

Tạp san
THÔNG TIN THUỐC
JOURNAL OF DRUG INFORMATION



Chịu trách nhiệm xuất bản & nội dung

LÊ ĐÌNH THANH SƠN

Bác sĩ Chuyên khoa II

Giám đốc Bệnh viện

Phó chủ nhiệm

NGUYỄN VĂN SƠN

Tiến sĩ Bác sĩ - Thầy thuốc ưu tú

Phó Giám đốc Bệnh viện

LÊ NA

Bác sĩ Chuyên khoa II

Phó Giám đốc Bệnh viện

Ban biên tập

TRẦN TRUNG TÂM

Trưởng Khoa Dược

HOÀNG ĐÌNH TUẤN

PTP Kế hoạch tổng hợp

NGÔ GIA TÙNG

GB Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến

HÀ BÁ TIẾN

NGUYỄN THỊ QUỲNH THÊU

Khoa Dược

NGUYỄN THANH TÙNG

ĐÀO XUÂN NGHIÊM

TÔ THỊ ANH

TRẦN NGỌC

PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG

Đơn vị NCKH&HTQT

Thiết kế và trình bày

ĐÀO XUÂN NGHIÊM

NGUYỄN THANH TÙNG

BAN BIÊN TẬP

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Phòng 105 - T1. Nhà B

Email: sric.bvdktpthutho@gmail.com

ĐT: 0210 626 6262

NỘI DUNG

Thông tin Quản lý chất lượng thuốc.....	01
Sử dụng thuốc Metronidazol ở Phụ nữ cho con bú.....	08
Teicoplanin: Nguy cơ bị mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính.....	12
Medsafe: Bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin.....	12
Dung dịch hydroxyethyl tinh bột (HES) để tiêm truyền: định chỉ cho phép lưu hành do tiếp tục sử dụng cho các nhóm người bệnh bị chống chỉ định với nguy cơ gây hại nghiêm trọng tăng lên.....	14
Medsafe: Giảm thiểu nguy cơ DRESS bằng cách hiệu chỉnh liều thận trọng.....	15
Cảnh báo sai sót sử dụng acid tranexamic trong gây tê tủy sống.....	19
Độc tính nghiêm trọng của colchicin - Lưu ý sử dụng thuốc đúng cách....	22
OMLONTI® (Omidenepag Isopropyl Ophthalmic Solution) 0,002% được FDA chấp thuận để giảm áp lực nội nhãn tăng cao.....	23
Việc sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn liên quan đến vi khuẩn kỵ khí.....	26
Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC/VEN tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ 06 tháng đầu năm 2022.....	30
Statin: Liều dùng khuyến cáo ở người Châu Á.....	37
Nhiễm nấm phổi xâm lấn.....	43
Thuốc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn.....	46
Ca lâm sàng.....	53

Thông tin Quản lý chất lượng Thuốc

*** Thông báo thu hồi thuốc:**



Ảnh minh họa

+ Theo Công văn số 6125/QLD-CL ngày 13/07/2022 của Cục Quản lý Dược Quyết định về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 2:

Thông báo thu hồi thuốc thuốc Siro uống Siro Nutrohadi F, Số GĐKLH: VD-18684-13, Số lô: 03/02/21; NSX: 24/02/21; HD: 23/02/2024 do Công ty Cổ phần Dược Hà Tĩnh sản xuất. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định lượng Riboflavin, Thiamin Hydroclorid, Tocopherol acetat.

+ Theo thông báo số 6298/QLD-CL ngày 13/7/2022 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 2.

Thông báo thu hồi toàn quốc thuốc viên nén bao phim Capetero 500 (Capecitabine 500 mg), số GĐKLH: VN2-305-14, do Công ty Hetero Labs Limited (Ấn Độ) sản xuất, Công ty TNHH phân phối Liên hợp Đông Dương nhập khẩu:

Số lô CAH221625B và Số lô CAH221626B.



Ảnh Báo SKDS

+ Theo công văn số 6304/QLD-MP ngày 15/7/2022 của Cục Quản lý Dược về việc đình chỉ lưu hành, thu hồi mỹ phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Đình chỉ lưu hành, thu hồi trên toàn quốc lô sản phẩm EVI Cream ngừa nám, số lô: 033A; ngày sản xuất: 02/12/2020; HSD: 3 năm kể từ ngày sản xuất; trên nhãn ghi: "Số CB: 004154/17/CBMP-HCM; Công ty TNHH SX - TM Hoa Mỹ; Số 83 đường Trần Văn Kiểu, Phường 10, Quận 6, TP. HCM.

Lý do thu hồi: Sản phẩm mỹ phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng và khối lượng trung bình theo quy định.

+ Theo công văn số 8166/QLD-MP ngày 24/08/2022 của Cục Quản lý Dược về việc đình chỉ lưu hành, thu hồi mỹ phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Căn cứ Công văn số 286/TTKN - KHTC đề ngày 08/8/2022 của Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm TP. Cần Thơ gửi kèm Phiếu kiểm nghiệm số KNCT/1338L/2022 ngày 08/8/2022 và hồ sơ liên quan báo cáo kết quả kiểm nghiệm sản phẩm Kem chống nắng - Bảo vệ da Intensive UV Sunblock Cream Linh Chi Vàng (tuýp e2.02FL.OZ/60 ml); Trên nhãn ghi thông tin: "Số lô: 001; NSX: 29/6/2022; HSD: 29/6/2024; sản xuất và chịu trách nhiệm lưu hành sản phẩm: Công ty TNHH MTV SX - TM Nguyễn Hoàng Na; Địa chỉ: 2/79B Mậu Thân, P. An Hòa, Q. Ninh Kiều, TP. Cần Thơ, VN; GCN ĐĐKSXMP: 09/CT".



Sản phẩm bị thu hồi là Kem chống nắng - Bảo vệ da Intensive UV Sunblock Cream Linh Chi Vàng (tuýp e2. 02FL. OZ/60ml)

Mẫu mỹ phẩm trên do Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm TP. Cần Thơ lấy mẫu tại Công ty TNHH MTV SX - TM Nguyễn Hoàng Na (tại địa chỉ: 19 Yết Kiêu, P. An Hòa, Q. Ninh Kiều, TP. Cần Thơ) để kiểm tra chất lượng.

Kết quả kiểm nghiệm mẫu thử không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng.

Cục Quản lý Dược thông báo:

1. Đình chỉ lưu hành, thu hồi trên toàn quốc lô sản phẩm Kem chống nắng - Bảo vệ da Intensive UV Sunblock Cream Linh Chi Vàng (tuýp e2.02FL.OZ/60 ml); Trên nhãn ghi thông tin: “Số lô: 001; NSX: 29/6/2022; HSD: 29/6/2024; sản xuất và chịu trách nhiệm lưu hành sản phẩm: Công ty TNHH MTV SX - TM Nguyễn Hoàng Na; ĐC: 2/79B Mậu Thân, P. An Hòa, Q. Ninh Kiều, TP. Cần Thơ, VN; GCN ĐDKSXMP: 09/rCT”.

Lý do thu hồi: Sản phẩm mỹ phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng theo quy định.

+ Theo công văn số 9152/QLD-MP ngày 16/9/2022 của Cục Quản lý Dược về việc đình chỉ lưu hành, thu hồi mỹ phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Căn cứ Công văn số 1234/KNTMPTP-KHTCKT ngày 29/8/2022 của Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Hà Nội, Phiếu kiểm nghiệm số 906/KNM-22 ngày 29/8/2022 và hồ sơ liên quan báo cáo kết quả kiểm nghiệm sản phẩm Dầu gội đầu Newgi.C 100 ml (số lô: 011121; ngày sản xuất: 12/11/21; hạn dùng: 12/11/24; trên nhãn ghi thông tin: “SCB: 180/20/CBMP-CT, Công ty cổ phần dược phẩm Phương Nam, trụ sở chính - xưởng sản xuất: 300C Nguyễn Thông, P. An Thới, Q. Bình Thủy, TP. Cần Thơ, Việt Nam”).



Đình chỉ lưu hành, thu hồi dầu gội đầu Newgi.C 100ml do phát hiện vi khuẩn nguy hiểm

Mẫu mỹ phẩm trên do Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Hà Nội lấy mẫu tại Công ty TNHH dược phẩm Đa Phúc (Địa chỉ: Thôn 5, xã Phú Cát, huyện Quốc Oai, TP. Hà Nội) để kiểm tra chất lượng. Mẫu thử không đáp ứng yêu cầu chất lượng về chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật trong mỹ phẩm theo quy định tại Thông tư số 06/2011/TT-BYT ngày 25/01/2011 và Quy định hòa hợp mỹ phẩm ASEAN (Tổng số vi sinh vật đếm được: 4650 cfu/g; Phát hiện *Pseudomonasaeruginosa*).

Cục Quản lý Dược thông báo:

1. Đình chỉ lưu hành, thu hồi trên toàn quốc lô sản phẩm Dầu gội đầu Newgi.C 100 ml (số lô: 011121; ngày sản xuất: 12/11/21; hạn dùng: 12/11/24; trên nhãn ghi “SCB: 180/20/CBMP-CT, Công ty cổ phần dược phẩm Phương Nam, trụ sở chính - xưởng sản xuất: 300C Nguyễn Thông, P. An Thới, Q. Bình Thủy, Tp. Cần Thơ, Việt Nam”).

Lý do thu hồi: Sản phẩm Dầu gội đầu Newgi.C 100 ml không đáp ứng yêu cầu chất lượng về chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật trong mỹ phẩm (chỉ tiêu tổng số vi sinh vật đếm được và phát hiện *Pseudomonas aeruginosa*) theo quy định tại Thông tư số 06/2011/TT-BYT ngày 25/01/2011 của Bộ Y tế quy định về quản lý mỹ phẩm và Hiệp định mỹ phẩm ASEAN.

*** Thu hồi thuốc giả**

+ Theo công văn số 7259/QLD-CL ngày 28/7/2022 của Cục Quản lý Dược về việc thuốc giả *Salonpas Gel*.

Cục Quản lý Dược nhận được văn thư số 609/22/HVC-QLD đề ngày 11/07/2022 của Công ty TNHH Dược phẩm Hisamitsu Việt Nam báo cáo về việc phát hiện các mẫu sản phẩm nghi ngờ là thuốc giả, trên nhãn ghi "SALONPAS GEL Net Weight 50 g, Product: PT HISAMITSU PHARMA INDONESIA Sidoarjo, Indonesia, No. Reg: POM QL. 031 700 081", kèm các thông tin về nhãn, thông tin tra cứu trên Internet. Mẫu các sản phẩm nghi ngờ là thuốc giả nêu trên đang được bán trên mạng xã hội facebook, zalo và website (<https://thuocsi.vn>).

	Sản phẩm giả 22	Thuốc do Công ty TNHH Dược phẩm Hisamitsu Việt Nam sản xuất
1. Thông tin trên nhãn hộp, nhãn lọ	Bằng tiếng Anh ghi " <i>SALONPAS GEL Net Weight 50 g</i> "	Bằng tiếng Việt ghi " <i>SALONPAS GEL Khối lượng tịnh 30 g</i> "
2. Hình ảnh logo thuốc	Biểu tượng hình người không có khoảng trống vị trí khuỷu tay	Biểu tượng hình người có khoảng trống vị trí khuỷu tay
3. Quy cách	Tuýp 50 g	Tuýp 30 g và Tuýp 15 g
4. Thông tin liều dùng	"...no more than 3-4 times a day..."	"...không quá 3-4 lần trong ngày..."
5. Giấy phép đăng ký lưu hành	Không có số giấy phép đăng ký lưu hành. Trên nhãn chỉ thể hiện: "No. Reg: POM QL. 031 700 081"	VD-12687-10
6. Số lô - NSX - HSD	Trên vỏ hộp chỉ có hạn dùng in phía dưới mã QR	Đủ thông tin số lô, ngày sản xuất, hạn dùng.
7. Thông tin nhà sản xuất	Product: PT HISAMITSU PHARMA INDONESIA Sidoarjo, Indonesia License: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., JAPAN	Công ty TNHH Dược phẩm Hisamitsu Việt Nam 14-15, Đường 2A, khu công nghiệp Biên Hòa II, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

Salonpas Gel của Hisamitsu Việt Nam



Biểu tượng hình người có khoảng trống vị trí khuỷu tay



Thuốc giả



Biểu tượng hình người không có khoảng trống vị trí khuỷu tay



+ Theo công văn số 8035/QLD-CL ngày 19/8/2022 của Cục Quản lý Dược về việc mẫu Ophazidon giả. Số lô: 290621, 390721, 540921 và 691121.

Căn cứ Công văn số 1111/VKNTMPTP-KHTCKT ngày 04/8/2022 đính kèm 03 Phiếu kiểm nghiệm số 2034/KNT-22, 2035/KNT-22, 2036/KNT-22 và Công văn số 1132/VKNTMPTP-KHTCKT ngày 09/8/2022 đính kèm của 04 Phiếu kiểm nghiệm số 2193/KNT-22, 2194/KNT-22, 2195/KNT-22, 2196/KNT-22 và các Biên bản lấy mẫu của Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Hà Nội về 04 lô sản phẩm trên nhãn ghi: "Viên nén Ophazidon, SĐK: VD-26803-17

- Số lô: 290621, NSX: 08/6/2021, HD: 08/6/2023;
- Số lô: 390721, NSX: 15/7/2021, HD: 15/6/2023;
- Số lô: 540921, NSX: 20/9/2021, HD: 20/9/2023;
- Số lô: 691121, NSX: 23/11/2021, HD: 23/11/2023;

Công ty Cổ phần Dược phẩm Hà Nội sản xuất". Kết quả kiểm nghiệm các mẫu không đạt tiêu chuẩn chất lượng về các chỉ tiêu định tính, định lượng cafein và định lượng paracetamol;

Sau khi xem xét, đối chiếu các mẫu thuốc Viên nén Ophazidon giả trên do Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Hà Nội cung cấp với mẫu thuốc thật do Công ty Cổ phần Dược phẩm Hà Nội cung cấp, để đảm bảo an toàn cho người



sử dụng, Cục Quản lý Dược đề nghị Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Y tế các ngành:

1. Thông báo cho các cơ sở kinh doanh, sử dụng thuốc thông tin về 04 lô thuốc giả trên có các đặc điểm, dấu hiệu phân biệt với thuốc thật như sau:

a) Thông tin trên nhãn thuốc:

Lô Thuốc	Thuốc giả	Thuốc thật
290621 (NSX: 08/6/2021 HD: 08/6/2023)	SDK: VD-26803-17 Số lô SX: 290621 Số "2" của SDK lệch về bên trái số "2" của số lô SX	SDK: VD-26803-17 Số lô SX: 290621 Số "2" của SDK nằm thẳng hàng với số "2" của số lô
390721 (NSX: 15/7/2021, HD: 15/6/2023)	SDK: VD-26803-17 Số lô SX: 390721 Số "2" của SDK lệch về bên trái số "3" của số lô SX	SDK: VD-26803-17 Số lô SX: 390721 Số "2" của SDK nằm thẳng hàng với số "3" của số lô
540921 (NSX: 15/7/2021, HD: 15/6/2023)	 <p>SDK, số lô, NSX, HD nằm bên dưới thanh ngang của Logo</p>	 <p>SDK, số lô, NSX, HD có một phần nằm trên thanh ngang của Logo</p>
691121 (NSX: 23/11/2021, HD: 23/11/2023)	 <p>SDK, số lô, NSX, HD nằm bên dưới thanh ngang của Logo</p>	 <p>SDK, số lô, NSX, HD có một phần nằm trên thanh ngang của Logo</p>

b) Viên thuốc: nét khắc chữ "TK" trên viên thuốc giả không sắc nét; màu sắc trên viên thuốc giả không đồng nhất.

