BỆNH VIỆN SẢN- NHI TỈNH GIA LAI
KHOA DƯỢC
ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC - DƯỢC LÂM SÀNG

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC & DƯỢC LÂM SÀNG

SỐ 1 - 2026



BỆNH VIỆN SẢN- NHI TỈNH GIA LAI

Địa chỉ: Tổ dân phố 15, Phường Pleiku, Tỉnh Gia Lai
Email: benhviennhigialai2016@gmail.com
Website: http://benhviennhi.gialai.gov.vn
Điện thoại: 02693 797901- 02693 797904
FAX: 02693 797905
Hotline: 098 125 1717

MỤC LỤC

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

MEDSAFE: NHẮC LẠI CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN QUAN TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN OPIOID **3**

NGUY CƠ BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN CEFAZOLIN: KHUYẾN CÁO TỪ ỦY BAN ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ CẢNH GIÁC DƯỢC CHÂU ÂU (PRAC) **5**

MEDSAFE: NHẮC LẠI CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG CORTICOSTEROID TÁC DỤNG TẠI CHỖ KHÔNG ĐÚNG CÁCH **5**

CBIP: ĐIỀU TRỊ NÔN VÀ BUỒN NÔN TRONG THAI KỲ **8**

CÂN BẰNG GIỮA LỢI ÍCH- NGUY CƠ KHI SỬ DỤNG VALPROAT **11**

ESCMID 2026: HƯỚNG DẪN VỀ ĐÁNH GIÁ VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN DỊ ỨNG KHÁNG SINH **15**

NGUY CƠ BIẾN CỐ TIM MẠCH KHI SỬ DỤNG DOMPERIDON: THÔNG TIN TỪ BẢN TIN BIP OCCITANIE SỐ 02/202**6** **18**

THÔNG TIN THUỐC VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN VỀ CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH NHÓM AMINOGLYCOSID **20**

TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ MYCOPLASMA PNEUMONIAE KHÁNG MACROLID **25**

NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ **28**

TỶ LỆ PHỐI HỢP AMOXICILIN/ACID CLAVULANIC VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU CAO AMOXIXILIN TRONG NHI KHOA **31**

MEDSAFE: NHẮC LẠI CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN QUAN TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN OPIOID

Nhóm thuốc opioid bao gồm như morphin, tramadol, oxycodon và fentanyl, được chỉ định để kiểm soát cơn đau cấp tính mức độ vừa đến nặng trong thời gian ngắn hoặc đau mạn tính liên quan đến bệnh lý ác tính.

Nhóm thuốc opioid cũng được biết đến với tác dụng không mong muốn trên nhiều hệ cơ quan như hệ nội tiết, gan mật và đường tiêu hóa.

- **Hệ nội tiết: Ức chế các trục dưới đồi – tuyến yên**

Việc sử dụng opioid kéo dài (> 1 tháng) có nguy cơ làm rối loạn quá trình bài tiết một số hormon từ tuyến yên do kích thích các thụ thể opioid ở vùng dưới đồi.

Trục dưới đồi – tuyến yên – sinh dục (HPG)

Opioid có thể ức chế sự giải phóng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) từ vùng dưới đồi, làm giảm tiết hormon lutein hóa (LH) và hormon kích thích nang trứng (FSH), từ đó ức chế quá trình sản xuất hormon sinh dục steroid ở tuyến sinh dục (gây suy giảm chức năng sinh dục).

Những tác động lên trục HPG có thể khiến suy giảm nồng độ hormon testosterone và estrogen, từ đó có thể xảy ra các triệu chứng lâm sàng như giảm ham muốn tình dục ở cả hai giới, rối loạn cương dương và rối loạn kinh nguyệt ở nữ giới.

Trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận (HPA)

Opioid điều hòa hoạt động của trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận thông qua các thụ thể opioid tại vùng dưới đồi, tuyến yên và tuyến thượng thận. Thuốc chủ yếu tác động lên hệ thần kinh trung ương, gây ức chế bài tiết hormon kích thích vỏ thượng thận (ACTH). Tình trạng giảm giải phóng ACTH kéo theo sự giảm sản xuất cortisol tại tuyến thượng thận.

Việc sử dụng opioid có thể dẫn đến suy thượng thận có hồi phục, tình trạng này cần được theo dõi và điều trị thay thế bằng glucocorticoid. Các triệu chứng bao gồm mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp.

Tăng prolactin máu

Opioid có thể gây tăng prolactin máu ở cả nam và nữ, do tác dụng ức chế hệ dopaminergic củ – phễu.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế lưu ý rằng:

- Nguy cơ rối loạn nội tiết tỷ lệ thuận với mức độ phơi nhiễm opioid, đặc biệt khi sử dụng opioid liều cao, điều trị kéo dài hoặc sử dụng các dạng bào chế giải phóng kéo dài.

- Các thuốc chủ vận từng phần như buprenorphin có thể gây ức chế trục HPG và trục HPA ít hơn so với các opioid chủ vận toàn phần như morphin hoặc oxycodon

- Bệnh lý nội tiết do opioid thường khởi phát âm thầm với các triệu chứng không đặc hiệu, dễ bị che lấp bởi các tác dụng không mong muốn khác của thuốc hoặc bệnh lý nền (như đau mạn tính), gây khó khăn cho chẩn đoán lâm sàng.

- Khuyến cáo bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh lý nội tiết do opioid chủ động báo cáo các triệu chứng nghi ngờ để được đánh giá và xử trí kịp thời.

- **Tác dụng trên hệ gan mật: Co thắt cơ vòng Oddi**

Opioid, đặc biệt là morphin, có thể gây co bóp và co thắt cơ vòng Oddi - cấu trúc cơ vòng có vai trò điều hòa sự lưu thông của dịch mật và dịch tụy vào tá tràng.

Tình trạng co thắt cơ vòng Oddi có thể làm tăng áp lực đường mật, làm tăng nguy cơ xuất hiện các triệu chứng ở đường mật và viêm tụy.

Cần thận trọng và có biện pháp theo dõi thích hợp khi sử dụng opioid ở những bệnh nhân mắc viêm tụy và các bệnh lý đường mật.

- **Tác dụng trên đường tiêu hóa: Rối loạn chức năng thực quản**

Rối loạn chức năng thực quản do opioid đặc trưng với sự xuất hiện các triệu chứng ở thực quản kèm theo sự bất thường về nhu động thực quản sau khi sử dụng opioid kéo dài. Trong đó, khó nuốt là triệu chứng được ghi nhận phổ biến nhất. Các triệu chứng khác bao gồm ợ nóng, trào ngược và đau ngực không do nguyên nhân tim mạch.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Cân nhắc ngừng thuốc hoặc giảm dần liều các opioid ở những bệnh nhân có biểu hiện gợi ý rối loạn chức năng thực quản do opioid.

Tài liệu tham khảo:

https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2026/Undesirable-effects-opioids.html

NGUY CƠ BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN CEFAZOLIN: KHUYẾN CÁO TỪ ỦY BAN ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ CẢNH GIÁC DƯỢC CHÂU ÂU (PRAC)

Hội chứng Kounis là các biến cố trên tim mạch xảy ra do phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn gây ra, liên quan đến các tình trạng như co thắt động mạch vành và có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim.

Cefazolin là kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ nhất, đường tiêm truyền, đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gây ra, cũng như để dự phòng trong phẫu thuật .

Khuyến cáo từ PRAC

Sau khi đánh giá các dữ liệu hiện có từ CSDL EudraVigilance và tài liệu y văn, dữ liệu báo cáo an toàn tích lũy từ các nhà sản xuất, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC) khuyến nghị các nhà sản xuất cần bổ sung nội dung cảnh báo về nguy cơ hội chứng Kounis trên thông tin sản phẩm của các chế phẩm thuốc chứa cefazolin. Cụ thể, PRAC yêu cầu các nhà sản xuất nộp hồ sơ sửa đổi nhằm cập nhật nguy cơ này trong mục "Cảnh báo và thận trọng" và "Tác dụng không mong muốn", trong đó, đề cập đến việc đã ghi nhận các trường hợp hội chứng Kounis (với các dấu hiệu như khó thở, đau ngực) ở bệnh nhân đang điều trị với cefazolin. Đồng thời, khuyến cáo bệnh nhân ngừng thuốc ngay lập tức và thông báo nhân viên y tế ngay khi xuất hiện các biểu hiện này.

Tài liệu tham khảo:

https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2c41433d-76d6-4a0d-b367-dcc5456f1850/content

MEDSAFE: NHẮC LẠI CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG CORTICOSTEROID TÁC DỤNG TẠI CHỖ KHÔNG ĐÚNG CÁCH

Corticosteroid tác dụng tại chỗ thường được sử dụng để điều trị các bệnh viêm da, ví dụ như eczema. Hiệu quả của nhóm thuốc này đã được chứng minh rõ ràng, và các biến cố bất lợi nghiêm trọng của thuốc hiếm khi xảy ra khi thuốc được kê đơn và sử dụng đúng cách.

Mới đây, Medsafe tăng cường cảnh báo về nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng tiềm ẩn do sử dụng không đúng cách corticosteroid tác dụng tại chỗ và khuyến nghị các biện pháp giúp giảm thiểu những nguy cơ này.

Sử dụng không đúng cách các corticosteroid tác dụng tại chỗ bao gồm việc sử dụng thuốc có hoạt lực không phù hợp cho từng vị trí trên cơ thể hoặc sử dụng thuốc với tần suất cao hơn hoặc trong thời gian dài hơn so với khuyến cáo.

- **Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do sử dụng không đúng cách corticosteroid bôi ngoài da**

Nguy cơ gặp các phản ứng có hai nghiêm trọng tăng lên khi sử dụng corticosteroid có hoạt lực mạnh, dùng kéo dài hoặc với tần suất cao, bôi lên các vùng da mỏng, băng kín vùng da bôi thuốc, hoặc sử dụng đồng thời với các corticosteroid đường dùng khác (ví dụ: đường uống hoặc liều cao dạng hít).

Các biến cố bất lợi trên da

Các phản ứng trên da đặc trưng bao gồm teo da (mỏng da), rạn da, giãn mao mạch (giãn tĩnh mạch mạng nhện), mụn trứng cá và làm nặng thêm tình trạng mụn trứng cá hoặc rosacea. Một số phản ứng như teo da có thể cải thiện dần sau khi ngừng điều trị, trong khi đó rạn da và giãn mạch thường là những tổn thương không hồi phục.

Các biến cố bất lợi toàn thân

Ức chế tuyến thượng thận do thuốc được hấp thu vào tuần hoàn toàn thân có thể xảy ra khi sử dụng các corticosteroid tác dụng tại chỗ có hoạt lực mạnh hoặc rất mạnh trong thời gian dài và quá mức. Tình trạng này có thể dẫn đến ức chế hồi phục trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận *(HPA)*, hội chứng Cushing và suy thượng thận.

Hội chứng tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ

Hội chứng tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ *(Topical Steroid Withdrawal - TSW)* là một phản ứng hiếm gặp bùng phát sau khi ngừng sử dụng corticosteroid tác dụng tại chỗ, đặc biệt sau thời gian dài sử dụng không đúng cách và thường xuyên các corticosteroid có hoạt lực mạnh.

Các biểu hiện của hội chứng này bao gồm phát ban cấp tính, cảm giác bỏng rát, ngứa dữ dội và tình trạng da đỏ, tiết dịch, có thể lan rộng sang cả những vùng da không bôi thuốc. TSW có thể khó phân biệt với đợt bùng phát của bệnh lý da sẵn có hoặc với các bệnh lý da liễu khác có biểu hiện tương tự.

- **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

- Kê đơn corticosteroid hoạt lực thấp nhất có hiệu quả để kiểm soát triệu chứng của người bệnh. Cần lưu ý rằng việc pha trộn corticosteroid tác dụng tại chỗ không làm giảm hoạt lực của thuốc.

- Tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa đối với những bệnh nhân cần điều trị liên tục với corticosteroid tác dụng tại chỗ có hoạt lực mạnh hoặc rất mạnh trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Có thể cần bổ sung các biện pháp điều trị khác để kiểm soát bệnh da liễu.

- Hướng dẫn cụ thể cho người bệnh về vị trí và thời điểm sử dụng thuốc, tần suất sử dụng và thời gian điều trị.

- Đơn vị đầu ngón tay *(Fingerunit - FTU)* có thể giúp bác sĩ xác định chính xác lượng thuốc cần kê đơn. Đơn vị này cũng có thể được sử dụng để hướng dẫn người bệnh về lượng corticosteroid tác dụng tại chỗ cần dùng, giúp bảo đảm sử dụng đủ lượng thuốc đồng thời tránh dùng quá mức cần thiết.

