



BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ



Tạp san **THÔNG TIN THUỐC**



SỐ 11.2023



MỤC LỤC

ĐIỂM TIN

Thông tin Quản lý Chất lượng Thuốc.....01
Cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn, hiệu quả của thuốc Evusheld.....05
Sử dụng hydroxychloroquine trong thai kỳ có nguy cơ cao bị dị tật bẩm sinh nghiêm trọng.....07
Kém hiệu quả trong điều trị bệnh giang mai do nhầm lẫn giữa 02 dạng bào chế penicillin.....09
Thuốc ho và cảm lạnh có chứa pholcodine: rút khỏi thị trường Vương quốc Anh như một biện pháp phòng ngừa.....14
Methotrexat và bệnh thiếu máu tán huyết.....17
Valproat – Lưu ý về các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ, thông tin về các biện pháp đảm bảo an toàn mới sẽ được cập nhật trong thời gian tới.....19
Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC/VEN tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ - Quý 4 năm 2022.....24
Thuốc ức chế acid cạnh tranh Kali và bệnh trào ngược dạ dày thực quản.....31

CẬP NHẬT THÔNG TIN AN TOÀN THUỐC

Điều trị kháng sinh trong viêm phổi liên quan đến thở máy (Điều trị kháng sinh tại bệnh viện).....41
Điều trị bằng thuốc đối với bệnh vẩy nến.....46
Thuốc nhỏ mắt: Các lựa chọn điều trị và nguy cơ nhiễm trùng.....57
FDA chấp thuận phương pháp điều trị bằng miệng đầu tiên cho bệnh Crohn hoạt động vừa phải đến nặng.....60
FDA phê duyệt loại thuốc đầu tiên để điều trị các triệu chứng kích động liên quan đến chứng mất trí nhớ do bệnh Alzheimer.....62
Đồng thuận của ACC năm 2022 về vai trò của liệu pháp Nonstatin trong việc Giảm LDL-Cholesterol.....65
Các thuốc điều trị Hội chứng mạch vành mạn.....71
INPEPHA được FDA phê duyệt cho người bệnh suy tim.....79

CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng: Điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu dưới do E. coli sinh ESBL.....83
Ca lâm sàng: Người bệnh đang điều trị trĩ bằng Tranexamic acid để cầm máu và điều trị bệnh mạch vành bằng Clopidogrel 75mg, 2 thuốc này có thể dùng chung được không?.....85
Ca lâm sàng: Quan điểm lâm sàng trong rối loạn cương dương.....87

TRƯỜNG BAN BIÊN TẬP

BSCKII. LÊ ĐÌNH THANH SƠN

Giám đốc Bệnh viện

PHÓ TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

PGS.TS-TTUT. NGUYỄN VĂN SƠN

Phó Giám đốc Bệnh viện

BSCKII. LÊ NA

Phó Giám đốc Bệnh viện

BAN BIÊN TẬP

DCKI. TRẦN TRUNG TÂM

Trưởng Khoa Dược

TS. HOÀNG ĐÌNH TUẤN

Trưởng phòng Kế hoạch tổng hợp

THS. NGÔ GIA TÙNG

GD Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến

DCKI. TRỊNH ĐỨC THIÊN

THS. HÀ BÁ TIẾN

DCKI. NGUYỄN THỊ QUỲNH THÊU

Khoa Dược

THS. PHẠM NGỌC VINH

Phó Trưởng phòng - Phụ trách QLCL

THIẾT KẾ & TRÌNH BÀY

ĐÀO XUÂN NGHIÊM

TÔ THỊ NGA

PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG

Đơn vị NCKH&HTQT

BAN BIÊN TẬP

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Tầng 12 - Nhà C

Email: sric.bvdktphutho@gmail.com

THÔNG TIN QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THUỐC

* Theo công văn số 1729/QLD-CL ngày 24 tháng 02 năm 2023 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thuốc giả, thuốc không rõ nguồn gốc: phát hiện một số lô thuốc giả, nghi ngờ giả, không rõ nguồn gốc có thông tin ghi trên nhãn như sau:

Nexium 40mg, Enterik Kapli Pellet Tablet, AstraZeneca, (01) 08699786040045, (21) 3500000157639358; (17) SKT: 09.2024; (10) Parti no: 22B264. Trong mỗi hộp có 4 vỉ, mỗi vỉ 7 viên.



Nexium 40mg, Enterik Kapli Pellet Tablet, AstraZeneca, số lô: 21H979, trong mỗi hộp có 4 vỉ, mỗi vỉ 7 viên (hình ảnh giống với hình ảnh của lô Parti no: 22B264 nêu trên).

Hình minh họa: Internet

Tetracyclin Tw3 250mg, SĐK: VD-28109-17, số lô SX: 0321, NSX: 02/02/2021, HD: 02/02/2024, nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 3, quy cách hộp 400 viên nén.

Clorocid Tw3 250mg, SĐK: VD-25305-16, Số lô SX: 0321, NSX: 07/07/2021, HD: 07/07/2024, Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 3, quy cách hộp 400 viên nén. Công ty CP Dược phẩm Trung ương 3 thông báo tới Cục Quản lý Dược từ 16/09/2019 đến 29/6/2022



Hình minh họa: Internet

(thời điểm Công ty thông báo), Công ty không tiến hành sản xuất lô thuốc nào đối với Clorocid Tw3, SDK: VD-25305-16.

TobraDex, hộp 1 lọ đếm giọt Droptainer 5ml, số lô: 22C10HB, ngày hết hạn/EXP: 10/03/2024, ngày sản xuất/ MFD: 10/03/2022.

Tecentriq 1200mg/20ml(atezolizumab), số lô B0033B03, HSD: 02/09/24, code 10001437939658; Diamicron MR 30mg, số lô: 695986, HSD: 09/2024; Coveram 5mg/5mg, số lô: 2170310010, HSD: 11/2024

*** Công văn số 2205/QLD-CL ngày 09 tháng 3 năm 2023 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3 cụ thể:**

Công văn số 46/VKNTTW-KH ngày 13/01/2022, 170/VKNTTWKH ngày 04/03/2022 gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 92L92 ngày 13/01/2022, 52L161 ngày 04/03/2022 của Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Cục Quản lý Dược đã ban hành. Công văn số 13599/QLD-CL ngày 23/12/2022 về việc xử lý lô thuốc viên nang cứng Locobile-200 (Celecoxib 200mg), Số GĐKLH: VN-21822-19, Số lô: WLD21003E, NSX: 04/02/2021, HD: 03/02/2024 do Công ty M/sWindlas Biotech Limited (India) sản xuất, Công ty TNHH Dược phẩm Á Mỹ (373/1/4A Đường Lý Thường Kiệt, Phường 9, Quận Tân Bình, Thành phố Hồ Chí Minh) nhập khẩu. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu đồng đều khối lượng. Theo đó, Cục Quản lý Dược đã thông báo: thu hồi thuốc Viên nang cứng Locobile-200 (Celecoxib 200mg), Số GĐKLH: VN-21822-19, Số lô: WLD21003E, NSX: 04/02/2021, HD: 03/02/2024 trên địa bàn Tp. Hà Nội.

*** Công văn số 424/QLD-CL ngày 13 tháng 01 năm 2023 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc Myomethol không đạt chất lượng, cụ thể:**

Căn cứ Công văn số 80/CV-TTKN ngày 29/12/2022 của Trung tâm Kiểm nghiệm tỉnh Bình Dương báo cáo về kết quả kiểm nghiệm bổ sung chỉ tiêu Tạp chất liên quan theo quy định tại Dược điển Mỹ (USP 42) đối với 31 lô thuốc Myomethol. (Methylcarbamol 500mg), số đăng ký VN-17397-13, do công ty RX. Manufacturing Co., Ltd - Thái Lan sản xuất, Công ty Cổ phần xuất nhập khẩu y tế Tp. Hồ Chí Minh (YTECO) nhập khẩu, gửi kèm 11 phiếu kiểm nghiệm số 016G/21-DP-02, 017G/21-

DP-02, 018G/21-DP-02, 019G/21-DP-02, 020G/21-DP-02, 021G/21-DP-02, 022G/21-DP-02, 026G/21-DP-02, 027G/21-DP-02, 028G/21-DP-02, 029G/21-DP-02 đối với 11 mẫu thuốc Myomethol (Methylcarbamol 500mg), số đăng ký VN-17397-13:

- Số lô: 49U001, NSX 12/01/2021, HSD 12/01/2024
- Số lô: 49U002, NSX 12/01/2021, HSD 12/01/2024
- Số lô: 49U003, NSX 13/01/2021, HSD 13/01/2024
- Số lô: 49U004, NSX 13/01/2021, HSD 13/01/2024
- Số lô: 49U005, NSX 14/01/2021, HSD 14/01/2024
- Số lô: 49U006, NSX 14/01/2021, HSD 14/01/2024
- Số lô: 49U007, NSX 15/01/2021, HSD 15/01/2024
- Số lô: 49U008, NSX 04/02/2021, HSD 04/02/2024
- Số lô: 49U009, NSX 04/02/2021, HSD 04/02/2024
- Số lô: 49U010, NSX 05/02/2021, HSD 05/02/2024
- Số lô: 49U011, NSX 05/02/2021, HSD 05/02/2024

Các mẫu thuốc được kiểm tra chất lượng bổ sung theo quy định tại Khoản 1 Điều 7 Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Chất lượng thuốc nguyên liệu làm thuốc và không đạt tiêu chuẩn chất lượng BM.CL.10.05/02. Về chỉ tiêu tạp chất liên quan Methocarbamol isomer theo quy định tại Dược điển Mỹ. (USP 42) - vi phạm mức độ 2. Để đảm bảo an toàn cho người sử dụng, Cục Quản lý Dược thông báo:

Thu hồi toàn quốc 11 lô thuốc Myomethol (Methylcarbamol 500 mg), số đăng ký VN-17397-13, do Công ty RX. Manufacturing Co., Ltd sản xuất, Công ty cổ phần xuất nhập khẩu y tế Tp. Hồ Chí Minh (YTECO) nhập khẩu:

- Số lô: 49U001, NSX 12/01/2021, HSD 12/01/2024
- Số lô: 49U002, NSX 12/01/2021, HSD 12/01/2024
- Số lô: 49U003, NSX 13/01/2021, HSD 13/01/2024
- Số lô: 49U004, NSX 13/01/2021, HSD 13/01/2024
- Số lô: 49U005, NSX 14/01/2021, HSD 14/01/2024
- Số lô: 49U006, NSX 14/01/2021, HSD 14/01/2024

- Số lô: 49U007, NSX 15/01/2021, HSD 15/01/2024
- Số lô: 49U008, NSX 04/02/2021, HSD 04/02/2024
- Số lô: 49U009, NSX 04/02/2021, HSD 04/02/2024
- Số lô: 49U010, NSX 05/02/2021, HSD 05/02/2024
- Số lô: 49U011, NSX 05/02/2021, HSD 05/02/2024

*** Công văn số 3022/QLD-CL ngày 28 tháng 03 năm 2023 của Cục Quản lý Dược về việc thuốc giả Cephalexin 500 tương ứng với thuốc:**

Ghi nhãn viên nang cứng Cephalexin 500 (cephalexin monohydrat tương ứng với cephalexin khan 500mg), số lô: 04310322, NSX: 310322, HD: 310225, VD-25166-17, nơi sản xuất Công ty cổ phần Dược phẩm Cửu Long (Đ/c: Số 150 đường 14/9, Phường 5, Tp. Vĩnh Long).

CUNG CẤP THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH AN TOÀN, HIỆU QUẢ CỦA THUỐC EVUSHELD

Nguồn: Công văn số 1817/QLD-ĐK ngày 28 tháng 02 năm 2023 của Cục Quản lý Dược về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn, hiệu quả của thuốc Evusheld.

Ngày 26/01/2023, Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (USFDA) có thông báo tạm dừng cấp phép sử dụng trong trường hợp khẩn cấp thuốc Evusheld cho tới khi có thông báo cập nhật của USFDA với lý do Evusheld không có tác dụng bảo vệ đối với một số biến chủng mới của SARS-CoV-2 hiện đang chiếm ưu thế tại Hoa Kỳ, như biến chủng phụ XBB.1.5 của Omicron (hiện có hơn 90% ca nhiễm do biến chủng này tại Hoa Kỳ).



Hình minh họa: Internet

Thuốc Evusheld (Tixagevimab 150 mg/1,5ml (100 mg/ml) và Cilgavimab 150 mg/1,5ml (100 mg/ml) đã được cấp giấy đăng ký lưu hành: SP3-1244-22 và SP3-1245-22 do Công ty Samsung Biologics, Hàn Quốc sản xuất thành phẩm, AstraZeneca AB, Thụy Điển đóng gói thứ cấp, kiểm tra chất lượng và xuất xưởng lô.

Ngày 31/01/2023, Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế đã họp và kết luận:

- Thông tin báo cáo cập nhật đến ngày 19/01/2023 cho thấy xu hướng thay đổi về biến chủng XBB của Omicron tại châu Á hiện nay chỉ chiếm tỉ lệ khoảng 2 - 5% các trường hợp nhiễm SARS-COV-2 và tỉ lệ này hiện nay của Việt Nam khoảng 3%.

- Thuốc Evusheld hiện vẫn có tác dụng đối với các biến chủng của virus SARS-COV-2 đang lưu hành phổ biến tại Việt Nam.

- Ngoại trừ USFDA dừng cấp phép sử dụng do tình hình thực tiễn của các biến chủng SARS-COV-2 lưu hành tại Hoa Kỳ, Evusheld hiện vẫn đang được cho phép lưu hành, sử dụng bởi các Cơ quan quản lý Dược chặt chẽ (SRA) như EMA, Nhật Bản, Anh, Úc, Canada, Thụy Sĩ... và nhiều cơ quan quản lý dược trên thế giới. Vì vậy, trên cơ sở phân tích tác dụng của thuốc với các biến chủng lưu hành tại Việt Nam và việc lưu hành, sử dụng thuốc tại các nước trên thế giới, Hội đồng thống nhất đề xuất tiếp tục cho phép lưu hành, sử dụng thuốc Evusheld tại Việt Nam đồng thời tiếp tục theo dõi, giám sát chặt chẽ và cập nhật thông tin về tính an toàn, hiệu quả của thuốc đối với các biến chủng của virus SARS-COV-2 tại các nước trên thế giới và Việt Nam.

Cục Quản lý Dược đề nghị Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, các bệnh viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế:

1. Thông báo cho các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, các cơ sở kinh doanh dược trên địa bàn cập nhật thông tin liên quan tính an toàn, hiệu quả và tình hình cấp phép, lưu hành của thuốc Evusheld.

2. Hướng dẫn các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên địa bàn tăng cường công tác cảnh giác dược để theo dõi phát hiện và xử trí các phản ứng có hại của các thuốc Evusheld (nếu có). Gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13 - 15 Lê Thành Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội) hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc Tp. Hồ Chí Minh (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, Tp. Hồ Chí Minh).

SỬ DỤNG HYDROXYCHLOROQUINE TRONG THAI KỲ CÓ NGUY CƠ CAO BỊ DỊ TẬT BẨM SINH NGHIÊM TRỌNG

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/actualites/les-enfants-exposes-alhydroxychloroquine-pendant-la-grossesse-de-leur-mere-courent-un-risque-plus-eleve-de-malformation-grave-a-la-naissance>

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

Khoa Dược

Một nghiên cứu của Mỹ đã chỉ ra nguy cơ dị tật ở trẻ em tiếp xúc với hydroxychloroquine trong thời kỳ mang thai nhân lên 1,33 lần so với những trẻ không tiếp xúc. Sau những kết quả này được đánh giá ở cấp độ châu Âu, bản tóm tắt các đặc tính sản phẩm và cho Plaquenil (hydroxychloroquine) đang được cập nhật.

Nghiên cứu này, so sánh 2.045 trường hợp mang thai tiếp xúc với 19.080 trường hợp mang thai không tiếp xúc với hydroxychloroquine trong 03 tháng đầu, cho thấy nguy cơ dị tật tăng lên khi dùng liều hàng ngày lớn hơn hoặc bằng 400 mg. Đây là những dị tật được phân loại là nghiêm trọng, không có một loại dị tật cụ thể. Hơn nữa, mặc dù nghiên cứu dường như không cho thấy bất kỳ rủi ro nào đối với liều dưới 400 mg, dữ liệu cho đến nay vẫn còn quá hạn chế để loại trừ rủi ro này.

Ở Pháp, Plaquenil là loại thuốc duy nhất có chứa hydroxychloroquine. Nó được chỉ định ở người lớn trong điều trị viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ bán cấp hoặc dạng đĩa, trong điều trị hỗ trợ hoặc phòng ngừa tái phát bệnh lupus toàn thân cũng như phòng ngừa chứng ban đỏ.

*** Thông tin cho người bệnh điều trị bằng hydroxychloroquine (Plaquenil)**

Nếu bạn đang trong độ tuổi sinh đẻ và không có kế hoạch mang thai, biện pháp tránh thai được khuyến khích.

Nếu bạn đang có kế hoạch mang thai, hãy nói chuyện với bác sĩ của bạn, họ sẽ làm việc với bạn để xác định phương pháp điều trị phù hợp với tình trạng y tế của bạn.

Nếu bạn đang mang thai, hãy nói chuyện với bác sĩ của bạn, người sẽ cùng bạn xác định xem có cần tiếp tục điều trị hay không. Đừng ngừng dùng hydroxychloroquine mà không thảo luận với bác sĩ của bạn, vì bệnh của bạn có thể trở nên tồi tệ hơn và gây hậu quả nghiêm trọng cho bạn và con bạn.

Nếu tiếp tục điều trị, phải tăng cường giám sát sản khoa đối với thai nhi của bạn. Sau khi sinh, việc theo dõi y tế cho con bạn, đặc biệt là thị lực của trẻ, cũng sẽ cần thiết do tác dụng phụ của hydroxychloroquine.

*** Thông tin dành cho người kê đơn**

- Đối với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ:

Cần nhắc về nguy cơ dị tật trong bất kỳ đơn thuốc nào có chứa hydroxychloroquin. Thông báo cho người bệnh và nhắc nhở họ về tầm quan trọng của việc phòng ngừa nguy cơ này, trong trường hợp người bệnh có kế hoạch mang thai, người bệnh cần trao đổi với nhân viên y tế để có thể điều chỉnh phương pháp điều trị kịp thời.

Khuyến cáo người bệnh sử dụng biện pháp tránh thai.

- Trong khi mang thai:

Tránh kê đơn hydroxychloroquin trừ khi lợi ích của thuốc đối với người mẹ vượt trội hơn hẳn những nguy cơ tiềm ẩn đối với trẻ em.

Nếu tiếp tục điều trị, nên dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả và thực hiện theo dõi sản khoa một cách sát sao trong suốt thai kỳ.

- Sau khi sinh, đưa trẻ phơi nhiễm với hydroxychloroquin lâu dài trong thai kỳ cũng cần được theo dõi về các phản ứng có hại của hydroxychloroquin, đặc biệt là đối với nhãn khoa.

KÉM HIỆU QUẢ TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GIANG MAI DO NHẦM LẤN GIỮA HAI DẠNG BÀO CHẾ PENICILLIN

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2363/ISMP-Kem-hieu-qua-trong-dieu-tri-benh-giang-mai-do-nham-lan-giua-hai-dang-bao-che-penicillin.htm>

Giang mai là một bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn *Treponema pallidum* lây qua đường tình dục, đang gia tăng ở Canada. Thuốc được sử dụng đầu tay trong điều trị đối với giang mai nguyên phát, thứ phát, và giang mai thể tiềm tàng là penicillin G benzathin tiêm bắp (IM). Giang mai nếu không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ có thể lây sang người khác và có thể tiến triển gây ra các biến chứng nặng về thần kinh, tim mạch, cơ xương khớp hoặc thậm chí tử vong. Nội dung dưới đây nhấn mạnh các vấn đề về việc nhầm lẫn giữa 2 dạng bào chế penicillin G, tích cực phát hiện các sai sót tại bệnh viện giúp hạn chế nguy cơ ảnh hưởng đến người bệnh, và đề xuất những biện pháp liên quan đến kê đơn và cấp phát thuốc nhằm phòng ngừa các biến cố xảy ra.

Sai sót trong sử dụng thuốc

Người bệnh nhập khoa cấp cứu, được chẩn đoán giang mai và được chỉ định penicillin G benzathin liều 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp (IM). Tuy nhiên penicillin G natri 2,4 triệu đơn vị IM đã vô tình được sử dụng cho người bệnh. Một y tá đã phát hiện ra sai sót này sau khi tìm thấy các ống tiêm penicillin G benzathin vẫn còn trong tủ lạnh của khoa cấp cứu. Bệnh viện sau đó đã điều tra sự cố này và phát hiện đã có nhiều trường hợp tương tự liên quan đến tiêm nhầm penicillin G natri trong điều trị giang mai cho những người bệnh nghi ngờ hoặc được chẩn đoán xác định mắc bệnh.

Bối cảnh

Giang mai là một vấn đề rất đáng được quan tâm đối với sức khỏe cộng đồng, tỷ lệ mắc bệnh này đã tăng lên 153% từ năm 2014 đến 2018. Penicillin G benzathin là kháng sinh được ưu tiên lựa chọn điều trị do có tác dụng kéo dài, phù hợp để sử dụng đơn liều. Hướng dẫn điều trị hiện nay của Canada khuyến cáo tiêm bắp 1 liều

duy nhất penicillin G benzathin 2.4 triệu đơn vị với 2 mũi tiêm tại các vị trí nhiễm trùng khác nhau tùy thuộc loại giang mai (nguyên phát, thứ phát, giang mai thể tiềm tàng). Đối với các trường hợp mắc giang mai tiềm tàng có dấu hiệu muộn (latent or late latent stages) có thể tiêm bắp penicillin G benzathin 2.4 triệu đơn vị đến 3 liều một tuần, hoặc sử dụng penicillin G natri IV (dùng đơn độc hoặc phối hợp dạng benzathin) để điều trị các biến chứng trên thần kinh, mắt, tai liên quan đến giang mai.

Tại Canada, các chế phẩm chứa penicillin G tồn tại ở cả dạng muối benzathin và natri. Cả 2 dạng bào chế này đều chứa penicillin nhưng chúng không có khả năng thay thế trong điều trị.

- Việc nhầm lẫn dạng muối natri và benzathin có thể gây ra tác dụng bất lợi cho người bệnh:

- Đối với bệnh giang mai, điều trị không đảm bảo hiệu quả khi sử dụng Penicillin G natri thay thế cho penicillin G benzathin
- Nhầm lẫn penicillin G benzathin với penicillin G natri và tiêm penicillin G benzathin vào tĩnh mạch (IV) có thể dẫn đến ức chế hô hấp, ngưng tim và tử vong.

