

CÁC PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA KHÁNG SINH THƯỜNG DÙNG TRONG CẤP CỨU, HỒI SỨC VÀ CHỐNG ĐỘC

BS. Nguyễn Mạnh Chiến
TT Chống độc, BV Bạch Mai

- ADR là tác dụng không mong muốn của thuốc dùng ở liều bình thường
- Miguel A và cs tổng hợp 4139 NC cho thấy tỷ lệ mắc ADR ở BN nhập viện là 17% ¹
- Steel K và cs cho rằng tỉ lệ mắc ADR có thể lên tới 36% ²
- NC của Rothschild JM và cs trên BN ICU cho thấy tỷ lệ mắc ADR là 20,2%
- 75% BN nằm ICU dài hạn, hầu hết được dùng thuốc kháng sinh ³
- ADR là một trong những nguyên nhân gây TV hàng đầu ở BN nhập viện.
- Mỗi ADR có thể tốn 6000 – 9000 USD và tăng thời gian nằm viện thêm trung bình là 8,8 ngày.

-
1. Miguel A et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012
 2. Steel K et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med.* 1981
 3. Ravi A et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *bioRxiv.* 2019

NỘI DUNG

1

Phân loại ADR

2

ADR của kháng sinh lên các hệ cơ quan

3

Một số biện pháp giảm ADR

CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI ADR

Câu hỏi	Đúng	Không
Báo cáo trước đây về phản ứng này?	1	0
Thời điểm ADR xuất hiện sau khi dùng thuốc?	2	-1
ADR có cải thiện sau khi ngừng thuốc hoặc sau khi dùng thuốc đối kháng không?	1	0
ADR có xuất hiện trở lại khi dùng lại thuốc không?	2	-1
Có nguyên nhân nào khác (ngoài thuốc) có thể tự gây ra phản ứng không?	-1	2
Phản ứng có xuất hiện trở lại khi dùng giả dược không?	-1	1
Thuốc có được phát hiện trong máu (hoặc các chất lỏng khác) ở nồng độ độc hại không?	1	0
Phản ứng nặng hơn khi tăng liều hay ít nghiêm trọng hơn khi giảm liều?	1	0
BN có phản ứng tương tự với các loại thuốc tương tự trong lần tiếp xúc trước đó không?	1	0
ADR có được xác nhận bằng bằng chứng khách quan nào không?	1	0

Thang xác suất phản ứng có hại của thuốc Naranjo:

- Nếu không xác định được câu trả lời, điểm 0 sẽ được ấn định.
- Từ tổng số điểm, mối quan hệ nhân quả giữa thuốc - ADR có thể được phân loại thành: xác định (≥ 9), có thể xảy ra (5–8), có thể (1–4) và nghi ngờ (< 0)

Phân loại theo mức độ

Mức độ	Đặc điểm	Ví dụ	
Nhẹ	Không cần xử trí hoặc dùng thuốc giải độc; Không kéo dài thời gian nằm viện	Kháng histamin Opioid	Gây buồn ngủ Táo bón
Trung bình	Cần thay đổi điều trị hiện thời (điều chỉnh liều, thêm thuốc), nhưng không cần ngừng thuốc; Có thể kéo dài thời gian nằm viện, hoặc điều trị đặc hiệu	Thuốc tránh thai NSAID	Thuyên tắc tĩnh mạch Tăng huyết áp và phù
Nặng	ADR có thể đe dọa tính mạng và cần ngừng thuốc, kèm điều trị đặc hiệu.	Thuốc ƯCMC Phenothiazin	Phù mạch Bất thường nhịp tim
Tử vong	ADR trực tiếp hoặc gián tiếp làm BN tử vong	Paracetamol Thuốc chống đông	Hoại tử gan Xuất huyết

Phân loại theo thời gian khởi phát

- Cấp: 0-60 phút (chiếm 4,3%).
- Bán cấp: 1- 24 giờ (86,5%).
- Muộn: 1 ngày – nhiều tuần (3,5%).

Phân loại theo tần suất

Rất thường gặp	$\geq 1/10$
Thường gặp	$< 1/10$ nhưng $\geq 1/100$
Ít gặp	$< 1/100$ nhưng $\geq 1/1000$
Hiếm gặp	$< 1/1000$ nhưng $\geq 1/10\ 000$
Rất hiếm gặp	$< 1/10\ 000$

Phân loại theo tác dụng dược lý

- **Loại A (augmented – Quá mức)**

- Là những đáp ứng bình thường và gia tăng phản ứng không mong muốn với thuốc, chiếm ~ 75% các ADR

Ví dụ: digoxin làm chậm nhịp tim phụ thuộc liều

- Các phản ứng loại A bao gồm:

- + ***Đáp ứng dược lý tăng thêm quá mức tại vị trí tác dụng***

VD: tác dụng hạ đường huyết quá mức của sulfonylurea

- + ***Tác dụng dược lý mong muốn xảy ra tại một vị trí tác động khác***

VD: Đau đầu do giãn mạch não khi dùng nitroglycerin

- + ***Tác dụng dược lý thứ phát***

VD: tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng do phenothiazin

- Các phản ứng này thường phụ thuộc liều, dự đoán được, thường phát hiện được trước khi ra thị trường.