- Nếu kê đơn nhiều chế phẩm corticosteroid tác dụng tại chỗ, cần giải thích rõ cho bệnh nhân về mức độ hoạt lực khác nhau của từng chế phẩm, cũng như hướng dẫn vị trí và thời điểm sử dụng tương ứng.

- **Khuyến cáo về ghi nhãn rõ ràng hơn đối với các chế phẩm corticosteroid tác dụng tại chỗ**

Từ ngày 23/3/2028, thông tin về mức độ hoạt lực sẽ được ghi rõ trên bao bì của tất cả các chế phẩm corticosteroid tác dụng tại chỗ sử dụng trong điều trị các bệnh viêm da (như Bảng 1). Thay đổi này sẽ giúp người bệnh nhận biết đúng chế phẩm cần sử dụng và giảm nguy cơ vô tình sử dụng corticosteroid có hoạt lực mạnh hơn trên các vùng cơ thể nhạy cảm hơn.

Quy định này không áp dụng đối với nhãn cấp phát thuốc tại nhà thuốc. Tuy nhiên, Medsafe khuyến khích các dược sĩ ghi bổ sung thông tin về mức độ hoạt lực trên nhãn thuốc khi cần thiết.

Bảng 1. Quy định ghi nhãn mức độ hoạt lực đối với corticosteroid tác dụng tại chỗ áp dụng từ ngày 23 tháng 3 năm 2028

Mức độ hoạt lực	Ví dụ	Thông tin ghi trên nhãn sản phẩm
Yếu	Hydrocortisone	Corticosteroid nhẹ
Trung bình	Clobetasone Hydrocortisone butyrate Triamcinolone acetonide	Corticosteroid trung bình

Mạnh	Betamethasone valerate Betamethasone dipropionate Mometasone furoate Methylprednisolone aceponate	Corticosteroid mạnh
Rất mạnh	Clobetasol propionate Betamethasone dipropionate (dạng bào chế tối ưu hóa)	Corticosteroid rất mạnh

Tài liệu tham khảo:

https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2026/Adverse-effects-topical-corticosteroids.htm

CBIP: ĐIỀU TRỊ BUỒN NÔN VÀ NÔN TRONG THAI KỲ

Buồn nôn và nôn là những triệu chứng thường gặp (khoảng 50-80% phụ nữ mang thai), đặc biệt ở 3 tháng đầu thai kỳ. Các triệu chứng buồn nôn, nôn thường khởi phát từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 8 sau kỳ kinh cuối và tự biến mất trong tam cá nguyệt thứ hai. Việc quản lý các triệu chứng buồn nôn và nôn trong thai kỳ cần đặc biệt thận trọng do giai đoạn xuất hiện cũng là thời điểm quan trọng trong quá trình hình thành cơ quan của thai nhi.

- **Biện pháp không dùng thuốc**

Biện pháp dinh dưỡng

Biện pháp dinh dưỡng như điều chỉnh thói quen ăn uống là lựa chọn ưu tiên trong điều trị buồn nôn, nôn trong thai kỳ. Các biện pháp được khuyến cáo, bao gồm:

- Ăn nhiều bữa trong ngày, mỗi lần ăn ít

- Tránh các bữa ăn chứa nhiều chất béo, cay hoặc có mùi mạnh

- Ưu tiên thực phẩm giàu protein hoặc carbohydrat

- Ưu tiên thức ăn hoặc đồ uống mát (uống từng lượng nhỏ, dùng ngoài bữa ăn)

- Tránh nằm ngay sau khi ăn, đặc biệt là nằm nghiêng trái

Gừng - Có thể sử dụng

Tuy bằng chứng khoa học vẫn còn hạn chế, gừng được ghi nhận là an toàn trong suốt thai kỳ và có tác dụng hỗ trợ làm giảm nhẹ cảm giác buồn nôn và nôn trong thai kỳ. Gừng có thể dùng dưới dạng tươi, trà hoặc viên nang.

Về độ an toàn, hiện nay có ít nghiên cứu trực tiếp về việc sử dụng gừng trong thai kỳ nhưng gừng có lịch sử sử dụng lâu dài. Cho đến nay, chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nào đối với thai nhi hay thai kỳ, do đó, gừng có thể được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ nhằm hỗ trợ điều trị buồn nôn và nôn.

- **Điều trị bằng thuốc**

Thuốc kháng histamin H1

Doxylamin - Có thể sử dụng

Tại Bỉ, các chế phẩm doxylamin dạng phối hợp với pyridoxin (vitamin B6) đã được cấp phép chỉ định trong điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn thai kỳ không đáp ứng với biện pháp không dùng thuốc. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng cho thấy phối hợp doxylamin với pyridoxin này hiệu quả hơn doxylamin đơn thành phần và dữ liệu về hiệu quả vẫn còn hạn chế.

Kết quả của các nghiên cứu trên phụ nữ có thai cho thấy doxylamin không gây tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hay các biến cố bất lợi trên trẻ sơ sinh. Đồng thời, việc sử dụng vitamin B6 với mức liều 40-50 mg/ngày trong thời gian ngắn để điều trị buồn nôn thai kỳ cũng không gia tăng nguy cơ các bệnh lý thần kinh ngoại biên. Do đó, khi các biện pháp không dùng thuốc thất bại, cân nhắc sử dụng doxylamin. Theo một số tài liệu tham khảo, doxylamin cũng được coi là lựa chọn hàng đầu cho đến thời điểm hiện tại.

Hiện nay, dữ liệu về việc phơi nhiễm doxylamin trong giai đoạn tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ còn hạn chế.

Meclozin – Có thể sử dụng

Meclozin có thể được sử dụng off-label trong điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ. Các dữ liệu được công bố về việc sử dụng meclozin trên phụ nữ mang thai chưa ghi nhận được biến cố bất lợi nào ở trẻ sơ sinh. Do đó, thuốc có thể được sử dụng ở mọi giai đoạn trong thai kỳ, tuy nhiên cần lưu ý đến tác dụng an thần và kháng cholinergic thường gặp.

Thuốc tăng nhu động dạ dày - ruột

Metoclopramid - Có thể sử dụng (ngắn hạn)

Metoclopramid có thể được sử dụng off-label để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ. Nhiều dữ liệu cho thấy sử dụng trong tam cá nguyệt thứ nhất không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.

Khi sử dụng vào cuối thai kỳ, metoclopramid có thể gây nguy cơ rối loạn ngoại tháp, rối loạn điều hòa thân nhiệt và rối loạn tim mạch ở trẻ sơ sinh. Để phòng ngừa, cần tránh sử dụng kéo dài vào cuối thai kỳ hoặc theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi này ở trẻ sơ sinh. Ngoài ra, việc sử dụng kéo dài cũng có thể tăng nguy cơ gặp các rối loạn thần kinh ở mẹ. Do đó, thuốc nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Domperidon - Có thể sử dụng (ngắn hạn)

Domperidon có thể được sử dụng off-label ở bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Các dữ liệu hiện có không cho thấy thuốc gây tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở trẻ, tuy nhiên, thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT ở mẹ, đặc biệt khi dùng liều cao và nguy cơ tăng lên mẹ có rối loạn điện giải. Dữ liệu về nguy cơ kéo dài QT ở thai nhi hoặc ảnh hưởng dài hạn chưa có dữ liệu. Do đó, việc sử dụng chỉ nên giới hạn trong thời gian ngắn, tối đa 1 tuần.

Thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3

Ondansetron - Có thể cân nhắc trong trường hợp nôn nghén nặng

Các dữ liệu về sử dụng ondansetron trong thai kỳ không ghi nhận gia tăng nguy cơ dị tật nói chung. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gợi ý tăng nguy cơ dị tật sứt môi/hở hàm ếch và dị tật tim khi sử dụng trong tam cá nguyệt thứ nhất, nhưng chất lượng bằng chứng còn nhiều mâu thuẫn. Do đó, chưa thể thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa ondansetron và các dị tật bẩm sinh cụ thể này.

Một nghiên cứu dựa trên dữ liệu từ cơ sở dữ liệu tại Hoa Kỳ ước tính rằng dị tật hở môi/hở hàm ếch có thể tăng thêm khoảng 3 trường hợp trên mỗi 10.000 trẻ sơ sinh có phơi nhiễm, tương ứng với tỷ lệ 0,11% so với tỷ lệ mắc trong dân số chung là khoảng 0,08%.

Trong các trường hợp nôn nghén nặng, ondansetron đôi khi được sử dụng off-label. Tuy nhiên, nên tránh sử dụng trong tam cá nguyệt thứ nhất.

Kết luân của CBIP

Lựa chọn thuốc trong xử trí buồn nôn và nôn trong thai kỳ luôn là một vấn đề thách thức trong thực hành. Do các dữ liệu độ an toàn của các thuốc trên phụ nữ có thai còn nhiều hạn chế về cả số lượng và chất lượng bằng chứng thấp.

Vì vậy, CBIP có tiến hành tra cứu thêm nhiều nguồn dữ liệu về vấn đề này. CBIP khuyến cáo:

- Các biện pháp điều chỉnh chế độ ăn uống và gừng được xem là lựa chọn ưu tiên trong điều trị buồn nôn và nôn khi mang thai

- Nếu các biện pháp không dùng thuốc không hiệu quả, doxylamin và meclozin có thể được cân nhắc sử dụng.

- Metoclopramid hoặc domperidon cũng có thể được sử dụng, tuy nhiên chỉ nên sử dụng trong thời gian ngắn do có thể tăng nguy cơ xuất hiện một số tác dụng không mong muốn trên mẹ và trẻ sơ sinh.

- Trong trường hợp buồn nôn hoặc nôn nghiêm trọng không đáp ứng bất kỳ liệu pháp điều trị khác, ondansetron có thể được cân nhắc, tuy nhiên cần tránh sử dụng trong 3 tháng đầu do nguy cơ dị tật hở môi/hở hàm ếch.

Bảng tổng hợp các lựa chọn điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ

Thuốc kháng histamin H1	
Doxylamin	Có thể sử dụng (chỉ định phê duyệt tại Bỉ)
Meclozin	Có thể sử dụng (ngoài chỉ định)
Thuốc tăng nhu động dạ dày - ruột	
Metoclopramid	Có thể sử dụng (ngắn hạn, ngoài chỉ định)
Domperidon	Có thể sử dụng (ngắn hạn, ngoài chỉ định)
Thuốc kháng 5-HT3	
Ondansetron	Chỉ cân nhắc trong trường hợp nôn nghén nặng không đáp ứng với các liệu pháp khác

Tài liệu tham khảo:

https://www.cbip.be/fr/quelles-sont-les-options-sures-dans-la-prise-en-charge-des-nausees-et-vomissements-pendant-la-grossesse

CÂN BẰNG GIỮA LỢI ÍCH- NGUY CƠ KHI SỬ DỤNG VALPROAT: THÔNG TIN TỪ TẠP CHÍ AUSTRALIAN PRESCRIBER

Natri valproat (valproat) được chỉ định trong điều trị động kinh, rối loạn lưỡng cực. Trong 15 năm qua, mô hình kê đơn tại Úc đã có sự thay đổi đáng kể; trước đây valproat từng là thuốc chống động kinh phổ biến nhất, tuy nhiên hiện nay tần suất chỉ định valproat đã giảm dần do nguy cơ gây dị tật bẩm sinh và sự sẵn có của thuốc thay thế khác an toàn hơn.

Trước những lo ngại gần đây về sự an toàn khi sử dụng valproat ở nam giới trong độ tuổi sinh sản, vai trò của valproat trong thực hành; đồng thời cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn người bệnh trong độ tuổi sinh sản đang được quan tâm thảo luận.

Chỉ định lâm sàng

Valproat được phê duyệt là lựa chọn đầu tay trong điều trị các hội chứng động kinh toàn thể do di truyền, bao gồm cơn vắng ý thức, cơn giật cơ và cơn co cứng - co giật tại Úc. Trong điều trị rối loạn lưỡng cực, vaproat được khuyến cáo dùng bổ trợ cho thuốc chống loạn thần để điều trị hưng cảm cấp tính, và là một lựa chọn điều trị duy trì khi không thể sử dụng lithium. Ngoài ra, valproat có thể được kê đơn off-label trong dự phòng đau nửa đầu với hiệu quả tương đương topiramat hoặc candesartan, tuy nhiên hiệu quả của valproat trong các chỉ định này vẫn chưa được chứng minh. Valproat không được khuyến cáo để kiểm soát các triệu chứng rối loạn hành vi và tâm lý trong hội chứng sa sút trí tuệ do thuốc không đem lại hiệu quả cải thiện mà còn làm gia tăng biến cố bất lợi nghiêm trọng.

