SỞ Y TẾ TP HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN BÌNH DÂN

THÔNG TIN THUỐC

BẢN TIN SỐ 01/2022

Lưu hành nội bộ

MỤC LỤC

KHỞI TRỊ VÀ CHỈNH LIỀU INSULIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 2

ĐIỀU TRỊ CƠN BÃO GIÁP 7

HƯỚNG DẪN GIẢM KÊ ĐƠN THUỐC PPI THEO ADA 2022 17

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG: CẬP NHẬT IDSA 2022 19

PHỤ LỤC 1. TRƯỜNG HỢP, ĐIỀU KIỆN VÀ THỜI GIAN DÙNG PPI 29

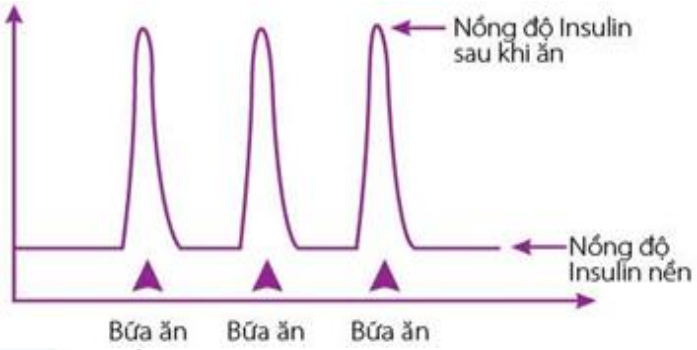
PHỤ LỤC 2. YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA 30

PHỤ LỤC 3. LIỀU KHÁNG SINH ĐỀ NGHỊ TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN ĐA KHÁNG 31

KHỞI TRỊ VÀ CHỈNH LIỀU INSULIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

DS. Nguyễn Hoài Phương

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến, gây nên nhiều biến chứng nguy hiểm như: bệnh tim mạch, mù lòa, suy thận, và cắt cụt chi. Ra đời vào năm 1922, insulin đã tạo nên một bước tiến mới trong phác đồ điều trị ĐTĐ. Ở người không bị ĐTĐ, insulin được tiết ra liên tục với số lượng phù hợp với lượng thức ăn đưa vào và nhu cầu của cơ thể.



Hình 1. Nồng độ insulin ở người không bị đái tháo đường

CHỈ ĐỊNH INSULIN

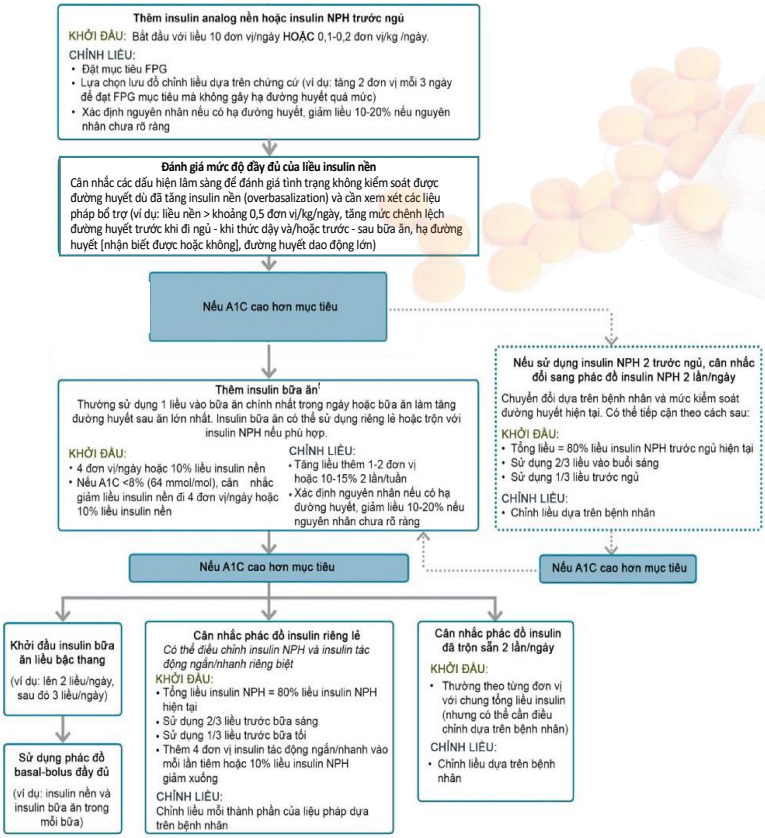
Cân nhắc điều trị insulin trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 khi:

- Đã điều trị bằng thuốc uống (bao gồm can thiệp kiểm soát cân nặng và hoạt động thể lực) nhưng không đáp ứng được mục tiêu HbA1c cần đạt được.
- Bệnh nhân có bằng chứng hội chứng chuyển hóa hoặc đang có triệu chứng tăng đường huyết, khi HbA1c > 10% hoặc đường huyết ≥ 300mg/dL.

LIỀU DÙNG INSULIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Theo hướng dẫn điều trị đái tháo đường năm 2022 của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA), việc lựa chọn các phác đồ insulin cần dựa trên bệnh nhân cụ thể, bao gồm cả chi phí điều trị và mức đường huyết lúc đói (FPG)

mục tiêu (xem hình 2). Bên cạnh đó, cân nhắc chuyển từ insulin NPH buổi tối sang một insulin analog nền nếu bệnh nhân xuất hiện hạ đường huyết quá mức và/ hoặc thường xuyên quên sử dụng insulin NPH vào buổi tối và có thể được kiểm soát tốt hơn với liều insulin nền kéo dài vào buổi sáng. Ngoài ra, nếu thêm insulin bữa ăn vào insulin NPH, cân nhắc khởi động với phác đồ insulin riêng lẻ hoặc insulin trộn sẵn để giảm số lần tiêm.



Hình 2. Hướng dẫn khởi trị và chỉnh liều insulin

Trường hợp bệnh nhân đang cần chăm sóc đặc biệt phải sử dụng insulin truyền tĩnh mạch, tác giả Michell M có đưa ra nghiên cứu chứng minh tính an toàn và hiệu quả của phác đồ insulin tiêm truyền để đạt được đường huyết (ĐH) mục tiêu 140-180 mg/dL như sau:

❖ Liều khởi đầu:

MỨC ĐƯỜNG HUYẾT BAN ĐẦU	LIỀU INSULIN KHỞI ĐẦU
181-299 mg/dL	- Chia đường huyết cho 100, làm tròn đến 0,5 đơn vị để có tốc độ truyền insulin bằng UI/giờ - Không dùng liều nạp
≥ 300 mg/dL	- Chia đường huyết cho 100, làm tròn đến 0,5 đơn vị để có tốc độ truyền insulin bằng UI/giờ - Liều nạp: chia đường huyết cho 100, làm tròn đến 1 đơn vị cho liều nạp, tối đa 14UI

❖ Liều duy trì:

MỨC ĐƯỜNG HUYẾT	LIỀU INSULIN DUY TRÌ
≤ 49 mg/dL	- Duy trì insulin truyền tĩnh mạch, truyền 25g dung dịch Dextrose 50% - Kiểm tra lại đường huyết (ĐH) mỗi 15 phút, nếu ĐH < 70 mg/dL, truyền thêm 25g dung dịch Dextrose 50% - Khi ĐH ≥ 100 mg/dL, kiểm tra lại ĐH sau 1 giờ. Nếu ĐH ≥ 100 mg/dL, tiếp tục truyền insulin với tốc độ bằng 50% liều trước đó, theo dõi ĐH mỗi 1 giờ
50-69 mg/dL	- Duy trì insulin truyền tĩnh mạch, truyền 12,5g dung dịch Dextrose 50% - Kiểm tra lại ĐH mỗi 15 phút, nếu ĐH < 70 mg/dL, truyền 12,5g dung dịch Dextrose 50% - Khi ĐH ≥ 100 mg/dL, kiểm tra lại ĐH sau 1 giờ. Nếu ĐH ≥ 100 mg/dL, tiếp tục truyền insulin với tốc độ bằng 75% liều trước đó, theo dõi ĐH mỗi 1 giờ
70-99 mg/dL	- Duy trì insulin truyền tĩnh mạch - Kiểm tra lại ĐH mỗi 30 phút, nếu ĐH < 70 mg/dL, truyền 12,5g dung dịch Dextrose 50% - Nếu ĐH ≥ 100 mg/dL, tiếp tục truyền insulin với tốc độ bằng 75% liều trước đó, theo dõi ĐH mỗi 1 giờ

MỨC ĐƯỜNG HUYẾT	LIỀU INSULIN DUY TRÌ
≥ 100 mg/dL	Xác định tốc độ insulin truyền mỗi giờ dựa theo mức ĐH đo được theo hướng dẫn của bảng 1 và bảng 2

Lưu ý: nếu bệnh nhân đang theo dõi đường huyết mỗi 2 giờ, tính tốc độ thay đổi mỗi giờ bằng cách chia đôi giá trị.