- **Loại B (bizzare – Lạ thường)**

- Các phản ứng loại B không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết của thuốc, thường do cơ chế miễn dịch hoặc di truyền.
- Phản ứng loại B thường không liên quan đến liều, có thể xảy ra ở liều rất thấp.
- Mặc dù hiếm, nhưng khi xảy ra thường đột ngột, gây bệnh nặng hoặc tử vong.

VD: sốc phản vệ với penicilin

- Các phản ứng loại B thường dẫn đến việc thuốc bị ngừng sử dụng hoặc rút khỏi thị trường.

- **Ngoài ra còn loại C (chronic – mạn tính), loại D (delayed – chậm), và loại E (end of use – ngừng sử dụng)**

ADR HỆ CƠ QUAN

- Những BN bị bệnh nặng có nguy cơ mắc ADR do KS đặc biệt cao:
 - Tính phức tạp của bệnh
 - Sử dụng nhiều loại thuốc có mức độ cảnh báo cao
 - Liều lượng thuốc và chế độ dùng thuốc phức tạp
 - Khả năng xảy ra sai sót liên quan đến sự xao nhãng của môi trường

ICU

ADR dị ứng/quá mẫn

Classification	Generic name	FAERS		MASE	
		N	EBGM	N	PRR
Analgesic	Meperidine	–	–	32	3.9
Antiarrhythmic	Adenosine	29	19.4	33	18
Antibiotic	Meropenem	–	–	34	3.1
	Ceftriaxone	20	1.3	33	3.1
	Vancomycin	109	6.8	162	4.7
Antifungal	Amphotericin B	58	7.0	66	4.9
Electrolytes	CaCl and KCl	34	26.6	8	1.7
	Ferric Na Gluc	55	37.6	–	–
	Iron dextran	68	48.1	66	48.9
	Iron sucrose	57	27.0	–	–
Immunomodulator	Ig	314	17.4	68	9
	Rho-Ig	32	13.3	–	–
Mucolytic	Acetylcysteine	16	5.0	25	2.8

ADR da liễu

Analgesics: acetaminophen

Antiepileptics: carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, zonisamide

Antimicrobials: amoxicillin, ampicillin/sulbactam, amphotericin B, azithromycin, cefdinir, cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefuroxime, cephalexin, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, erythromycin, fluconazole, meropenem, piperacillin/tazobactam, rifampin, sulfamethoxazole, trimethoprim, vancomycin

Barbiturates: phenobarbital

Diuretics: furosemide, torsemide

Mucolytics: acetylcysteine

Proton pump inhibitors: pantoprazole

Vitamins: phytonadione

- HC SJ và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)
 - Đặc trưng bởi các tổn thương da và màng nhầy, đôi khi có hoại tử
 - Biểu bì và màng nhầy bị bong ra và chiếm hơn 30% diện tích bề mặt cơ thể thì có liên quan đến TEN

ADR Huyết học

- Giảm tiểu cầu do thuốc
 - Giảm TC xảy ra ở ~ 44% BN nặng
 - Từ 10% đến 25% do thuốc
 - DITP thường xảy ra sau 1–2 tuần
- Tăng tiểu cầu hiếm gặp hơn
- Tan máu hay gặp do Penicillin, Cephalosporins
- Giảm bạch cầu ít gặp

Beta-lactamases	Amoxicillin	1	5	+
	Ampicillin	5	2	+
	Penicillin	6	1	
	Piperacillin/tazobactam	14	1	+
Carbapenems	Imipenem	4	2	
	Meropenem	11	2	
Cephalosporins	Cefazolin	1	5	+
	(Cefepime)	(1)	(2)	+
	Ceftriaxone	6	2	+
	Cefuroxime	1	3	
Dihydrofolate reductase inhibitor/sulfonamide	Trimethoprim/sulfamethoxazole	65	1	+/+
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	6	1	+
	Levofloxacin	2	2	+
	Moxifloxacin	2	2	
Glycopeptide	Vancomycin	27	1	+
Lincosamide	(Clindamycin)	(1)	(3)	+