Thuốc giả	Thuốc thật
	

Sử dụng thuốc Metronidazol ở phụ nữ cho con bú

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

Khoa Dược

Metronidazol hiện vẫn là lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn vi khuẩn kỵ khí. Metronidazol được sử dụng trên lâm sàng trong hơn 45 năm nay để điều trị các bệnh lý gây ra bởi ký sinh trùng đơn bào như bệnh lỵ amip, nhiễm Trichomonas và Giardia. Metronidazol cũng có hoạt tính cao chống lại các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* và *Helicobacter pylori*, với tỷ lệ đề kháng với thuốc này nhìn chung còn thấp. Bên cạnh đó, metronidazol có đặc tính dược động học/dược lực học tốt, giá thành rẻ và ít tác dụng bất lợi. Vì vậy, thuốc này hiện vẫn là lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn vi khuẩn kỵ khí, bao gồm cả nhiễm khuẩn phụ khoa và dự phòng các phẫu thuật có nguy cơ cao nhiễm vi khuẩn kỵ khí. Metronidazol được sử dụng qua đường uống, truyền tĩnh mạch, đặt trực tràng, gel bôi hoặc viên đặt âm đạo, gel hoặc kem bôi ngoài da.

Trước đây, metronidazol bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú do khả năng gây độc trên di truyền và gây đột biến ở vi khuẩn, gây ung thư trên một số động vật thí nghiệm và có thể gây đột biến trên người. Quan ngại này dẫn đến khuyến cáo về việc ngừng cho con bú trong 12 - 24 giờ sau khi sử dụng liều đơn của metronidazol 2 g qua đường uống để điều trị nhiễm *Trichomonas* của Viện Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP). Tuy nhiên, một tổng quan toàn diện về các nguy cơ này đã cho thấy, không có bằng chứng rõ ràng từ cả nghiên cứu *in vitro* lẫn *in vivo* về nguy cơ gây đột biến và gây ung thư của metronidazol trên người. Các tác giả của một tổng quan khác cũng nhận định, các quan ngại trước đây về thuốc này hơi quá mức và việc sử dụng ngăn ngày metronidazol cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú vẫn chấp nhận được mà không cần ngừng cho con bú.

Một số nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú sử dụng metronidazol đường uống và đường truyền tĩnh mạch đều cho thấy trẻ bú mẹ phơi nhiễm với metronidazol qua sữa mẹ với liều thấp hơn so với liều sử dụng trong điều trị ở trẻ sơ sinh. 15 phụ nữ sử dụng metronidazol liều 200 mg (11 người) và 400 mg (4 người) theo đường uống, 3 lần/ngày để điều trị viêm nội mạc tử cung sau sinh từ ngày 0 đến ngày 22 sau sinh. Mẫu sữa được thu thập để định lượng trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ sau khi dùng thuốc vào ngày thứ 1 và ngày thứ 9. Kết quả cho thấy, với mẫu sữa mẹ được lấy trong khoảng 2 đến 3 giờ sau khi người mẹ dùng liều 400 mg metronidazol, nồng độ metronidazol trung bình trong sữa mẹ là 14,4 µg/mL và nồng độ trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính của metronidazol (hydroxymetronidazol) là 3,5 µg/mL. Nồng độ metronidazol trong sữa mẹ và trong huyết thanh tương tự nhau (tỷ lệ nồng độ metronidazol trong sữa mẹ/nồng độ trong huyết thanh khoảng 76 - 99%) nhưng nồng độ của hydroxymetronidazol trong sữa mẹ lại cao hơn trong huyết thanh một chút. Nồng độ của metronidazol và hydroxymetronidazol trong huyết thanh trẻ bú mẹ khoảng 0,8 - 2,4 µg/mL ở người mẹ dùng liều 200 mg metronidazol và khoảng 0,4 - 1,1 µg/mL ở người mẹ dùng liều 400 mg metronidazol.

Các tác giả ước tính lượng metronidazol trẻ phơi nhiễm qua sữa mẹ tương ứng với liều khoảng 3 mg/kg/ngày nếu trẻ bú mẹ khoảng 500 mL sữa/ngày. Liều này thấp hơn liều điều trị ở trẻ sơ sinh. Đồng quan điểm, một nghiên cứu khác trên 12 phụ nữ sử dụng metronidazol đường uống cho rằng, trong trường hợp trẻ bú mẹ 500 mL sữa

mỗi ngày, với liều metronidazol liều 400 mg x 3 lần/ngày, lượng metronidazol trẻ bú mẹ phơi nhiễm chỉ tương ứng khoảng dưới 10% so với liều được khuyến cáo cho trẻ sơ sinh.

Việc sử dụng liều cao metronidazol 2 g đường uống làm tăng đáng kể nồng độ metronidazol trong huyết thanh so với mức liều thấp ở trên. Tuy nhiên, ước tính tổng lượng metronidazol trẻ bú mẹ phơi nhiễm sau 48 giờ mẹ dùng thuốc là 25,3 mg, vẫn còn thấp hơn so với liều hàng ngày điều trị cho trẻ sơ sinh. Trong trường hợp ngừng cho trẻ bú mẹ trong 12 giờ sau mỗi liều, tổng liều metronidazol trẻ phơi nhiễm giảm còn 9,8 mg sau 48 giờ mẹ dùng thuốc và còn 3,5 mg nếu mẹ ngừng cho bú đến 24 giờ.

Dữ liệu về việc sử dụng metronidazol đường tĩnh mạch tương đối hạn chế. Một nghiên cứu trên 20 người mẹ truyền liều đơn metronidazol 500 mg cho thấy, nồng độ metronidazol trong sữa mẹ là 7,6 µg/mL (lấy mẫu sữa trong khoảng 1 đến 12 giờ sau truyền thuốc), so với nồng độ trong huyết thanh người mẹ là 7,7 µg/mL (lấy mẫu máu trong khoảng 3 đến 8 giờ sau truyền thuốc). Các tác giả cho rằng nồng độ metronidazol trong sữa mẹ cao có thể làm sữa có vị đắng và trẻ ít bú mẹ hơn. Tuy nhiên, đây chỉ là giả thuyết và không có bằng chứng y văn xác thực. Mặc dù vậy, cũng có tài liệu cho rằng điều này có thể liên quan đến tác dụng bất lợi điển hình của thuốc này, với cảm giác có vị kim loại trong miệng thường gặp khi sử dụng metronidazol ở liều điều trị thông thường.

Đối với metronidazol sử dụng qua đường đặt trực tràng, một nghiên cứu trên 8 người bệnh nữ sử dụng metronidazol liều 1 g mỗi 8 giờ x 7 liều để dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật mổ lấy thai, cho thấy nồng độ metronidazol trung bình trong sữa mẹ là 10 µg/mL. Các tác giả kết luận, với mức liều này, gần như không có khả năng thuốc ảnh hưởng lên trẻ bú mẹ. Trong khi đó, việc sử dụng metronidazol qua đường âm đạo hoặc bôi ngoài da ở phụ nữ cho con bú chưa được nghiên cứu. Sau khi sử dụng thuốc qua đường âm đạo, nồng độ của thuốc trong huyết thanh chỉ bằng khoảng 2% so với khi dùng liều 500 mg đường uống. Còn khi bôi ngoài da, nồng độ thuốc trong huyết thanh chỉ khoảng 1% so với nồng độ đỉnh đạt được khi sử dụng liều 250 mg đường uống. Như vậy, nhìn chung, việc sử dụng metronidazol qua các đường dùng này ở phụ nữ cho con bú dường như không đáng quan ngại.

Nhìn chung, không có bằng chứng chứng minh chính xác nguy cơ gây đột biến và ung thư trên trẻ bú mẹ có mẹ điều trị bằng metronidazol ngăn ngày theo bất kỳ đường dùng nào của thuốc. Để thận trọng tối đa, việc sử dụng thuốc không cần thiết vẫn nên tránh hoặc người mẹ ngừng cho con bú trong 12 - 24 giờ sau khi dùng thuốc để thuốc thải trừ khỏi cơ thể. Tuy nhiên, trong trường hợp cần thiết, việc sử dụng metronidazol theo đường uống với liều 500 mg x 3 lần/ngày trong 7 - 10 ngày hoặc kể cả liều cao, 2g/ngày x 3 ngày vẫn có thể chấp nhận được ở phụ nữ cho con bú. Việc sử dụng metronidazol theo đường tĩnh mạch có thể cho nồng độ trong huyết thanh người mẹ và nồng độ trong sữa mẹ tương tự khi thuốc sử dụng theo đường uống. Do đó, việc truyền tĩnh mạch metronidazol ngăn ngày cũng có thể chấp nhận được ở phụ nữ cho con bú. Việc sử dụng metronidazol qua các đường dùng khác như đặt trực tràng, âm đạo hoặc bôi ngoài da cho nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp hơn đáng kể nên cũng sẽ tạo ra nồng độ rất thấp trong sữa mẹ. Vì vậy, việc sử dụng metronidazol qua các đường dùng này không đáng quan ngại.

Các tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ có mẹ sử dụng metronidazol nhìn chung hiếm gặp và không nặng nề, bao gồm: phân lỏng, nhiễm Candida hoặc không dung nạp lactose. Tuy nhiên, các thông tin về liều dùng, đường dùng của metronidazol và mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố xảy ra ở các trẻ này đều chưa rõ ràng. Có báo cáo cho rằng trẻ không chấp nhận bú mẹ khi mới bú có thể do vị đắng/vị kim loại của chất chuyển hóa của metronidazol làm ảnh hưởng đến dòng sữa đầu của mẹ. Tuy nhiên, vấn đề này không quá nghiêm trọng và chưa có bằng chứng y văn chứng minh.

Hiện chưa có bằng chứng liên quan đến việc phơi nhiễm metronidazol ở đối tượng trẻ sinh non bú mẹ. Vì vậy, hết sức thận trọng khi sử dụng metronidazol ở bất kỳ đường dùng nào cho người bệnh nữ đang cho trẻ sinh non hoặc nhẹ cân hoặc trẻ có suy giảm chức năng gan, thận bú mẹ.

Teicoplanin: Nguy cơ bị mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính

Nguồn: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057883>

Theo cơ quan MHLW và PMDA Nhật Bản, teicoplanin được chỉ định cho các chủng nhạy cảm với teicoplanin kháng methicillin staphylococcus aureus (MRSA). MHLW và PMDA đã xem xét hai trường hợp được báo cáo và ở một trường hợp một mối liên hệ giữa thuốc và nguy cơ bị mụn mủ ngoại ban tổng quát cấp tính là có khả thi.

Medsafe: Bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2252/Medsafe-benh-ly-ve-mat-lien-quan-den-prostaglandin.htm>

Tại cuộc họp lần thứ 190 vào tháng 6/2022, Ủy ban đánh giá Phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (MARC) đã đánh giá nguy cơ mắc bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin (prostaglandin-associated periorbitopathy - PAP). MARC đã xem xét bằng chứng chỉ ra một nhóm thuốc có khả năng gây PAP và đã yêu cầu các nhà sản xuất cập nhật thông tin về phản ứng có hại này vào chuyên luận của thuốc.

Thông tin chính

- Bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin (Prostaglandin-associated periorbitopathy-PAP) có liên quan đến việc sử dụng các thuốc tương tự prostaglandin dùng cho mắt.

- Trước khi điều trị, cần thông báo cho người bệnh biết những biến đổi có thể xuất hiện ở mắt trong quá trình điều trị, bao gồm triệu chứng như sụp mí, lõm mắt, teo mỡ hốc mắt, lộ màng cứng, quầng thâm trên vùng da quanh mắt...

- Các thuốc tương tự prostaglandin thường sử dụng để điều trị bệnh glaucoma như bimatoprost, travoprost và latanoprost.

Các thuốc tương tự prostaglandin dùng cho mắt

Các thuốc tương tự prostaglandin là một nhóm các thuốc thường được sử dụng trong điều trị bệnh glaucom. Thuốc liên kết với các thụ thể prostaglandin F trong mắt, dẫn đến tăng lượng dịch thoát qua màng bồ đào, do đó có tác dụng làm hạ nhãn áp trong bệnh lý tăng nhãn áp glaucom.

Một số thuốc tương tự prostaglandin là bimatoprost, travoprost và latanoprost.

Bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin (PAP)

Bệnh lý về mắt liên quan đến prostaglandin là những biến đổi lâm sàng và thẩm mỹ ở mắt trong quá trình điều trị bằng các thuốc tương tự prostaglandin. Người bệnh có thể gặp một hoặc nhiều triệu chứng sau:

- Hằn sâu mí mắt trên
- Xẹp phẳng bọng mắt dưới
- Chứng sa mí mắt trên (sụp mí)
- Teo mỡ hốc mắt
- Lõm mắt
- Lộ màng cứng mắt (quan sát được mặt trong màng cứng ở giữa giác mạc và viền mí mắt dưới)
- Hẹp hốc mắt
- Tăng mọc lông mi quá mức
- Tăng sắc tố vùng da quanh mắt quá mức
- Chứng nhẽo mi (da thừa vùng mí mắt)

Nguy cơ gặp phải PAP được cho là cao nhất khi sử dụng bimatoprost và thấp nhất khi sử dụng latanoprost. Trên 10% người bệnh điều trị với bimatoprost có báo cáo xuất hiện PAP. Những biến đổi trên lâm sàng và về thẩm mỹ có thể xuất hiện sớm sau 1 tháng điều trị. Triệu chứng có khả năng hồi phục một phần hoặc hoàn toàn khi ngừng thuốc hoặc thay đổi liệu pháp điều trị.

Chưa có đầy đủ thông tin về cơ chế của PAP. Các chất tương tự prostaglandin gây kích thích lên receptor FP có thể ức chế tạo mỡ, từ đó dẫn đến teo mỡ hốc mắt.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

Trước khi điều trị, cần thông báo cho người bệnh về nguy cơ xuất hiện PAP. Các triệu chứng thường nhẹ, có thể xuất hiện sớm sau 1 tháng điều trị và có khả năng

suy giảm thị lực. Người bệnh cũng cần lưu ý rằng việc điều trị chỉ một bên mắt có thể dẫn đến sự khác biệt giữa hai mắt.

Dung dịch hydroxyethyl tinh bột (HES) để tiêm truyền: đình chỉ cho phép lưu hành do tiếp tục sử dụng cho các nhóm người bệnh bị chống chỉ định với nguy cơ gây hại nghiêm trọng tăng lên

Nguồn: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-hydroxyethyl-starch-hes-solutions-infusion_en.pdf

Tóm tắt:

Trong năm 2013, việc sử dụng các dung dịch HES để truyền dịch đã bị hạn chế do làm tăng nguy cơ chấn thương thận và tử vong ở một số quần thể người bệnh nhất định.

Mặc dù có các biện pháp rộng rãi để bảo vệ người bệnh dễ bị tổn thương kết quả cuối cùng của một nghiên cứu sử dụng thuốc đã cho thấy sự không tuân thủ cao liên tục đối với thông tin sản phẩm bao gồm cả việc không tuân thủ các chống chỉ định.

