

## VANCOMYCIN VÀ HỘI CHỨNG NGƯỜI ĐỎ

Nguyễn Phương Thúy, Lương Anh Tùng

Vancomycin là một kháng sinh glycopeptid phổ hẹp, có tác dụng ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn [1], [2], tác động đến tính thấm màng tế bào và quá trình tổng hợp ARN của vi khuẩn [1]. Vancomycin có thể gây các phản ứng quá mẫn, bao gồm hội chứng người đỏ (red man syndrome - RMS) và phản vệ [3].

RMS là phản ứng dạng phản vệ xuất hiện do sự mất hạt của các tế bào mast và bạch cầu ưa base, dẫn đến giải phóng histamin độc lập với kháng thể IgE hình thành trước đó hoặc con đường bổ thể [4]. Có thể khó phân biệt dạng phản vệ liên quan đến tiêm truyền và phản ứng dị ứng qua trung gian IgE [5]. Một nghiên cứu cho thấy nồng độ tryptase huyết tương tăng không đáng kể trong các trường hợp được khẳng định phản ứng dạng phản vệ và có thể áp dụng xét nghiệm này để phân biệt với phản ứng miễn dịch về mặt hóa học [6].

Biểu hiện lâm sàng của RMS bao gồm ngứa, đỏ da vùng mặt, cổ, nửa người trên [7]. Các triệu chứng này thường mất trong vòng 20 phút nhưng cũng có thể kéo dài trong vòng nhiều giờ [8]. Một số biểu hiện khác đã được ghi nhận bao gồm đau ngực, co thắt cơ, hạ huyết áp [9], [10], [11] hoặc phù mạch [4]. Hạ huyết áp có liên quan đến tốc độ truyền vancomycin [12]. Các dấu hiệu của RMS có thể xuất hiện 4-10 phút sau khi bắt đầu truyền hoặc có thể xuất hiện sớm sau khi truyền xong thuốc [4]. Một nghiên cứu trên bệnh nhân ở độ tuổi từ 6 tháng đến 21 tuổi cho thấy tỷ lệ RMS xuất hiện trong vòng 30 phút, 30-60 phút, trên 1 giờ sau khi bắt đầu truyền vancomycin lần lượt là 62%, 21% và 16% [13].

RMS xuất hiện với tỷ lệ tương đương ở nam và nữ [5]. Đây là phản ứng quá mẫn thường gặp nhất của vancomycin, phụ thuộc liều và liên quan đến tốc độ truyền nhanh khi sử dụng liều cao. Một số yếu tố nguy cơ khác bao gồm nồng độ dung dịch truyền ( $\geq 5$  mg/ml), tiền sử đã có RMS, chủng tộc người da trắng. RMS xuất hiện với tỷ lệ 5-50% ở bệnh nhân nội trú có truyền vancomycin và lên đến 90% ở người tình nguyện khỏe mạnh [13]. Tỷ lệ xuất hiện của RMS khác nhau nhiều giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về tốc độ truyền, nồng độ dịch truyền, thiết kế nghiên cứu, đặc điểm đối tượng nghiên cứu và các thuốc dùng đồng thời [5]. RMS cũng đã được ghi nhận ở bệnh

nhân sử dụng vancomycin đường tiêm màng bụng và đường uống [7], [14]. Ở Việt Nam, Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại giai đoạn 2006-2014 đã ghi nhận 364 báo cáo ADR liên quan đến vancomycin, trong đó có 125 (34,3%) báo cáo với biểu hiện đỏ da vùng đầu, mặt, cổ, thân trên (có thể kèm ngứa, hạ huyết áp). Trong các bệnh nhân gặp phản ứng này, có 85 trường hợp xảy ra ở trẻ dưới 18 tuổi và có trường hợp sử dụng dung dịch truyền nồng độ cao ( $> 5$  mg/ml), sử dụng tiêm tĩnh mạch chậm thay vì truyền tĩnh mạch. Ngoài ra, trường hợp sử dụng vancomycin đường tiêm bắp gây tấy đỏ da cũng đã được báo cáo. Trong cùng giai đoạn trên, cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đã ghi nhận 19.660 báo cáo liên quan đến vancomycin với 936 (4,8%) báo cáo về RMS (truy cập ngày 23/4/2015).

Nếu xuất hiện RMS, cần ngừng truyền ngay vancomycin. Diphenhydramin hydroclorid 50 mg (dùng đường tĩnh mạch hoặc uống) có thể giúp giải quyết hầu hết các triệu chứng của phản ứng. Sau khi hết mẫn, ngứa, có thể thử truyền lại ở tốc độ thấp hơn và/hoặc liều thấp hơn. Vancomycin được dung nạp tốt hơn nhiều khi được dùng với các liều nhỏ hơn và số lần dùng nhiều hơn. Nếu xuất hiện tụt huyết áp, cần truyền dịch và sử dụng thuốc làm tăng huyết áp trong trường hợp nặng. Hạ huyết áp có thể là vấn đề đáng quan ngại nếu xuất hiện trong khi gây mê sau dùng vancomycin làm kháng sinh dự phòng. Bệnh nhân có dùng thuốc chẹn beta trước phẫu thuật có khả năng ngăn ngừa phản ứng tụt huyết áp do truyền vancomycin [4].