Bảng 1: Phân biệt Penicillin G benzathin và Penicillin G natri trong điều trị giang mai

Đặc tính	Penicillin G benzathin	Penicillin G natri
Dạng bào chế	Ống tiêm chứa 1,2 triệu đơn vị	Lọ bột để pha chứa 1,5 hoặc 10 triệu đơn vị
Bảo quản	Trong tủ lạnh	Trước hoàn nguyên: nhiệt độ phòng sau hoàn nguyên: để trong tủ lạnh
Đường dùng	Chỉ tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch
Thời gian tác dụng tương đối	Có tác dụng kéo dài, có thể duy trì nồng độ điều trị trong một vài ngày	Thời gian bán thải ngắn nên cần sử dụng nhiều liều một ngày để duy trì nồng độ điều trị.

Bàn luận

Sau khi phát hiện ra các sai sót, bệnh viện đã rà soát các hồ sơ bệnh án trước đây để phát hiện sự cố tương tự có thể xảy ra và tiến hành phân tích, đánh giá nhằm truy tìm các nguyên nhân.

Các nguyên nhân được xác định như:

Thiếu nhận thức và/hiểu biết về dạng muối tồn tại của Penicillin G cũng như tính chất dược lý khác nhau, chỉ định và bảo quản chúng;

Ghi không đầy đủ, rõ ràng trên đơn thuốc;

Thiếu sự đánh giá lại đơn thuốc của dược sĩ cho người bệnh được điều trị tại phòng cấp cứu;

Thói quen của điều dưỡng khi penicillin G natri luôn sẵn có trong tủ cấp phát thuốc tự động;

Bệnh viện cần đưa ra các biện pháp cảnh báo kịp thời, thông báo cho người bệnh và/hoặc các bác sĩ về các nguy cơ xảy ra sự cố sai sót trong y khoa nhằm đảm bảo an toàn trong điều trị cho người bệnh.

Bảng 2: Ví dụ về ghi không đầy đủ y lệnh dẫn đến việc xảy ra sai sót

Thành phần bị thiếu	Ví dụ
Thiếu dạng muối và tần suất sử dụng	<i>Pen 2.4 million units I.M.</i>
Thiếu đường dùng	<i>2.4 million U Benzathine Penicillin q 1 now</i>
Thiếu tần suất sử dụng	<i>Benzathine Penicillin G 2.4 million units IM</i>

Khuyến cáo

Nhóm chuyên gia đa ngành bao gồm các bác sĩ, điều dưỡng, dược sĩ, phòng công nghệ thông tin và ban giám đốc bệnh viện phối hợp nhằm phân tích các sự cố sai sót và đưa ra các khuyến nghị để cải thiện quy trình sử dụng thuốc tại bệnh viện.

Bác sĩ kê đơn

- Mỗi đơn kê penicillin phải ghi đầy đủ dạng muối, liều dùng, đường dùng, tần suất và thời gian tiêm.
- Khi kê đơn penicillin G, ghi rõ chỉ định trong y lệnh.

Dược sĩ

- Kiểm tra các đơn kê penicillin G trước khi cấp phát đảm bảo đã ghi chính xác dạng muối tương ứng với chỉ định được kê đơn, cấp phát và quản lý.
- Dán nhãn phụ cho penicillin G benzathin, ghi rõ “Chỉ dùng để tiêm bắp”.

Điều dưỡng

- Nếu penicillin G được chỉ định mà y lệnh không ghi rõ thông tin về dạng muối, cần trao đổi với bác sĩ để xác định đúng thuốc sẽ dùng.

Phòng công nghệ thông tin

+ Đảm bảo trên phần mềm kê đơn điện tử và/hoặc hệ thống thông tin tại nhà thuốc, chế độ hiển thị mặc định đối với penicillin G natri là sử dụng đường tiêm tĩnh mạch và penicillin G benzathin là đường tiêm bắp.

+ Bổ sung cảnh báo “Chỉ dùng tiêm bắp”, “Bảo quản trong tủ lạnh” đối với penicillin G benzathin trên phần mềm kê đơn điện tử, những cảnh báo này nên đồng thời hiển thị trên cả đơn thuốc giấy và đơn thuốc điện tử.

+ Cân nhắc xây dựng công cụ hỗ trợ ra quyết định trong phần mềm kê đơn điện tử, hệ thống thông tin tại nhà thuốc, hệ thống quản lý thuốc của điều dưỡng và/hoặc hệ thống cấp phát thuốc tự động để cảnh báo các bác sĩ thận trọng kiểm tra các chỉ định penicillin G cho người bệnh.

Ban giám đốc bệnh viện

+ Ra quyết định phổ biến thông tin này cho toàn bộ cán bộ, bác sĩ và nhân viên y tế trong bệnh viện nhằm góp phần nâng cao nhận thức về nguy cơ nhầm lẫn dạng muối penicillin G và nguy cơ gây phản ứng bất lợi cho người bệnh.

- *Các đơn vị điều trị khác*

+ Thông tin cho người bệnh được chẩn đoán mắc bệnh giang mai có thể được tiêm bắp 2 mũi cho mỗi lần điều trị/liều. Nếu người bệnh chỉ được tiêm 1 mũi, kiểm tra lại với nhân viên y tế để xác định thuốc và liều lượng sử dụng đã chính xác chưa.

+ Trong quá trình theo dõi điều trị, nếu người bệnh không đáp ứng kể cả khi sử dụng penicillin, cần xem xét đó có thể là một sai sót trong sử dụng thuốc để chẩn đoán phân biệt với các trường hợp khác.

Kết luận

Các ca mắc giang mai đang ngày càng gia tăng tại Canada kéo theo tăng nhu cầu sử dụng penicillin G benzathin. Cần thúc đẩy các biện pháp phòng ngừa, giảm khả năng nhầm lẫn giữa các dạng muối khác nhau của penicillin G để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Khuyến khích các bệnh viện và các đơn vị điều trị người bệnh mắc bệnh giang mai xem xét, đánh giá lại quá trình thực hành lâm sàng, đưa ra các biện pháp giúp cải tiến hệ thống vận hành tại đơn vị để đảm bảo kê đơn, cấp phát và sử dụng penicillin G benzathine an toàn và phù hợp.

THUỐC HO VÀ CẢM LẠNH CÓ CHỨA PHOLCODINE: RÚT KHỎI THỊ TRƯỜNG VƯƠNG QUỐC ANH NHƯ MỘT BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pholcodine-containing-cough-and-cold-medicines-withdrawal-from-uk-market-as-a-precautionary-measure>

Lời khuyên cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe:



Hình minh họa: Internet

Thuốc ho và cảm lạnh có chứa pholcodine đang bị rút khỏi thị trường Vương quốc Anh như một biện pháp phòng ngừa sau khi đánh giá cho thấy rằng lợi ích của chúng không vượt trội so với nguy cơ gia tăng của trường hợp sốc phản vệ rất hiếm gặp đối với các thuốc ức chế thần kinh cơ (NMBA) được sử dụng trong gây mê toàn thân hỏi người bệnh được lên kế hoạch

gây mê toàn thân liên quan đến NMBA xem họ đã sử dụng thuốc có chứa pholcodine chưa, đặc biệt là trong 12 tháng qua và duy trì nhận thức về khả năng sốc phản vệ do thẩm mỹ quanh vùng liên quan đến NMBA không phân phối hoặc bán các loại thuốc có chứa pholcodine – xem xét đề xuất các phương pháp điều trị thay thế thích hợp cho những người bệnh mới bị ho khan hoặc những người hiện đang dùng pholcodine.

Lời khuyên cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe để cung cấp cho người bệnh:

Thuốc ho và cảm lạnh có chứa pholcodine đang bị ngừng bán để đề phòng và sẽ không còn bán ở các hiệu thuốc nếu bạn đang dùng thuốc ho (bao gồm cả viên nén và si-rô), hãy kiểm tra bao bì, nhãn hoặc tờ rơi Thông tin người bệnh để xem pholcodine có phải là thành phần được liệt kê hay không – nếu có, và bạn có bất kỳ câu hỏi nào, bạn có thể nói chuyện với dược sĩ của mình, người có thể đề xuất một loại thuốc khác phù hợp với bạn có bằng chứng cho thấy việc sử dụng thuốc có chứa

pholcodine dẫn đến tăng nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng (sốc phản vệ) rất hiếm gặp ở những người bệnh được gây mê toàn thân có sử dụng thuốc ức chế thần kinh cơ (NMBA) trong khi phẫu thuật nói với bác sĩ gây mê của bạn trước khi phẫu thuật nếu bạn đã dùng pholcodine, đặc biệt là trong 12 tháng qua, hoặc bạn có thể đã dùng một sản phẩm có chứa pholcodine không tăng nguy cơ phản ứng dị ứng, kể cả sốc phản vệ, với các chất gây dị ứng khác sau khi sử dụng pholcodine và nguy cơ tuyệt đối ở những người bệnh đã sử dụng pholcodine là rất nhỏ, nhưng người bệnh nên nói chuyện với dược sĩ, bác sĩ đa khoa hoặc nhóm phẫu thuật của họ nếu họ có bất kỳ phản ứng nào.

Câu hỏi: *Đánh giá về pholcodine*

Pholcodine là một loại thuốc opioid được phê duyệt ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi để điều trị ho khan và kết hợp với các hoạt chất khác để điều trị các triệu chứng cảm lạnh và cúm. Các đánh giá trước đây đã xem xét mối liên hệ giữa việc sử dụng pholcodine trước đó và tăng nguy cơ sốc phản vệ trong quá trình gây mê toàn thân liên quan đến NMBA. Khả năng xảy ra phản ứng chéo giữa pholcodine và NMBA đã được thêm vào thông tin sản phẩm đối với thuốc chứa pholcodine vào tháng 1 năm 2022.

Đánh giá MHRA đã xem xét thông tin an toàn tích lũy, bao gồm các kết quả từ nghiên cứu ALPHO đã hoàn thành gần đây, cho thấy việc sử dụng pholcodine trong 12 tháng trước khi gây mê có liên quan đáng kể với việc tăng nguy cơ sốc phản vệ do thẩm mỹ quanh vùng đối với NMBA (tỷ lệ cược đã điều chỉnh tỷ lệ = 4,2; KTC 95% 2,5 đến 6,9). Dữ liệu về rủi ro liên quan đến việc sử dụng pholcodine sau khoảng thời gian 12 tháng không có sẵn từ nghiên cứu này, mặc dù dữ liệu từ một nghiên cứu trước đó ở Na Uy cho thấy rằng rủi ro gia tăng rất nhỏ có thể kéo dài đến 3 năm. Ủy ban về Thuốc cho Người (CHM) khuyến cáo rằng có đủ bằng chứng tổng thể về mối liên hệ với pholcodine, mặc dù nguy cơ sốc phản vệ tuyệt đối vẫn còn rất nhỏ ở những người bệnh đã dùng pholcodine. Sốc phản vệ sau khi sử dụng NMBA được ước tính gần như có tỷ lệ mắc chung ít hơn 1 trường hợp trên 10.000 quy trình. Với lời khuyên của CHM, và việc thiếu các biện pháp hiệu quả có thể xác định được

để giảm thiểu nguy cơ phản ứng phản vệ đối với NMBA, các sản phẩm có chứa pholcodine đang bị rút khỏi thị trường như một biện pháp phòng ngừa.

Các sản phẩm có chứa pholcodine chỉ có sẵn ở Vương quốc Anh để mua ở hiệu thuốc. Dược sĩ nên đưa ra lời khuyên cho những người có bất kỳ mối quan tâm nào về thuốc của họ hoặc muốn tìm lời khuyên về các loại thuốc thay thế hoặc cách kiểm soát các triệu chứng của họ.

Đánh giá khoa học MHRA đã diễn ra cùng với đánh giá do Cơ quan Dược phẩm Châu Âu thực hiện, cũng kết luận rằng lợi ích không lớn hơn rủi ro.

METHOTREXAT VÀ BỆNH THIẾU MÁU TÁN HUYẾT

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2342/HealthCanada>

[Methotrexat-va-benh-thieu-mau-tan-huyet.htm](#)



Methotrexat đã được sử dụng tại Canada từ ngày 31 tháng 12 năm 1955, là một loại thuốc chống chuyển hóa được sử dụng trong điều trị một số loại ung thư. Ngoài ra, methotrexat còn được sử dụng trong điều trị các dạng bệnh vẩy nến nặng hoặc viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp và viêm khớp dạng thấp seronegative.

Thiếu máu tán huyết là tình trạng các tế bào hồng cầu của người bệnh bị phá hủy nhanh hơn được tạo ra. Xét nghiệm máu thường cho thấy số lượng hồng cầu lưới (hồng cầu chưa trưởng thành) tăng lên và có thể tăng cả nồng độ bilirubin tự do trong huyết thanh, lactate dehydrogenase (LDH), trong khi haptoglobin huyết thanh giảm (hoặc không có).

Thiếu máu tán huyết gây ra do thuốc là một phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng có nguy cơ gây tử vong. Rất khó để xác định chính xác tỷ lệ mắc phải do khó có thể thiết lập được phương pháp chẩn đoán rõ ràng và xác định mối liên quan của phản ứng với một tác nhân cụ thể.

Bộ Y tế Canada đã xem xét theo dõi nguy cơ tiềm ẩn của thiếu máu tán huyết khi sử dụng methotrexat. Từ ngày 23 tháng 11 năm 2022, Bộ Y tế Canada đã nhận được 7 báo cáo về biến cố này nghi ngờ có liên quan đến việc sử dụng methotrexat. Hầu hết các trường hợp không báo cáo thông tin về chỉ định, liều lượng và dạng bào chế được sử dụng. Nhìn chung, các bài báo cung cấp thông tin còn hạn chế để đánh giá và một số có thể bị nhầm lẫn với các thuốc dùng đồng thời đã được biết đến với nguy cơ gây thiếu máu tán huyết.

Các bằng chứng hiện có đến nay còn hạn chế, cần có thêm các báo cáo đầy đủ thông tin chi tiết hơn để đánh giá nguy cơ tiềm ẩn này liên quan đến việc sử dụng methotrexat. Các nhân viên y tế nên báo cáo bất kỳ trường hợp thiếu máu tán huyết nào nghi ngờ có liên quan đến methotrexat để hỗ trợ tiếp tục theo dõi và đánh giá nguy cơ này.

VALPROAT – LƯU Ý VỀ CÁC YÊU CẦU HIỆN HÀNH CỦA CHƯƠNG TRÌNH DỰ PHÒNG CHO THAI KỲ, THÔNG TIN VỀ CÁC BIỆN PHÁP ĐẢM BẢO AN TOÀN MỚI SẼ ĐƯỢC CẬP NHẬT TRONG THỜI GIAN TỚI

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2331/MHRA-Valproat-Luu-y-ve-cac-yeu-cau-hien-hanh-cua-Chuong-trinh-Du-phong-cho-thai-ky-thong-tin-ve-cac-bien-phap-dam-bao-an-toan-moi-se-duoc-cap-nhat-trong-thoi-gian-toi.htm>

Trước những dữ liệu về an toàn của phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ, bài viết này lưu ý với nhân viên y tế về những nguy cơ có thể xảy ra trong thời kỳ mang thai và các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ. Đồng thời cung cấp thông tin về những nguy cơ tiềm ẩn ở những đối tượng người bệnh khác có dùng valproat sau khi đánh giá dữ liệu cập nhật về an toàn thuốc. Theo khuyến cáo của Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHM), các biện pháp đảm bảo an toàn mới đối với thuốc chứa valproat sẽ được áp dụng trong thời gian tới.

CHM đã thành lập một nhóm liên ngành y tế để hỗ trợ việc ứng dụng các biện pháp đảm bảo an toàn mới vào thực hành lâm sàng thông qua một chương trình phát triển từng bước dựa trên những lựa chọn ưu tiên về an toàn cho người bệnh. Chương trình có sự giám sát của các cơ quan chăm sóc sức khỏe để đảm bảo việc chăm sóc người bệnh liên tục không bị gián đoạn.

Khuyến cáo người bệnh đang dùng valproat không được tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa. Khuyến cáo người bệnh nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat cho người bệnh dưới 55 tuổi, nhân viên y tế cần phải cân nhắc tất cả các lựa chọn thuốc động kinh thay thế khác và tham khảo đánh giá ảnh hưởng của chúng đối với thai kỳ.

Các biện pháp an toàn hiện hành đối với người bệnh có phơi nhiễm valproat trong thai kỳ.

Valproat (dưới dạng natri valproat hoặc acid valproic) được cấp phép sử dụng trong điều trị bệnh động kinh và rối loạn lưỡng cực. Thuốc này cũng được kê đơn ngoài chỉ định trên nhãn (off-label) trong những tình trạng bệnh lý khác.

Valproat là một thuốc có khả năng gây dị tật thai nhi cao. Sự phơi nhiễm với thuốc trong thời kỳ mang thai có liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh (11%) và rối loạn phát triển thần kinh (30–40%) ở trẻ, có thể dẫn đến tàn tật vĩnh viễn. Những thông tin hiện có không chỉ rõ nguy cơ có thể xảy ra trong một giai đoạn cụ thể nào của thai kỳ và do đó, không thể loại trừ ảnh hưởng của valproat trong suốt thời gian mang thai.

Do những ảnh hưởng nghiêm trọng đến thai nhi liên quan tới việc sử dụng valproat trong thai kỳ, khuyến cáo không nên sử dụng thuốc này cho bé gái và phụ nữ có khả năng sinh con, trừ khi các phương pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Kể từ tháng 4/2018, chương trình Dự phòng cho thai kỳ (PPP) đối với valproat được đưa ra nhằm tăng cường củng cố khuyến cáo trên như một yêu cầu cần thiết đối với việc sử dụng valproat ở những người có khả năng sinh con.

Đánh giá dữ liệu an toàn của valproat

Vào năm 2022, Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHM) đã đánh giá dữ liệu an toàn liên quan đến valproat, bao gồm dữ liệu kê đơn cho thấy sử dụng thuốc ở người bệnh nữ và một số trường hợp dùng thuốc trong suốt thai kỳ vẫn còn tiếp diễn. Đồng thời, Ủy ban cũng bổ sung thông tin về nguy cơ tiềm ẩn của thuốc này ở người bệnh nam. CHM cũng cân nhắc xem xét đến góc độ quan điểm của người bệnh và các đối tượng liên quan khác đối với sử dụng valproat và cách quản lý nguy cơ của thuốc hiện tại.

Mặc dù tỷ lệ sử dụng valproat ở người bệnh nữ đã giảm kể từ khi áp dụng chương trình Dự phòng cho thai kỳ từ năm 2018, tuy nhiên không thể chủ quan vì gần đây mức giảm này đã chững lại và giữ nguyên (theo số liệu báo cáo tháng 3/2022 của Cơ quan đăng ký thuốc và Thai kỳ - sử dụng thuốc chống động kinh cho phụ nữ từ 0-54 tuổi ở Anh). Hơn nữa, tuy số lượng phụ nữ được kê đơn valproat trong khoảng thời gian 6 tháng đã giảm kể từ năm 2018, nhưng trong báo cáo mới nhất

của cơ quan đăng ký (công bố tháng 9/2022) có lưu ý rằng 17 trường hợp người bệnh nữ được kê đơn valproat trong thai kỳ đã được bổ sung mới vào dữ liệu từ tháng 10/2021 đến 3/2022.

Đánh giá cũng xem xét dữ liệu về các nguy cơ tiềm ẩn khác của valproat, như đã chỉ ra trên tờ thông tin sản phẩm, valproat có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới, tuy nhiên có một số bằng chứng cho thấy khi ngừng thuốc, nguy cơ này giảm dần. Ngoài ra, dữ liệu được thu thập từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật như chuột chưa trưởng thành, chuột trưởng thành và chó thí nghiệm cũng ghi nhận ảnh hưởng bất lợi của valproat trên hệ sinh sản của động vật giới đực, cũng như các nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng bởi ngoại di truyền (sự tương tác giữa bộ gen và môi trường) của valproat và các nguy cơ di truyền thể hệ. Hiện tại có rất ít dữ liệu về những nguy cơ này ở người và các nghiên cứu tiếp theo đang được lên kế hoạch thực hiện. Ngoài ra, còn có một nghiên cứu hồi cứu đang được tiến hành về ảnh hưởng của phơi nhiễm valproat đến trẻ sơ sinh khi người cha sử dụng thuốc.

CHM khuyến cáo và đề xuất các biện pháp mới

Trên cơ sở các bằng chứng hiện tại, CHM đã đề xuất một số hành động quản lý để tăng cường hơn nữa các biện pháp đảm bảo an toàn khi sử dụng valproat. Trong thời gian tới, các biện pháp này sẽ được đưa ra dựa theo mức độ ưu tiên của người bệnh. Khuyến cáo về thời điểm áp dụng các biện pháp này sẽ được CHM cung cấp sau khi hoàn thiện kế hoạch và tham khảo ý kiến của đầy đủ các đối tượng liên quan. Ở thời điểm hiện tại, không cần thực hiện hành động nào ngoại trừ đối với phụ nữ có khả năng sinh con không tham gia Chương trình Dự phòng thai kỳ.

CHM khuyến cáo không nên điều trị bằng valproat cho người bệnh dưới 55 tuổi (kể cả nam hay nữ), trừ khi 2 bác sĩ chỉ định độc lập và không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc có khả năng dung nạp được. Đối với những người bệnh dưới 55 tuổi hiện đang sử dụng valproat, nên có đánh giá của 2 bác sĩ chuyên khoa và minh chứng cho thấy không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được, hoặc không có nguy cơ bất lợi khi điều trị bằng valproat. CHM khuyến cáo các biện pháp này nên được áp dụng cho những người dưới 55 tuổi vì

đây là nhóm tuổi có nhiều khả năng bị ảnh hưởng bởi những nguy cơ do sử dụng valproat trong thai kỳ và nguy cơ gây suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới.

Các biện pháp khác do CHM đề xuất bao gồm các cảnh báo bổ sung trong tờ thông tin sản phẩm, cập nhật các tài liệu hướng dẫn và giám sát tốt việc tuân thủ các biện pháp đảm bảo an toàn mới.

Các bác sĩ nên tiếp tục tham khảo các nghiên cứu mới về thuốc điều trị động kinh khi xem xét kê đơn cho người bệnh nữ trong thai kì, đặc biệt là lamotrigin và levetiracetam không liên quan đến sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ người sử dụng thuốc này nói chung. CHM cũng lưu ý rằng những nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ đang được xem xét đánh giá.

Phải tiếp tục tuân thủ đầy đủ Chương trình Dự phòng cho thai kỳ đối với valproat, bao gồm việc đánh giá đơn thuốc hàng năm và cam kết chấp nhận rủi ro. Khuyến cáo người bệnh nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa. Khuyến cáo người bệnh đang dùng valproat không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của các bác sĩ chuyên khoa.