Không có biện pháp nào khác được xác định để cải thiện hơn nữa việc tuân thủ và giảm thiểu những rủi ro này khiến người bệnh có thể bị tổn hại nghiêm trọng, bao gồm tăng tỷ lệ tử vong.

An toàn của thuốc

Dung dịch hydroxyethyl tinh bột (HES) để tiêm truyền là chất keo nhân tạo để thay thế thể tích và hiện được chỉ định để điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp.

Vào tháng 10 năm 2013, một đánh giá an toàn đã được hoàn thành về việc tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận và tỷ lệ tử vong ở người bệnh nhiễm trùng huyết hoặc bệnh hiểm nghèo trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn. Đánh giá kết

luận hạn chế việc sử dụng các dung dịch HES để tiêm truyền theo chỉ định hiện tại. Thông tin sản phẩm đã được cập nhật, bao gồm các chống chỉ định và cảnh báo mới.

Vào tháng 10 năm 2017, một đánh giá bổ sung về kết quả của hai nghiên cứu sử dụng thuốc (DUS) đã được thực hiện. Những nghiên cứu này đã làm dấy lên những lo ngại vì những hạn chế chính không được tuân thủ trong thực hành lâm sàng và đã được sử dụng trong những nhóm nghiên cứu bị chống chỉ định.

Sau đó, vào năm 2018, các biện pháp bổ sung đã được đưa ra để củng cố việc tuân thủ các điều kiện sử dụng được phép, bao gồm việc hạn chế cung cấp các giải pháp HES để truyền dịch chỉ cho các bệnh viện/trung tâm nơi các chuyên gia chăm sóc sức khỏe dự kiến sẽ kê đơn hoặc quản lý chúng đã trải qua một khóa đào tạo bắt buộc về các điều kiện sử dụng thích hợp (tức là chương trình truy cập có kiểm soát) và các cảnh báo nổi bật hơn trên bao bì của các giải pháp này. Các bác sĩ được khuyến cáo không sử dụng các dung dịch HES để tiêm truyền ngoài các điều khoản của giấy phép lưu hành như đã nêu chi tiết trong phần tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) vì điều này có thể gây hại nghiêm trọng cho người bệnh của họ.

Vào tháng 2 năm 2022, Ủy ban Đánh giá Rủi ro Cảnh giác Dược của EMA (PRAC) đã đánh giá kết quả cuối cùng của DUS này và kết luận rằng việc không tuân thủ thông tin sản phẩm vẫn còn mặc dù đã có nhiều biện pháp giảm thiểu rủi ro bổ sung được triển khai vào năm 2018.

Medsafe: Giảm thiểu nguy cơ DRESS bằng cách hiệu chỉnh liều thận trọng

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2254/Medsafe-giam-thieu-nguy-co-dress-bang-cach-hieu-chinh-lieu-than-trong.htm>

Thông tin chính

- Phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) là một phản ứng quá mẫn nghiêm trọng.
- Các thuốc thường liên quan đến hội chứng DRESS là thuốc chống co giật,

các kháng sinh và allopurinol.

- Hiệu chỉnh liều các thuốc này khi bắt đầu điều trị để giảm thiểu nguy cơ gây hội chứng DRESS.

Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (CARM) mới đây đã nhận được báo cáo về trường hợp một người bệnh khi bắt đầu sử dụng allopurinol đã xuất hiện phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng Steven - Johnson (SJS) sau đó.

Hội chứng DRESS

DRESS là một phản ứng quá mẫn do thuốc nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Hội chứng này được đặc trưng bởi phát ban da trên diện rộng, tổn thương nhiều cơ quan nội tạng, hạch to, tăng bạch cầu ái toan và tăng lympho bào máu không điển hình.

Hầu hết các trường hợp mắc hội chứng DRESS có phơi nhiễm với thuốc rõ ràng. Các nghiên cứu về dược lý di truyền cũng đã xác định mối liên quan giữa nguy cơ mắc hội chứng DRESS và các alen của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) và các biến thể di truyền.

Hầu hết người bệnh khỏi bệnh sau khi dừng thuốc đang sử dụng. Tuy nhiên, các người bệnh sau khi hồi phục vẫn có nguy cơ mắc di chứng tự miễn dịch lâu dài. Hội chứng DRESS cũng có thể gây tử vong, với tỷ lệ tử vong 2 - 10%. Sự tổn thương nghiêm trọng các cơ quan và suy đa tạng là những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở người bệnh hội chứng DRESS.

Tầm quan trọng của việc hiệu chỉnh liều

Hiệu chỉnh liều liên quan đến việc thay đổi liều lượng của thuốc để đạt được đáp ứng điều trị tốt nhất ở liều thấp nhất có thể, với mục đích giảm việc sử dụng các thuốc không cần thiết và các biến cố bất lợi. Có bằng chứng gián tiếp cho thấy nguy cơ mắc hội chứng DRESS đối với một số loại thuốc phụ thuộc vào liều. Ví dụ, một đánh giá về các trường hợp hội chứng DRESS do phenytoin đã xác định có sự chậm thải trừ và tích lũy phenytoin.

Bắt đầu với liều cao và hiệu chỉnh liều nhanh góp phần gây nguy cơ các phản ứng bất lợi như hội chứng DRESS. Vì vậy, bắt đầu với liều thấp và hiệu chỉnh liều từ từ có thể làm giảm nguy cơ này. Ngoài ra, hội chứng DRESS thường khởi phát chậm,

sau 2 - 8 tuần dùng thuốc nghi ngờ. Hiệu chỉnh liều thuốc chậm có thể cho phép phát hiện và chẩn đoán các triệu chứng sớm của hội chứng DRESS.

Các thuốc thường liên quan đến hội chứng DRESS

Các thuốc chống động kinh (carbamazepin, phenytoin, lamotrigin), allopurinol, vancomycin và kháng sinh chứa nhóm sulfonamid thường liên quan đến DRESS.



Hình minh họa

Allopurinol

Khi điều trị bệnh gout bằng allopurinol, bắt đầu với liều thấp và sau đó tăng dần liều cho đến khi đạt được mức urat huyết thanh mục tiêu. Thuốc có thể được sử dụng lâu dài nhưng phải ngừng nếu xuất hiện phát ban hoặc các dấu hiệu dị ứng khác.

Sự bài tiết allopurinol và các chất chuyển hóa của nó bị kéo dài hơn ở người bệnh suy thận.

Do đó, có thể giảm liều một nửa hoặc giảm hơn nữa khi bắt đầu điều trị và sau đó tăng từ từ tùy theo đáp ứng của người bệnh. Ngoài ra, suy thận và khuynh hướng di truyền cùng làm tăng nguy cơ bị DRESS và các phản ứng nghiêm trọng có hại trên da khác do allopurinol gây ra.

Lamotrigin

Phát ban trên da là một phản ứng có hại thường thấy khi dùng lamotrigin và có khả năng xảy ra trong vòng 8 tuần đầu điều trị. Phát ban da thường nhẹ, nhưng có thể phát triển thành các phản ứng nghiêm trọng khác trên da trong một số trường hợp hiếm gặp.

DRESS do lamotrigin đã được báo cáo và là một ví dụ điển hình về mối quan hệ giữa liều dùng, tốc độ chỉnh liều và phát ban. Khi điều trị ban đầu bằng lamotrigin, việc bắt đầu với liều thấp sau đó hiệu chỉnh liều chậm là rất quan trọng, vì nếu liều ban đầu cao hoặc tăng liều nhanh sẽ làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như DRESS.

Phenytoin

DRESS cũng đã được báo cáo ở những người bệnh dùng phenytoin. Cá thể hóa liều phenytoin để đạt được lợi ích tối đa cho người bệnh. Tăng liều cách nhau hai tuần.

Các báo cáo ca ở New Zealand

Tính đến ngày 17 tháng 6 năm 2022, CARM đã ghi nhận được 132 báo cáo về DRESS. Một số báo cáo có nhiều hơn một loại thuốc bị nghi ngờ. Các thuốc nghi ngờ được báo cáo thường xuyên nhất là allopurinol, vancomycin, carbamazepin và trimethoprim - sulfamethoxazol (Bảng 1)

Bảng 1: Các thuốc nghi ngờ và số lượng báo cáo DRESS*

Các thuốc nghi ngờ	Số lượng báo cáo DRESS
Allopurinol	37
Vancomycin	13
Carbamazepin	12
Trimethoprim-sulfamethoxazol	9
Amoxicillin	8
Piperacillin-tazobactam	8
Flucloxacillin	6
Lamotrigin	5

* Bảng chỉ liệt kê các loại thuốc nghi ngờ có từ 5 báo cáo DRESS trở lên.

Cảnh báo sai sót sử dụng acid tranexamic trong gây tê tủy sống

Nguồn: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCSB2022-i6-Tranexamic-Acid-Spinal-Anesthesia.pdf>

Việc tiêm axit tranexamic vào cột sống một cách sơ ý có thể khiến người bệnh bị tổn thương nghiêm trọng; trong một đánh giá quốc tế, khoảng 50% trường hợp (n = 21) dẫn đến tử vong. Một người bệnh sống sót sau một lỗi như vậy thường phải chịu những ảnh hưởng lâu dài, chẳng hạn như suy nhược thần kinh. Chương trình báo cáo người tiêu dùng của ISMP Canada, SafeMedicationUse.ca, đã nhận được một báo cáo từ một người bệnh đã vô tình đưa axit tranexamic vào tủy sống do lỗi sai sót. Người bệnh chia sẻ câu chuyện của họ, “đề không ai khác sẽ phải gặp trường hợp tương tự”.



HÌNH 1. Các sản phẩm acid tranexamic (bên trái) và bupivacain (bên phải) liên quan đến sự cố được mô tả.

Mô tả sự cố:

Người bệnh được lên lịch phẫu thuật chỉnh hình. Trong phòng phẫu thuật, axit tranexamic đã vô tình được tiêm vào dịch não tủy, thay vì thuốc gây tê cục bộ dự định, bupivacain như hình. Người bệnh cho biết rất đau đớn và có những cử động bất thường trong quá trình làm thủ thuật, và bị co giật khi ở trong phòng hồi sức. Cả đội gây mê và phẫu thuật đều không nhận ra nhầm lẫn thuốc vào thời điểm đó. Nó chỉ được xác định khi nhầm lẫn xảy ra trong quy trình tiếp theo sau đó trong ngày.

Sau sự việc này, người bệnh phải nằm liệt giường và sống với những cơn đau kinh niên tột độ và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của chính bản thân và gia đình họ.

Axit tranexamic là một chất chống tiêu sợi huyết có ở cả dạng uống và dạng tiêm và thường được chỉ định để kiểm soát sự gia tăng tiêu sợi huyết cục bộ, có thể dẫn đến chảy máu nghiêm trọng. Axit tranexamic gây độc cho thần kinh nếu dùng vào cột sống.

Vào năm 2020, Mạng lưới Cảnh báo Quốc gia (NAN) ở Hoa Kỳ đã đưa ra một cảnh báo để làm nổi bật các trường hợp mắc lỗi dùng nhầm đường dùng nguy hiểm với axit tranexamic. Các sự cố được báo cáo là do trộn lẫn với thuốc gây tê cục bộ như bupivacain và ropivacain có sẵn trong lọ. Đánh giá quốc tế về các trường hợp đã xác định cả hình ảnh giống nhau với các loại thuốc khác và yếu tố con người là nguyên nhân gây ra sai sót này.

Thảo luận:

Bệnh viện đã cung cấp cho ISMP Canada thông tin quan trọng về các trường hợp xảy ra nhầm lẫn và phản ứng để giảm nguy cơ tái phát. Vào thời điểm xảy ra vụ việc được mô tả ở trên, cả axit tranexamic và bupivacain đều được cất giữ trong cùng một ngăn kéo của xe đẩy. Việc kiểm tra kỹ nhãn lọ được thực hiện khi lấy ra khỏi ngăn kéo, tuy nhiên, phân tích của bệnh viện về sự cố đã phát hiện ra rằng sai lệch xác nhận (tức là xu hướng “xem”).



HÌNH 2. Acid tranexamic (sản phẩm giữa) và thuốc gây tê cục bộ (bupivacain ở bên trái và ropivacain ở bên phải) liên quan đến sự cố nhầm lẫn thuốc trong Cảnh báo của NAN Hoa Kỳ.

Điều tra một thùng đã mở của các lọ bị loại bỏ (sau khi người bệnh thứ hai gặp phải). Xác nhận rằng axit tranexamic đã được sử dụng nhằm cho người bệnh đầu tiên.

Kể từ đó, bệnh viện đã liên lạc chặt chẽ với người bệnh và gia đình để chia sẻ một số chiến lược đã được thực hiện nhằm ngăn ngừa nhầm lẫn. Bệnh viện nhận thấy sự cần thiết của hành động nhanh chóng và các lớp an toàn bổ sung. Một cảnh báo an toàn ngay lập tức được gửi đến toàn bệnh viện và được chia sẻ trên toàn tỉnh, và bao gồm các chiến lược sau:

- + Nâng cao cảnh giác với việc định lượng, chuẩn bị và sử dụng thuốc qua đường tủy sống/ngoài màng cứng.

- + Nâng cao cảnh giác với việc định lượng, chuẩn bị và sử dụng thuốc qua đường tủy sống/ngoài màng cứng.

- + Dán nhãn cảnh báo trên lọ axit tranexamic để cung cấp thêm dấu hiệu trực quan.

Một chiến lược khác được bệnh viện thực hiện là cung cấp axit tranexamic để tiêm trong ống thủy tinh để phân biệt với thuốc trong lọ. Tuy nhiên, người ta thừa nhận rằng sự thay đổi này không đủ để ngăn ngừa sai sót.

Khuyến nghị:

Lưu trữ các loại thuốc dành cho tiêm tĩnh mạch (ví dụ, axit tranexamic) riêng biệt với những thuốc tác dụng lên thần kinh.

Bảo quản các lọ thuốc theo cách làm cho nhãn hiển thị cho cán bộ y tế trước khi lựa chọn. Vì khi các lọ được lưu trữ trong ngăn kéo, chúng nên được đặt bằng phẳng, với nhãn có thể nhìn thấy, thay vì được đặt thẳng đứng.

Thông báo bất kỳ thay đổi nào trong việc cung cấp thuốc với tất cả các bên liên quan của bệnh viện.

Tham khảo ý kiến của các bên liên quan chính khi xem xét thay đổi nhà cung cấp.

Xem xét các bảng chỉ dẫn bổ sung phù hợp.

Độc tính nghiêm trọng của colchicin - Lưu ý sử dụng thuốc đúng cách

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2233/ANSM-Doc-tinh-nghiem-trong-cua-colchicin-luu-y-su-dung-thuoc-dung-cach.htm>

Thông tin cho bác sĩ đa khoa, bác sĩ các chuyên khoa Cơ xương khớp, Lão khoa, Tim mạch, Thận - Tiết niệu, Huyết học - Truyền máu, Nội, dược sĩ cộng đồng, dược sĩ bệnh viện, nhà quản lý y tế.

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, do vậy có nguy cơ cao xảy ra quá liều, biểu hiện ban đầu là rối loạn tiêu hoá (tiêu chảy, buồn nôn, nôn). Ngộ độc colchicin liều cao có thể gây ra suy đa tạng dẫn đến tử vong (do tổn thương hệ hô hấp, tim mạch, thần kinh, huyết học).