ADR Tim mạch

ICU drugs associated with QTc prolongation as listed by Arizona Center for Education and Research (AZCERT)

Antimicrobials

Azithromycin		X
Bedaquiline	X	
Chloroquine		X
Ciprofloxacin		X
Clarithromycin		X
Erythromycin		X
Fluconazole		X
Gemifloxacin	X	
Iloperidone	X	
Itraconazole		X
Ketoconazole		X
Levofloxacin		X
Metronidazole		X
Moxifloxacin		X
Norfloxacin	X	

Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions

Giulia Bonaldo ¹, Luisa Anna Andriani ¹, Ottavio D'Annibali ¹, Domenico Motola ¹, Alberto Vaccheri ¹

Affiliations + expand

PMID: 31423694 DOI: [10.1002/pds.4873](https://doi.org/10.1002/pds.4873)

Abstract

Introduction: The cardiovascular safety profile of macrolides and fluoroquinolones has been widely discussed. The aim of the present study is to provide the contribution of real-world data onto the ongoing discussion about cardiovascular toxicity of both macrolides and fluoroquinolones.

Methods: Reports of adverse drug reactions (ADRs) were retrieved from VigiBase. Macrolides and fluoroquinolones were compared with amoxicillin by using the reporting odds ratio (ROR) as a measure of disproportionality. Macrolides were then compared with fluoroquinolones.

Results: Overall, 6810 reports of ADRs were retrieved: 62% of them were serious and 35% concerned female. Macrolides were more frequently associated with "atrial fibrillation" (ROR = 1.26, CI 1.02-1.57) and "ventricular fibrillation" ROR = 2.60, CI 1.92-3.54) than fluoroquinolones. Antimicrobials more frequently reported for "cardiac disorder" were azithromycin (375 reports) and clarithromycin (302) for macrolides and levofloxacin (470) and moxifloxacin (391) for fluoroquinolones.

ADR phổi

- Viêm phổi tăng BC ái toan (EP)
- Bệnh phổi kẽ
- Viêm phổi cấp, bán cấp
- Viêm màng phổi cấp
- Hay gặp: Daptomycin, Penicillin, Nitrofurantoin, Ethambuton

ICU drug-induced respiratory disease. Drugs from www.pneumotox.com were included if ≥50 cases reported for drug-disease pattern. Pneumotox was referenced on May 17, 2015

Dopamine agonists		Fibrothorax	
Ethanol			ARDS
Excipients (vehicle)			PAH
Hemotherapy (blood or platelet transfusion)			NCPE, ARDS, TRALI, TACO
Heroin (inhaled, insufflated, snorted)	Bronchospasm		
Heroin (injected)	Bronchospasm	PTX	NCPE, flash pulmonary edema
Hydrochlorothiazide			NCPE
Latex	Bronchospasm		
Minocycline		EP	
Nitrofurantoin		Acute pneumonitis/ILD, subacute pneumonitis/ILD, PF	Acute pleuritis
NSAIDS	Bronchospasm	EP	
Salicylate	Bronchospasm		NCPE

ADR tiêu hóa

- Tổn thương gan

Clinical phenotype	Latency	Bilirubin (mg/dL)	R	Drugs
Acute hepatic necrosis	<2 weeks	<10	>5	Acetaminophen, amiodarone, aspirin, cocaine, methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy), niacin
Acute hepatitis	2-24 weeks	>2.5	>5	Disulfiram, isoniazid (INH), nitrofurantoin, sulfonamides
Cholestatic hepatitis	2-12 weeks	>2.5	<2	Ceftriaxone, clavulanate, fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), macrolides, penicillins, rifampin, sulfonamides, sulfonylureas
Mixed hepatitis	4-24 weeks	>2.5	2-5	Aromatic antipsychotics (e.g., carbamazepine, phenytoin), lamotrigine, NSAIDs, sulfonamides

- Cơ chế của DILI bao gồm sự hình thành các chất chuyển hóa độc hại
- Rối loạn chức năng ty thể
- Biến đổi chất trung gian dị ứng
- Thay đổi cân bằng nội môi axit mật
- VGTM Nitrofurantoin có liên quan KT ANA và cơ trơn.
- DILI liên kết: Amoxicillin–clavulanate được liên kết với các alen HLA A*02:01, DRB1*15:01-DQB1*06:02

ADR tiêu hóa

- VTC do thuốc (DIAP) xảy ra ở dưới 5% BN bị VTC
- Các cơ chế của DIAP:
 - Co thắt ống tụy
 - Tác dụng gây độc tế bào và chuyển hóa
 - Tích tụ chất chuyển hóa độc hại hoặc phản ứng trung gian và/hoặc phản ứng quá mẫn