Bảng 1. Điều chỉnh tốc độ truyền insulin khi có đường huyết ≥ 100 mg/dL

ĐH 100-139 MG/DL	ĐH 140-179 MG/DL	ĐH 180-249 MG/DL	ĐH ≥ 250 MG/DL	HƯỚNG DẪN
		ĐH ↑ ≥ 40 mg/dL/giờ	ĐH ↑	↑ tốc độ truyền "2Δ"
	ĐH ↑ ≥ 21 mg/dL/giờ	ĐH ↑ 1-40 mg/dL/giờ hoặc ĐH không đổi	ĐH không đổi hoặc ĐH ↓ 1-40 mg/dL/giờ	↑ tốc độ truyền "Δ"
ĐH ↑	ĐH ↑ 1-20 mg/dL/giờ hoặc ĐH không đổi hoặc ĐH ↓ 1-20 mg/dL/giờ	ĐH ↓ 1-40 mg/dL/giờ	ĐH ↓ 41-80 mg/dL/giờ	Không thay đổi tốc độ truyền
ĐH không đổi hoặc ↓ 1-20 mg/dL/giờ	ĐH ↓ 21-40 mg/dL/giờ	ĐH ↓ 41-80 mg/dL/giờ	ĐH ↓ 81-120 mg/dL/giờ	↓ tốc độ truyền "Δ"
ĐH ↓ ≥ 20 mg/dL/giờ *	ĐH ↓ ≥ 41 mg/dL/giờ	ĐH ↓ ≥ 81 mg/dL/giờ	ĐH ↓ ≥ 121 mg/dL/giờ	Giữ tốc độ truyền trong 30 phút, sau đó ↓ tốc độ truyền "2Δ"

** Giữ tốc độ truyền insulin, đo ĐH mỗi 30 phút, khi ĐH đạt ≥ 100 mg/dL, giảm tốc độ truyền còn 75% tốc độ trước đó.*

Bảng 2. Giá trị thay đổi tốc độ truyền (Δ)

TỐC ĐỘ HIỆN TẠI	Δ = THAY ĐỔI TỐC ĐỘ NHỎ (UI/GIỜ)	2Δ = THAY ĐỔI TỐC ĐỘ LỚN (UI/GIỜ)
< 3	0,5	1
3 – 6	1	2
6,5 – 9,5	1,5	3
10 – 14,5	2	4
15 – 19,5	3	6
20 – 24,5	4	8
≥ 25	5	10

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI INSULIN

Cần chú ý các tương tác thuốc khi sử dụng đồng thời với insulin có thể gây tăng hoặc hạ đường huyết

NGUY CƠ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT	NGUY CƠ TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT
- Aspirin và các thuốc khác thuộc nhóm salicylic (đặc biệt khi dùng liều cao). - Thuốc ức chế men chuyển. - Thuốc chẹn beta (nhất là loại không chọn lọc trên tim như propranolol).	- Thuốc an thần (clorpromazin) khi sử dụng liều cao. - Các thuốc có chứa tá dược là đường (lactose, sacarose…). - Glucocorticoid. - Thuốc kích thích beta 2 (salbutamol, terbutalin…). - Lợi tiểu thiazide và lợi tiểu quai.

Tài liệu tham khảo:

1. *American Diabetes associateion – ADA 2022*
2. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường týp 2 - Bộ y tế năm 2020*
3. *http://magazine.canhgiacduoc.org.vn*
4. *Michelle M, Michael R (2022). Safety and efficacy of an intensive care insulin infusion protocol targeting a blood glucose of 140 to 180 mg/dL*

ĐIỀU TRỊ CƠN BÃO GIÁP

ThS.DS. Huỳnh Lê Hạ

Cơn bão giáp là tình trạng mất bù của cường giáp có thể gây nguy hiểm đến tính mạng. Các biểu hiện lâm sàng như mất ý thức, sốt cao, suy tim, tiêu chảy và vàng da. Chẩn đoán cơn bão giáp nên dựa trên triệu chứng lâm sàng gợi ý và phải điều trị ngay trước khi có kết quả xét nghiệm cận lâm sàng. Tỷ lệ tử vong ghi nhận còn trên 10%. Suy đa cơ quan là nguyên nhân phổ biến dẫn đến tử vong như nhồi máu suy tim, suy hô hấp, loạn nhịp tim, đông máu rải rác (DIC), thủng đường tiêu hoá, hội chứng giảm oxy não và sốc. Thậm chí khi bệnh nhân đã được điều trị ổn, vài trường hợp vẫn ghi nhận các tổn thương không hồi phục như tổn thương não, teo phế, bệnh lý mạch máu não, suy thận và rối loạn tâm thần. Năm 2016, Hội Tuyến giáp Nhật Bản (JTA) và Hội Tuyến giáp Hoa Kì (ATA) đều đưa ra hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị cơn bão giáp. Bài viết chủ yếu tóm tắt các khuyến cáo của JTA và ATA về tiêu chí chẩn đoán và thuốc điều trị, cũng như cập nhật một số thông tin về liều dùng.

TIÊU CHÍ CHẨN ĐOÁN

Phần lớn cơn bão giáp được gây ra bởi các yếu tố thuận lợi trên nền tuyến giáp tiềm ẩn, thường là bệnh Graves (bệnh bướu độc lan toả) không điều trị hoặc không kiểm soát, hoặc hiếm hơn là các rối loạn độc giáp khác như viêm tuyến giáp phá huỷ, bướu giáp độc đa nhân, u tuyến yên tiết TSH, thai trứng (hydatidiform mole) tiết hCG, ung thư giáp di căn. Nguyên nhân khác dẫn đến bão giáp là do can thiệp y khoa như cắt tuyến giáp, các phẫu thuật ngoài giáp, liệu pháp iod phóng xạ, điều trị quá liều iod trên bệnh nhân cường giáp hoặc do dùng nhiều hormon tuyến giáp. Ngoài ra, vài thuốc gây nhiễm độc giáp như amiodarone, sorafenib và ipilimumab.

Chẩn đoán cơn cường giáp chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng, và phải điều trị ngay chứ không đợi kết quả cận lâm sàng (TSH ↓, FT3 ↑, FT4 ↑). Nhà lâm sàng có thể sử dụng thang điểm Burch-Wartofsky hoặc bảng phân loại bão giáp của JTA để đưa ra chẩn đoán và hướng xử lý phù hợp.

Bảng 1. Tiêu chí chẩn đoán cơn bão giáp – thang điểm Burch-wartofsky

Triệu chứng	Điểm	Triệu chứng	Điểm
Rối loạn điều hoà nhiệt độ		***Rối loạn tiêu hoá-chức năng gan***	
Nhiệt độ (^oC)		Không có	0
37,2 - 37,7	5	Trung bình (tiêu chảy, ói, buồn ói, đau bụng)	10
37,8 - 38,3	10	Nặng (vàng da không tìm được nguyên nhân)	20
38,3 - 38,8	15		
38,9 - 39,4	20		
39,4 - 39,9	25		
≥ 40	30		
Rối loạn tim mạch			
Tim đập nhanh (nhịp/phút)		***Ảnh hưởng thần kinh trung ương***	
100 - 109	5	Không có	0
110 - 119	10	Nhẹ (kích động)	10
120 - 129	15	Trung bình (nói sảng, rối loạn tâm thần, lừ đừ)	20
130 - 139	20		
≥ 140	25		
Rung nhĩ		Nặng (co giật hoặc hôn mê)	30
Không có	0		
Có	10		
Suy tim			
Không có	0	***Bệnh sử có yếu tố thuận lợi (mổ, nhiễm trùng, khác)***	
Nhẹ (phù)	5		
Trung bình (ran nổ ở 2 đáy phổi)	10	Không có	0
Nặng (phù phổi)	15	Có	10

Kết quả: dựa trên điểm toàn bộ, khả năng bị cơn bão giáp như sau:

< 25: ít có khả năng bị cơn bão giáp

24 - 44: nhiều khả năng là cơn bão giáp

> 45: rất nhiều khả năng là cơn bão giáp

ĐIỀU TRỊ CƠN BÃO GIÁP

Điều trị cơn bão giáp cần tập trung trên 5 nội dung:

1) **Nhiễm độc giáp (giảm sản xuất và tiết hormon tuyến giáp).**
2) **Các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân (sốt cao, mất dịch, sốc và đông máu rải rác).**
3) **Rối loạn chức năng cơ quan như tim mạch, thần kinh và tiêu hoá, chức năng gan.**
4) **Các yếu tố thuận lợi.**
5) **Liệu pháp dứt điểm.**

Các bệnh nhân bão giáp nên được theo dõi sát sinh hiệu và điều trị tại khoa ICU nhằm kịp thời thực hiện các biện pháp theo dõi xâm lấn và thuốc vận mạch khi cần. Ngoài thuốc xử trí bão giáp, các chăm sóc hỗ trợ khác bao gồm cung cấp oxy, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Dung dịch glucose được lựa chọn đáp ứng cho nhu cầu chuyển hoá cao liên tục. Bên cạnh đó, cần phải điều chỉnh điện giải, điều trị rối loạn nhịp tim và kiểm soát chặt chẽ thân nhiệt bệnh nhân. JTA đưa ra các khuyến cáo chính trong điều trị bão giáp như sau:

1. **Xử trí bão giáp với thuốc kháng giáp, iod vô cơ, corticosteroid và thuốc hạ sốt.**
2. **Liệu pháp lọc huyết tương trong điều trị bão giáp.**
3. **Điều trị biểu hiện thần kinh trung ương trong bão giáp**
4. **Điều trị nhịp tim nhanh và rung nhĩ trong bão giáp.**
5. **Điều trị suy tim cấp trong bão giáp.**
6. **Điều trị rối loạn tiêu hoá và tổn thương gan trong bão giáp.**

1. Xử trí bão giáp với thuốc kháng giáp, iod vô cơ, corticosteroid và thuốc hạ sốt

JTA khuyến cáo sự phối hợp của các thuốc kháng giáp (propylthiouracil - PTU hoặc methimazol - MMI), iod vô cơ và corticosteroid. Ngoài ra, để giảm

chuyển hoá T4 thành T3, ATA còn khuyến cáo sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol với khả năng ức chế chọn lọc deiodinase týp 1. Nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với thuốc kháng giáp, có thể thay thể bằng cholestyramine – 1 loại nhựa gắn với iodothyronine làm giảm lượng hormon tuyến giáp khỏi chu trình gan ruột. Hoặc có thể dùng lithium carbonate nếu dị ứng với thuốc kháng giáp hoặc iod (xem bảng 2).