Những nguy cơ trên có thể được giảm thiểu bằng cách tuân thủ chỉ định, khuyến cáo về liều dùng, chống chỉ định và tương tác thuốc trong tờ Thông tin sản phẩm.

*** Thông tin cho người kê đơn và dược sĩ**

- Tuân thủ chế độ liều được khuyến cáo trong tờ Thông tin sản phẩm.
- Giảm liều trên người bệnh lớn tuổi (đặc biệt ở người bệnh trên 75 tuổi), người bệnh suy giảm chức năng gan, suy giảm chức năng thận, người bệnh có nguy cơ suy giảm chức năng thận (mất nước, sử dụng thuốc đồng thời), và theo dõi sát những người bệnh này.
- Tuân thủ các chống chỉ định sau:
 - + Người bệnh suy giảm chức năng thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).
 - + Người bệnh suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.
- Kiểm tra nguy cơ tương tác thuốc.
- + Không phối hợp colchicin cùng với pristinamycin hoặc các kháng sinh macrolid (ngoại trừ spiramycin) do có tương tác thuốc chống chỉ định.
- Tư vấn người bệnh:
 - + Luôn tuân thủ chế độ liều.

+ Nhanh chóng báo cho nhân viên y tế nếu gặp triệu chứng tiêu chảy, buồn nôn, nôn. Cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc trong trường hợp này.

Thông tin bổ sung

Colchicin được chỉ định trong điều trị cơn gút cấp, dự phòng cơn gút cấp ở người bệnh gút mạn tính, người bệnh bị lắng đọng calci hoặc lắng đọng hydroxyapatit ở khớp, điều trị sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình (sốt chu kỳ), bệnh Behçet, và viêm màng tim vô căn.

OMLONTI® (Omidenepag Isopropyl Ophthalmic Solution) 0,002% được FDA chấp thuận để giảm áp lực nội nhãn tăng cao.

Tô Thị Nga

Đơn vị NCKH & HTQT

“Tỷ lệ mắc bệnh tăng nhãn áp đang gia tăng khi dân số toàn cầu già đi. Peter Sallstig, Giám đốc Y tế của Santen, giải thích: hỗ trợ người bệnh bằng cách bảo vệ thị lực trong suốt quá trình chăm sóc lâm sàng liên tục trong bệnh tăng nhãn áp là mục tiêu quan trọng của Santen nhằm giảm thiểu tổn thất cơ hội kinh tế và xã hội của người dân trên khắp thế giới do các bệnh lý về mắt gây ra. Sự chấp thuận này là một cột mốc quan trọng đối với chúng tôi nhằm giải quyết các nhu cầu chưa được đáp ứng về sức khỏe mắt và thúc đẩy mục tiêu hiện thực hóa “Hạnh phúc với Tầm nhìn”. Bệnh

tăng nhãn áp gây tổn thương dây thần kinh thị giác và là nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa không thể phục hồi trên toàn thế giới.

Vì bệnh thường tiến triển nên việc phát hiện và điều trị sớm để kiểm soát sự tiến triển là biện pháp hiệu quả nhất để tránh tổn thương dây thần kinh thị giác. Số lượng người bệnh ước tính trên toàn cầu vào năm 2020 là 76 triệu người và dự kiến sẽ tăng lên 95 triệu người vào năm 2030. Bệnh tăng nhãn áp góc mở nguyên phát là loại bệnh tăng nhãn áp phổ biến nhất.

Ngày 26 tháng 9 năm 2022, Công ty TNHH Dược phẩm Santen (trụ sở chính tại Osaka; sau đây gọi là “Santen”) và Tổng công ty UBE (trụ sở chính tại Ube; sau đây gọi là “UBE”) thông báo rằng Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt Thuốc nhỏ mắt 0,002% OMLONTI® (dung dịch nhỏ mắt isopropyl omidenepag) để giảm nhãn áp tăng cao (IOP) ở những người bệnh bị tăng nhãn áp góc mở nguyên phát hoặc tăng huyết áp ở mắt. Ngày phê duyệt là ngày 22 tháng 9 năm 2022. Quyết định này đã cung cấp cho các bác sĩ và người bệnh ở Hoa Kỳ một lựa chọn mới để giúp kiểm soát IOP cho hơn ba triệu người Mỹ bị ảnh hưởng bởi bệnh tăng nhãn áp. Yoichi Funayama, Giám đốc điều hành cấp cao kiêm Tổng giám đốc Bộ phận Dược phẩm, UBE Corporation cho biết: “UBE Corporation cam kết làm việc với những phát hiện thuốc mới hàng ngày với mục đích cung cấp cho người bệnh nhiều lựa chọn điều trị hơn cho các bệnh có nhu cầu cao chưa được đáp ứng. .

OMLONTI® được phát triển bởi Santen và UBE. Omidenepag isopropyl, thành phần dược hoạt tính trong OMLONTI®, được phát triển bởi UBE, là chất chủ vận tương đối chọn lọc của thụ thể prostaglandin EP2, làm tăng sự thoát dịch nước qua đường dẫn truyền thông thường (hoặc trabecular) và là sản phẩm duy nhất có tác dụng dược lý này.

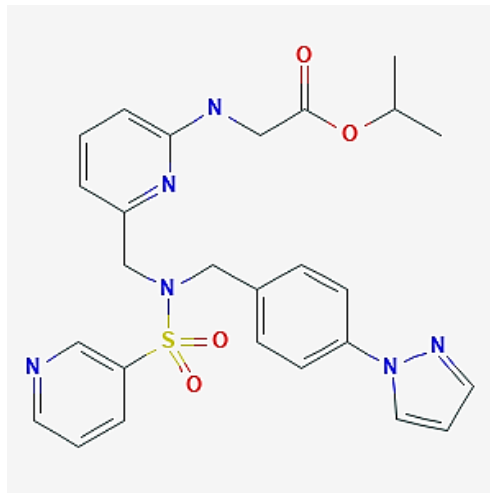
Sự chấp thuận của FDA cho OMLONTI® dựa trên dữ liệu từ 12 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở nhiều địa điểm trên toàn cầu. Đáng chú ý, một nghiên cứu Giai đoạn 3 của Hoa Kỳ đã xác nhận OMLONTI® không thua kém timolol, tiêu chuẩn chăm sóc. Hai nghiên cứu Giai đoạn 3 khác nhau được thực hiện ở Nhật Bản và Châu Á cho thấy OMLONTI® không thua kém gì latanoprost, một tiêu chuẩn chăm sóc khác.

Các phương pháp điều trị tập trung vào giảm IOP giúp làm chậm hoặc ngăn ngừa mất thị lực hơn nữa cho những người bị bệnh tăng nhãn áp hoặc tăng huyết áp ở mắt. Tuy nhiên, không phải tất cả người bệnh đều đáp ứng với các phương pháp điều trị giống nhau và một số có thể không có kết quả thành công với một lựa chọn an toàn và hiệu quả khác để sử dụng khi điều trị cho những người bệnh mắc các tình trạng đe dọa đến thị lực này”, Jason Bacharach, Giám đốc Y tế và Nghiên cứu tại North Bay Eye Associates, Inc. .

Vậy OMLONTI LÀ gì?

Là dung dịch thuốc nhỏ mắt chứa thành phần isopropyl omidenepag 0,002%, là chất chủ vận thụ thể prostaglandin E2 (EP2) chọn lọc tương đối, do Santen/UBE phát triển và thương mại hóa. Omlonti được chỉ định để giảm áp lực nội nhãn (intraocular pressure: IOP) ở những người bệnh bị glaucoma góc mở hoặc tăng nhãn áp.

Công thức hóa học của thuốc: isopropyl omidenepag



Cơ chế tác dụng

Omidenepag là một chất chủ vận thụ thể EP2 chọn lọc tương đối làm giảm IOP. Cơ chế hoạt động chính xác mà Omidenepag phát huy tác dụng vẫn chưa được biết rõ vào thời điểm hiện tại.

Hiệu quả lâm sàng

Omlonti được FDA phê duyệt dựa trên dữ liệu từ 12 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở nhiều địa điểm trên toàn cầu. Đáng chú ý là một nghiên cứu pha 3 ở Hoa Kỳ đã xác nhận Omlonti không thua kém timolol (là 1 thuốc điều trị chuẩn). Hai nghiên cứu pha 3 khác được thực hiện ở Nhật Bản và Châu Á cho thấy Omlonti không thua kém latanoprost (là 1 thuốc điều trị chuẩn khác).

Điều trị với OMLONTI và tác dụng không mong muốn thường gặp

Omlonti được cung cấp dưới dạng dung dịch nhỏ mắt. Liều khuyến cáo là nhỏ một giọt vào mắt bị ảnh hưởng một lần hàng ngày vào buổi tối.

Các không mong muốn thường gặp ($\geq 1\%$) là xung huyết kết mạc (9%), sợ ánh sáng (5%), mờ lóa mắt (4%), khô mắt (3%), đau nơi nhỏ thuốc (3%), đau mắt

(2%), mắt xung huyết (2%), viêm giác mạc dạng điểm (2%), nhức đầu (2%), kích thích mắt (1%) và suy giảm thị lực (1%).

Tài liệu tham khảo: https://www.ube.co.jp/ube/en/news/2022/20220926_01.html

Việc sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn liên quan đến vi khuẩn kỵ khí

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

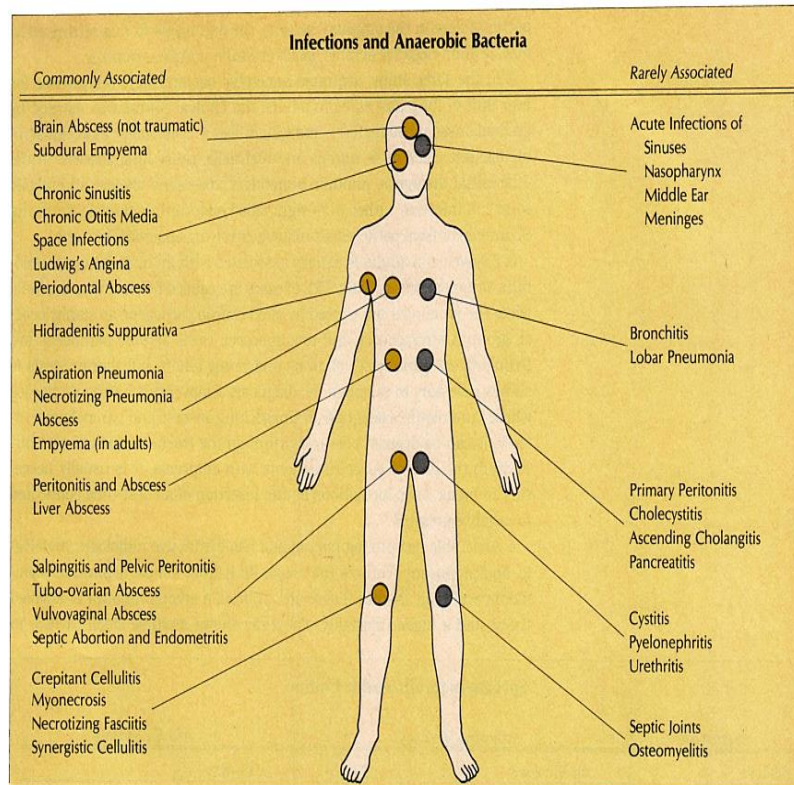
Khoa Dược

* Nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí

Dựa theo đặc điểm dinh dưỡng và sự dung nạp oxy, các chủng vi khuẩn được chia thành các nhóm gồm: hiếu khí, kỵ khí, hiếu khí tùy nghi. Một số chủng vi khuẩn kỵ khí bắt buộc sẽ nhân lên ở nơi có nồng độ oxy thấp (ví dụ, mô hoại tử, mô không có mạch máu). Với những loại vi khuẩn này, oxy là chất độc đối với chúng. Vi khuẩn kỵ khí bắt buộc là thành phần chính của hệ vi sinh vật bình thường trên các màng nhày niêm mạc, đặc biệt là miệng, đường tiêu hoá dưới và âm đạo; các vi khuẩn kỵ khí này gây bệnh khi hàng rào niêm mạc bình thường bị phá vỡ.

Vi khuẩn kỵ khí gram âm và một số nhiễm trùng do chúng gây ra bao gồm:

- Các chủng thuộc chi Bacteroides (*B.fragilis*, *B.ovatus*...): thường gặp nhất trong nhiễm trùng trong ổ bụng.
- *Fusobacterium sp*: thường gặp trong các ổ abscess, nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng phổi và nhiễm trùng nội sọ.
- Porphyromonas: thường gặp trong viêm phổi hít và viêm quanh răng.
- Prevotella sp: nhiễm trùng trong ổ bụng và viêm mô mềm.



Hình 1. Một số nhiễm trùng liên quan đến vi khuẩn kỵ khí
(Tally, Francis P. (1981). Hospital Practice, 16(12), 117–132.)

Kỵ khí Gram dương và một số nhiễm trùng do chúng gây ra bao gồm:

- Actinomyces: nhiễm trùng ở đầu, cổ, bụng, vùng chậu và viêm phổi do hít
- Clostridia: nhiễm khuẩn ổ bụng (viêm ruột hoại tử do clostridium), nhiễm khuẩn phần mềm và hoại thư sinh hơi gây ra
- Clostridioides difficile: gây tiêu chảy (viêm đại tràng giả mạc)
- Peptostreptococcus: nhiễm trùng trong miệng, đường hô hấp, và nhiễm trùng trong ổ bụng
- Propionibacterium: nhiễm trùng vật liệu nhân tạo từ bên ngoài đưa vào cơ thể (ví dụ dẫn lưu não thất ổ bụng, khớp giả, hoặc thiết bị tim)

Nhiễm trùng kỵ khí điển hình là thường có các biểu hiện tạo mủ, hình thành áp xe và hoại tử mô; đôi khi có huyết khối tĩnh mạch nơi nhiễm khuẩn, sinh hơi hoặc cả hai. Nhiều vi khuẩn kỵ khí có thể sản xuất enzym gây phá hủy mô. Thông thường, vi khuẩn kỵ khí có mặt đồng thời với vi khuẩn hiếu khí (nhiễm trùng kỵ khí hỗn hợp).

Các dấu hiệu gợi ý nhiễm trùng kỵ khí bao gồm:

- Khí trong mủ hoặc trong mô tổn thương

- Mủ hoặc mô tổn thương có mùi thối
- Hoại tử mô tổn thương
- Khu vực nhiễm trùng gần niêm mạc, nơi có vi khuẩn kỵ khí trong hệ vi sinh vật bình thường.

*** Vai trò của metronidazol trong nhiễm khuẩn kỵ khí**

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitro-imidazol chỉ Bacteroides, Fusobacterium và các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc khác, nhưng không có tác dụng trên vi khuẩn hiếu khí.

*** Cơ chế tác dụng của metronidazol trên các chủng kỵ khí**

Cơ chế của metronidazol có thể liên quan đến hiện tượng khử hóa nhóm nitro thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm vỡ các sợi này và cuối cùng làm tế bào chết. Nồng độ trung bình có hiệu quả của metronidazol là 8 microgam/ml hoặc thấp hơn đối với hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm. Một chủng vi khuẩn khi phân lập được coi là nhạy cảm với thuốc khi MIC không quá 16 microgam/ml.