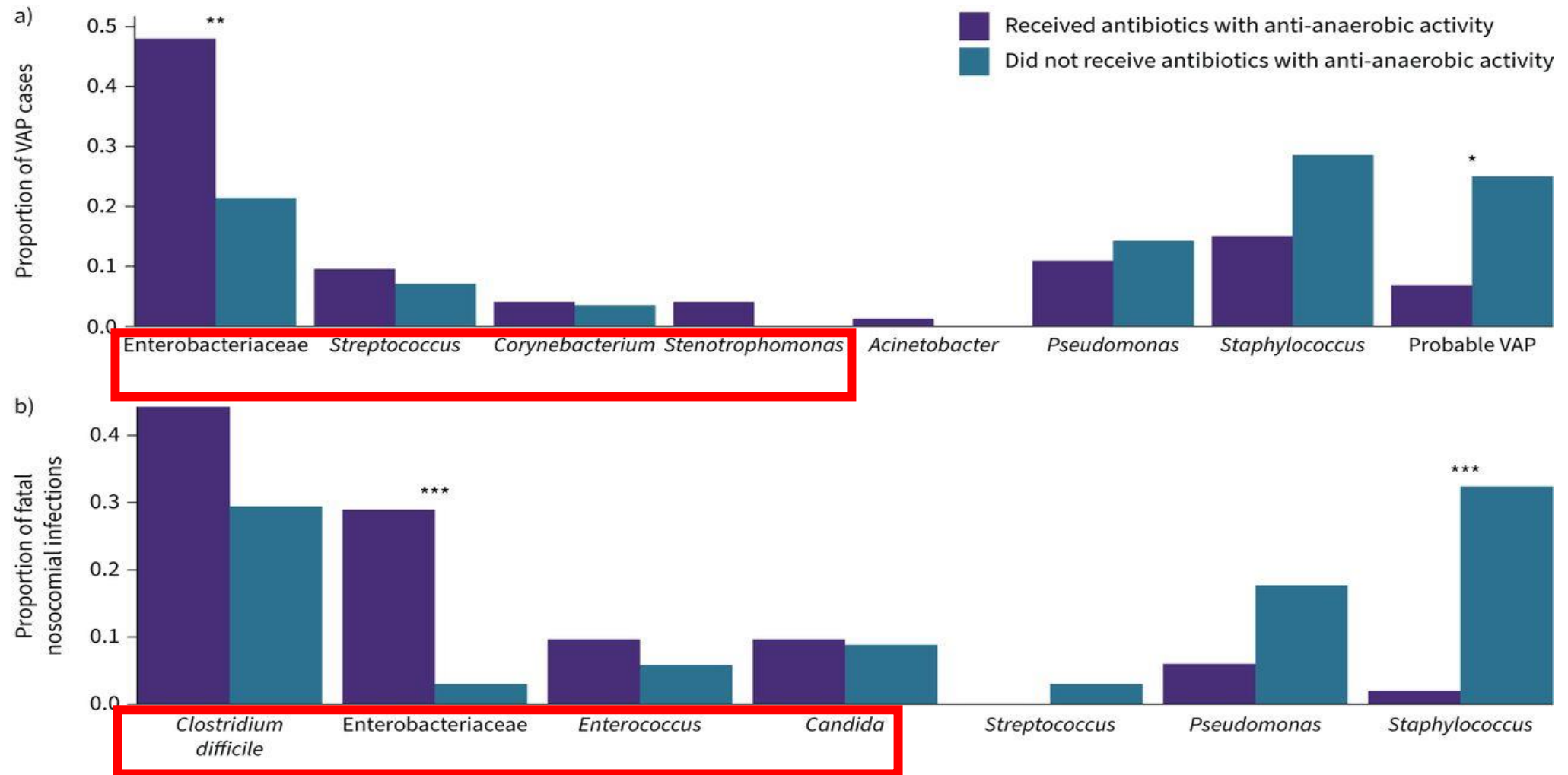
Drug-induced pancreatitis. Drugs are grouped by drug class and listed when stronger causality has been documented

Class	Drug(s)
ACEI/ARBs	Enalapril and losartan
Antiarrhythmics	Amiodarone
Antiepileptics	Divalproate
Antimicrobials	Dapsone, metronidazole, sulfamethoxazole/tazobactam, and tetracycline
Cannabis	
Diuretics	Furosemide
Ethanol	
Glucagon-like peptide-1 (GLP1) receptor agonists	Exenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide
Proton pump inhibitors	Omeprazole
Statins	Pravastatin and simvastatin