Khi cơn cấp của bão giáp đã được kiểm soát và bệnh nhân không còn sốt với tình trạng tim mạch và thần kinh bình thường, nên ngưng iod vô cơ, thực hiện "cai thuốc" corticosteroid và ngưng thuốc sau đó. Nhóm chẹn beta cũng có thể được ngưng khi chức năng tuyến giáp bình thường. Nhóm thuốc kháng giáp cũng được điều chỉnh liều trong khoảng bình thường và theo dõi sát nồng độ hormon tuyến giáp. Nếu chỉ định PTU điều trị bão giáp, nên chuyển sang MMI khi xuất viện. Trong trường hợp chống chỉ định MMI, cân nhắc các biện pháp khác điều trị cường giáp khi xuất viện như iod phóng xạ hoặc phẫu thuật.

Bảng 2. Thuốc sử dụng trong xử trí bão giáp

THUỐC	ĐƯỜNG DÙNG & LIỀU DÙNG	GHI CHÚ
Propylthiouracil	Uống: 400-600 mg/ngày HOẶC: Liều tải 500-1000 mg, sau đó 250 mg mỗi 4 giờ.	- Cơ chế: Ức chế tổng hợp mới hormon tuyến giáp và ức chế chuyển hoá T4 thành T3. - Gây nhiều tác dụng phụ hơn như ngứa/ nổi mẫn, mất bạch cầu hạt và rối loạn chức năng gan.
Methimazole	Uống: 60-80 mg/ngày.	- Cơ chế: Ức chế tổng hợp mới hormon tuyến giáp - Được JTA khuyến cáo đầu tay trong điều trị. Có sản phẩm đường tiêm tĩnh mạch chỉ định trên những bệnh nhân rất nặng, có rối loạn tri giác hoặc tổn hại chức năng tiêu hoá hoặc phù tiêu hoá thứ cấp do suy tim hoặc suy thận

THUỐC	ĐƯỜNG DÙNG & LIỀU DÙNG	GHI CHÚ
Propranolol	Uống: 60-80 mg mỗi 4-6 giờ. HOẶC Tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 phút: liều đầu 0,5-1 mg, duy trì 1-2 mg mỗi vài giờ.	- Cơ chế: Liều cao gây ức chế chuyển hoá T4 thành T3 và làm giảm các triệu chứng cường giao cảm. - Thuốc thay thế: thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim mạch như atenolol, metoprolol trên bệnh nhân có bệnh lý đường hô hấp cấp tính HOẶC thuốc chẹn kênh canxi nếu chống chỉ định với thuốc chẹn beta. HOẶC esmolol (chẹn beta 1 tác dụng ngắn, tiêm tĩnh mạch): liều tải 250-500 mcg/kg, duy trì 50-100 mcg/kg/phút.
Iod vô cơ	Dung dịch KI bão hoà (SSKI): 5 giọt (0,25ml hoặc 250 mg), uống mỗi 6 giờ. HOẶC Thuốc viên KI: 200mg/ngày. HOẶC Dung dịch Lugol: 10 giọt mỗi 8 giờ.	- Cơ chế: Ức chế tổng hợp mới và ức chế phóng thích hormon tuyến giáp. - Dùng sau khi bắt đầu thuốc kháng giáp 1 giờ. - Có thể lựa chọn các cách dùng khác nhau như đường uống, đặt dưới lưỡi, đường hậu môn hoặc qua ống thông dạ dày. - Lithium carbonate cũng làm ức chế phóng thích hormon tuyến giáp từ tuyến giáp vào máu. Nên theo dõi nồng độ thuốc trong máu để tránh độc tính.
Hydrocortisone	Tiêm tĩnh mạch, liều tải 300 mg, sau đó 100 mg mỗi 8 giờ.	- Cơ chế: Có thể ức chế chuyển hoá T4 thành T3 và phòng ngừa suy tuyến thượng thận. - Thuốc thay thế: dexamethasone 8 mg/ ngày.

THUỐC	ĐƯỜNG DÙNG & LIỀU DÙNG	GHI CHÚ
Cholestyramine	Uống: 4 g mỗi 6 giờ.	- Cơ chế: giảm tái hấp thu hormon tuyến giáp tự do đường ruột. - Thuốc thay thế: Colestipol 20-30 g/ ngày.

Để hạ thân nhiệt cho bệnh nhân bão giáp, cần làm mát nhanh chóng với paracetamol và các dụng cụ làm mát như chăn làm mát hoặc túi đá. Không sử dụng các thuốc hạ sốt khác vì có thể làm tăng hormon tuyến giáp tự do do ảnh hưởng việc gắn kết T4-protein. Nếu bệnh nhân sốt đi kèm nhiễm trùng, cần điều trị nhiễm trùng với kháng sinh có phổ trên cả vi khuẩn gram âm và gram dương nếu không xác định được vi khuẩn gây bệnh. Và cân nhắc điều trị sớm nhiễm khuẩn niệu và viêm phổi ở bệnh nhân rất nặng mặc dù chưa có dấu hiệu nhiễm trùng.

2. Liệu pháp lọc huyết tương (plasmapheresis) trong điều trị bão giáp

- Nên được cân nhắc nếu không có cải thiện lâm sàng trong vòng 24-48 giờ sau khi điều trị đúng liều với các thuốc kháng giáp, iod vô cơ, corticosteroid và thuốc chẹn beta cũng như đã kiểm soát các yếu tố gây thuận lợi và biến chứng của bão giáp.

- Có 2 loại dung dịch thay thế trong liệu pháp lọc huyết tương: huyết tương tươi đông lạnh (fresh frozen plasma-FFP) và dung dịch albumin; trong đó, khuyến cáo sử dụng FFP do chứa nhiều hơn globulin gắn thyroxine (TBG) và vì vậy có hiệu quả hơn trong việc loại bỏ hormon tuyến giáp, mặc dù có giá thành cao và nguy cơ nhiễm khuẩn.

- Thể tích dịch thay thế trong lọc huyết tương nên gấp 1-1,5 lần so với tổng thể tích huyết tương người bệnh. Khuyến cáo thời gian lọc huyết tương mỗi ngày hoặc mỗi 2-3 ngày cho đến khi lâm sàng cải thiện. Nếu lọc huyết tương mỗi ngày thì lượng dịch lọc thay thế là 40-50 mL/kg. Tác dụng phụ của lọc huyết tương phần lớn là hồi phục với tỷ lệ khoảng 5%,

bao gồm phản ứng đường truyền, buồn nôn và nôn do citrate, hạ huyết áp, suy hô hấp, co rút cơ, co giật

- Ở những bệnh nhân có biến chứng nặng như suy đa cơ quan, khuyến cáo kết hợp lọc huyết tương và lọc máu liên tục.

3. *Điều trị biểu hiện thần kinh trung ương trong bão giáp*

- Hội chẩn với chuyên gia tâm lý hoặc thần kinh khi điều trị các cơn rối loạn ý thức cấp, rối loạn thần kinh và co giật trong bão giáp với sự lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều phù hợp theo từng cá thể.

- Thuốc đầu tay trong điều trị nói sảng, bồn chồn và rối loạn tâm thần là thuốc chống loạn thần thế hệ 2 như risperidone và olanzapine. Nếu không thể dùng đường uống, có thể dùng thuốc chống loạn thần thế hệ 1 như haloperidol và olanzapine đường tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, lưu ý khi dùng haloperidol vì thuốc có thể làm khởi phát cơn bão giáp, gây ra các độc tính thần kinh. Bên cạnh đó, nhiễm độc giáp có thể tác động lên dược động của thuốc nên cần phải theo dõi hiệu quả điều trị và điều chỉnh liều phù hợp.

- Đối với bệnh nhân co giật, thuốc lựa chọn đầu tay là nhóm benzodiazepine. Nếu vẫn còn co giật sau khi dùng lặp lại thuốc benzodiazepine thì khuyến cáo dùng fosphenytoin hoặc phenobarbital.

- Ngoài ra, để phát hiện bệnh lý mạch máu não hoặc viêm màng não tiềm ẩn, cần thăm khám lâm sàng cẩn thận và thực hiện các xét nghiệm về dịch não tuỷ, chụp cộng hưởng từ não và điện giải não đồ khi cần thiết. Khuyến cáo thực hiện sớm liệu pháp phục hồi để tránh teo phế cơ, nhất là ở bệnh nhân thở máy.