- **Tác dụng không mong muốn**

- Một số tác dụng không mong muốn thường gặp (≥ 1%): Tăng cảm giác thèm ăn (dẫn đến tăng cân), run, buồn ngủ, rụng tóc và triệu chứng dị cảm thoáng qua. Các biểu hiện này có thể thuyên giảm khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc.

- Buồng trứng đa nang (PCOS): Phụ nữ điều trị động kinh bằng valproat có nguy cơ mắc PCOS cao gần gấp đôi so với các thuốc khác. Bác sĩ cần cân nhắc đổi liệu pháp và chuyển khám chuyên khoa nếu nghi ngờ.

- Huyết học: Phổ biến nhất là giảm tiểu cầu nhẹ, không triệu chứng (tỉ lệ 12–18%). Giảm bạch cầu hoặc thiếu máu bất sản rất hiếm gặp.

- Độc tính trên gan: Hiếm gặp (tỉ lệ 1/20.000) nhưng có thể gây tử vong; 95% số ca khởi phát trong 6 tháng đầu điều trị. Do đó, thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân suy gan, hoặc ở nhóm nguy cơ cao: trẻ em < 3 tuổi, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (thiếu hụt carnitin, rối loạn chu trình urê, đột biến gen POLG), bệnh thoái hóa thần kinh, tổn thương não thực thể, chậm phát triển trí tuệ hoặc đang phối hợp nhiều thuốc chống động kinh. Khoảng 10% bệnh nhân tăng men gan không triệu chứng, cần cân nhắc giảm liều và kiểm tra lại sau 1 tháng. Thuốc không làm tăng GGT như carbamazepin hay phenytoin.

- Hội chứng Stevens-Johnson (SJS): Phản ứng da hiếm gặp nhưng có nguy cơ tử vong, thường liên quan đến phối hợp đồng thời với lamotrigin. Biểu hiện bao gồm phát ban lan

nhanh, sốt, đau họng (thường trong 8 tuần đầu). Cần tư vấn bệnh nhân ngừng thuốc và báo bác sĩ ngay khi phát ban.

- Cơ, xương, khớp: Điều trị trên 10 năm làm giảm mật độ khoáng của xương, tăng nguy cơ loãng xương. Cân nhắc đánh giá nồng độ vitamin D theo yếu tố nguy cơ cá nhân.

- Ngộ độc cấp tính (quá liều): Biểu hiện phụ thuộc liều bao gồm buồn ngủ, run, lú lẫn và mất điều hòa vận động.

- **Theo dõi**

Việc theo dõi lâm sàng cần tập trung vào khả năng dung nạp thuốc, mức độ tỉnh táo, tình trạng tăng cân và triệu chứng run của người bệnh.

- Các xét nghiệm cơ bản ban đầu (công thức máu, sinh hóa máu) được đề xuất, thì hiện chưa có đồng thuận chung về việc làm xét nghiệm thường quy để dự phòng độc tính gan do valproat.

- Các xét nghiệm máu chuyên sâu hơn chỉ được thực hiện nếu có các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng (như chán ăn, nôn, mệt mỏi, mất kiểm soát cơn động kinh, phù, vàng da), bệnh nhân phải ngừng thuốc và báo ngay cho nhân viên y tế.

- Theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) có vai trò hạn chế, do không có mối tương quan trực tiếp giữa nồng độ valproat trong huyết tương và hiệu quả lâm sàng.

- **Nguy cơ gây dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh**

Sử dụng valproat ở phụ nữ có thai (PNCT)

Điều trị bằng valproat ở PNCT làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, đặc biệt nguy cơ tăng từ 3,3% (với liều < 1100 mg/ngày) lên tới 30,2% (liều ≥1100 mg/ngày), điển hình là khuyết tật ống thần kinh (nứt đốt sống, thai vô não), dị tật sọ mặt, tim mạch, chi và lỗ tiểu thấp. Valproat có thể ảnh hưởng đến sự phát triển hệ thần kinh của thai nhi, tăng nguy cơ chậm phát triển trí tuệ (OR 2,4-4,5), tăng động giảm chú ý (OR 1,4-1,8) và rối loạn phổ tự kỷ (OR 1,7-4,4), trong khi chưa xác định được mức liều valproat nào hoàn toàn không có nguy cơ. Do vậy, CQQL Dược phẩm Úc (TGA) và các CQQL khuyến cáo không nên chỉ định valproat cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, trừ khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Nếu được chỉ định, thuốc phải do bác sĩ chuyên khoa (động kinh/rối loạn lưỡng cực) kê đơn kèm biện pháp tránh thai hiệu quả.

Thuốc tránh thai chứa estrogen có thể làm tăng thanh thải và giảm nồng độ valproat trong máu. Ưu tiên biện pháp không chứa estrogen (dụng cụ tử cung, viên uống chỉ chứa progestogen) tùy nguyện vọng người bệnh.

Để điều trị động kinh ở nữ giới trong độ tuổi sinh sản, levetiracetam hoặc lamotrigin là các lựa chọn ưu tiên nhờ dung nạp tốt, an toàn trong thai kỳ và chưa ghi nhận vấn đề an toàn dài hạn. PNCT đang dùng valproat nên cân nhắc chuyển đổi; nếu cần duy trì valproat thì dùng liều thấp nhất có thể và bổ sung acid folic (≥ 0,4mg/ngày) trước khi mang thai và

trong suốt thai kỳ (tuy chưa được chứng minh có thể làm giảm nguy cơ dị tật bẩm sinh do valproat).

Điều trị rối loạn lưỡng cực thì nên tránh valproat khi có kế hoạch mang thai. Lithi là lựa chọn thay thế hiệu quả nhất (dù vẫn có nguy cơ dị tật bẩm sinh); lamotrigin an toàn hơn trong thai kỳ nhưng kém hiệu quả hơn và cần tới 6 tuần tăng liều chậm để đạt liều điều trị (giai đoạn cần tham vấn ý kiến từ bác sĩ tâm thần do nguy cơ diễn biến bệnh).

Trong một số trường hợp (PNCT bị động kinh nặng khó kiểm soát hoặc mắc rối loạn lưỡng cực), lợi ích duy trì valproat có thể vượt trội nguy cơ (tránh tái phát, tự hại hoặc tự sát ở người mẹ). Đánh giá lợi ích và nguy cơ cần cá thể hóa, cân nhắc mức độ nặng của bệnh, nguy cơ biến cố bất lợi trên mẹ và thai nhi, tuổi thai và nguyện vọng người bệnh.

Sử dụng valproat ở nam giới trong độ tuổi sinh sản

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu năm 2023 gợi ý trẻ có cha sử dụng valproat trong vòng 3 tháng trước khi thụ thai có nguy cơ mắc các rối loạn phát triển thần kinh (tự kỷ, chậm phát triển trí tuệ, ADHD) cao hơn so với dùng lamotrigin hoặc levetiracetam.

Mới đây, ngày 12/06/2026, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc EMA đã hoàn tất đánh giá về tín hiệu an toàn liên quan đến valproat và các dẫn chất của thuốc này ở nam giới. Dựa trên việc xem xét các dữ liệu mới, PRAC kết luận rằng bằng chứng về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh (neurodevelopmental disorders – NDDs) ở trẻ sinh ra có cha được điều trị bằng valproat hiện không nhất quán, và mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng valproat ở người cha với NDDs ở trẻ vẫn chưa được xác định rõ ràng. Theo đó, PRAC khuyến nghị tiếp tục duy trì các biện pháp phòng ngừa hiện có đối với bệnh nhân nam sử dụng valproat, được đưa ra từ năm 2024 nhằm giảm thiểu nguy cơ tiềm ẩn ở trẻ có cha được điều trị bằng valproat trong 3 tháng trước khi thụ thai. Đồng thời, EMA khuyến nghị cập nhật thông tin sản phẩm, hướng dẫn dành cho nhân viên y tế và tài liệu dành cho bệnh nhân nam để phản ánh các dữ liệu mới nhất. PRAC cũng nhấn mạnh rằng các nghiên cứu tiếp tục được tiến hành, dự kiến hoàn thành vào năm 2028, trước khi có thể đưa ra kết luận chắc chắn hơn về nguy cơ này. Theo đó, hiện tại TGA và EMA vẫn duy trì các khuyến cáo trước đây về nguy cơ này:

- Thông tin cho bệnh nhân nam về các nguy cơ tiềm ẩn.

- Yêu cầu bệnh nhân áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị và kéo dài 3 tháng sau khi ngừng thuốc.

- Khuyến cáo bệnh nhân tham vấn bác sĩ về liệu pháp thay thế nếu có kế hoạch sinh con, trước khi dừng tránh thai hoặc khi bạn đời mang thai.

- Khuyến cáo bệnh nhân không hiến tinh trùng trong khi dùng thuốc cũng như 3 tháng sau đó.

- **Kết luận**

Valproat là thuốc điều trị hiệu quả cao cho bệnh động kinh và rối loạn lưỡng cực, nhưng đi kèm nhiều tác dụng không mong muốn cần được theo dõi và có thể làm hạn chế việc sử dụng thuốc. Do nguy cơ gây dị tật bẩm sinh, valproat không được chỉ định cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, trừ khi các liệu pháp khác không phù hợp và khi đó cần phối hợp với các biện pháp tránh thai hiệu quả. Dù các mối quan ngại về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở thế hệ sau chưa được xác nhận hoàn toàn, bệnh nhân nam vẫn nên được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn này.

Tài liệu tham khảo:

https://australianprescriber.tg.org.au/articles/sodium-valproate-balancing-benefits-and-risks-especially-in-people-of-childbearing-potential.html

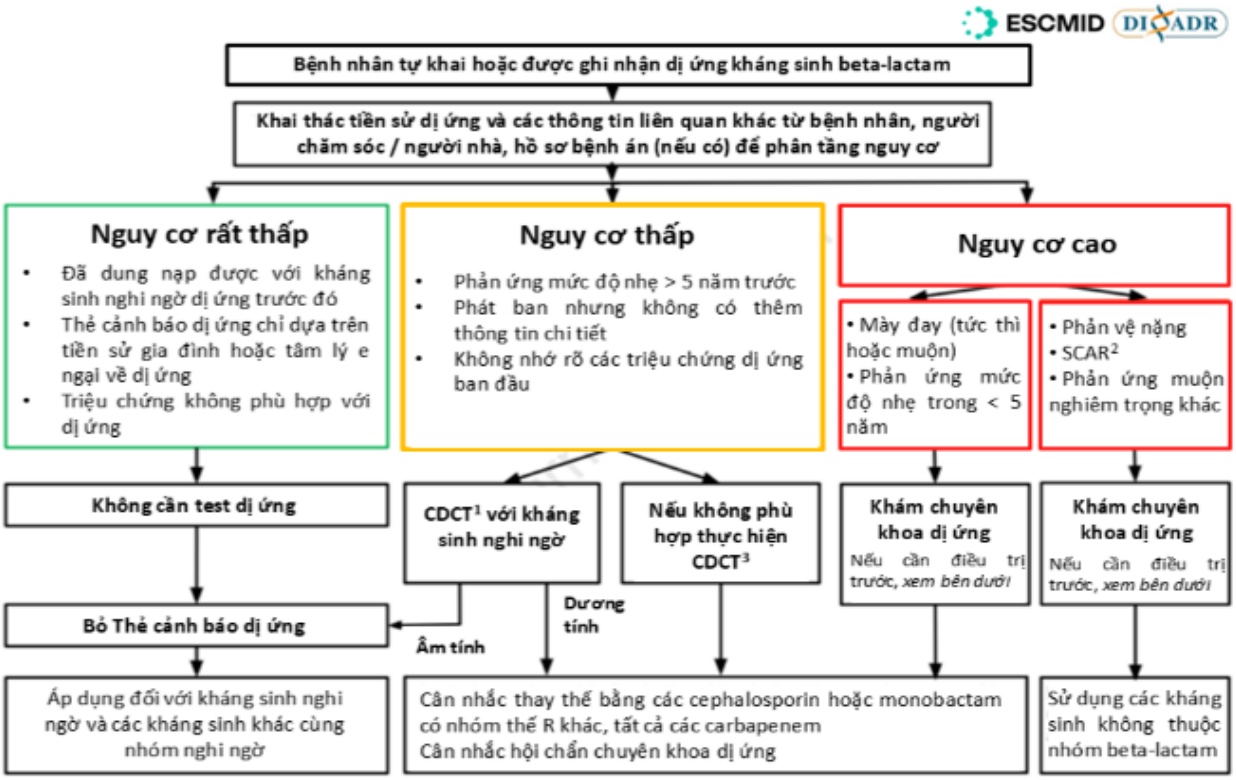
ESCMID 2026: HƯỚNG DẪN VỀ ĐÁNH GIÁ VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN DỊ ỨNG KHÁNG SINH

Kháng sinh beta-lactam, đặc biệt là các penicillin, là nhóm kháng sinh được kê đơn phổ biến nhất do những ưu điểm về hiệu quả, độ an toàn và phổ tác dụng. Tuy nhiên, các beta-lactam cũng là nguyên nhân gây di ứng được báo cáo nhiều nhất. Tuy nhiên, dữ liệu từ một số nghiên cứu tổng quan và phân tích gộp hiện nay chỉ ra tỷ lệ dị ứng kháng sinh beta-lactam thực tế thấp hơn đáng kể so với những gì được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân. Cụ thể, chỉ khoảng 1 - 2 trong mỗi 20 cảnh báo "dị ứng" là chính xác.

