

**TTYT huyện Vĩnh Cửu**  
**KHOA DƯỢC – TTB – VTTYT**  
**TỔ THÔNG TIN**

**ADR THUỐC KHÁNG SINH**

# PHẦN 1

## Kháng sinh nhóm Beta lactam

ADR đáng sợ nhất: Sốc phản vệ

- ✓ Cực hiếm, nhưng có thể tử vong
- ✓ Phản ứng quá mẫn tức thì qua trung gian Ig-E
- ✓ Biểu hiện: sốc (tay chân lạnh, huyết áp thấp, vật vã, bức rức), khó thở thanh quản, khò khè và tím tái
- ✓ Không có phương tiện tin cậy tuyệt đối để dự đoán

Dị ứng chéo giữa Penicilline và Cephalosporin:

Dị ứng không liên quan vòng Beta lactam, dị ứng liên quan mạch nhánh

⇒ Không phải dị ứng 1 thuốc trong nhóm là có khả năng dị ứng với tất cả thuốc còn lại

Penicillin and Corresponding Cephalosporins with Similar Side-Chains			
PENCILLIN	Amoxicillin	Ampicillin	Penicillin G
CEPHALOSPORIN	Cefaclor (2 <sup>nd</sup> generation) Cefadroxil (1 <sup>st</sup> generation) Cefatrizine (1 <sup>st</sup> generation) Cefprozil (2 <sup>nd</sup> generation) Cephalexin (1 <sup>st</sup> generation) Cephadrine (1 <sup>st</sup> generation)	Cefaclor (2 <sup>nd</sup> generation) Cefadroxil (1 <sup>st</sup> generation) Cefatrizine (1 <sup>st</sup> generation) Cefprozil (2 <sup>nd</sup> generation) Cephalexin (1 <sup>st</sup> generation) Cephadrine (1 <sup>st</sup> generation)	Cefoxitin (2 <sup>nd</sup> generation) Cephalothin (1 <sup>st</sup> generation)

## Phần 2

### Kháng sinh nhóm Macrolides

#### Các tác dụng không mong muốn của nhóm:

Kích ứng dạ dày:

- ✓ Nôn mửa
- ✓ Đau bụng
- ✓ Tiêu chảy

Viêm gan ứ mật

#### *Kéo dài sóng QT*

So sánh dược động học kháng sinh macrolide

Parameter	Erythromycin base	Azithromycin	Clarithromycin	14-Hydroxy-clarithromycin	Telithromycin
Bioavailability	25	37	55	35	57
C <sub>max</sub> (mg/L)	0.3–0.9	0.4	2.1–2.4	0.6	1.9–2
t <sub>max</sub> (h)	3–4	2	2	2–3	1
t <sub>1/2</sub> (h)	2–3	40–68	3–5	4–7	7.16–13
AUC (mg/L x h)	8	3.4	19	5.7	7.9–8.25

*Abbreviations:* AUC, area under plasma concentration time curve; C<sub>max</sub>, peak serum concentration; t<sub>max</sub>, time to peak serum concentration; t<sub>1/2</sub>, serum half-life.

<sup>a</sup> Mean values after a single 500-mg oral dose (800-mg dose for telithromycin).

*Adapted from* Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, et al: Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001;61:443–98; with permission.

Cơ kéo dài sóng QT của các KS macrolide

Macrolide	Reports*.N[%]
Erythromycin	82 [53%]
Clarithromycin	56[36%]
Azithromycin	18 [11%]
Dirithromycin	0

Từ các dữ liệu nghiên cứu đa trung tâm “Claricor trial” trong 10 năm

Khuyến cáo FDA

Thận trọng khi kê đơn kháng sinh CLARITHROMYCIN cho bệnh nhân bị bệnh mạch vành do tăng nguy cơ bệnh tim thậm chí đe dọa tính mạng ở những đối tượng này.