ADR tiêu hóa

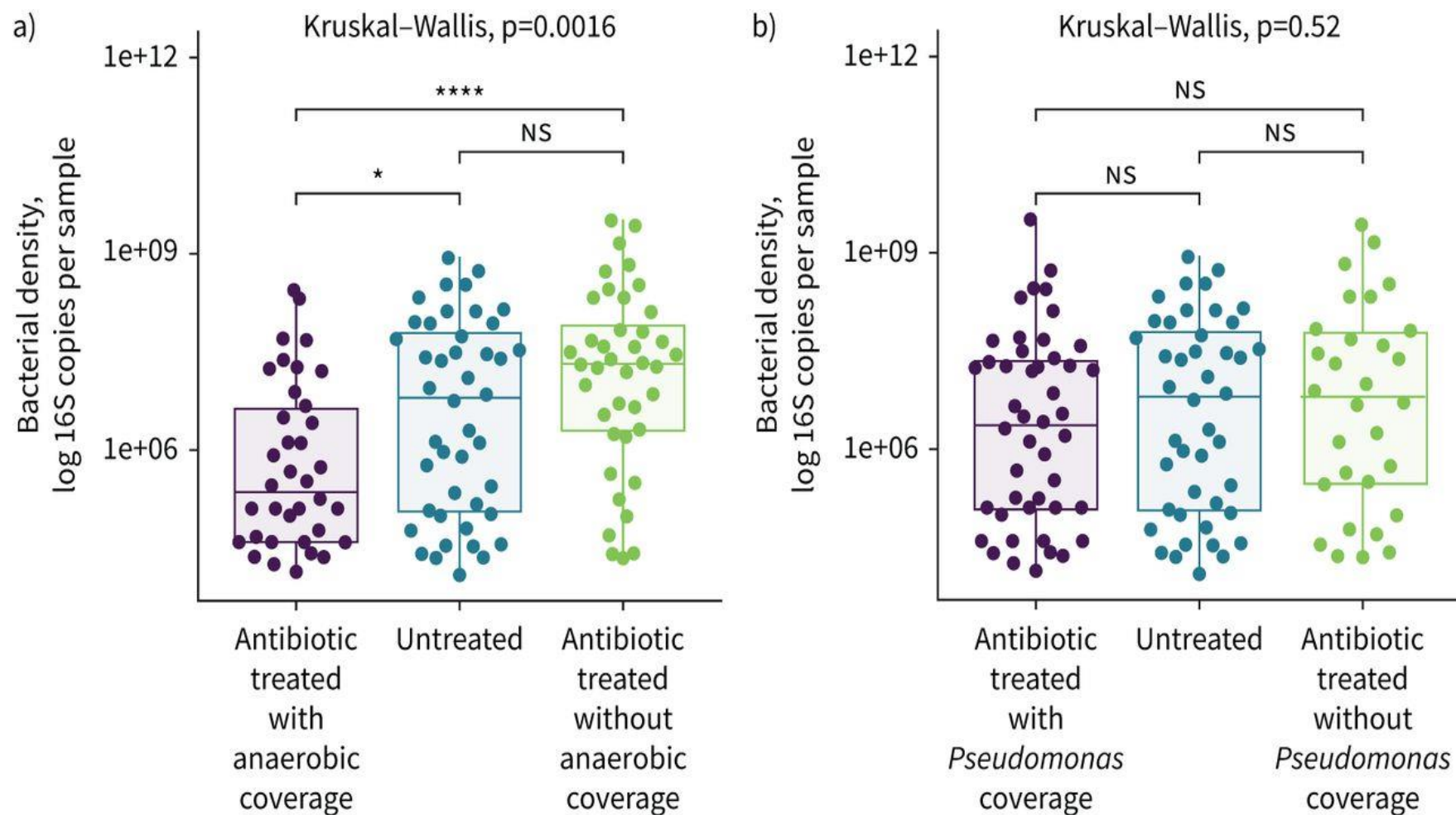
- 29% trong số 743 BN điều trị KS nội trú bị tiêu chảy khi nhập viện và 4 BN được xác nhận nhiễm trùng *Clostridium difficile* (CDI) (Elseviers MM)
- Tỷ lệ mắc CDI ở ICU được báo cáo là 25% (Wang X)
- BN mắc CDI có thời gian nằm viện dài hơn là 2,2 ngày ICU, 4,5 ngày nằm viện (Kenneally C)

Ảnh hưởng của kháng sinh kỵ khí lên vi khuẩn liên quan đường ruột (n = 26417)



Rishi Chanderraj. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. European Respiratory Journal 2023

Ảnh hưởng của kháng sinh kỵ khí lên mật độ vi khuẩn đường ruột



Rishi Chanderraj. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. European Respiratory Journal 2023