Việc ghi nhận tiền sử dị ứng không chính xác dẫn đến việc bác sĩ tránh kê đơn các kháng sinh đầu tay mặc dù việc này là không cần thiết, từ đó, gây ra hậu quả như lựa chọn phác đồ thay thế kém tối ưu, thời gian nằm viện kéo dài, chi phí y tế cao hơn, gia tăng việc sử dụng các kháng sinh phổ rộng. Những yếu tố này đều góp phần làm gia tăng tình trạng kháng kháng sinh trên toàn cầu. Thực tế này nhấn mạnh tính cần thiết của việc đánh giá lại tiền sử dị ứng kháng sinh đã được báo cáo, từ đó thúc việc quản lý và sử dụng kháng sinh hợp lý. Trước tình hình đó, Hội Vi sinh lâm sàng và các bệnh Truyền nhiễm châu Âu (ESCMID) đã ban hành Hướng dẫn đánh giá lại và quản lý dị ứng kháng sinh nhằm hỗ trợ tiếp cận các trường hợp dị ứng kháng sinh một cách thống nhất và hiệu quả hơn tại Châu Âu.

Nội dung tóm tắt các khuyến cáo chính trong hướng dẫn của ESCMID 2026 về đánh giá và quản lý bệnh nhân dị ứng kháng sinh được trình bày cụ thể trong các phần dưới đây.

1. Đối với trường hợp dị ứng kháng sinh beta-lactam



[1]SCAR: các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (TEN, SJS, ...)
[2]CDCT: Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test)
[3]Không phù hợp thực hiện CDCT đối với các trường hợp: phụ nữ có thai, bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, hô hấp nặng hoặc đang mắc các bệnh lý cấp tính hoặc tình trạng lâm sàng không ổn định, đang sử dụng corticosteroid/ kháng histamin liều cao

Hình 1: Đánh giá và quản lý bệnh nhân dị ứng kháng sinh beta-lactam

Quy trình thực hiện Thử dị ứng có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test - CDCT):

1. Thông báo cho bệnh nhân, đồng thời đánh giá xem bệnh nhân có phù hợp để làm thực hiện CDCT hay không.

2. CDCT cần được thực hiện tại các cơ sở y tế có khả năng theo dõi và xử trí các phản ứng dị ứng có thể xảy ra và trên các đối tượng bệnh nhân phù hợp.

3. Có thể sử dụng phương pháp CDCT liều đơn hoặc CDCT liều tăng dần

- CDCT liều đơn:

+ Sử dụng 100% liều đầy đủ của kháng sinh nghi ngờ.

+ Tốt nhất dùng đường uống, hoặc đường dùng khác (nếu cần).

+ Nếu nghi ngờ dị ứng với penicillin, thường sử dụng amoxicillin 500 mg ở người lớn.

- CDCT liều tăng dần:

+ Sử dụng 10% liều kháng sinh nghi ngờ (ví dụ 50 mg amoxicillin ở người lớn) và theo dõi trong 30 phút

+ Tiếp tục cho 50% liều (ví dụ 250 mg amoxicillin) và theo dõi trong 30 phút

+ Đưa phần liều còn lại để đủ 100% liều đầy đủ (ví dụ 200 mg amoxicillin) và theo dõi trong 60 phút

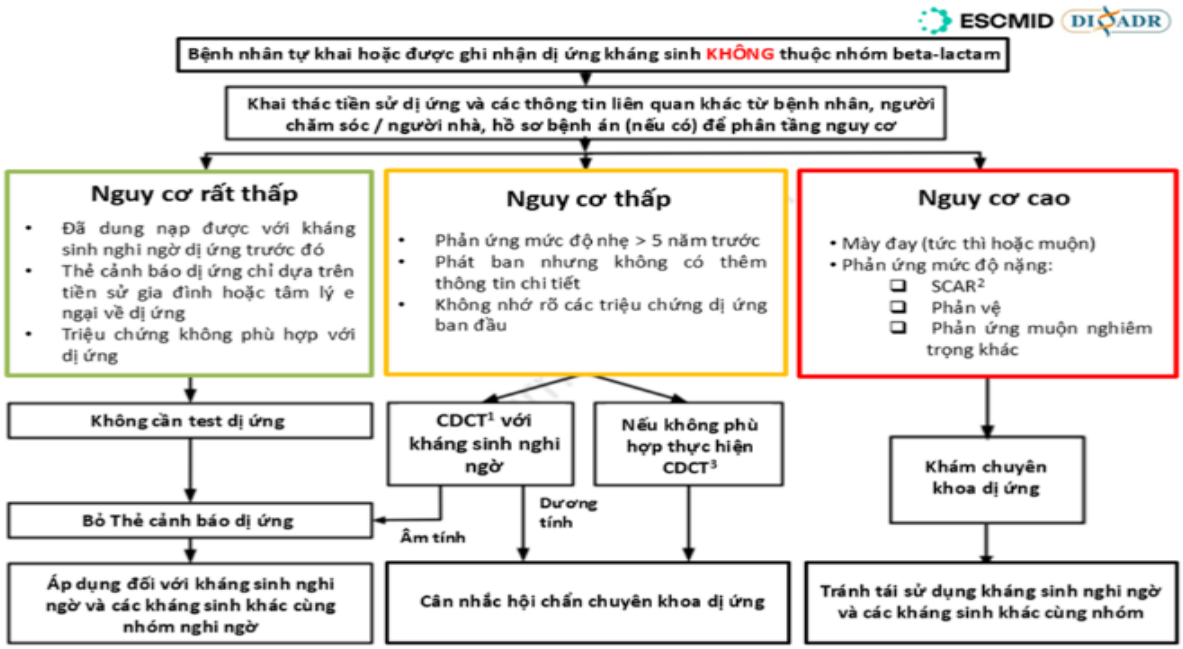
4. Nếu triệu chứng nghi phản vệ xuất hiện trong quá trình test, cần xử trí bệnh nhân theo hướng dẫn về xử trí phản vệ.

5. Bệnh nhân phải được theo dõi ít nhất 1 giờ sau khi dùng liều cuối cùng.

6. Cung cấp hướng dẫn rõ ràng cho bệnh nhân để theo dõi các triệu chứng xuất hiện sau khi xuất bệnh viện.

7. Tư vấn bệnh nhân về kết quả test và ý nghĩa của kết quả test.

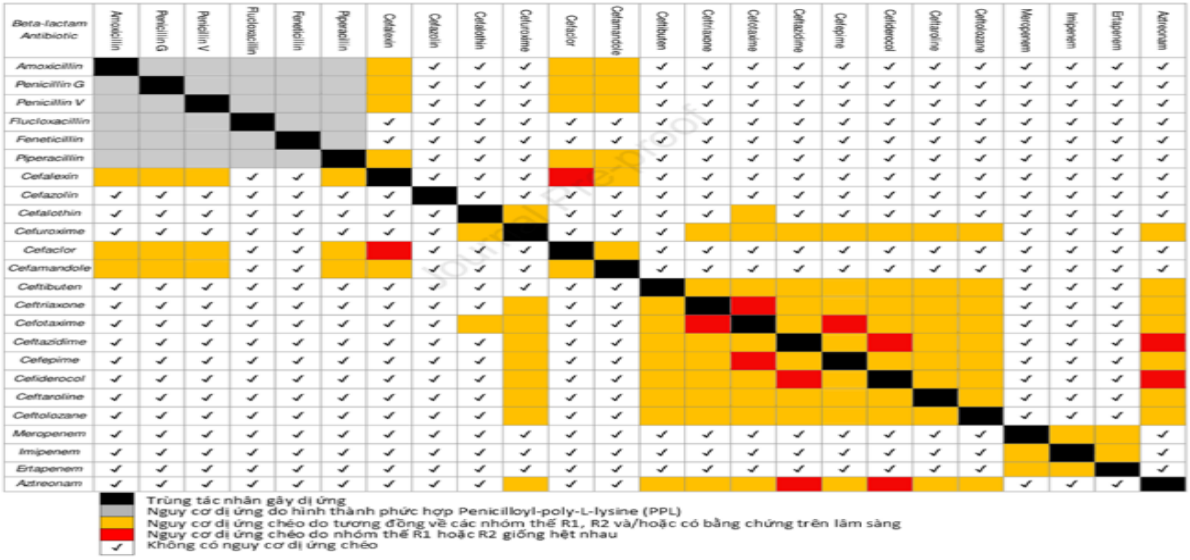
2. Đối với trường hợp dị ứng các kháng sinh KHÔNG thuộc nhóm beta-lactam



[1]Khi thực hiện Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test - CDCT) đối với các kháng sinh như vancomycin, teicoplanin, quinolon, amphotericin B cân nhắc truyền chậm, theo dõi và có thể sử dụng phác đồ dự phòng (premedication)
[2]CDCT: Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test)
[3]Không phù hợp thực hiện CDCT đối với các trường hợp: phụ nữ có thai, bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, hô hấp nặng hoặc đang mắc các bệnh lý cấp tính hoặc tình trạng lâm sàng không ổn định, đang sử dụng corticosteroid/ kháng histamin liều cao

Hình 2: Đánh giá và quản lý bệnh nhân dị ứng kháng sinh không thuộc nhóm beta-lactam

3. Nguy cơ dị ứng chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam



Hình 3: Nguy cơ dị ứng chéo giữa các kháng sinh beta-lactam

Tài liệu tham khảo:

https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.org/article/S1198-743X(26)00069-8/fulltext

NGUY CƠ BIẾN CỐ TIM MẠCH KHI SỬ DỤNG DOMPERIDON: THÔNG TIN TỪ BẢN TIN BIP OCCITANIE SỐ 02/2026

Domperidon là thuốc đối kháng dopamin, được chỉ định trong điều trị buồn nôn và nôn. Ngoài ra, domperidon có tác dụng gây tăng tiết prolactin từ tuyến yên nên đôi khi được sử dụng ngoài chỉ định để hỗ trợ kích thích tiết sữa cho những sản phụ không đủ sữa. Tuy nhiên, cách sử dụng này thường đi kèm với liều dùng cao hơn và thời gian dài hơn so khuyến cáo trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Domperidon gây gia tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện một số biến cố tim mạch. Thuốc có liên quan đến tình trạng kéo dài khoảng QT, dẫn đến nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng, thậm chí đột tử. Nguy cơ này tăng lên ở bệnh nhân sử dụng liều trên 30mg/ngày, điều trị kéo dài, có các yếu tố nguy cơ tim mạch, hoặc khi phối hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QT hay các thuốc ức chế CYP3A4. Theo khuyến cáo, domperidon chỉ được phê

duyệt ở liều 10 mg, tối đa 3 lần/ngày, dùng không quá 7 ngày và chỉ có chỉ định điều trị buồn nôn và nôn. Tuy nhiên, khi dùng để kích thích tiết sữa, mức liều 60 mg/ngày hoặc cao hơn đôi khi vẫn được chỉ định và dùng kéo dài trong nhiều tuần.

Đối với trẻ bú mẹ, các dữ liệu hiện tại cho thấy thuốc bài tiết rất ít vào sữa mẹ (tỷ lệ nồng độ sữa/huyết tương khoảng 0,25) và liều tương đối domperoidon ở trẻ sơ sinh (RID) chiếm 0,01% đến 0,5% so với liều dùng hiệu chỉnh theo cân nặng của người mẹ, thấp hơn rất nhiều so với ngưỡng 10% có ý nghĩa lâm sàng. Điều này là do domperidon có sinh khả dụng đường uống kém (13-17%) và tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (91-93%). Dù vậy, vẫn cần lưu ý thuốc có thời gian bán thải khá dài (7-9 giờ) và phải mất từ 1,5 đến 2,5 ngày để thải trừ hoàn toàn. Hơn nữa, domperidon được chuyển hóa qua CYP3A4 – hệ enzyme chưa phát triển hoàn thiện ở trẻ sơ sinh. Dù vậy, cho đến nay vẫn chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào ở trẻ phơi nhiễm qua sữa mẹ.