Trừ azithromycin các thuốc khác trong nhóm macrolid ức chế CYP 450 3A4 ngăn chuyển hóa dẫn tới tăng tác dụng phụ khi dùng chung với:

Thuốc nhóm statin (atorvastatin, simvastatin): tiêu cơ vân

Theophyllin: tăng nhịp tim, co giật

## Phần 3

### Kháng sinh nhóm Quinolones

Phân loại hoạt tính kháng khuẩn của nhóm Fluoroquinolones

	Thuốc	Phổ kháng khuẩn	Sơ sánh phổ kháng khuẩn
Thế hệ I	Acid nalidixic Cinoxacin	Đặc biệt nhạy cảm với vk đường tiết niệu (Enterobacter) Không có tác dụng trên Pseudomonas	Gram (-), nhưng không có tác dụng với Pseudomonas
Thế hệ II	Norfloxacin Ofloxacin Ciprofloxacin	Phổ rộng Gram(-), kể cả Pseudomonas aeruginosa Tác dụng một số vk Gram(+), bao gồm Staphylococcus aureus, trừ Streptococcus pneumoniae Vk không điển hình: Mycoplasma, Chlamydia	Gram (-), kể cả Pseudomonas Một số Gram (+) như S.aureus Một số vi khuẩn không điển hình
Thế hệ III	Levofloxacin Sparfloxacin Moxifloxacin	Phổ rộng Gram(-), kể cả Pseudomonas aeruginosa Phổ mở rộng trên vk Gram(+), kể cả Streptococcus pneumoniae và các vk kháng penicillin Phổ mở rộng trên vk không điển hình	Tương tự thế hệ 2 nhưng mở rộng thêm phổ đối với Gram (+) và vi khuẩn không điển hình
Thế hệ IV	Trovafloxacin Alatrovafloxacin	Phổ rộng Gram (-), kể cả P.aeruginosa Mạnh cả với Gram(+), đặc biệt là S.pneumoniae Phổ mở rộng với các vk kỵ khí và các vk không điển hình	Tương tự thế hệ 3 nhưng mở rộng thêm về vi khuẩn kỵ khí

**Các tác dụng không mong muốn của nhóm:**

- ✓ Tim mạch
- ✓ Da: nhạy cảm ánh sáng
- ✓ Cơ xương khớp
- ✓ Thần kinh
- ✓ Viêm gân
- ✓ Nguy cơ kéo dài sóng QT

## **Viêm gân**

Viêm gân ít gặp nhưng có thể gây hậu quả nghiêm trọng (như đứt gân)

Yếu tố nguy cơ:

- ✓ 2 yếu tố nguy cơ đã được xác nhận:
  - Bệnh nhân đang điều trị bằng corticoid
  - Người trên 60 tuổi
- ✓ Yếu tố nguy cơ khác:
  - Bệnh nhân hoạt động với cường độ cao
  - Bệnh nhân bắt đầu đi lại sau giai đoạn nằm liệt giường
  - Rối loạn chức năng thận
  - Bệnh lý cơ xương (viêm khớp, gout..)
  - Ghép cơ quan
  - Sử dụng fluoroquinolone liều cao.
- ✓ Khởi phát:
  - Có thể xảy ra sớm nhất là 48 giờ đầu tiên sau khi sử dụng và thường trong vòng 30 ngày, tuy nhiên có thể lên đến vài tháng sau khi **ngừng điều trị** bằng kháng sinh.
    - Có thể xảy ra sau một liều duy nhất.
    - Đứt gân thường đi kèm với các triệu chứng của viêm gân bao gồm cứng, sưng, đau, gân dày lên. Tuy nhiên, một số bệnh nhân không có triệu chứng rõ ràng
      - Levofloxacin, ofloxacin, và ciprofloxacin thường liên quan đến tác dụng phụ này. Tuy nhiên, chưa có thử nghiệm lâm sàng so sánh mức độ nguy hại giữa các KS này.
  - Xử trí:
    - Nếu nghi ngờ thuốc gây viêm gân, nên ngừng ngay lập tức và không nên sử dụng lại nhóm kháng sinh này sau đó.
    - Cần có biện pháp thích hợp để các biểu hiện viêm gân hồi phục tốt như để các gân nghỉ ngơi, hạn chế vận động gót chân
      - Trong trường hợp tổn thương nặng, phẫu thuật có thể là cần thiết.
      - Hầu hết bệnh nhân hồi phục, thường là trong vòng 15 đến 30 ngày kể từ khi ngưng sử dụng fluoroquinolone.
    - Hậu quả lâu dài được báo cáo trong 10% trường hợp, và có thể bao gồm đau mạn tính, ảnh hưởng đến các cử động và đi lại.