4. *Điều trị nhịp tim nhanh và rung nhĩ trong bão giáp*

- *Điều trị nhịp tim nhanh do bão giáp*: thuốc chẹn beta 1 (landiolol, esmolol (đường tĩnh mạch) hoặc bisoprolol (đường uống) được xem là lựa chọn đầu tay (xem bảng 3). Các thuốc ức chế chọn lọc beta 1 đường uống

khác cũng được khuyến cáo. Theo JTA, mặc dù không có chống chỉ định cho propranolol, thuốc không được khuyến cáo trong điều trị nhịp tim nhanh trong bão giáp. Nên theo dõi sát dùng thuốc chẹn beta trên bệnh nhân hen suyễn và tắc nghẽn đường phổi mãn tính (COPD) và có thể chuyển sang verapamil hoặc diltiazem nếu có cơn hen cấp.

Bảng 3. Thuốc sử dụng trong điều trị nhịp tim nhanh trong bão giáp theo JTA

NHỊP TIM (NHỊP/PHÚT)	THUỐC XỬ TRÍ
≥ 150	- Landiolol: liều đầu 1 mcg/kg/phút, điều chỉnh trong khoảng 1-10 mcg/kg/phút - HOẶC esmolol: liều đầu 1 mg/kg trong 30 giây, điều chỉnh liều khoảng 150 mcg/kg/phút
< 150	Bisoprolol 2,5-5 mg/ngày
< 80	Ngưng thuốc*

**: ngưng thuốc chẹn beta nếu huyết áp tâm thu < 80 mmHg hoặc chỉ số tim ≤ 2,2 L/phút/m2.*

- Điều trị rung nhĩ: nhóm digitalis được chỉ định ở bệnh nhân không có rối loạn chức năng thận nghiêm trọng. Thuốc dùng đường tĩnh mạch với liều ban đầu 0,125 – 0,25mg, sau đó điều chỉnh liều duy trì phù hợp tránh độc tính của thuốc. Nếu rung nhĩ gây rối loạn huyết động, khuyến cáo dùng sốc điện chuyển nhịp (cardioversion) nếu không có huyết khối nhĩ trái. Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và Ic được khuyến cáo để duy trì nhịp xoang sau sốc điện chuyển nhịp; có thể xem xét amiodarone ở bệnh nhân suy chức năng tâm thu thất trái.
- Thuốc chống đông có thể dùng trên bệnh nhân rung nhĩ nếu theo thang điểm CHADS2 ≥ 2 điểm. Ngoài ra, dabigatran và apixaban cũng được khuyến cáo nếu thang điểm CHADS2 ≥ 1 điểm.

5. *Điều trị suy tim cấp trong bão giáp*

- Khuyến cáo theo dõi huyết động bằng cathether Swan-Ganz trên bệnh nhân suy tim cấp nhóm III.
- Trên bệnh nhân suy tim cấp nhóm III, kiểm soát hô hấp bằng phương pháp thông khí dương không xâm lấn (NIPPV) hoặc hô hấp nhân tạo bằng đặt nội khí quản nếu tình trạng hô hấp không cải thiện với liệu pháp oxy. Thuốc điều trị gồm furosemide, nitrate và/hoặc carperitide. Thuốc chẹn beta cho điều trị nhịp tim nhanh. Khi có rung nhĩ, nhóm digitalis được dùng đồng thời. Cân nhắc nhóm chẹn canxi nếu có tăng huyết áp.
- Trên bệnh nhân suy tim cấp nhóm IV, thực hiện kiểm soát hô hấp như bệnh nhân suy tim cấp nhóm III. Thuốc điều trị gồm đồng vận adrenergic. Dopamine nên dùng với liều 5-20 μg/kg/phút khi huyết áp tâm thu từ 70-90 mmHg. Nên cân nhắc dobutamine liều khoảng 10 μg/kg/phút khi bệnh nhân sốc tim và huyết áp tâm thu ≤ 70 mmHg. Norepinephrine cũng có thể được dùng với liều 0,03-0,3 mcg/kg/phút nếu huyết động vẫn không cải thiện hoặc huyết áp tâm thu ≤ 70 mmHg. Thuốc ức chế chọn lọc beta 1 tác dụng ngắn (landiolol hoặc esmolol) có thể được cân nhắc khi nhịp tim ≥ 150 nhịp/phút. Khi có rung nhĩ, nhóm digitalis nên được dùng đồng thời.
- Khi huyết động không cải thiện với liều tối đa thuốc đồng vận adrenergic, nên chỉ định dùng máy tim phổi nhân tạo trước khi phát triển suy đa cơ quan không hồi phục

6. *Điều trị rối loạn tiêu hoá và tổn thương gan trong bão giáp*

- Khuyến cáo dùng thuốc ức chế acid dịch vị như ức chế bơm proton (PPI) hoặc kháng thụ thể histamine H2 để giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hoá.
- Rối loạn dạ dày ruột: giảm nồng độ hormon tuyến giáp có thể cải thiện triệu chứng tiêu chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng mà không cần dùng thuốc chuyên biệt.

- Vàng da và tổn hại tế bào gan: điều trị suy tim có thể giúp hồi phục lại chức năng gan. Liệu pháp lọc huyết tương và/ hoặc lọc máu liên tục có thể bù lại hiệu quả việc mất các yếu tố đông máu và hỗ trợ giải độc trong suy gan, cũng như góp phần phục hồi lại cân bằng nội mô về điện giải, thể tích dịch và cân bằng acid-base.

Tài liệu tham khảo:

1. *Douglas S. Ross et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid, volume 20, number 10, 2016.*
2. *Madsumita Misra, MD. Thyroid Storm. Medscape updated Jan 18 2022*
3. *Tetsurou Satoh et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Asssociation and Japan Endocrine Society (First edition). Endocrine Journal 2016, 63 (12), 1025-1064*

HƯỚNG DẪN GIẢM KÊ ĐƠN THUỐC PPI THEO ADA 2022

DS. Lê Hồ Bảo Ân

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc thông dụng nhất thế giới. Thuốc được chỉ định để điều trị và phòng ngừa các tình trạng tăng tiết acid đường tiêu hóa trên. Việc lạm dụng kê đơn PPI vừa làm tăng số lượng thuốc bệnh nhân phải dùng vừa tăng chi phí kinh tế. Ngoài ra, việc sử dụng PPI quá mức có liên hệ đến sự gia tăng đáng kể các ghi nhận về tác dụng ngoại ý liên quan đến PPI (PAAEs - PPI Associated Adverse Events). Do đó, việc giảm kê đơn PPI là một chiến lược quan trọng để giảm gánh nặng số lượng thuốc bệnh nhân phải dùng đồng thời, giảm áp lực kinh tế và nguy cơ PAAEs. Mục đích của bài viết nhằm cung cấp các ***Nội dung*** *về cách tiếp cận* ***Chiến lược ngưng PPI*** *của Hội Tiêu hoá Hoa Kỳ (AGA) năm 2022.*

Có tổng cộng 10 đồng thuận trong Hướng dẫn nhưng được tóm lại thành 7 nội dung chính như sau:

Nội dung thứ 1: Tất cả bệnh nhân đang sử dụng PPI nên được đánh giá thường xuyên về chỉ định tiếp tục điều trị hoặc ngưng. Trường hợp điều trị PPI kéo dài nên xem xét *ngưng* PPI. Các trường hợp và điều kiện dùng PPI dài hạn và ngắn hạn được thể hiện trong **Phụ lục 1**.

Nội dung thứ 2: Tất cả bệnh nhân đang điều trị PPI kéo dài dùng liều *gấp đôi* nên được đánh giá hạ xuống liều 1 lần/ngày. Ngoại trừ một số bệnh như hội chứng Zollinger-Ellison, Barrett thực quản, trào ngược thanh quản; liều *gấp đôi* (liều 2 lần/ngày hoặc liều gấp đôi 1 lần/ngày) không được bất kỳ nghiên cứu ngẫu nhiên hay FDA Hoa Kỳ thừa nhận do tăng chi phí và tăng nguy cơ mắc viêm phổi cộng đồng, gãy xương và nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile.*

Nội dung thứ 3: Bệnh nhân bị *trào ngược dạ dày – thực quản* (*GERD) phức tạp*, ví dụ như có tiền sử viêm thực quản ăn mòn nặng, loét thực quản, hoặc hẹp đường tiêu hóa; bệnh nhân bị *Barrett thực quản*, *viêm thực quản tăng bạch*

cầu ái toan, hoặc *xơ phổi vô căn*; *nguy cơ cao xuất huyết tiêu hoá trên* không nên ngưng PPI.

- Các yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng gây xuất huyết tiêu hoá được liệt kê trong **Phụ lục 2.**

Nội dung thứ 4: Người dùng PPI nên được đánh giá về nguy cơ xuất huyết tiêu hoá trên bằng cách sử dụng chiến lược dựa trên bằng chứng trước khi ngưng thuốc.