ADR thận

- KS là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy thận do thuốc;
 - Aminoglycoside là nguyên nhân phổ biến nhất gây hoại tử ống thận cấp tính (ATN)
 - Penicillin và sulfonamid thường liên quan nhiều hơn đến viêm thận kẽ cấp tính (AIN).
 - Cephalosporin có thể liên quan đến hội chứng đa thận
- Xem xét độc tính trên thận do thuốc gây ra
 - Liều lượng
 - Thời gian, thời gian tiếp xúc, sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận
 - Các yếu tố nguy cơ của từng BN

Nephrotoxicity associated with ICU drugs

Clinical syndrome	Drug
Acute renal failure	
Prerenal/hemodynamic	Contrast, amphotericin B, ACEI, NSAIDs
Intrarenal	
ATN	Acetaminophen, aminoglycosides, amphotericin B, cephalosporins, cocaine
AIN	Penicillins, cephalosporins, cocaine, sulfonamides, NSAIDs
Postrenal/obstructive	Acyclovir, analgesic abuse
Nephrotic syndrome	NSAIDs
Chronic renal failure	Lithium, analgesic abuse

ADR thần kinh

Thuốc hoặc lớp học	Cơ chế	Khởi phát	Dấu hiệu/triệu chứng
Penicillin và cephalosporin	Ức chế GABA liên kết với thụ thể GABA-A, chặn kênh clorua GABA-A	12-72 giờ	Lấn lộn, rối loạn vận ngôn/mất ngôn ngữ, kích động, thờ ơ/hôn mê, rung giật cơ, co giật và/hoặc NCSE
Carbapenem	Ái lực với phức hợp thụ thể GABA-A	3-7 ngày	Động kinh khu trú và toàn thể
Fluoroquinolone	Ức chế GABA liên kết với thụ thể GABA-A, chất chủ vận NMDA	1-4 ngày	giật cơ toàn thân kéo dài, thuốc bổ-co giật ngắn
Isoniazid	Ức chế pyridoxine kinase	30 phút-2 giờ	Các cơn co cứng-co giật toàn thể tái diễn
Metronidazol	Tăng chất chuyển hóa hydroxy và axit 1-acetic	5-7 ngày	Động kinh, bệnh thần kinh ngoại biên

BIỆN PHÁP GIẢM ADR

Một số biện pháp chung

- Hạn chế số thuốc dùng, chỉ kê đơn những thuốc thực sự cần thiết.
- Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân, xem xét kỹ có tương tác thuốc hay không.
- Nắm vững thông tin về bệnh nhân, đặc biệt là các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao (trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, bệnh lý gan thận, tiền sử dị ứng...).
- Chỉ dẫn rõ ràng cho BN hiểu về bệnh tật và cách sử dụng thuốc cho đúng, cách nhận biết sớm các triệu chứng của ADR.
- Theo dõi sát BN, phát hiện sớm các biểu hiện của ADR và có những xử trí kịp thời.
- Thông tin trở lại các trường hợp đã gặp ADR ở lâm sàng để các thầy thuốc có những chú ý khi sử dụng thuốc.