### **Rối loạn nhịp tim nguy cơ kéo dài khoảng QT**

- Cần thận trọng, thậm chí chống chỉ định dùng các thuốc ở những bệnh nhân có nguy cơ, bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đang sử dụng một thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân cao tuổi.

- Cần khuyến cáo bệnh nhân đến gặp ngay bác sĩ nếu họ gặp các dấu hiệu cho thấy có rối loạn nhịp tim.

### **Tác dụng phụ thần kinh trung ương**

- Rối loạn tâm thần, hoang tưởng, ảo giác. kích động, lo lắng, mất ngủ, ác mộng,

- Chóng mặt, run rẩy, nhức đầu liên tục,

- Trầm cảm, suy nghĩ tự sát,

- Động kinh.

- Tăng áp lực nội sọ (đau đầu, ù tai, và thị giác kém).

- Nếu các sự cố CNS nghiêm trọng xảy ra trong quá trình điều trị bằng fluoroquinolone, nên ngưng thuốc ngay lập tức.

### **Bệnh lý thần kinh ngoại biên**

- Các triệu chứng rối loạn thần kinh cảm giác và vận động ngoại vi đã được báo cáo với các quinolon, bao gồm cảm giác đau dữ dội, ngứa hay tê liệt, đặc biệt là ở tay hoặc chân.

- Những triệu chứng này có thể xảy ra nhanh chóng sau khi bắt đầu sử dụng các quinolon.

- Khi xuất hiện triệu chứng, bệnh nhân cần đi khám bác sĩ để ngăn chặn bệnh tiến triển có thể gây ra những tổn thương không thể hồi phục.

### **Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng**

- Bệnh nhân sử dụng quinolon cần được bảo vệ khỏi các bức xạ mặt trời hoặc tia cực tím để tránh phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (bỏng da) trong suốt thời gian điều trị và một vài ngày sau khi kết thúc điều trị.

### **Nguy cơ xuất hiện Clostridium difficile "C. diff"**

✓ Clostridium difficile "C. diff"

- Clostridium difficile = c. diff, một loại trực khuẩn hiện diện trong ruột

- Tỷ lệ 3% người trưởng thành nhiễm c.diff không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

- C.diff chỉ gây ra bệnh khi có sự mất cân bằng hệ vi khuẩn ruột, thường do sử dụng kháng sinh -> tăng trưởng nhanh chóng c.diff.

- Vì lý do trên người ta gọi nhiễm C. diff [C.diff infection (CDI)] là nhiễm trùng mắc phải ở bệnh viện [hospital acquired infection (HAI)].

- CDI -> tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa. Bệnh có thể tiến triển nặng, tiêu chảy > 5 lần/ngày

- Nguy cơ tử vong khoảng 10%

#### **Tương tác thuốc:**

✓ Tạo phức chelate với các kim loại đa hóa trị

- Antacid (Al, Mg...)

- Sắt

- Bismuth

- Calcium

- Sucrafat / Actapulgit / Smecta

✓ Tương tác do ức chế CYP 450

- Ciprofloxacin ức chế enzym CYP 1A2 > CYP 3A4

#### **Chống chỉ định**

- Trẻ dưới 18 tuổi

- Phụ nữ mang thai và cho con bú

- Người bị loạn nhịp tim

**FDA cảnh báo về việc nên giới hạn dùng fluoroquinolone thi thấy nguy cơ**

- Trừ khi không có cách điều trị thay thế, bệnh nhân nhiễm trùng không phức tạp, không nên cho dùng fluoroquinolon, vì nguy cơ tàn phế và tiềm năng sự cố tác dụng nghịch thường xuyên.

- Quy định nhãn những kháng sinh này đã cảnh báo nguy cơ : viêm gân, đứt gân, tác dụng ở hệ thần kinh trung ương, đau nhức thần kinh ngoại vi, làm nặng bệnh nhược cơ, kéo dài sóng QT và xoắn đỉnh, nhiễm độc ánh sáng (phototoxicity) và quá mẫn. Những tác dụng phụ này có thể xảy ra chung với nhau.

- FDA sẽ cập nhật thêm nhãn thuốc : nguy cơ nghiêm trọng gây ra do fluoroquinon thường lớn hơn lợi ích khi dùng cho viêm xoang mũi, viêm phế quản và nhiễm trùng đường tiêu không phức tạp có thể chữa bằng những thuốc khác.