Sử dụng valproat ngoài các chỉ định được cấp phép.

Valproat còn được sử dụng ngoài các chỉ định được cấp phép để điều trị đau nửa đầu và các tình trạng sức khỏe tâm thần khác. Người kê đơn nên đánh giá các nguy cơ liên quan đến valproat và có ý thức về trách nhiệm cao hơn khi sử dụng valproat ngoài chỉ định được cấp phép. Valproat phải được kê đơn và cấp phát cho phụ nữ có khả năng mang thai theo Chương trình Dự phòng thai kỳ đối với valproat.

Thông tin cho nhân viên y tế.

Tiếp tục tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp phòng ngừa hiện hành, bao gồm việc không kê đơn valproat cho bé gái hoặc phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các phương pháp điều trị thay thế không hiệu quả hoặc không dung nạp được, và việc kê đơn valproat cho phụ nữ có khả năng mang thai không có thuốc điều trị thay thế là phù hợp với Chương trình Dự phòng cho thai kỳ.

CHM khuyến cáo cần cân nhắc kỹ lưỡng hơn khi kê đơn valproat và có thể phải áp dụng biện pháp giảm thiểu nguy cơ, cụ thể là 2 bác sĩ nên độc lập đánh giá

và cho thấy rằng không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được cho người bệnh dưới 55 tuổi.

Xem xét tất cả các lựa chọn điều trị phù hợp khác trước khi kê đơn valproat cho người bệnh dưới 55 tuổi.

Những biện pháp an toàn mới sẽ được áp dụng trong thời gian tới. Trong thời gian chờ đợi, các bác sĩ và dược sĩ nên tiếp tục cung cấp các đơn thuốc valproat lặp lại cho người bệnh và người cấp phát phải đảm bảo người bệnh có được cấp thẻ, tờ hướng dẫn sử dụng và trên bao bì thuốc có cảnh báo đối với phụ nữ có thai.

Những người bệnh đang sử dụng valproat được khuyến cáo không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

PHÂN TÍCH DANH MỤC THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP ABC/VEN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ QUÝ 4 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 Quý 4 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 Quý 4 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 Quý 4 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. Hạng A chiếm 24,07% chủng loại nhưng chiếm đến 79,98% giá trị tiêu thụ, có 90 loại thuốc hạng B chiếm 22,33% và chiếm 15% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,6% và chiếm 5,02% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện. Có 64 loại thuốc (chiếm 15,88%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 31,17% giá trị tiêu thụ, 328 loại thuốc (chiếm 81,39%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 63,6% giá trị tiêu thụ, còn lại 11 loại thuốc (2,73%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 5,23% giá trị tiêu thụ của bệnh viện. Tiểu nhóm AV có 21 thuốc, chiếm 21,65% chủng loại và chiếm 34,51% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 72 thuốc, chiếm 74,23% về

chủng loại và chiếm 59,23% TLGTTT trong hạng A. Tiêu nhóm AN có 4 thuốc, chiếm 4,12% và giá trị hơn 1,9 tỉ chiếm 6,27%. 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 4 chủng loại nhưng lại chiếm tới 95,77% về giá trị tiêu thụ. **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.

I. 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.

II. 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 Quý 4 năm 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 Quý 4 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 Quý 4 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.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

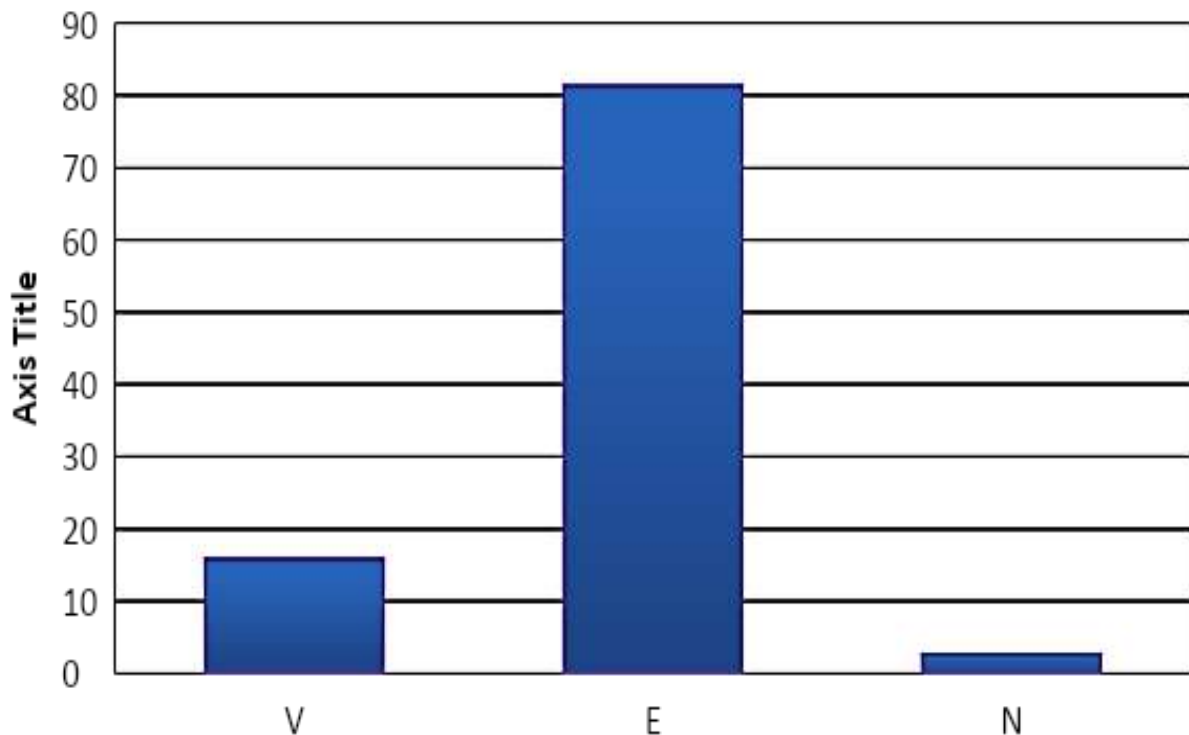
Bảng 1. Cơ cấu thuốc tiêu thụ theo phương pháp phân tích ABC

Hạng	Số lượng chủng loại	TLCL (%)	Giá trị (VNĐ)	TLGTTT (%)
Nhóm A	97	24,07	31.502.999.538	79,98
Nhóm B	90	22,33	5.910.185.566	15
Nhóm C	216	53,6	1.977.366.920	5,02
Tổng số	403	100	39.390.552.024	100

Nhận xét: Hạng A chiếm 24,07% chủng loại nhưng chiếm đến 79,98 % giá trị tiêu thụ, có 90 loại thuốc hạng B chiếm 22,33% và chiếm 15% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,6% và chiếm 5,02% 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	64	15,88	12.276.647.961	31,17
E	328	81,39	25.052.973.262	63,6
N	11	2,73	2.060.930.801	5,23
Tổng số	403	100	39.390.552.024	100



Nhận xét: Có 64 loại thuốc (chiếm 15,88%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 31,17% giá trị tiêu thụ, 328 loại thuốc (chiếm 81,39%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 63,6% giá trị tiêu thụ, còn lại 11 loại thuốc (2,73%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 5,23% 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)	140	34,74	32.909.077.987	83,55
II (BE,BN,CE)	257	63,77	6.456.595.641	16,39
III (CN)	6	1,49	24.878.396	0,06
Tổng	403	100	39.390.552.024	100

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 34,74% về chủng loại và chiếm 83,55% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 63,77% về chủng loại và chiếm

16,39% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,49% về chủng loại và chiếm 0,06% 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	21	21,65	10.870.569.512	34,51
Nhóm AE	72	74,23	18.658.687.621	59,23
Nhóm AN	4	4,12	1.973.742.405	6,27
Tổng	97	100	31.502.999.538	100

Nhận xét: Tiêu nhóm AV có 21 thuốc chiếm 21,65% chủng loại và chiếm 34,51% TLGTTT. Tiêu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 72 thuốc, chiếm 74,23% về chủng loại và chiếm 59,23% TLGTTT trong hạng A. Tiêu nhóm AN có 4 thuốc chiếm 4,12% và giá trị hơn 1,9 tỷ chiếm 6,27%.

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	4	1.973.742.405	95,77
B	1	62.310.000	3,02
C	6	24.878.396	1,21
Tổng	11	2.060.930.801	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 4 chủng loại nhưng lại chiếm tới 95,77% 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 34,74% về chủng loại và chiếm 83,55% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là

nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 63,77% về chủng loại và chiếm 16,39% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,49% về chủng loại và chiếm 0,06% GTTT.

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

Hạng A chiếm 24,07% chủng loại nhưng chiếm đến 79,98 % giá trị tiêu thụ, có 90 loại thuốc hạng B chiếm 22,33% và chiếm 15% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,6% và chiếm 5,02% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện.

Có 64 loại thuốc (chiếm 15,88%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 31,17% giá trị tiêu thụ, 328 loại thuốc (chiếm 81,39%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 63,6% giá trị tiêu thụ, còn lại 11 loại thuốc (2,73%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 5,23% giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

Tiểu nhóm AV có 21 thuốc chiếm 21,65% chủng loại và chiếm 34,51% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 72 thuốc, chiếm 74,23% về chủng loại và chiếm 59,23% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 4 thuốc chiếm 4,12% và giá trị hơn 1,9 tỉ chiếm 6,27%.

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 4 chủng loại nhưng lại chiếm tới 95,77% về giá trị tiêu thụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. M Devnani, AK Gupta and R Nigah (2010), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital*.

THUỐC ỨC CHẾ ACID CẠNH TRANH KALI VÀ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN

Phùng Thị Tuyết Nhung

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

TÓM TẮT:

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là thuốc chống bài tiết được sử dụng phổ biến nhất trong kiểm soát bệnh trào ngược (GERD), chỉ một số trường hợp được điều trị phẫu thuật khi điều trị nội khoa không đáp ứng. Tuy nhiên, thuốc PPI vẫn chưa đáp ứng được một số nhu cầu điều trị GERD, hơn nữa có tới 40 - 55 % người bệnh dùng PPI hàng ngày còn triệu chứng bệnh dai dẳng do tính đề kháng với PPI. Thuốc ức chế axit cạnh tranh kali (P-CAB) vượt qua nhiều hạn chế của PPI, mang lại khả năng ức chế axit nhanh chóng, mạnh mẽ và kéo dài, đồng thời cho phép điều trị nhiều nhu cầu chưa được đáp ứng. Và kết quả niêm mạc thực quản được bảo vệ tốt hơn đây như là một phương pháp điều trị mới và tiềm năng. Ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng thuốc P-CAB được sử dụng làm thuốc chính hoặc thuốc bổ sung (so với điều trị thường quy), thuốc bổ sung lợi ích đáng kể đặc biệt làm giảm các triệu chứng không đáp ứng với liệu pháp PPI.

Từ khóa: *Thuốc ức chế axit cạnh tranh kali, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, thuốc ức chế bơm proton, kết quả điều trị, người bệnh kháng thuốc ức chế bơm proton, kháng niêm mạc thực quản.*

Mẹo cốt lõi: Thuốc ức chế axit cạnh tranh kali (P-CAB) đã được phát hiện là một lựa chọn điều trị ức chế axit khả thi. Ở cấp độ enzyme, P-CAB cạnh tranh với K^+ để ngăn chặn sự hình thành axit; vị trí liên kết của các hợp chất này tách biệt với túi mà K^+ có thể chiếm giữ. Khi P-CAB liên kết với enzyme, nó sẽ ngăn không cho K^+ gắn vào và kích hoạt nó. Theo các thử nghiệm lâm sàng, P-CAB cực kỳ chọn lọc đối với H^+ , K^+ -ATPase trong dạ dày, hạn chế sản xuất axit dạ dày trong khi tác dụng nhanh chóng. Những loại thuốc như vậy, có thể khởi phát tác dụng nhanh và

thời gian kéo dài hơn, có thể mang lại lợi ích đáng kể cho những người mắc bệnh trào ngược dạ dày thực quản và các rối loạn liên quan đến axit khác.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản là tình trạng trào ngược các chất trong dạ dày lên thực quản, thường xảy ra sau các bữa ăn nhiều chất béo. Kể từ những năm 1990, tỷ lệ mắc GERD tăng đều qua các năm, đặc biệt là ở Đông Á và Bắc Mỹ (lần lượt là 2,5% -7,8% và 10% -20%). Nóng rát sau xương ức và ợ hơi là những triệu chứng phổ biến ở thực quản, sau đó cảm thấy khó chịu ở ngực và khó nuốt. Ho kéo dài, khàn tiếng và hen suyễn là các triệu chứng ngoài thực quản khác có liên quan đến GERD. Ba kiểu hình GERD là viêm trợt thực quản (EE), bệnh trào ngược không có trợt thực quản (NERD) và viêm thực quản Barrett.

Hiện nay điều trị nội khoa, điều trị qua nội soi và phẫu thuật là những lựa chọn điều trị GERD. Mục tiêu của quản lý GERD bao gồm giảm triệu chứng, chữa lành viêm thực quản, duy trì và phòng ngừa viêm thực quản, và nâng cao chất lượng cuộc sống. PPI từ lâu đã được cho là cơ sở điều trị GERD.

Vai trò của ion Kali trong việc tiết axit

Axit dạ dày rất cần thiết cho quá trình làm sạch và tiêu hóa thức ăn, nước. Dịch dạ dày có độ pH rất thấp ($\text{pH} = 1$) do các tế bào thành trong niêm mạc dạ dày tiết ra các ion H^+ và Cl^- để tạo ra axit clohydric. Hoạt động của $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ của các tế bào thành thúc đẩy nồng độ H^+ trong dạ dày rất cao so với huyết tương. Ion kali đóng vai trò thiết yếu trong việc kích hoạt $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ trong dạ dày và cần thiết để enzyme này hoạt động. Ở trạng thái nghỉ, $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ được giới hạn trong các vùng ống túi của tế bào thành với nồng độ K^+ thấp và màng không thấm K^+ . Kết quả là enzyme không có khả năng hoạt hóa và vận chuyển ion H^+ . Khi tế bào thành được kích thích, các thành phần hình ống thận hợp nhất với màng đỉnh của tế bào. Sau khi tiếp xúc với dịch lòng mạch chứa K^+ , enzym $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ có thể bắt đầu trao đổi H^+ lấy K^+ . Do sự tham gia quan trọng của nó trong việc sản xuất dịch dạ dày, K^+ là mục tiêu điều trị khả thi đối với thuốc chẹn axit.

P-CAB

Bơm proton ($H^+/K^+-ATPase$) có ái lực cao với K^+ trong quá trình tiết axit. Do đó các thuốc cạnh tranh để gắn với K^+ có khả năng ức chế tiết acid. Cơ chế hoạt động của P-CAB dựa trên tiền đề này. Schering-Plough là một trong những công ty đã phát triển nguyên mẫu P-CAB, SCH28080. Tuy nhiên, quá trình phát triển lâm sàng của SCH28080 đã bị dừng lại do nhiễm độc gan do điều trị lặp đi lặp lại. Điều kiện này đã thúc đẩy nghiên cứu về một số loại dẫn xuất SCH28080, chẳng hạn như dẫn xuất imidazopyridine (BY841), dẫn xuất imidazo-naphthyridine (soraprazan), imidazo-thienopyridin (SPI-447), dẫn xuất quinolone (SK&F96067), pyrrolo-pyridazine dẫn xuất (CS-526), dẫn xuất pyrimidine (revaprazan) và dẫn xuất pyrrole [vonoprazanm (VPZ)]. Những loại thuốc kháng bài tiết mới này khác với PPI ở chỗ chúng cạnh tranh với K^+ và gây ra sự ức chế chọn lọc và có hồi phục phụ thuộc vào liều của bơm proton. Bởi vì chúng không phải là tiền chất cần được kích hoạt như PPI, chúng bắt đầu hoạt động ngay lập tức và việc kiểm soát tiết axit bắt đầu ngay từ liều đầu tiên. Ngoài ra, sự phân ly của chúng khỏi bơm proton diễn ra chậm chạp và chúng có thể ở trong niêm mạc dạ dày tới 24 giờ. Kết quả là, không giống như PPI, kém hiệu quả hơn vào ban đêm, tác dụng ức chế axit của chúng vẫn tồn tại suốt cả ngày lẫn đêm.

Bảng 1: So sánh sự khác biệt chính trong cơ chế hoạt động của P-CAB và PPI.

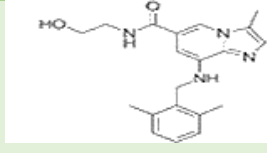
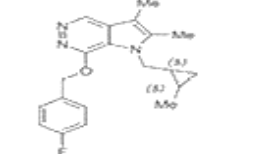
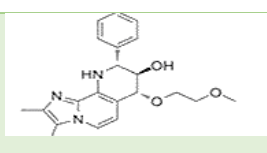
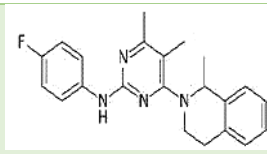
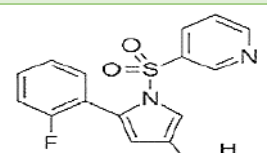
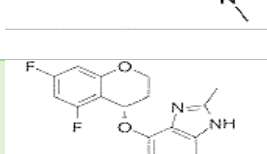
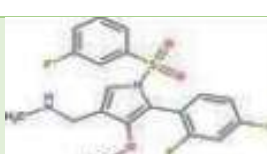
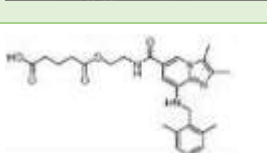
PPI	P-CAB
Tiền chất yêu cầu chuyển thành dạng hoạt động, sulphenamid	Hoạt động trực tiếp trên kênh proton sau khi được proton hóa
Sulphenamide liên kết cộng hóa trị với bơm proton	P-CAB liên kết cạnh tranh với vị trí liên kết K^+ của bơm proton
Liên kết không thể đảo ngược với bơm proton	Liên kết thuận nghịch với bơm proton
Tác dụng đầy đủ sau khi lặp lại liều	Hiệu quả đầy đủ sau liều đầu tiên

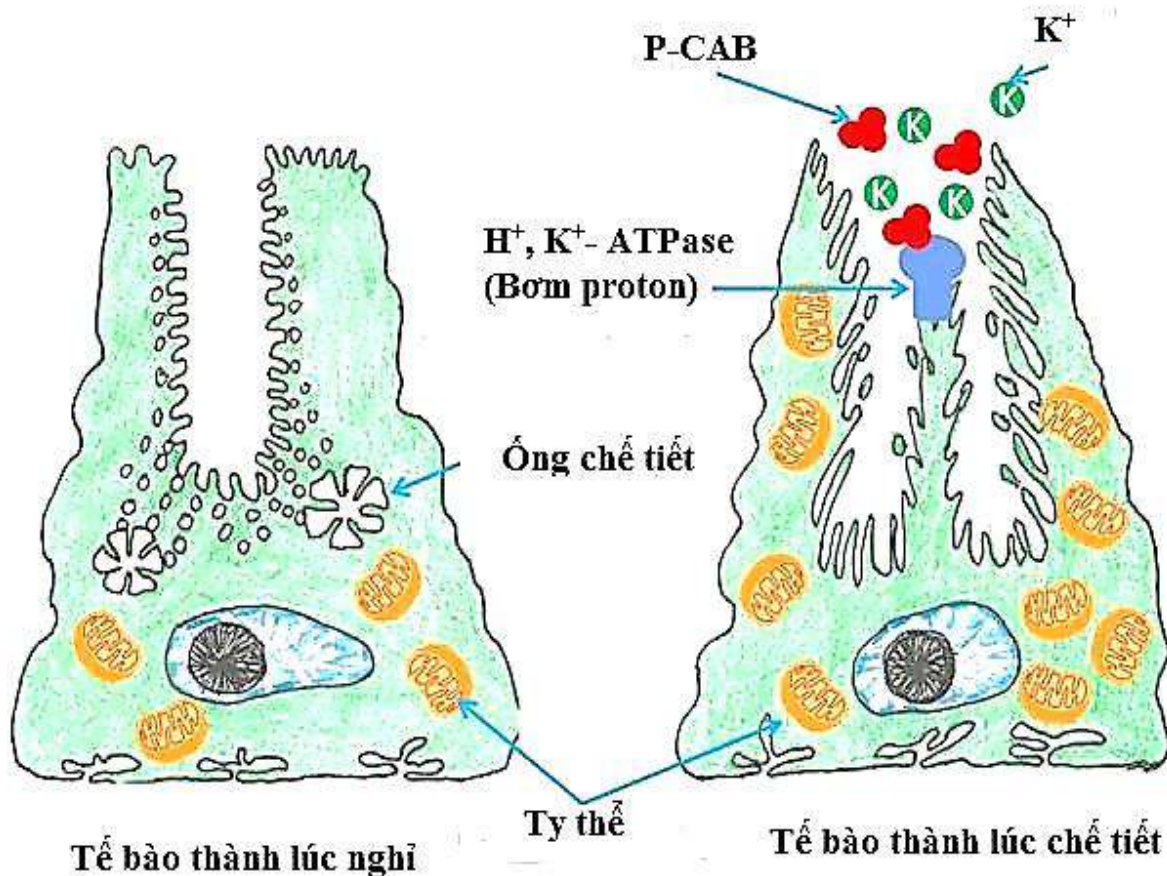
PK bị ảnh hưởng bởi tính đa hình di truyền	PK không bị ảnh hưởng bởi đa hình di truyền
Hiệu ứng PD đáng kể hơn vào ban ngày	Hiệu ứng PD kéo dài cả ban ngày và ban đêm
Hoạt động chống bài tiết phụ thuộc vào bữa ăn	Hoạt động chống bài tiết độc lập với bữa ăn
Tập trung ở không gian axit của tế bào thành (gấp 1000 lần so với trong huyết tương)	Siêu tập trung trong không gian axit của tế bào thành (cao gấp 100000 lần so với trong huyết tương)
Thời gian tác dụng liên quan đến thời gian bán hủy của phức hợp sulphenamide-enzyme	Thời gian tác dụng liên quan đến thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương

Cơ chế hoạt động của P-CAB

P-CAB được phân loại thành nhiều lớp hóa học (Bảng 2). Chúng là một nhóm thuốc đa dạng có cơ chế hoạt động tương tự nhau. P-CAB là các bazơ yếu, ưa béo với độ ổn định pH hạn chế và giá trị pKa cao. Chúng có thể tập trung trong môi trường axit vì sự kết hợp của các tính chất này. Trong các ống nhỏ của tế bào thành (pH = 1), P-CAB có pKa là 6,0 sẽ lớn hơn 100000 lần so với trong huyết tương (pH = 7,4). Các nghiên cứu in vitro và in vivo sử dụng AZD0865 và revaprazan cho thấy P-CAB tập trung ở niêm mạc dạ dày. Bằng cách liên kết ion với enzyme, P-CAB ức chế H⁺/K⁺-ATPase dạ dày và ngăn chặn sự kích hoạt thêm của K⁺. P-CAB dự kiến sẽ liên kết tại hoặc gần vị trí liên kết K⁺, ngăn không cho K⁺ truy cập vào vị trí này (Hình 1). Mặc dù những loại thuốc mới này có tác dụng chống bài tiết nhanh và mạnh nhưng một số có độc tính trên gan và hiệu quả không đủ. Ngoài ra, linaprazan (AZD0865) không vượt trội so với PPI liều tiêu chuẩn trong điều trị loét dạ dày tá tràng và viêm thực quản trào ngược. Soraprazan (BY359) và CS526 (R105366) đã hoàn thành bằng chứng về hiệu quả và mục tiêu an toàn trong các thử nghiệm giai đoạn II, nhưng dữ liệu về các loại thuốc này chưa được công bố.