Biến cố bất lợi ở người lớn đã được ghi nhận rõ ràng và đôi khi cực kỳ nghiêm trọng, điển hình là các biến cố tim mạch (kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất) và trên thần kinh, đặc biệt khi dùng liều cao, kéo dài hoặc khi ngưng thuốc đột ngột.

Dựa trên các phân tích về lợi ích và nguy cơ, domperidon không được khuyến cáo cho chỉ định kích thích tiết sữa, đặc biệt là khi dùng liều cao và kéo dài. Trước khi cân nhắc bất kỳ phương án điều trị bằng thuốc nào, nhân viên y tế cần ưu tiên đánh giá các nguyên nhân gây giảm tiết sữa như: tâm lý của người mẹ, tần suất và hiệu quả của các lần cho con bú và các bệnh lý tiềm ẩn.

Tài liệu tham khảo:

https://filesender.renater.fr/?s=download&token=e6a41416-312a-47f1-bd4f-696225141017

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN VỀ CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH NHÓM AMINOGLYCOSID

❖ **Tóm tắt:**

Aminoglycosid (gồm gentamicin, tobramycin và amikacin) là các kháng sinh đường tiêm có hiệu quả cao, thường được chỉ định là phác đồ kinh nghiệm ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm nghiêm trọng. Aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn nhanh và tỷ lệ kháng thuốc tại Úc hiện tương đối thấp so với nhiều kháng sinh Gram âm khác. Hướng dẫn "Therapeutic Guidelines: Antibiotic" được cập nhật vào tháng 3 năm 2025, cung cấp các khuyến cáo mới về vai trò của aminoglycosid cùng chiến lược tối ưu hóa liều dùng và lựa chọn thuốc. Hướng dẫn mới cung cấp thông tin về liều dùng ở người lớn được tính dựa trên khối lượng nạc cơ thể (lean body mass), và các công cụ tính toán nhằm hiệu chỉnh liều. Đồng thời, đưa ra khuyến cáo về giám sát nồng độ thuốc trong máu khi dự kiến thời gian điều trị với aminoglycosid trên 48 giờ; ở bệnh nhân người lớn, thông qua theo dõi diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của aminoglycosid.

❖ **Nội dung bài:**

Aminoglycosid, bao gồm gentamicin, tobramycin và amikacin, là nhóm kháng sinh đường tiêm có hoạt tính mạnh trên vi khuẩn Gram âm và thường được sử dụng như liệu pháp kinh nghiệm ban đầu trong các nhiễm khuẩn nặng. Nhóm thuốc này có tác dụng diệt khuẩn nhanh, tỷ lệ đề kháng tại Úc hiện vẫn tương đối thấp so với nhiều kháng sinh khác dùng trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm. Tuy nhiên, do khoảng điều trị hẹp, nguy cơ độc tính và yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc, việc sử dụng aminoglycosid trong thực hành lâm sàng vẫn còn nhiều tranh luận. Một số bác sĩ lâm sàng có xu hướng thay thế aminoglycosid bằng carbapenem hoặc beta-lactam phổ rộng trong điều trị kinh nghiệm. Dù vậy, việc sử dụng rộng rãi các kháng sinh thay thế này có mối liên quan đến nguy cơ gia tăng tình trạng kháng kháng sinh.

Cập nhật tháng 3 năm 2025 của Therapeutic Guidelines về kháng sinh đã tổng hợp các dữ liệu mới nhất tại Úc về tình trạng đề kháng aminoglycosid, các nguyên tắc quản lý sử dụng kháng sinh hợp lý, các lưu ý thực hành lâm sàng và các ngưỡng nhạy cảm kháng sinh (breakpoint) theo khuyến cáo của Ủy ban Châu Âu về Thử nghiệm Độ nhạy Kháng sinh (EUCAST) và Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (CLSI). Cập nhật mới này đã làm rõ vai trò của aminoglycosid đường tiêm trong điều trị nhiễm khuẩn, đồng thời nhấn mạnh những nguyên tắc quan trọng nhằm sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả.

CHỈ ĐỊNH CỦA AMINOGLYCOSID

Các chỉ định của kháng sinh aminoglycosid được thể hiện trong ***Bảng 1.***

Bảng 1: Các chỉ định được khuyến cáo của aminoglycosid
Điều trị theo kinh nghiệm
Điều trị ngắn hạn đối với các nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ do căn nguyên Gram âm (ví dụ: nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết chưa rõ căn nguyên)
Điều trị đích ban đầu trong khi chờ kết quả kháng sinh đồ
• Nhiễm khuẩn Gram âm đã xác định nhưng nghi ngờ đề kháng với các kháng sinh kinh nghiệm ban đầu khác. • Điều trị phối hợp trong nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*.
Điều trị đích
• Nhiễm khuẩn Gram âm đã xác định và còn nhạy cảm với aminoglycosid, trong các trường hợp đã kháng các kháng sinh phù hợp hơn cho điều trị kéo dài. • Điều trị phối hợp trong bệnh Brucellosis, Nocardiosis và nhiễm Mycobacteria không phải lao. • Điều trị hiệp đồng với các kháng sinh khác trong viêm nội tâm mạc do *Streptococcus, Enterococcus* và *Bartonella* (xem Bảng 2)

ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ CỦA KHÁNG SINH NHÓM AMINOGLYCOSID

Sử dụng aminoglycosid có rất nhiều ưu điểm. Việc sử dụng aminoglycosid giúp giảm thiểu việc phải dùng tới các kháng sinh nhóm Watch trong danh mục AWaRe của Tổ chức Y tế Thế giới (ví dụ: piperacillin/tazobactam, ceftriaxon, cefotaxim, meropenem), vốn là những thuốc có phổ tác dụng rộng hơn, dễ làm tăng nguy cơ kháng kháng sinh hơn và có liên quan đến tăng tỷ lệ nhiễm trùng do *Clostridioides difficile*.

Độc tính của aminoglycosid đã được ghi nhận rõ độc tính trên thận xảy ra ở 10% đến 25% bệnh nhân, phụ thuộc liều tích lũy và thường có thể hồi phục. Độc tính trên tiền đình và thính giác là những độc tính không thể dự đoán trước, với những trường hợp nghiêm trọng có thể không hồi phục. ***Bảng 2*** trình bày tóm tắt những ưu điểm và hạn chế của kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Bảng 2: Ưu điểm và hạn chế của kháng sinh aminoglycosid

Ưu điểm
• Tác dụng diệt khuẩn mạnh. • Hầu hết nhiễm khuẩn cộng đồng và nhiễm khuẩn bệnh do vi khuẩn Gram âm còn nhạy cảm với aminoglycosid. • Có tác dụng hậu kháng sinh (PAE). • Khi phối hợp với các thuốc có hoạt tính trên thành tế bào như beta-lactam hoặc glycopeptides, aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng đối với *Enterococcus* và *Streptococcus*. • Hiếm khi gây phản ứng quá mẫn • Ít liên quan đến nhiễm trùng do *Clostridioides difficile*.
Hạn chế
• Độc tính trên thận, thường xảy ra khi sử dụng trên 5-7 ngày hoặc suy giảm chức năng thận. • Độc tính tiền đình và thính giác không hồi phục.

CÁC LỰA CHỌN KHÁNG SINH THAY THẾ AMINOGLYCODIS

Ở những bệnh nhân có chống chỉ định hoặc cần thận trọng khi dùng aminoglycosid, có thể sử dụng kháng sinh beta-lactam phổ rộng như piperacillin/tazobactam hoặc cefepim, tùy thuộc vào chỉ định và căn nguyên. Ưu tiên khởi đầu bằng phác đồ betalactam nếu dự kiến truyền tĩnh mạch trên 72 giờ, tránh việc phải đổi kháng sinh do aminoglycosid chỉ được khuyến cáo dùng tối đa 48 giờ. Tuy nhiên, nếu chưa biết rõ thời gian sử dụng thuốc đường tĩnh mạch dự kiến, hoặc bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn huyết/sốc nhiễm khuẩn, khuyến cáo sử dụng aminoglycosid ban đầu do hiệu quả diệt khuẩn cao.

Carbapenem như meropenem có phổ rất rộng và hiệu quả trên nhiều vi khuẩn Gram âm đa kháng, nhưng cần được bảo tồn do nguy cơ thúc đẩy tình trạng đa kháng kháng sinh. Theo đó, điều trị nhiễm khuẩn đường niệu áp dụng chiến lược theo bậc: dùng đơn trị liệu aminoglycosid hoặc ceftriaxon khi không có sốc nhiễm khuẩn; và phối hợp cả hai loại trên khi có sốc nhiễm khuẩn để bao phủ chủng sinh ESBL và *Streptococcus agalactiae* (liên cầu nhóm B). Meropenem chỉ được dành riêng cho nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn đường niệu ở người có nguy cơ cao nhiễm vi khuẩn Gram âm đa kháng (MDR) do tiền sử nhập viện hoặc yếu tố dịch tễ.

LỰA CHỌN AMINOGLYCOSID

Việc lựa chọn aminoglycosid phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tác nhân nghi ngờ, vị trí nhiễm khuẩn, kháng sinh đồ, khả năng sẵn có của thuốc và hướng dẫn điều trị hiện hành. Gentamicin và tobramycin là các thuốc được sử dụng phổ biến nhất, thường phối hợp với kháng sinh khác; trong khi amikacin có phổ rộng hơn, thường được để sử dụng trong điều trị các chủng có đề kháng nội tại với hai kháng sinh còn lại của nhóm.

- Trong các nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* (*Escherichia coli* hoặc *Klebsiella pneumoniae*): thường sử dụng gentamicin và tobramycin, nhưng cần theo dõi tình hình dịch tễ địa phương do tỷ lệ đa kháng (đặc biệt là chủng sinh ESBL) đang gia tăng. Ở những vùng có tỷ lệ *Enterobacterales* sinh ESBL và carbapenemase cao, amikacin là lựa chọn ưu tiên.

- Trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*): tobramycin được ưu tiên hơn gentamicin nhờ giá trị MIC thấp hơn khoảng hai lần và hiệu quả in vitro cao hơn; amikacin cũng có thể được sử dụng. Cần lưu ý, đối với nhiễm khuẩn ngoài đường niệu, bắt buộc phải phối hợp gentamicin hoặc tobramycin với một kháng sinh khác còn nhạy cảm.

- Nhiễm *Mycobacteria* không phải lao: amikacin được ưu tiên sử dụng trong điều trị đích do vẫn duy trì được hoạt tính, trong khi gentamicin và tobramycin hầu như không có tác dụng.

- Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram dương (như *Streptococcus, Enterococcus*): gentamicin là lựa chọn hàng đầu cho phác đồ điều trị hiệp đồng.

KHUYẾN CÁO HIỆN NAY VỀ LIỀU DÙNG AMINOGLYCOSID

- Liều khởi đầu (Trong điều trị theo kinh nghiệm)

+ Gentamicin và tobramycin: 7 mg/kg (áp dụng cho người lớn và trẻ > 1 tháng tuổi).

+ Amikacin: 30 mg/kg (cho người lớn) và 20 mg/kg (cho trẻ em).

+ Trẻ sơ sinh: Liều lượng phụ thuộc vào tuổi thai và tuổi sau sinh.

+ Ngoại lệ: Không áp dụng các mức liều trên khi sử dụng với mục đích điều trị hiệp đồng viêm nội tâm mạc (do *Streptococcus/Enterococcus*), nhiễm *Mycobacteria* không lao, *Brucellosis*, hoặc *Nocardiosis*.

- Nguyên tắc tính liều và hiệu chỉnh liều

+ Chung: Không giảm liều đối với nhiễm khuẩn đường niệu. Cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân nặng, sốc nhiễm khuẩn hoặc đang lọc máu.

+ Đối với người lớn:

• Chỉ số tính liều chính xác nhất: Khối lượng cơ thể nạc (LBW) do thuốc phân bố kém vào mô mỡ.

• Bệnh nhân béo phì (BMI ≥ 35): Cần tham khảo ý kiến chuyên gia.

• Đánh giá chức năng thận (Cockcroft-Gault): Chọn cân nặng lý tưởng (với bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường 18,5-24,9), cân nặng thực tế (người thiếu cân có BMI ≤ 18,5), hoặc cân nặng hiệu chỉnh với hệ số 0,4 (người thừa cân/béo phì có BMI ≥ 25) trong công thức ước tính mức lọc cầu thận.