Để giảm thiểu phản ứng có hại liên quan đến truyền, mỗi liều vancomycin nên được truyền trong ít nhất 60 phút với tốc độ tối đa 10 mg/phút và thay đổi luân phiên vị trí truyền [1], [2], [8], [11], [15]. Hướng dẫn pha dung dịch truyền vancomycin được trình bày trong *bảng 1* [16]. Để làm giảm nguy cơ RMS, liều 1 g thường được khuyến cáo truyền trong vòng 2 giờ [17]. Theo một nghiên cứu, truyền vancomycin (1 g) trong 2 giờ làm giảm có ý nghĩa thống kê về tần suất, mức độ nặng của RMS và lượng histamin được giải phóng vào huyết tương so với truyền trong 1 giờ [18]. Lưu ý, RMS cũng đã được ghi nhận khi truyền chậm vancomycin [4], [15]. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và nên ngừng vancomycin ngay nếu phát hiện tụt huyết áp, đau ngực, đau cơ [9] hoặc bất kỳ biến cố có hại nào trong quá trình truyền thuốc.

**Bảng 1: Hướng dẫn pha dung dịch truyền vancomycin**

- Truyền ngắt quãng: hòa tan mỗi 500 mg trong 10 ml nước cất pha tiêm, pha loãng mỗi 500 mg trong 100 ml NaCl 0,9% hoặc glucose 5%, thời gian truyền  $\geq 60$  phút.

- Truyền liên tục: pha thuốc với nồng độ 2,5-5 mg trong 01 ml NaCl 0,9% hoặc glucose 5%, thời gian truyền 24 giờ.

Chú ý: Sử dụng ngay sau khi pha, có thể bảo quản ở 2-8°C trong 24 giờ.

Nhiều nghiên cứu cho rằng thuốc kháng histamin [5], [9], [11], thuốc giảm đau opioid và thuốc phong bế dẫn truyền thần kinh - cơ [10] có tác dụng ngăn ngừa RMS khi được sử dụng dự phòng trước khi truyền vancomycin. Kết hợp thuốc kháng H1 và H2 có hiệu quả dự phòng cao hơn so với việc sử dụng thuốc kháng H1 đơn độc [19]. Tuy nhiên, một nghiên cứu được công bố năm 2012 lại cho rằng việc sử dụng thuốc kháng histamin trước khi dùng vancomycin chỉ làm giảm đáng kể triệu chứng đỏ da ở bệnh nhân gặp RMS mà không ngăn

ngừa được RMS. Thêm vào đó, việc sử dụng thuốc kháng histamin với bất kỳ lý do nào trước khi dùng vancomycin lại liên quan đến tăng nguy cơ RMS. Các kết quả này cần được kiểm chứng qua nghiên cứu tiến cứu, có đối chứng trong tương lai [13]. Trong trường hợp phải ngừng sử dụng vancomycin do RMS, có thể cân nhắc thay thế kháng sinh khác, ví dụ teicoplanin. Teicoplanin cũng là kháng sinh glycopeptid [20], có hoạt phổ kháng khuẩn tương tự [9], [11] nhưng có tỷ lệ xuất hiện RMS thấp hơn so với vancomycin [21], [22].

**Tài liệu tham khảo:**

- Bộ Y tế (2009). *Dược thư Quốc gia Việt Nam*; 1158-1161.
- Daniel Savignon Marinho et al (2011). *BMC Research Notes*; 4: 236.
- Lori D Wazny et al (2001). *Ann. Pharmacother.*; 35: 1458-1464.
- Soupramanien Sivagnanam et al (2003). *Crit. Care*; 7: 119-120.
- Tony M. Korman et al (1997). *J. Antimicrob. Chemother.*; 39: 371-381.
- Renz CL et al (1998). *Anesthesiology*; 89(3): 6205.
- Phillippa Bailey et al (2008). *Cases Journal*; 1: 111.
- F. R. Bruniera et al (2015). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*; 19: 694-700.
- Mark R. Wallace et al (1991). *J. Infect. Dis.*; vol. 164, no. 6: 1180-1185.
- Tami L. O'Sullivan et al (1993). *J. Infect. Dis.*; vol. 168, no. 3: 773-776.
- Mark P. Wilhelm et al (1999). *Mayo Clin. Proc.*; 74: 928-935.
- Maurice Levy et al (1990). *Pediatrics*; 86: 572-580.
- Angela L. Myers et al (2012). *Pediatr. Infect. Dis. J.*; 31 (5): 464-468.
- Melissa J. Domis et al (2014). *Front. Pediatr.*; vol. 2, article 55.
- Vancomycin. Drugdex Evaluations. In: Micromedex 2.0 [Internet]. Truven Health Analytics. Accessed on April 17, 2015.
- Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, ban hành kèm theo Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015 của Bộ Y tế. Phụ lục 4: Hướng dẫn tiêm/truyền một số loại kháng sinh.
- Alistair Gray et al. *Injectable Drugs Guide*. Accessed online via <http://www.medicinescomplete.com>, monograph "Vancomycin" on April 17, 2015.
- Daniel P. Healy et al (1990). *Antimicrob. Agents Chemother.*; 34: 550-554.
- Lieberman P (1990). *J. Allergy Clin. Immunol.*; 86 (4 Pt 2): 6846.
- Bộ Y tế (2009). *Dược thư Quốc gia Việt Nam*; 1059-1061.
- Alexandre B Cavalcanti et al (2010). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; issue 6.
- Shuli Svetitsky et al (2009). *Antimicrob. Agents Chemother.*; 53(10): 4069-4079.