Bảng 2: Các loại P-CABs

P-CABs	Phân loại hóa học	Phát triển pha	Công ty	Cấu trúc hóa học
<i>Các P-CABs đã ngừng phát triển</i>				
Linaprazan (AZD0865)	Imidazopyridine	Ngừng sau pha III	AstraZeneca	
CS526 (R105266)	Pyrrolopyridazine	Ngừng sau pha I	Sankyo và Ube/Novartis	
Soraprazan (BY359)	Imidazonaphthyridine	Ngừng sau pha II	Altana	
<i>P-CABS có thị trường</i>				
Revaprazan (YH1885)	Pyrimidine	Có ở Hàn Quốc và Ấn Độ	Yuhan	
Vonoprazan (TAK-438)	Pyrrole	Có ở Nhật Bản, Pha III ở Châu Âu/ Mỹ	Takeda và Phathom	
Tegoprazan (RQ-00000004)	Benzimidazole	Có ở Hàn Quốc	Raqualia	
<i>P-CABS đang tích cực nghiên cứu</i>				
Fexuprazan (DW14012)	Pyrrole	Pha III ở Hàn Quốc	Daewoong	
X842 (Linaprazan tiền chất)	Imidazopyridine	Pha II ở Châu Âu	Cinclus Pharam	



Hình 1: Thuốc P-CAB ức chế bơm proton bằng cách liên kết ion với enzyme và ngăn chặn sự kích hoạt thêm của K+.

1. Hiệu quả của VPZ trong điều trị GERD

Vào năm 2015, Ashida và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, dò liều, nhóm song song ở 732 người bệnh mắc EE để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của VPZ so với lansoprazole (LPZ). [1] Họ chỉ ra rằng VPZ có hiệu quả và có thể so sánh với LPZ trong điều trị EE. Đối với EE nặng, họ khuyên dùng liều VPZ từ 20mg trở lên.

Ngoài ra, Ashida và cộng sự đã thực hiện một thử nghiệm so sánh nhóm song song, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi khác để đánh giá tính không thua kém, hiệu quả lâu dài và độ an toàn khi điều trị duy trì bằng VPZ 20 mg so với LPZ 30 mg ở 409 người bệnh EE được xác nhận qua nội soi. Họ tuyên bố rằng thử nghiệm so sánh đã chứng minh sự không thua kém của VPZ 20 mg so với LPZ 30 mg trong EE, và

VPZ được dung nạp tốt và có hiệu quả ở những người bệnh mắc EE trong thời gian dài.

VPZ đã được chứng minh là không thua kém LPZ 15 mg. VPZ 10 mg và 20 mg kém hơn đáng kể so với LPZ ở mức 15 mg. Mặt khác, tỷ lệ tái phát EE không thay đổi đáng kể giữa hai liều lượng VPZ. Họ xác định rằng VPZ 10 mg và 20 mg không thua kém LPZ 15 mg khi điều trị duy trì cho những người bị EE đã lành.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đã tuyển chọn 55 người bệnh mắc GERD có triệu chứng (NERD = 30, EE = 25) được điều trị bằng VPZ 10 mg đã được theo dõi trong hơn 1 năm được thực hiện bởi Shinozaki và cộng sự. Họ kết luận rằng 1 năm điều trị VPZ làm giảm đáng kể các triệu chứng GERD và chữa lành EE qua nội soi có hiệu quả tốt. VPZ là một phương pháp điều trị lâu dài hiệu quả và có lợi cho GERD.

Vào năm 2019, Oshima và cộng sự đã tiến hành một thí nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 32 người bệnh mắc chứng EE đã được xác nhận bằng nội soi, những người bị chứng ợ nóng ít nhất một lần một tuần để xem VPZ và LPZ làm giảm chứng ợ nóng nhanh như thế nào. [2] Họ kết luận rằng trong tuần điều trị đầu tiên, VPZ giúp giảm chứng ợ nóng kéo dài hơn so với LPZ.

Gần đây, Akiyama và cộng sự đã nghiên cứu hiệu quả của VPZ 20 mg ở 13 người bệnh GERD kháng PPI, những người có biểu hiện phôi nhiễm liên tục axit thực quản bệnh lý (EAE). Họ kết luận rằng VPZ 20mg vượt trội so với PPI trong việc ức chế axit dạ dày, kiểm soát EAE, giảm triệu chứng và chữa lành viêm thực quản ở người bệnh GERD kháng PPI.

Vào năm 2020, Xiao và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, giai đoạn III ở 468 người bệnh EE được xác nhận qua nội soi và chỉ định ngẫu nhiên họ dùng VPZ 20 mg (238) hoặc LPZ 30 mg (230) một lần mỗi ngày trong 8 tuần. Họ kết luận rằng VPZ không thua kém LPZ trong việc chữa lành EE sau 8 tuần và hai nhóm điều trị có kết quả an toàn giống nhau.

Năm ngoái, Okanobu và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên để đánh giá hiệu quả của VPZ 10 mg (n = 36) so với VPZ 20 mg (n = 37) ở

73 người bệnh mắc EE. [3] Họ xác định rằng sau 4 tuần và trong suốt quá trình thử nghiệm, thuốc VPZ 10 mg có phản ứng điều trị tương tự như điều trị bằng VPZ 20 mg về mặt sửa chữa niêm mạc và giảm triệu chứng. Những kết quả này cũng giống nhau ở người bệnh phân loại theo LA là A/B nhưng không phải ở người bệnh phân loại C/D.

Một thử nghiệm chéo ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở với hai giai đoạn được thực hiện bởi Matsuda và cộng sự để làm rõ hiệu quả và tính ưu việt của VPZ 10 mg mỗi ngày so với LPZ 15 mg trong quản lý duy trì 122 người bệnh GERD ăn mòn.

Họ phát hiện ra rằng dùng VPZ 10 mg mỗi ngày làm giảm đáng kể các triệu chứng GERD, được biểu thị bằng thang tần suất đánh giá triệu chứng đường tiêu hóa và các triệu chứng GERD.

2. Hiệu quả của TPZ trong điều trị GERD

Lee và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm so sánh mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhóm song song ở 302 người bệnh Hàn Quốc được xác nhận EE qua nội soi vào năm 2019. [4] Các người bệnh được chỉ định ngẫu nhiên để nhận TPZ 50 mg, TPZ 100 mg hoặc EPZ 40 mg trong 4 tuần hoặc 8 tuần. Họ xác nhận rằng vào tuần thứ 8, tỷ lệ lành bệnh tích lũy đối với TPZ 50 mg, TPZ 100 mg và EPZ 40 mg lần lượt là 98,9% (91/92), 98,9% (90/91) và 98,9% (87/88). Cả hai liều lượng TPZ đều không thua kém EPZ 40 mg và hơn nữa, TPZ được dung nạp tốt.

Kim và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm đa trung tâm, mù đôi, đối chứng giả dược, giai đoạn III ở 324 người bệnh Hàn Quốc mắc bệnh NERD vào năm 2021 để điều tra các đặc tính an toàn và hiệu quả của TPZ so với giả dược. [5] TPZ 50 mg và 100 mg hoạt động tốt hơn so với giả dược, thể hiện sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê. Cả nhóm TPZ và nhóm giả dược đều có tỷ lệ không bị ợ nóng vào ban ngày cao hơn đáng kể và tỷ lệ chứng ợ nóng được giải quyết hoàn toàn. Hơn nữa, không quan sát thấy sự thay đổi rõ ràng nào về xuất hiện các tác dụng phụ trong điều trị.

3. Hiệu quả của FPZ trong điều trị GERD

Trong một thử nghiệm mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên, giai đoạn III, FPZ, tác dụng chống tiết của một dẫn xuất pyrrole khởi phát nhanh và đầy đủ đã được thử nghiệm. Người ta phát hiện ra rằng FPZ không thua kém so với EPZ, với các nhóm có tỷ lệ chữa lành tích lũy giống hệt nhau ở mức 8 tuần và tỷ lệ tương đương ở mức 4 tuần. Ở những người bị chứng ợ nóng từ trung bình đến nặng, FPZ giúp giảm triệu chứng vượt trội kéo dài suốt đêm. Thuốc được dung nạp tốt, với tỷ lệ tác dụng phụ tương tự giữa các nhóm điều trị.

Kết luận

Nhiều nhược điểm và hạn chế của PPI giải phóng chậm đã được P-CAB khắc phục. Chữa lành niêm mạc trong các rối loạn liên quan đến axit có liên quan đến thời gian và mức độ ức chế axit, cũng như thời gian điều trị.

P-CAB mang lại khả năng ức chế axit tức thời, mạnh mẽ và kéo dài. Chúng có khả năng giải quyết nhiều nhu cầu điều trị chưa được đáp ứng trong điều trị GERD, chẳng hạn như giảm chứng ợ nóng ngay lập tức. VPZ có thể là một liệu pháp kép tối ưu, một phương pháp điều trị đầu tay đơn giản, đáng tin cậy và thành công cho GERD. Cần có những đánh giá kỹ lưỡng hơn về VPZ, TPZ và FPZ, đặc biệt là ở Châu Âu và Bắc Mỹ. Sau khi sử dụng rộng rãi P-CAB trên toàn thế giới, các bác sĩ lâm sàng sẽ chứng minh liệu nó có hiệu quả, an toàn và vượt trội so với phương pháp điều trị hiện có bằng PPI hay không. Theo ý kiến của chúng tôi, VPZ hoặc các P-CAB khác nên được dành riêng cho các bệnh khó điều trị liên quan đến axit và các yêu cầu chưa được đáp ứng, trong đó tỷ lệ lợi ích trên rủi ro được dự đoán là tốt nhất.

Tài liệu tham khảo:

1. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K, Chiba T. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:685–695.
2. Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H.

- Randomised clinical trial: vonoprazan vs lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:140–146.
3. Okanobu H, Kohno T, Mouri R, Hatsushika Y, Yamashita Y, Miyaki E, Fukuhara T, Okazaki A, Sakano A, Urabe A, Takaki S, Mori N, Tsuji K, Ochi H, Furukawa Y. Efficacy of vonoprazan 10 mg compared with 20 mg for the initial treatment in patients with erosive esophagitis: a randomized pilot study. *Esophagus.* 2021;18:669–675.
 4. Lee KJ, Son BK, Kim GH, Jung HK, Jung HY, Chung IK, Sung IK, Kim JI, Kim JH, Lee JS, Kwon JG, Park JH, Huh KC, Park KS, Park MI, Kim N, Lee OY, Jee SR, Lee SK, Youn SJ, Kim SK, Lee ST, Hong SJ, Choi SC, Kim TN, Youn YH, Park HJ, Kang MJ, Park CH, Kim BT, Youn S, Song GS, Rhee PL. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:864–872.
 5. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, Lee SW, Kwon JG, Lee DH, Kim SG, Jung HY, Kim JW, Lee JS, Park H, Choi SC, Jee SR, Kim HS, Ko KH, Park SJ, Lee YC, Park SH, Kim AR, Kim EJ, Park HW, Kim BT, Song GS. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:402–411.
 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9372813/#B48>.

ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH TRONG VIÊM PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY (ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN)

Nguồn: Hướng dẫn sử dụng kháng sinh (ban hành kèm theo quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/03/20215 của Bộ Y tế)

a) Kháng sinh điều trị viêm phổi bệnh viện trong trường hợp không có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng.

Điều trị kháng sinh kinh nghiệm với: Tụ cầu nhạy với methicilin, Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, vi khuẩn Gram-âm đường ruột nhạy với kháng sinh.

+ Lựa chọn một trong số các kháng sinh:

+ Ceftriaxone.

+ Quinolon (levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin).

+ Ampicilin-sulbactam, hoặc ertapenem.

b) Viêm phổi liên quan đến thở máy có nguy cơ nhiễm các vi sinh vật đa kháng.

+ Các yếu tố nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng thuốc:

+ Người bệnh đã từng nhập viện > 2 ngày trong vòng 90 ngày gần đây.

+ Nằm điều trị ở các cơ sở chăm sóc dài ngày.

+ Lọc máu chu kỳ trong vòng 30 ngày.

+ Đang điều trị tiêm truyền tại nhà.

+ Có người thân trong gia đình bị nhiễm vi khuẩn đa kháng.

+ Điều trị kháng sinh trong vòng 90 ngày gần đây.

+ Đang nằm viện > 5 ngày (không nhất thiết điều trị tại khoa Hồi sức).

+ Đang điều trị tại bệnh viện hoặc môi trường khác có lưu hành vi khuẩn có tính đề kháng cao.

+ Người bệnh có bệnh lý suy giảm miễn dịch, hoặc đang dùng thuốc gây suy giảm miễn dịch.

+ Điều trị tập trung vào các tác nhân: Tụ cầu kháng methicilin, P. aeruginosa, Acinetobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Stenotrophonas, Burkholderia cepacia.

+ Lựa chọn một loại kháng sinh nhóm A kết hợp với một kháng sinh nhóm B; cân nhắc thêm nhóm C hoặc D, tùy theo định hướng tác nhân gây bệnh (nếu vi khuẩn sinh ESBL: Carbapenem kết hợp với fluoroquinolon).

Nhóm A:

- + Cephalosporin kháng trực khuẩn mũ xanh (cefepim, ceftazidim).
- + Carbapenem kháng trực khuẩn mũ xanh (imipenem, meropenem).
- + Beta-lactam có hoạt tính ức chế beta-lactamase (piperacillin-tazobactam).

Nhóm B:

- + Fluoroquinolon kháng trực khuẩn mũ xanh (ciprofloxacin, levofloxacin).
- + Aminoglycosid (amikacin, gentamycin, tobramycin).

Nhóm C (nếu nghi ngờ tụ cầu kháng methicilin):

- + Linezolid.
- + Vancomycin.
- + Teicoplanin.

Nhóm D (nếu nghi ngờ nhiễm nấm):

- + Khi sử dụng kháng sinh phổ rộng > 7 ngày, hoặc cơ địa suy giảm miễn dịch.
- + Thuốc chống nấm: Fluconazol, itraconazol, amphotericin B, caspofungin.

Điều chỉnh liều theo kết quả vi sinh vật và đáp ứng lâm sàng.

Chú ý:

+ Người bệnh suy thận cần điều chỉnh theo mức lọc cầu thận, kết quả định lượng kháng sinh trong máu (nếu có) và tình trạng người bệnh.

+ Nếu viêm phổi liên quan đến thở máy muộn, đã được kháng định hoặc có nguy cơ nhiễm vi khuẩn Gram-âm đa kháng: Colistin kết hợp với carbapenem, fluoroquinolon, rifampicin...

c) Theo dõi và thời gian điều trị kháng sinh

+ Tiến hành điều trị theo kinh nghiệm dựa trên định hướng ban đầu, đánh giá lại sau 48 - 72 giờ, hay tới khi có kết quả nuôi cấy vi sinh.

+ Liệu trình kháng sinh phải được xem xét lại tại các thời điểm sau 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày điều trị. Đáp ứng tốt: Điểm CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) giảm, cải thiện sốt, cải thiện tỷ lệ PaO₂/FiO₂, bạch cầu giảm, procalcitonin giảm, tính chất đờm mủ giảm, tổn thương trên phim X quang phổi có cải thiện.

+ Đánh giá và theo dõi hàng ngày về các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm máu, xét nghiệm vi sinh:

+ Triệu chứng lâm sàng cải thiện nhanh, kết quả nuôi cấy vi khuẩn âm tính: Xem xét ngừng kháng sinh hoặc rút ngắn liệu trình kháng sinh.

+ Khi đã có kết quả cấy xác định được vi khuẩn gây bệnh và các triệu chứng lâm sàng có cải thiện: Điều chỉnh phác đồ kháng sinh (liệu pháp “điều trị xuống thang”) dựa trên kết quả vi sinh vật và độ nhạy cảm của vi khuẩn. Cân nhắc làm lại xét nghiệm vi sinh định kỳ, để có bằng chứng về hiệu quả điều trị.

+ Không thấy có dấu hiệu cải thiện tình trạng nhiễm khuẩn phổi: Loại trừ các biến chứng (ví dụ: Áp xe, tràn mủ màng phổi...) và các nguyên nhân khác (kể cả nguyên nhân nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn). Ngoài ra, phải đánh giá lại đối với các vi khuẩn gây bệnh kháng kháng sinh mà phác đồ kháng sinh ban đầu không bao phủ được, hoặc nồng độ kháng sinh chưa thỏa đáng. Cân nhắc làm lại các xét nghiệm vi sinh nếu cần thiết.

+ Thời gian điều trị ngắn (khoảng 7 - 10 ngày): Tụ cầu, Hemophilus influenzae.

+ Thời gian điều trị dài (ít nhất 14 - 21 ngày):

+ Tổn thương nhiều thùy.

+ Cơ địa suy dinh dưỡng.

+ Có tổn thương dạng ổ, dạng khoang.

+ Viêm phổi có hoại tử do vi khuẩn Gram-âm.

+ Kết quả định danh vi khuẩn: P. aeruginosa, Acinetobacter spp.

d) Liều dùng, đường dùng cụ thể của một số kháng sinh

+ Liều dùng và đường dùng cụ thể của một số kháng sinh được thể hiện trong

Bảng: Liều dùng, đường dùng cụ thể của một số kháng sinh:

Loại kháng sinh	Cách sử dụng
Ceftriaxon	1 - 2g x 1 lần/ngày, tối đa 4g chia 2 lần/ngày. Dùng đường tĩnh mạch.
Cefepim	1 - 2g mỗi 8 giờ, tối đa 6g/ngày. Nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng: 2 g mỗi 8 giờ. Dùng đường tĩnh mạch.
Ceftazidim	1 - 2g mỗi 8 giờ. Dùng đường tĩnh mạch.
Ampicilin-sulbactam	1,5 - 3g mỗi 6 giờ, dùng đường tĩnh mạch. Tối đa 4,5g mỗi 6 giờ.
Imipenem	0,5 - 1g mỗi 6 giờ, tối đa 4g/ngày, truyền tĩnh mạch trong 3 - 4 giờ.
Meropenem	0,5 - 1g mỗi 8 giờ, tối đa 2g mỗi 8 giờ, đường tĩnh mạch.
Piperacillin tazobactam	4,5 g mỗi 6 giờ, truyền tĩnh mạch.
Levofloxacin	750 mg/ngày, truyền tĩnh mạch.
Moxifloxacin	400 mg/ngày, truyền tĩnh mạch.
Ciprofloxacin	400mg mỗi 8 - 12 giờ, tối đa 1200mg/ngày, truyền tĩnh mạch.
Amikacin	Liều thường dùng 15 - 20 mg/kg x 1 lần/ngày, truyền tĩnh mạch. Nhiễm khuẩn nặng có thể tăng đến 28 mg/kg/ngày, phải giám sát nồng độ đáy (< 1µg/ml).
Tobramycin	Liều thường dùng 3 - 5 mg/kg x 1 lần/ngày, truyền tĩnh mạch. Nhiễm khuẩn nặng có thể tăng đến 7 mg/kg, phải giám sát nồng độ đáy (<1µg/ml).
Gentamycin	Liều thường dùng 3 - 5 mg/kg x 1 lần/ngày, truyền tĩnh mạch. Nhiễm khuẩn nặng có thể tăng đến 7mg/kg, phải giám sát nồng độ đáy(< 1µg/ml).
Linezolid	600mg x 2 lần/ngày, dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

Teicoplanin	Liều dùng: Khởi đầu 400mg/12 giờ x 3 liều đầu; liều duy trì 400mg/24 giờ; truyền tĩnh mạch trong 30 phút
Vancomycin	Liều dùng 1g/12 giờ. Nhiễm khuẩn nặng có thể tăng đến 1,5g/12 giờ trên người bệnh có độ thanh thải creatinin ≥ 90 ml/phút, nên giám sát nồng độ đáy (từ 10 - 20 $\mu\text{g/ml}$).
Fluconazol	Liều đầu 400 mg/ngày, sau đó duy trì 200 mg/ngày, đường truyền, hoặc uống.
Itraconazol	200 mg/12 giờ trong 2 ngày đầu (4 liều), truyền tĩnh mạch, sau đó 200 mg/ngày trong 12 ngày, truyền trong 1 giờ.
Amphotericin B (dạng desoxycholate)	Truyền tĩnh mạch, liều ngày đầu 0,1 - 0,3 mg/kg/ngày, tăng liều 5 -10 mg/ngày cho tới liều 0,5 - 1 mg/kg/ngày.
Caspofungin	Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ, liều nạp duy nhất (ngày thứ nhất của đợt điều trị) 70mg; sau đó mỗi ngày 50 mg

Thuốc khác: Colistin

+ Chỉ định trong viêm phổi liên quan đến thở máy muộn, đã được kháng định hoặc có nguy cơ nhiễm vi khuẩn Gram-âm đa kháng.

+ Không được sử dụng colistin đơn độc, nên phối hợp với các kháng sinh khác như carbapenem, rifampicin, fluoroquinolon..., kể cả khi vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh này bởi vì tác dụng hiệp đồng đã được chứng minh.

+ Phải dùng liều nạp, dùng 1 lần/ngày.

+ Liều duy trì phải chia nhiều lần trong ngày, thường chia 2 - 3 lần/ngày.

+ Liều dùng cụ thể cần căn cứ trên lâm sàng và MIC của vi khuẩn.

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC ĐỐI VỚI BỆNH VẢY NÉN

Hà Bá Tiến

Khoa Dược

Điều trị bằng thuốc là sử dụng thuốc bôi tại chỗ, thuốc điều trị toàn thân (bao gồm các thuốc có bản chất sinh học). Việc lựa chọn thuốc điều trị phụ thuộc vào thể bệnh, mức độ, vị trí tổn thương có cân nhắc tới tác dụng không mong muốn khi sử dụng lâu dài.

Thuốc điều trị tại chỗ sử dụng đơn trị liệu với vảy nến thể mảng mức độ nhẹ.