Khi bị nhiễm cả vi khuẩn ái khí và kỵ khí, phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác có thể cần thiết, tuy nhiên cần lưu ý về hiện tượng chồng phủ khi phối hợp thuốc. Bacteroides fragilis hoặc Melaninogenicus thường gây nhiễm khuẩn phổi dẫn đến áp xe sau thủ thuật hút đờm dãi, viêm phổi hoại tử kèm áp xe phổi và viêm màng phổi mủ. Khi đó cần phối hợp metronidazol hoặc clindamycin với một kháng sinh loại beta lactam. Áp xe não hoặc nhiễm khuẩn răng do cả vi khuẩn ái khí và kỵ khí cũng điều trị theo cùng nguyên tắc trên. Trong nhiễm khuẩn ổ bụng kèm abscess như abscess ruột thừa, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ruột và áp xe gan, và khi nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung nhiễm khuẩn và abscess cần kết hợp metronidazol với một kháng sinh loại beta lactam, chẳng hạn như cefoperazon hoặc ceftazidim. Metronidazol tác dụng tốt chống Bacteroides nên thường dùng trong dự phòng trước phẫu thuật dạ dày - ruột, ví dụ như cắt ruột thừa.

*** Quản lý sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn kỵ khí: cần tránh trùng lặp phổ tác dụng**

Trong trường hợp nghi ngờ liên quan đến vi khuẩn kỵ khí (như nhiễm khuẩn ổ bụng, viêm phổi hít, hay nhiễm khuẩn hậu phẫu), việc kê đơn cần hạn chế phối hợp

chồng lấp phủ kỵ khí. Đây là một nội dung tiếp cận trong quản lý sử dụng kháng sinh hợp lý tại bệnh viện theo quyết định 5631/QĐ-BYT của Bộ Y tế. Theo một nghiên cứu trên 163 người bệnh phẫu thuật liên quan đến nhiễm khuẩn ổ bụng, phối hợp piperacillin/tazobactam với metronidazol không mang lại lợi ích so với nhóm sử dụng piperacillin đơn trị và trong một số trường hợp có thể mang lại kết cục lâm sàng xấu. Những phối hợp như thế này được gọi là chồng lấp phủ kỵ khí (double coverage anaerobics). Theo nghiên cứu của Shang và cộng sự, không có lợi ích khi phối hợp giữa meronidazol với các betalactam/ức chế betalactamase hoặc carbapenem trên những người bệnh phẫu thuật viêm ruột thừa cấp. Kết quả nghiên cứu khuyến cáo các phối hợp này.

Với góc độ dược lý học lâm sàng, một số kháng sinh có phổ tác dụng đã bao phủ tác nhân kỵ khí, không cần phải phối hợp thêm metronidazol khi điều trị nhiễm khuẩn nghi có vai trò của vi khuẩn kỵ khí.

Bảng 1. Một số kháng sinh có phổ trên vi khuẩn kỵ khí

Cephalosporins	Cefoxitin, Cefotaxim
Ức chế beta-lactamase	Amoxicillin/clavulanate, Ampicillin/sulbactam, Piperacillin/tazobactam, Ticarcillin/clavulanate
Carbapenem	Ertapenem, Meropenem, Imipenem, Doripenem
Các kháng sinh khác	Clindamycin, Metronidazol, Moxifloxacin, Vancomycin, Tigecyclin

Theo các khuyến cáo điều trị và tiếp cận quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện, không khuyến cáo sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều thuốc kháng sinh có hoạt tính chống kỵ khí (ví dụ như carbapenem và metronidazol, hay amoxicillin/clavulanat và metronidazol) ngoại trừ một số trường hợp nhất định. Chồng lấp phủ kỵ khí không cần thiết có liên quan đến tăng chi phí bệnh viện, nguy cơ nhiễm mầm bệnh kháng thuốc do tổn hại phụ cận, tăng nguy cơ gặp các phản ứng có hại và tương tác thuốc.

Mặt khác, không khuyến cáo sử dụng metronidazol đơn trị, đặc biệt trong các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn kỵ khí chỉ là một tác nhân gây bệnh phối hợp với các chủng khác (gram dương hoặc gram âm). Trong trường hợp phối hợp, nếu kháng sinh điều trị gram dương hoặc gram âm có hoạt lực bao phủ được vi

khuẩn kỵ khí thì không cần chỉ định metronidazol để tránh trùng lặp phổ không cần thiết.

Kết luận

Việc phối hợp metronidazol với các kháng sinh phổ rộng có hoạt tính kỵ khí (như carbapenem, moxifloxacin, tigecyclin và betalactam/ức chế betalactamase) là không cần thiết, không mang lại lợi ích nhưng có thể gây tổn hại phụ cận dẫn đến đề kháng, biến cố bất lợi do thuốc và tăng chi phí điều trị không cần thiết.

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2020), *Quyết định 5631/QĐ-BYT về hướng dẫn Quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện*;
2. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*
3. Bộ Y tế (2018), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*
4. Lendelle Raymond, PharmD, Eris Cani, BS, PharmD, BCPS, Cosmina Zeana, MD, William Lois, MD, Tae Park, PharmD, BCPS, BCIDP, 719. *Clinical Outcomes of Single versus Double Anaerobic Coverage for Intra-abdominal Infections, Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue Supplement_1, October 2020, Page S410*

Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC/VEN tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ 06 tháng đầu năm 2022

Hà Bá Tiến

Khoa Dược

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc xây dựng danh mục thuốc sử dụng cho bệnh viện hiện nay vẫn còn nhiều hạn chế, làm ảnh hưởng đến các quyết định mua thuốc của Hội đồng thuốc và điều trị nhằm góp phần nâng cao chất lượng danh mục thuốc sử dụng.

Mục tiêu nghiên cứu: Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC và VEN tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ 06 tháng năm 2022.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên ma trận ABC/VEN, tiến hành phân tích hiệu quả kinh tế trong việc sử dụng thuốc 06 tháng năm 2022 tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ.

Kết quả và bàn luận: Trên cơ sở phân tích dữ liệu cung ứng và sử dụng thuốc 06 tháng năm 2022 bằng phân tích ABC, VEN đề tài cho thấy rằng việc xây dựng danh mục thuốc có ý nghĩa rất quan trọng trong tối ưu hóa việc sử dụng kinh phí cũng như đảm bảo việc cung ứng thuốc chất lượng, kịp thời và hiệu quả cho công tác khám và điều trị bệnh

Tỉ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 33,54% về chủng loại và chiếm 84,92% GTTT. Tỉ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 62,5% về chủng loại và chiếm 14,68% GTTT. Tỉ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN chiếm 3,96% về chủng loại và chiếm 0,4 % GTTT.

Cơ cấu tiêu thụ của thuốc “N” theo phân tích ven chiếm 10,51% giá trị tiêu thụ. Cơ cấu tiêu thụ của thuốc “N” theo phân tích ven trong nhóm A. Đặc biệt với nhóm thuốc N phân loại A với 10 chủng loại nhưng lại chiếm tới 87,14% về giá trị tiêu thụ. Do vậy, HĐT&ĐT có thể cân nhắc giảm bớt nhóm thuốc N mà đặc biệt là nhóm A

Qua phân tích ABC/VEN cho thấy nhóm thuốc ảnh hưởng nhiều nhất đến ngân sách thuốc là nhóm A. Nhóm thuốc có ảnh hưởng lớn đến ngân sách mà không thuộc nhóm thuốc sống còn và nhóm thuốc thiết yếu là nhóm thuốc không thiết yếu (N-Non essential) trong nhóm A. Để cải thiện vấn đề ngân sách thuốc, bệnh viện cần quan tâm 2 nhóm này và quan tâm đến cả 2 yếu tố giá thuốc và số lượng sử dụng.

Kết luận: Để cải thiện vấn đề ngân sách thuốc, bệnh viện cần quan tâm 2 yếu tố giá thuốc và số lượng sử dụng. Tuy nhiên cũng cần đặc biệt quan tâm tới nhóm thuốc CV là nhóm thuốc tối cần thiết mà giá thành lại rẻ nên bệnh viện có thể tập trung mua nhóm này vì nguồn ngân sách đầu tư không cao.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng thuốc đúng, hợp lý sẽ có tác dụng tốt trong công tác phòng và chữa bệnh, đồng thời, còn tiết kiệm được chi phí không đáng có. Hiện nay, bằng các nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc thông qua phương pháp phân tích tương quan

giữa lượng thuốc tiêu thụ và chi phí (ABC), phương pháp phân tích VEN có thể giúp cho Hội đồng thuốc và

điều trị (HĐT&ĐT) tại các bệnh viện (BV), giúp các nhà quản lý xác định các vấn đề về sử dụng thuốc, làm cơ sở cho việc lập kế hoạch về: lựa chọn thuốc; cung cấp thuốc; dự trữ thuốc,... nhằm hạn chế tối đa tình trạng tồn kho làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc cũng như tăng thêm các chi phí ngoài dự kiến. Do vậy, đánh giá tổng quát tình hình sử dụng ngân sách thuốc và tác động can thiệp lựa chọn sử dụng thuốc tại Bệnh viện thông qua phân tích ABC, VEN là một chiến lược có ý nghĩa to lớn trong việc nâng cao chất lượng điều trị và quản lý kinh tế y tế trong bệnh viện.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các báo cáo sử dụng thuốc tại Khoa Dược - Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2022. Danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2022 theo kết quả trúng thầu thuốc được Sở Y tế phê duyệt.

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả hồi cứu kết quả dựa trên phân tích ABC, VEN để phân tích thực trạng sử dụng thuốc 06 tháng năm 2022 theo các bước như sau:

Bước 1: Căn cứ vào bảng phân loại VEN của tổ chức y tế thế giới, danh mục thuốc thiết yếu, danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh của Bộ Y tế trên cơ sở tham khảo ý kiến của nhóm bác sĩ lâm sàng tại Bệnh viện xây dựng dự thảo danh mục thuốc theo phân loại V, E, N.

Bước 2: Thảo luận thống nhất danh mục V, E, N.

Bước 3: Trên cơ sở phân loại tiến hành phân tích A, B, C phối hợp với phân tích V, E, N và phân tích ma trận ABC/VEN các thuốc sử dụng tại Bệnh viện 06 tháng năm 2022.

Bước 4: Xác định danh mục thuốc theo phân loại từng nhóm thuốc I, II, III.

Bước 5: Đánh giá hiệu quả kinh tế của danh mục thuốc bằng phân tích ABC, VEN.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Cơ cấu thuốc tiêu thụ theo phương pháp phân tích ABC

Hạng	Số lượng chủng loại	TLCL (%)	Giá trị (VNĐ)	TLGTTT (%)
Nhóm A	74	22,56	48.798.372.751	79,83
Nhóm B	80	24,39	9.211.771.034	15,07
Nhóm C	174	53,05	3.116.579.599	5,1
Tổng số	328	100	61.126.723.384	100

Nhận xét: Hạng A chiếm 22,56% chủng loại nhưng chiếm đến 79,83% giá trị tiêu thụ, có 80 loại thuốc hạng B chiếm 24,39% và chiếm 15,07% giá trị tiêu thụ, còn lại 174 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,05% và chiếm 5,1% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện.

Bảng 2. Cơ cấu thuốc tiêu thụ theo phương pháp phân tích VEN

Hạng	Số lượng chủng loại	TLCL (%)	Giá trị (VNĐ)	TLGTTT (%)
V	129	23,41	9,291,400,092	26,3
E	370	67,15	23,172,087,018	65,6
N	52	9,44	2,860,872,131	8,1
Tổng số	551	100	35,324,359,241	100

Nhận xét: Có 129 loại thuốc (chiếm 23,41%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 26,3% giá trị tiêu thụ, 370 loại thuốc (chiếm 67,15%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 65,6% giá trị tiêu thụ, còn lại 52 loại thuốc (9,44%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 8,1% giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

Bảng 3. Cơ cấu tiêu thụ các nhóm thuốc theo phương pháp phân tích ABC/VEN

Nhóm	SLCL	TLCL (%)	GTTT (VNĐ)	TLGTTT (%)
I (AV,AE,AN,BV,CV)	110	33,54	51.910.152.662	84,92
II (BE,BN,CE)	205	62,5	8.973.035.987	14,68
III (CN)	13	3,96	243.534.735	0,4
Tổng	328	100	61.126.723.384	100

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 33,54% về chủng loại và chiếm 84,92% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 62,5% về chủng loại và chiếm 14,68% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN chiếm 3,96% về chủng loại và chiếm 0,4% GTTT.

Bảng 4. Cơ cấu tiêu thụ thuốc nhóm A theo phân tích VEN

Hạng A/ Nhóm	Số chủng loại		Giá trị sử dụng	
	Chủng loại	Tỷ lệ chủng loại (%)	Giá trị (VNĐ)	Tỷ lệ giá trị (%)
Nhóm AV	18	24,32	18.577.457.260	38,07
Nhóm AE	46	62,16	25.092.234.252	51,42
Nhóm AN	10	13,51	5.128.681.239	10,51
Tổng	74	100	48.798.372.751	100

Nhận xét: Tiêu nhóm AV có 18 thuốc chiếm 24,32% chủng loại, và chiếm 38,07% TLGTTT. Tiêu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 46 thuốc, chiếm 62,16% về chủng loại và chiếm 51,42% TLGTTT trong hạng A. Tiêu nhóm AN có 10 thuốc chiếm 13,51% và giá trị hơn 5,1 tỷ chiếm 10,51%.

Bảng 5. Nguồn ngân sách có thể tiết kiệm so với tổng giá trị tiêu thụ

Thuốc N theo phân loại ABC	Số chủng loại	Giá trị tiêu thụ	Phần trăm so với tổng giá trị tiêu thụ
A	10	5.128.681.239	87,14
B	4	513.122.864	8,72
C	13	243.534.735	4,14
Tổng	27	5.885.338.838	100

Nhận xét: Tổng giá trị tiêu thụ mà HĐT&ĐT có thể cân nhắc giảm bớt khỏi DMT so với tổng giá trị tiêu thụ của bệnh viện. Đặc biệt với nhóm thuốc N phân loại A với 10 chủng loại nhưng lại chiếm tới 87,14% về giá trị tiêu thụ.

KẾT LUẬN

Xác định nhóm thuốc I, II, III dựa trên ma trận ABC/VEN

Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 33,54% về chủng loại và chiếm 84,92% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 62,5% về chủng loại và chiếm 14,68% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN chiếm 3,96% về chủng loại và chiếm 0.4% GTTT.

Đánh giá hiệu quả kinh tế của Danh mục thuốc bệnh viện

Cơ cấu tiêu thụ của thuốc “N” theo phân tích ven chiếm 10,51% giá trị tiêu thụ. Cơ cấu tiêu thụ của thuốc “N” theo phân tích ven trong nhóm A. Đặc biệt với nhóm thuốc N phân loại A với 10 chủng loại nhưng lại chiếm tới 87,14% về giá trị tiêu thụ. Do vậy, HĐT&ĐT có thể cân nhắc giảm bớt nhóm thuốc N mà đặc biệt là nhóm A.