Nội dung thứ 5: Việc ngưng PPI (ngưng đột ngột/giảm dần) ở bệnh nhân dùng PPI kéo dài có thể dẫn đến tình trạng tăng tiết acid phục hồi (Rebound acid hypersecretion - RAHS).

- Nên báo với bệnh nhân các triệu chứng đường tiêu hóa trên có thể gặp khi ngưng PPI
- Có thể dùng thuốc kháng thụ thể histamin H2, antacid để kiểm soát tình trạng trên
- Nếu triệu chứng nghiêm trọng kéo dài trên 2 tháng gợi ý việc tiếp tục điều trị PPI.

Nội dung thứ 6: Khi ngưng PPI có thể cân nhắc 2 cách: giảm liều dần hoặc ngừng hẳn thuốc.

Nội dung thứ 7: Bệnh nhân có nguy cơ gặp tác dụng ngoại ý không nên là lý do chống chỉ định điều trị PPI.

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG: CẬP NHẬT IDSA 2022

DS. Ninh Thị Hoa Hường

Tháng 03/2022, Hiệp hội bệnh nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) đã chỉnh sửa liều một số kháng sinh kinh nghiệm trong điều trị nhiễm khuẩn đa kháng so với phiên bản 2.0 cập nhật tháng 11 năm 2021. Để tham khảo bản dịch hướng dẫn phiên bản 2.0 cập nhật tháng 11 năm 2021, vui lòng truy cập tại mục thông tin thuốc của trang web bệnh viện: Tiếp cận điều trị vi khuẩn gram âm đa kháng: Cập nhật IDSA (2021).

Trong phiên bản cập nhật lần này IDSA vẫn đề xuất cách tiếp cận điều trị nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh AmpC β-lactamase (AmpC-E), *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem (CRAB) và *Stenotrophomonas maltophilia*.

LIỆU PHÁP KINH NGHIỆM (XEM PHỤ LỤC 3)

Lựa chọn kháng sinh ban đầu nên dựa theo tác nhân gây bệnh thường gặp, mức độ nặng của nhiễm trùng và nguồn nhiễm thường gặp. Nhà lâm sàng cũng cần cân nhắc các yếu tố khác như: tiền sử bệnh nhiễm trong sáu tháng gần nhất, tiền sử dùng kháng sinh trong vòng 30 ngày… Tóm lại, lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm nên được điều chỉnh dựa trên sự định danh và tính nhạy cảm của tác nhân gây bệnh cũng như dựa trên việc xác định bất kỳ gen β-lactamase nổi bật nào.

Đối với CRAB và *S. maltophilia*, cần phân biệt giữa quần cư vi khuẩn không gây bệnh và thực sự gây bệnh vì chỉ định kháng sinh không cần thiết sẽ làm gia tăng tính đề kháng của vi khuẩn và nguy cơ gặp tác dụng phụ của thuốc. Mặt khác, các phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm thường không có hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng do CRAB và *S. maltophilia;* Vì vậy, cần cân nhắc đánh giá lợi ích-nguy cơ sau khi xem xét kết quả nuôi cấy vi sinh, biểu hiện lâm sàng, tiền sử & cơ địa người bệnh, và các tác dụng phụ của thuốc để quyết định lựa chọn điều trị kháng sinh kinh nghiệm.

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG

Không có quy định chính xác về thời gian điều trị cho các bệnh nhiễm trùng, nhưng các liệu trình điều trị kéo dài cho nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kháng thuốc gây ra được khuyên là không cần thiết, so với các trường hợp nhiễm trùng do cùng một loài vi khuẩn với kiểu hình nhạy cảm hơn. Ví dụ, viêm bàng quang thường là một bệnh nhiễm trùng nhẹ; nếu lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm không phù hợp với kết quả kháng sinh đồ nhưng lại có đáp ứng về mặt lâm sàng, các chuyên gia đồng ý rằng không cần thiết phải cấy lại nước tiểu, thay đổi kháng sinh điều trị hoặc kéo dài thời gian điều trị ban đầu.

Tuy nhiên, đối với đa số các bệnh nhiễm trùng, nếu kháng sinh đồ cho thấy kháng sinh kinh nghiệm không có hiệu quả với nhiễm trùng đang mắc, thì thay đổi phác đồ điều trị được khuyến khích với thời gian điều trị được tính kể từ khi đổi kháng sinh. Ngoài ra, thời gian điều trị nên được cá thể hóa phù hợp với khả năng miễn dịch, và đáp ứng của bệnh nhân. Cuối cùng, nên cân nhắc xuống thang kháng sinh đường uống nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí sau: (1) tính nhạy cảm với kháng sinh đường uống thích hợp được chứng minh, (2) bệnh nhân có huyết động ổn định, (3) đã thực hiện các biện pháp kiểm soát nguồn nhiễm hợp lý và (4) không gặp vấn đề với hấp thu đường ruột. Việc đáp ứng các tiêu chí này có thể là một thách thức với nhiễm trùng do CRAB và *S. maltophilia*.

A. *Enterobacterales* sinh men AmpC β-lactamase (AmpC-E)

AmpC β-lactamase là các men β-lactamase serine loại C (cephalosporinase) được sản xuất bởi nhóm vi khuẩn Enterobacterales và vi khuẩn Gram âm không lên men glucose. Các vi khuẩn có nguy cơ sinh men AmpC mức trung bình-cao gồm: *Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes và Citrobacter freundii.* Cơ chế sinh men AmpC của Enterobacterales thường diễn ra theo một

trong ba hướng: (1) đề kháng nhiễm sắc thể[1], (2) giải ức chế gen ổn định[2] hoặc (3) thu nhận các gen sản sinh AmpC qua trung gian plasmid.

Nguy cơ gây cảm ứng men AmpC và khả năng bị thuỷ phân bởi men AmpC của kháng sinh nhóm β-lactam:

- Aminopenicillin (amoxicillin, ampicillin), cephalosporin phổ hẹp (thế hệ I) và cephamycins là các chất cảm ứng mạnh. Vi khuẩn sinh men AmpC trung bình-cao thủy phân các kháng sinh này ngay cả ở mức biểu hiện AmpC cơ bản[3]. Imipenem cũng là một chất cảm ứng AmpC mạnh nhưng có thể không bị AmpC-E thủy phân nhờ sự tạo thành phức hợp enzym-acyl bền. Tương tự, là với ertapenem và meropenem.

- Piperacillin, ceftriaxone, ceftazidime, và aztreonam là chất cảm ứng AmpC tương đối yếu. Tuy nhiên, đối với vi khuẩn sinh men AmpC-E trung bình-cao, các thuốc vẫn có thể bị thuỷ phân và không có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn. Cefepime ít có nguy cơ gây cảm ứng AmpC nhờ lợi thế tạo thành các phức hợp enzym-acyl bền.

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ:

- *Cefepime được đề xuất cho điều trị AmpC-E mức trung bình-cao* khi MIC của cefepime ≤ 2 mcg/mL. Khuyến cáo lựa chọn carbapenem khi MIC của cefepime ≥ 4 mcg/mL (giả sử vi khuẩn còn nhạy cảm với carbapenem).

---

[1] Ở nhiều vi khuẩn, men AmpC có tính cảm ứng và có thể được biểu hiện ở mức độ cao bằng cách đột biến. Điều này gây ra sự đề kháng với các cephalosporin phổ rộng bao gồm: cefotaxime, ceftazidime và ceftriaxone; theo đó, một chủng ban đầu nhạy cảm với các tác nhân này có thể trở nên kháng thuốc khi điều trị.

[2] Biểu hiện AmpC mức cao có thể mang lại đột biến cho vi khuẩn do sự tích tụ tế bào chất của các sản phẩm thoái hóa. Khi tiếp xúc thời gian dài với kháng sinh (ví dụ, β-lactam), kiểu hình này có thể được duy trì; đồng thời loại bỏ các quần thể vi khuẩn nhạy cảm.

[3] Các chủng vi khuẩn này thường sẽ được phân lập là không nhạy cảm với các loại thuốc này, tránh khó khăn trong lựa chọn kháng sinh điều trị.

- *Ceftriaxone (hoặc ceftazidime) KHÔNG được khuyến cáo cho điều trị nhiễm trùng xâm lấn gây ra bởi trị AmpC-E mức trung bình-cao*. Tuy nhiên, nếu vi khuẩn vẫn nhạy với ceftriaxone thì thuốc cẫn có thể là một lựa chọn điều trị hợp lý cho viêm bàng quang không biến chứng.
- *Piperacillin-tazobactam KHÔNG được đề xuất cho điều trị nhiễm trùng nặng gây ra bởi AmpC-E mức trung bình-cao.* Tazobactam kém hiệu quả trong việc ức chế thủy phân bởi men AmpC hơn các chất ức chế β-lactamase thế hệ mới như: avibactam, evalbactam và vaborbactam.
- *Đề xuất chỉ nên lựa chọn kháng sinh β-lactam mới*[4] *(cefiderocol) và kết hợp các β-lactam với chất ức chế β-lactamase mới* (ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam và meropenem-vaborbactam) trong điều trị nhiễm khuẩn bởi vi khuẩn đã kháng carbapenem.
- *Các lựa chọn điều trị khác ngoài nhóm β-lactam:* Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) hoặc fluoroquinolones đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống có thể được xem xét để điều trị nhiễm trùng xâm lấn do AmpC-E mức trung bình-cao theo tình trạng lâm sàng, nếu vi khuẩn còn nhạy với kháng sinh. Có thể xem xét nitrofurantoin, TMP-SMX, hoặc tiêm tĩnh mạch đơn liều aminoglycoside cho viêm bàng quang không biến chứng do AmpC-E.