Phối hợp các thuốc điều trị tại chỗ với các thuốc đường toàn thân đối với vảy nến thể vừa và nặng hoặc các thể vảy nến đặc biệt khác.

Các thuốc điều trị toàn thân mới, như thuốc có bản chất sinh học có thể được lựa chọn để điều trị vảy nến, đặc biệt với người bệnh có bệnh mắc kèm như viêm khớp hoặc người bệnh bị chống chỉ định với các thuốc điều trị toàn thân truyền thống (methotrexat hoặc ciclosporin). Trong quá trình điều trị, khi bệnh được kiểm soát, người bệnh nên được chuyển sang các thuốc có ít độc tính và đảm bảo duy trì sự kiểm soát bệnh. Liệu pháp luân phiên và quay vòng có thể giảm thiểu độc tính liên quan đến thuốc.

a. Thuốc điều trị tại chỗ

Có nhiều loại thuốc tại chỗ được sử dụng trong điều trị bệnh vảy nến như nhóm corticosteroid, calcipotriol, dẫn chất calcineurin (tacrolimus)... Việc lựa chọn các thuốc điều trị tại chỗ, sử dụng thuốc đơn độc hay phối hợp tùy theo thể bệnh cũng như mức độ bệnh. Bảng 1.4 trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn của các thuốc này.

Các thuốc điều trị tại chỗ có thể phối hợp với nhau để tăng tác dụng. Phối hợp thường gặp nhất và đã được chứng minh tác dụng trên lâm sàng là corticosteroid và calcipotriol. Hiện nay có nhiều chế phẩm kết hợp hai hoạt chất này để thuận tiện cho việc sử dụng của người bệnh. Corticosteroid kết hợp với calcipotriol bôi 1 lần/ngày,

dạng mỡ dùng để bôi vùng da thân mình và dạng gel để bôi trên da đầu. Kết hợp corticosteroid với quang trị liệu cũng được sử dụng nhiều trong điều trị vảy nến thể mảng nhẹ. Corticosteroid cũng được phối hợp với salicylic để tăng tính thấm của corticosteroid.

Các thuốc tại chỗ được sử dụng trong điều trị bệnh vảy nến

Thuốc	Tác dụng, cơ chế tác dụng	Tác dụng không mong muốn
Corticosteroid	Tác dụng chống viêm, chống tăng sinh các tế bào sừng ở biểu bì, ức chế miễn dịch, gây co mạch. Tác dụng này thông qua nhiều cơ chế, bao gồm liên kết với các thụ thể corticosteroid nội bào và điều hòa sự phiên mã gen.	Thoái hóa da, làm mỏng lớp biểu bì, tổn thương kiểu trứng cá, bội nhiễm vi khuẩn hoặc nấm, dễ tái phát bệnh. Tác dụng không mong muốn toàn thân: ức chế tuyến thượng thận và hội chứng Cushing...
Calcipotriol	Gắn vào thụ thể vitamin D làm ức chế sự tăng sinh của keratin, ức chế hoạt động của lympho-T	Gây kích ứng, cảm giác bỏng rát, viêm da tiếp xúc đặc biệt bôi ở mặt. Có thể tăng calci huyết và ức chế hormon cận giáp khi dùng liều cao hơn 5 mg/tuần.
Tazaroten	Bình thường hóa sự biệt hóa bất thường của tế bào sừng, làm giảm tăng sinh chất sừng và thâm nhiễm.	Gây mụn, đỏ da, bỏng rát.
Tacrolimus	Gắn vào các protein đặc hiệu ở bên trong nguyên sinh chất của tế bào lympho T.	Viêm da, ban đỏ, kích ứng, đau, phù nề tại vị trí bôi, nhiễm trùng da. Không sử dụng đồng thời với liệu pháp ánh sáng

Acid salicylic	Bạt sừng do phá vỡ sự kết dính tế bào sừng của các tế bào sừng với nhau trên vùng tổn thương của vảy nến	Kích ứng và hội chứng salicylic toàn thân (buồn nôn, nôn, tăng thông khí). Nhiễm toan chuyển hóa
-----------------------	--	--

Corticosteroid là thuốc điều trị tại chỗ được sử dụng nhiều nhất để điều trị bệnh vảy nến. Thuốc có tác dụng làm giảm các triệu chứng đỏ da, bong vảy. Các dạng bào chế khác nhau của thuốc cũng có thể tạo ra hoạt lực khác nhau đối với cùng một hoạt chất corticosteroid ở cùng một nồng độ. Corticosteroid bào chế dạng mỡ có hiệu quả điều trị tốt nhất, tăng cường độ thấm và có tác dụng mạnh nhất. Tuy nhiên, có thể lựa chọn một công thức ít nhờn, bóng hơn như kem dùng ban ngày và dạng mỡ dùng ban đêm.

Bảng phân loại hoạt lực của corticosteroids theo các mức độ: cực mạnh (I); mạnh (II), trung bình (III, IV, V); mức độ nhẹ (VI) và yếu (VII). Nhóm VII là nhóm có hiệu lực thấp nhất nhưng cũng là nhóm an toàn nhất khi sử dụng, thường được sử dụng cho những vùng da lớn, cho trẻ em và người trẻ tuổi. Nhóm có hiệu lực trung bình điều trị những tổn thương viêm tế bào, có thể dùng ở mặt nhưng chỉ trong thời gian ngắn.

Các thuốc có hoạt lực cực mạnh (nhóm I) thường được sử dụng để thay thế liệu pháp toàn thân khi tổn thương vẫn còn đáp ứng với thuốc điều trị tại chỗ. Các corticosteroid hoạt lực cao thường được dành riêng cho những người bệnh có mảng rất dày hoặc bệnh tái phát, như mảng bám trên lòng bàn tay và lòng bàn chân. Việc sử dụng corticosteroid nên được giới hạn trong thời gian 2 đến 4 tuần. Nguy cơ tác dụng không mong muốn trên da và toàn thân tăng lên khi tiếp tục sử dụng kéo dài các corticosteroid này.

Bệnh vảy nến thường điều trị trong khoảng thời gian dài, trong trường hợp này một số vùng da nhạy cảm như mặt, cổ, các nếp gấp, tacrolimus thường được sử dụng thay thế corticosteroid. Tacrolimus 0,1% có tác dụng chống viêm ngang với hydrocortison butyrat 0,1% (corticosteroid nhóm V), tacrolimus 0,03% có tác dụng chống viêm kém hydrocortison butyrat 0,1% nhưng mạnh hơn hydrocortison acetat 1% (corticosteroid nhóm VII).

Calcipotriol được cho là có hiệu quả hơn so với thuốc mỡ corticosteroid nhóm III như thuốc mỡ betamethason valerat 0,1%.

Bảng: Phân loại các corticosteroid dùng tại chỗ theo hoạt lực

TT	Corticosteroid	Dạng bào chế	Nồng độ	Hoạt lực
1	Betamethason dipropionat	Mỡ	0,05	I
2	Clobetasol propionat	Kem, mỡ, gel	0,05	I
3	Halobetasol propionat	Kem, dung dịch, mỡ	0,05	I
4	Betamethason dipropionat	Kem, gel	0,05	II
5	Betamethason benzoat	Kem, gel	0,025	III
6	Betamethason valerat	Mỡ	0,1	III
7	Fluocinonid acetonid	Mỡ	0,025	III
8	Fluocinonid acetonid	Kem	0,2	III
9	Mometason furoat	Mỡ	0,1	III
10	Betamethason benzoat	Mỡ	0,025	IV
11	Hydrocortison valerat	Mỡ	0,2	IV
12	Mometason furoat	Kem	0,1	IV
13	Triamcinolon acetonid	Mỡ	0,1	IV
14	Betamethason dipropionat	Dung dịch	0,05	V
15	Betamethason valerat	Kem, dung dịch	0,1	V
16	Hydrocortison butyrat	Kem	0,1	V
17	Hydrocortison valerat	Kem	0,2	V

TT	Corticosteroid	Dạng bào chế	Nồng độ	Hoạt lực
18	Triamcinolon acetonid	Kem, dung dịch	0,5	V
19	Betamethason valerat	Kem, mỡ	0,05	VI
20	Desonide	Kem, mỡ	0,05	VI
21	Hydrocortison	Kem, mỡ, dung dịch	0,5;1;2;2, 5	VII

b. Thuốc điều trị toàn thân

Thuốc điều trị toàn thân được sử dụng trong vẩy nến mức độ trung bình và nặng khi thuốc điều trị tại chỗ đơn độc ít hiệu quả.

Thuốc có bản chất sinh học.

Các thuốc bản chất sinh học hiện nay được chia làm 3 nhóm lớn là: các thuốc tác động lên tế bào lympho, các thuốc ức chế interleukin và các thuốc kháng TNF- α . Các thuốc tương tác với phân tử tham gia phản ứng miễn dịch dị ứng, làm thay đổi đáp ứng miễn dịch, từ đó tạo ra hiệu quả điều trị thoái triển và điều trị tận gốc tổn thương.

Infliximab (thuốc kháng TNF- α) là thuốc có bản chất sinh học đang được sử dụng trong điều trị vẩy nến tại bệnh viện.

Cơ chế tác dụng: Infliximab là một kháng thể đơn dòng thể khảm (phân tử này chứa 25% acid amin chuột và 75% acid amin người). Thuốc có ái lực mạnh gắn với cả dạng hòa tan và xuyên màng của TNF- α , nhờ đó, giảm thiểu tình trạng viêm và các dấu hiệu rối loạn do viêm có liên quan đến TNF- α .

Chỉ định trong điều trị vẩy nến: Điều trị vẩy nến thể mảng và vẩy nến thể khớp từ trung bình đến nặng.

Liều dùng: Infliximab sử dụng mức liều là 5mg/kg/lần, truyền tĩnh mạch trong ít nhất 2 giờ, vào tuần thứ 2, thứ 6 sau liều đầu tiên và sau đó lặp lại điều trị mỗi 8 tuần.

Tác dụng không mong muốn:

Một trong số các tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng thuốc sinh học là tăng nguy cơ nhiễm trùng, phổ biến nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên. Các

nhiễm trùng nghiêm trọng ít gặp hơn bao gồm nhiễm trùng huyết, lao mới hoặc lao tái hoạt động hoặc nhiễm nấm Candida. Sử dụng infliximab cũng gây khởi phát hoặc làm nặng hơn các bệnh tự miễn như: bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Lupus do thuốc.

Thuốc cũng có khả năng gây bệnh ác tính như viêm túi mật, u lympho, ung thư da không sắc tố. Ngoài ra, một số tác dụng bất lợi khác trên da cũng được kể đến như viêm mạch, nhiễm trùng da.... Đã có báo cáo về tác dụng không mong muốn gây suy tim và làm nặng thêm suy tim khi sử dụng thuốc ở những người bệnh có tiền sử.

Infliximab gây ly giải tế bào qua trung gian bổ thể nên cần thực hiện xét nghiệm lao ở tất cả người bệnh điều trị bằng thuốc này.

Sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt: Infliximab được cho là an toàn để sử dụng trong thai kỳ, tuy nhiên thuốc qua được hàng rào rau thai nên thai nhi có thể chịu ảnh hưởng của thuốc. Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc từ người mẹ bị chống chỉ định sử dụng vacxin trong vài tháng sau sinh. Tuy nhiên, theo khuyến cáo về sử dụng thuốc sinh học trong điều trị vảy nến của Nhật, độ an toàn của infliximab đối với thai nhi và trẻ sơ sinh chưa chắc chắn, do đó nên tránh mang thai và cho con bú trong khi điều trị bằng thuốc sinh học.

Nhiều hướng dẫn điều trị đã đưa ra các xét nghiệm cùng tần suất thực hiện để theo dõi tác dụng không mong muốn liên quan đến infliximab.

Tương tác thuốc: Hiện nghiên cứu chuyên biệt về tương tác thuốc của infliximab chưa được thực hiện. Không khuyến cáo kết hợp infliximab với các thuốc sinh học khác.

Thuốc điều trị toàn thân khác

Các thuốc có bản chất sinh học là nhóm thuốc có hiệu quả cao nhất hiện nay trong điều trị vảy nến. Tuy nhiên, việc sử dụng còn hạn chế do giá thành cho một đợt điều trị cao so với khả năng chi trả của BHYT hay của người bệnh. Các thuốc điều trị toàn thân truyền thống, có giá thành thấp hơn hiện vẫn đang được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng.

Acitretin

Cơ chế tác dụng: Acitretin là dẫn chất retinoid và là chất chuyển hóa của etretinat. Acitretin giúp bình thường hóa quá trình biệt hóa tế bào, làm mỏng lớp sừng ở biểu bì do làm giảm tốc độ tăng sinh của tế bào sừng. Tác dụng chống viêm, chống tăng sinh của acitretin giúp làm giảm viêm ở da, giảm bong biểu bì, ban đỏ và độ dày của các tổn thương vảy nến. Acitretin làm tróc lớp sừng da do thuốc ngăn cản giai đoạn biệt hóa cuối cùng của lớp tế bào sừng.

Chỉ định trong điều trị vảy nến: Điều trị vảy nến thể nặng khi người bệnh đã kháng với phương pháp điều trị tại chỗ hay quang trị liệu.



Hình minh họa: Internet

Liều dùng: Liều khởi đầu thông thường của acitretin là 25 - 30mg (có thể cho phép tới 50mg) 1 lần/ngày, dùng trong 2 - 4 tuần. Liều hàng ngày sau đó được điều chỉnh tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh và tác dụng không mong muốn gặp phải. Kết quả tối ưu thường đạt được với liều 25 - 50 mg/ngày dùng thêm trong vòng 6 - 8 tuần. Mặc dù liều thấp acitretin (25 mg/ngày) an toàn và dung nạp tốt hơn so với liều cao (50 mg/ngày) nhưng liều thấp không được khuyến cáo cho phác đồ đơn trị liệu.

Tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn của acitretin xuất hiện ở hầu hết các người bệnh khi sử dụng thuốc, tuy nhiên, đa số thường thoái triển khi dừng thuốc trừ chứng rói

loạn cốt hóa xương. Nếu điều trị kéo dài bằng acitretin, cần theo dõi định kỳ khả năng xuất hiện rối loạn cốt hóa xương.

Các tác dụng không mong muốn của acitretin đã được ghi nhận bao gồm: Viêm quanh móng, tăng tiết mồ hôi, bong tróc da ở mí mắt, dị cảm, u hạt sinh mụn, môi khô nứt nẻ, kích ứng niêm mạc mũi, đau cơ, chướng dày cơ, đau khớp. Acitretin làm da tăng nhạy cảm với ánh sáng nên trong thời gian điều trị, người bệnh cần tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và sử dụng kem chống nắng thường xuyên. Thuốc có khả năng gây rụng tóc nhưng có thể phục hồi khi ngừng điều trị.

Acitretin có thể gây tăng men gan, rối loạn lipid huyết thanh. Để dự phòng tác dụng không mong muốn này người bệnh cần kiêng rượu, chế độ ăn ít lipid và ít carbohydrat. Do rượu làm kéo dài thời gian bán thải của acitretin nên không được uống rượu trong suốt thời gian dùng thuốc và 2 tháng sau khi đã ngừng thuốc. Trong trường hợp có tăng lipid huyết thanh, men gan, người bệnh cần được theo dõi các chỉ số sinh hóa này thường xuyên. Nếu các chỉ số xét nghiệm này có xu hướng tăng cao, có thể ngừng điều trị acitretin.

Ciclosporin

Cơ chế tác dụng: Ciclosporin là thuốc ức chế miễn dịch, có khả năng ức chế giai đoạn đầu tiên của quá trình hoạt hoá tế bào lympho T. Ngoài ra, thuốc còn có khả năng ức chế sự giải phóng chất trung gian hóa học gây viêm từ bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu đa nhân trung tính.

Chỉ định trong điều trị vảy nến: Điều trị vảy nến từ trung bình đến nặng. Thuốc cũng có hiệu quả trong điều trị mụn mủ và vảy nến có kèm theo tổn thương móng.

Liều dùng: Liều khởi đầu của ciclosporin là 2,5 mg/kg/ngày dùng đường uống, chia 2 lần. Dựa vào đáp ứng lâm sàng, người bệnh có thể tăng dần liều sau 4 tuần đến mức tối đa 4 mg/kg mỗi ngày. Đối với người bệnh sử dụng liều ciclosporin 3,0 mg/kg/ngày, tỷ lệ tái phát là 42% và một nửa số người bệnh ngừng thuốc sẽ tái phát trong vòng 4 tháng. Do đó, nên có phương pháp điều trị thay thế thích hợp cho người bệnh ngay trước hoặc sau khi ngừng điều trị ciclosporin.

Ciclosporin thường được sử dụng liên tục trong thời gian lên đến 12 tuần với hầu hết các người bệnh vảy nến, mặc dù có khuyến cáo có thể sử dụng trong thời gian 1 năm hoặc lên đến 3 năm.



Hình minh họa: Internet

Nguy cơ độc tính tăng lên theo thời gian điều trị. Điều trị ngắn hạn liên tục (ít hơn 12 tuần) thích hợp hơn do làm giảm đáng kể nguy cơ độc tính trên thận so với điều trị liên tục.

Tác dụng không mong muốn: Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, đau cơ, đau đầu, run. Các tác dụng không mong muốn khác như: độc tính thận tích lũy, tăng huyết áp, tăng glycerid máu, tăng men gan, tăng nguy cơ nhiễm trùng cũng có thể xảy ra khi sử dụng ciclosporin. Sử dụng thuốc này cũng có nguy cơ xuất hiện ung thư da.

Một số khuyến cáo liên quan đến xử trí các tác dụng bất lợi điển hình của ciclosporin, bao gồm: Độc tính trên thận tích lũy: Trong quá trình điều trị, nếu nồng độ creatinin tăng hơn 30% so với trước khi điều trị, cân nhắc ngừng sử dụng ciclosporin. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng lên 25 - 30% so với trước điều trị (sau 2 tuần), liều ciclosporin cần giảm 25% đến 50% và cần kiểm tra creatinin huyết thanh định kỳ mỗi tuần trong vòng 1 tháng. Sau khi giảm liều, nếu nồng độ creatinin huyết thanh không quay trở lại trong vòng 10% giá trị ban đầu của người bệnh, nên xem xét giảm liều ciclosporin thêm từ 25% đến 50%. Trong trường hợp nồng độ creatinin vẫn còn lớn hơn 10% so với giá trị ban đầu cân nhắc ngừng điều trị.

Tăng huyết áp: Người bệnh có thể xuất hiện tăng huyết áp trong quá trình điều trị bằng ciclosporin, đặc biệt ở người bệnh có tăng huyết áp tâm trương trước điều trị. Những người bệnh tăng huyết áp (đo 2 lần liên tiếp từ 160/90 mmHg trở lên) khi sử dụng ciclosporin, nên cân nhắc lựa chọn thuốc điều trị tăng huyết áp phù hợp do thuốc chẹn kênh canxi có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, thuốc ức chế

men chuyển hoặc đối kháng thụ thể AT1 có thể lại làm tăng nguy cơ tăng kali huyết thanh. Trong trường hợp người bệnh đã dùng thuốc điều trị tăng huyết áp mà huyết áp người bệnh vẫn chưa được kiểm soát, cần giảm 25% liều ciclosporin, thậm chí ngừng ciclosporin nếu cần. Nếu người bệnh được chẩn đoán tăng huyết áp nội sọ vô căn (u não giả) cùng với các triệu chứng thần kinh tương ứng, nên ngừng sử dụng ciclosporin do có thể dẫn đến suy giảm thị lực không hồi phục.

Methotrexat (MXT)

Cơ chế tác dụng: methotrexat là thuốc điều trị toàn thân được sử dụng phổ biến nhất trong điều trị vảy nến. Thuốc có tác dụng chống viêm do tác động trực tiếp lên tế bào lympho T và cũng có tác dụng ức chế tăng sinh tế bào.

Chỉ định trong điều trị vảy nến: Điều trị vảy nến từ trung bình đến nặng.

Liều dùng: Liều khởi đầu của methotrexat từ 2,5 - 5 mg, mỗi liều cách nhau 12h, mỗi tuần uống 3 lần. Trong trường hợp cần thiết, có thể tăng 2,5 mg mỗi lần sau 2 - 4 tuần tăng 1 lần, cho tới liều tối đa 25 mg/tuần. Hoặc ban đầu dùng 10 mg mỗi tuần 1 lần, nếu cần, có thể tăng tới 25 mg mỗi tuần 1 lần và có thể dùng liều này khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

METHOTREXATE CẢI THIỆN VẢY NẾN



Tác dụng không mong muốn: Các tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng methotrexat bao gồm nôn, buồn nôn, loét niêm mạc, viêm dạ dày, mệt mỏi, đau đầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm tế bào máu.

Hình minh họa: Internet

Thuốc có thể gây tăng men gan, viêm gan, xơ gan, xuất hiện u lympho khi sử dụng dài ngày. Bổ sung acid folic 1 mg/ngày được khuyến cáo vì làm giảm tác dụng phụ như: buồn nôn, tăng enzym gan mà không làm thay đổi hiệu quả của methotrexat đồng thời giảm nguy cơ gây thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt acid folic.

Tác dụng không mong muốn đáng lưu ý nhất của methotrexat là nhiễm độc gan tích lũy. Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để đánh giá những thay đổi mô học và cho phép chẩn đoán xác định xơ gan. Trước đây, người bệnh được sinh thiết gan trước điều trị và sau khi đạt liều tích lũy methotrexat 1,5 g. Hiện nay, sinh thiết gan trước điều trị chỉ được xem xét cho những người bệnh có nguy cơ xơ gan. Sinh thiết gan ở người bệnh có nguy cơ cao nên được lặp lại với sau mỗi lần tổng liều tích lũy tăng thêm của methotrexat đạt từ 1,0 - 1,5g methotrexat. Đối với những người bệnh không có yếu tố gây nguy cơ xơ gan, không cần sinh thiết gan trước điều trị, việc sinh thiết chỉ thực hiện sau khi đạt 3,5 đến 4,0 g tổng liều tích lũy (hoặc 6 tháng), dự định tiếp tục sử dụng methotrexat. Lần sinh thiết tiếp theo được cân nhắc sau khi người bệnh sử dụng thêm 1,5 g kể từ lần sinh thiết trước. Hiện có một số xét nghiệm không xâm lấn nhằm xác định mức độ xơ hóa gan, bao gồm đo nồng độ procollagen loại III N-propeptide (P3NP hoặc PIIINP) huyết thanh. Định lượng PIIINP được khuyến cáo trước khi bắt đầu methotrexat và định kỳ 3 tháng sau đó.