Qua phân tích ABC/VEN cho thấy nhóm thuốc ảnh hưởng nhiều nhất đến ngân sách thuốc là nhóm A. Nhóm thuốc có ảnh hưởng lớn đến ngân sách mà không thuộc nhóm thuốc sống còn và nhóm thuốc thiết yếu là nhóm thuốc không thiết yếu (N-Non essential) trong nhóm A. Để cải thiện vấn đề ngân sách thuốc, bệnh viện cần quan tâm 2 nhóm này và quan tâm đến cả 2 yếu tố giá thuốc và số lượng sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011), *Thông tư số 22/ 2011/TT-BYT ngày 10/06/2011 Quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện*, Hà Nội.

2. Bộ Y tế (2013), *Thông tư số 45 /2013/TT-BYT ngày 26/12/2013 Ban hành danh mục thuốc thiết yếu lần thứ VI*, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2013), *Thông tư số 21/2013/TT-BYT ngày 08/8/2013 Quy định tổ chức và hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong bệnh viện*, Hà Nội.
4. Đào Thị Minh Doan (2014) *Phân tích hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện đa khoa Phố Nối năm 2013*, Luận văn thạc sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
5. Hoàng Thị Minh Hiền (2012), *Hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện Hữu Nghị – thực trạng và một số giải pháp*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
6. Trần Quang Hiền, Nguyễn Thiện Tri (2013), *Bước đầu nghiên cứu sử dụng thuốc qua phân tích ABC/VEN năm 2013 tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang*, Bệnh viện An Giang, An Giang.
7. Vũ Thị Thu Hương (2012), *Đánh giá hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong xây dựng và thực hiện danh mục thuốc tại một số Bệnh viện Đa khoa*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
8. Trần Thị Bích Liên (2014), *Phân tích hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện Tâm thần thành phố Hồ Chí Minh năm 2013*, Luận văn chuyên khoa cấp I Tổ chức quản lý dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
9. Nguyễn Đức Phương (2012), *Nghiên cứu xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành tại khoa cơ xương khớp Bệnh viện Bạch mai*, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
10. Huỳnh Hiền Trung (2012), *Nghiên cứu một số giải pháp nâng cao chất lượng cung ứng thuốc tại Bệnh viện Nhân dân 115*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
11. M Devnani, AK Gupta and R Nigah (2010), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital*.
12. Manhas Anil K. and edt (2012), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital*.
13. Ministry of Health (2015), *List of Vital Essential and Necessary List of Medical Sundries for Public Institutions*, Vol.1.Jamaica.
14. World Health Organization (1992), *The ICD – 10 Classification of Mental and Benhavioural Disorders*, Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva.

1. Statin: liều dùng khuyến cáo ở người Châu Á

Một số nghiên cứu đã ghi nhận các chủng tộc có đáp ứng khác nhau với các thuốc nhóm statin. Với người bệnh người Nhật Bản, liều statin thấp hơn đã chứng minh giảm nguy cơ tương đối mắc biến cố tim mạch tương tự so với người Châu Âu sử dụng statin liều cao hơn. Trong thực hành lâm sàng, liều tối đa atorvastatin tại Nhật Bản được khuyến cáo là 40 mg/ngày, trong khi mức liều này tại Hoa Kỳ là 80 mg/ngày. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng khuyến cáo giảm liều rosuvastatin ở người bệnh Châu Á vì các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ thuốc trong máu ở người Châu Á cao gấp 2 lần so với người da trắng khi sử dụng cùng mức liều rosuvastatin. Liều tối đa các statin hiện có tại Nhật và các nước phương Tây được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Liều tối đa của các thuốc nhóm statin tại Nhật Bản và Hoa Kỳ

	Rosuvastatin	Pitavastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin
Nhật (mg)	20	4	40	20	20	60
Hoa Kỳ (mg)	40	4	80	80	80	80

Chương trình DISCOVERY được thực hiện nhằm xác định khả năng giảm biến cố tim mạch khi sử dụng rosuvastatin, bao gồm một loạt các thử nghiệm trên 14.000 người bệnh tại một số quốc gia. Ngoài ra, hiệu quả lâm sàng trong một số nhóm quần thể khác nhau và đáp ứng của lipid huyết với rosuvastatin và atorvastatin giữa người Trung Quốc và người da trắng cũng được phân tích. Nghiên cứu này so sánh tỷ lệ thay đổi LDL-C khi sử dụng rosuvastatin và atorvastatin ở người bệnh tăng lipid máu loại IIa hoặc IIb giữa người Trung Quốc và người da trắng, được thực hiện bằng các nghiên cứu nhỏ như DISCOVERY-Hong Kong, DISCOVERY-Châu Á, DISCOVERY-Alpha, DISCOVERY-Netherlands, DISCOVERY-PENTA, DISCOVERY-UK, DISCOVERY-Triple Country, và các cơ sở dữ liệu khác. Mức giảm LDL-C với rosuvastatin (10 mg) ở người bệnh người Trung Quốc lớn hơn đáng kể so với người phương Tây (-52,8% so với -40,9 đến -49,7%) trong khi không có sự khác biệt đáng kể khi sử dụng

atorvastatin (10 mg). Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy tương quan giữa liều statin và đáp ứng giảm LDL-C của rosuvastatin và atorvastatin tương tự ở người phương Tây và người Châu Á, trong khi liều statin ở người phương Tây cao hơn người Châu Á từ 3-4 lần. Trong báo cáo này, để giảm > 40% LDL-C cần sử dụng atorvastatin liều 80 mg hoặc rosuvastatin liều 40 mg ở người phương Tây, trong khi để đạt kết quả tương tự đối với người Châu Á thì mức liều tương ứng là 18,9 mg hoặc 14,1mg. Ngoài ra, thời gian cần sử dụng statin để hạ lipid máu ở người phương Tây dài hơn đáng kể so với người Châu Á. Cụ thể, thời gian sử dụng rosuvastatin để giảm LDL-C đến mức mục tiêu ở người Châu Âu so với người Châu Á lần lượt là 24,0 và 10,3 tháng. Thời gian này với atorvastatin lần lượt là 22,0 và 7,8 tháng (Bảng 2).

Bảng 2. So sánh đáp ứng với rosuvastatin hoặc atorvastatin giữa người Châu Á và người phương Tây

	Rosuvastatin			Atorvastatin		
	Người Châu Á (N=304)	Người phương Tây (N=869)	p	Người Châu Á (N=366)	Người phương Tây (N=772)	p
LDL-C ban đầu	123,1 ± 14,6	124,2 ± 5,1	0,93	124,1 ± 12,7	129,8 ± 14,2	0,61
LDL-C sau đó	67,2 ± 13,8	61,9 ± 0,9	0,64	72,9 ± 14,2	73,1 ± 4,1	0,97
Tỷ lệ giảm LDL-C (%)	44,0 ± 4,8	49,9 ± 2,6	0,22	40,7 ± 5,5	43,0 ± 2,1	0,60
Liều statin (mg)	14,1 ± 4,9	40,0 ± 0,0	0,006	18,9 ± 2,9	80,0 ± 0,0	<0,001
Thời gian điều trị (tháng)	10,3 ± 3,7	24,0 ± 0,0	0,016	7,8 ± 2,2	22,0 ± 2,8	<0,001

Tác giả Yang và cộng sự đã phân tích gộp 36 thử nghiệm ngẫu nhiên để kiểm tra tương quan giữa đáp ứng giảm LDL-C với liều lượng của rosuvastatin ở các chủng tộc khác nhau. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mối liên

quan giữa liều lượng và đáp ứng giảm LDL-C bằng rosuvastatin ở người phương Tây và người Châu Á. Đối với atorvastatin, dược động học của thuốc không có sự khác biệt giữa người phương Tây và người Châu Á. Đối với simvastatin, thử nghiệm Intervention Lipid tại Nhật Bản ghi nhận LDL-C giảm 26,0% khi sử dụng simvastatin liều 5mg. Trong khi đó, người phương Tây chỉ đạt mức giảm LDL-C tương tự khi sử dụng simvastatin liều cao hơn (20 – 40 mg/ngày).

Cơ chế cụ thể về sự khác biệt trong đáp ứng với statin giữa người Châu Á và người phương Tây chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Đến nay, một số nghiên cứu đã báo cáo yếu tố di truyền có liên quan đến sự khác biệt trong đáp ứng với statin và phản ứng có hại của các thuốc này, điều này có thể giải thích sự khác biệt về chủng tộc giữa người Châu Á và người phương Tây. Một nghiên cứu trên toàn bộ bộ gen ở người bệnh được điều trị bằng simvastatin đã phát hiện được mối liên quan đáng kể giữa các đa hình đơn nucleotid (SNP) nằm trong gen *SLCO1B1* trên nhiễm sắc thể số 12 và phản ứng có hại trên cơ của statin. *SLCO1B1* mã hóa polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) được biểu hiện trên màng đáy của tế bào gan và có thể tạo điều kiện cho gan hấp thu một số loại thuốc như các statin ngoại trừ fluvastatin.

Đa hình *SLCO1B1* bao gồm hai SNP (388A > G, 521T > G) và bốn haplotype (*SLCO1B1**1a, *SLCO1B1**1b, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15). *SLCO1B1**1a là loại nguyên thủy, *SLCO1B1**1b có 1 SNP (388A > G), *SLCO1B1**5 có một SNP khác (521T > G) và *SLCO1B1**15 có cả hai loại SNP. Hoạt động vận chuyển tại tế bào gan tăng ở người có *SLCO1B1**1b và giảm ở người có *SLCO1B1**5. Hoạt động vận chuyển giảm đáng kể ở người mang biến thể gen *SLCO1B1**15. Tần suất 4 kiểu halotype khác nhau giữa các chủng tộc, điều này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với statin của các chủng tộc khác nhau (Bảng 3).

Bảng 3. Sự khác biệt và tần suất 4 halotype trong gen vận chuyển thuốc ở các chủng tộc khác nhau

	Tần suất alen		
	Nhật Bản	Người Mỹ gốc Châu Âu	Người Mỹ gốc Phi
SLCO1B1*1a	0,33	0,61	0,22
SLCO1B1*1b	0,47	0,25	0,76
SLCO1B1*5	0	0,02	0
SLCO1B1*15	0,17	0,14	0,01

Yếu tố di truyền chính quyết định đến dược động học của rosuvastatin là đa hình 421C>A trong gen vận chuyển thuốc ABCG2. Những người mang alen biến thể có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương cao gấp 2 lần so với những người mang kiểu gen nguyên thủy (wild-type). Tác dụng giảm LDL-C của rosuvastatin cũng bị ảnh hưởng bởi biến thể di truyền. Đa hình ABCG2 ở người Đông Á phổ biến hơn người phương Tây, điều này dẫn tới sự khác biệt về dược động học và đáp ứng giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin giữa hai chủng tộc.

Một phân tích di truyền quy mô lớn trên 148 SNP trong 10 gen tham gia vào quá trình sinh tổng hợp cholesterol, vận chuyển cholesterol và chuyển hóa statin đã được thực hiện. Phân tích đánh giá mức giảm lipid khi sử dụng pravastatin ở 1.536 người tham gia, các chủng tộc này có 2 SNP (SNP 12 và SNP 29) trong gen mã hóa enzyme HMG-CoA reductase liên quan đáng kể đến hiệu quả giảm LDL-C của pravastatin. Ở các người bệnh có alen hiếm ở cả 2 SNP, hiệu quả hạ cholesterol toàn phần giảm 22% và LDL-C giảm 19% so với các người bệnh khác.

Hầu hết phản ứng có hại của statin đều liên quan đến liều dùng. Trong đó, người bệnh có nguy cơ tổn thương cơ lớn hơn khi sử dụng statin liều cao hơn. Cụ thể, tỷ lệ viêm cơ ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng của simvastatin lần lượt là 0,02%; 0,07% và 0,3% khi sử dụng thuốc với các mức liều 20 mg/ngày, 40 mg/ngày và 80 mg/ngày. Tính an toàn của rosuvastatin đã được chứng minh trong một thử nghiệm ở 17.802 người trưởng thành khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính trên cơ của rosuvastatin với liều 20 mg/ngày tương tự giả dược. Tuy nhiên, trường hợp người bệnh bị tiêu cơ vân khi sử dụng rosuvastatin liều cao (40 mg) đã được báo cáo, đặc biệt ở người bệnh có nguy cơ mắc bệnh cơ. FDA khuyến cáo nên cân nhắc khởi đầu điều trị rosuvastatin ở mức 5 mg/ngày, đồng thời chỉ sử dụng liều lên đến 20 mg/ngày khi chưa đạt mục tiêu điều trị LDL-C với các mức liều thấp hơn ở người bệnh người Châu Á. Tờ Thông tin sản phẩm của rosuvastatin lưu hành tại Anh cũng chống chỉ định sử dụng liều 40 mg với người bệnh người Châu Á. Gần đây, Cục Quản lý Dược Việt Nam cũng đã có quyết định số 186/QĐ-QLD ngày 19/04/2022 về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường các thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị lipid máu của Hội Tim mạch học Việt Nam 2015 hướng dẫn liều dùng của một số statin theo mức độ hạ LDL-C được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Liều dùng statin

Liều pháp statin cường độ cao (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ trung bình (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ yếu (mg/ngày)
Hạ LDL-C \geq 50%	Hạ LDL-C 30% đến < 50%	Hạ LDL-C < 30%
Atorvastatin 40 mg Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 10 - 20 mg Rosuvastatin 5 - 10 mg Simvastatin 20 - 40 mg Pravastatin 40 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg Pitavastatin 2 - 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 - 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 - 40 mg Pitavastatin 1 mg

Phản ứng có hại liên quan đến cơ của statin vẫn là phản ứng có hại quan trọng - một trong những nguyên nhân chính dẫn đến không tuân thủ và/hoặc ngừng điều trị, góp phần gây ra biến cố tim mạch. Các hội chứng liên quan đến cơ khi sử dụng statin bao gồm đau cơ, viêm cơ, yếu cơ, tổn thương cơ. Khi xuất hiện triệu chứng trên cơ, có thể đánh giá mối liên quan giữa thuốc và phản ứng có hại dựa vào thang điểm SAMS-CI (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index) (Hình 1). Để xử trí phản ứng cần ngừng sử dụng statin, đánh giá các nguyên nhân khác có thể dẫn tới phản ứng và xem xét thời gian cải thiện phản ứng. Tùy thuộc vào số điểm SAMS-CI và tình trạng hồi phục sau khi ngừng thuốc, có thể khởi đầu lại bằng statin đã sử dụng với liều thấp hơn, sử dụng chế độ liều cách ngày hoặc chuyển sang loại statin khác.

Thang điểm đánh giá các triệu chứng trên cơ liên quan đến statin (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index - SAMS-CI)

Đây là thang điểm

- Áp dụng cho bệnh nhân có triệu chứng trên cơ mới khởi phát hoặc tiến triển nặng hơn sau khi sử dụng statin.
- Một liệu pháp statin bao gồm tất cả các loại statin với các mức liều và tần suất sử dụng khác nhau, trong đó có loại statin bệnh nhân đã từng sử dụng, với cùng mức liều hoặc một chế độ liều khác.
- Các triệu chứng trên cơ có thể bao gồm đau nhức cơ, chuột rút, vận động khó khăn, yếu cơ, hoặc cứng khớp.
- Phiên giải kết quả thang điểm đi kèm với các nguyên nhân khác có thể dẫn đến triệu chứng trên cơ như:
 - Gón dây vận động gắng sức
 - Suy giáp
 - Có bệnh đống mắc
 - Thay đổi bài tập thể dục
 - Tương tác thuốc với statin
 - Bệnh nền liên quan đến cơ

Bệnh nhân sử dụng bao nhiêu liệu pháp statin liên quan đến các triệu chứng trên cơ mới khởi phát hoặc tiến triển nặng hơn?