B. *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem (CRAB)

CRAB được phân lập chủ yếu từ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp hoặc vết thương. Vì vậy, khó phân biệt CRAB chỉ là quần cư không gây bệnh hay thực sự gây nhiễm khuẩn trên bệnh nhân nặng có các yếu tố như thở máy hay bỏng diện rộng. Hoặc khi đã xác định CRAB gây nhiễm khuẩn thì cũng khó xác định

[4] Cefiderocol thể hiện hoạt tính *in vitro* chống lại AmpC-E và có thể mang lại hiệu quả trên lâm sàng, mặc dù một số trường hợp cho thấy nguy cơ tăng khả năng kháng thuốc của vi khuẩn.
Ceftolozane chỉ chống lại 19% các chủng *E. cloacae*. Dữ liệu lâm sàng cho ceftolozane-tazobactam điều trị nhiễm trùng AmpC-E còn hạn chế.

đáp ứng lâm sàng kém là do chưa tối ưu hoá kháng sinh hay do các yếu tố nặng sẵn có của bệnh nhân.

Việc sản xuất các carbapenemase như kiểu OXA-24/40 và kiểu OXA-23 làm trung gian đề kháng với carbapenem. Các phân lập CRAB cũng có thể tạo ra men metallo-β-lactamase và bổ sung thêm men serine carbapenemase, làm hạn chế hơn nữa công dụng của các hoạt chất carbapenem.

1. Tiếp cận chung trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB

- Mức độ nhiễm khuẩn nhẹ: phác đồ 1 kháng sinh, đề xuất ampicillin-sulbactam như kháng sinh ưu tiên
- Có thể bao gồm nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm khí quản với những dấu hiệu lâm sàng hướng tới nhiễm khuẩn mà không phải tình trạng vi khuẩn quần cư không gây bệnh và bệnh nhân có huyết động ổn định. Các điều trị thay thế khác cho nhiễm khuẩn CRAB nhẹ bao gồm minocycline, tigecycline, polymyxin B (colistin cho điều trị viêm bàng quang), cefiderocol. Trong trường hợp vi khuẩn không nhạy với ampicillin-sulbactam, có thể dùng ampicillin-sulbactam chế độ liều cao hoặc phối hợp thêm với 1 kháng sinh khác.
- Mức độ nhiễm khuẩn trung bình – nặng: phác đồ phối hợp ít nhất 2 kháng sinh, nếu được thì đều có hoạt tính in vitro. Fosfomycin và rifampin KHÔNG được đề xuất sử dụng trong phác đồ phối hợp.

2. Vai trò của phác đồ kháng sinh phối hợp

Phác đồ kết hợp ít nhất 2 kháng sinh được đề xuất chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB mức độ trung bình – nặng và sử dụng cho đến khi ít nhất có cải thiện lâm sàng.

- Các kháng sinh được cân nhắc trong phối hợp điều trị bao gồm *ampicillin-sulbactam (ưu tiên)*, dẫn xuất tetracycline (minocyclin, tigecyclin), polymyxin B, meropenem truyền kéo dài hoặc cefiderocol. Nếu vi khuẩn đề kháng với ampicillin-sulbactam, thuốc vẫn được đề xuất sử dụng trong phối hợp.

- Việc kết hợp meropenem và colistin (hoặc polymyxin B) không được đề xuất do kết quả của hai nghiên cứu lâm sàng không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa colistin đơn trị và colistin phối hợp meropenem về tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày hoặc tỷ lệ thất bại lâm sàng. Tuy nhiên, có thể xem xét kết hợp ampicillin-sulbactam, meropenem và polymyxin B.
- Không đủ chứng cứ ủng hộ sử dụng rifampin hoặc fosfomycin trong phác đồ phối hợp khi các nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa colistin đơn trị và colistin phối hợp rifampin hoặc fosfomycin về đáp ứng lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày.
- Cân nhắc xuống thang kháng sinh điều trị đơn trị nếu lâm sàng đã cải thiện hoặc bệnh lý nhiễm khuẩn phải điều trị kéo dài, như viêm tuỷ xương.

3. Vai trò của ampicillin-sulbactam

- Kháng sinh đồ cho thấy CRAB còn nhạy ampicillin-sulbactam: ưu tiên sử dụng ampicillin-sulbactam liều cao
- Đề xuất ưu tiên đơn trị liệu ampicillin-sulbactam liều cao kể cả khi chỉ nhiễm khuẩn nhẹ và kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn còn nhạy ampicillin-sulbactam. Tuy nhiên, có thể cân nhắc chế độ liều tiêu chuẩn nếu bệnh nhân không dung nạp hoặc nguy cơ gặp độc tính khi dùng liều cao.
- Kháng sinh đồ cho thấy CRAB đã kháng ampicillin-sulbactam: cân nhắc sử dụng liều cao ampicillin-sulbactam phối hợp với kháng sinh khác.

4. Vai trò của các polymyxin

- Có thể cân nhắc phác đồ đơn trị polymyxin B cho nhiễm khuẩn CRAB mức độ nhẹ hoặc kết hợp với ít nhất một kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn CRAB trung bình – nặng.
- Đề xuất dùng colistin thay vì polymyxin B đối với nhiễm khuẩn CRAB tiết niệu.
- Theo dõi sát nguy cơ độc thận và độc thần kinh khi dùng các polymyxin.

5. Vai trò của các dẫn xuất nhóm tetracyclin

- Có thể cân nhắc phác đồ đơn trị sử dụng các dẫn xuất tetracyclin cho nhiễm khuẩn CRAB nhẹ và kết hợp ít nhất một kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn CRAB trung bình – nặng.
- Ưu tiên minocyclin vì nhiều kinh nghiệm dùng trong lâm sàng và sự sẵn có về tiêu chí phiên giải tính nhạy cảm theo CLSI (Viện tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng Hoa Kỳ). Tigecyclin liều cao là 1 thay thế. KHÔNG đề xuất eravacyclin trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB vì chưa đủ dữ liệu lâm sàng.
- 20-40% bệnh nhân bị buồn nôn khi dùng minocyclin hoặc tigecyclin, nhất là khi dùng liều cao. Vì vậy, cần cân nhắc chuyển phác đồ đơn trị từ điều trị phối hợp sau khi đáp ứng lâm sàng để giảm thiểu tác dụng phụ do kháng sinh.

6. Vai trò của meropenem truyền kéo dài

- Có thể cân nhắc meropenem liều cao – truyền kéo dài cùng kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn CRAB trung bình – nặng.
- KHÔNG ĐỀ XUẤT kết hợp polymyxin và meropenem mà không có kháng sinh thứ ba.
- Dữ liệu in vitro gợi ý rằng phác đồ phối hợp ba thuốc bao gồm (1) meropenem, ampicillin-sulbactam và minocyclin hoặc (2) meropenem,

ampicillin-sulbactam và polymyxin B có thể đạt hiệu quả diệt khuẩn đối với CRAB.

- Có thể thay thế meropenem bằng imipenem-cilastatin. Khi sử dụng kết hợp ampicillin-sulbactam và meropenm hoặc imipenem-cilastatin với chế độ liều cao, cần theo dõi nguy cơ tác dụng phụ liên quan thần kinh.

7. Vai trò của cefiderocol

Chỉ nên giới hạn trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB kháng trị hoặc không dung nạp với các kháng sinh khác. Đề xuất phối hợp cefiderocol với các kháng sinh khác trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB.

8. Vai trò của rifamycin

Mặc dù các nghiên cứu in vitro và trên động vật đầy hứa hẹn (đặc biệt đối với rifabutin), hội đồng IDSA không ủng hộ dùng rifabutin hoặc các rifamycin khác (rifampin, rifapentin) trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB cho đến khi lợi ích trên lâm sàng được chứng minh.

9. Vai trò của kháng sinh đường khí dung trong nhiễm khuẩn hô hấp do CRAB

KHÔNG ĐỀ XUẤT bổ sung kháng sinh đường khí dung để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp do CRAB.

Ba nghiên cứu lâm sàng không cho thấy có sự cải thiện lâm sàng trên bệnh nhân điều trị viêm phổi thở máy do A. baumannii giữa nhóm dùng kháng sinh đường khí dung (colistin/ amikacin/ fosfomycin) so với nhóm dùng giả dược. Nguyên nhân có thể do kháng sinh đường khí dung không thấm/ phân bố tốt đến tế bào phổi để đạy hiệu quả diệt khuẩn.

C. Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia là trực khuẩn Gram âm, hiếu khí, không lên men glucose và phổ biến trong môi trường nước. Mặc dù thường được cho là ít gây bệnh hơn so với nhiều vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện khác, nhưng *S. maltophilia* lại tạo ra màng sinh học và các yếu tố độc lực có thể gây nguy cơ quần cư hoặc

gây nhiễm khi hệ miễn dịch của cơ thể bị giảm sút, chẳng hạn như người mắc bệnh phổi tiềm ẩn và bệnh máu ác tính.

