SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH BỆNH VIỆN THÀNH PHỐ THỦ ĐỨC **BAN QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**
Số: /BV-BQLSDKS	*Thành phố Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2023*

THÔNG BÁO
Về việc hướng dẫn sử dụng thuốc kháng nấm Amphotericin B

Căn cứ Quyết định về việc kiện toàn Ban quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện thành phố Thủ Đức;

Căn cứ các tài liệu hướng dẫn sử dụng kháng nấm và các phác đồ Bộ Y tế ban hành.

Để đảm bảo sử dụng thuốc kháng nấm Amphotericin B an toàn, hợp lý, giúp giảm nguy cơ đề kháng và phòng ngừa các tác dụng bất lợi của thuốc, Ban quản lý sử dụng kháng sinh thông báo đến các khoa, phòng, đơn vị và bác sĩ điều trị hướng dẫn sử dụng thuốc Amphotericin B như sau:

1. **Tổng quan về thuốc**

Nhóm thuốc: Amphotericin B là thuốc kháng nấm thuộc nhóm Polyen

Cơ chế tác dụng: Amphotericin B có tác dụng kìm nấm hoặc diệt nấm tùy thuộc vào nồng độ, số lượng và độ nhạy cảm của vi nấm. Amphotericin B gắn vào ergosterol ở màng tế bào nấm, làm rò rỉ các thành phần tế bào nấm và gây chết tế bào nấm. Amphotericin B có ái lực với ergosterol ở tế bào nấm cao hơn so với ở tế bào người nhưng amphotericin B cũng gây độc tính trên tế bào người theo cơ chế tương tự.

Phổ kháng nấm: Amphotericin B có tác dụng đối với các loại nấm sau: *Candida albicans; Candida dubliniensis; Candida krusei; Candida tropicalis; Candida parapsilosis; Cryptococcus neoformans;* Mucorales *(e.g., Absidia, Rhizomucor, Rhizopus); Blastomyces dermatitidis; Coccidioides immitis/posadasii; Histoplasma capsulatum; Sporothrix schenckii; Aspergillus sp (*ngoại trừ *A. terreus).*

Dạng bào chế, hàm lượng:

Trên thế giới, hiện nay có 4 dạng amphotericin B, bao gồm:

Dạng thuốc	Dạng bào chế	Hàm lượng	Tên thuốc
Amphotericin B thông thường (phức hợp amphotericin B và natri deoxycholat)	Bột pha tiêm	50 mg amphotericin B/lọ	Amphotret

Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat (amphotericin B dạng keo; phức hợp tỷ lệ phân tử 1:1 của amphotericin B và cholesteryl sulfat)	Bột pha tiêm	50 mg amphotericin B/lọ 100 mg amphotericin B/lọ	Amphotec
Phức hợp amphotericin B lipid	Hỗn dịch	5 mg amphotericin B/ml	Ampholip
Amphotericin B dạng liposom	Bột pha tiêm	50 mg/lọ	Ambisome

Hiện tại, bệnh viện thành phố Thủ Đức có 2 loại amphoterin B là Ampholip và Amphotret. Do đó, hướng dẫn này sẽ tập trung vào 2 loại thuốc này.

Lưu ý: Không tự động chuyển đổi giữa các dạng amphotericin B do các dạng thuốc này không tương đương nhau về dược động học, liều dùng và tác dụng không mong muốn. So với amphotericin B dạng quy ước, các dạng bào chế lipid của amphotericin B đều có nguy cơ xuất hiện độc tính thấp hơn, đặc biệt là độc tính trên thận. Amphotericin B dạng phức hợp lipid được ghi nhận có độc tính cao hơn so với amphotericin B liposom. Cần cân nhắc lợi ích - nguy cơ và chi phí điều trị để lựa chọn chế phẩm amphotericin B phù hợp. Không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa các dạng bào chế của amphotericin B nhưng việc sử dụng dạng bào chế lipid là giải pháp an toàn hơn cho bệnh nhân để giảm thiểu độc tính, đặc biệt trong một số tình trạng lâm sàng được liệt kê trong bảng sau:

Các tình trạng lâm sàng cần cân nhắc ưu tiên sử dụng amphotericin B dạng lipid	**Các thuốc có độc tính trên thận**
• Suy thận trước khi bắt đầu điều trị • Đang sử dụng hoặc trước đó có sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc khác cùng độc tính trên thận • Hạ kali huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị • Hạ magie huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị • Đa niệu • Bệnh nhân đã được điều trị trước đó tại đơn vị hồi sức tích cực hoặc đang được	• Thuốc kháng virus: acyclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ganciclovir, tenofovir, valacyclovir, valganciclovir • Kháng sinh aminoglycosid: gentamicin, neltimicin, streptomycin, tobramycin, amikacin • Các kháng sinh khác: colistin, vancomycin, teicoplanin • Thuốc ức chế calcineurin: cyclosporin, tacrolimus