THUỐC NHỎ MẮT: CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ VÀ NGUY CƠ NHIỄM TRÙNG

Trần Trung Tâm

Khoa Dược

Thuốc nhỏ mắt có nhiều dạng cho các chỉ định khác nhau. Gần đây, FDA đã thu hồi nhiều nhãn hiệu thuốc nhỏ mắt, bao gồm một nhãn hiệu có liên quan đến nhiễm trùng mắt nghiêm trọng, giảm thị lực và tử vong. Các sản phẩm bị thu hồi bao gồm thuốc nhỏ mắt bôi trơn nước mắt nhân tạo được phân phối bởi EzriCare và Delsam Pharma, Dung dịch nhỏ mắt Brimonidine Tartrate 0,15% từ Apotex Corporation và thuốc nhỏ MSM Purely Soothing 15% từ Pharmedica USA.



Hình minh họa: Internet

Nước mắt nhân tạo có liên quan đến nhiễm trùng mắt nghiêm trọng ở khoảng 55 người bệnh, đặc biệt là gây nhiễm trùng pseudomonas. Brimonidine đã bị thu hồi do các vết nứt được phát hiện trên nắp chai và Purely Soothing có liên quan đến các vấn đề không vô trùng, cũng như các báo cáo liên quan đến nhiễm trùng.

Cụ thể, mỗi loại thuốc nhỏ mắt này có số lô khác nhau đã bị thu hồi. Thuốc mỡ mắt nhân tạo cũng bị Global Pharma Healthcare thu hồi sau khi có liên quan đến nhiễm khuẩn; tuy nhiên, không có trường hợp nhiễm trùng nào được báo cáo cho đến nay.

Các người bệnh bị ảnh hưởng thu hồi gần đây trên 12 tiểu bang khác nhau, bao gồm cả California. Các vụ thu hồi lớn được ban hành do mức độ nghiêm trọng của bệnh tật và nhiễm trùng mà chúng có liên quan, bao gồm mù lòa. Những người bị ảnh hưởng có các triệu chứng như mờ mắt, tiết dịch, đau mắt, đỏ mí mắt và tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Việc sử dụng thuốc nhỏ mắt đã có lịch sử từ 3500 năm trước. Năm 1872, Georg Ebers, một nhà Ai Cập học người Đức, đã phát hiện ra một bộ sưu tập các công thức thuốc của người Ai Cập thảo luận về các loại thuốc dán mắt bao gồm đồng và mangan để hỗ trợ các đặc tính chống nhiễm trùng của chúng.

Thuốc nhỏ mắt có nhiều dạng và dành cho nhiều chỉ định, chẳng hạn như đỏ, ngứa, khô, dị ứng, thuốc nhỏ giãn nở, thuốc nhỏ tăng nhãn áp, chất bôi trơn, thuốc tê, kháng sinh và hạ nhãn áp. Thuốc nhỏ mắt giảm đau có thể bao gồm các chất chống viêm không steroid, có thể làm giảm đau mắt, cũng như corticosteroid và thuốc gây tê cục bộ, có thể giúp làm tê mắt. Một số thuốc nhỏ này chỉ được bán theo toa và một số là thuốc OTC.

Nhiều loại thuốc nhỏ mắt này đi kèm với hướng dẫn sử dụng cụ thể, đặc biệt liên quan đến tính vô trùng, để ngăn ngừa nhiễm trùng không mong muốn. Trừ khi người bệnh được hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng đúng cách của bác sĩ và dược sĩ, nhiều người có thể sử dụng chúng không đúng cách. Việc sử dụng không đúng cách có thể dẫn đến người bệnh dùng quá liều hoặc làm trầm trọng thêm nguy cơ nhiễm trùng và có khả năng làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh.

Thuốc nhỏ mắt có thể được phân loại chủ yếu thành 5 loại.

Nhóm đầu tiên bao gồm thuốc nhỏ mắt khô, giúp giảm mẩn đỏ, ngứa và kích ứng. Tiếp xúc thường xuyên với điều kiện khô và gió có thể khiến mọi người mắc hội chứng khô mắt mãn tính. Thuốc nhỏ mắt OTC dành cho bệnh khô mắt giúp giảm đau tạm thời để người bệnh có thời gian tìm kiếm sự trợ giúp chuyên nghiệp nếu cần.

Nhóm thứ hai bao gồm thuốc nhỏ giúp loại bỏ mẩn đỏ do dị ứng, kích ứng kính áp tròng và mỏi mắt hoàn toàn, cũng có thể gây đỏ mắt. Thuốc nhỏ mắt thông mũi có thể giúp giảm sưng tấy ở mắt và bôi trơn bề mặt mắt.

Nhóm thuốc nhỏ thứ ba bao gồm thuốc nhỏ mắt giúp làm giãn mắt, rất hữu ích trong các cuộc kiểm tra toàn diện cho phép bác sĩ nhãn khoa hoặc chuyên viên đo mắt nhìn rõ hơn và rõ hơn về bên trong mắt. Thông thường, các hiệu ứng giãn nở bắt đầu trong vòng 20 đến 30 phút và có thể kéo dài trong vài giờ.

Nhóm thuốc nhỏ mắt thứ tư bao gồm những loại thuốc điều trị bệnh tăng nhãn áp, giúp giảm áp lực trong mắt. Một số thuốc nhỏ mắt này dẫn lưu chất lỏng trong mắt thường xuyên, và một số làm giảm lượng chất lỏng sản xuất trong mắt.

Nhóm thứ năm bao gồm thuốc nhỏ dùng cho vết thương ở mắt để giúp giảm sưng, đỏ và tổn thương cho mắt bị ảnh hưởng, bao gồm thuốc nhỏ mắt chống viêm và giảm đau, cũng như các loại kháng sinh.

Bất kể loại thuốc nhỏ nào được sử dụng, có một số quy trình mà người bệnh có thể tuân theo để đảm bảo sử dụng an toàn. Chúng bao gồm bước đầu tiên rất quan trọng là rửa tay kỹ lưỡng trước khi sử dụng thuốc nhỏ mắt để đảm bảo không truyền bất kỳ vi khuẩn nào từ tay sang mắt. Mọi thầy thuốc, mọi dược sĩ cần nhắc đi, nhắc lại và hướng dẫn người bệnh rửa tay bằng nước sạch trước mỗi lần sử dụng. Các kỹ thuật khác bao gồm ngửa đầu ra sau hoặc ở tư thế mà giọt thuốc có thể dễ dàng đi vào và đọng lại trong mắt.

Mức độ thoải mái của người bệnh cũng nên được đánh giá, bởi vì khi họ không thoải mái, người bệnh có thể không nhận được đúng số lượng thuốc nhỏ. Nếu quá thoải mái, người bệnh có thể có nguy cơ vội vã và không tuân theo cách rửa tay và kỹ thuật vô trùng đúng cách.

Với các vụ thu hồi thuốc nhỏ mắt gần đây, các dược sĩ nên chú ý cập nhật tin tức và cập nhật thông tin về các nhãn hiệu bị thu hồi. Làm theo hướng dẫn sử dụng đúng cách và thói quen vệ sinh hiệu quả với mỗi lần sử dụng thuốc nhỏ mắt cho phép người bệnh thu được lợi ích cao nhất từ mỗi liều dùng.

FDA CHẤP THUẬN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐƯỜNG UỐNG ĐẦU TIÊN CHO BỆNH CROHN HOẠT ĐỘNG VỪA PHẢI ĐẾN NẶNG

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-oral-treatment-moderately-severely-active-crohns-disease>

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

Khoa Dược

FDA đã phê duyệt Rinvoq (upadacitinib) cho người lớn mắc bệnh Crohn hoạt động từ trung bình đến nặng, những người có phản ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với một hoặc nhiều thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u. Rinvoq là sản phẩm uống đầu tiên được phê duyệt có sẵn để điều trị bệnh Crohn mức độ vừa phải đến nặng.

Người bệnh nên bắt đầu với 45 mg Rinvoq một lần mỗi ngày trong 12 tuần. Sau khoảng thời gian 12 tuần, liều duy trì khuyến cáo là 15 mg mỗi ngày một lần. Có thể cân nhắc dùng liều duy trì 30 mg một lần mỗi ngày cho những người bệnh mắc bệnh Crohn dai dẳng, nặng hoặc lan rộng.

Bệnh hoặc tình trạng

Bệnh Crohn là một bệnh viêm ruột mãn tính gây viêm ở đường tiêu hóa. Nó có thể ảnh hưởng đến bất kỳ phần nào trong đường tiêu hóa của bạn và thường ảnh hưởng đến ruột non và phần đầu của ruột già. Các triệu chứng của bệnh Crohn phụ thuộc vào vị trí và mức độ nghiêm trọng của tình trạng viêm. Các triệu chứng phổ biến nhất bao gồm tiêu chảy, chuột rút, đau dạ dày, và giảm cân.

Hiệu quả:

Hiệu quả và độ an toàn của Rinvoq đã được đánh giá trong hai thử nghiệm cảm ứng ngẫu nhiên trên 857 người bệnh mắc bệnh Crohn hoạt động từ trung bình đến nặng, CD-1 (NCT03345836) và CD-2 (NCT03345849). Người bệnh được chọn ngẫu nhiên 2:1 để nhận 45 mg Rinvoq hoặc giả dược mỗi ngày một lần trong 12 tuần. Vào tuần

thứ 12, tỉ lệ người bệnh được điều trị bằng Rinvoq 45 mg cao hơn so với giả dược, đạt được sự thuyên giảm lâm sàng dựa trên Chỉ số hoạt động của bệnh Crohn (CDAI), đo lường các biến lâm sàng và xét nghiệm để ước tính hoạt động của bệnh trong bệnh Crohn. Tương tự như vậy, một tỷ lệ lớn hơn người bệnh được điều trị bằng 45 mg Rinvoq đã chứng minh sự cải thiện tình trạng viêm ruột khi được đánh giá bằng nội soi.

Để đánh giá Rinvoq như một phương pháp điều trị duy trì, CD-3 (NCT03345823) đã đánh giá 343 người bệnh đáp ứng với 45 mg Rinvoq một lần mỗi ngày trong 12 tuần. Người bệnh được phân ngẫu nhiên lại để nhận chế độ duy trì 15 hoặc 30 mg Rinvoq một lần mỗi ngày hoặc giả dược trong 52 tuần, tổng cộng ít nhất là 64 tuần điều trị. Vào tuần 52, tỷ lệ người bệnh được điều trị bằng Rinvoq 15 mg hoặc 30 mg cao hơn so với giả dược, đạt được sự thuyên giảm lâm sàng dựa trên CDAI và chứng minh sự cải thiện tình trạng viêm ruột khi đánh giá bằng nội soi.

Thông tin an toàn:

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của Rinvoq được chỉ định đối với bệnh Crohn là nhiễm trùng đường hô hấp trên, thiếu máu, sốt, mụn trứng cá, mụn rộp và đau đầu. Rinvoq không được khuyến cáo sử dụng kết hợp với các chất ức chế Janus kinase (JAK) khác, các liệu pháp sinh học cho bệnh Crohn hoặc với các chất ức chế miễn dịch mạnh như azathioprine và cyclosporine. Nhiễm trùng nghiêm trọng, tử vong, bệnh ác tính, biến cố tim mạch nghiêm trọng và huyết khối đã xảy ra với thuốc ức chế JAK như Rinvoq. Xem thông tin kê đơn đầy đủ để biết thêm thông tin về các rủi ro liên quan đến Rinvoq.

Chỉ định:

Rinvoq đã nhận được đánh giá tiêu chuẩn cho chỉ định này.

FDA PHÊ DUYỆT LOẠI THUỐC ĐẦU TIÊN ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC TRIỆU CHỨNG KÍCH ĐỘNG LIÊN QUAN ĐẾN CHỨNG MẤT TRÍ NHỚ DO BỆNH ALZHEIMER

Nguồn: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-agitation-symptoms-associated-dementia-due-alzheimers-disease>

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu

Khoa Dược

Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ công bố phê duyệt bổ sung viên uống Rexulti (brexpiprazole) để điều trị chứng kích động liên quan đến chứng mất trí nhớ do bệnh Alzheimer. Đây là lựa chọn điều trị đầu tiên được FDA chấp thuận cho chỉ định này.

Sự kích động là một trong những khía cạnh phổ biến và thách thức nhất trong việc chăm sóc người bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer. Tiffany Farchione, MD, giám đốc Khoa Tâm thần tại Trung tâm Đánh giá và Nghiên cứu Thuốc của FDA cho biết, “Kích động” có thể bao gồm các triệu chứng từ nhịp nhanh hoặc bồn chồn đến hung hăng bằng lời nói và thể chất. Những triệu chứng này là nguyên nhân hàng đầu của việc cần điều dưỡng chăm sóc tại nhà hoặc người bệnh cần hỗ trợ trong cuộc sống hàng ngày và có liên quan đến sự tiến triển của bệnh nhanh hơn.

Sa sút trí tuệ là một tình trạng thần kinh nghiêm trọng và suy nhược được đặc trưng bởi sự suy giảm dần dần ở một hoặc nhiều lĩnh vực nhận thức trong não. Chứng mất trí nhớ có thể làm suy giảm nghiêm trọng khả năng hoạt động độc lập của một cá nhân. Nhiều người mắc chứng sa sút trí tuệ cần được chăm sóc vĩnh viễn tại nhà hoặc tại nơi cư trú. Bệnh Alzheimer là nguyên nhân phổ biến nhất của chứng sa sút trí tuệ. Bệnh Alzheimer là một rối loạn não tiến triển không thể đảo ngược, ảnh hưởng đến hơn 6,5 triệu người Mỹ. Người bệnh sa sút trí tuệ thường có những rối loạn về hành vi và tâm lý. Kích động là một trong những khía cạnh chăm sóc dai dẳng, phức tạp, căng

thẳng và tổn kém nhất ở những người bệnh có triệu chứng hành vi và tâm lý của chứng sa sút trí tuệ.

Hiệu quả của Rexulti trong điều trị chứng kích động liên quan đến chứng sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer được xác định qua hai nghiên cứu liều cố định, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần. Trong những nghiên cứu này, người bệnh được yêu cầu chẩn đoán có thể mắc chứng mất trí nhớ Alzheimer; có điểm từ 5 đến 22 trong Bài kiểm tra Trạng thái Tâm thần Tối thiểu, bài kiểm tra phát hiện xem một người có bị suy giảm nhận thức hay không; và thể hiện loại, tần suất và mức độ nghiêm trọng của các hành vi kích động cần dùng thuốc. Những người tham gia thử nghiệm nằm trong độ tuổi từ 51 đến 90.

Trong nghiên cứu đầu tiên, người bệnh nhận được 1 hoặc 2 miligam (mg) Rexulti; trong nghiên cứu thứ hai người bệnh nhận được 2 hoặc 3 mg Rexulti. Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính trong hai nghiên cứu này là sự thay đổi so với ban đầu trong tổng điểm Kiểm kê Kích động Cohen-Mansfield (CMAI) ở tuần thứ 12. CMAI là một công cụ khảo sát sử dụng thông tin đầu vào từ những người chăm sóc để đánh giá tần suất của một số hành vi kích động nhất định ở người bệnh sa sút trí tuệ trên thang điểm từ 1 đến 7. Trong cả hai nghiên cứu, những người bệnh dùng 2 mg hoặc 3 mg Rexulti cho thấy những cải thiện có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng về tổng điểm CMAI so với những người bệnh trong nhóm dùng giả dược ở tuần thứ 12.

Liều khởi đầu khuyến cáo để điều trị chứng kích động liên quan đến chứng mất trí nhớ do bệnh Alzheimer là 0,5 mg uống một lần mỗi ngày vào ngày 1 đến ngày 7. Người bệnh nên tăng liều vào ngày 8 đến ngày 14 lên 1 mg ngày một lần và vào ngày 15 đến ngày 2 mg một lần mỗi ngày. Liều mục tiêu khuyến cáo là 2 mg mỗi ngày một lần. Có thể tăng liều đến liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 3 mg, 1 lần/ngày sau ít nhất 14 ngày, dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp.

Các tác dụng phụ phổ biến nhất ở những người bệnh bị kích động liên quan đến chứng mất trí nhớ do bệnh Alzheimer bao gồm nhức đầu, chóng mặt, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm mũi họng và rối loạn giấc ngủ (cả buồn ngủ và mất ngủ). Rexulti sẽ giữ lại Cảnh báo đóng hộp đối với các loại thuốc thuộc nhóm này rằng người bệnh

cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần có nguy cơ tử vong cao hơn.

FDA đã cấp cho ứng dụng này chỉ định Fast Track. Fast Track là một quy trình được thiết kế để tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển và đẩy nhanh việc xem xét các loại thuốc để điều trị các tình trạng nghiêm trọng và đáp ứng nhu cầu y tế chưa được đáp ứng. Mục đích là để đưa các loại thuốc mới quan trọng đến với người bệnh sớm hơn.

Sự chấp thuận bổ sung của Rexulti đã được cấp cho Công ty TNHH Dược phẩm Otsuka và Lundbeck Inc.

ĐỒNG THUẬN CỦA ACC NĂM 2022 VỀ VAI TRÒ CỦA LIỆU PHÁP NONSTATIN TRONG VIỆC GIẢM LDL-CHOLESTEROL

Nguồn: <https://www.pharmacytimes.com/view/2022-acc-consensus-on-role-of-nonstatin-therapies-for-ldl-cholesterol-lowering>

Hà Bá Tiến

Khoa Dược

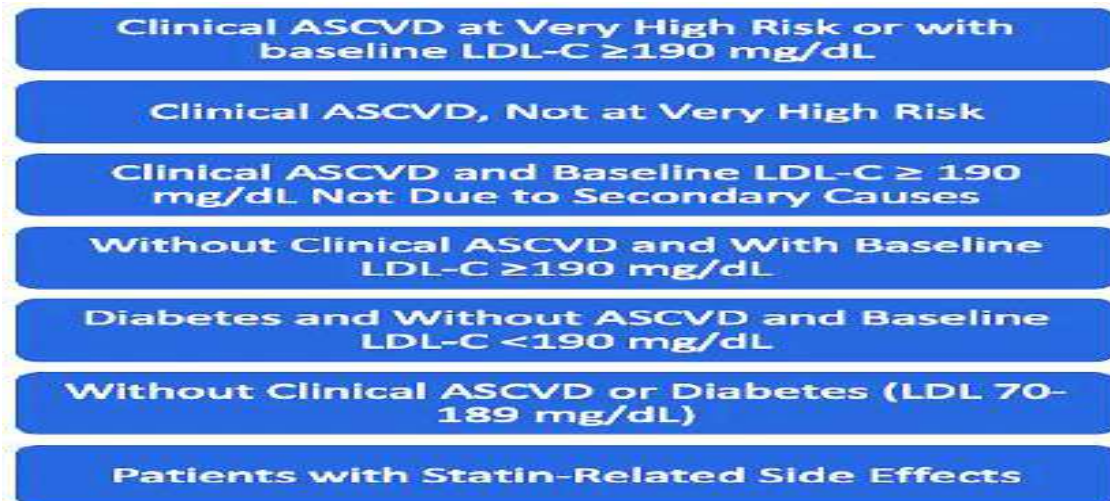
Hướng dẫn quản lý cholesterol trong máu của AHA/ACC/đa hiệp hội năm 2018 đưa ra các khuyến nghị để điều trị bằng statin và không statin phù hợp với cường độ giảm cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) thích hợp.

Mặc dù statin vẫn là nền tảng cho liệu pháp hạ lipid để giảm cholesterol huyết thanh và các biến cố bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ASCVD), nhưng có thể cần thêm các biện pháp can thiệp để giảm thêm LDL-C.



Hình minh họa: Internet

Kể từ khi xuất bản hướng dẫn năm 2018, các liệu pháp bổ sung không chứa statin như axit bempedoic, evinacumab và inclisiran đã được FDA chấp thuận để kiểm soát chứng tăng cholesterol máu. Xem xét những cải tiến mới này, tuyên bố đồng thuận của ACC năm 2022 nhằm cung cấp các khuyến nghị thiết thực để lựa chọn các liệu pháp không dùng statin cho đến khi có thể hoàn thành đánh giá hệ thống chính thức.



Các nhóm người bệnh cần xem xét điều trị bổ sung không dùng statin

Phương pháp điều trị đầu tay hiện tại:

Ezetimibe

Giảm hấp thu cholesterol thông qua ức chế protein NPC1L1, ngăn hấp thu cholesterol ở ruột non.

Định lượng uống một lần mỗi ngày.

Giảm 25% LDL-C kết hợp với statin.

Tác dụng phụ (AE): viêm mũi họng, đau cơ, nhiễm trùng đường hô hấp trên, đau khớp và tiêu chảy.

Các yếu tố để coi ezetimibe là lựa chọn ban đầu của liệu pháp không dùng statin:

Ở những người bệnh cần giảm thêm 25% LDL-C.

Sự kiện ACS gần đây ($<$ 3 tháng).

Dễ uống.

Đối với người bệnh có quan tâm về chi phí.

Kháng thể đơn dòng PCSK9 (mAbs) mAb của con người liên kết với PCSK9, làm tăng số lượng thụ thể LDL có sẵn để loại bỏ LDL-C.

Alirocumab:

Tiêm SQ 2 tuần một lần, chuẩn độ đến liều tối đa.

AEs: viêm mũi họng, phản ứng tại chỗ tiêm, cúm, đau ngực không do tim, viêm mũi họng và đau cơ.

Giảm 45 -58% LDL-C khi kết hợp với statin.

Evolocumab:

Tiêm SQ mỗi 2 tuần hoặc hàng tháng, tùy thuộc vào liều lượng.

AEs: viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, cúm.

Giảm 58 -64% LDL-C.

Các yếu tố để coi PCSK9 mAb là lựa chọn ban đầu của liệu pháp không dùng statin:

Ở những người bệnh cần giảm thêm 25% LDL-C.

Quản lý ít thường xuyên hơn.

Nếu đáp ứng với liệu pháp statin, ezetimibe và/hoặc PCSK9 mAbs được cho là không thỏa đáng.

Axit bempedoic

Phân tử nhỏ ức chế lyase ATP-citrate, dẫn đến điều chỉnh tăng thụ thể LDL và tăng độ thanh thải LDL-C.

FDA đã phê duyệt như một thuốc hỗ trợ cho ASCVD hoặc điều trị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH).

Prodrug liều uống một lần mỗi ngày.

Giảm 17 -18% LDL-C khi kết hợp với statin.

AEs: Nhiễm trùng đường hô hấp trên, co thắt cơ, tăng axit uric máu, đau lưng, đau bụng, viêm phế quản, đau tứ chi, thiếu máu, tăng men gan.

Lựa chọn cho người bệnh có các triệu chứng cơ liên quan đến statin vì nó không được kích hoạt trong các tế bào cơ.

Các yếu tố để coi axit bempedoic là một chất hỗ trợ:

Người bệnh không dung nạp statin.

Dễ uống.