Khó khăn trong quản lý điều trị S. maltophilia:

- Khó phân biệt *S. maltophilia* chỉ là quần cư không gây bệnh hay thực sự gây nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân có sẵn bệnh lý về phổi như xơ nang hoặc thở máy. Ngoài ra, *S. maltophilia* thường biểu hiện như một phần của đa nhiễm khuẩn. Hơn thế nữa, *S. maltophilia* có thể là một mối nguy hiểm thực sự gây tử vong cao ở bênh nhân ung thư máu chủ yếu do viêm phổi xuất huyết hoặc nhiễm khuẩn huyết.
- *S. maltophilia* mang các đột biến gen, như men β-lactamase loại metallo L1 và L2 serine[5], làm cho hầu hết các β-lactam thông thường không có hiệu lực với vi khuẩn. *S.maltophilia* thể hiện khả năng đề kháng nội tại với aminoglycoside và đề kháng theo cơ chế bơm thuốc ra ngoài làm giảm hiệu quả của tetracycline và fluoroquinolones.
- Không có nhiều bằng chứng so sánh hiệu quả của các phác đồ điều trị nhiễm trùng *S. maltophilia* khác nhau, nên khó có thể đưa ra một chế độ "kháng sinh tiêu chuẩn".
- Thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh của *S. maltophilia* gặp nhiều khó khăn.

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ:

- Đối với nhiễm trùng nhẹ, đề xuất lựa chọn đơn trị với TMP-SMX (ưu tiên), minocyclin (ưu tiên), tigecyclin, levofloxacin hoặc cefiderocol. Ceftazidim KHÔNG được đề xuất để điều trị S. maltophilia do khả năng đề kháng nội tại.

[5] L1 thủy phân penicillin, cephalosporin và carbapenems, nhưng không thủy phân aztreonam. L2 tác động mạnh hơn trên cephalosporin cũng như có khả năng thủy phân cả aztreonam.

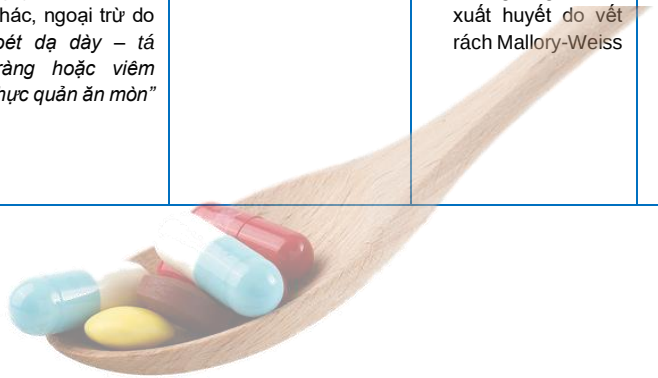
- Đối với nhiễm trùng trung bình-nặng, có ba cách tiếp cận được đề xuất: (1) phối hợp TMP-SMX và minocycline (ưu tiên); (2) đơn trị liệu với TMP-SMX, nếu lâm sàng đáp ứng kém thì bổ sung một kháng sinh thứ hai như minocycline (ưu tiên), tigecycline, levofloxacin hoặc cefiderocol; hoặc (3) phối hợp ceftazidime-avibactam và aztreonam, khi không dung nạp hoặc dự đoán kháng sinh đang sử dụng không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.
- Đơn trị liệu minocycline liều cao có thể được cân nhắc trong trường hợp nhiễm trùng S. maltophilia nhẹ, nhưng đối với nhiễm trùng trung bình - nặng, đề xuất minocycline liều cao kết hợp với một kháng sinh khác cho đến khi tình trạng lâm sàng được cải thiện. Hội đồng IDSA ủng hộ minocycline hơn tigecycline do các dữ liệu có vẻ được ủng hộ hơn in vitro, sự sẵn có về chỉ số điểm gãy nhạy cảm của vi khuẩn, khả dụng về dạng uống và độ dung nạp cải thiện hơn của minocycline, mặc dù tigecycline cũng là một sự lựa chọn cho nhiễm trùng S. maltophilia.
- Đơn trị liệu với levofloxacin hoặc cefiderocol cũng là một lựa chọn cho nhiễm trùng S. maltophilia. Tuy nhiên cần lưu ý đến nguy cơ đề kháng của vi khuẩn trong quá trình điều trị. Đối với trường hợp nhiễm trùng S. maltophilia trung bình - nặng, các kháng sinh này chỉ nên được xem xét khi phối hợp với kháng sinh thứ hai.

Tài liệu tham khảo:

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram Negative Infections: Version 2.0
Link: https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidanc

PHỤ LỤC 1. TRƯỜNG HỢP, ĐIỀU KIỆN VÀ THỜI GIAN DÙNG PPI

CHỈ ĐỊNH PPI KÉO DÀI			CHỈ ĐỊNH PPI NGẮN HẠN		
Chỉ định dùng lâu dài (>8 tuần)	*Chỉ định dùng kèm điều kiện*	*Không khuyến cáo chỉ định*	*Chỉ định dùng trong cấp tính /ngắn hạn (≤ 8 tuần)*	*Chỉ định dùng trong cấp tính /ngắn hạn kèm điều kiện*	*Không chỉ định trong cấp tính/ ngắn hạn*
- Barrett thực quản - Viêm thực quản ăn mòn (phân loại Los Angeles từ C-D) - Hẹp đường tiêu hoá do GERD - Hội chứng Zollinger-Ellison - Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan - Bảo vệ dạ dày ở người dùng Aspirin/NSAIDs có nguy cơ cao xuất huyết tiêu hóa - Phòng ngừa sự tiến triển của xơ phổi vô căn	- Bệnh trào ngược âm tính qua nội soi *đáp ứng PPI, tái phát khi ngừng PPI* - Rối loạn tiêu hoá chức năng, *đáp ứng PPI, tái phát khi ngừng PPI* - Trào ngược thanh quản đáp ứng PPI, tái phát khi ngừng PPI - Điều trị phân mỡ (steatorrhea) chưa kiểm soát ở người suy tụy mạn tính đã điều trị với liệu pháp thay thế enzyme - Phòng ngừa thứ phát loét dạ dày – tá tràng trên bệnh nhân có dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu	- Triệu chứng bệnh trào ngược không ăn mòn *kháng trị PPI liều cao* - Rối loạn tiêu hoá chức năng *kháng trị PPI* - Liệu pháp steroid không có kèm thuốc aspirin/ NSAID - Phòng ngừa xuất huyết tiêu hoá trên tái phát từ các nguyên nhân khác, ngoại trừ do *loét dạ dày – tá tràng hoặc viêm thực quản ăn mòn"*	- Điều trị *Helicobacter pylori* - Dự phòng loét dạ dày do stress kèm yếu tố nguy cơ - GERD/khó tiêu chưa rõ nguyên nhân - Loét dạ dày – tá tràng do NSAIDs	- Điều trị ban đầu hoặc theo yêu cầu đối với bệnh trào ngược *âm tính qua nội soi* - Điều trị ban đầu rối loạn tiêu hoá chức năng /rối loạn tiêu hoá chưa xác định - Phòng ngừa loét sau điều trị bằng thủ thuật chích xơ tĩnh mạch /thắt thun tĩnh mạch - Phòng ngừa tái xuất huyết do vết rách Mallory-Weiss	- Điều trị triệu chứng họng thanh quản theo kinh nghiệm - Đau bụng cấp tính chưa phân biệt - Buồn nôn/nôn cấp tính không nghĩ liên quan tới GERD/viêm thực quản - Bất kỳ triệu chứng đường tiêu hoá dưới chưa phân biệt



PHỤ LỤC 2. YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA

	VẤN ĐỀ CHÍNH	TỔ CHỨC	NĂM	NHÓM BỆNH NHÂN ĐƯỢC KHUYẾN NGHỊ BẢO VỆ DẠ DÀY BẰNG PPI
BỆNH NHÂN XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA TRÊN	NSAIDs	ACG	2009	Bệnh nhân sử dụng NSAID có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên vừa hoặc cao (1 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, bao gồm tiền sử loét dạ dày, trên 65 tuổi, điều trị NSAID liều cao, sử dụng đồng thời aspirin (kể cả liều thấp), corticosteroid, hoặc thuốc chống đông máu).
	Chảy máu tiêu hoá trên	ACP	2010, cập nhập 2019	Bệnh nhân bị loét tiêu hoá cần phải dùng NSAIDs (khuyến nghị NSAID ức chế chọn lọc COX-2)
	Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu	ACCF/ACG/AHA	2010	Bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa trên hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa cần điều trị kháng tiểu cầu. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi cao; sử dụng đồng thời thuốc chống đông máu, steroid hoặc NSAID, bao gồm cả aspirin; và nhiễm Helicobacter pylori.
	Liệu pháp kháng tiểu cầu kép	ESC/EACTS	2017	Bệnh nhân dùng liệu pháp kháng tiểu cầu kép
	Rung tâm nhĩ	ACCP	2018	Bệnh nhân sử dụng aspirin và một loại thuốc uống chống đông máu.
	Thuốc chống huyết khối	ACC	2020	Bệnh nhân dùng từ 2 thuốc chống huyết khối trở lên