điều trị tại các đơn vị này tại thời điểm chỉ định thuốc kháng nấm • Bệnh nhân ghép tạng rắn (bao gồm cả ghép tủy xương) • Cao tuổi	• Thuốc điều trị ung thư: carboplatin, camustin, cisplatin, cyclophosphamid, ifosfamid, methotrexat, streptozotocin • Thuốc cản quang: amidotrizoat, ioxithamat meglumin, ioxagalat, iopamidol, iohexol, iomeprol, iopentol, ioversol, iopromid, iobitridol, iodixanol, iotrolan

2. **Chỉ định**

Điều trị nhiễm nấm Candida hoặc Aspergilus xâm lấn nặng, đe dọa tính mạng

Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):

- Điều trị kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm nấm Candida hoặc Aspergilus xâm lấn
- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc).

3. **Chống chỉ định**

Bệnh nhân mẫn cảm với amphotericin B

4. **Liều dùng**

4.1 **Amphotericin B thông thường**

- Liều thường dùng là 0,5 - 1 mg/kg/ngày; tối đa 1,5mg/kg/ngày.
- Trước khi truyền phải tiêm một liều thử. Nếu người bệnh có chức năng tim - thận tốt, dung nạp được liều thử, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều 0,25mg/kg/ngày (hoặc 0,3 mg/kg/ngày ở bệnh nhân nhiễm nấm nặng, tiến triển nhanh), truyền 1 lần mỗi ngày. Ở bệnh nhân có chức năng tim - thận không tốt hoặc người có phản ứng mạnh với liều thử, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu với liều hàng ngày thấp hơn (5 - 10 mg). Tùy theo tình trạng tim - thận của người bệnh, có thể tăng dần liều hàng ngày 5 - 10 mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng là 0,5 – 0,7 mg/kg.

4.2 **Amphotericin B dạng phức hợp lipid**

- Liều thường dùng ở người lớn và trẻ em là 5 mg/kg/ngày
- Trước khi truyền thuốc, cần truyền liều thử 1 mg trong 15 phút, theo dõi chặt bệnh nhân trong 30 phút sau đó.