Inclisiran

Axit ribonucleic can thiệp nhỏ làm im lặng quá trình dịch mã của axit ribonucleic truyền tin PCK9, ức chế quá trình dịch mã của protein PCSK9 và điều chỉnh tăng thụ thể LDL.

Quản lý SQ vào ngày 1 và 90, sau đó cứ sau 6 tháng.

Được FDA chấp thuận là thuốc hỗ trợ cho người bệnh mắc bệnh HeFH hoặc ASCVD.

Giảm 48 -52% LDL-C.

Tác dụng không mong muốn: Phản ứng tại chỗ tiêm, đau khớp, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiêu chảy, viêm phế quản, đau tứ chi, khó thở.

Có thể xem xét inclisiran thay cho PCSK9 mAb ở người bệnh:

Tuân thủ kém với mAbs.

Không có khả năng tự tiêm.

Evinacumab

Lipoprotein lipase và lipase nội mô tham gia vào quá trình chuyển hóa lipoprotein, với ANGPTL3 hoạt động như một chất ức chế các enzym này. Evinacumab hoạt động như một kháng thể đơn dòng hoàn toàn của con người để ức chế ANGPTL3.

Hiện tại chỉ được phê duyệt để điều trị chứng tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH) như một liệu pháp hỗ trợ cho các liệu pháp hạ LDL-C khác.

Được dùng dưới dạng truyền IV hàng tháng.

Giảm 49% LDL-C khi kết hợp với các liệu pháp khác.

AEs: viêm mũi họng, bệnh giống cúm, chóng mặt, chảy nước mũi và buồn nôn.

Cần nhắc như một liệu pháp hỗ trợ cho người bệnh HoFH dưới sự hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa lipid.

Các liệu pháp khác

Chất cô lập axit mật (BAS).

Giảm hấp thu cholesterol ở ruột non.

Bao gồm các sản phẩm colesevelam, colestipol, cholestyramine.

Colesevelam

Dùng đường uống một hoặc hai lần mỗi ngày, có dạng viên nén hoặc bột pha hỗn dịch.

Giảm 15% LDL-C khi đơn trị liệu và giảm 26% khi kết hợp.

Colestipol

Uống một hoặc hai lần mỗi ngày.

Giảm 16 -27% LDL-C khi đơn trị liệu.

Cholestyramine

Uống hai lần mỗi ngày.

Giảm 10% LDL-C khi đơn trị liệu.

AEs: Táo bón, khó tiêu và buồn nôn.

Tác dụng hạ đường huyết vừa phải. Có thể mang lại lợi ích ở người bệnh tiểu đường nếu chất béo trung tính < 300 mg/dL.

Không có bằng chứng về việc giảm nguy cơ tim mạch khi BAS được sử dụng cùng với statin.

Có thể xem xét ở người bệnh:

Không có triglycerid máu.

Với bệnh tiểu đường.

Với trường hợp không dung nạp statin.

Lomitapide

Liên kết và ức chế protein vận chuyển chất béo trung tính microsome. Quá trình này ức chế tổng hợp chylomicron và VLDL, làm giảm LDL-C.

Dùng đường uống một lần mỗi ngày, chuẩn độ đến liều tối đa.

Hiện chỉ được chấp thuận để kiểm soát LDL-C ở người bệnh HoFH.

Giảm 40%-50% LDL-C khi phối hợp với các liệu pháp khác.

AEs: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu và đau bụng.

Cảnh báo về sự gia tăng men gan và nguy cơ gan nhiễm mỡ.

Cần nhắc ở người bệnh HoFH không đáp ứng tốt với statin.

LDL-Apheresis

Loại bỏ các lipoprotein có chứa apo B, dẫn đến giảm cấp tính LDL-C.

Được sử dụng ở những người bệnh ASCVD lâm sàng và HoFH hoặc HeFH không đáp ứng đầy đủ với statin.

Giảm 50%-60% LDL-C.

AEs: hạ huyết áp thoáng qua, mệt mỏi; chảy máu; hạ canxi máu, dị ứng heparin do thiếu sắt và hội chứng bradykinin.

Cần nhắc ở những người bệnh ASCVD và HoFH hoặc HeFH không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp statin dưới sự hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa.

Ezetimibe

- Generic
 - 10 mg (per each) \$2.62 - \$11.30
- Zetia
 - 10 mg (per each): \$14.48

PCSK9 mAbs

- Alirocumab
 - 75 mg/mL (per mL): \$270.00
 - 150 mg/mL (per mL): \$286.45
- Evolocumab
 - 140 mg/mL (per mL): \$311.89
 - 420 mg/3.5 mL (per mL): \$193.07

Bempedoic Acid

- 180 mg (per each): \$15.38

Indisiran

- 284 mg/1.5 mL (per mL): \$2600.00

Evinacumab

- 345 mg/2.3 mL (per mL): \$5850.00
- 1200 mg/8 mL (per mL): \$5850.00

Bile Acid Sequestrants

- cholestyramine
 - 4 g (per each): \$0.92-\$7.11
- Colestipol
 - 5 g (per each): \$2.35-\$8.42
- Colesevelam
 - 3.75 g (per each): \$22.45-\$29.44
 - 625 mg (per each): \$1.10-\$4.91

Lomitapide

- 5 mg (per each): \$2052.74
- 10 mg (per each): \$2052.74
- 20 mg (per each): \$2052.74
- 30 mg (per each): \$2052.74

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH MẠN

1. Các thuốc phòng ngừa biến cố tim mạch ở người bệnh Hội chứng mạch vành mạn (HCMVM)

a. Thuốc kháng kết tập tiểu cầu

Aspirin vẫn là nền tảng trong điều trị phòng ngừa biến cố huyết khối động mạch. Thuốc hoạt động thông qua ức chế không hồi phục cyclooxygenase (COX-1).

- Aspirin 75 - 100 mg/24h được chỉ định: những người bệnh tiền sử nhồi máu cơ tim (NMCT) hoặc tái thông động mạch vành (ĐMV); hoặc nên chỉ định ở người bệnh không có tiền sử NMCT hoặc tái thông ĐMV nhưng có bằng chứng hình ảnh rõ ràng của bệnh ĐMV.

- Clopidogrel 75 mg/24h ở người bệnh HCMVM trong tình huống nói trên để thay cho aspirin, có thể cân nhắc lựa chọn clopidogrel thay vì dùng aspirin ngay từ đầu.

- Kháng huyết khối kép: dùng aspirin kết hợp với thuốc chống huyết khối thứ 2 (kháng kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông đường uống khác) hoặc clopidogrel kết hợp thuốc chống đông đường uống trong phòng ngừa thứ phát nên cân nhắc ở người bệnh nguy cơ tắc mạch cao và nguy cơ chảy máu cao.

Bảng 5. Lựa chọn thuốc trong điều trị chống huyết khối kép khi kết hợp với aspirin 75-100 mg/ngày ở người bệnh có nguy cơ tắc mạch cao^a hoặc trung bình^b, và không có nguy cơ chảy máu cao^c

Thuốc	Liều dùng	Chỉ định	Thận trọng
Clopidogrel	75 mg x 1 lần/ngày	Sau NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng.	
Prasugrel	10 mg x 1 lần/ngày hoặc 5 mg x 1 lần/ngày nếu < 60 kg hoặc > 75 tuổi	Sau can thiệp do NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng.	NB trên 75 tuổi
Rivaroxaban	2,5 mg x 2 lần/ngày ^d	Sau NMCT > 1 năm hoặc bệnh nhiều thân mạch vành.	MLCT 15 – 20 mL/ph/1,73 m ³
Ticagrelor	60 mg x 2 lần/ngày	NB sau NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng	

Chú thích: NMCT: Nhồi máu cơ tim, MLCT: Mức lọc cầu thận

^a Nguy cơ tắc mạch cao được định nghĩa khi có tổn thương động mạch vành lan tỏa nhiều nhánh với ít nhất một trong các tình trạng sau: đái tháo đường cần dùng thuốc; NMCT tái phát; bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận 15-59 mL/phút/1,73 m².

^b Nguy cơ tắc mạch trung bình khi có ít nhất một trong các tình trạng sau: tổn thương động mạch vành lan tỏa nhiều nhánh, đái tháo đường cần dùng thuốc, NMCT tái phát, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận 15-59 mL/phút/1,73 m².

^c Nguy cơ chảy máu cao được định nghĩa khi có tiền sử xuất huyết nội sọ hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ, tiền sử bệnh lý nội sọ khác, xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc thiếu máu do có thể mất máu đường tiêu hóa, bệnh lý đường tiêu hóa khác liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu, suy gan, chảy máu tạng hoặc rối loạn đông máu, tuổi già hoặc sức yếu, hoặc suy thận cần lọc máu hoặc với mức lọc cầu thận < 15 mL/phút/1,73 m².

^d Ở nhóm người bệnh có nguy cơ tắc mạch cao, rivaroxaban liều thấp (2,5 mg x 2 lần/ngày) kết hợp với aspirin có thể giúp giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở người bệnh HCMVM (sau NMCT > 1 năm hoặc bệnh nhiều thân mạch vành) hoặc bệnh động mạch ngoại biên mạn tính. Dipyridamole KHÔNG khuyến cáo ở người bệnh HCMVM

b. Thuốc điều trị hạ lipid máu

Statin được chỉ định cho tất cả người bệnh HCMVM với mục tiêu giảm LDL-C $\geq 50\%$ so với mức nền (khi người bệnh chưa được điều trị bằng bất kỳ thuốc hạ lipid máu nào) và đích LDL-C < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL).

Nếu mục tiêu không đạt được với liều tối đa dung nạp được của statin, khuyến cáo phối hợp thêm ezetimibe hoặc phối hợp thêm với thuốc ức chế thụ thể PCSK9.

c. Thuốc ức chế hệ Renin - Angiotensin - Aldosterone

Thuốc ức chế men chuyển nên được sử dụng ở tất cả người bệnh HCMVM có tăng huyết áp, đái tháo đường, phân suất tống máu thất trái (EF) $\leq 40\%$, bệnh thận mạn, trừ khi có chống chỉ định.

Thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC) nên cân nhắc ở người bệnh HCMVM có nguy cơ rất cao biến cố tim mạch.

Thuốc ức chế thụ thể (ƯCTT) được khuyến cáo ở người bệnh HCMVM khi không dung nạp với ƯCMC.

d. Các thuốc khác

Nếu người bệnh HCMVM có kèm theo rung nhĩ: Có chỉ định dùng kéo dài thuốc chống đông đường uống (DOAC) hoặc chống đông kháng vitamin K (VKA) duy trì PT > 70%) nếu CHA2DS2-VASc ≥ 3 điểm ở nữ, ≥ 2 điểm ở nam.

Nếu người bệnh có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao, thuốc ức chế bơm proton được khuyến cáo sử dụng đồng thời với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu hoặc chống đông.

e. Những điều trị KHÔNG được khuyến cáo do không có lợi ích làm giảm nguy cơ tử vong và nhồi máu cơ tim:

Liệu pháp hormone bằng estrogen.

Vitamin C, vitamin E, beta-carotene.

Điều trị tăng homocystein với folate hoặc vitamin B6, B12.

Liệu pháp chống oxy hóa.

Điều trị với coenzyme Q10, Selenium hoặc Crom...

2. Thuốc điều trị triệu chứng đau thắt ngực

2.1. Các nhóm thuốc điều trị

a. Nhóm nitrat

- Giảm hệ động mạch vành và hệ tĩnh mạch, giảm triệu chứng đau thắt ngực dựa trên cơ chế giải phóng nitric oxide (NO) và giảm tiền gánh.

- Các nitrat tác dụng ngắn: Nitroglycerin xịt/ngậm dưới lưỡi (liều 0,3 - 0,6 mg mỗi 5 phút, cho đến tối đa 1,2 mg trong 15 phút), tác dụng tức thời dùng trong cơn đau ngực cấp hoặc dự phòng đau thắt ngực sau các hoạt động gắng sức, cảm xúc mạnh hay thời tiết lạnh...

- Các nitrat tác dụng dài: Thuốc sẽ mất hiệu quả nếu sử dụng thường xuyên trong thời gian dài mà không có khoảng nghỉ hoặc giảm liều nitrat trong khoảng 10 đến 14 giờ.

- Lưu ý không được dùng cùng các thuốc ức chế PDE-2 (ví dụ: Sildenafil).

b. Thuốc chẹn beta giao cảm

- Cơ chế của thuốc giảm triệu chứng đau ngực và thiếu máu cơ tim khi gắng sức thông qua:

Giảm tiêu thụ oxy cơ tim do giảm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim và giảm hậu gánh.

Giảm tái cấu trúc cơ tim do giảm sức căng thành thất trái.

Kéo dài thời kỳ tâm trương, tăng tưới máu động mạch vành, làm tăng cung cấp oxy cơ tim.

Lợi ích của việc điều trị chẹn beta giao cảm lâu dài đã được chứng minh trên người bệnh HCMVM do giảm gánh nặng thiếu máu cục bộ, cải thiện sống còn ở người bệnh có giảm chức năng thất trái hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim.

Chẹn beta giao cảm nên được dùng ở tất cả người bệnh có giảm chức năng tâm thu thất trái ($EF \leq 40\%$) hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim, trừ khi có chống chỉ định. Các thuốc đã được chứng minh làm giảm nguy cơ tử vong: Metoprolol succinate, carvedilol, bisoprolol.

Với việc giảm triệu chứng, thuốc chẹn beta giao cảm nên là lựa chọn tiêu chuẩn cho nhiều đối tượng người bệnh HCMVM, nhưng cần hết sức lưu ý các chống chỉ định và cần theo dõi khi sử dụng lâu dài.

Chú ý các chống chỉ định của thuốc: hen phế quản, co thắt phế quản, nhịp tim chậm, co thắt động mạch vành.

c. Chẹn kênh canxi

Gồm 2 nhóm dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine) và nondihydropyridine (diltiazem và verapamil).

Cả hai nhóm đều có vai trò trong cải thiện cung cấp oxy cơ tim do giảm sức cản mạch vành, tăng dòng chảy động mạch hệ thống. Làm giảm nhu cầu oxy cơ tim bằng

cách giảm co bóp cơ tim, giảm sức cản mạch hệ thống và giảm huyết áp. Tuy nhiên, các thuốc chẹn kênh canxi chưa được chứng minh làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và mắc bệnh trên người bệnh HCMVM.

Do vậy thuốc được chỉ định điều trị triệu chứng ở người bệnh không có suy tim đi kèm, nhịp tim nhanh thì nên sử dụng nhóm nondihydropyridine, nhịp tim bình thường hoặc chậm thì nên dùng nhóm dihydropyridine.

d. Ivabradine

Ivabradine ức chế có chọn lọc và đặc hiệu đối với các kênh phụ thuộc nucleotide vòng hoạt hóa quá phân cực trong nút xoang của mô tim, dẫn đến gián đoạn dòng ion I_f , kéo dài quá trình khử cực tâm trương, làm chậm quá trình dẫn truyền trong nút xoang quả tim, từ đó làm giảm tần số tim và kiểm soát triệu chứng đau thắt ngực. Phối hợp sớm Ivabradine với thuốc chẹn beta giao cảm đã được chứng minh giúp cải thiện triệu chứng thiếu máu cơ tim hơn so với việc tăng liều chẹn beta giao cảm. Thuốc có thể sử dụng kết hợp cùng hoặc thay thế thuốc chẹn beta giao cảm khi không dung nạp với thuốc chẹn beta.

e. Trimetazidine

Thuốc ức chế quá trình beta oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế các enzym 3-ketoacyl-CoA thiolase chuỗi dài ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình oxy hóa glucose cần tiêu thụ oxy ít hơn so với quá trình beta oxy hóa. Việc thúc đẩy oxy hóa glucose sẽ giúp tối ưu các quá trình năng lượng tế bào, do đó duy trì được chuyển hóa năng lượng thích hợp trong thời gian thiếu máu. Ở những người bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, trimetazidine hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphat cao nội bào trong tế bào cơ tim. Trimetazidine có tác dụng chống thiếu máu cơ tim cục bộ nhưng không ảnh hưởng đến huyết động.

f. Nicorandil

Là một dẫn xuất nitrat của nicotinamide được sử dụng để phòng ngừa và điều trị đau thắt ngực lâu dài, có thể kết hợp với thuốc chẹn beta giao cảm.

g. Ranolazine

Thuốc ức chế dòng natri chậm tế bào cơ tim (INa), từ đó tái cân bằng điện giải tế bào cơ tim một yếu tố duy trì hoạt động cơ tim đã không được cân bằng khi có thiếu máu cục bộ. Do vậy, thuốc làm giảm triệu chứng đau thắt ngực. Chú ý, không dùng thuốc ở những người bệnh có hội chứng QT kéo dài.

Có thể chia các nhóm thuốc điều trị đau thắt ngực theo ảnh hưởng huyết động hay không như sau:

Các thuốc có ảnh hưởng đến huyết động: Chẹn beta giao cảm; chẹn kênh calci; nitrates; nicorandil.

Các thuốc ảnh hưởng nhịp tim: Chẹn beta giao cảm; chẹn kênh calci; ức chế kênh If (ivabradine).

Các thuốc tác động lên chuyển hóa tế bào cơ tim không ảnh hưởng đến huyết động, nhịp tim: trimetazidine; ranolazine.

2.2. Chiến lược tiếp cận điều trị thuốc chống đau thắt ngực trong HCMVM

Chiến lược tiếp cận điều trị thuốc chống đau thắt ngực trong HCMVM nên được xem xét cá thể hóa và tùy thuộc đặc điểm cá thể người bệnh và các bệnh đồng mắc.

Hiện nay, việc điều trị có thể bắt đầu bằng sử dụng một thuốc hoặc kết hợp hơn một thuốc ngay từ đầu. Việc lựa chọn thuốc kết hợp tùy thuộc mức độ đau ngực và tình trạng người bệnh. Ưu tiên lựa chọn phối hợp một thuốc có tác động huyết động/nhịp tim với một thuốc tác động lên chuyển hóa tế bào cơ tim.

Để điều trị cắt cơn đau thắt ngực nhanh: Nitroglycerin dạng ngậm hoặc xịt dưới lưỡi được chỉ định sử dụng.

Trong điều kiện tiêu chuẩn, với người bệnh không có các bệnh lý đặc biệt đi kèm hoặc không có chống chỉ định, các thuốc như chẹn beta giao cảm và/hoặc chẹn kênh calci nên được ưu tiên lựa chọn.

Khi người bệnh có những tình trạng đặc biệt hoặc các bệnh đi kèm, cần lựa chọn thuốc phù hợp nhất. Hình 8 là gợi ý lựa chọn thuốc và phối hợp thuốc theo các tình huống lâm sàng thường gặp ở người bệnh HCMVM.

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN	Tần số tim ≥ 80 lần/phút	Rung nhĩ	Suy tim	Rối loạn chức năng thất trái	Huyết áp thấp	Tăng huyết áp	Nhịp chậm < 50 lần/phút
Ưu tiên chỉ định	BB – VER – DILT – IVAB	BB – VER – DILT	BB – IVAB	BB		BB – DHP – VER – DILT – NITR – NIC	
Có thể chỉ định					TRIM – RAN – IVAB		DHP – NIC – NITR – TRIM – RAN
Có thể phối hợp	TRIM – RAN	TRIM – RAN	TRIM – NITR – RAN	TRIM – IVAB – RAN – NITR		TRIM – RAN – IVAB	
CCĐ/Thận trọng	DHP – NITR – NIC	DHP – NITR – NIC – IVAB	DHP – VER – DILT – NIC	DHP – VER – DILT – NIC	BB – VER – DILT – DHP – NITR – NIC		BB – VER – DILT – IVAB

BB – Chẹn beta; DHP – chẹn kênh Canxi nhóm dihydropyridine; DILT – diltiazem; IVAB – ivabradine; NIC – nicorandil; NITR – nitrates; Non Sel-BB – chẹn beta không chọn lọc; RAN – ranolazine; Sel-BB – chẹn beta chọn lọc β1; TRIM – trimetazidine; VER – verapamil.

Chú thích



Ưu tiên chỉ định



Có thể chỉ định



Có thể phối hợp



Chống chỉ định/Thận trọng

BỆNH ĐỒNG MẮC	Đái tháo đường	Đau thắt ngực vi mạch	Cơ thất mạch vành	Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất	Bệnh động mạch ngoại biên	COPD	Bệnh thận mạn
Ưu tiên chỉ định		TRIM - RAN	DHP - VER - DILT - NITR - NIC				
Có thể chỉ định	RAN - VER - IVAB - TRIM - DILT - NITR	BB - VER - DILT - NITR - NIC - IVAB		DHP - NITR - IVAB	TRIM - RAN - IVAB - VER - DILT	IVAB - VER - DILT - RAN - TRIM - NITR - NIC - Sel-BB	BB - VER - DILT - NITR - NIC - IVAB
Có thể phối hợp			IVAB - RAN - TRIM				
CCĐ/Thận trọng	BB		BB	BB - VER - DILT	BB - DHP - NITR	Non Sel-BB	TRIM - RAN

BB - Chẹn beta; DHP - chẹn kênh Canxi nhóm dihydropyridine; DILT - diltiazem; IVAB - ivabradine; NIC - nicorandil; NITR - nitrates; Non Sel-BB - chẹn beta không chọn lọc; RAN - ranolazine; Sel-BB - chẹn beta chọn lọc β1; TRIM - trimetazidine; VER - verapamil.

Chú thích

	Ưu tiên chỉ định		Có thể chỉ định		Có thể phối hợp		Chống chỉ định/ Thận trọng
--	------------------	--	-----------------	--	-----------------	--	----------------------------

Hình 8. Chiến lược điều trị lâu dài chống thiếu máu cục bộ ở người bệnh hội chứng động mạch vành mạn tùy theo đặc điểm người bệnh và các bệnh đồng mắc

Nguồn: Quyết định số 2248/QĐ-BYT ngày 19 tháng 5 năm 2023 của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Hội chứng mạch vành mạn".

INPEPHA ĐƯỢC FDA PHÊ DUYỆT CHO NGƯỜI BỆNH SUY TIM

Tô Thị Nga

Đơn vị NCKH & HTQT

Suy tim là một trong những bệnh lý tim mạch thường gặp và nguy hiểm hiện nay. Điều trị suy tim bao gồm dùng thuốc, dinh dưỡng và tập luyện... Suy tim là nguyên nhân hàng đầu khiến những người từ 65 tuổi trở lên phải nhập viện, số lượng ca nhập viện khoảng 1,3 triệu ca mỗi năm. Người bệnh suy tim sau điều trị trong 30 ngày đầu tiên xuất viện vẫn tiềm ẩn các nguy cơ, với 7% tử vong và 25% phải nhập viện lại trong vòng một tháng. Ở Mỹ có khoảng 6,7 triệu người bị suy tim, với tỷ lệ hiện mắc dự kiến sẽ tăng lên 8 triệu vào năm 2030.