PHỤ LỤC 3. LIỀU KHÁNG SINH ĐỀ NGHỊ TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN ĐA KHÁNG

HOẠT CHẤT	LIỀU CHO NGƯỜI LỚN (CHỨC NĂNG GAN, THẬN BÌNH THƯỜNG)	LOẠI VI KHUẨN ĐIỀU TRỊ
Amikacin*	Viêm bàng quang: tiêm truyền 15mg/kg/liều x 1 lần/ngày Các loại nhiễm khuẩn khác: tiêm truyền 20mg/kg/liều x 1 lần/ngày, các liều tiếp theo và khoảng cách liều dựa theo đánh giá dược động.	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR-*P. aeruginosa*
Ampicillin-sulbactam	9 gam mỗi 8 giờ (9g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 4 giờ **HOẶC** 27 gam truyền liên tục trong 24 giờ Nếu nhiễm khuẩn nhẹ do CRAB còn nhạy ampicillin-sulbactam, có thể cân nhắc liều 3 gam mỗi 4 giờ (3g/ lần x 6 lần/ngày), đặc biệt nếu không dung nạp hoặc nguy cơ gặp độc tính với chế độ liều cao	CRAB
Cefepime	Viêm bàng quang: 1 gam mỗi 8 giờ (1g/lần x 3 lần/ngày), tiêm truyền tĩnh mạch Các loại nhiễm khuẩn khác: 2 gam mỗi 8 giờ (2g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	AmpC-E (nếu MIC của cefepime ≤ 2 mcg/mL)
Cefiderocol	2 gam mỗi 8 giờ (2g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	CRE, DTR-*P. aeruginosa,* CRAB, *S. maltophilia*
Ceftazidime-avibactam	2,5 gam mỗi 8 giờ (2,5g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	CRE, DTR-*P. aeruginosa*

HOẠT CHẤT	LIỀU CHO NGƯỜI LỚN (CHỨC NĂNG GAN, THẬN BÌNH THƯỜNG)	LOẠI VI KHUẨN ĐIỀU TRỊ
Ceftazidime-avibactam và aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2,5 gam mỗi 8 giờ (2,5g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ *phối hợp với* Aztreonam: 2 gam mỗi 8 giờ (2g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ. Truyền cùng lúc với ceftazidime-avibactam nếu có thể	CRE sinh men metallo-β-lactamase, *S. maltophilia*
Ceftolozane-tazobactam	Viêm bàng quang: 1,5 gam mỗi 8 giờ (1g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 1 giờ Các loại nhiễm khuẩn khác: 3 gam mỗi 8 giờ (3g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	DTR-*P. aeruginosa*
Ciprofloxacin	Nhiễm khuẩn do ESBL-E hoặc AmpC-E: tiêm truyền tĩnh mạch 400mg mỗi 8-12 giờ (400mg/lần x 2-3 lần/ngày) HOẶC uống 500mg-750mg mỗi 12 giờ (500mg-750mg/ lần x 2 lần/ngày)	ESBL-E, AmpC-E, DTR-*P. aeruginosa*
Colistin	Theo đồng thuận quốc tế về sử dụng polymyxin 2019 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437259/	CRE, DTR-*P. aeruginosa,* CRAB (trong viêm bàng quang)
Eravacyclin	1mg/kg mỗi 12 giờ (1mg/kg/lần x 2 lần/ngày), tiêm truyền tĩnh mạch	CRE, CRAB, *S. maltophilia*
Ertapenem	1g/ lần/ ngày , truyền trong 30 phút	ESBL-E, AmpC-E

HOẠT CHẤT	LIỀU CHO NGƯỜI LỚN (CHỨC NĂNG GAN, THẬN BÌNH THƯỜNG)	LOẠI VI KHUẨN ĐIỀU TRỊ
Fosfomycin	Viêm bàng quang: uống 1 liều duy nhất 3 gam	ESBL-E. coli (trong viêm bàng quang)
Gentamicin*	Viêm bàng quang: tiêm truyền 5mg/kg/liều x 1 lần/ngày Các loại nhiễm khuẩn khác: tiêm truyền 7mg/kg/liều x 1 lần/ngày, các liều tiếp theo và khoảng cách liều dựa theo đánh giá dược động.	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR-*P. aeruginosa*
Imipenem-cilastatin	Viêm bàng quang: 500 mg mỗi 6 giờ (500mg/lần x 4 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 30 phút Các loại nhiễm khuẩn khác: 500 mg mỗi 6 giờ (500mg/lần x 4 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	ESBL-E, AmpC-E, CRAB, CRE
Imipenem-cilastatin-relebactam	1,25 gam mỗi 6 giờ (1,25g/lần x 4 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 30 phút	CRE, DTR-*P. aeruginosa*
Levofloxacin	Đường tĩnh mạch hoặc đường uống: 750mg/liều x 1 lần/ngày	ESBL-E, AmpC-E, *S. maltophilia*
Meropenem	Viêm bàng quang: 1 gam mỗi 8 giờ (1g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 30 phút Nhiễm khuẩn khác do ESBL-E hoặc AmpC-E: 1-2 gam mỗi 8 giờ (1-2g/lần x 3 lần/ngày), có thể cân nhắc mỗi lần truyền trong 3 giờ Nhiễm khuẩn khác do CRE và CRAB: 2 gam mỗi 8 giờ (2g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	ESBL-E, AmpC-E, CRAB, CRE

HOẠT CHẤT	LIỀU CHO NGƯỜI LỚN (CHỨC NĂNG GAN, THẬN BÌNH THƯỜNG)	LOẠI VI KHUẨN ĐIỀU TRỊ
Meropenem-vaborbactam	4 gam mỗi 8 giờ (4g/lần x 3 lần/ngày), mỗi lần truyền trong 3 giờ	CRE
Minocyclin	Đường tĩnh mạch hoặc đường uống: 200mg mỗi 12 giờ (200mg/lần x 2 lần/ngày)	CRAB, *S. maltophilia*
Nitrofurantoin	Viêm bàng quang: dạng macrocrystal/monohydrat, uống 100mg/lần x 2 lần/ngày hoặc dạng hỗn dịch, uống 50mg/lần x 4 lần/ngày	ESBL-E, AmpC-E (trong viêm bàng quang)
Plazomicin*	Viêm bàng quang: tiêm truyền 15mg/kg/ liều x 1 lần/ngày Các loại nhiễm khuẩn khác: tiêm truyền 15mg/kg/liều x 1 lần/ngày, các liều tiếp theo và khoảng cách liều dựa theo đánh giá dược động.	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR-*P. aeruginosa*
Polymyxin B	Theo đồng thuận quốc tế về sử dụng polymyxin 2019 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437259/	DTR-*P. aeruginosa,* CRAB
Tigecyclin	Liều nạp: truyền 200mg Liều duy trì: truyền 100mg mỗi 12 giờ (100mg/lần x 2 lần/ngày)	CRE, CRAB, *S. maltophilia*
Tobramycin*	Viêm bàng quang: tiêm truyền 5mg/kg/ liều x 1 lần/ngày Các loại nhiễm khuẩn khác: tiêm truyền 7mg/kg/liều x 1 lần/ngày, các liều tiếp theo và khoảng cách liều dựa theo đánh giá dược động.	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR-*P. aeruginosa*
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Viêm bàng quang: đường tĩnh mạch hoặc đường uống: 160mg (liều theo trimethoprim)/ lần x 2 lần/ ngày	ESBL-E, AmpC-E, *S. maltophilia*

HOẠT CHẤT	LIỀU CHO NGƯỜI LỚN (CHỨC NĂNG GAN, THẬN BÌNH THƯỜNG)	LOẠI VI KHUẨN ĐIỀU TRỊ
	Các loại nhiễm khuẩn khác: đường tĩnh mạch hoặc đường uống: 8-12mg/kg/ngày (liều theo trimethoprim), chia làm mỗi 8-12 giờ (2-3 lần). Cân nhắc liều trimethopeim tối đa là 960mg/ngày.	

Chú thích:

**: Sử dụng cân nặng điều chỉnh để tính liều cho bệnh nhân có cân nặng > 120% cân nặng lý tưởng.*

AmpC-E: ApmC β-lactamase-producing Enterobacterales; CRAB: Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii; CRE: Carbapenem-resistant Enterobacterales; DTR-P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance; E. coli: Escherichia coli; ESBL-E: Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales; S. maltophilia: Stenotrophomonas maltophilia

BẢN TIN THUỐC SỐ 01/2022

- **Chủ biên**

  PGS.TS.BS. Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng

- **Chịu trách nhiệm biên soạn**

  Khoa Dược, Bệnh Viện Bình Dân

- **Thiết kế và in ấn**

  Phòng Quản lý Chất lượng, Bệnh Viện Bình Dân

- **Thực hiện và phát hành**

  Bệnh viện Bình Dân

  Trụ sở chính: 371 Điện Biên Phủ - Phường 4 - Quận 3 - TP. Hồ Chí Minh

  Khu kỹ thuật cao: 326 - 328 Điện Biên Phủ - Phường 11 - Quận 10 - TP. Hồ Chí Minh

  ĐT: (028) 3839 4747 | 19007123

  Website: www.bvbinhdan.com.vn

  Email: cskhbvbd@gmail.com