+ Đối với trẻ em: Trẻ không béo phì: Có thể dùng cân nặng thực tế để tính liều. Trẻ béo phì: Cần cá thể hóa liều dựa trên cân nặng hiệu chỉnh hoặc khối lượng không mỡ (chỉ số chính xác nhất).

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ ĐỐI VỚI AMINOGLYCOSID

Theo dõi lâm sàng (Bắt buộc với mọi bệnh nhân): Cần ngừng thuốc ngay nếu nghi ngờ gặp độc tính trên thận, tiền đình hoặc thính giác.

- Độc tính trên thận:

+ Đánh giá chức năng thận trước khi khởi trị và giám sát định kỳ 2–3 lần/tuần (tần suất dày hơn nếu chức năng thận không ổn định).

+ Dấu hiệu cảnh báo sớm: Nồng độ thuốc đo được cao yêu cầu phải giảm liều.

- Độc tính tiền đình và thính giác:

+ Bệnh nhân cần báo cáo ngay lập nếu bị mất thăng bằng hoặc giảm thính lực (kể cả khi đã ngừng thuốc).

+ Đánh giá định kỳ tình trạng thất điều, dao động nhãn cầu và test thị lực khi xoay đầu thụ động (giảm >2 dòng thị lực là dấu hiệu suy giảm tiền đình). Lưu ý: chóng mặt tự phát không phải là triệu chứng điển hình.

+ Điều trị > 5 ngày: Cân nhắc đo thính lực tần số cao và thăm dò tiền đình.

+ Điều trị > 14 ngày: Khuyến cáo đo thính lực nền trước điều trị và theo dõi thính lực định kỳ.

- Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương

+ Chỉ định: Cân nhắc theo dõi từ liều đầu tiên nếu bệnh nhân có chức năng thận biến thiên, có biến đổi dược động học (béo phì), hoặc thời gian sử dụng aminoglycosid dự kiến > 48 giờ. Bệnh nhân không cần cần theo dõi nồng độ thuốc nếu thời gian sử dụng thuốc trong vòng 48 giờ (tối đa 3 liều).

+ Với phác đồ aminoglycosid 1 lần/ ngày (hoặc thưa hơn):

• Theo dõi AUC (ưu tiên nhất cho người lớn): Dự đoán chính xác cả hiệu quả và độc tính. AUC đích nằm trong khoảng 80-100 mg.hr/L (đối với gentamicin/tobramycin trị kinh nghiệm). Nên dùng phần mềm Bayes để tính toán (chỉ cần 1 điểm nồng độ). Phương pháp này hạn chế ở trẻ em do phải lấy máu nhiều lần và chưa có phần mềm tính toán.

• Nồng độ đáy (Trough): không phù hợp để theo dõi hiệu quả, nhưng có thể dùng để cảnh báo tích lũy thuốc/ độc tính khi chưa theo dõi được AUC, đặc biệt trên trẻ em. Thời điểm lấy mẫu ngay trước liều kế tiếp, với nồng độ đích là < 1 mg/L (gentamicin/ tobramycin) và < 4 mg/L (amikacin).

• Nồng độ đỉnh (Peak): Dùng đánh giá hiệu quả khi không có điều kiện ước tính AUC. Thời điểm lấy mẫu ngay sau khi kết thúc truyền, với mục tiêu là tỷ lệ Cmax/MIC từ 7-10 (chỉ áp dụng với gentamicin).

+ Phác đồ nhiều liều/ngày trong điều trị hiệp đồng:

• Theo dõi nồng độ đáy định kỳ 2 lần/ tuần (hoặc hơn nếu chức năng thận thay đổi nhanh).

• Nồng độ đích: < 1 mg/L.

❖ **KẾT LUẬN**

Aminoglycosid vẫn giữ vai trò quan trọng là kháng sinh điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn Gram âm nghiêm trọng nhờ vào đặc tính diệt khuẩn nhanh chóng, tính hiệu quả đối với các vi khuẩn đã kháng thuốc, và có hiệu ứng hậu kháng sinh. Cá thể hóa liều dùng cùng với theo dõi điều trị chặt chẽ có ý nghĩa quyết định nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn. Việc sử dụng aminoglycosid một cách tối ưu còn góp phần bảo đảm hiệu quả của các nhóm kháng sinh khác trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm.

Tài liệu tham khảo:

https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/336

TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ MYCOPLASMA PNEUMONIAE KHÁNG MACROLID

1. Tổng quan về nhiễm khuẩn Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae (MP) là vi khuẩn không có thành tế bào, thuộc họ Mycoplasmataceae. Đây là là căn nguyên phổ biến gây nhiễm trùng đường hô hấp ở con người, đặc biệt là trẻ em và thanh thiếu niên. Vi khuẩn này chủ yếu lây qua đường

hô hấp, qua các giọt bắn từ người nhiễm bệnh khi ho, hắt hơi hoặc nói chuyện. Thời gian ủ bệnh thường kéo dài từ 1 đến 4 tuần, thường dẫn đến các triệu chứng hô hấp kéo dài nếu không được điều trị kịp thời [1].

Ở trẻ em, MP là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi cộng đồng (community-acquired pneumonia – CAP), chiếm khoảng 20-40% các trường hợp CAP ở trẻ từ 5 tuổi trở lên, và lên đến 50% trong các đợt dịch. Triệu chứng điển hình bao gồm ho khan dai dẳng, sốt, đau đầu, mệt mỏi, đau họng và đôi khi là triệu chứng ngoài phổi như phát ban, viêm khớp, viêm màng não hoặc rối loạn tim mạch. Trong các trường hợp nặng, MP có thể gây viêm phổi nặng, hội chứng Stevens-Johnson, hoặc hội chứng Guillain-Barré. Trẻ em dưới 5 tuổi thường có triệu chứng nhẹ hơn, nhưng tỷ lệ nhiễm trùng ở nhóm tuổi này đang tăng lên sau đại dịch COVID-19 [1].

Biến chứng của nhiễm MP ở trẻ em bao gồm cả hô hấp và ngoài hô hấp. Viêm phổi nặng có thể dẫn đến suy hô hấp, cần thở máy hoặc ICU, với tỷ lệ ICU khoảng 2-5% ở trẻ nhiễm mycoplasma pneumoniae kháng macrolid (Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae – MRMP). Biến chứng ngoài phổi chiếm 25-30%, bao gồm viêm màng não, viêm tim, phát ban (erythema multiforme), và rối loạn đông máu. Trong các đợt dịch gần đây, trẻ em có tỷ lệ biến chứng cao hơn do chậm trễ điều trị, đặc biệt ở MRMP [3]. Nghiên cứu từ Nhật Bản 2025 cho thấy MRMP liên quan đến thời gian sốt kéo dài và tăng sử dụng corticosteroid. Tổng thể, MP không chỉ là bệnh nhẹ mà có thể gây gánh nặng kinh tế-xã hội lớn, với chi phí điều trị tăng 2-3 lần ở trường hợp kháng thuốc [4].

2. Thách thức trong điều trị Mycoplasma pneumoniae

Điều trị MP đối mặt với nhiều thách thức, chủ yếu do sự gia tăng kháng macrolid, lạm dụng kháng sinh và hạn chế lựa chọn ở trẻ em. Macrolid (như azithromycin) là thuốc đầu tay từ lâu do tính an toàn và hiệu quả chống MP, nhưng tỷ lệ kháng tăng vọt từ năm 2000, đặc biệt ở Đông Á. Nguyên nhân chính là đột biến điểm ở domain V của gen 23S rRNA (A2063G hoặc A2064G), làm giảm ái lực của macrolid với ribosom. Tỷ lệ MRMP ở Trung Quốc lên đến 90-95%, Nhật Bản 50-80%, Hàn Quốc 70-80%. Tỷ lệ này ở Mỹ và châu Âu chỉ 3-13% nhưng có xu hướng đang tăng sau COVID [5].

Thách thức lớn nhất là MRMP dẫn đến thất bại điều trị ban đầu, kéo dài thời gian sốt cũng như nằm viện, và tăng nguy cơ phải chuyển thuốc thay thế (OR=4.42). Ở trẻ em, điều này tăng gánh nặng bệnh tật, với tỷ lệ ICU tăng 5 lần và chi phí cao hơn do phải dùng glucocorticoid hoặc IVIG [6]. Ngoài ra, chẩn đoán MRMP thường chậm trễ vì cần thực hiện xét nghiệm PCR và không phải lúc nào cũng sẵn có. Điều này dẫn đến lạm dụng macrolid và tăng kháng thuốc [6].

Lạm dụng kháng sinh là yếu tố làm tăng tỉ lệ các chủng MRMP trong đó các nghiên cứu chỉ ra mối tương quan giữa sử dụng macrolid cao ở Đông Á và tỷ lệ đề kháng. Một thách thức không nhỏ gặp phải trên trẻ em là tính an toàn của các thuốc thay thế.

Tetracyclin có nguy cơ ảnh hưởng men răng ở trẻ dưới 8 tuổi trong khi quinolon có thể ảnh hưởng tới khớp và sụn của trẻ. Đồng thuận năm 2024 khuyến cáo cần cân nhắc lợi ích – nguy cơ trong điều kiện thiếu dữ liệu về tính an toàn dài hạn [1].

Bội nhiễm với virus (như RSV, influenza) hoặc vi khuẩn khác làm chẩn đoán và điều trị khó khăn hơn, với tỷ lệ bội nhiễm lên đến 30-50% ở trẻ MRMP. Cuối cùng, thiếu vaccin và hướng dẫn toàn cầu làm tăng thách thức, đặc biệt ở các nước đang phát triển [1].

3. Nguyên tắc điều trị và lựa chọn kháng sinh

Nguyên tắc điều trị MP ở trẻ em là sớm, phù hợp và giảm thiểu kháng thuốc. Macrolid vẫn là lựa chọn đầu tay cho MP, với azithromycin (10 mg/kg/ngày, 3-5 ngày) hoặc clarithromycin (15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 7-10 ngày). Nếu không đáp ứng sau 48-72 giờ (sốt kéo dài, xấu đi), có thể nghi MRMP và chuyển thuốc thứ hai[7].

Đối với MRMP, tetracyclin và quinolon là lựa chọn chính, do MP vẫn nhạy cảm in vitro (MIC thấp). Tetracycline: Doxycyclin (4 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 7-10 ngày) cho trẻ trên 8 tuổi; minocyclin tương tự. Các phân tích gộp cho thấy tetracyclin rút ngắn sốt nhanh hơn (OR=5.34-40.77), tăng hiệu quả (OR=8.80) [8].Quinolon: Levofloxacin (8-10 mg/kg/ngày, 7-14 ngày) cho trường hợp nặng, nhưng thường được kê off-label trên trẻ dưới 18 tuổi do nguy cơ trên khớp [8].

Bảng liều lượng [1]:

Kháng sinh	Đường dùng	Liều lượng (mg/kg/ngày)	Thời gian (ngày)
Azithromycin	Uống/IV	10, qd	3-7
Clarithromycin	Uống	10-15, bid	10
Erythromycin	Uống/IV	30-45, q8h	10-14
Levofloxacin (quinolon)	Uống/IV	6 tháng-5 tuổi: 16-20, q12h; 5-16 tuổi: 8-10, qd	7-14
Moxifloxacin	Uống/IV	10, qd	7-14
Doxycyclin (tetracyclin)	Uống/IV	4, bid	7-10
Minocyclin	Uống/IV	4, bid (liều đầu 4 mg/kg)	10

Ở trường hợp nặng, có thể kết hợp glucocorticoid (methylprednisolone 1-2 mg/kg/ngày) để giảm viêm nếu có tình trạng tắc nghẽn hoặc sử dụng IVIG nếu có biến chứng trên miễn dịch [9].

4. Kết luận và đề xuất

Nhìn chung, MP là nguyên nhân phổ biến gây CAP ở trẻ trong đó MRMP đang trở thành một thách thức lớn. Điều trị thường dựa trên đồng thuận, ưu tiên macrolid nhưng có thể chuyển nhanh sang các thuốc khác nếu có đề kháng. Cần giảm lạm dụng kháng sinh, và cần có thêm các nghiên cứu an toàn về tetracyclin và quinolon ở trẻ nhỏ để có thêm bằng chứng cho các khuyến cáo và đồng thuận trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

https://benhviennhitrunguong.gov.vn/tong-quan-ve-dieu-tri-mycoplasma-pneumoniae-khang-macrolid.html

NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ

❖ **Tóm tắt**

Tháng 02/2019, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được báo cáo về một trường hợp gặp phản ứng có hại sau khi dùng thuốc gây tê lidocain và procain. Theo đó, người bệnh nhập viện với các triệu chứng chóng mặt, đau đầu, buồn nôn, tê lưỡi, tụt huyết áp, nhịp chậm, mất ý thức. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy hạ kali máu (2,53 mmol/L). Trước đó, bệnh nhân được thủy châm tại phòng khám tư nhân. Các biểu hiện thần kinh xuất hiện khoảng 10 phút sau khi thủy châm với dung dịch bao gồm các loại vitamin, colagen, lincomycin, cerebrolycsin, procain và lidocain. Bác sĩ nghi ngờ bệnh nhân bị ngộ độc thuốc gây tê. Phản ứng được cải thiện sau khi bệnh nhân được truyền nhũ dịch lipid 20% theo phác đồ xử trí ngộ độc thuốc gây tê.