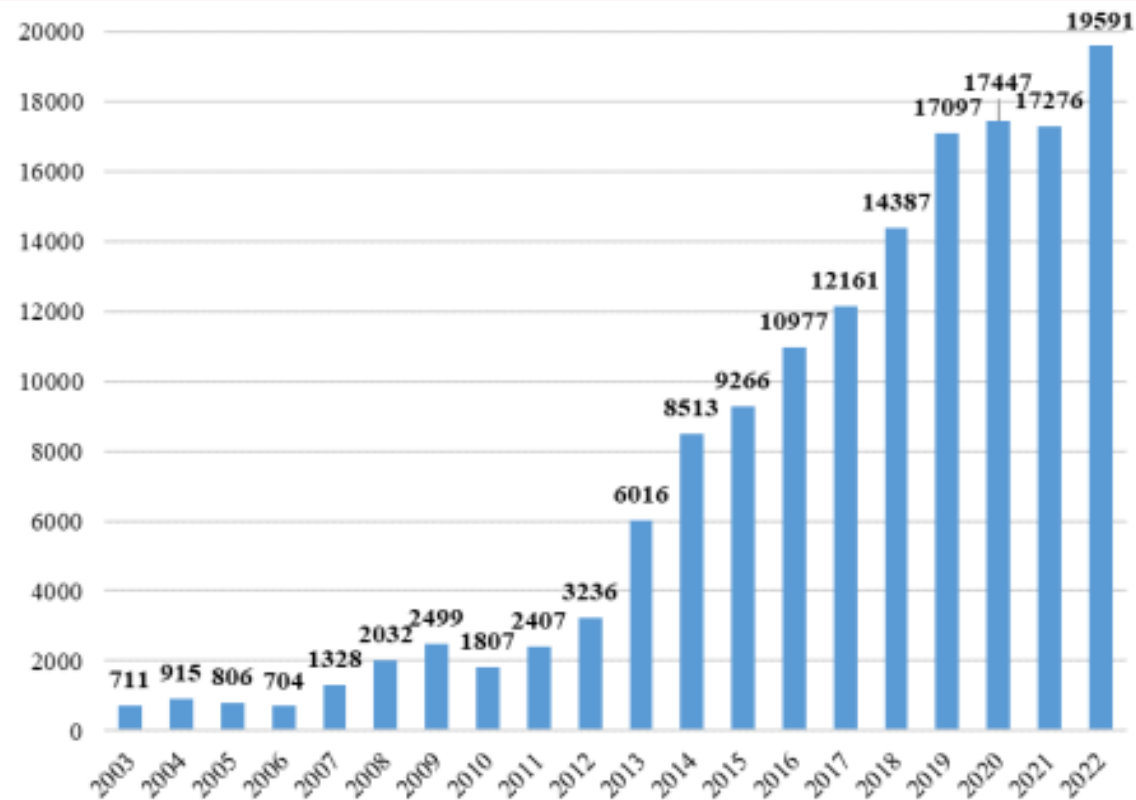
TƯƠNG TÁC THUỐC

- Có rất nhiều tương tác thuốc bất lợi, đặc biệt trong bối cảnh ICU
- Vai trò quan trọng của Dược sỹ và các Bs CK Chống độc hiểu về dược lý và dược động học
- Tích hợp AI trong công tác khám chữa bệnh

The screenshot shows a web-based interface for a drug interaction check. The browser address bar displays a URL: `http://192.168.200.87:9000/InteractionCheck/InteractionCheckConfirmation?sessionId=65a7fb95-8bdd-4bde-af00-0f0a254da1ea`. The main content area is a white box with a light blue border. At the top, it states "Chống chỉ định: **clarithromycin - simvastatin**". Below this, it lists the drugs: "Klacid MR 500mg (Clarithromycin 500mg) - Nasrix 20mg/10mg (Ezetimibe 10mg, Simvastatin 20mg)". The "Hậu quả" (Consequence) section describes the risk: "Tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp (đau cơ, mỏi cơ, yếu cơ), suy thận cấp do tắc nghẽn." The "Xử trí" (Management) section advises: "CHỐNG CHỈ ĐỊNH phối hợp. Thay thế simvastatin bằng fluvastatin, rosuvastatin hoặc thay thế clarithromycin bằng azithromycin." At the bottom of the white box are two buttons: a blue one labeled "Đồng ý khuyến cáo" (Agree with recommendation) and a red one labeled "Không đồng ý khuyến cáo" (Disagree with recommendation). Below the white box is a grey button labeled "Xác nhận" (Confirm). The background shows a blurred medical form with fields for patient information and vital signs.

BÁO CÁO ADR

Số lượng báo cáo ADR



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR hàng năm trong giai đoạn 2003 - 2022