Theo đó, thuốc inpefa (sotagliflozin) được FDA (Food & Drug Administration Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt, để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim ở người lớn bị suy tim mắc đái tháo đường type 2, bệnh thận mãn tính và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Thuốc được dùng uống mỗi ngày một lần.

Một tuyên bố đồng thuận của chuyên gia ACC vào tháng 4 năm 2023 đã nêu bật lợi ích của thuốc ức chế SGLT như một phần của liệu pháp y tế theo hướng dẫn, ở người bệnh suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF). Thuốc ức chế SGLT2 nên được bắt đầu ở tất cả những người mắc HFpEF ổn định trong thời gian nhập viện và không có chống chỉ định.

Với sự chấp thuận của FDA này, inpefa hiện là một lựa chọn có giá trị để các bác sĩ cân nhắc khi điều trị cho người bệnh khi xuất viện.

Cơ chế tác dụng của thuốc

Sotagliflozin là chất ức chế SGLT-2 (Sodium-Glucose co-Transporter-2 - một chất đồng vận chuyên natri-glucose nằm trên đỉnh của màng ống lượn gần của đơn vị thận) và SGLT-1. Ức chế SGLT-2 làm giảm tái hấp thu glucose và natri ở thận, điều này có thể ảnh hưởng đến một số chức năng sinh lý như giảm cả tiền gánh và hậu gánh của tim và điều hòa giảm hoạt động giao cảm. Ức chế SGLT-1 làm giảm hấp thu glucose và natri ở ruột, là thành phần khả năng góp phần gây tiêu chảy. Nhóm thuốc

ức chế SGLT được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association - AHA), Đại học Tim mạch Hoa Kỳ (American College of Cardiology/ ACC) và Hiệp hội Suy tim Hoa Kỳ (Heart Failure Society of America - HFSA) khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay cho bệnh suy tim.



Hình minh họa: Internet

Dược động học:

- **Hấp thu:** Sotagliflozin có khả năng hấp thu vào cơ thể khoảng 25% khi dùng liều 400 mg. Sự tái hấp thu và chuyển hóa của thuốc thông qua gan đóng góp khoảng 50% hiệu quả của nó. Thời gian để đạt đến nồng độ plazma cực đại dao động từ 1,25 đến 4 giờ, tùy thuộc vào liều dùng.

- **Phân bố:** Sotagliflozin và sotagliflozin 3-O-glucuronide có khả năng kết hợp với protein huyết tương cao (> 93%), không bị ảnh hưởng bởi nồng độ hay chức năng thận hoặc gan. Tỷ lệ trung bình giữa huyết tương và huyết tạo thành cho sotagliflozin và sotagliflozin 3-O-glucuronide, cũng như tỷ lệ giữa nồng độ sotagliflozin trong máu toàn bộ và huyết tương, cũng đã được xác định. Thể tích phân bố biểu hiện trung bình của sotagliflozin sau khi uống một liều duy nhất 400 mg đã được tính toán là 9000 L.

- **Thải trừ:** Sotagliflozin chủ yếu được chuyển hóa thành sotagliflozin 3-O-glucuronide, và sự chuyển hóa này không phụ thuộc vào nồng độ của sotagliflozin và sotagliflozin 3-O-glucuronide, cũng như không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận hoặc gan. Sotagliflozin được loại trừ chủ yếu qua thận, và sotagliflozin 3-O-glucuronide là chất chuyển hóa chủ yếu được phát hiện trong nước tiểu. Sotagliflozin cũng trải qua tuần hoàn ruột gan. Thời gian bán rã trung bình và thời gian bán rã hiệu quả của sotagliflozin và sotagliflozin 3-O-glucuronide đã được xác định sau khi uống liều 400 mg. Các thông số này cung cấp thông tin về cách sotagliflozin được xử lý trong cơ thể và có thể ảnh hưởng đến liều dùng và thời gian sử dụng của thuốc.

Chỉ định: Thuốc Inpefa được chỉ định để giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch, nhập viện do suy tim và thăm khám khẩn cấp do suy tim ở người trưởng thành trong các trường hợp:

- Suy tim;
- Bệnh tiểu đường type 2, bệnh thận mãn tính và các bệnh khác có yếu tố nguy cơ tim mạch.

Liều dùng:

Liều khuyến nghị ban đầu của Inpefa là 200 mg uống một lần mỗi ngày qua đường miệng, không quá 1 giờ trước bữa ăn đầu tiên trong ngày. Tăng liều sau ít nhất 2 tuần lên 400 mg uống một lần mỗi ngày nếu dung nạp tốt. Giảm liều xuống 200 mg nếu cần thiết. Nuốt viên nguyên, không cắt, nghiền hoặc nghiền viên. Đối với những người bệnh mắc suy tim mất bù, nên bắt đầu sử dụng thuốc khi huyết áp của người bệnh đã ổn định. Hạn chế sử dụng Inpefa ít nhất trong 3 ngày trước khi tiến hành phẫu thuật lớn hoặc thực hiện nhịn ăn kéo dài. Đánh giá chức năng thận, tình trạng thể tích và nếu cần điều chỉnh tình trạng suy giảm thể tích trước khi bắt đầu dùng inpefa. Liều dùng inpefa cho người bệnh suy tim mất bù có thể bắt đầu khi người bệnh ổn định về mặt huyết động, kể cả khi nhập viện hoặc ngay sau khi xuất viện.

Tác dụng không mong muốn: Thuốc Inpefa có những tác dụng phụ phổ biến (tỷ lệ $\geq 5\%$) như nhiễm trùng đường tiết niệu, giảm thể tích tuần hoàn, tiêu chảy và hạ đường huyết. Ngoài ra cũng có tác dụng phụ nghiêm trọng khác như:

- *Nhiễm toan ceton:* Inpefa làm tăng nguy cơ nhiễm toan ceton ở người bệnh đái tháo đường type 1 (T1DM). Bệnh tiểu đường type 2 Mellitus (T2DM) và rối loạn tuyến tụy cũng là những yếu tố nguy cơ. Nguy cơ nhiễm toan ceto có thể lớn hơn với liều cao hơn.

- *Hoại thư Fournier (viêm hoại tử đáy chậu):* Đã có báo cáo về tình trạng người bệnh sử dụng thuốc ức chế SGLT2 gặp phải trường hợp này. Nếu đang nghi ngờ người bệnh có biểu hiện đau, sốt, khó chịu, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu khi dùng Inpefa. Ngừng Inpefa và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu, triệu chứng của người bệnh và cung cấp liệu pháp thay thế thích hợp cho bệnh suy tim.

- *Nhiễm nấm âm đạo:* Inpefa làm tăng nguy cơ nhiễm nấm sinh dục. Theo dõi và điều trị khi thích hợp.

Gọi cho bác sĩ ngay nếu bạn gặp phải những trường hợp:

- + Phản ứng dị ứng;

- + Khô da, miệng hoặc cảm thấy khát nước;
- + Đau đầu, chóng mặt;
- + Thở gấp, thở nhanh;
- + Sốt;
- + Buồn nôn;
- + Dấu hiệu nhiễm trùng;
- + Đi tiểu thường xuyên, tiểu buốt, tiểu rát.

***Chống chỉ định:** Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc

- *Người bệnh suy gan:* Inpefa không được khuyến cáo ở người bệnh suy gan trung bình hoặc nặng.

- *Phụ nữ mang thai và cho con bú:* Inpefa không được khuyến cáo trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ, cũng như khi cho con bú.

- *Người cao tuổi:* Không có sự khác biệt khi sử dụng liều lượng thuốc Inpefa theo độ tuổi. Tuy nhiên, người cao tuổi có thể tăng nguy cơ mắc các phản ứng bất lợi do giảm thể tích tuần hoàn, bao gồm hạ huyết áp.

- *Người bệnh suy thận:* Có sự gia tăng các tác dụng phụ liên quan đến thể tích (ví dụ: hạ huyết áp, chóng mặt) ở những người bệnh có eGFR < 30 mL/phút/1,73m². Đánh giá tình trạng thể tích trước khi bắt đầu và theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng hạ huyết áp trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. <https://www.globenewswire.com/newsrelease/2023/05/26/2677371/0/en/Lexicon-Announces-FDA-Approval-of-INPEFA-sotagliflozin-for-Treatment-of-Heart-Failure.html>
2. <https://www.hcplive.com/view/fda-approves-sotagliflozin-for-treatment-of-heart-failure>
3. <https://www.lexpharma.com/inpefa-US-PI.pdf>

ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU DƯỚI DO E. COLI SINH ESBL

Nguồn: <https://www.pharmacytimes.com/view/treatment-of-esbl-producing-e-coli-lower-urinary-tract-infection>

Trần Trung Tâm

Khoa Dược

Người bệnh A là một phụ nữ 43 tuổi có tiền sử đái tháo đường type 2, nhập viện vì tăng đường huyết kèm theo chứng khó tiểu và tăng số lần đi tiểu. Theo kinh nghiệm, cô ấy bắt đầu dùng sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) để điều trị viêm bàng quang. Escherichia coli sinh ra b-lactamase phổ rộng (ESBL) phát triển từ cấy nước tiểu, kháng cả SMX-TMP và ciprofloxacin. Người bệnh chuẩn bị xuất viện và dược sĩ lâm sàng được tư vấn về các lựa chọn điều trị.

Trả lời:

Sự gia tăng E. coli sinh ESBL (ESBL-EC) trong số các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu khởi phát ở cộng đồng (UTI) là một mối quan tâm quan trọng đối với sức khỏe cộng đồng vì những sinh vật này kháng nhiều loại thuốc chống vi trùng. Enzyme ESBL có khả năng thủy phân hầu hết các kháng sinh beta-lactam, bao gồm cả cephalosporin thế hệ thứ ba. Ngoài ra, ESBL-EC cũng có thể đồng kháng với SMX/TMP, fluoroquinolones và aminoglycoside.

Carbapenem thường được coi là thuốc được lựa chọn để điều trị nhiễm ESBL-EC. Với thời gian bán thải là 4 giờ, ertapenem có thể là một lựa chọn tốt do thuốc này chỉ được dùng một lần mỗi ngày, không giống như các carbapenem khác. Ertapenem cũng có thể được tiêm bắp thay vì tiêm tĩnh mạch, điều này cho phép sử dụng ở người bệnh không sử dụng đường tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, carbapenem là thuốc đắt tiền và có phổ tác dụng rất rộng. Để điều trị viêm bàng quang do ESBL-EC, cũng nên cân nhắc sử dụng các chất kháng khuẩn hẹp hơn.

Một số chủng ESBL-EC sẽ có tính nhạy cảm in vitro với piperacillin/tazobactam; tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh này vẫn còn gây tranh cãi. Các nghiên cứu

đang mâu thuẫn về hiệu quả lâm sàng trong điều trị nhiễm ESBL-EC, đặc biệt là trong các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng hơn như nhiễm khuẩn huyết. Nếu piperacillin/tazobactam được sử dụng để điều trị nhiễm ESBL-EC, hầu hết các chuyên gia sẽ khuyến cáo dùng liều cao hơn 4,5 gam mỗi 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường.

Có những lựa chọn hạn chế bằng đường uống để điều trị viêm bàng quang ESBL-EC. Fosfomycin là một chất kháng sinh đường uống có hoạt tính rộng rãi chống lại mầm bệnh đa kháng thuốc bao gồm cả ESBL-EC. Fosfomycin đạt được nồng độ rất cao trong nước tiểu và do đó là một tác nhân tuyệt vời cho bệnh viêm bàng quang, nhưng không nên dùng cho bệnh viêm bể thận hoặc người bệnh bị nhiễm khuẩn huyết do nồng độ trong máu không đủ. Mặc dù fosfomycin hiện chỉ được FDA chấp thuận để điều trị viêm bàng quang không biến chứng ở phụ nữ với liều 3 gam một lần, nhưng một số nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả lâm sàng trong điều trị viêm bàng quang do ESBL-EC khi tăng liều lên 3 gam mỗi 48 đến 72 giờ cho 3 liều. Một trong những vấn đề chính khi sử dụng fosfomycin là thử nghiệm độ nhạy cảm có thể không sẵn có ở nhiều cơ sở.

Một chất điều trị đường uống khác có thể được xem xét để điều trị viêm bàng quang ESBL-EC là nitrofurantoin. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng là 69% ở người bệnh viêm bàng quang ESBL-EC, trong đó tất cả các chủng phân lập cũng kháng SMX/TMP và ciprofloxacin. Nitrofurantoin chỉ nên được sử dụng cho UTI nhẹ hơn và tránh dùng cho người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 60 mL/phút vì chức năng thận giảm dẫn đến giảm hoạt tính của thuốc trong nước tiểu. Trong trường hợp KS, khi kế hoạch xuất viện đã bắt đầu, liệu pháp thiết thực nhất sẽ là lựa chọn một chất chống vi trùng đường uống, trong trường hợp này sẽ là nitrofurantoin hoặc fosfomycin. Người bệnh nên được theo dõi để đảm bảo các dấu hiệu lâm sàng của viêm bàng quang đã được giải quyết.

NGƯỜI BỆNH ĐANG ĐIỀU TRỊ TRĩ BẰNG TRANSAMIN 500 (TRANEXAMIC ACID) ĐỂ CẦM MÁU VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH MẠCH VÀNH BẰNG CLOPIDOGREL 75 MG, 2 THUỐC NÀY CÓ THỂ DÙNG CHUNG ĐƯỢC KHÔNG?

Nguồn: <https://www.nhipcauduoclamsang.com/hoi-dap-thuc-hanh-lam-sang-phan-3/>.

Dựa vào cơ chế tác dụng của 2 thuốc:

Cơ chế tác dụng của Clopidogrel: Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn vào vị trí P2Y₁₂ của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen – tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu, nên ức chế hình thành cục máu đông “trắng”.

Cơ chế và tác dụng của acid tranexamic: Cơ chế tác dụng chủ yếu của acid tranexamic là ngăn cản plasminogen và plasmin gắn vào fibrin, do đó ngăn ngừa sự hòa tan của nút cầm máu; ức chế trực tiếp của plasmin chỉ xảy ra ở mức độ thấp. Thuốc ức chế sự giáng hóa tự nhiên của fibrin, làm ổn định cục máu đông, nên có tác dụng ổn định. Dựa vào cơ chế tác dụng của 2 thuốc ở 2 giai đoạn khác nhau của quá trình hình thành cục máu đông và cầm máu. Clopidogrel ức chế hình thành cục máu đông “trắng”, còn acid tranexamid lại giúp ổn định cục máu đông “đỏ”.

Tra dữ liệu y văn về thuốc kháng tiểu cầu và acid tranexamic

Tra tương tác giữa 2 thuốc trong cơ sở dữ liệu Uptodate và [drugs.com/druginteractionchecker](https://www.drugs.com/druginteractionchecker) thì **không** phát hiện có tương tác giữa 2 hoạt chất.

Ảnh hưởng của acid tranexamic lên clopidogrel và bệnh tim mạch: Dù acid tranexamic có lẽ không có tác dụng trực tiếp lên sự suy giảm chức năng tiểu cầu gây ra bởi thuốc kháng tiểu cầu, tuy nhiên *acid tranexamic* trong nhiều nghiên cứu cho thấy *làm giảm đáng kể nguy cơ mất máu, chảy máu lớn, tái phẫu thuật, truyền máu ở người bệnh phẫu thuật tim có dùng thuốc kháng tiểu cầu như aspirin, clopidogrel trước đó*. Trong các thử nghiệm lớn về phẫu thuật chấn thương hoặc trong phẫu thuật tim (đối với người bệnh điều trị aspirin), *acid tranexamic không liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối*. Một nghiên cứu đã áp dụng *acid tranexamic tại chỗ* trong phẫu thuật nhau khoa để kiểm soát xuất huyết

sau phẫu thuật ở người bệnh đang dùng liệu pháp chống đông và cho thấy hiệu quả. Như vậy ảnh hưởng của acid tranexamic lên clopidogrel có vẻ là có lợi (giúp giảm nguy cơ chảy máu) và không gây hại (không làm tăng nguy cơ huyết khối).

Ảnh hưởng của clopidogrel lên nguy cơ chảy máu ở người bệnh trĩ: một nghiên cứu thuần tập trên 80 người bệnh, cho thấy clopidogrel không làm tăng nguy cơ biến chứng chảy máu sau thắt túi trĩ. Nghiên cứu này ủng hộ việc duy trì clopidogrel sau phẫu thuật ở người bệnh có nguy cơ huyết khối cao hơn nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy một số dưới nhóm người bệnh có nguy cơ chảy máu cao hơn sau thắt búi trĩ khi đang dùng thuốc chống đông, và khuyên tạm dừng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu quanh thời gian tiến hành thắt búi trĩ 5-10 ngày.

Kết luận:

Chưa có sự ghi nhận về sự tương tác giữa 2 thuốc trên trong các dữ liệu tra cứu tương tác thuốc.

Một số nghiên cứu cho thấy acid tranexamic làm giảm nguy cơ chảy máu và không làm tăng nguy cơ huyết khối ở người bệnh phẫu thuật tim có dùng thuốc kháng tiểu cầu; và clopidogrel có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở người bệnh sau thắt búi trĩ.

Việc cân nhắc có nên dùng đồng thời hai thuốc hay không cần dựa trên nguy cơ - lợi ích của từng bệnh cảnh trĩ, mạch vành của người bệnh, đặc biệt là lợi ích - nguy cơ của clopidogrel trên người bệnh.

QUAN ĐIỂM LÂM SÀNG TRONG RỐI LOẠN CƯƠNG DƯƠNG

Nguồn: https://www.pharmacytimes.com/view/supp_2004-07_1289

Trần Trung Tâm

Khoa Dược

Trường hợp 1:

RT là một người đàn ông 56 tuổi đến gặp bác sĩ gia đình để được theo dõi kiểm soát tăng huyết áp. Trong lịch sử của mình, anh ấy báo cáo tình trạng rối loạn cương dương (ED) đáng kể đã tiến triển trong 8 tháng qua. Điều này đã gây đau khổ cho anh ấy và vợ anh ấy và đã gây ra xung đột hôn nhân nghiêm trọng. Ông đã điều trị tăng huyết áp được 4 đến 5 năm và hiện đang dùng kết hợp hydrochlorothiazide và atenolol với tác dụng kiểm soát huyết áp tốt. Tiền sử của anh ấy bao gồm bệnh béo phì và lối sống ít vận động. Huyết áp được kiểm soát vừa phải (146/92 mmHg). Với chiều cao 69 inch, anh ấy nặng 248 pound.

Trả lời:

Người bệnh báo cáo không có cương cứng vào buổi sáng, cương cứng về đêm hoặc cương cứng tự phát thỏa đáng để thâm nhập âm đạo. Anh ấy có chức năng xuất tinh bình thường, không đau sau khi xuất tinh hoặc có máu tụ.

Khám thực thể bình thường với cơ quan sinh dục bình thường, khám tuyến tiền liệt nhưng bụng tròn không đau.

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm bao gồm cholesterol toàn phần 265 mg/dL, lipoprotein mật độ cao 38 mg/dL, lipoprotein mật độ thấp 120 mg/dL, chất béo trung tính 270 mg/dL và lượng đường trong máu 185 mg/dL.

Vì người bệnh không dùng nitrat hoặc thuốc chẹn alpha nên các chất ức chế men phosphodiesterase 5 (PDE5) đã được bắt đầu để cải thiện chức năng cương dương của anh ấy. Đồng thời, người bệnh được tư vấn về các yếu tố nguy cơ đối với ED. Béo phì, rối loạn lipid máu và lượng đường trong máu cao cho thấy người

bệnh đang mắc hội chứng chuyển hóa. Người bệnh được bắt đầu điều trị bằng statin để điều trị chứng rối loạn lipid máu và chuyển sang chương trình giảm cân có kiểm soát bằng chế độ ăn kiêng. Ông được khuyến khích để bắt đầu tập thể dục.

Người ta nghi ngờ rằng một nguyên nhân khác gây ra chứng rối loạn cương dương của anh ấy là do sự kết hợp của các loại thuốc hạ huyết áp do chứng tăng huyết áp của anh ấy. Người bệnh được chuyển đến bác sĩ nội khoa để đánh giá thêm và thay đổi thuốc chống tăng huyết áp từ thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc chẹn beta sang thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể alpha 2, thuốc chẹn kênh canxi, đơn độc hoặc kết hợp. Vì ED của mình, người bệnh được thúc đẩy để cải thiện hồ sơ yếu tố rủi ro tổng thể của mình với sự hỗ trợ của chất ức chế PDE5 như một giải pháp thay thế động lực. Người bệnh và vợ của anh ta đã có cơ hội tìm kiếm sự tư vấn hôn nhân để cải thiện hơn nữa mối quan hệ giữa các cá nhân và giải quyết ED.

Trường hợp 2:

JD là người bệnh nam 72 tuổi được bác sĩ tiết niệu thăm khám vì các triệu chứng đáng kể ở đường tiết niệu dưới (LUTS) với tiểu đêm bốn lần, cấp bách, thường xuyên, nhưng không mất kiểm soát. Điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS) của anh ấy đo được là 18/3. Tiền sử bệnh của người bệnh cũng rất quan trọng đối với việc mất chức năng cương dương vì LUTS của anh ấy ngày càng nghiêm trọng. Người bệnh đã thử dùng Saw palmetto mà không thuyên giảm.

Người bệnh cũng đang dùng valsartan để kiểm soát tăng huyết áp đã duy trì huyết áp của mình trong một phạm vi hợp lý. Ông đã có một mối quan hệ hôn nhân ổn định.

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm bao gồm hồ sơ lipid bình thường, lượng đường trong máu, creatinine và mức độ kháng nguyên dành riêng cho tuyến tiền liệt. Tiền sử nội tiết tố của anh ấy cho thấy lượng testosterone toàn phần, tự do và sinh khả dụng bình thường.

Vì LUTS của mình, người bệnh có nguy cơ mắc ED cao hơn. Trong nỗ lực cải thiện chức năng cương dương của mình, người bệnh đã bắt đầu dùng tamsulosin 0,4 mg mỗi sáng cũng như chất ức chế PDE5 được chỉ định sử dụng đồng thời với tamsulosin. Liều thuốc ức chế PDE5 ban đầu của anh ấy thấp do sử dụng đồng thời với tamsulosin. Người bệnh được khuyên không dùng 2 loại thuốc này trong vòng 4 giờ với nhau. Khi quay trở lại, người bệnh ghi nhận điểm số IPSS của mình giảm xuống còn 12/2 và cảm thấy rất thoải mái với mức độ các triệu chứng của mình. ED của người bệnh đã được cải thiện và người bệnh có thể có đủ chức năng tình dục.



TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC

số 11 - 2023



BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

WWW.benhviendakhoatinhphutho.vn

HOTLINE: 1800 888 989