❖ **Nội dung bài**

- **Giới thiệu chung về ngộ độc thuốc gây tê**

Ngộ độc thuốc gây tê (local anesthetic systemic toxicity - LAST) là phản ứng có hại nghiêm trọng, có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Phản ứng này đã được ghi nhận nhiều trong y văn và trong cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam và trên thế giới. Dựa trên phương pháp thống kê sử dụng định nghĩa ngộ độc thuốc gây tê riêng, nhóm nghiên cứu của Simon Dagenaisa và cộng sự đã ghi nhận 578 trường hợp nghi ngờ ngộ độc thuốc gây tê trong tổng cộng 12.714 báo cáo ADR liên quan đến tất cả các thuốc gây tê trong cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FAERS) [1]. Tại Việt Nam, Cơ sở dữ liệu Quốc gia về ADR năm 2018 cũng đã ghi nhận 123 báo cáo liên quan đến các thuốc tê, trong đó nhiều bệnh nhân có biểu hiện phản ứng trên thần kinh (chóng mặt, choáng váng, đau đầu, kích động, lơ mơ, nói nhảm, tay chân quờ quạng) và tim mạch (mạch nhanh, tụt huyết áp, trụy tim mạch).

Tất cả các thuốc gây tê đều có khả năng gây độc tính toàn thân với tỷ lệ độc tính trên tim mạch và thần kinh khác nhau. Nguyên nhân dẫn đến ngộ độc thuốc gây tê bao gồm vô ý tiêm vào lòng mạch, hấp thu từ mô, dùng liều lặp lại (thường từ các cán bộ y tế

khác nhau) mà không cân bằng với quá trình thải trừ của thuốc và hấp thu không chủ ý từ ruột hoặc niêm mạc. pKa, tính ưa lipid và khả năng gắn protein góp phần gây ra sự khác biệt về dược động học và khả năng gây ngộ độc của thuốc. pKa thấp thể hiện tỷ lệ thuốc ở dạng không tải điện cao hơn. Các phân tử không tải điện có thể vượt qua màng tế bào ưa lipid đến vị trí đáp ứng (effector site) và khởi phát tác dụng nhanh hơn. Tính ưa lipid có tương quan với hiệu lực của thuốc. Thuốc gây tê hiệu lực mạnh hơn gây độc tính trên tim do tính ưa lipid cao hơn dẫn đến khả năng xâm nhập qua lớp màng lipid kép để gắn vào thụ thể mục tiêu tốt hơn. Cuối cùng, thuốc có ái lực gắn với protein cao hơn làm giảm nồng độ thuốc tê tự do trong máu, dẫn đến kéo dài thời gian duy trì tác dụng (bảng 1) [2].

- **Xử trí và giảm thiểu nguy cơ ngộ độc thuốc gây tê**

Năm 2018, Hội Gây tê vùng và Giảm đau Hoa Kỳ đã công bố bản cập nhật hướng dẫn xử trí ngộ độc thuốc gây tê với các điểm chính được trình bày trong bảng kiểm sau:

Trong thực hành lâm sàng, cần tránh nhầm lẫn giữa ngộ độc thuốc gây tê với phản ứng dị ứng, vì điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình cấp cứu bệnh nhân. Dị ứng thuốc gây tê là phản ứng có hại đã được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp. Tại Trung tâm Dị ứng Gây mê Đan Mạch (DAAC), trong giai đoạn từ năm 2004 đến năm 2013, có 409 bệnh nhân nghi ngờ dị ứng trong quá trình gây mê và phẫu thuật được đưa vào một nghiên cứu. Trong đó, 162 (40%) bệnh nhân đã dùng một hoặc nhiều thuốc gây tê. Nghiên cứu phát hiện không có bệnh nhân nào có phản ứng với test kích thích dưới da với thuốc tê nghi ngờ trong tổng số 162 bệnh nhân nêu trên. Nhóm tác giả kết luận không có bệnh nhân nào được chẩn đoán dị ứng thuốc gây tê tại Tại Trung tâm Dị ứng Gây mê Đan Mạch trong giai đoạn trên và dị ứng thuốc gây tê phải được coi là rất hiếm gặp trong nhóm bệnh nhân này [5].

Theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ [6], cần chú ý khai thác kỹ tiền sử dị ứng trước khi tiến hành gây mê, gây tê phẫu thuật. Một số thuốc gây tê là những hoạt chất ưa mỡ có độc tính cao. Khi vào cơ thể, các thuốc này có thể gây nên tình trạng ngộ độc nặng, giống như phản vệ, có thể gây tử vong trong vài phút. Nếu xảy ra phản ứng, cần điều trị cấp cứu bằng thuốc kháng độc (nhũ dịch lipid) kết hợp với adrenalin vì không thể biết được ngay cơ chế phản ứng là nguyên nhân ngộ độc hay dị ứng. Trong cấp cứu ngộ độc thuốc gây tê, nhũ dịch lipid 20% tiêm tĩnh mạch được dùng với liều như sau:

Người lớn: Tổng liều 10 ml/kg, trong đó bolus 100 ml, tiếp theo truyền tĩnh mạch 0,2-0,5 ml/kg/phút.

Trẻ em: Tổng liều 10 ml/kg, trong đó bolus 2 ml/kg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 0,2-0,5 ml/kg/phút.

Trường hợp nặng, nguy kịch có thể tiêm 2 lần bolus cách nhau vài phút.

❖ **Kết luận:**

Ngộ độc thuốc gây tê là phản ứng có hại nghiêm trọng và có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Tuy nhiên, phản ứng này chưa được các cán bộ y tế chú ý đúng mức. Cán bộ y tế tham gia vào quá trình sử dụng thuốc gây tê nên được tập huấn, cập nhật thông tin thường xuyên về cách sử dụng thuốc gây tê hợp lý, an toàn, cách phát hiện và xử trí ngộ độc thuốc gây tê [7]. Trong trường hợp ghi nhận phản ứng có hại liên quan đến thuốc gây tê, đặc biệt là các trường hợp nghiêm trọng, cần gửi báo cáo ngay đến Trung tâm Quốc gia/Khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

❖ **Tài liệu tham khảo**

1. Simon Dagenais, Richard Scranton, Andrew R. Joyce & Catherine C. Vick (2018). A comparison of approaches to identify possible cases of local anesthetic systemic toxicity in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2018. 1474200.

2. Rachel C. Wolfe, PharmD, Alexander Spillars (2018). Local Anesthetic Systemic Toxicity: Reviewing Updates From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory. Journal of PeriAnesthesia Nursing, Vol 33, No 6 (December), pp 1000-1005.

3. Joseph M. Neal, Crystal M. Woodward, T. Kyle Harrison (2018). The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. Reg Anesth Pain Med 43, 150–153.

4. McCarron, M. M., Devine, B. J. (1974). Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy, 8(11), 650-655.

5. Kvisselgaard AD, Krøigaard M, Mosbech HF, Garvey LH (2016). No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, doi: 10.1111/aas.12833.

6. Bộ Y tế (2017). Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

7. Afrin Sagir, Rakhee Goyal (2014). An assessment of the awareness of local anesthetic systemic toxicity among multi-specialty postgraduate residents. Japanese Society of Anesthesiologists, DOI 10.1007/s00540-014-1904-9.

TỶ LỆ PHỐI HỢP AMOXICILIN/ACID CLAVULANIC VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU CAO AMOXICILIN TRONG NHI KHOA

1. Tổng quan về amoxicilin/acid clavulanic

Amoxicilin được nghiên cứu và phát triển từ ampicillin trong những năm 1970, với mục tiêu mở rộng phổ tác dụng của penicillin trên cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Sau đó, acid clavulanic (hay dạng muối clavulanate) ra đời với cấu trúc vòng β-lactam tương tự các kháng sinh nhóm β-lactamnhưng có hoạt tính kháng sinh thấp, trong khi lại có khả năng ức chế men β-lactamase sinh ra bởi vi khuẩn. Việc phối hợp amoxicilin và acid clavulanic giúp mở rộng phổ tác dụng trên các chủng vi khuẩn có khả năng đề kháng với penicillin thông qua cơ chế sinh enzyme β-lactamase[8].

1.1. Cơ chế hoạt động

Amoxicilin hoạt động bằng cách liên kết với protein gắn penicillin (PBP) 1A, enzyme quan trọng tham gia quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Trong quá trình tác dụng, vòng β-lactam của amoxicilin mở ra và acyl hóa vùng C-terminal transpeptidase của PBP 1A. Liên kết không đảo ngược này gây bất hoạt PBP 1A, ức chế quá trình tổng hợp peptidoglycan cấu tạo nên vách tế bào, từ đó làm tăng tính thấm của vách tế bào vi khuẩn, gây ly giải và tiêu diệt tế bào[8,9].

Acid clavulanic phát huy tác dụng như một chất "ức chế tự hủy" bằng cách liên kết cộng hóa trị với một gốc serin trong vị trí hoạt động của β-lactamase, khiến enzyme này tự tái cấu trúc. Sau đó, acid clavulanic tiếp tục liên kết với một acid amin khác, làm bất hoạt vĩnh viễn β-lactamase[8,9].

Sử dụng acid clavulanic phối hợp giúp ức chế men phân hủy amoxicillin sinh ra bởi vi khuẩn, từ đó mở rộng phổ tác dụng của amoxicillin.

1.2. Đặc điểm dược động học/dược lực học (PK/PD)

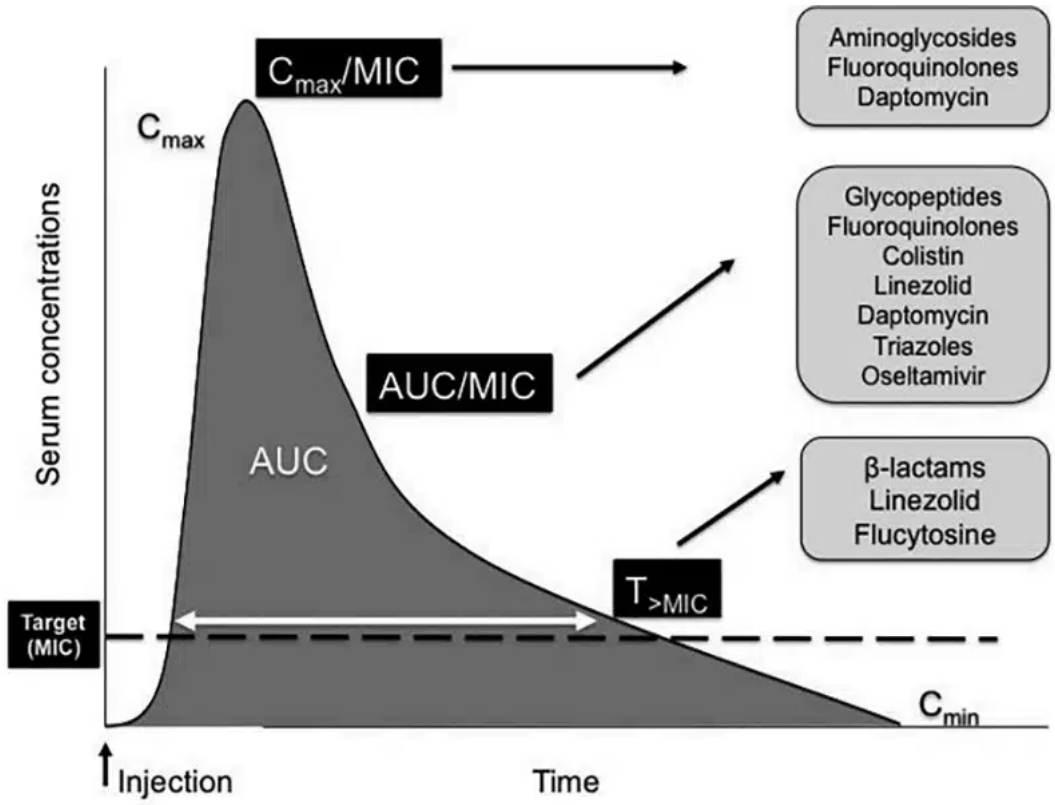
Một số đặc điểm dược động học của amoxicilin và acid clavulanic trên trẻ em liên quan tới ứng dụng trong thực hành lâm sàng được tổng hợp tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Dược động học của amoxicilin và acid clavulanic[9,10]