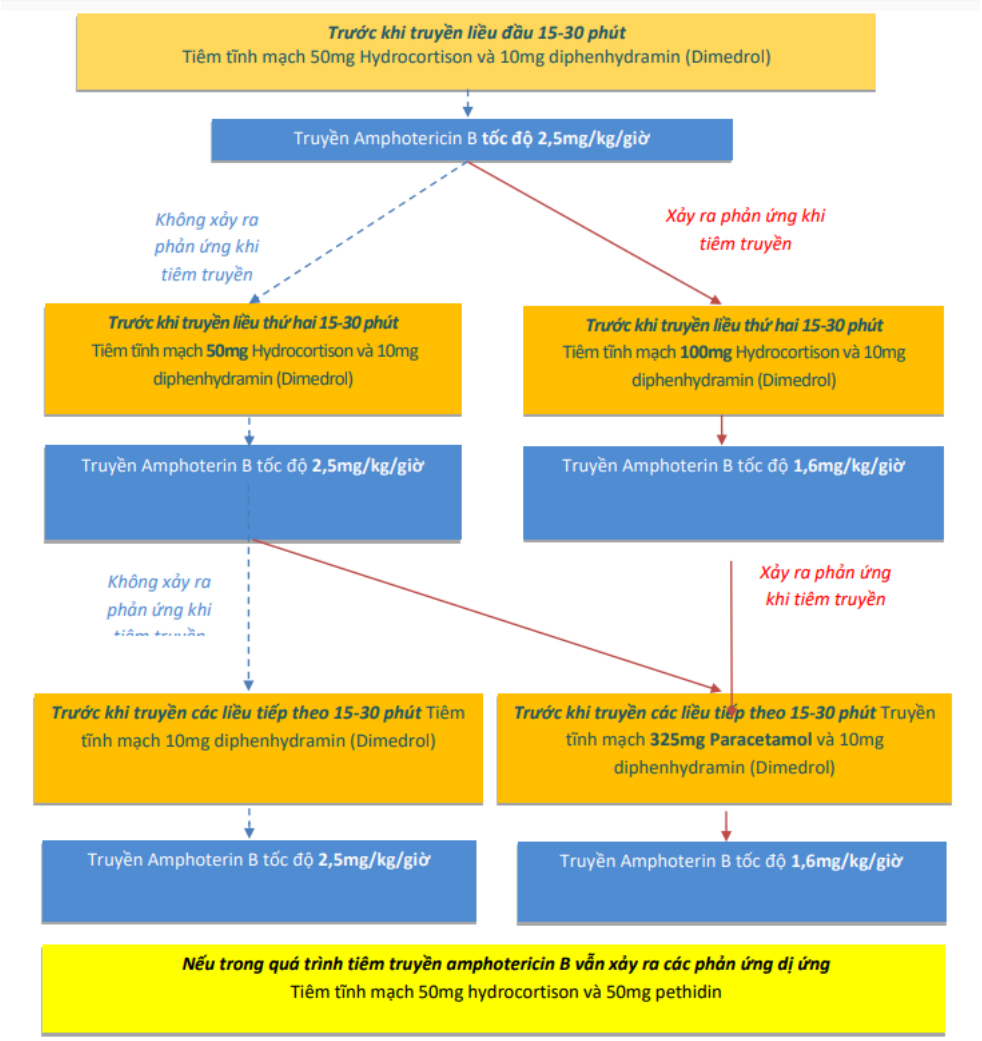
5. **Cách pha và truyền thuốc**

	Amphotericin B thông thường (Amphotret)	**Amphotericin B phức hợp lipid (Ampholip)**
Hoàn	Thêm 10 ml nước cất pha tiêm vô	Lắc lọ nhẹ nhàng cho đến khi

nguyên	trùng vào lọ thuốc để được dung dịch có nồng độ 5mg/ml	hết cặn màu vàng ở đáy lọ
Pha loãng	Dùng dung dịch glucose 5% có pH > 4,2 để pha loãng dung dịch trên với tỷ lệ 1:50 để được nồng độ 10 mg/100 ml	- Rút liều amphotericin B theo cân nặng của bệnh nhân từ lọ (các lọ) vào bơm tiêm vô khuẩn 20ml bằng kim tiêm cỡ 17-19 - Thay kim tiêm cỡ 5 µm có màng lọc đi kèm lọ thuốc, bơm thuốc vào chai dung môi glucose 5% để được dung dịch có nồng độ 1mg/ml (với bệnh nhân nhi hoặc có bệnh tim mạch, nồng độ dung dịch sau pha có thể là 2mg/ml)
Truyền thuốc	- Liều test (lần truyền đầu tiên): 1 mg (10 ml dung dịch nồng độ 0,1mg/ml đã pha ở trên), truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu dị ứng thì tiếp tục truyền thuốc. - Thời gian truyền: trong 2 - 6 giờ. Truyền chậm có thể giảm các tác dụng phụ của thuốc	- Trước khi truyền: Lắc nhẹ và lắc đều chai dịch truyền - Liều test (lần truyền thuốc đầu tiên): 1mg (tương ứng với 1ml dung dịch đã pha loãng) truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện trong 15 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu dị ứng thì mới tiếp tục truyền thuốc - Tốc độ truyền: 2,5 mg/kg/giờ - Thời gian truyền: nếu kéo dài > 2 giờ, cần lắc nhẹ chai dịch truyền mỗi 2 giờ
Lưu ý	- Chỉ sử dụng Glucose 5% làm dung môi pha loãng. - Dung dịch thuốc đã pha loãng nên sử dụng trong 8 giờ ở 25ºC và 24 giờ ở 2-8ºC, bảo quản tránh ánh sáng. - Nên sử dụng bộ dây truyền riêng, bỏ lượng thuốc thừa sau khi truyền.	- Chỉ sử dụng Glucose 5% làm dung môi pha loãng. - Dung dịch thuốc đã pha loãng sử dụng trong 24 giờ ở 2-8ºC trong điều kiện vô khuẩn. - Nên sử dụng bộ dây truyền riêng, bỏ lượng thuốc thừa sau khi truyền

Lưu ý: Không hoàn nguyên bột đông khô với dung dịch dextrose 5% hoặc NaCl 0,9%. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch dextrose 5%; không được pha với NaCl 0,9%, các dung dịch có chứa điện giải, chất kìm khuẩn. Không pha lẫn với các thuốc khác.

Hướng dẫn dự phòng phản ứng dị ứng do tiêm truyền Amphotericin B phức hợp lipid hoặc Amphotericin B quy ước



Có thể cân nhắc sử dụng methylprednisolon với liều tương đương (20 mg hydrocortison tương đương với 4 mg methylprednisolon) để thay thế khi không có hydrocortison.

6. Tài liệu tham khảo

- Quyết định 3429/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm
- Dược thư quốc gia Việt Nam 2022, trang 211-215
- Uptodate, *Amphotericin B*, truy cập ngày 10 tháng 11 năm 2023
- Sanford Guide Mobile App, *Amphotericin B*, truy cập ngày 10 tháng 11 năm 2023
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc Amphotret
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc Ampholip

Trên đây là Thông báo về việc hướng dẫn sử dụng kháng nấm Amphotericin B, trong quá trình thực hiện nếu có khó khăn vướng mắc, đề nghị các khoa, phòng, đơn vị và các bác sĩ điều trị liên hệ với Ban quản lý sử dụng kháng sinh (Số điện thoại 0325090797) để được kịp thời trao đổi, hướng dẫn.

Trân trọng./.

Nơi nhận:
- Ban Giám đốc;
- Các khoa/phòng/cơ sở trực thuộc;
- Lưu: VT, HĐT&ĐT (T, 02b).

TM. BAN QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH

TRƯỞNG BAN

BS.CK2.Hoàng Văn Dũng