Một

Trả lời các câu hỏi dưới đây

Từ hai trở lên

Trả lời các câu hỏi dưới đây

Liên quan đến liệu pháp statin đang sử dụng

A. Vị trí và kiểu xuất hiện triệu chứng cơ

Đối xứng, cơ hông hoặc đùi	3đ
Đối xứng, bắp chân	2đ
Đối xứng, chi trên phần bắp tay, vai	2đ
Không đối xứng, không liên tục, hoặc không đau ở khu vực cụ thể	1đ

B. Thời gian khởi phát triệu chứng cơ sau khi sử dụng statin

< 4 tuần	3đ
4 - 12 tuần	2đ
> 12 tuần	1đ

C. Thời gian triệu chứng cải thiện sau khi ngừng statin

< 2 tuần	2đ
2 - 4 tuần	1đ
> 12 tuần	0đ

Nếu tái sử dụng statin:

D. Thời gian phản ứng tương tự tái xuất hiện sau khi tái sử dụng statin

< 4 tuần	2đ
4 - 12 tuần	1đ
> 12 tuần hoặc các triệu chứng tương tự không tái xuất hiện	0đ

Tổng điểm

Liên quan đến liệu pháp statin trước liệu pháp statin đang sử dụng

A. Vị trí và kiểu xuất hiện triệu chứng cơ

Đối xứng, cơ hông hoặc đùi	3đ
Đối xứng, bắp chân	2đ
Đối xứng, chi trên phần bắp tay, vai	2đ
Không đối xứng, không liên tục, hoặc không đau ở khu vực cụ thể	1đ

B. Thời gian khởi phát triệu chứng cơ sau khi sử dụng statin

< 4 tuần	3đ
4 - 12 tuần	2đ
> 12 tuần	1đ

C. Thời gian triệu chứng cải thiện sau khi ngừng statin

< 2 tuần	2đ
2 - 4 tuần	1đ
> 12 tuần	0đ

Liên quan đến liệu pháp statin gần nhất:

D. Thời gian phản ứng tương tự tái xuất hiện sau khi tái sử dụng statin

< 4 tuần	2đ
4 - 12 tuần	1đ
> 12 tuần hoặc các triệu chứng tương tự không tái xuất hiện	0đ

Tổng điểm

	Tổng điểm	2-6	7-8	9-11
Diễn giải	Mối quan hệ giữa triệu chứng cơ và statin	Không chắc chắn	Có thể	Có khả năng

2. Nhiễm nấm phổi xâm lấn

2.1. Căn nguyên gây bệnh nhiễm nấm phổi xâm lấn

Có rất nhiều loại nấm có khả năng gây bệnh nhiễm nấm xâm lấn ở phổi, trong đó các tác nhân chính bao gồm *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* và 1 số loài nấm đặc hữu. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tác nhân thường gặp nhất là *Aspergillus* spp. Tổng kết về dịch tễ học nhiễm nấm tại Bắc Mỹ cho thấy, *Aspergillus* là tác nhân chính gây nhiễm nấm phổi xâm lấn ở khu vực này. Tại Đài Loan, theo nghiên cứu của Chen và cộng sự năm 2018, khảo sát trên 2083 người bệnh có bệnh lý huyết học ác tính được chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn, căn nguyên nấm *Aspergillus* chiếm tới 77,6%, còn lại là tỷ lệ nhỏ *Cryptococcus* và *Mucorales* (tương ứng là 7,8% và 3,4%).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Nhị Hà tại Bệnh viện Bạch Mai (2017), *Aspergillus* cũng là căn nguyên chính trong số các loài nấm gây nhiễm trùng xâm lấn phân lập được trên bệnh phẩm đường hô hấp, với tỷ lệ 98,2%.

Nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Aspergillus* *Aspergillus* là một trong những loài nấm gây bệnh phổ biến nhất, với khả năng xâm nhập cơ thể thông qua đường hô hấp và gây ra tình trạng nhiễm trùng ở phổi.

Nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là bệnh lý nghiêm trọng, không chỉ ở những người bệnh suy giảm miễn dịch mà còn ở những người bệnh bệnh nặng và những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Trong hai thập kỷ qua, bệnh đang có xu hướng tăng lên do tình trạng sử dụng rộng rãi các liệu pháp ức chế miễn dịch và hóa trị liệu trong điều trị ung thư. Đặc biệt, trong những năm gần đây, *Aspergillus* đã trở thành tác nhân gây nhiễm nấm xâm lấn nổi trội nhất trong khi tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* có xu hướng giảm. Theo dữ liệu công bố tại 40 quốc gia, tỷ lệ nhiễm *Aspergillus* xâm lấn hàng năm ước tính khoảng 81927 ca trong số 2000 triệu người, đứng hàng thứ 2 trong số các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn nói chung [91]. Tỷ lệ tử vong do *Aspergillus* tương đối cao. Theo Meersseman và cộng sự (2004, n = 1.850), tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn do *Aspergillus* là 6,9%, trong đó 80% người bệnh tử vong. Một nghiên cứu khác của Taccone và cộng sự (2016, n = 563) cho thấy, 47% nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn, trong đó 94% nhiễm nấm phổi, tỷ lệ tử vong là 38%. Có nhiều loài *Aspergillus* gây bệnh khác nhau, trong đó phần lớn các tác nhân thường

gặp là *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. Niger*, *A. terreus* và *A. nidulans*. Mặc dù *A. fumigatus* là phổ biến nhất, tuy nhiên ngày càng có nhiều báo cáo về nhiễm nấm phổi ở người bệnh ung thư do các tác nhân khác gây nên.

Tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai, *Aspergillus* cũng là căn nguyên gây nhiễm nấm xâm lấn thường gặp nhất, chiếm 72%, xác định được thông qua xét nghiệm mô bệnh học, tế bào học hay phân lập được thông qua bệnh phẩm đờm, dịch phế quản và dịch màng phổi. Về định danh loài, tại Trung tâm chỉ phân lập được 2 loài là *A. fumigatus* và *A. flavus*, trong đó căn nguyên chính là *A. Fumigatus*

Nhiễm nấm phổi xâm lấn do một số loài nấm khác.

Các loài nấm gây bệnh nấm phổi xâm lấn khác như *Cryptococcus*, *Mucorales* hay các loài khác chủ yếu xảy ra trên những người bệnh có suy giảm miễn dịch. Nhìn chung, đây là các tác nhân ít gặp hơn trong nhiễm nấm phổi xâm lấn, nhưng bệnh nấm do các tác nhân này có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây với tỷ lệ tử vong tương đối cao. Đồng thời, bệnh nấm xâm lấn do các tác nhân này có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng, tiêu biểu là *Cryptococcus* với nguy cơ biến chứng viêm màng não. Bệnh nấm xâm lấn do các loài nấm đặc hữu như *Hitoplasma*, *Blastomyces* hay *Coccidioides* có tỷ lệ tử vong cao ngay cả trên người bệnh không có suy giảm miễn dịch nhưng thường chỉ xuất hiện ở một số khu vực địa lý nhất định, ví dụ như *Paracoccidioides* được tìm thấy chủ yếu ở Châu Mỹ Latinh.

2.2. Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm phổi xâm lấn

Nhiễm nấm phổi xâm lấn đặc biệt phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao trên đối tượng người bệnh có nguy cơ cao. Vì vậy, việc nhận diện đối tượng người bệnh có nguy cơ cao đóng vai trò quan trọng, giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tử vong. Đối tượng có nguy cơ cao đối với *Aspergillus* phổi xâm lấn là những người bệnh suy giảm miễn dịch, như nhiễm HIV/AIDS, ghép tạng rắn, sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc corticosteroid, bệnh u hạt mạn tính hoặc các tình trạng suy giảm miễn dịch khác. Trong đó, giảm bạch cầu trung tính kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng nhất, chủ yếu liên quan đến leukemia cấp, hội chứng rối loạn sinh tủy giảm đáp ứng với hóa trị và người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu. Nguy cơ nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn tăng dần theo thời gian kéo dài giảm bạch cầu trung tính, và lên đến 70% sau 34 ngày giảm bạch cầu trung tính. Các yếu tố nguy cơ khác được báo cáo bao gồm: tuổi cao, bệnh lý huyết học ác tính, cấy ghép tế bào gốc dị

ghép, có bệnh ghép chống chủ GVHD, sử dụng kháng sinh phổ rộng dài ngày, điều trị infliximab hoặc chất ức chế TNF khác, người bệnh có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ gan, suy thận cấp, bồng nặng, suy dinh dưỡng và sau phẫu thuật,... Phần lớn các bệnh nấm xâm lấn phổi với các tác nhân khác cũng chủ yếu xảy ra trên đối tượng người bệnh có suy giảm miễn dịch. Do đó chiến lược chính để kiểm soát các bệnh nhiễm trùng này là giảm thiểu tối đa các thuốc ức chế miễn dịch, sử dụng chất kích thích miễn dịch và nhanh chóng kiểm soát các bệnh lý nền, như nhiễm HIV, đái tháo đường, giảm bạch cầu do hóa trị.

2.3. Chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn đã được xây dựng và sửa đổi theo đồng thuận của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (Mycoses Study Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases - MSG) năm 2008. Theo đó, người bệnh được chẩn đoán nấm phổi xâm lấn thuộc 1 trong 3 nhóm: chắc chắn (proven), nhiều khả năng (probable), có thể (possible) dựa vào việc xác định các yếu tố về cơ địa người bệnh, tình trạng lâm sàng và bằng chứng về nấm.

Chẩn đoán nhiễm nấm phổi Aspergillus xâm lấn

Aspergillus là tác nhân gây nhiễm nấm phổi xâm lấn thường gặp nhất tại các đơn vị hô hấp. Có 3 bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Aspergillus* thường được đề xuất sử dụng trong thực hành lâm sàng. Bộ tiêu chuẩn EORTC/MSG được xây dựng bởi đồng thuận của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (Mycoses Study Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases - MSG), sửa đổi năm 2008, được sử dụng chủ yếu trên đối tượng người bệnh có bệnh lý huyết học ác tính. Bulpa đã đề xuất một bộ tiêu chuẩn khác trong năm 2007 đặc biệt để sử dụng cho người bệnh có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) tại các đơn vị hô hấp, bộ tiêu chuẩn này đã được sửa đổi vào năm 2017. Theo cả hai bộ tiêu chí, người bệnh được chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn được phân loại theo 3 nhóm: chắc chắn (proven), nhiều khả năng (probable) và có thể (possible). Một bộ tiêu chí thứ ba được đưa ra bởi Vandewoude và cộng sự năm 2012, sử dụng trên người bệnh nặng

điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, với tiêu chí đầu vào là người bệnh có kết quả dương tính với *Aspergillus* thông qua nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới. Bộ tiêu chuẩn này phân loại người bệnh là nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn chắc chắn (proven) hoặc giả định (putative), trong đó mức độ giả định (putative) có thể được coi là nhiều khả năng (probable) trong hai bộ tiêu chí được đề cập ở trên. Chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn thông qua việc xác định các yếu tố vật chủ (cơ địa người bệnh), bằng chứng về nấm, triệu chứng lâm sàng và các chẩn đoán hình ảnh cho thấy tình trạng nhiễm trùng tại phổi.

3. Thuốc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn

3.1. Nhóm polyen

Các thuốc kháng nấm thuộc nhóm polyen bao gồm nystatin và amphotericin B, tuy nhiên chỉ có amphotericin B (AmB) được lựa chọn để điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Dạng quy ước của amphotericin B là amphotericin B deoxycholat, là một lựa chọn cơ bản trong điều trị các bệnh nhiễm nấm nặng, đặc biệt là các bệnh đe dọa đến tính mạng, bao gồm bệnh nấm xâm lấn do *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, và nhiễm nấm xâm lấn nghiêm trọng do *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*...

Cơ chế tác dụng chính của AmB là liên kết với ergosterol ở màng tế bào của các loài nấm nhạy cảm. Sự tương tác này dẫn đến sự thay đổi tính thấm của

màng, gây ly giải các thành phần quan trọng của tế bào và dẫn đến kết quả cuối cùng là chết tế bào. Ngoài ra, AmB còn gây độc tế bào nấm bằng cách peroxid hóa lipid và ức chế bơm proton của màng tế bào. Tuy nhiên, do AmB cũng liên kết với các sterol khác (ví dụ như cholesterol) nên việc sử dụng bị hạn chế do nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn trên người bệnh, đặc biệt là độc tính trên thận. Về dược động học, do sự hạn chế về khả năng hòa tan cũng như sinh khả dụng đường uống, AmB luôn được sử dụng thông qua đường truyền tĩnh mạch. AmB phân phối vào nhiều mô, bao gồm gan, lá lách, phổi, thận, dịch não tủy và gắn kết với protein cao (90%). Nồng độ đỉnh của thuốc dao động trong khoảng 0,5 - 2 mg/l với liều 30 – 50 mg, thời gian bán thải từ 24 - 48 giờ. Con đường chuyển hóa của AmB vẫn chưa thực sự rõ ràng, chỉ 2,5 - 5% thuốc được thải trừ qua đường nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính và một lượng

nhỏ được thải trừ qua đường mật. Thải trừ hoàn toàn có thể trong vài tuần đến vài tháng sau khi điều trị và không loại bỏ được hoàn toàn thông qua lọc máu. AmB là một trong những thuốc kháng nấm có phổ rộng nhất, thể hiện hoạt tính chống lại một loạt các loài nấm men, nấm sợi như *Cryptococcus spp.*, *Candida*

spp., *Aspergillus spp.*, và một số loài nấm lưỡng hình bao gồm *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii* và *Paracoccidioides spp.*. Đã phát hiện một số chủng đề kháng với AmB bao gồm *Candida lusitania*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* và *Aspergillus terreus*.

Mặc dù có hoạt tính diệt nấm mạnh, nhưng việc sử dụng AmB thường bị hạn chế bởi nguy cơ gây độc tính cao trên người bệnh. Các tác dụng không mong muốn thường gặp của AmB bao gồm độc tính trên thận, phản ứng tiêm truyền, bất thường điện giải và tổn thương gan. Dạng quy ước của AmB là amphotericin B deoxycholat có nguy cơ độc tính thận cao và đặc biệt nghiêm trọng trên những người bệnh có nguy cơ cao như sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận. Điều này dẫn đến sự ra đời của các dạng bào chế mới của amphotericin B [86]. Ngoài amphotericin B dạng deoxycholat, hai dạng lipid của amphotericin B đã được phát triển và đang được sử dụng hiện nay là amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp lipid. Các thuốc này có sự khác biệt về chế độ liều và độc tính so với dạng quy ước, nhưng nhìn chung đều có độc tính trên thận ít hơn rõ rệt so với amphotericin B dạng quy ước. Các dạng lipid của amphotericin B không có hiệu quả điều trị cao hơn so với amphotericin B dạng quy ước, đồng thời chi phí điều trị cũng lớn hơn nhiều so với amphotericin B dạng quy ước. Do vậy, chỉ định rõ ràng nhất đối với các dạng lipid của amphotericin B là trên những người bệnh có nguy cơ cao suy thận hoặc người bệnh đang sử dụng các thuốc có độc tính trên thận.

Trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn, AmB được khuyến cáo điều trị thay thế cho người bệnh không dung nạp hoặc đề kháng với voriconazol. Thuốc cũng được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên trong điều trị kinh nghiệm hay điều trị định hướng trên những người bệnh có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Do có phổ kháng nấm rộng, AmB cũng được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác như *Cryptococcus*, *Murcorales*, *Coccidioides*. Tuy nhiên, AmB đã bị hạn chế sử dụng trong những năm gần đây do

nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng của thuốc cũng như sự ra đời của nhiều thuốc kháng nấm có tính hiệu quả và an toàn cao hơn.

3.2. Nhóm azol

Các thuốc kháng nấm dẫn chất imidazol và triazol được sử dụng nhiều nhất hiện nay trên lâm sàng. Tuy nhiên nhóm imidazol không được sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn. Các thuốc thuộc nhóm triazol được dùng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn bao gồm: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol và isavuconazol.

Tương tự như các polyen, các thuốc triazol có hoạt tính kháng nấm thông qua nhắm mục tiêu vào ergosterol, thành phần sterol chính ở màng tế bào của nhiều loại nấm gây bệnh. Cụ thể, thông qua việc ức chế enzym 14α -demethylase (lanosterol demethylase), một enzym phụ thuộc cytochrom P450 của nấm, các thuốc kháng nấm triazol làm giảm tổng hợp ergosterol màng tế bào, làm giảm tính lưu động của màng, dẫn đến tích tụ các methylsterol độc hại, làm ngừng phát triển và gây chết tế bào nấm.

Do ái lực với các enzym cytochrom P450 khác nhau giữa các thuốc, nên hiệu lực và phổ tác dụng của các thuốc trong nhóm cũng khác nhau. Đồng thời sự ức chế không chọn lọc trên enzym cytochrom của tế bào người giải thích các tác dụng không mong muốn và tương tác thuốc ghi nhận được trên thực tế lâm sàng của nhóm azol. Đặc tính dược động học của các thuốc trong nhóm triazol tương đối khác biệt. Mặc dù tất cả các thuốc đều có dạng dùng đường uống, nhưng khả năng hấp thu của các thuốc rất khác nhau. Fluconazol có sinh khả dụng cao (hơn 90%), đồng thời hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, pH dạ dày hay phẫu thuật dạ dày - ruột. Trong khi, itraconazol có sinh khả dụng chỉ khoảng 55% và bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn và pH. Ngoài ra, với itraconazol, hấp thu thuốc còn bị ảnh hưởng bởi dạng bào chế.

Itraconazol dạng viên nang được tối ưu hóa hấp thu khi có thức ăn và axit dạ dày, trong khi đó, dạng dung dịch được khuyến cáo sử dụng khi đói. Voriconazol và isavuconazol có sinh khả dụng đường uống đều rất cao, tương ứng là 96% và 98%. Posaconazol có 2 dạng bào chế dùng đường uống, dạng hỗn dịch uống và dạng viên giải phóng kéo dài, trong đó dạng hỗn dịch uống có sinh khả dụng thấp hơn đáng kể và thường được sử dụng cùng với thức ăn giàu chất béo để cải thiện khả năng hấp thu. Cụ thể, sinh khả dụng posaconazol khi uống lúc đói dao động từ 8% - 47% và

tăng hơn 400% khi sử dụng cùng thức ăn giàu chất béo. Hấp thu của posaconazol và isavuconazol dạng viên giải phóng kéo dài đều không phụ thuộc vào bữa ăn, nên có thể uống lúc đói. Trong các thuốc triazol, fluconazol là thuốc duy nhất thải trừ chủ yếu qua thận, với khoảng 60 - 80% thuốc có mặt trong nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính, các thuốc còn lại trong nhóm đều thải trừ chủ yếu qua gan thông qua hệ enzym cytochrom P450, trong đó chuyển hóa của voriconazol bị ảnh hưởng đáng kể bởi yếu tố di truyền. Do đó các thuốc kháng nấm azol thường gây ra những tương tác thuốc liên quan đến hệ enzym này. Voriconazol có thời gian bán thải tương đối ngắn (khoảng 6 giờ). Thời gian bán thải của fluconazol, itraconazol đều khoảng 30 giờ. Thời gian bán thải của posaconazol phụ thuộc nhiều vào dạng bào chế, có giá trị dao động từ 27 – 35 giờ. Isavuconazol có thời gian bán thải khoảng 110 – 115 giờ, dài nhất trong các thuốc kháng nấm triazol.

Phổ tác dụng của các thuốc kháng nấm trong nhóm triazol rất khác nhau. Fluconazol có phổ hẹp nhất trong tất cả các thuốc và chỉ giới hạn ở *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* và nấm lưỡng hình. Tuy nhiên, MIC của fluconazol trên nấm lưỡng hình tương đối cao, do đó fluconazol thường ít được sử dụng trên các tác nhân này. Itraconazol có phổ hoạt động tương tự fluconazol nhưng có bổ sung thêm một số chủng *Aspergillus* bao gồm *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans* và *A. terreus*. Voriconazol, isavuconazol và posaconazol được coi là các thuốc kháng nấm triazol phổ rộng. Phổ tác dụng của voriconazol bao gồm các loài như *Candida* spp. (bao gồm cả *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Scedoporium apiospermum*, *Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., và nấm lưỡng hình. Đặc biệt, voriconazol có phổ tác dụng trên hầu hết các tác nhân *Aspergillus* spp., bao gồm cả *A. terreus* kháng amphotericin B. Isavuconazol cũng có phổ tác dụng trên hầu hết các chủng *Candida* spp. và *Aspergillus* spp.; Ngoài ra, isavuconazol thể hiện hoạt tính mạnh trên *Cryptococcus* spp., cũng như các loại nấm lưỡng hình như *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis* và *H. capsulatum*. Posaconazol là thuốc có phổ rộng nhất trong nhóm triazol. Ngoài phổ tác dụng tương tự như voriconazol, posaconazol còn có hoạt tính trên nấm *Zygomycetes*.

Nhìn chung, các thuốc triazol được dung nạp tương đối tốt. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của các thuốc nhóm triazol bao gồm phát ban, nhức đầu và rối loạn tiêu hóa. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của voriconazol và itraconazol

cao hơn so với các thuốc còn lại trong nhóm. Ngoài ra voriconazol còn gây ra rối loạn thị giác, các phản ứng trên da và rối loạn tâm thần. Đối với itraconazol, do nguy cơ cao ảnh hưởng đến tim mạch, thuốc bị chống chỉ định ở những người bệnh bị suy tim sung huyết hoặc có tiền sử suy tim sung huyết. Các thuốc kháng nấm azol đều chống chỉ định trên phụ nữ có thai. Đối với trường hợp này, lựa chọn ưu tiên là amphotericin B và các dạng lipid của amphotericin B.

Do đặc tính về dược lực học và dược động học khác nhau giữa các thuốc nhóm triazol, vai trò của các thuốc này trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn cũng khác nhau. *Fluconazol* không có phổ tác dụng trên *Aspergillus* spp, do đó không được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Candidas* spp. và *Cryptococcus* spp., fluconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế khi người bệnh không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc khác.

Itraconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Tuy nhiên, theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, việc sử dụng itraconazol không được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm hoặc điều trị định hướng trên đối tượng người bệnh có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi xâm lấn do tác nhân này. Itraconazol cũng được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân hiếm gặp như *Histoplasma*, *Coccidioides* hay *Blastomyces*.

Voriconazol được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Ngoài ra, voriconazol cũng thường được sử dụng trong điều trị dự phòng nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn trên người bệnh cấy ghép tế bào gốc dị ghép. Đối với các trường hợp nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác như *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*,... voriconazol ít được khuyến cáo sử dụng. *Posaconazol* chủ yếu được nghiên cứu trong dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở người bệnh có nguy cơ cao và được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong dự phòng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn, posaconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn khi không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc khác.

Isavuconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn khi người bệnh không dung nạp hoặc đề kháng với

voriconazol. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn với các tác nhân khác, dữ liệu về isavuconazol còn tương đối hạn chế.

3.3. Nhóm echinocandin

Nhóm echinocandin là một nhóm thuốc kháng nấm mới, bao gồm: caspofungin, micafungin và anidulafungin. Thuốc có hoạt tính kháng nấm thông qua việc ức chế tổng hợp 1,3- β -D-glucan, từ đó phá vỡ thành tế bào nấm.

Đặc tính dược động học và dược lực học của các thuốc thuộc nhóm echinocandin gần như tương tự nhau. Do sự hấp thu kém qua đường uống nên tất cả các thuốc đều được sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch. Các thuốc trong nhóm echinocandin đều có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao, 97% với caspofungin và > 99% với micafungin và anidulafungin. Quá trình chuyển hóa của các thuốc trong nhóm tương đối khác biệt. Caspofungin được chuyển hóa qua gan thông qua quá trình N - acetyl hóa và thủy phân, trong khi micafungin được chuyển hóa qua gan thành ba chất chuyển hóa khác nhau (M1, M2 và M5). Ngược lại, anidulafungin không trải qua quá trình chuyển hóa ở gan mà thông qua sự phân hủy bởi pH và nhiệt độ. Đặc biệt, cả caspofungin và anidulafungin đều không tác động đến hệ thống enzym CYP450, trong khi micafungin vừa là chất nền, vừa là chất ức chế của hệ thống enzym CYP3A. Tỷ lệ thải trừ qua thận và mật lần lượt là 41% và 35% đối với caspofungin, dưới 15% và 71% đối với micafungin và dưới 1% và 30% đối với anidulafungin.

Các thuốc nhóm echinocandin có phổ tác dụng trên hầu hết các loài *Candida* spp. và nhiều loài *Aspergillus* spp., trong đó bao gồm *A. fumigatus*, *A. flavus* và *A. terreus*. Tuy nhiên, các thuốc nhóm echinocandin không có hoạt tính trên *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp. hoặc *Zygomycetes*. Ngoài ra, các thuốc này không được khuyến cáo sử dụng trong nhiễm trùng do các loại nấm lưỡng hình như *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* và *Coccidioides immitis*. Các thuốc nhóm echinocandin thường được dung nạp tốt và người bệnh gặp rất ít tác dụng không mong muốn. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất bao gồm rối loạn tiêu hóa, đau đầu, tăng men gan (aminotransferase) hoặc phản ứng truyền dịch ở mức độ nhẹ. Về tương tác thuốc, caspofungin nên được sử dụng thận trọng trong trường hợp người bệnh dùng đồng thời cyclosporin, vì cyclosporin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của caspofungin lên đến 35%.

Micafungin cũng có tương tác thuốc khi sử dụng đồng thời với sirolimus, itraconazol hoặc nifedipin; do đó có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với micafungin.

Trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, caspofungin và micafungin được khuyến cáo là liệu pháp thay thế khi người bệnh không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc kháng nấm khác. Đồng thời, các thuốc này cũng được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm, điều trị định hướng và dự phòng đối với những người bệnh có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Aspergillus*. Ngoài ra, các thuốc nhóm echinocandin được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Candida* phổi xâm lấn trên những người bệnh có nguy cơ cao. Đối với các trường hợp nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác, các thuốc thuộc nhóm echinocandin không được khuyến cáo sử dụng.

Ca lâm sàng 1

Hà Bá Tiên

Khoa dược

Cô T, 35 tuổi, được chẩn đoán bị viêm khớp dạng thấp. Cô đưa cho nhân viên quầy thuốc - cô S, một đơn thuốc gồm: Methotrexat 2,5mg (4 viên, 1 lần mỗi tuần), Speciafoldine 5mg (2 viên, uống sau Methotrexat 48h), Chrono-Indocid (indometacin) 75mg (1 viên/ngay khi đau) và paracetamol 1g (tối đa 4 viên/ngày). Phần mềm phát hiện tương tác giữa methotrexat và Chrono- Indocid). Cô S gọi cho dược sĩ và hỏi có thể cấp thuốc theo đơn này được không?
Mức độ tương tác phụ thuộc liều của methotrexat.

Phân tích ca:

Methotrexat là một chất kháng acid folic tác dụng kháng viêm, ức chế miễn dịch có tác dụng phụ chủ yếu lên đường tiêu hóa, độc máu, độc gan và phổi. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu nhờ lọc qua cầu thận. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) làm giảm độ thanh thải ở thận của methotrexat và phần lớn các chất độc, nhất là những chất độc máu.

Khi sử dụng methotrexat ở liều cao 20 mg tuần (theo dược thư của cơ quan quốc gia về an toàn thuốc và những sản phẩm liên quan sức khỏe - ANSM) khuyến cáo không phối hợp với NSAID (chống chỉ định phối hợp với aspirin). Khi sử dụng methotrexat liều thấp, tương

tác được xếp vào nhóm cần phòng ngừa (theo tuần báo NFS)

Xử trí:

Dược sĩ giải thích cho cô S có thể phát thuốc với liều methotrexat là 10 mg/tuần cho cô T.). Dược sĩ khuyên cô T. làm phân tích sinh hóa để kiểm soát huyết đồ.

Cuối cùng, sự xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng gợi ý giảm bạch cầu (sốt, đau họng, ho) phải nhanh chóng đến gặp bác sĩ.

Lưu ý: không khuyến dùng phối hợp NSAID với methotrexat 20 mg/ tuần do nguy cơ độc máu cao. Nếu sử dụng methotrexat liều thấp, phối hợp với NSAID cần theo dõi công thức máu.

Ca lâm sàng 2

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

Khoa Dược

Ông H đã được ghép thận và đang điều trị dự phòng thải ghép bằng ciclosporin 100 mg tiêm tĩnh mạch vào buổi sáng và tối do ông không thể nuốt bất cứ thứ gì trong những ngày đầu điều trị. Phác đồ điều trị của ông cũng bao gồm điều trị cảm ứng bằng basiliximab cùng với các corticosteroid và acid mycophenolic.

Điều trị và tiến triển

Theo dõi điều trị dược lý cho phép định hướng nồng độ thuốc trong máu đến mức mục tiêu (nồng độ tối thiểu đạt 250 ng/mL).

Do hiện tại ông H có thể uống thuốc được, bác sĩ chuyên khoa thận của ông muốn chuyển sang dùng ciclosporin đường uống.

Anh ta hỏi dược sĩ cách để thực hiện điều đó ...

Bạn đề xuất gì với anh ấy?

Không cần thay đổi liều lượng. Hai dạng bào chế và hai đường dùng tương đương nhau

Không cần đổi liều nhưng cần thực hiện theo dõi tác dụng dược lý chặt chẽ.

Tăng liều thành 120 mg x 2 lần/ngày.

Giảm liều xuống 50 mg x 2 lần/ngày.

Tăng liều thành 200 mg x 2 lần/ngày.

Trả lời

Sinh khả dụng của ciclosporin thường khoảng 20 đến 60%, vì thế cần thiết phải tăng liều trong quá trình đổi dạng dùng thuốc.

Nếu coi sinh khả dụng trung bình là 50%, thì liều dùng nên được tăng gấp đôi (200 mg x 2/ngày) để duy trì mức độ giải phóng tương tự như tiêm tĩnh mạch.

Duy trì liều kèm theo dõi điều trị chặt chẽ cũng là một giải pháp để nhanh chóng điều chỉnh liều lượng dựa trên nồng độ thuốc trong máu nhưng sẽ đặt người bệnh vào nguy cơ không nhận đủ thuốc như ban đầu.