	Amoxicilin	Acid clavulanic
Hấp thu	- Đường uống hấp thu nhanh không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn - Hấp thu thuốc đường uống có thể chậm hơn ở trẻ sơ sinh và trẻ < 60 ngày tuổi - Thời gian đạt đỉnh nồng độ: 2 – 6 giờ	- Thời gian đạt đỉnh nồng độ: 1- 4 giờ
Phân bố	- Phân bố tốt vào: gan, phổi, tuyến tiền liệt, cơ bắp, dịch tiết tai giữa, dịch tiết xoang hàm trên, xương, túi mật, mật, dịch cổ trướng và dịch khớp - Khả năng thấm kém vào dịch não tủy (trừ khi có viêm) - Tỷ lệ gắn protein: ~20%	- Khả năng thấm vào thần kinh trung ương kém, kể cả khi có viêm - Tỷ lệ gắn protein: 25%
Thải trừ	- Thời gian bán thải: 5,2 ± 1,9 giờ (trẻ sơ sinh 25 – 42 tuần, PNA ≤ 9 ngày) - Thải trừ qua nước tiểu (60% ở dạng còn hoạt tính, thấp hơn ở trẻ sơ sinh)	- Thời gian bán thải: 0.81 ± 0.04 giờ (trẻ ≥ 2 tuổi và < 14 tuổi) - Thải trừ qua nước tiểu (25% - 40% ở dạng còn hoạt tính)

Amoxicilin có phổ tác dụng trên cả vi khuẩn gram dương và gram âm, bao gồm *Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Corynebacterium diphtheria, Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae*. Ngoài ra, amoxicilin còn có tác dụng trên các vi khuẩn thuộc họ *Streptococcus, Enterococcus, Salmonella, Shigella* và *Borrelia*. Việc phối hợp thêm acid clavulanic giúp mở rộng phổ tác dụng trên các vi khuẩn sinh β-lactamase như *Staphylococcus aureus* nhạy methicillin, *Neisseria* spp., *Proteus* spp., *Pasteurella multocida, Capnocytophaga canimorsus* và một số chủng vi khuẩn khác[11,12].

Tương tự các kháng sinh β-lactam khác, để tối ưu hóa chế độ liều amoxicilin/acid clavulanic dựa trên PK/PD, cần tối ưu thời gian thuốc ở dạng tự do trên nồng độ ức chế tối thiểu (fT/MIC)6. Theo các nghiên cứu, đích mục tiêu fT/MIC của amoxicilin/acid clavulanic để đạt được hiệu quả diệt khuẩn là ≥ 40% tới 50%[9].



Hình 1. *Phân nhóm kháng sinh theo PK/PD*[13]

2. Các tỷ lệ phối hợp amoxicilin/acid clavulanic

Tỷ lệ phối hợp amoxicilin/acid clavulanic đầu tiên là tỷ lệ 2:1 và 4:1, với một lượng nhỏ acid clavulanic được bổ sung để ức chế β-lactamase[14]. Sau đó, tỷ lệ 7:1 được phát triển, chủ yếu với mục đích hạn chế tác dụng không mong muốn của acid clavulanic. Hiện tại, chế phẩm amoxicilin/acid clavulanic tỷ lệ 8:1, 14:1 và 16:1 đã được sản xuất và cấp phép sử dụng[8].

Liều dùng của chế phẩm amoxicilin/acid clavulanic được khuyến cáo theo liều amoxicilin, vì vậy cần lưu ý trong quá trình tính toán liều để tránh nhầm lẫn.

Gợi ý về chế độ liều và chế phẩm tương ứng trong một số chỉ định trên lâm sàng được tổng hợp trong Bảng 2[15].

Chế độ liều	Dạng phối hợp	Chỉ định
Liều thông thường (Standard) *(40 – 45 mg/kg/ngày, q12h)**	7:1	Viêm tai ngoài Viêm hạch bạch huyết Nhiễm khuẩn răng miệng Áp xe quanh amidan, họng hoặc sau họng Nhiễm khuẩn ổ bụng Nhiễm khuẩn da, mô mềm
Liều cao (High) *(80 – 90 mg/kg/ngày, q12h)**	14:1 hoặc 16:1	Viêm tai giữa cấp Viêm xương chũm Viêm xoang Viêm phổi do hít sặc Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng Viêm mô tế bào hốc mắt và quanh hốc mắt
Liều tỷ lệ thấp (Low-Ratio) *(30 – 40 mg/kg/ngày, q8h)**	4:1	Hội chứng tăng sinh vi khuẩn ruột non (SIBO) Nhiễm khuẩn tiết niệu

**Liều theo Amoxicilin, khuyến cáo trên trẻ ≥ 3 tháng, chức năng thận bình thường*

Liều acid clavulanic được khuyến cáo < 10m/kg/ngày để hạn chế tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa[8]. Nghiên cứu cho thấy sử dụng amoxicilin phối hợp với acid clavulanic làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa (đặc biệt là tiêu chảy), phản ứng bất lợi trên gan và hệ tạo máu so với amoxicilin đơn độc[16].

3. Chế độ liều cao amoxicilin trong nhi khoa

Chế độ liều cao amoxicilin (90 mg/kg/ngày, q12h) được khuyến cáo lần đầu trong Hướng dẫn điều trị viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn (ABRS) của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (2012), do sự gia tăng tình trạng đề kháng của S. pneumoniae – một trong những căn nguyên gây bệnh phổ biến được phân lập[17].

Cơ chế đề kháng của *S. pneumoniae* dựa trên việc biến đổi các PBP như pbp1a, pbp2x, pbp2b gây giảm ái lực gắn với β-lactam. Điều này tạo ra tình trạng kháng thuốc ở các mức độ khác nhau, trong đó amoxicillin bị kháng ở mức độ trung gian, có thể khắc phục bằng cách tăng nồng độ kháng sinh điều trị[18].

Chế độ liều cao của amoxicilin/acid clavulanic mở rộng khả năng bao phủ lên các chủng vi khuẩn có MIC cao (giảm nhạy cảm kháng sinh hoặc đề kháng trung gian). Dữ liệu từ nghiên cứu trên người lớn cho thấy chế độ liều cao (2000mg amoxicilin/lần, q12h) cho

thấy khả năng đạt đích PK/PD đối với các chủng vi khuẩn có MIC penicillin và amoxicillin cao. Đối với các căn nguyên gây bệnh có MIC amoxicillin là 4mg/L, amoxicillin/acid clavulanic đạt được T/MIC trung bình là 49%, ngoài ra đối với các căn nguyên có MIC là 8mg/mL thì T/MIC trung bình đạt 35% [19].

Các khuyến cáo điều trị sử dụng chế độ liều cao amoxicilin được tổng hợp trong Bảng 3. Trong các trường hợp điều trị theo chế độ liều cao amoxicilin, cần ưu tiên lựa chọn các chế phẩm có tỷ lệ kết hợp 14:1 hoặc 16:1 để hạn chế phản ứng bất lợi do acid clavulanic.

Bảng 3. Khuyến cáo sử dụng amoxicilin liều cao

Chỉ định	Nguồn	Khuyến cáo
Viêm tai giữa cấp[20]	Hội Nhi khoa Việt Nam	***Kháng sinh đầu tay*** Amoxicilin (90 mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày) Hoặc Amoxicilin/acid clavulanate (90mg amoxicilin/kg/ngày, không quá 3g amoxicillin/ngày và 10mg acid clavulanic/kg/ngày)
Viêm tai giữa cấp [21]	AAP	***Điều trị khởi đầu (khuyến cáo ưu tiên)*** Amoxicilin (80 – 90 mg/kg/ngày, q12h) Hoặc Amoxicilin/acid clavulanate (90mg amoxicilin/kg/ngày, q12h) ***Điều trị sau 48-72 giờ hoặc thất bại với điều trị khởi đầu (khuyến cáo ưu tiên)*** Amoxicilin/acid clavulanate (90mg amoxicilin/kg/ngày, q12h)
Viêm mũi xoang cấp[17]	IDSA	***Điều trị khởi đầu*** 90 mg amoxicilin/kg/ngày, q12h *Khuyến cáo cho trẻ em ở vùng có tỷ lệ căn nguyên do S. pneumoniae ≥ 10%, nhiễm khuẩn nặng, sốt ≥ 39 độ C, trẻ < 2 tuổi, đã nhập viện trước đó, tiền sử dùng kháng sinh trong vòng 30 ngày trước đó, người bệnh suy giảm miễn dịch.*
Viêm phổi cộng đồng (điều trị ngoại trú)[22]	UptoDate	**Điều trị ưu tiên các trường hợp do vi khuẩn điển hình** 90 mg amoxicilin/kg/ngày, q8-12h *Khuyến cáo cho trẻ ≥ 6 tháng tuổi, áp dụng cho cả trẻ có phản ứng dị ứng nhẹ với penicillin và không có dấu hiệu của phản ứng qua trung gian IgE*

AAP: Hiệp hội Nhi khoa Hoa Kỳ (American Academy of Pediatrics)
IDSA: Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ

Tài liệu tham khảo:

1. Martin J. Blaser, Jeffrey I. Cohen, Holland SM. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Elsevier, Inc; 2025.
2. Jackson MA, Schutze GE, Committee On Infectious D. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics. Nov 2016;138(5)doi:10.1542/peds.2016-2706
3. Brunton LL, Knollmann BrC. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 14th ed. McGraw Hill; 2023.
4. Choi SH, Kim EY, Kim YJ. Systemic use of fluoroquinolone in children. Korean J Pediatr. May 2013;56(5):196-201. doi:10.3345/kjp.2013.56.5.196
5. Bradley JS. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2025.
6. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. J Clin Pharmacol. Sep 2016;56(9):1060-75. doi:10.1002/jcph.715
7. tế BY. Dược thư Quốc gia Việt Nam 3. vol Tập II. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2022.
8. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Moller N, Muller AE, Paccaud JP, Mouton JW. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. Clin Microbiol Infect. Jul 2020;26(7):871-879. doi:10.1016/j.cmi.2019.11.028
9. UptoDate. Amoxicillin and clavunate: Pediatric drug information. 2026;
10. Tattevin P, Solomon T, Brouwer MC. Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials. Intensive Care Med. Jan 2019;45(1):93-96. doi:10.1007/s00134-018-5270-1
11. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. Drugs. Nov 1981;22(5):337-62. doi:10.2165/00003495-198122050-00001
12. Benninger MS. Amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets: a new antimicrobial for the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia. Expert Opin Pharmacother. Oct 2003;4(10):1839-46. doi:10.1517/14656566.4.10.1839
13. Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Rev Clin Pharmacol. Jul 2016;9(7):961-79. doi:10.1586/17512433.2016.1172209
14. Weber DJ, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Amoxicillin and Potassium Clavulanate: An Antibiotic Combination Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Antimicrobial

Spectrum, Clinical Efficacy and Adverse Effects. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1984;4(3):122-133. doi:https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1984.tb03333.x
15. Puckett L. Guide to Amoxicillin-clavulanate (Augmentin) Dosing. Stanford Medicine Children's Health. 2025;
16. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. J Antimicrob Chemother. Jul 2007;60(1):121-6. doi:10.1093/jac/dkm111
17. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. Clinical Infectious Diseases. 2012;54(8):e72-e112. doi:10.1093/cid/cis370
18. Bennett JE, Dolin, R., & Blaser, M. J. Principles and practice of infectious diseases (9th edition). Elsevier. 2020;
19. White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother. Jan 2004;53 Suppl 1:i3-20. doi:10.1093/jac/dkh050
20. Hội Nhi khoa Việt Nam. Hướng dẫn thực hành lâm sàng chẩn đoán, điều trị và dự phòng viêm tai giữa cấp ở trẻ em. 2024.
21. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. Mar 2013;131(3):e964-99. doi:10.1542/peds.2012-3488
22. UptoDate. Community-acquired pneumonia in children: Outpatient treatment. 2026;

Người soạn	**Khoa Dược**	**Lãnh đạo bệnh viện**
(Ký và ghi rõ họ tên)	*(Ký và ghi rõ họ tên)*	*(Ký và ghi rõ họ tên)*
Bùi Thị Tú Uyên		**Từ Thị Mai Linh**