM & HSTC, Phụ ngoại ở cơ sở 1** và khoa **Phẫu thuật – GM & HSTC ở cơ sở 2**. Kết quả này có được là nhờ vào sự đóng góp tích cực của các bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng, hộ sinh và kỹ thuật viên trong toàn viện.

Khoa Dược trân trọng gửi lời cảm ơn và mong muốn được tiếp tục phối hợp với các khoa lâm sàng, cận lâm sàng trong việc thực hiện báo cáo ADR với mục tiêu đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý nhằm góp phần quan trọng vào việc nâng cao chất lượng chăm sóc, điều trị cho bệnh nhân.

Đơn vị Dược lâm sàng – Thông tin thuốc
Khoa Dược, Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng

PHỤ LỤC

Tổng hợp số lượng báo cáo ADR từ các khoa trong Quý III năm 2025 tại Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng

Khoa phòng	Cơ sở 1		Cơ sở 2	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khoa Dược	22	25,6	–	–
Nhi Tổng hợp	18	20,9	–	–
PT - GM & HSTC	12	14,0	4	40,0
Phụ ngoại	9	10,5	2	20,0
Nhi Tiêu hóa	5	5,8	–	–
Y học nhiệt đới	3	3,5	–	–
Phụ sản tự nguyện	3	3,5	–	–
Hậu sản dưỡng nhi	3	3,5	1	10,0
Nhi Hô hấp	2	2,3	–	–
Mắt - TMH - RHM	2	2,3	–	–
Khoa Sinh	2	2,3	1	10,0
Kế hoạch hóa gia đình	2	2,3	–	–
Tim mạch	1	1,2	–	–
Phụ nội	1	1,2	–	–
Nhi Tự nguyện	1	1,2	–	–
Dinh dưỡng tiết chế - Tiêm chủng	–	–	2	20,0
Tổng	86	100,0	10	100,0