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Số: 860/QĐ-BM

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

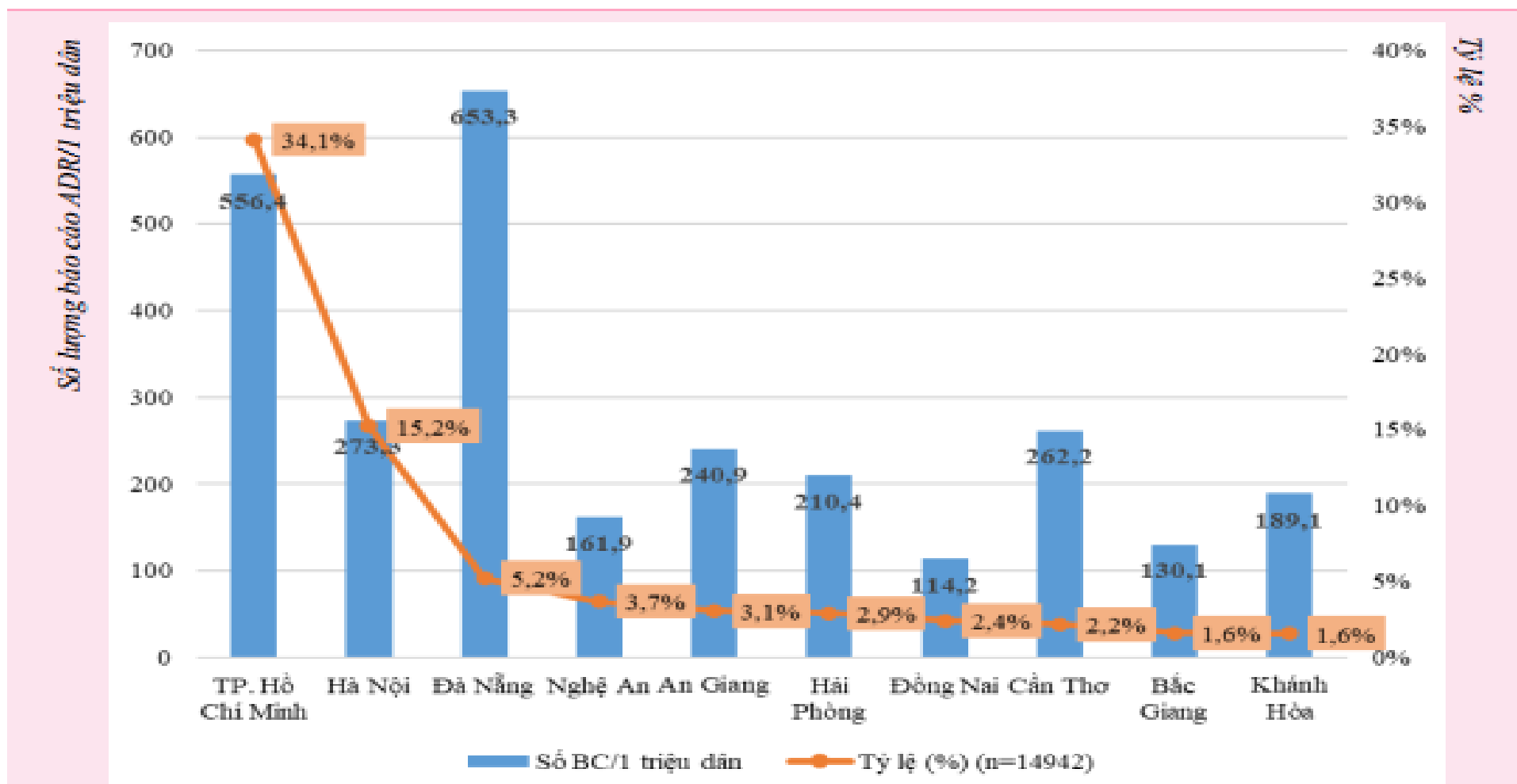
Hà Nội, ngày 22 tháng 3 năm 2023

QUYẾT ĐỊNH

Về việc thành lập Mạng lưới Giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR)
của Bệnh viện

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

BÁO CÁO ADR



BÁO CÁO ADR

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/Thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=149 42
1	Bệnh viện Bình Dân	TP. Hồ Chí Minh	404	2,7
2	Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	313	2,1
3	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	Hà Nội	312	2,1
4	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	310	2,1
5	Bệnh viện Thống Nhất	TP. Hồ Chí Minh	292	2,0
6	Bệnh viện Nhân Dân Gia Định	TP. Hồ Chí Minh	279	1,9
7	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	246	1,6
8	Bệnh viện Đa khoa Khu vực Thủ Đức	TP. Hồ Chí Minh	240	1,6
9	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	236	1,6
10	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	233	1,6

BÁO CÁO ADR

Mã phân loại ATC	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=14 739)
J01D	Kháng sinh beta-lactam khác (bao gồm cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4, carbapenem)	4533	30,8
M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp	1256	8,5
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	1173	8,0
J01C	Kháng sinh họ beta-lactam, nhóm penicillin	1144	7,8
J04A	Thuốc điều trị lao	997	6,8
J01X	Kháng sinh nhóm khác (bao gồm kháng sinh nhóm glycopeptid, các polymyxin, dẫn chất 5 nitro-imidazol, ...)	930	6,3
V08A	Thuốc cản quang chứa iod	611	4,1
L01X	Thuốc điều trị ung thư khác	523	3,5
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác	428	2,9
N05A	Thuốc chống loạn thần	324	2,2

Kết luận

- Trong môi trường ICU, ADR của kháng sinh là thường gặp
- ADR của kháng sinh gây nhiều tác dụng bất lợi lên các cơ quan khác nhau
- ADR của kháng sinh làm tăng gánh nặng lên chi phí cũng cũng như tình trạng bệnh tật và số ngày điều trị của BN
- Luôn luôn phải chú ý đến ADR của thuốc, kháng sinh và xử trí, báo cáo kịp thời.

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN!