

BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ



TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC

journal of drug information



SỐ 12



CHỊU TRÁCH NHIỆM XUẤT BẢN & NỘI DUNG

BSCK.II LÊ ĐÌNH THANH SƠN

Giám đốc Bệnh viện

PHÓ TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

BSCK.II. LÊ NA

Phó giám đốc Bệnh viện

BAN BIÊN TẬP

DSCKI. TRẦN TRUNG TÂM

Trưởng khoa Dược

DSCKI. TRỊNH ĐỨC THIÊN

Phó trưởng khoa Dược

TS. HOÀNG ĐÌNH TUẤN

Trưởng phòng KHTH

THS. NGÔ GIA TÙNG

GD. TT ĐT&CĐT

THS. PHẠM NGỌC VINH

Phó trưởng phòng QLCL

THS. HÀ BÁ TIẾN

Khoa Dược

DSCKI ĐẶNG THU ANH

Khoa Dược

CN. ĐÀO XUÂN NGHIÊM

Phòng NCKH&HTQT

CN. PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG

Phòng NCKH&HTQT

THS. TÔ THỊ ANH

PHÒNG NCKH&HTQT

THIẾT KẾ & TRÌNH BÀY

ĐÀO XUÂN NGHIÊM

Phòng NCKH&HTQT

BAN BIÊN TẬP

Phòng Nghiên cứu Khoa học

& Hợp tác Quốc tế

Tầng 12 - Nhà C

Email: sric.bvdktpthutho@gmail.com

NỘI DUNG

Thông tin Quản lý chất lượng thuốc.....	01
Nguy cơ gãy xương nặng lượng thấp ngoài xương đùi liên quan đến alendronat.....	08
So sánh hiệu quả và an toàn của Amoxicilin/Acid Clavulanic và Amoxicilin trong điều trị viêm xoang cấp tính ở trẻ em: Dữ liệu nghiên cứu từ trên 320.000 bệnh nhi điều ngoại trú ở Mỹ.....	09
Những thay đổi quan trọng trong hướng dẫn sử dụng bút tiêm sẵn simponi (golimumab) 50mg và 100mg.....	11
Cơ quan quản lý dược phẩm Ả rập Xê út: Prednisolon và nguy cơ hạ Magnesi máu.....	12
Losartan nguy cơ co thắt cơ.....	12
Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC/VEN tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ - Quý 2 năm 2023.....	13
Tổn thương thận cấp sau khi sử dụng thuốc cản quang: Báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam và một số khuyến cáo cập nhật trên Thế giới.....	21
Hướng dẫn lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	35
Chỉ số Glycation huyết sắc tố: Một yếu tố nguy cơ mới gây ra bệnh thận mạn tính ở một nhóm dân số có vẻ khỏe mạnh.....	39
Cơ chế kháng carbapenem của các chủng Gram âm đa kháng và tiếp cận điều trị hiện nay: Lựa chọn các kháng sinh mới hay chọn kháng sinh kinh điển colistin.....	50
Các phương pháp điều trị bệnh ung thư.....	58
Các biện pháp dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và chỉ định.....	68
Viêm phổi mắc phải trong bệnh viện và thuốc điều trị mới với Xacduro.....	78
Giảm bạch cầu và thuốc mới được FDA chấp thuận điều trị.....	82
Vai trò và cơ chế của Perilla Frutescens (Tía tô) trong điều trị ung thư.....	86
Sử dụng thuốc cho người bệnh cao tuổi tại Khoa Cấp cứu: Một số vấn đề đáng lưu ý.....	97
Tổn thương gan do Amitriptyline.....	102



** Theo công văn số 9058/QLD-CL ngày 17/8/2023 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3 như sau:*

Viên nang cứng H-inzole (Omeprazole BP 20 mg), Số GDKLH: VN-18555-14, Số lô: HT4-51, NSX: 18/10/2022, HD: 17/10/2024 do Công ty Lark Laboratories (India) Ltd India sản xuất, Công ty cổ phần Dược phẩm Hà Tây nhập khẩu. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Độ hòa tan. Theo đó, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu Công ty cổ phần Dược phẩm Hà Tây phối hợp với cơ quan kiểm tra chất lượng, cơ quan kiểm nghiệm thuốc Nhà nước tiến hành lấy 02 mẫu bổ sung và gửi mẫu đã lấy tới Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương hoặc Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh để kiểm tra chất lượng đối với chỉ tiêu Độ hòa tan.

Ngày 11/08/2023, Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương gửi công văn số 586/VKNTTW-KHTH kèm phiếu kiểm nghiệm số 53Gt39 ngày 11/8/2023 báo

cáo kết quả kiểm nghiệm đối với các mẫu thuốc Viên nang cứng H-inzole, Số GDKLH: VN-18555-14, Số lô: HT4-51, NSX: 18/10/2022, HD: 17/10/2024, được lấy mẫu bổ sung; theo đó mẫu thuốc lấy bổ sung tại Công ty TNHH Dược phẩm France India USA (Quầy 506, Hapu Medicenter, số 1 Nguyễn Huy Tưởng, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội) không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Độ hòa tan (vi phạm mức độ 3). Như vậy lô thuốc Viên nang cứng H-inzole, Số GDKLH: VN-18555-14, Số lô: HT4-51, NSX: 18/10/2022, HD: 17/10/2024 nêu trên được xác định là vi phạm chất lượng (mức độ 3).

** Theo công văn số 9358/QLD-CL ngày 08/9/2023 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 2 như sau:*

Căn cứ Công văn số 103A/CV-KNĐL ngày 11/5/2023 gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số L-010/23/DP ngày 11/05/2023 của Trung tâm kiểm nghiệm



Thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Đắk Lắk, Cục Quản lý Dược đã ban hành Công văn số 5178/QLD-CL ngày 19/05/2023 về việc xử lý lô thuốc Viên nén bao phim PymeRoxitil (Roxithromycin 150 mg), Số GDCLH: VD-28304-17, Số lô: 010522, NSX: 18/05/2022, HSD: 18/05/2025 do Công ty cổ phần Pymepharco sản xuất. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Tạp chất liên quan. Theo đó, Cục Quản lý Dược đã:

- Thông báo thu hồi thuốc Viên nén bao phim PymeRoxitil (Roxithromycin 150 mg), Số GDCLH: VD-28304-17, Số lô: 010522, NSX: 18/05/2022, HSD: 18/05/2025 trên địa bàn tỉnh Đắk Lắk.

- Yêu cầu Công ty cổ phần Pymepharco phối hợp với cơ quan kiểm tra chất lượng, cơ quan kiểm nghiệm thuốc Nhà nước tiến hành lấy 02 mẫu bổ sung và gửi mẫu đã lấy tới Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương hoặc Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh để kiểm tra chất lượng đối với chỉ tiêu Tạp chất liên quan. Ngày 30/8/2023, Cục Quản lý Dược nhận được Công văn số 761/VKNTKHTH của Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 1450/VKNT-YC2023

ngày 30/8/2023 báo cáo kết quả lấy mẫu bổ sung đối với lô thuốc Viên nén bao phim PymeRoxitil Số lô: 010522, NSX: 18/05/2022, HSD: 18/05/2025 nêu trên là không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Tạp chất liên quan. Như vậy lô thuốc Viên nén bao phim PymeRoxitil (Roxithromycin 150 mg), Số GDCLH: VD-28304-17, Số lô: 010522, NSX: 18/05/2022, HSD: 18/05/2025 nêu trên được xác định là vi phạm mức độ 2.

** Theo công văn số 846/QĐ-QLD ngày 14/11/2023 của Cục Quản lý Dược về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, đình chỉ lưu hành, thu hồi thuốc đối với thuốc Methotrexat Bidiphar 50mg/2ml, số đăng ký QLDB-638-17 cụ thể:*

Thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam đối với thuốc Methotrexat Bidiphar 50 mg/2ml, số đăng ký: QLDB-638-17 do Công ty cổ phần Dược - Trang thiết bị y tế Bình Định (Bidiphar) (địa chỉ: 498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam) đăng ký và Công ty cổ phần Dược - Trang thiết bị y tế Bình Định (Bidiphar) (địa chỉ: Trụ sở chính:



498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam; Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty cổ phần Dược - Trang thiết bị y tế Bình Định (Bidiphar) - Nhà máy công nghệ cao Nhơn Hội: Lô A3.01-A3.02- A3.03, khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, xã Nhơn Hội, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam) sản xuất.

Lý do: Thực hiện theo quy định tại điểm a khoản 1 Điều 58 Luật Dược.

**** Theo công văn số 8895/QLD-CL ngày 10/8/2023 của Cục Quản Lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3 cụ thể:***

Căn cứ công văn số 86/TTKN-KH ngày 19/05/2023 gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 23.0327/ML ngày 19/05/2023 của Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Bắc Ninh và phiếu kiểm nghiệm số 061 của Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Vĩnh Phúc, Cục Quản lý Dược đã ban hành Công văn số 6839/QLD-CL ngày 28/06/2023 về việc xử lý lô thuốc Viên nén Paineuron 15 (Meloxicam 15 mg), Số GDKLH: VD-32650-19, Số lô: 83034,

NSX: 29/01/2023, HD: 28/01/2026 do Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương I - Pharbaco sản xuất. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Độ hòa tan. Theo đó, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương I - Pharbaco phối hợp với cơ quan kiểm tra chất lượng, cơ quan kiểm nghiệm thuốc Nhà nước tiến hành lấy 03 mẫu bổ sung và gửi mẫu đã lấy tới Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương hoặc Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh để kiểm tra chất lượng đối với chỉ tiêu Độ hòa tan.

Ngày 02/8/2023, Cục Quản lý Dược nhận được công văn số 544/VKNTTWKHTH của Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương gửi kèm các phiếu kiểm nghiệm số 53Gt33, 53Gt34 và 53Gt35 ngày 02/8/2023 báo cáo kết quả kiểm nghiệm đối với các mẫu thuốc viên nén Paineuron 15, Số lô: 83034, NSX: 29/01/2023, HD: 28/01/2026 được lấy mẫu bổ sung; theo đó, các mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Độ hòa tan.

Như vậy lô thuốc Viên nén Paineuron 15 (Meloxicam 15 mg), Số GDKLH: VD-32650-19, Số lô: 83034, NSX: 29/01/2023,



HD: 28/01/2026 nêu trên được xác định là vi phạm mức độ 3.

** Theo công văn số 9446/QLD-CL ngày 19/9/2023 của Cục Quản lý Dược về việc mẫu thuốc Cefixim 200 giả như sau:*

Căn cứ Công văn số 1455/KNTMPTP-KHTCKT đề ngày 14/8/2023 của Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Hà Nội, gửi kèm Phiếu kiểm nghiệm số 1283/KNT-23 ngày 14/8/2023, báo cáo về việc mẫu sản phẩm có các thông tin ghi nhãn: Viên nén bao phim CEFIXIME 200, số GĐKLH: VD-28887-18, số lô: 14270123, NSX: 270123, HD: 270125, nơi sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Cửu Long. Mẫu thuốc do Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Hà Nội lấy tại Công ty TNHH Linh Chi (Quầy 304, Trung tâm Hapulico số 1 Nguyễn Huy Tưởng, quận Thanh Xuân, Tp. Hà Nội). Mẫu thuốc không đạt yêu cầu chất lượng về chỉ tiêu Định tính cefixim theo TCCS (mẫu thuốc có phản ứng định tính của paracetamol; hàm lượng paracetamol trong chế phẩm là 105,5 mg/viên).

Căn cứ Công văn số 110/TTKN-KH đề ngày 31/8/2023 của Trung tâm Kiểm nghiệm Thanh Hóa, gửi kèm Phiếu kiểm nghiệm số 759/2023 ngày 31/8/2023, báo cáo về việc mẫu sản phẩm có các thông tin ghi nhãn: Viên nén bao phim CEFIXIME 200, số GĐKLH: VD-28887-18, số lô: 900611222, NSX: 061222, HD: 061224, nơi sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Cửu Long. Mẫu thuốc do Trung tâm Kiểm nghiệm Thanh Hóa lấy tại Nhà thuốc Hoàng Anh (Tổ dân số Vạn Thắng 1, phường Nguyễn Bình, thị xã Nghi Sơn, Tỉnh Thanh Hóa). Mẫu thuốc không đạt yêu cầu chất lượng về chỉ tiêu Định tính cefixim theo TCCS. Sau khi đối chiếu, xem xét, để đảm bảo an toàn cho người sử dụng, Cục Quản lý Dược đề nghị Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Y tế các ngành:

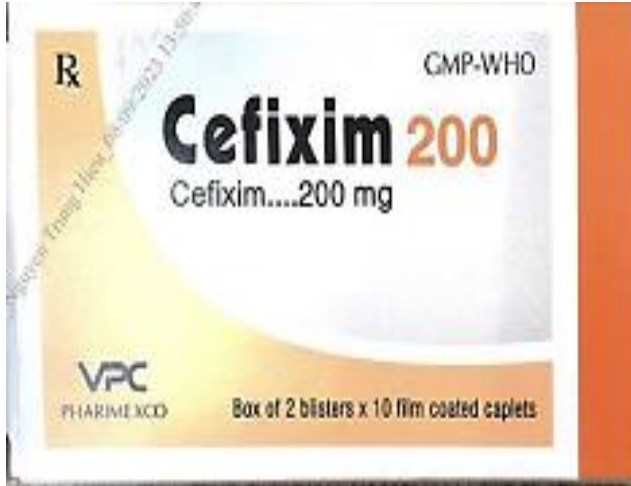
Viên nén bao phim CEFIXIME 200, số GĐKLH: VD-28887-18; số lô: 14270123, NSX: 270123, HD: 270125 và số lô: 900611222, NSX: 061222, HD:061224; Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần Dược phẩm Cửu Long có các đặc điểm, dấu hiệu phân biệt với thuốc thật như sau:



ĐIỂM TIN

THUỐC GIẢ

Hộp: chất giấy bóng hơn. (Nên khi chụp lên chói sáng nhiều hơn) Lô 90061222



Lô 14270123



THUỐC THẬT

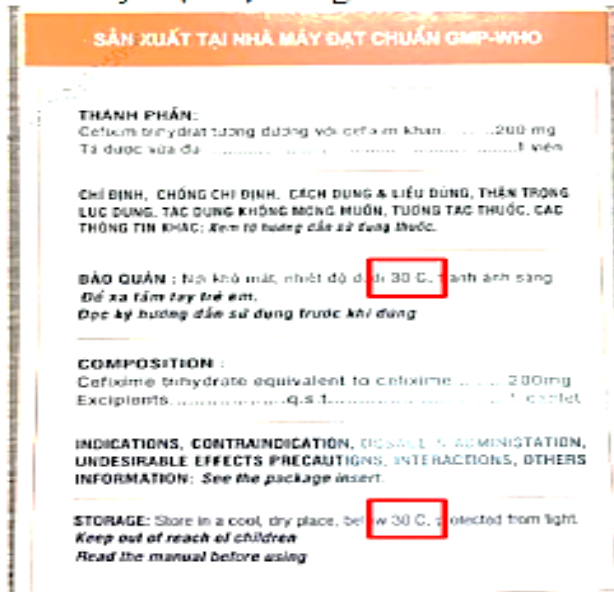
Hộp: chất giấy bóng mờ (Chụp lên ảnh ít bị chói sáng hơn) Lô 90061222



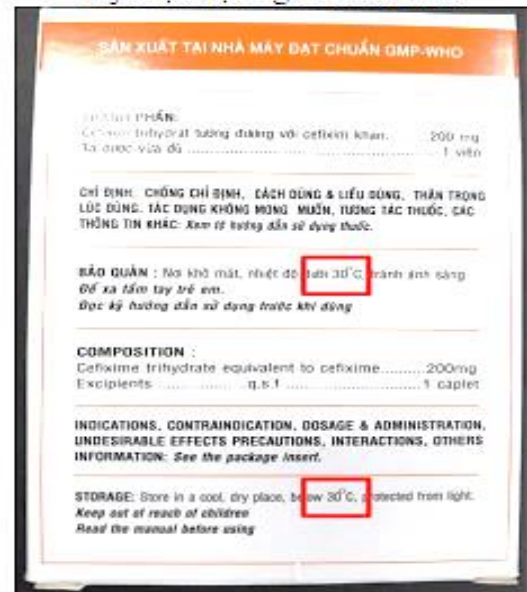
Lô 14270123



Ký hiệu độ C ở giữa số 30 và chữ C



Ký hiệu độ C gần số 30 hơn

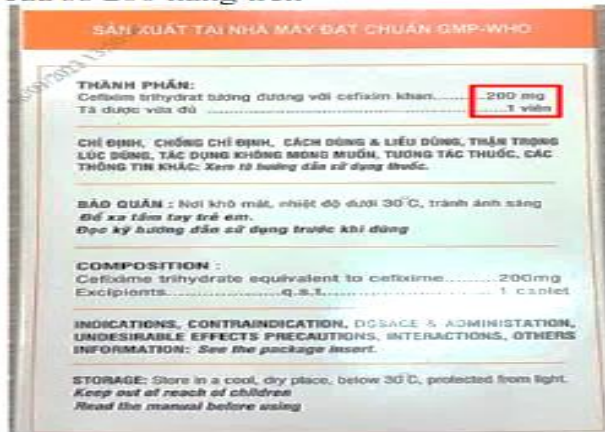




ĐIỂM TIN

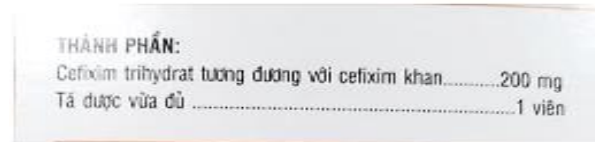
dưới 30°C,

Số 1 hàng dưới nằm dưới số 0 cuối cùng của số 200 hàng trên



dưới 30°C,

Số 1 hàng dưới nằm giữa 2 số 0 của số 200 hàng trên



*** Theo công văn số 9097/QLD-CL ngày 17/8/2023 của Cục Quản lý Dược về việc sản phẩm trên nhãn ghi viên nén Tetracyclin TW3 như sau:**

Cục Quản lý Dược nhận được các văn thư:

- Văn thư số 168/BC-TTKN đề ngày 31/5/2023 của TTKN thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Thái Bình gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 109L23 ngày 31/5/2023 về thuốc trên nhãn ghi: viên nén Tetracyclin TW3 (Tetracyclin hydroclorid 250 mg), SĐK: VD-28109-17, Công ty cổ phần dược phẩm TW 3, đóng gói dạng lọ nhựa 400 viên, số lô: 0320, ngày SX: 08/4/2022, HD: 08/4/2025. Mẫu thuốc do TTKN thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Thái Bình lấy tại Hộ kinh doanh Quỳ thuốc sức khỏe cộng đồng Hưng Hà (Khu Tràng 1, thị trấn Hưng Hà, huyện Hưng Hà, tỉnh Thái Bình). Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định tính, định lượng và độ hòa tan.

- Văn thư số 377/VKNTTW-KHTH đề ngày 25/5/2023 của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 53GT 20 ngày 25/5/2023 về mẫu thuốc viên nén Tetracyclin TW3 nêu trên do TTKN thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh



Thái Bình gửi đến Viện để kiểm nghiệm. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định tính, định lượng và độ hòa tan.

- Văn thư số 77/TTKN-CV đề ngày 29/3/2023 của TTKN thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Cao Bằng gửi kèm phiếu kiểm nghiệm số 34/T03-23 ngày 29/3/2023 về thuốc trên nhãn ghi: viên nén Tetracyclin TW3 (Tetracyclin hydroclorid 250 mg), SĐK: VD-28109-17, Công ty cổ phần dược phẩm TW 3, đóng gói dạng lọ nhựa 400 viên, số lô: 0221, ngày SX: 06/6/2021, HD: 06/6/2024. Mẫu thuốc do TTKN thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Cao Bằng lấy tại Nhà thuốc Trung Kiên (Tổ 19, phường Sông Bằng, Tp. Cao Bằng, tỉnh Cao Bằng). Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định tính, định lượng và độ hòa tan.

- Văn thư số 840/TW3 đề ngày 20/6/2023 của Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 3 báo cáo tình hình sản xuất kinh doanh thuốc viên nén Tetracyclin TW3, số GPLH: VD-28109-17. Theo đó, từ ngày 01/01/2021 đến nay, Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 3 không sản xuất lô thuốc viên nén Tetracyclin TW3 nào có quy cách đóng gói lọ 400 viên.

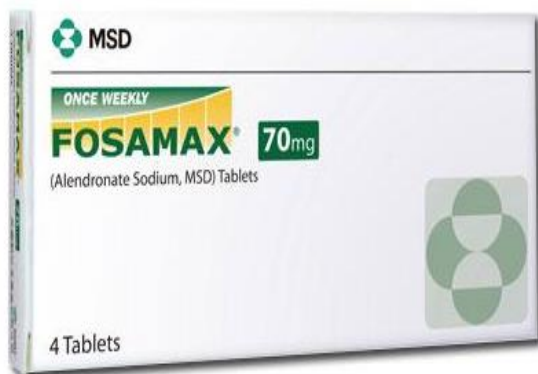
Như vậy, các sản phẩm trên nhãn ghi viên nén Tetracyclin TW3(Tetracyclin hydroclorid 250 mg), SĐK: VD-28109-17, có quy cách đóng gói lọ 400 viên, ghi ngày sản xuất từ sau ngày 01/01/2021 đến nay là thuốc giả.



NGUY CƠ GÃY XƯƠNG NĂNG LƯỢNG THẤP NGOÀI XƯƠNG ĐÙI LIÊN QUAN ĐẾN ALENDRONAT

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2473/Health-Canada-nguy-co-gay-xuong-nang-luong-thap-ngoai-xuong-dui-lien-quan-den-alendronat.htm>

Mục Cảnh báo và Dự phòng, Phản ứng có hại (sau khi đưa thuốc ra thị trường) trong thông tin sản phẩm của Fosamax (alendronat) và Fosavance (alendronat và cholecalciferol) tại Canada mới cập nhật thông tin về nguy cơ gãy xương năng lượng thấp ở các xương khác ngoài xương đùi. Ngoài những báo cáo gãy xương đùi không điển hình trước đây, dữ liệu giám sát hậu mại bắt đầu ghi nhận những trường hợp gãy xương với biểu hiện không điển hình ở ngoài xương đùi.



Hình minh họa: Nguồn Internet

Thông tin dành cho nhân viên y tế:

- Gãy xương năng lượng thấp ở phần dưới mắt chuyển, cổ xương đùi và các xương khác đã được ghi nhận ở một số người bệnh điều trị bằng alendronat trong thời gian dài (thời gian khởi phát trong phần lớn các báo cáo dao động từ 18 tháng đến 10 năm).

- Một số trường hợp gãy xương do mỏi (trong đó có ghi nhận trường hợp gãy xương thiếu, một loại gãy xương do mỏi thường liên quan đến loãng xương và thiếu hụt vitamin D) xảy ra khi không có chấn thương rõ ràng hoặc không bị ảnh hưởng bởi ngoại lực.



SO SÁNH HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA AMOXICILIN/ACID CLAVULANIC VÀ AMOXICILIN TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM XOANG CẤP TÍNH Ở TRẺ EM: DỮ LIỆU NGHIÊN CỨU TỪ TRÊN 320.000 BỆNH NHI ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ Ở MỸ

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2467/JAMA-so-sanh-hieu-qua-va-an-toan-amoxicilin-acid-clavulanic-va-amoxicilin-trong-dieu-tri-viem-xoang-cap-tinh-o-tre-em.htm>

Thực trạng

Viêm xoang cấp tính là một trong những chỉ định kê đơn kháng sinh phổ biến nhất ở trẻ em, với ước tính 4,9 triệu đơn thuốc hàng năm ở Mỹ. Hiện nay không có sự đồng thuận trong việc lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm.

Mục tiêu

So sánh hiệu quả và an toàn của amoxicilin/clavulanat và amoxicilin trong điều trị viêm xoang cấp tính ở bệnh nhi ngoại trú.

Thiết kế, bối cảnh và đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 17 tuổi được chẩn đoán viêm xoang cấp tính mới, điều trị ngoại trú theo đơn mới bằng amoxicilin/clavulanat hoặc amoxicilin trong cùng một ngày với chẩn đoán. Nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ cơ sở dữ liệu y tế quốc gia. Sử dụng phương pháp ghép cặp điểm xu hướng (PSM) để hạn chế các yếu tố gây nhiễu.

Chỉ tiêu lâm sàng

Thất bại điều trị, được định nghĩa bao gồm cấp phát một kháng sinh mới, nhập khoa cấp cứu hoặc điều trị nội trú viêm xoang cấp tính, hay điều trị nội trú biến chứng của viêm xoang, được đánh giá trong khoảng 1 đến 14 ngày sau khi người bệnh được lựa chọn vào nghiên cứu. Các *biến cố bất lợi* được đánh giá bao gồm: triệu chứng trên đường tiêu hoá, phản ứng quá mẫn và phản ứng trên da, tổn thương thận cấp và bội nhiễm.



Kết quả

Nghiên cứu bao gồm 320.141 người bệnh. Sau khi ghép cặp điểm xu hướng, có 198.942 người bệnh (99.471 người bệnh mỗi nhóm) trong đó 100.340 người bệnh giới tính nữ (50,4%); chia theo độ tuổi: 101.726 thanh thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi (51,1%), 52.149 trẻ em từ 6 đến 11 tuổi (26,2%), và 45.067 trẻ em dưới 5 tuổi (22,7%). Thất bại điều trị ghi nhận ở 1,7% mẫu nghiên cứu; 0,01% người bệnh gặp thất bại nghiêm trọng (nhập khoa cấp cứu hoặc điều trị nội trú). Không có sự khác biệt trong nguy cơ gặp thất bại điều trị giữa hai nhóm sử dụng amoxicilin/clavulanat và sử dụng amoxicilin đơn độc (nguy cơ tương đối - RR: 0,98, [95% CI (độ tin cậy): 0,92-1,05]). Nguy cơ gặp các tác dụng phụ trên đường tiêu hoá (RR: 1,15 [95% CI: 1,05-1,25]) và nhiễm nấm (RR: 1,33 [95% CI: 1,16-1,54]) cao hơn ở nhóm điều trị bằng amoxicillin/clavulanat so với nhóm sử dụng amoxicilin. Sau khi phân nhóm người bệnh theo độ tuổi, nguy cơ thất bại điều trị sau điều trị bằng amoxicilin/clavulanat ở trẻ dưới 5 tuổi là RR bằng 0,98 (95%CI: 0,86 -1,12); 1,06 (95% CI: 0,92-1,21) với trẻ ở độ tuổi từ 6-11 tuổi; và 0,87 (95% CI: 0,79-0,95) với trẻ ở độ tuổi từ 12-17 tuổi. Nguy cơ gặp các biến cố bất lợi sau sử dụng amoxicilin/clavulanat, đối với các phân nhóm theo độ tuổi là: RR bằng 1,13 (95% CI: 1,10-1,37) với nhóm trẻ dưới 5 tuổi, 1,19 (95% CI: 1,04-1,35) với nhóm từ 6-11 tuổi và 1,04 (95% CI: 0,95-1,14) với nhóm từ 12-17 tuổi.

Kết luận

Ở trẻ em có viêm xoang cấp tính được điều trị ngoại trú, không có sự khác biệt về nguy cơ gặp thất bại điều trị giữa bệnh nhi được kê amoxicilin/clavulanat và bệnh nhi được kê amoxicilin đơn độc, nhưng amoxicilin/clavulanat có liên quan đến nguy cơ cao hơn gặp phải các tác dụng phụ trên đường tiêu hoá và nhiễm nấm. Kết quả nghiên cứu trên có thể giúp ích trong lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm trong điều trị viêm xoang cấp tính ở trẻ em.



NHỮNG THAY ĐỔI QUAN TRỌNG TRONG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG BÚT ĐIỀN SẴN SIMPONI (GOLIMUMAB) 50 MG VÀ 100 MG

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/simponi-golimumab-50-mg-et-100-mg-modifications-importantes-des-instructions-dutilisation-du-stylo-prerempli-smartject>

Một số vấn đề khi sử dụng thuốc của Simpono (golimumab): Chấn thương do kim tiêm, kim bị cong hoặc không sử dụng được cụ thể là:

- Khi véo da lúc tiêm, kim tiêm có thể vô tình gây ra các vết thương cho nhân viên y tế hoặc người chăm sóc.

- Đầu kim có thể bị biến dạng hoặc bị cong, thường xảy ra nhất khi tiêm ở cánh tay, khi đó có thể cần can thiệp ngoại khoa để lấy kim ra khỏi vị trí tiêm.

- Người dùng không thể nhấn bút tiêm để bắt đầu tiêm vì nhấn nút quá sớm.

Do đó, hướng dẫn sử dụng bút tiêm SmartJect đã được thay đổi. Sau đây là một số điểm quan trọng liên quan đến hướng dẫn sử dụng mới:

- Không đẩy nắp trở lại nếu đã tháo ra để tránh làm cong kim.

- Nên tiêm ở vị trí mặt trước đùi hoặc bụng dưới. Không được tiêm ở cánh tay.

- Nên cầm bút tiêm thoải mái bằng một tay, cầm phía trên nút bấm màu xanh dương, để tránh chạm hoặc nhấn nút sớm.

- Đầu mở của bút tiêm phải được đẩy mạnh vào da với góc 90 độ để ống bảo vệ màu xanh lá cây trượt hoàn toàn vào bên trong nắp phủ trong suốt. Không được nhấn nút màu xanh dương cho đến khi ống bảo vệ màu xanh lá cây trượt hoàn toàn vào trong nắp phủ trong suốt. Chỉ có phần rộng nhất của ống bảo vệ vẫn ở bên ngoài nắp phủ trong suốt.

- Không được véo da khi đặt bút tiêm sát vào da hoặc khi tiêm.

- Dùng một tay cầm bút tiêm, tay còn lại nhấn nút màu xanh dương để bắt đầu tiêm.

- Cần tuân thủ trình tự các bước được mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng để đảm bảo sử dụng bút tiêm chính xác.

Theo đó, tất cả người bệnh/người chăm sóc phải được hướng dẫn về cách sử dụng bút tiêm đóng sẵn thuốc đúng cách theo hướng dẫn sử dụng mới, bao gồm cả những người đã được hướng dẫn trước đó. Đồng thời, thông tin này cần được phổ biến đến các nhân viên y tế tham gia tập huấn cho người bệnh và người chăm sóc về bút tiêm đóng sẵn SmartJect.



CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM Ả RẬP XÊ ÚT: PREDNISOLON VÀ NGUY CƠ HẠ MAGNESI MÁU

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2414/SFDA-prednisolon-va-nguy-co-ha-magnesi-mau.htm>

Năm 2023, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Ả Rập Xê út (SFDA) đã phát hiện được tín hiệu hạ magnesi máu của prednisolon. SFDA nhận thấy có 28 báo cáo ca hạ magnesi máu trên thế giới được ghi nhận trong Vigibase, trong đó có 13 ca được đánh giá có thể có mối liên quan đến thuốc, 13 ca không đánh giá được và 2 ca được đánh giá ít có khả năng liên quan đến thuốc. Tín hiệu an toàn thuốc phát hiện được qua khai phá dữ liệu được biểu thị bằng chỉ số IC. Với cặp thuốc - ADR trên, chỉ số IC được tính toán = 0,6 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Đánh giá của SFDA đã đi đến kết luận rằng, dữ liệu báo cáo ca ADR đơn lẻ cho thấy có mối quan hệ giữa việc sử dụng prednisolon và hạ magnesi máu. Cần đánh giá sâu hơn về tín hiệu này để xác định nguy cơ và cảnh báo nhân viên y tế về biến cố bất lợi có thể xảy ra.

LOSARTAN NGUY CƠ CO THẮT CƠ

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372279/9789240078055eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Điều phối quốc gia Trung tâm – Cảnh giác dược Ấn Độ (NCCPvPI), Ấn Độ Dược điển Ủy ban (IPC) đề sửa đổi thông tin kê đơn tờ rơi (PIL) cho losartan bao gồm co thắt cơ. Losartan được chỉ định cho điều trị THA từ nhẹ đến Trung bình. NCC-PvPI, IPC đã đánh giá 10 người bệnh Báo cáo trường hợp an toàn (ICSR) của losartan co thắt cơ là phản ứng có hại. Nhận được chấp thuận của Cơ quan này.



PHÂN TÍCH DANH MỤC THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP ABC/VEN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ QUÝ 2 NĂM 2023

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 2 năm 2023.

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 2 năm 2023 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 2 năm 2023 bằng phân tích ABC, VEN đề tài cho thấy rằng việc xây dựng danh mục thuốc có ý nghĩa rất quan trọng trong tối ưu hóa việc sử dụng kinh phí cũng như đảm bảo việc cung ứng thuốc chất lượng, kịp thời và hiệu quả cho công tác khám và điều trị bệnh.

Tỉ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 26,5% về chủng loại và chiếm 81,31% GTTT. Tỉ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 69,79% về chủng loại và chiếm 18,52% GTTT. Tỉ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 3,71% về chủng loại và chiếm 0,18% GTTT.

Hạng A chiếm 20,14% chủng loại nhưng chiếm đến 79,89 % giá trị tiêu thụ, có 123 loại thuốc hạng B chiếm 21,73% và chiếm 15,07% giá trị tiêu thụ, còn lại 329 loại thuốc xếp hạng C chiếm 58,13% và chiếm 5,04% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện.

Có 40 loại thuốc (chiếm 7,07%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 3,52%



giá trị tiêu thụ, 490 loại thuốc (chiếm 86,57%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 89,62% giá trị tiêu thụ, còn lại 36 loại thuốc (6,36%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 6,86% giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

Tiểu nhóm AV có 4 thuốc chiếm 3,51% chủng loại và chiếm 2,63% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 102 thuốc, chiếm 89,47% về chủng loại và chiếm 89,92% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 8 thuốc chiếm 7,02% và giá trị hơn 3,2 tỷ chiếm 7,45%.

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 8 chủng loại nhưng lại chiếm tới 86,81% 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.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng thuốc đúng, hợp lý sẽ có tác dụng tốt trong công tác phòng và chữa bệnh, đồng thời, còn tiết kiệm được chi phí không đáng có. Hiện nay, bằng các nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc thông qua phương pháp phân tích tương quan giữa lượng thuốc tiêu thụ và chi phí (ABC), phương pháp phân tích VEN có thể giúp cho Hội đồng thuốc và điều trị (HĐT&ĐT) tại các bệnh viện (BV), giúp các nhà quản lý xác định các vấn đề về sử dụng thuốc, làm cơ sở cho việc lập kế hoạch về: lựa chọn thuốc; cung cấp thuốc; dự trữ thuốc,... nhằm hạn chế tối đa tình trạng tồn kho làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc cũng như tăng thêm các chi phí ngoài dự kiến. Do vậy, đánh giá tổng quát tình hình sử dụng ngân sách thuốc và tác động can thiệp lựa chọn sử dụng thuốc tại Bệnh viện thông qua phân tích ABC, VEN là một chiến lược có ý nghĩa to lớn trong việc nâng cao chất lượng điều trị và quản lý kinh tế y tế trong bệnh viện.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các báo cáo sử dụng thuốc tại Khoa Dược - Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng Quý 2 năm 2023. Danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh



viện đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2023 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 2 năm 2023 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 2 năm 2023.

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

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

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

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

Hạng	Số lượng chủng loại	TLCL (%)	Giá trị (VNĐ)	TLGTTT (%)
Nhóm A	114	20,14	44.270.778.042	79,89
Nhóm B	123	21,73	8.352.414.902	15,07
Nhóm C	329	58,13	2.793.988.923	5,04
Tổng số	566	100	55.417.181.867	100

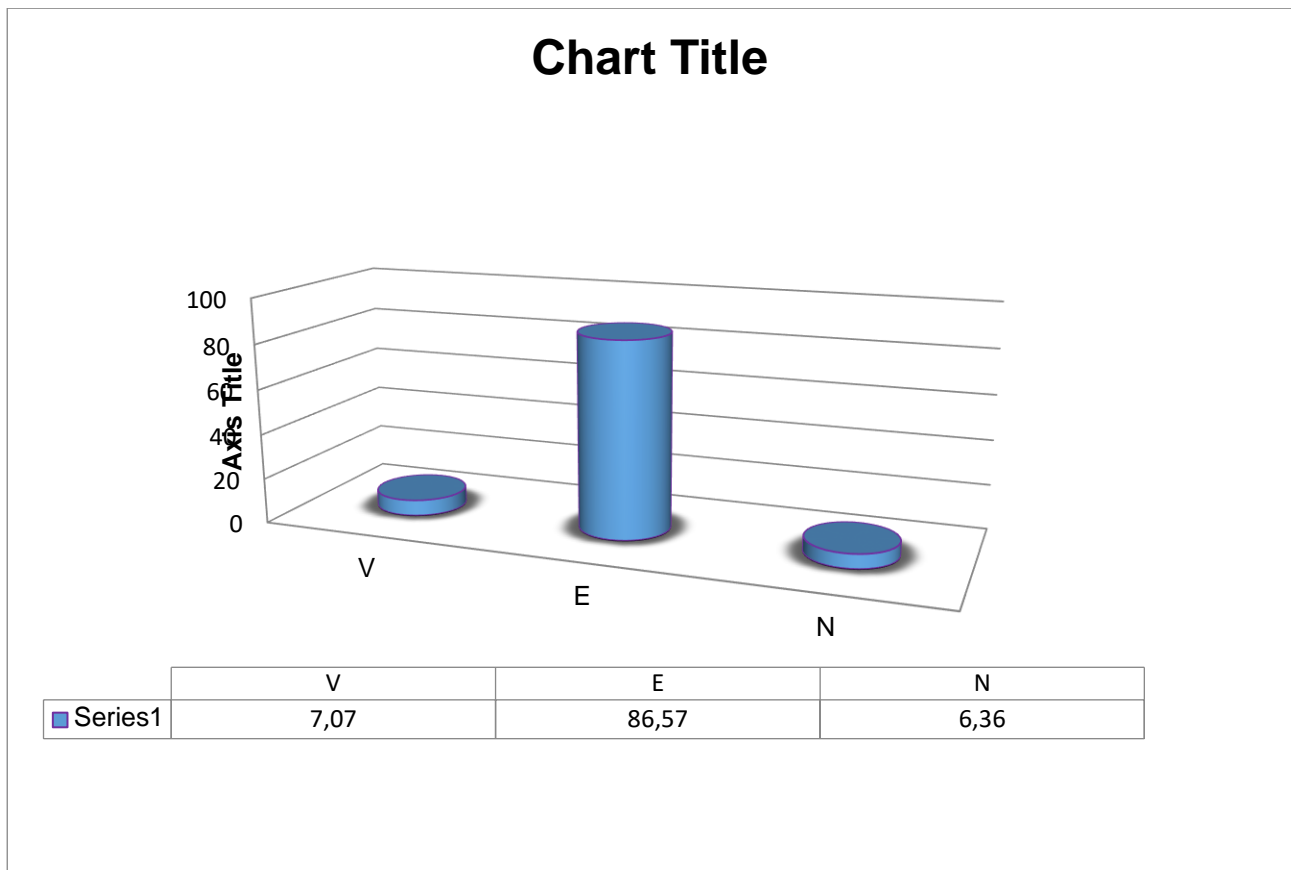
Nhận xét: Hạng A chiếm 20,14% chủng loại nhưng chiếm đến 79,89% giá trị tiêu thụ, có 123 loại thuốc hạng B chiếm 21,73% và chiếm 15,07% giá trị tiêu thụ, còn lại 329 loại thuốc xếp hạng C chiếm 58,13% và chiếm 5,04% giá trị tiêu thụ thuốc trong



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	40	7,07	1.951.468.521	3,52
E	490	86,57	49.665.934.128	89,62
N	36	6,36	3.799.779.219	6,86
Tổng số	566	100	55.417.181.867	100



Nhận xét: Có 40 loại thuốc (chiếm 7,07%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 3,52% giá trị tiêu thụ, 490 loại thuốc (chiếm 86,57%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 89,62% giá trị tiêu thụ, còn lại 36 loại thuốc (6,36%) là thuốc không thiết

yếu (Nhóm N) và chiếm 6,86% 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)	150	26,5	45.057.494.763	81,31
II (BE,BN,CE)	395	69,79	10.261.911.645	18,52
III (CN)	21	3,71	97.775.459	0,18
Tổng	566	100	55.417.181.867	100

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 26,5% về chủng loại và chiếm 81,31% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 69,79% về chủng loại và chiếm 18,52% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 3,71% về chủng loại và chiếm 0,18% 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	4	3,51	1.164.751.800	2,63
Nhóm AE	102	89,47	39.807.379.962	89,92
Nhóm AN	8	7,02	3.298.646.280	7,45
Tổng	114	100	44.270.778.042	100

Nhận xét: Tiểu nhóm AV có 4 thuốc chiếm 3,51% chủng loại và chiếm 2,63% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 102 thuốc, chiếm 89,47% về



chủng loại và chiếm 89,92% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 8 thuốc chiếm 7,02% và giá trị hơn 3,2 tỷ chiếm 7,45%.

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	8	3.298.646.280	86,81
B	7	403.357.480	10,62
C	21	97.775.459	2,57
Tổng	36	3.799.779.219	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 8 chủng loại nhưng lại chiếm tới 86,81% về giá trị tiêu thụ.

KẾT LUẬN

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

Tỉ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 26,5% về chủng loại và chiếm 81,31% GTTT. Tỉ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 69,79% về chủng loại và chiếm 18,52% GTTT. Tỉ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 3,71% về chủng loại và chiếm 0,18% GTTT.

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

Hạng A chiếm 20,14% chủng loại nhưng chiếm đến 79,89 % giá trị tiêu thụ, có 123 loại thuốc hạng B chiếm 21,73% và chiếm 15,07% giá trị tiêu thụ, còn lại 329 loại thuốc xếp hạng C chiếm 58,13% và chiếm 5,04% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện. Có 40 loại thuốc (chiếm 7,07%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 3,52% giá trị tiêu thụ, 490 loại thuốc (chiếm 86,57%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 89,62% giá trị tiêu thụ, còn lại 36 loại thuốc (6,36%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 6,86% giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

Tiểu nhóm AV có 4 thuốc chiếm 3,51% chủng loại và chiếm 2,63% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 102 thuốc, chiếm 89,47% về chủng loại và



chiếm 89,92% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 8 thuốc chiếm 7,02% và giá trị hơn 3,2 tỷ chiếm 7,45%.

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 8 chủng loại nhưng lại chiếm tới 86,81% về giá trị tiêu thụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011), *Thông tư số 22/ 2011/TT-BYT ngày 10/06/2011 Quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện*, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2013), *Thông tư số 45 /2013/TT-BYT ngày 26/12/2013 Ban hành danh mục thuốc thiết yếu lần thứ VI*, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2013), *Thông tư số 21/2013/TT-BYT ngày 08/8/2013 Quy định tổ chức và hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong bệnh viện*, Hà Nội.
4. Đào Thị Minh Doan (2014) *Phân tích hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện đa khoa Phố Nối năm 2013*, Luận văn thạc sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
5. Hoàng Thị Minh Hiền (2012), *Hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện Hữu Nghị – thực trạng và một số giải pháp*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
6. Trần Quang Hiền, Nguyễn Thiện Tri (2013), *Bước đầu nghiên cứu sử dụng thuốc qua phân tích ABC/VEN năm 2013 tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang*, Bệnh viện An Giang, An Giang.
7. Vũ Thị Thu Hương (2012), *Đánh giá hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong xây dựng và thực hiện danh mục thuốc tại một số Bệnh viện Đa khoa*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
8. Trần Thị Bích Liên (2014), *Phân tích hoạt động cung ứng thuốc tại Bệnh viện Tâm thần thành phố Hồ Chí Minh năm 2013*, Luận văn chuyên khoa cấp I Tổ chức quản lý dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
9. Nguyễn Đức Phương (2012), *Nghiên cứu xây dựng Danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành tại khoa cơ xương khớp Bệnh viện Bạch mai*, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.



10. Huỳnh Hiền Trung (2012), *Nghiên cứu một số giải pháp nâng cao chất lượng cung ứng thuốc tại Bệnh viện Nhân dân 115*, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
11. M , AK Gupta and R Nigah (2010), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital*.
12. Manhas Anil K. and ed (2012), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital*.
13. Ministry of Health (2015), *List of Vital Essential and Necessary List of Medical Sundries for Public Institutions*, Vol.1.Jamaica.
14. World Health Organization (1992), *The ICD – 10 Classification of Mental and Benhavioural Disorders*, Clinical descriptions and diagnostic guidelines.Geneva.

TỒN THƯƠNG THẬN CẤP SAU KHI SỬ DỤNG THUỐC CẢN QUANG: BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM VÀ MỘT SỐ KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT TRÊN THẾ GIỚI.

Nguồn: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/281>

Trung tâm DI & QDR quốc gia

TÓM TẮT

Tình huống: Người bệnh nam, 36 tuổi, được chỉ định iohexol (tiêm tĩnh mạch) để chụp CT bụng tìm nguyên nhân tắc hệ động mạch. Chỉ số creatinin huyết thanh của người bệnh ở thời điểm trước khi chụp là 115 $\mu\text{mol/L}$ (mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) = 66 ml/phút/1,73 m²). Sau 6 ngày, người bệnh có biểu hiện mệt, khó thở, creatinin huyết thanh tăng lên 734 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR = 7,8 ml/phút/1,73 m²), lượng nước tiểu 24 giờ: 1400 ml. Trong quá trình điều trị, người bệnh được sử dụng các thuốc khác bao gồm dabigatran, amlodipin và furosemid

GIỚI THIỆU

Tồn thương thận cấp sau khi sử dụng thuốc cản quang (post-contrast acute kidney injury, hay PC-AKI) đã được coi là một biến chứng phổ biến, được quản lý thông qua việc sàng lọc người bệnh, các chiến lược về dự phòng và theo dõi đánh giá chức năng thận.

Theo Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục Châu Âu (ESUR), PC-AKI được định nghĩa là khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng > 0,3 mg/dl (hoặc > 26,5 $\mu\text{mol/l}$), hoặc > 1,5 lần so với mức ban đầu trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm thuốc cản quang. Hiệp hội Điện quang

Hoa Kỳ (American College of Radiology - ACR) cũng sử dụng PC-AKI để mô tả tình trạng suy giảm chức năng thận đột ngột trong vòng 48 giờ sau khi tiêm thuốc cản quang iod. Là một thuật ngữ có tính tổng quát, PC-AKI có thể xảy ra do các nguyên nhân khác ngoài thuốc cản quang. Trong khi đó, bệnh thận do thuốc cản quang (contrast-induced nephropathy, hay CIN) là thuật ngữ chuyên biệt để chỉ nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận là do thuốc cản quang. Tuy vậy, rất ít nghiên cứu trên thế giới có nhóm chứng thích hợp để có thể phân định CIN so với

PC-AKI. Do vậy, tần suất PC-AKI được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và quan sát được trên thực tế là số liệu gộp của CIN và AKI do những căn nguyên khác.

Bên cạnh việc rà soát các trường hợp PC-AKI liên quan đến thuốc cản quang từ Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam, bài tổng hợp này cũng cập nhật về một số khuyến cáo đáng chú ý liên quan đến việc giám sát và giảm thiểu nguy cơ PC-AKI trên lâm sàng từ các hướng dẫn điều trị hiện hành về sử dụng thuốc cản quang trên thế giới.

DỮ LIỆU TỪ BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM

Trong giai đoạn 2017-2021, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận tổng số

1726 báo cáo ADR có thuốc nghi ngờ thuộc nhóm thuốc cản quang iod (loại trừ các báo cáo về chất lượng thuốc hoặc báo cáo khác không phải ADR). Trong đó, chỉ có 12 (0,7%) báo cáo được ghi nhận về các biến cố trên thận (suy thận, tăng creatinin máu, tăng ure máu, giảm eGFR) sau khi sử dụng thuốc cản quang iod bao gồm 8 báo cáo liên quan đến iohexol, 2 báo cáo về iobitridol và 1 báo cáo lần lượt với iopromid và iopamidol. Đa số (11/12 người bệnh) có độ tuổi > 60 tuổi. Thời gian ghi nhận biến cố trên thận sau khi sử dụng thuốc cản quang dao động trong vòng từ vài giờ đến vài ngày. Thông tin cụ thể về các trường hợp này được tổng hợp trong Bảng 1.

Bảng 1. Biến cố bất lợi trên thận liên quan đến thuốc cản quang iod trong giai đoạn 2017-2021

STT	Thuốc cản quang iod	Người bệnh (tuổi, giới)	Ngày dùng thuốc cản quang	Mô tả phản ứng	Tiền sử bệnh lý và thuốc dùng đồng thời
1	iohexol (n=8)	Nam, 89 tuổi	30/10/2018	Giảm eGFR (ml/ph/1,73 m ²) ngày 26/10 và 01/11: 79,2 ngày 16/11: 14,6	Phình quai động mạch chủ, đái tháo đường typ 2, tăng huyết áp, u xơ tiền liệt tuyến.
		Nữ, 79 tuổi	15/11/2018	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 12/11: 59 ngày 16/11: 90	Thuốc nghi ngờ khác: valsartan/hydrochlorothiazid, ciprofloxacin,

					aspirin/clopidogrel (dùng từ 13/11/2018).
		Nữ, 71 tuổi	14/01/2021	Tăng creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$) ngày 13/1: 59 ngày 14/1: 84 ngày 15/1: 182	Tăng huyết áp, đái tháo đường.
		Nam, 64 tuổi	3/12/2020	Tăng creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$) ngày 5/12: 165 ngày 6/12: 142 ngày 7/12: 147	Suy tim, bệnh mạch vành.
		Nữ, 73 tuổi	21/01/2021	Suy thận cấp/ Tăng ure, creatinin máu ngày 25/1: 6,1/120 ngày 1/2: 8,3/366	Nhập viện do thiếu máu.
		Nam, 69 tuổi	9/1/2021	Tăng creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$) ngày 9/1: 153 ngày 10/1: 252 ngày 11/1: 259	Tăng huyết áp, bệnh mạch vành; Thuốc dùng đồng thời: aspirin, clopidogrel, atorvastatin, enoxaparin, pantoprazol.
		Nam, 64 tuổi	3/6/2021	Creatinin máu từ 136 tăng lên 162 ($\mu\text{mol/l}$) (eGFR từ 48,6 giảm còn 39,7 ml/ph/1,73 m ²)	Thuốc dùng đồng thời: ceftriaxon (dùng từ 29/5)
		Nữ, 63 tuổi	17/9/2021	Tăng ure, creatinin máu ngày 17/9: 6,76/90 ngày 18/9: 14/261	Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.
2	iobitridol (n=2)	Nam, 50 tuổi	21/10/2019	Tăng ure, creatinin máu ngày 21/10: 11,7/99	Tăng huyết áp, đái tháo đường typ 2, bệnh bạch cầu cấp; Thuốc dùng đồng thời: furosemid, linezolid,

				ngày 23/10: 12,6/145 ngày 26/10: 15,3/179	meropenem, kali clorid (dùng từ 17/10)
		Nam, 70 tuổi	1/4/2021	Tăng creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$) ngày 1/4: 123 ngày 2/4: 143	Không có thông tin.
3	iopromid (n=1)	Nữ, 77 tuổi	11/8/2021	Giảm eGFR (ml/ph/1,73 m ²) ngày 4/8: 84,4 ngày 11/8 (ngay sau chụp): 33,03 ngày 13/8: 38,15 ngày 16/8: 49,27	Suy tim mất bù cấp, nhồi máu cơ tim đã đặt stent, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu; Thuốc dùng đồng thời: valsartan, furosemid, aspirin/ clopidogrel, rosuvastatin (dùng từ 4/8)
4	iopamidol (n=1)	Nam, 77 tuổi	25/8/2018	Suy thận cấp/ tăng creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$) ngày 26/8: 87,4 ngày 28/8: 112,2 ngày 31/8: 163,4 ngày 3/9: 276,7	Tăng huyết áp, suy tim, rung nhĩ; Thuốc nghi ngờ khác: amikacin (dùng từ 31/8)

Hướng dẫn ESUR (2018) là một trong những hướng dẫn sử dụng của thuốc cản quang phổ biến nhất và đã được dịch ra nhiều thứ tiếng, bao gồm bản dịch Tiếng Việt. Hướng dẫn trên đã đề cập đến các yếu tố nguy cơ của PC-AKI (bao gồm yếu tố về người bệnh và về thuốc cản quang), các lưu ý trong quy trình thăm khám, đánh giá chức năng thận, quản lý nguy cơ trước, trong và sau khi chụp. Một

số hướng dẫn khác về sử dụng thuốc cản quang cũng đã đưa ra các khuyến cáo về PC-AKI như Hướng dẫn của Hiệp hội Điện quang Australia và New Zealand (RANZCR 2018) và Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (ACR 2021). Các quan điểm chính hoặc khuyến cáo tương ứng của các Hướng dẫn này được tóm lược trong Bảng 2.

CÁC KHUYẾN CÁO LIÊN QUAN ĐẾN PC - AKI KHI SỬ DỤNG THUỐC CẢN QUANG

Bảng 2. Một số khuyến cáo đáng chú ý của các Hướng dẫn chuyên môn trên thế giới

Nội dung chính/ Khuyến cáo		ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology)	RANZCR 2018 (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists)	ARC 2021 (American College of Radiology)
Sàng lọc và phân tầng yếu tố nguy cơ	Yếu tố nguy cơ	<ul style="list-style-type: none"> - Về người bệnh: eGFR < 30 (đường tĩnh mạch, hoặc đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp^b); hoặc < 45 (đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên^a); hoặc có AKI đã biết/ngghi ngờ. - Về TCQ: đường dùng (đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên); liều lượng lớn đường động mạch tiếp xúc thận đầu tiên; TCQ có áp suất thẩm thấu cao; dùng nhiều liều trong vòng 48-72 giờ. 	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR > 45: không có khuyến cáo đặc biệt • $30 \leq eGFR \leq 45$: nguy cơ rất thấp • eGFR < 30 hoặc đang có AKI: có nguy cơ <p>Không có chống chỉ định với TCQ ở bất kỳ tình trạng chức năng thận nào.</p>	<p>Không có ngưỡng eGFR giới hạn cho việc chống chỉ định sử dụng TCQ và cũng không có mức eGFR đáng tin cậy cho việc xác định nguy cơ.</p> <p>Người bệnh vô niệu mắc bệnh thận giai đoạn cuối mà không ghép thận được coi là không có nguy cơ CIN bởi thận không hoạt động nữa.</p>
	Xác định eGFR	<p>Cần xác định eGFR đối với tất cả người bệnh, hoặc những người có tiền sử bệnh thận (eGFR < 60), có phẫu thuật về thận, protein niệu, tăng huyết áp, tăng uric máu, đái tháo đường. Trong trường hợp cấp cứu mà chưa rõ thông tin về chức năng thận, thực hiện dự</p>	<p>Cần xét nghiệm xác định eGFR nếu người bệnh không trong tình trạng cấp cứu và có một trong các đặc điểm sau: tiền sử bệnh lý thận (bao gồm cả ghép thận), đái tháo đường, đang sử dụng metformin.</p> <p>Không trì hoãn việc dùng TCQ trong các tình huống khẩn cấp</p>	<p>Cần xét nghiệm xác định eGFR nếu: người bệnh không trong tình trạng cấp cứu và có một trong các đặc điểm sau: > 60 tuổi, có tiền sử bệnh lý thận (bao gồm cả ghép thận), tăng huyết áp cần điều trị, đái tháo đường,</p>

		phòng trên các người bệnh có YTNC.	(đột quỵ cấp, chảy máu cấp, chấn thương...).	đang sử dụng metformin.
Các biện pháp dự phòng	N-acetylcystein và các thuốc khác	Không có thuốc nào được coi là giúp làm giảm nguy cơ PC-AKI.	Không khuyến cáo các biện pháp khác như NAC và/hoặc natri bicarbonat do làm tăng chi phí và tính phức tạp của điều trị trong khi thiếu bằng chứng rõ ràng.	Không khuyến cáo sử dụng N-acetylcystein và các thuốc khác như lợi tiểu (mannitol, furosemid), theophyllin...
	Bù dịch/ tăng thể tích tuần hoàn	Truyền natri clorid đẳng trương và natri bicarbonat đường tĩnh mạch cho hiệu quả dự phòng tương đương; không khuyến cáo bù dịch đường uống.	Đối với người bệnh nguy cơ cao, truyền nước muối sinh lý trước và sau khi chụp là phác đồ ưu tiên để giảm thiểu nguy cơ AKI.	Có thể có hiệu quả dự phòng (đường IV > đường uống).
Việc sử dụng metformin		Tạm ngừng sử dụng metformin khi chỉ định TCQ ở người bệnh có YTNC. Xác định lại eGFR trong vòng 48 giờ và sử dụng lại metformin khi chức năng thận không có thay đổi đáng kể.	Tạm ngừng metformin trong ít nhất 48 giờ trước khi chụp và xác định eGFR trước khi dùng lại metformin nếu: - Đường tĩnh mạch: eGFR < 30 (hoặc không rõ), hoặc đang suy nhược, hoặc có chức năng thận không ổn định; - Đường động mạch: Tiêm liều lớn TCQ và/hoặc thực hiện thủ thuật có nguy cơ gây tắc nghẽn tại thận với eGFR < 45 (hoặc không rõ), hoặc đang suy nhược hoặc có chức năng thận không ổn định.	Tạm ngừng metformin trước và khi dùng TCQ trong ít nhất 48 giờ và sử dụng khi chức năng thận trở về bình thường nếu người bệnh có eGFR < 30, hoặc có AKI, hoặc thực hiện bất cứ thủ thuật nào có khả năng gây tắc nghẽn động mạch thận.

Người bệnh lọc máu	Liệu trình lọc máu có thể giữ nguyên khi tiêm TCQ	Người bệnh thiếu niệu đang lọc máu: Cần tham khảo ý kiến chuyên khoa Thận - Tiết niệu trước khi dùng TCQ	Người bệnh có nguy cơ quá tải dịch nên được sử dụng liều thấp nhất có thể.
---------------------------	--	--	--

Năm 2022, Hướng dẫn về phòng ngừa bệnh thận do thuốc cản quang của Hiệp hội Điện quang Canada (Canadian Association of Radiology - CAR) đã được cập nhật với 21 khuyến cáo liên quan đến việc sàng lọc, lựa chọn thuốc cản quang iod, dự phòng, cân nhắc dùng thuốc và quản lý sau khi dùng thuốc cản quang (Bảng 3). Những điểm thay đổi chính (so với bản năm 2012) của Hướng dẫn này bao gồm:

(1) Sàng lọc nhanh người bệnh thông qua một số câu hỏi đơn giản và không trì hoãn các trường hợp cần chẩn đoán khẩn cấp cho việc thu thập các chỉ số chức năng thận của người bệnh;

(2) Chỉ xem xét dự phòng cho những người bệnh có $eGFR \leq 30$ ml/phút/1,73 m²;

(3) Không khuyến cáo ngừng sử dụng trong thường quy bất kỳ loại thuốc nào để giảm nguy cơ mắc AKI, ngoại trừ metformin nếu người bệnh có $eGFR \leq 30$ ml/phút/1,73 m²;

(4) Không yêu cầu xét nghiệm creatinin huyết thanh định kỳ sau khi sử dụng thuốc cản quang iod.

Trong khuôn khổ giới hạn của bài chia sẻ này, một số quan điểm chính về các biện pháp dự phòng, tương tác thuốc và theo dõi chức năng thận của Hướng dẫn trên cũng được tóm lược lại trong các phần dưới đây.

Các biện pháp dự phòng

N-acetylcystein

N-acetylcystein (NAC) là chất tiêu nhầy và có tác dụng chống oxy hóa thông qua kích thích tổng hợp glutathion. Các gốc tự do oxy hóa (ROS) ban đầu được cho là có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của AKI do thuốc cản quang, đó là lý do NAC được sử dụng để thử nghiệm trong dự phòng phản ứng có hại này. Ban đầu một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với cỡ mẫu nhỏ đã đưa ra bằng chứng về lợi ích lớn của NAC trong việc giảm nguy cơ AKI, do thuốc dễ sử dụng nên việc chỉ định NAC dần trở nên phổ biến. Tuy nhiên, các thử nghiệm sau đó lại

cho kết quả không thống nhất. Hai nghiên cứu lâm sàng lớn cùng thu nhận hơn 7000 người bệnh đã đưa ra căn cứ thuyết phục rằng việc sử dụng NAC không làm giảm nguy cơ tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang. Một số bằng chứng gần đây cho thấy rằng NAC có thể làm sai lệch kết quả định lượng creatinin và không có tác dụng thay đổi chức năng sinh lý trong độc tính thận. Do đó, các bằng chứng rõ ràng không ủng hộ cho việc dự phòng bằng NAC.

Bù dịch/ tăng thể tích tuần hoàn

Có bằng chứng tin cậy cho thấy việc bù dịch ở những người có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m² sử dụng thuốc cản quang iod mang lại rất ít lợi ích. Không đủ bằng chứng để bác bỏ hoặc khuyến khích thói quen bù dịch (đường tĩnh mạch hoặc uống) ở những người có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m². Ngoài ra, bằng chứng về việc bù dịch vào theo đường uống mang lại hiệu quả tương tự truyền đường tĩnh mạch có độ tin cậy thấp. Vẫn còn thiếu bằng chứng để khuyến khích hoặc bác bỏ việc sử dụng biện pháp này để dự phòng tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang ở người bệnh nguy cơ cao (bệnh thận mạn ở mức nặng, eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m²). Hướng dẫn không đưa ra khuyến cáo nào

về biện pháp này mà các cơ sở y tế có thể chọn các phương pháp thực hành phù hợp nhất.

Việc bù dịch thông qua truyền tĩnh mạch có thể là thách thức với thể trạng của một số người bệnh. Nếu việc tăng thể tích tuần hoàn là cần thiết, có thể dự phòng bằng đường uống hoặc đường tĩnh mạch dù lợi ích của phương pháp này có độ tin cậy không cao. Đối với lựa chọn đường tĩnh mạch, các chế phẩm chứa bicarbonat không mang lại bất kỳ lợi ích bổ sung nào cho việc sử dụng dung dịch NaCl 0,9%. Chế phẩm này sẵn có và dễ sử dụng hơn nên là một lựa chọn thích hợp hơn, mặc dù các chế phẩm bicarbonat có thể được lựa chọn nếu điều kiện tại cơ sở y tế cho phép.

Liều lượng thuốc cản quang

Dùng thuốc cản quang liều cao và lặp lại có thể dẫn đến tăng nguy cơ AKI liên quan đến thuốc cản quang. Việc giảm liều thuốc cản quang để chụp CT không được khuyến khích vì sẽ làm giảm hấp thụ thuốc vào nhu mô và không tuân theo các quy trình chẩn đoán chất lượng cao đã được xây dựng. Khuyến nghị sử dụng liều tĩnh mạch thuốc cản quang thích hợp để có được chụp CT đảm bảo chất lượng ở tất cả người bệnh. Đối với các can thiệp dùng

thuốc qua đường động mạch, khuyến nghị sử dụng liều lượng cần thiết để đạt được kết quả chẩn đoán và điều trị, có thể giảm liều trong chẩn đoán hình ảnh bổ sung và khi liều lượng có thể duy trì ở mức thấp hoặc có thể trì hoãn được (như chụp tâm thất sau khi đặt catheter tim).

Có rất ít bằng chứng về nguy cơ AKI giữa thuốc cản quang loại đẳng áp thẩm thấu (iso-osmol) và loại áp suất thẩm thấu thấp ở người bệnh có nguy cơ cao và sự khác biệt là không đáng kể trên những người bệnh có nguy cơ thấp. Do đó, việc lựa chọn loại thuốc cản quang nào nên được thực hiện dựa trên các yếu tố khác (như giá thành, tính sẵn có của thuốc).

Lọc máu: Liệu pháp thay thế thận (RRT) như chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu đã được thử nghiệm như một biện pháp dự phòng PC-AKI, đây là một nghịch lý vì mục đích phòng ngừa AKI liên quan đến thuốc cản quang chính là để tránh việc phải lọc máu và các biến chứng liên quan. Trên lý thuyết, thuốc cản quang được tiêm theo đường tĩnh mạch sẽ đến thận trong vòng một vài chu kỳ tim và việc loại bỏ thuốc cản quang qua tuần hoàn ngoài cơ thể sẽ không mang lại lợi ích. RRT cũng làm giảm creatinin huyết thanh, do đó dẫn đến sai lệch kết quả khi xác định

chức năng thận của người bệnh thông qua sự thay đổi của creatinin huyết thanh. Một tổng quan hệ thống năm 2006 và một thử nghiệm lớn hơn sau đó đã cho thấy RRT không đem lại hiệu quả giảm nguy cơ AKI sau khi dùng thuốc cản quang, bên cạnh đó, còn liên quan đến các biến chứng về thay thế catheter và huyết động không ổn định và làm tăng gánh nặng cho hệ thống y tế. Có thể nói, RRT không có vai trò dự phòng trong sử dụng thuốc cản quang.

Nhóm statin

Các thuốc statin đã được thử nghiệm trong việc dự phòng tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang, chủ yếu trong chụp mạch vành và can thiệp mạch vành qua da. Cơ chế của các statin chưa được xác định rõ ràng. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng với statin được thực hiện trong bối cảnh chụp mạch vành. Người bệnh có nguy cơ cao về PC-AKI ($eGFR \leq 30$) cũng có nguy cơ tim mạch cao hơn. Do đó, mặc dù cơ chế và bằng chứng về phòng ngừa AKI trong bối cảnh này đối với statin chưa rõ ràng, nhưng cũng không có dấu hiệu gây hại, đồng thời statin cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa bệnh tim mạch ở nhóm người bệnh này. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng statin

cho mục đích duy nhất là dự phòng AKI liên quan đến thuốc cản quang.

Các thuốc khác

Một số thuốc khác đã được thử nghiệm để ngăn ngừa PC-AKI, bao gồm theophyllin, prostaglandin E1, nicorandil, acid ascorbic, allopurinol, alpha-tocopherol, fenoldopam, natriuretic peptid và trimetazidin. Mặc dù vậy, mới chỉ dừng lại ở một số thử nghiệm nhỏ với các chỉ tiêu nghiên cứu cho thấy vai trò không rõ ràng như các thử nghiệm với NAC.

Tương tác thuốc với thuốc cản quang

Metformin không phải là một yếu tố nguy cơ phát triển tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang và không chống chỉ định thuốc cản quang iod ở những người bệnh đang sử dụng thuốc này. Tuy nhiên, các biến chứng nghiêm trọng (nhiễm toan lactic do metformin) có thể hiếm khi xảy ra ở những người bệnh dùng metformin mà sau đó tiến triển thành AKI liên quan đến thuốc cản quang. Hướng dẫn này đã dần được thay thế bằng các khuyến nghị có phần hạn chế trước đây bởi có bằng chứng cho thấy rằng, độc lập với chức năng thận, nguy cơ nhiễm toan lactic từ việc tích lũy metformin do suy thận cấp sau dùng thuốc cản quang là

đặc biệt thấp khi không kèm theo các tình trạng cấp tính khác như sepsis và/hoặc AKI. Do rủi ro đối với người bệnh ở mức độ rất thấp, không cần thiết phải ngừng metformin hoặc kiểm tra lại chức năng thận ở những người bệnh có chức năng thận bình thường đến suy thận mức độ trung bình. Với người bệnh AKI hoặc $eGFR \leq 30 \text{ mL/phút}/1,73 \text{ m}^2$, việc ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang là phù hợp. Đối với những người bệnh này, việc tiếp tục sử dụng metformin dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm toan lactic cao hơn. Do đó, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh nên khuyến cáo người bệnh tạm ngừng metformin và chỉ dùng lại thuốc sau khi thảo luận với bác sĩ điều trị.

Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin như thuốc ức chế men chuyển (ACEi) và thuốc chặn thụ thể angiotensin (ARB) là các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp phổ biến có ảnh hưởng đến huyết động tại cầu thận. Về mặt lý thuyết, ACEi/ARB có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm AKI sau khi người bệnh được sử dụng thuốc cản quang iod. Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp gần đây đã cho thấy việc ngừng ACEi/ARB trước khi chụp mạch vành không làm giảm nguy cơ AKI (RR = 1,48, CI 95%: 0,84-2,60). Như vậy, bằng chứng

hiện tại cho thấy rằng không có lợi ích nào khi ngừng ACEi/ARB trước khi tiêm thuốc cản quang.

Thuốc lợi tiểu trước đây đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ đối với tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang, tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng chưa thực sự rõ ràng. Sự suy giảm thể tích tuần hoàn ở những người bệnh “bị lợi tiểu quá mức” về mặt lý thuyết có thể góp phần tăng nguy cơ mắc hoặc làm trầm trọng thêm AKI. Tuy nhiên, cũng có những rủi ro khi ngừng thuốc lợi tiểu ở những người bệnh cần duy trì thể tích tuần hoàn bình thường như tình trạng quá tải dịch, làm tăng nguy cơ phù phổi và các hệ quả tiêu cực khác, cũng là những yếu tố gây bất lợi lên chức năng thận. Hiện tại, không đủ bằng chứng để khuyến cáo thường quy về việc ngừng thuốc lợi tiểu trước khi tiêm thuốc cản quang.

Theo dõi chức năng thận

Chỉ nên theo dõi creatinin huyết thanh định kỳ cho những người có nguy cơ cao. Lần đo creatinin huyết thanh tiếp theo được khuyến cáo trong vòng từ 48 đến 72 giờ sau khi dùng đường động mạch ở những người bệnh có $eGFR \leq 30$ mL/phút/1,73 m². Đối với những người bệnh còn lại, nguy cơ AKI được coi là đủ

thấp để không cần xét nghiệm định kỳ. Những người bệnh có nguy cơ khác được tư vấn để thông báo và được chăm sóc y tế khi xuất hiện khó thở hoặc phù ngoại biên và/hoặc nếu nhận thấy lượng nước tiểu giảm rõ rệt sau khi dùng thuốc cản quang, đây là những biểu hiện triệu chứng cho thấy có thể cần xét nghiệm chức năng thận.

Trong tình huống ca báo cáo ADR được mô tả ban đầu, người bệnh có thể không thuộc nhóm đối tượng có nguy cơ cao gặp AKI nên không cần theo dõi creatinin định kỳ. Tuy nhiên, sau 6 ngày kể từ khi sử dụng thuốc cản quang iod (iohexol), người bệnh đã xuất hiện triệu chứng khó thở và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy chỉ số creatinin huyết thanh tăng cao gấp nhiều lần ($eGFR = 7,8$ mL/phút/1,73 m²). Mặc dù thuốc cản quang có khả năng là nguyên nhân gây ra phản ứng trên, các thuốc được sử dụng đồng thời như furosemid cũng là yếu tố ảnh hưởng đến chức năng thận của người bệnh. Theo hướng dẫn của Canada, không khuyến cáo ngừng sử dụng các thuốc này trong thường quy. Việc quản lý và giảm thiểu nguy cơ tổn thương thận cấp sau khi dùng thuốc cản quang vẫn chủ yếu được thực hiện thông qua việc phân tầng nguy

cơ và theo dõi sát tình trạng người bệnh sau khi được chẩn đoán hình ảnh với thuốc cản quang.

Phân tầng nguy cơ

Chiến lược sàng lọc ban đầu tập trung vào việc cân bằng giữa các nguy cơ (AKI, trì hoãn và chi phí điều trị) cũng như lợi ích về lâm sàng của việc thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh kịp thời.

1. Với người bệnh ngoại trú không có thông tin về eGFR (trong 3-6 tháng gần nhất) trong bệnh án, người bệnh không có tiền sử CKD, khuyến cáo sàng lọc sơ bộ người bệnh AKI hoặc CKD nặng với các câu hỏi với nội dung như “Có bệnh về thận hoặc đã được ghép thận?” “Đã bao giờ thăm khám hay có dự định thăm khám chuyên khoa thận-tiết niệu (bao gồm ngoại thận?)”.

- Trả lời *Có* cho bất cứ câu hỏi nào: chỉ định xét nghiệm để xác định eGFR.

- Trả lời *Không* với cả 2 câu: chỉ định thuốc cản quang.

2. Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm xác định eGFR (trong vòng 7 ngày với người bệnh nội trú) mặc dù đây không phải lý do để trì hoãn chẩn đoán hình ảnh.

- Người bệnh trong tình trạng nguy cấp (như nghi ngờ đột quỵ cấp, thuyên tắc phổi, hội chứng động mạch chủ cấp, thủng

ruột và các tình trạng khác), việc chỉ định chẩn đoán hình ảnh bằng thuốc cản quang là không thể chậm trễ. Không trì hoãn dùng thuốc cản quang trong bất cứ tình huống nào đòi hỏi việc chẩn đoán có tính cấp thiết.

- Việc dùng thuốc đường tĩnh mạch hay động mạch trên người bệnh có tiền sử AKI cần được dựa trên cân bằng giữa nguy cơ AKI trầm trọng hơn so với lợi ích của việc tăng cường hiệu quả trong chẩn đoán và can thiệp điều trị.

3. Với người bệnh ngoại trú, nội trú và người bệnh cấp cứu đã có eGFR:

- Nếu $eGFR > 30$ mL/phút/1,73 m², không có dấu hiệu và triệu chứng AKI: chỉ định thuốc cản quang.

- Nếu $eGFR \leq 30$ mL/phút/1,73 m² hoặc nghi ngờ AKI: khuyến cáo đánh giá và tư vấn kỹ càng cho người bệnh, quyết định được đưa ra dựa trên thống nhất của nhóm điều trị và người bệnh/người đại diện cho người bệnh.

- Thuốc cản quang iod có thể được sử dụng với người bệnh lọc máu hoặc lọc màng bụng và không cần thay đổi thời gian lọc.

Lựa chọn thuốc cản quang

4. Không khuyến cáo ưu tiên thuốc cản quang đẳng thẩm thấu để giảm nguy

cơ AKI; quyết định lựa chọn thuốc cần được cân nhắc căn cứ trên các yếu tố khác (như giá thành và tính sẵn có của thuốc).

5. Không khuyến khích việc giảm liều tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang để đảm bảo chất lượng của việc chẩn đoán hình ảnh và khuyến cáo dùng liều thích hợp cho mọi đối tượng người bệnh.

6. Khuyến cáo cách tiếp cận thực tế trong liều dùng cho đường động mạch sử dụng liều lượng cần thiết để đạt được hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị, nhưng có thể giảm liều khi thực hiện các lần chẩn đoán hình ảnh bổ sung khi các liều có thể nhỏ hoặc có thể trì hoãn được.

7. Không khuyến cáo giới hạn số lần dùng thuốc cản quang trên những người bệnh nguy cơ thấp (eGFR > 30, không có AKI, dùng đường tĩnh mạch) hoặc tạm ngừng các liều tiếp sau trong những trường hợp khẩn cấp hoặc người bệnh nội trú trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh lý cấp tính. Khuyến cáo tránh sử dụng lại thuốc cản quang trong vòng 48 giờ đối với những người bệnh có nguy cơ cao hơn (eGFR ≤ 30, có AKI, dùng đường động mạch). Tuy nhiên, trong những tình huống đe dọa tính mạng, việc tái sử dụng thuốc cản quang có thể vẫn cần thiết và cần được cân nhắc để có thể đưa ra được

chẩn đoán và kế hoạch điều trị phù hợp cho người bệnh.

Dự phòng AKI

8. Không khuyến cáo bù dịch đường uống hoặc tĩnh mạch đối với người bệnh có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m².

9. Với người bệnh có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² dùng theo đường tĩnh mạch, bằng chứng về lợi ích trong dự phòng là chưa rõ ràng. Do vậy, không có khuyến cáo cụ thể về biện pháp nào, cơ sở y tế cân nhắc dựa theo điều kiện tại đơn vị mình.

10. Với người bệnh có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² dùng theo đường động mạch, một số thành viên ban biên soạn đồng thuận với phương pháp bù dịch và tăng thể tích tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch (NaCl 0,9% hoặc natri bicarbonat 1,26%) hoặc uống dung dịch Oresol. Việc có bù dịch không theo đường dùng nào phụ thuộc vào nhận định của cơ sở y tế.

11. (Trùng với Khuyến cáo số 4)

12. Không khuyến cáo bất kỳ hình thức thay thế thận nào để giảm nguy cơ AKI.

13. Không khuyến cáo sử dụng N-acetylcystein (NAC) cho dự phòng AKI.

14. Không khuyến cáo sử dụng các thuốc nhóm statin chỉ đơn thuần cho việc dự phòng AKI.

15. Không khuyến cáo sử dụng các thuốc khác như đã từng đề cập trong y văn bao gồm theophyllin, prostaglandin E1, nicorandil, acid ascorbic, allopurinol, alpha-tocopherol, fenoldopam, natriuretic peptid và trimetazidin.

Sử dụng thuốc

16. Không khuyến cáo ngừng metformin trước khi tiêm thuốc cản quang, và/hoặc đánh giá lại chức năng thận đối với những người bệnh có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m².

17. Khuyến cáo trên những người bệnh có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² hoặc có AKI, cần tạm ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang. Thời gian ngừng metformin là trong tối thiểu 48 giờ và chỉ khi chức năng thận ổn định (creatinin huyết thanh tăng < 25% so với mức baseline) và việc tiếp tục sử dụng metformin cần được đánh giá lại bởi đội ngũ bác sĩ điều trị của người bệnh.

18. Không khuyến cáo thực hiện thường quy việc ngừng sử dụng các thuốc

ức chế hệ renin-angiotensin (ACEi/ARB) trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang.

19. Không khuyến cáo thực hiện thường quy việc ngừng sử dụng các thuốc lợi tiểu trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang.

Theo dõi sau tiêm thuốc cản quang

20. Khuyến cáo theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm động mạch thuốc cản quang trên tất cả người bệnh có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m². Với những người bệnh còn lại, nguy cơ AKI là cực kỳ thấp và không áp dụng xét nghiệm thường quy. Tuy nhiên, bất cứ người bệnh có nguy cơ nào cũng cần được hướng dẫn để thông báo nhân viên y tế và được đánh giá chức năng thận nếu có xuất hiện triệu chứng khó thở, phù ngoại vi, hoặc giảm lượng nước tiểu trong những ngày sau khi dùng thuốc cản quang.

21. Khuyến cáo đánh giá lâm sàng và xử trí AKI theo các hướng dẫn điều trị của KDIGO về AKI.

HƯỚNG DẪN LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nguồn: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ban hành kèm theo Quyết định 2767/QĐ-BYT ngày 04 tháng 7 năm 2023

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh hô hấp phổ biến có thể phòng và điều trị được. Đây là bệnh lý không đồng nhất, đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp mạn tính (khó thở, ho, khạc đờm) và các đợt cấp do tình trạng bất thường của đường thở (viêm phế quản, viêm tiểu phế quản) và/hoặc phế nang (khí phế thũng) gây ra tắc nghẽn đường thở dai dẳng và tiến triển. Nguyên nhân gây BPTNMT liên quan đến sự phơi nhiễm với các hạt hoặc khí độc hại và các yếu tố chủ thể bao gồm phổi kém phát triển khi còn nhỏ, đột biến gen SERPINA1 gây ra thiếu hụt alpha 1 antitrysin. Khói thuốc lá, thuốc lào là yếu tố nguy cơ chính, ô nhiễm không khí và khói chất đốt sinh hoạt cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng gây BPTNMT. Các bệnh đồng mắc và đợt kịch phát làm nặng thêm tình trạng bệnh và tăng tử vong. BPTNMT là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới dẫn đến gánh nặng kinh tế xã hội ngày càng gia tăng. Dựa trên các nghiên cứu dịch tễ học, số ca mắc BPTNMT ước tính là khoảng 385

triệu năm 2010, với tỷ lệ mắc trên thế giới là 11,7% và khoảng 3 triệu ca tử vong hàng năm. Ở Việt Nam, nghiên cứu về dịch tễ học của BPTNMT năm 2009 cho thấy tỷ lệ mắc ở người > 40 tuổi là 4,2%. Với sự gia tăng tỷ lệ hút thuốc lá tại các nước đang phát triển và sự già hóa dân số ở những quốc gia phát triển, tỷ lệ mắc BPTNMT được dự đoán sẽ tăng cao trong những năm tới và đến năm 2030 ước tính có trên 4,5 triệu trường hợp tử vong hàng năm do BPTNMT và các rối loạn liên quan.

2.1. Lựa chọn phác đồ điều trị ban đầu

Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn nên được kê cho tất cả người bệnh để cắt cơn khó thở.

Người bệnh nhóm A

- Thuốc giãn phế quản được sử dụng khi cần thiết, thuốc giúp cải thiện triệu chứng khó thở.

- Có thể lựa chọn nhóm thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn hoặc tác dụng dài.

- Tùy theo đáp ứng điều trị và mức độ cải thiện triệu chứng của người bệnh

mà sẽ tiếp tục phác đồ điều trị hoặc đổi sang nhóm thuốc giãn phế quản khác.

Người bệnh nhóm B

- Lựa chọn điều trị tối ưu là thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài. Với người bệnh nhóm B, có thể lựa chọn khởi đầu điều trị với LABA hoặc LAMA. Không có bằng chứng để khuyến cáo sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài nhóm nào giúp giảm triệu chứng tốt hơn nhóm nào. Lựa chọn thuốc tùy thuộc vào sự dung nạp và cải thiện triệu chứng của người bệnh.

- Đối với người bệnh vẫn còn khó thở dai dẳng khi dùng LABA hoặc LAMA đơn trị liệu, khuyến cáo sử dụng phối hợp hai nhóm thuốc giãn phế quản LABA/LAMA.

- Đối với người bệnh khó thở nhiều ($CAT \geq 20$, và/hoặc $mMRC \geq 3$), có thể cân nhắc điều trị khởi đầu ngay bằng phác đồ phối hợp hai thuốc giãn phế quản LABA/LAMA.

- Nếu phối hợp hai nhóm thuốc giãn phế quản LABA/LAMA mà không cải thiện triệu chứng, có thể cân nhắc hạ bậc điều trị với một thuốc giãn phế quản tác dụng dài.

- Người bệnh nhóm B thường có bệnh đồng mắc, đặc biệt là các bệnh lý tim mạch, có nhiều triệu chứng, khó tiên lượng cần được đánh giá và điều trị toàn diện bệnh đồng mắc.

Người bệnh nhóm C

- Khởi đầu điều trị bằng một loại thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài.

- Kết quả hai nghiên cứu so sánh đối đầu cho thấy LAMA có hiệu quả hơn LABA trong phòng ngừa đợt cấp, do đó khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với LAMA.

Người bệnh nhóm D

- Khởi đầu điều trị bằng một LAMA do hiệu quả giảm triệu chứng và phòng ngừa đợt cấp.

+ Với người bệnh có rất nhiều triệu chứng (điểm CAT > 20), đặc biệt có khó thở nhiều, giới hạn khả năng gắng sức, LABA/LAMA là lựa chọn đầu tay. Kết quả các nghiên cứu trên người bệnh cho thấy điều trị phác đồ LABA/LAMA kết hợp cho hiệu quả vượt trội so với đơn trị liệu.

+ ICS/LABA nên được lựa chọn đầu tay nếu: Bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μ l hoặc người bệnh có tiền sử hen. ICS có thể tăng nguy cơ viêm phổi, vì vậy việc dùng ICS ngay từ đầu chỉ khi lợi ích lâm sàng lớn hơn nguy cơ.

2.2. Chuyển đổi điều trị thuốc

Cần theo dõi sát người bệnh khi điều trị phác đồ thuốc ban đầu. Theo dõi điều trị thuốc nên tuân theo nguyên tắc: Xem xét - Đánh giá - Điều chỉnh.

- Xem xét: Triệu chứng và nguy cơ đợt cấp

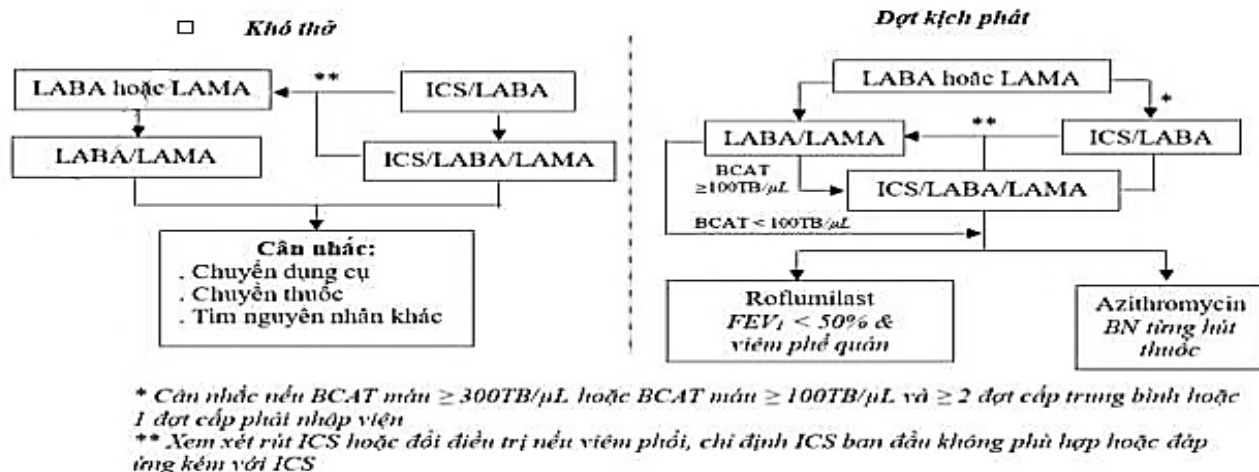
- Đánh giá: Kỹ thuật hít và sự tuân thủ điều trị, các biện pháp điều trị không dùng thuốc

- Điều chỉnh: Chuyển đổi phác đồ điều trị thuốc, bao gồm lên hoặc xuống thang điều trị, thay đổi dụng cụ hít hoặc hoạt chất thuốc cùng nhóm.

Nếu người bệnh đáp ứng tốt với điều trị ban đầu, tiếp tục duy trì phác đồ đó. Nếu không đáp ứng, cần áp dụng theo nguyên

tắc trên và chuyển đổi phác đồ điều trị nếu cần thiết.

Sơ đồ chuyển đổi điều trị thuốc có thể áp dụng với bất kỳ người bệnh ở nhóm nào theo GOLD 2022 và không phụ thuộc nhóm ABCD ban đầu. Quyết định chuyển đổi dựa trên triệu chứng khó thở/hạn chế khả năng gắng sức hoặc đợt cấp của bệnh. Nếu người bệnh còn nhiều triệu chứng và nhiều đợt cấp, nên chọn chuyển đổi theo hướng giảm đợt cấp.



Biểu đồ 2.1 Sơ đồ chuyển đổi điều trị thuốc

Lưu ý: ICS/LABA/LAMA là các phối hợp thuốc đơn và bộ đôi hiện được cấp phép sử dụng ở Việt Nam.

Trường hợp người bệnh còn khó thở sau khi đã điều trị theo phác đồ ban đầu và tối ưu các biện pháp điều trị:

- Người bệnh đang được điều trị LABA hoặc LAMA đơn trị: khuyến cáo dùng LABA/LAMA. Nếu thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài thứ 2 được thêm không cải thiện triệu chứng, khuyến cáo dùng xuống một loại thuốc. Thay đổi dụng cụ hít hoặc hoạt chất thuốc cùng nhóm.

- Nếu người bệnh đang được điều trị ICS/LABA: Nâng bậc với phác đồ ICS/LABA/LAMA. Cách khác là chuyển ICS/LABA sang LABA/LAMA nếu chỉ định

ICS ban đầu không phù hợp hoặc đáp ứng kém với ICS hoặc có tác dụng phụ nghiêm trọng.

Ở tất cả các giai đoạn, khó thở vì nguyên nhân khác (không do BPTNMT) cần được tìm kiếm và điều trị phù hợp. Kỹ thuật hít và tuân thủ điều trị cũng có thể là nguyên nhân gây đáp ứng không phù hợp với điều trị.

Trường hợp người bệnh còn đợt cấp sau khi đã điều trị theo phác đồ ban đầu và tối ưu các biện pháp điều trị:

- Nếu người bệnh đang được điều trị LABA hoặc LAMA đơn trị liệu: nâng bậc lên LABA/LAMA hoặc ICS/LABA. ICS/LABA có thể chỉ định cho:

+ Người bệnh có tiền sử mắc hen. Người bệnh có thể có đáp ứng tốt với ICS khi có bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μL .

+ Người bệnh có ≥ 2 đợt cấp trung bình/năm hoặc ≥ 1 đợt cấp nhập viện, và bạch cầu ái toan ≥ 100 tế bào/ μL .

- Nếu người bệnh đang được điều trị LABA/LAMA: có thể áp dụng một trong hai phác đồ thay thế:

+ Nếu bạch cầu ái toan ≥ 100 tế bào/ μL : nâng bậc với phác đồ ICS/LABA/LAMA

+ Nếu bạch cầu ái toan < 100 tế bào/ μL thì thêm Roflumilast hoặc Azithromycin.

- Nếu người bệnh đang được điều trị ICS/LABA: Nâng bậc với phác đồ ICS/LABA/LAMA, hoặc chuyển sang LABA/LAMA nếu đáp ứng kém hoặc có tác dụng phụ của ICS.

- Nếu người bệnh được điều trị ICS/LABA/LAMA: có thể xem xét:

+ Thêm nhóm roflumilast với FEV1 $< 50\%$ dự đoán và viêm phế quản mạn tính, đặc biệt nếu người bệnh có ≥ 1 đợt cấp nhập viện trong năm trước.

+ Thêm nhóm macrolid: Azithromycin cho người từng hút thuốc, cần xem xét tới yếu tố vi khuẩn kháng thuốc trước khi quyết định điều trị.

+ Ngừng ICS: nếu có tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc không hiệu quả. Tuy nhiên, ở người bệnh có bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL , nếu dùng ICS có thể có nhiều đợt cấp hơn.

Phân tích hậu kiểm trên các nghiên cứu RCT cho thấy hiệu quả giảm tử vong của phối hợp bộ ba ICS/LABA/LAMA so với LABA/LAMA ở những người bệnh BPTNMT nhiều triệu chứng với tiền sử đợt cấp thường xuyên và/hoặc đợt cấp nặng.

CHỈ SỐ GLYCATION HUYẾT SẮC TỐ: MỘT YẾU TỐ NGUY CƠ MỚI GÂY RA BỆNH THẬN MÃN TÍNH Ở MỘT NHÓM DÂN SỐ CÓ VẼ KHỎE MẠNH

Nguồn: <https://academic.oup.com/jcem/advance/article/doi/10.1210/clinem/dgad638/7336867>

Hà Bá Tiến

Khoa Dược

TÓM TẮT

Bối cảnh

Bệnh thận mãn tính (CKD) là một vấn đề sức khỏe trên toàn thế giới. Các tài liệu gần đây đã cho thấy mối liên quan giữa chỉ số glycat hóa hemoglobin (HGI) và bệnh thận mạn ở người bệnh rối loạn đường huyết.

PHƯƠNG PHÁP

CKD được định nghĩa là protein niệu dạng que thử hoặc tỷ lệ cầu thận ước tính (eGFR) < 60 mL/phút/1,73 m². Tác động của HGI đối với bệnh thận mạn tính mới được đánh giá bằng cách sử dụng dữ liệu từ những người kiểm tra sức khỏe không có bệnh thận mạn (N = 23.467, 4,1% mắc bệnh tiểu đường) được theo dõi trong thời gian trung bình 5,1 năm: Mô hình mối nguy theo tỷ lệ Cox được sử dụng với sự điều chỉnh đa biến theo độ tuổi, huyết áp tâm thu huyết áp, eGFR, glucose huyết tương lúc đói, chỉ số khối cơ thể, log[alanine aminotransferase], log[triglycerides], cholesterol lipoprotein mật độ cao, số lượng tiểu cầu, hút thuốc và quan hệ tình dục. Mức độ HGI tăng cao ở những đối tượng mắc bệnh thận mạn được xác định chắc chắn sau khi so sánh điểm xu hướng của một nhóm người kiểm tra sức khỏe khác (N = 2580, 7,6% mắc bệnh tiểu đường).

KẾT QUẢ

Trong nhóm trước, bệnh thận mạn phát triển ở 2540 đối tượng và HGI là yếu tố dự báo mạnh mẽ thứ hai về bệnh thận mạn, sau eGFR thấp. Với sự điều chỉnh cho 11 biến số đồng thời, tỷ lệ nguy cơ HGI (KTC 95%) đối với CKD là 1,293 (1,238 đến 1,349) ($P < 0,0001$). Nguy cơ do HGI trong dân số đối với CKD là 4,2%. Ở nhóm thứ hai, trong số 708 đối tượng khớp với tỷ lệ 1:1 cho 9 đồng biến, HGI tăng đáng kể ở

những đối tượng mắc bệnh CKD (trung bình [phạm vi liên vùng] -0,208 [-0,504 đến -0,156] so với -0,284 [-0,582 đến 0,052], $P = 0,03$).

PHẦN KẾT LUẬN

HGI là một yếu tố nguy cơ mới đối với CKD trong dân số nói chung.

Số lượng người bệnh mắc bệnh thận mãn tính (CKD) ngày càng tăng là mối quan tâm toàn cầu (1-3). Điều trị bệnh CKD khá khó khăn và khả năng hồi phục của thận bị bệnh về trạng thái bình thường là điều đáng nghi ngờ. Vì vậy, việc phòng ngừa bệnh thận mạn là hết sức quan trọng; tuy nhiên, điều này không dễ thực hiện vì một số lượng lớn người bệnh mắc bệnh thận mạn phát triển bệnh có tăng glucose huyết và/hoặc tăng huyết áp nhẹ, cả hai đều không có triệu chứng ở giai đoạn đầu (46-12) ở người bệnh tiểu đường và tiền tiểu đường. HGI là phần dư hồi quy tuyến tính được tính theo 2 bước. Đầu tiên, giá trị glycated hemoglobin (HbA1c) dự đoán được tạo ra bằng cách chèn giá trị glucose huyết tương lúc đói (FPG) vào phương trình hồi quy mô tả mối quan hệ tuyến tính giữa HbA1c và FPG trong một quần thể nhất định. Sau đó, HbA1c dự đoán sẽ được trừ đi khỏi HbA1c quan sát được của cá nhân ($HGI = HbA1c \text{ quan sát} - HbA1c \text{ dự đoán}$). Trong một quần thể có vẻ khỏe mạnh, hầu hết các yếu tố nguy cơ đối với bệnh thận mạn hầu như không được biết đến. Xem xét dữ liệu lịch sử, đánh giá và những phát triển gần đây liên quan đến chủ đề này, chúng tôi nhận thấy chỉ số glycation hemoglobin (HGI) cao có liên quan đáng kể đến các bệnh tim mạch và bệnh thận mạn.

PHÂN TÍCH THỐNG KÊ

Việc phân tích các đặc điểm cơ bản được trình bày trong Bảng 1 được thực hiện bằng phép thử tổng xếp hạng có chữ ký của Wilcoxon đối với dữ liệu số và việc so sánh dữ liệu phân loại được thực hiện bằng bài kiểm tra χ^2 . Mô hình mối nguy theo tỷ lệ Cox đã được sử dụng để nghiên cứu mối liên quan giữa thời gian không có CKD của người tham gia và HGI. Mô hình bao gồm tuổi, huyết áp tâm thu, eGFR, FPG, BMI, logALT, logTG, HDL-C, số lượng tiểu cầu, hút thuốc và giới tính dưới dạng đồng biến.

Bảng 1. Các đặc điểm cơ bản và so sánh giữa những người tiến triển bệnh CKD và những người không tiến triển bệnh trong đoàn hệ Aizawa

Biến đổi	Tất cả	Nhóm con		Giá trị *P giữa tiến trình và không tiến triển
		Người tiến bộ	Người không tiến triển	
n (nam, %)	23 467 (14 020, 59,7%)	2540 (1653, 65,1%)	20 927 (12 567, 60,1%)	<.001
Tuổi	49 (41 đến 56)	54 (47 đến 60)	48 (40 đến 56)	<.001
BMI, kg/m ²	22,7 (20,7 đến 24,8)	23,4 (21,5 đến 25,4)	22,6 (20,6 đến 24,7)	<.001
huyết áp tâm thu, mmHg	120 (110 đến 131)	124 (114 đến 136)	119 (109 đến 130)	<.001
Hút thuốc (hiện tại) %	8763 (37,3%)	878 (34,6%)	7885 (37,7%)	.0024
Triglyceride, mg/dL	88 (62 đến 128)	99 (71 đến 140)	87 (61 đến 128)	<.001
Số lượng tiểu cầu, 10 ⁴ /μL	22,4 (19,4 đến 25,6)	21,5 (18,8 đến 24,8)	22,5 (19,5 đến 25,7)	<.001
FPG, mg/dL	94 (88 đến 101)	95 (90 đến 102)	94 (89 đến 100)	<.001
HbA1c, % mmol/mol	5,5 (5,2 đến 5,7) 36 (33 đến 38)	5,6 (5,4 đến 5,8) 38 (36 đến 40)	5,5 (5,2 đến 5,7) 37 (33 đến 39)	<.001
HGI	-0,062 (-0,316 đến 0,16)	-0,04 (-0,30 đến 0,188)	-0,66 (-0,316 đến 0,156)	.0018
eGFR, mL/phút/1,73 m ²	77,37 (69,91 đến 84,93)	78,47 (71,59 đến 85,91)	66,60 (63,12 đến 70,84)	<.001

Dữ liệu có giá trị trung bình và IQR hoặc n (%).

Chữ viết tắt: ALT, alanine aminotransferase; BMI, chỉ số khối cơ thể; CKD, bệnh thận mãn tính; eGFR, mức lọc cầu thận ước tính; HbA1c, huyết sắc tố glycosylated; FPG, glucose huyết tương lúc đói; HGI, chỉ số glycation huyết sắc tố; SBP, huyết áp tâm thu.

* P, người tiến bộ và người không tiến bộ. Trong số những người tiến triển, 161/2540 (6%) dương tính với protein niệu dạng que thăm. Kiểm tra xếp hạng có chữ ký của Wilcoxon được sử dụng để so sánh các biến số và kiểm tra χ^2 được sử dụng để so sánh các biến phân loại.

Tác động của tính phi tuyến của HGI đến CKD sự cố được mô tả bằng mô hình spline bậc ba bị hạn chế. Trên cơ sở mối quan hệ giữa liều lượng và phản ứng giữa HGI và bệnh thận mạn tính mới xảy ra, HGI ban đầu >0 ($n = 10\ 112$) được đánh giá là “phơi nhiễm” và được sử dụng để tính phần trăm rủi ro có thể quy cho HGI ($< a_{i=1} > 20$). Mối quan hệ giữa sự suy giảm eGFR và HGI được đánh giá bằng mô hình hỗn hợp tuyến tính. Trong phân tích này, giá trị trung bình là 4,92 điểm/người để tính toán. Kết quả được trình bày dưới dạng hệ số hồi quy và sai số chuẩn của chúng. Tác động của HGI được coi là hiệu ứng cố định đối với độ dốc giảm eGFR, được tính toán với ID người tham gia dưới dạng hiệu ứng ngẫu nhiên. Sự hiện diện của tương tác được kiểm tra bằng cách thêm thuật ngữ tương tác vào mô hình Cox. Tại thời điểm ban đầu, “HGI và eGFR” cho thấy sự tương tác đáng kể ($P = 0,03$), chứ không phải “HGI và tuổi”, “HGI và FPG,” và “HGI và giới tính”. Do đó, mối quan hệ HGI-CKD đã được phân tích bổ sung sau khi phân tầng nhị phân của toàn bộ dân số theo eGFR cơ sở.

Trong nhóm thuần tập Ina [Bảng hỗ trợ S1 (21)], việc so sánh điểm xu hướng được sử dụng để điều chỉnh sự khác biệt cơ bản giữa các đối tượng có và không có CKD [Bảng hỗ trợ S2 (22)]. Hồi quy logistic đã được sử dụng để tạo ra điểm xu hướng. JMP Pro 16 phiên bản 2.0 đã được sử dụng để phân tích thống kê (JMP thực hiện đối sánh hàng xóm gần nhất tham lam). $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Các đặc điểm cơ bản độ tuổi trung bình là 49 tuổi, FPG là 94 mg/dL, HbA1c 5,5% và eGFR 77,37 mL/phút/1,73 m². Tỷ lệ mắc bệnh CKD là 12954 người-năm. 1068 (4%) trong nhóm thuần tập mắc bệnh tiểu đường.

Tỷ lệ nguy hiểm (HR) của HbA1c đối với bệnh CKD mới mắc thấp hơn đáng kể so với HGI cả trong phân tích đơn biến và hai biến (Bảng 2). Vì HGI là yếu tố nguy cơ mạnh hơn nhiều so với HbA1c nên phân tích tập trung vào HGI trong phần còn lại của nghiên cứu. HR trên 1 đơn vị HGI là 1,82 (KTC 95%, 1,69 đến 1,95) (Bảng 2).

Ban 2. Tỷ lệ nguy cơ và 95% CI của HGI và HbA1c đối với CKD mới mắc

	nhân sự	KTC 95%
Phân tích đơn biến		
HGI	1.826	1,696 đến 1,956
HbA1c	1.397	1,339 đến 1,456
Phân tích hai biến		
HGI	1.612	1.403 đến 1.852
HbA1c	1.097	1,005 đến 1,196

Dữ liệu được lấy từ đoàn hệ Aizawa, trong đó IQR của HGI và HbA1c gần như giống nhau ở mức 0,48 và 0,50 (Bảng 1) do đó việc chia tỷ lệ đã bị bỏ qua.

Chữ viết tắt: CKD, bệnh thận mãn tính; eGFR, mức lọc cầu thận ước tính; HbA1c, huyết sắc tố glycated; HGI, chỉ số glycation huyết sắc tố.

Mối quan hệ giữa HGI và CKD rất có ý nghĩa ngay cả sau khi điều chỉnh các biến đồng thời bao gồm FPG (Bảng 3). Rủi ro ngày càng lớn hơn khi tăng HGI, do đó các đối tượng ở tứ phân vị 4 của HGI ở mức cơ bản có nguy cơ cao hơn 1,7 lần so với những người ở tứ phân vị 1 (Bảng 3). Ngoài HGI cao, huyết áp tăng, HDL-C thấp và TG cao cũng là những yếu tố dự báo đáng kể về bệnh thận mạn (Bảng 3).

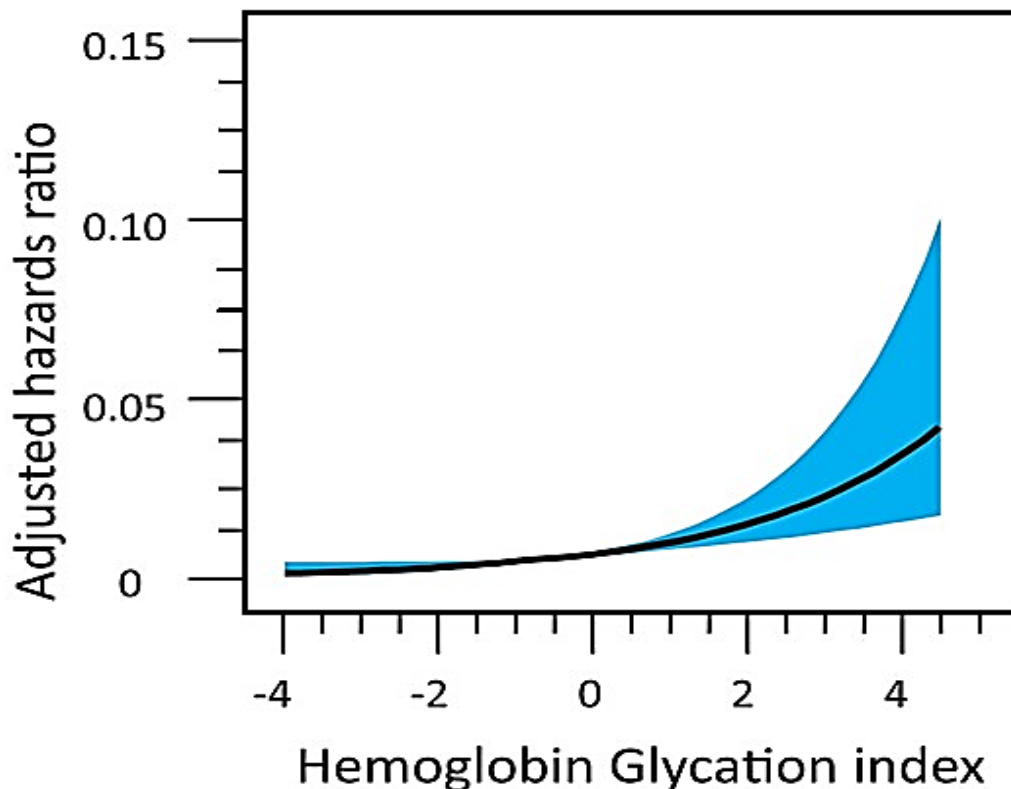
Bảng số 3. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn và bệnh thận mạn mới mắc

Mô hình 1. Toàn bộ dân số (n=23 467)			Mô hình 2. Dân số không mắc bệnh đái tháo đường (n = 22 412)		
Yếu tố rủi ro	Mối liên quan giữa bệnh thận mạn và yếu tố nguy cơ		Yếu tố rủi ro	Mối liên quan giữa bệnh thận mạn và yếu tố nguy cơ	
	HR đã điều chỉnh (KTC 95%) được chia tỷ lệ thành 1 IQR	Giá trị P		HR đã điều chỉnh (KTC 95%) được chia tỷ lệ thành 1 IQR	Giá trị P
HGI	1,284 (1,229 đến 1,341)	<0,001	HGI	1,332 (1,256 đến 1,413)	<0,001
Tứ phân vị HGI (n, phạm vi)			Tứ phân vị HGI (n, phạm vi)		
Q1 (5876, – 3,580 đến – 0,316)	1.0 (Tham khảo)		Q1 (5766, – 2,190 đến 0,274)	1.0 (Tham khảo)	
Q2 (5855, – 0,314 đến – 0,064)	1,319 (1,177 đến 1,478)		Q2 (5778, – 0,026 đến – 0,224)	1,296 (1,154 đến 1,456)	
Q3 (5884, – 0,062 đến 0,160)	1,459 (1,301 đến 1,635)		Q3 (5765, – 0,226 đến 0,448)	1,534 (1,366 đến 1,723)	
Q4 (5852, 0,162 đến 4,888)	1,774 (1,582 đến 1,988)		Q4 (5083, 0,450 đến 1,474)	1,811 (1,609 đến 2,038)	
Tuổi	1,178 (1,095 đến 1,271)	< 0,0001	Tuổi	1,141 (1,057 đến 1,232)	< 0,0001
Huyết áp tâm thu, mmHg	1,138 (1,074 đến 1,206)	< 0,0001	huyết áp tâm thu, mmHg	1,204 (1,097 đến 1,317)	< .0001
eGFR, mL/phút/1,73 m²	0,115 (0,104 đến 0,127)	< 0,0001	eGFR, mL/phút/1,73 m ²	0,103 (0,095 đến 0,11)	< .0001
FPG, mg/dL	1,042 (0,990 đến 1,052)	0,190	FPG, mg/dL	1,008 (0,958 đến 1,061)	0,130
BMI, kg/m²	1,044 (0,979 đến 1,113)	0,191	BMI, kg/m ²	1,050 (0,984 đến 1,126)	0,140

logALT, IU/L	0,946 (0,891 đến 1,003)	0,364	logALT, IU/L	0,819 (0,599 đến 1,122)	0,213
logTG	1,015 (0,943 đến 1,092)	< 0,001	logTG	1,015 (0,943 đến 1,092)	0,699
Chất béo	0,905 (0,835 đến 0,960)	< 0,001	Chất béo	0,866 (0,819 đến 0,931)	< 0,001
Tiểu cầu, 10⁹/L	1,047 (0,976 đến 1,123)	0,203	Tiểu cầu, 10 ⁹ /L	0,884 (0,837 đến 0,934)	< 0,001
Hút thuốc (+) (-)	1,191 (1,089 đến 1,303) (-) (Tham chiếu)	< 0,001	Hút thuốc (+) (-) (Tham khảo)	1,115 (1,009 đến 1,233) 1,0 (Tham chiếu)	0,006
Giới tính (Nữ) (Nam)	0,893 (0,846 đến 0,942) 1,0 (Tham chiếu)	0,017	Giới tính (Nữ) 1,0 (Nam)	1,164 (1,078 đến 1,257) 1,0 (Tham khảo)	0,0033

Để hiểu sâu hơn về bản chất của mối quan hệ giữa liều lượng (phơi nhiễm) và tác động (sự cố CKD), chúng tôi đã sử dụng mô hình đường trực bậc ba (Hình 2) (P mối liên hệ tổng thể < 0,0001; P tính phi tuyến > 0,99). Trên cơ sở mối quan hệ giữa liều lượng và phản ứng này, những người có HGI cơ bản lớn hơn 0 ($n = 101.122$) được coi là “có nguy cơ gặp rủi ro (trong nghiên cứu này HGI cao hơn)”. Sau đó, rủi ro do quần thể quy định (20) của HGI đối với bệnh CKD mới được tính toán là 4,2%. HGI mạnh hơn một chút nhưng mạnh hơn đáng kể so với yếu tố nguy cơ lão hóa đối với CKD (Bảng 3, Mô hình 1). Tác động mạnh mẽ như vậy của HGI đối với sự cố CKD là rõ ràng ngay cả khi loại trừ các đối tượng mắc đái tháo đường (Bảng 3, Mô hình 2). Cụ thể, nhiều HR được điều chỉnh cho HGI được chia tỷ lệ cho phạm vi liên tứ phân vị (IQR) lớn hơn một chút nhưng đáng kể so với tuổi già (Bảng 3, Mô hình 2).

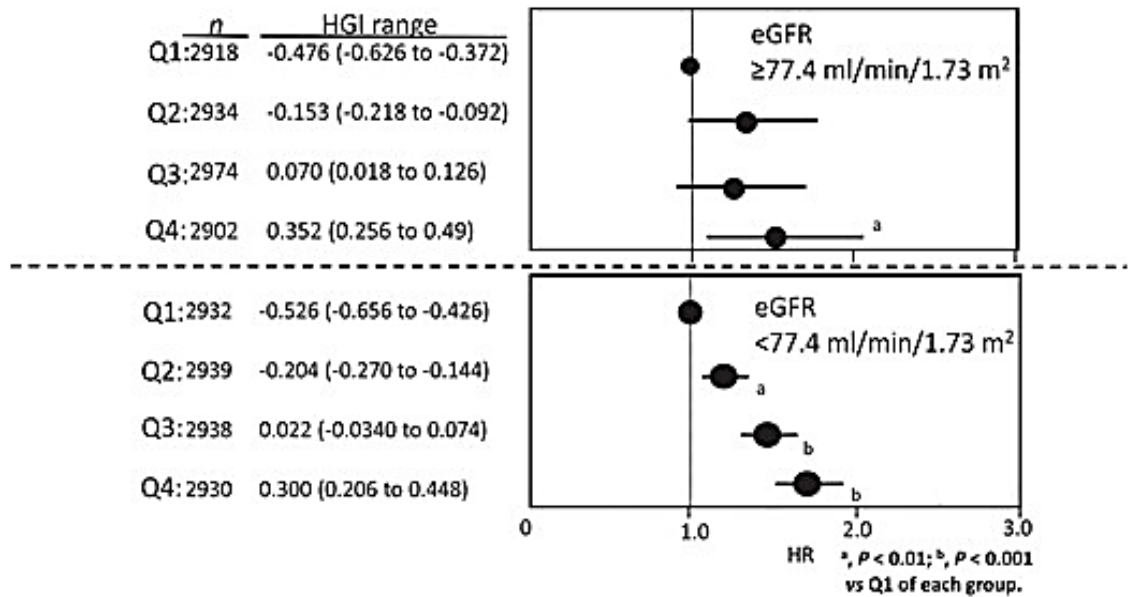
Hình 2.



HGI cho thấy mối tương quan nghịch với eGFR: hệ số hồi quy và sai số chuẩn của chúng là $-0,39 \pm 0,08$, nghĩa là mức giảm eGFR/năm được điều chỉnh nhiều lần là 0,39 mL/phút/0,73 mL/m² lớn hơn mỗi lần tăng HGI cơ bản 1,0. Tính nhất quán của HGI được kiểm tra bằng tỷ lệ duy trì của các đối tượng thuộc tứ phân vị 4 của HGI: lần lượt là 65%, 63%, 50% và 47% ở năm 2, 3, 4 và 5. Những dữ liệu này chỉ ra rằng HGI tăng cao không phải là ngẫu nhiên mà là một hiện tượng kéo dài.

Mối quan hệ HGI-CKD được phân tích bổ sung sau khi phân tầng theo eGFR cơ bản. Điều này được thực hiện vì có sự tương tác đáng kể giữa HGI và eGFR. HGI rõ ràng là một yếu tố nguy cơ liên quan đến liều lượng đối với bệnh thận mạn tính mới mắc ở những đối tượng có CKD thấp hơn nhưng không cao hơn eGFR (Hình 3). Trong đoàn hệ Ina, mức độ HGI của các đối tượng có và không có HGI được so sánh sau khi điều chỉnh điểm xu hướng phù hợp với các đồng biến. Tỷ lệ này cao hơn đáng kể ở những đối tượng mắc bệnh CKD so với những người không mắc bệnh này: $-0,208$ ($-0,535$ đến $-0,156$) so với $-0,284$ ($-0,582$ đến $0,052$), $P = 0,039$ (Phụ lục S2)

Hình 3.



THẢO LUẬN

Một phát hiện quan trọng trong nghiên cứu này là HGI là một yếu tố rủi ro độc lập, mạnh và đáng tin cậy đối với sự cố CKD. Phát hiện này mới lạ ở 3 khía cạnh. Đầu tiên, HGI dự đoán CKD trong dân số nói chung có vẻ khỏe mạnh. Thứ hai, HGI là yếu tố rủi ro mạnh mẽ nhất ngoại trừ GFR giảm. Thứ ba, và quan trọng nhất, nguy cơ mắc HGI trong dân số đối với CKD là khoảng 4% đối với CKD mới mắc. Cho đến nay, chúng ta chỉ có một số công cụ hạn chế để dự đoán bệnh thận mạn trong tương lai cho những người không mắc các yếu tố nguy cơ thông thường, chẳng hạn như tiểu đường và tăng huyết áp (4, 5, 15-17). Từ quan điểm này, con số 4,2% không phải là một con số nhỏ, bởi vì mẫu số là dân số nói chung có vẻ khỏe mạnh. Nghiên cứu này là một phân tích quan sát hồi cứu. Tuy nhiên, quan hệ nhân quả ngược khó xảy ra nhất vì chức năng thận suy giảm khiến giá trị HbA1c giảm chứ không tăng (23). Kết quả của chúng tôi ngụ ý rằng HGI cao có thể là một phép đo quan trọng trong dân số nói chung để dự đoán bệnh thận mạn. Đáng chú ý, tỷ lệ mắc bệnh CKD trong dân cư Aizawa là khoảng 2% mỗi năm, thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây: (3,5% đến 20% mỗi năm) (16, 17). Dữ liệu tích cực hơn trong tập mẫu của chúng tôi có thể là do HGI của dân cư Aizawa thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó (16, 17), nhưng HGI không thu được trong các nghiên cứu này (16, 17). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trẻ hơn, huyết

áp thấp hơn và tỷ lệ mắc đái tháo đường thấp hơn. Hầu như không có khả năng là một số lượng đáng kể các đối tượng trong dân cư Aizawa đã mắc bệnh CKD Giai đoạn 3 hoặc 4 ở mức cơ bản vì tỷ lệ albumin niệu; tức là các đối tượng ở Giai đoạn 3 trở lên (24, 25) được báo cáo là 10%. Trong dân cư Aizawa, tăng huyết áp, HDL-C thấp và TG cao là yếu tố dự báo yếu nhưng có ý nghĩa về bệnh thận mạn. Điều này gợi ý rằng cái gọi là hội chứng chuyển hóa cũng có thể đóng một vai trò trong nguồn gốc của suy thận giai đoạn đầu, ngay cả trong đoàn hệ này với các đặc điểm chuyển hóa thuận lợi (26). Việc thiếu dữ liệu về tình trạng bụng béo phì đã cản trở việc nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

Dữ liệu của chúng tôi về HGI có thể thể hiện mối liên hệ rõ ràng giữa quá trình trao đổi chất, đái tháo đường và bệnh thận. Các bác sĩ chuyên khoa nội tiết đái tháo đường tham vấn rằng: “phạm vi bình thường” của HbA1c cần được xem xét lại một cách nghiêm túc liên quan đến dữ liệu hiện tại: ngay cả trong phạm vi FPG < 100 mg/dL, HbA1c tăng so với glucose là một yếu tố dự báo rõ ràng về bệnh thận mạn mới xuất hiện. Đối với các bác sĩ chuyên khoa thận, quan sát này ở những đối tượng không mắc đái tháo đường nhưng có HGI tăng cao, nên được coi là một nguồn bệnh CKD quan trọng, trước đây yếu tố này chưa được công nhận. Sự đường hóa ưu tiên là một thành phần quan trọng nhất ở thận khi đường huyết bình thường là khả thi có thể có mối liên hệ giữa HGI cao và bệnh thận mạn tính mới mắc. Về vấn đề này, một báo cáo gần đây về suy giảm telomere liên quan đến HGI cao là một ứng cử viên hấp dẫn (27). Mặc dù HbA1c thường được coi là một chỉ số đáng tin cậy của đường huyết mãn tính, nhưng luôn có một nhóm người dân có giá trị HbA1c cao hơn những người khác dù mức đường huyết tương đương. Chúng tôi cho rằng các nghiên cứu trong tương lai về cơ chế CKD sẽ làm rõ ý nghĩa sinh lý bệnh cơ bản của glycation trong điều kiện đường huyết bình thường. Hiện tại, glycation bất thường (dư thừa) chỉ được thảo luận như một quá trình bệnh diễn ra khi tăng đường huyết (28). HGI có mối tương quan cao với mức HbA1c, điều này có thể gây lo ngại. Cụ thể, người ta có thể nghi ngờ rằng HGI chỉ hoạt động như một sự thay thế cho (hoặc dấu hiệu cho) Mức HbA1c. Nếu đúng như vậy, tất cả những gì người ta phải làm chỉ đơn giản là sử dụng mức HbA1c như hiện tại. Tuy nhiên, chúng tôi tin rằng trường hợp này không phải như vậy. Trong Bảng 3,

kết quả so sánh trực tiếp giữa HGI và HbA1c được hiển thị. Dữ liệu cho thấy HGI là yếu tố dự báo mạnh hơn đáng kể so với HbA1c đối với bệnh thận mạn tính.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Đây là một nghiên cứu hồi cứu nên không thể loại trừ một mức độ sai lệch lựa chọn không chủ ý nhất định và chúng tôi không thể thực hiện phép đo trực tiếp GFR. Đánh giá bệnh lý của thận cũng không được thực hiện. Thiếu xác nhận bên ngoài và phương pháp tiếp cận sinh hóa đối với mối liên hệ cơ học giữa HGI và CKD cũng vậy. Chúng tôi đánh giá những người có FPG \geq 126 mg/dL và/hoặc HbA1c cao hơn 6,5% là mắc đái tháo đường và loại những người này khỏi phân tích phụ. Do đó, những người bệnh đã được điều trị và kiểm soát đường huyết tốt (FPG < 126 mg/dL và HbA1c thấp hơn 6,5%) được đưa vào phân tích phụ. Đây là nghiên cứu dành riêng cho các đối tượng người Nhật nên khả năng ứng dụng dữ liệu ở các nhóm dân tộc khác vẫn cần được nghiên cứu thêm.

KẾT LUẬN

HGI là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về bệnh CKD mới mắc trong một tệp dân cư có vẻ khỏe mạnh, không mắc đái tháo đường. Có sự tương tác giữa HGI và eGFR và sự phân tầng nhị phân của các đối tượng nghiên cứu theo eGFR cơ bản cho thấy rằng dự đoán chủ yếu diễn ra ở những người có eGFR < 77,4 mL/phút/1,73 m². Nguy cơ HGI do dân số quy định là 4,2%. Rất có thể HGI cao là một yếu tố nguy cơ mới đối với bệnh thận mạn.

CƠ CHẾ KHÁNG CARBAPENEM CỦA CÁC CHỦNG GRAM ÂM ĐA KHÁNG VÀ TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY: LỰA CHỌN CÁC KHÁNG SINH MỚI HAY CHỌN KHÁNG SINH KINH ĐIỂN COLISTIN

Đặng Thu Anh

Khoa Dược

Các vi khuẩn Gram âm đang có xu hướng gia tăng đề kháng ở mức báo động toàn cầu, khiến các nhà lâm sàng gặp rất nhiều khó khăn trong công tác điều trị. Trong bối cảnh này, bên cạnh các kháng sinh kinh điển đã được sử dụng nhiều năm qua như colistin, các nhà khoa học đã rất nỗ lực phát triển các dòng kháng sinh mới để mang lại thêm cơ hội điều trị thành công đối với các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm đa kháng. Việc lựa chọn colistin hay các kháng sinh mới cần dựa trên nhiều yếu tố như tính hiệu quả đối với cơ chế đề kháng của vi khuẩn, tính sẵn có, phạm vi thanh toán của Bảo hiểm Y tế cũng như khả năng dung nạp của người bệnh đối với các thuốc này. Trong bài trình bày này chúng tôi sẽ khái quát hóa cơ chế đề kháng của các vi khuẩn Gram âm đa kháng gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp và bàn luận về tiếp cận lựa chọn kháng sinh điều trị các chủng vi khuẩn này theo các khuyến cáo cập nhật hiện nay.

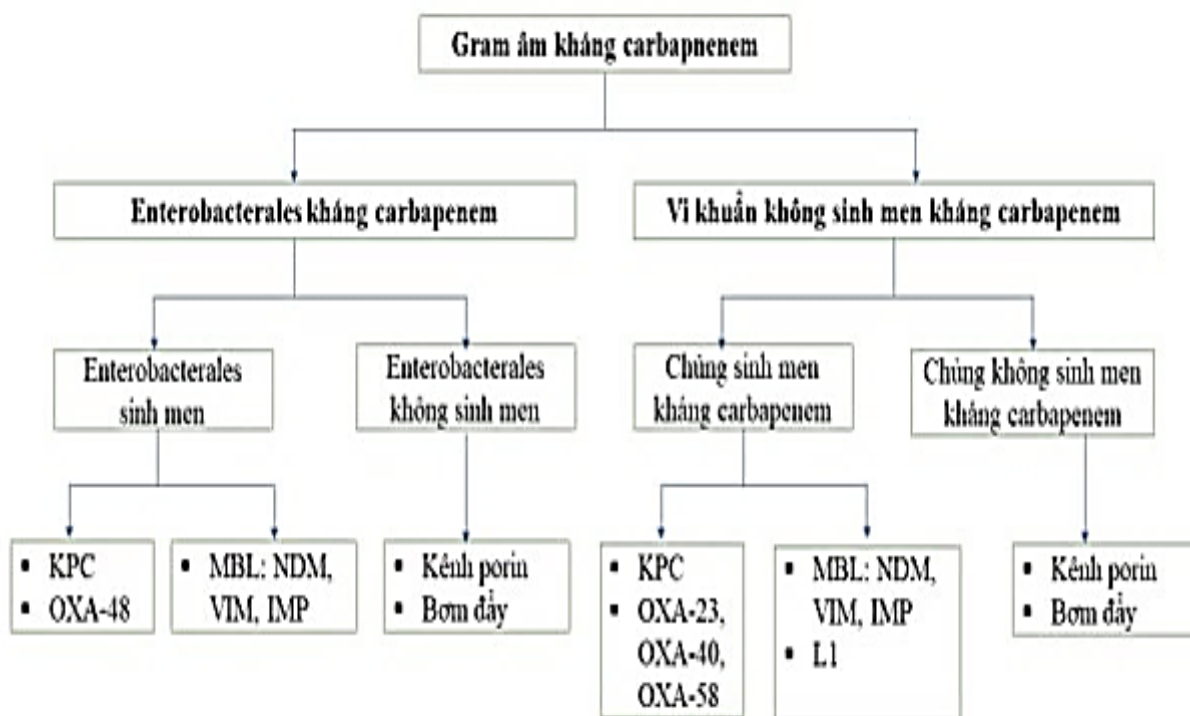
I. Thực trạng kháng carbapenem của các chủng vi khuẩn Gram âm

1.1. Cơ chế đề kháng carbapenem của các chủng vi khuẩn Gram âm

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã phân loại các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem là các mầm bệnh “ưu tiên số 1” cho nghiên cứu phát triển kháng sinh mới. Hiện nay các chủng này ngày càng phổ biến, nguy cơ cao và còn rất ít lựa chọn kháng sinh hiệu quả.

Các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem tại bệnh viện thường gặp bao gồm:

Các chủng họ *Enterobacteriaceae* (CRE), *Acinetobacter baumannii* (CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA).



IMP - imipenemase; *KPC* - *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; *L1* - class B metallo- β -lactamase; *MBL* - metallo beta - lactamase; *NDM* - New Delhi metallo beta - lactamase; *OXA* - oxacillinase; *VIM* - Verona integron - encoded metallo beta - lactamase.

Hình 1. Cơ chế đề kháng carbapenem của các chủng vi khuẩn gram âm

Đối với họ chủng vi khuẩn *Enterobacterales* cơ chế sinh men carbapenemase là cơ chế đề kháng carbapenem chính của nhóm chiếm tỉ lệ khoảng 85% các trường hợp, bao gồm các men như KPC, OXA-48, NDM... Người ta ghi nhận tỷ lệ khác nhau của các men này tại các vùng địa lý khác nhau. Chẳng hạn, các men KPC xuất hiện phổ biến tại Mỹ, Hy Lạp, Israel và các nước Mỹ Latinh [3] trong khi đó OXA-48 lại xuất hiện phổ biến hơn tại Nhật Bản, Thổ Nhĩ Kỳ, Đài loan. Men NDM gặp nhiều tại các nước Ấn Độ, Thụy Điển (3). Tại Việt Nam chưa có báo cáo chính xác về việc men nào là ưu thế hơn. Ngoài cơ chế sinh men các chủng vi khuẩn *Enterobacterales* còn có cơ chế không sinh men bao gồm cơ chế bơm đẩy hay cơ chế mất kênh porin, tuy nhiên tỉ lệ gặp các cơ chế này là ít hơn nhiều so với cơ chế sinh men.

Ngược lại, đối với nhóm vi khuẩn không sinh men bao gồm *A. baumannii*, *P. aeruginosa* là các đại diện phổ biến nhất, cơ chế đề kháng carbapenem chính lại không phải cơ chế sinh men mà thông qua các cơ chế khác như cơ chế bơm đẩy, mất kênh porin, thay đổi tính thấm của màng tế bào (Hình 1). Các chủng vi khuẩn đề kháng carbapenem có thể có 1 cơ chế hoặc đồng thời nhiều cơ chế kháng.

Các chủng vi khuẩn có thể truyền tính kháng kháng sinh qua cơ truyền plasmid chứa những gen kháng thuốc của vi khuẩn này sang vi khuẩn khác.

Để phân loại các loại men kháng thuốc carbapenem người ta sử dụng phân loại Ambler. Theo đó, các men kháng carbapenem được chia thành 2 nhóm dựa vào cấu trúc hóa học có thành phần là serin hay kẽm cụ thể được mô tả tại Bảng 2:

Bảng 2. Phân loại Ambler các men kháng carbapenem.

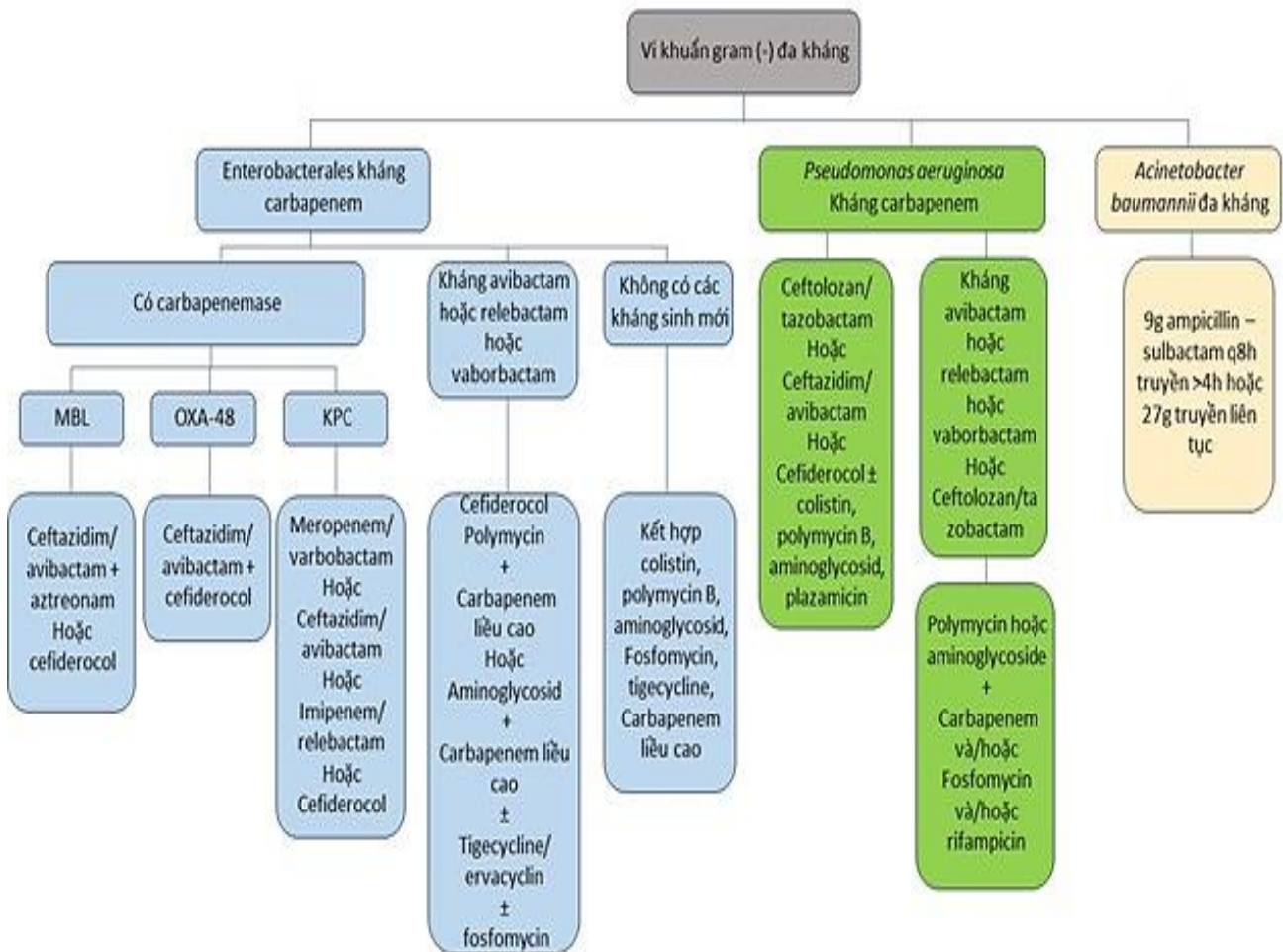
Các men kháng carbapenem			
Có serine		Có Kẽm	
Nhóm A	Nhóm C	Nhóm D	Nhóm B
<p>KPC</p> <p>GES</p> <p>SME</p> <p>IMI</p> <p>NMC-A</p> <p>...</p>		<p>OXA-48</p> <p>OXA-23</p> <p>OXA-24/-40</p> <p>OXA-58</p> <p>OXA-198</p> <p>OXA-427</p> <p>...</p>	<p>NDM</p> <p>VIM</p> <p>IMP</p> <p>GIM</p> <p>SIM</p> <p>SPM</p> <p>...</p>

Việc phân loại các men kháng thuốc theo phân nhóm Ambler làm đơn giản hóa việc lựa chọn các thuốc trong khuyến cáo điều trị hiện hành. Cũng như phù hợp trong việc phiên giải kết quả vi sinh khi trả các kết quả kháng sinh đồ.

1.2. Lựa chọn kháng sinh mới hay colistin trong điều trị Gram âm đa kháng tại Bệnh viện TWQĐ 108

Hiện nay đối với các chủng vi khuẩn Gram (-) đa kháng, đặc biệt với các chủng đã kháng carbapenem các phác đồ khuyến cáo trên thế giới đều khuyến cáo sử dụng các kháng sinh mới hoặc lựa chọn các phác đồ trên nền tảng colistin. Một số phác đồ đề xuất được trình bày tại Hình 3 (1). Tuy nhiên hiện nay các kháng sinh mới chỉ có ceftolozan/tazobactam và ceftazidim/avibactam có mặt tại thị trường Việt Nam. Đồng thời các thuốc này có chi phí khá cao, trong khi Bảo hiểm chỉ chi trả trong các trường hợp người bệnh nhiễm Covid-19 nặng có bội nhiễm các vi khuẩn Gram âm đa kháng. Việc lựa chọn kháng sinh mới để điều trị phụ thuộc vào tính sẵn có của thuốc, khả năng

dung nạp của thuốc và khả năng chi trả của người bệnh. Đối với 02 kháng sinh đang có mặt tại thị trường Việt Nam cũng như tại Bệnh viện việc lựa chọn sử dụng kháng sinh nào còn tùy thuộc vào đặc điểm nhiễm khuẩn của người bệnh, chủng vi khuẩn gây bệnh và khả năng nuôi cấy, xét nghiệm vi sinh của cơ sở khám chữa bệnh đó. Chúng tôi xin làm rõ vai trò của 02 kháng sinh mới này cũng như colistin như sau:



Hình 3. Phác đồ khuyến cáo hiện nay điều trị gram (-) đa kháng

1.3. Hoạt phổ của các kháng sinh mới và colistin trên các cơ chế đề kháng của vi khuẩn Gram âm

Chủng CRE và DTR-P:

Kháng sinh ceftazidim/avibactam có tác dụng tốt trên các chủng CRE và trực khuẩn mũ xanh khó điều trị (DTR-P) trừ các chủng sinh men NDM. Trong khi đó ceftolozan/tazobactam không có tác dụng trên các chủng CRE mà chỉ tác dụng trên DTR-P và tác dụng này được đánh giá nhìn hơn so với ceftazidim/avibactam. Xét về cấu trúc hóa học của ceftolozan và ceftazidim có cấu trúc khá tương đồng, tuy nhiên

ceftolozan ít bị thủy phân bởi các enzym của trực khuẩn mủ xanh hơn, trong khi ceftazidim dễ bị thủy phân bởi AmpC hơn. Ceftolozan ít bị tác động bởi cơ chế đề kháng mất kênh porin của trực khuẩn mủ xanh đồng thời có hoạt lực trên các chủng *P. aeruginosa* theo các cơ chế thay đổi tính thấm, bơm tống thuốc, sinh AmpC so với ceftazidim. Tác động của ceftolozan trên trực khuẩn mủ xanh là độc lập không phụ thuộc vào tazobactam, trong khi đề tác dụng của ceftazidim phải phụ thuộc vào hoạt tính ức chế men của avibactam (Hình 4) (2, 4).

Trong khi đó colistin là kháng sinh có phổ tác dụng trên cả các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem sinh men và không sinh men, kể cả đối với các chủng sinh men NDM là những men mà ceftolozan/tazobactam và ceftazidim/avibactam không có tác dụng (5).

Chủng CRAB:

Cả 02 kháng sinh mới đều không có phổ tác dụng trên CRAB. Hiện nay, tiếp cận điều trị CRAB theo hướng dẫn của IDSA 2023 là sử dụng các phác đồ đơn độc hoặc phối hợp dựa trên kháng sinh nền tảng là sulbactam liều cao. Khuyến cáo này đã dẫn tới sự thay đổi thực hành điều trị đáng kể do trước đây colistin phối hợp với meropenem là phác đồ kinh điển cho điều trị vi khuẩn Gram âm đa kháng nói chung và CRAB nói riêng.

	Enterobacterales			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Class A Carbapenemase (e.g. KPC)	Class B Carbapenemase (e.g. NDM)	Class D Carbapenemase (e.g. OXA-48)			
Ceftabiprole	Không tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng	Có thể tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Ceftolozane-tazobactam	Không tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Ceftazidime-avibactam	Có tác dụng	Không tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Cefiderocol	Có tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng
Meropenem-vaborbactam	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng	Có thể tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Imipenem-relebactam	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Aztreonam-avibactam	Có tác dụng	Không tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Plazomicin	Có tác dụng	Có thể tác dụng	Có tác dụng	Có thể tác dụng	Không tác dụng	Không tác dụng
Eravacycline	Có tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng	Không tác dụng	Có tác dụng	Có tác dụng

Có thể tác dụng
 Không tác dụng
 Có tác dụng

Hình 4. Hoạt phổ tác dụng của các kháng sinh mới trên Gram âm đa kháng

Việc lựa chọn các kháng sinh mới phù hợp với phổ tác dụng hiện nay phải dựa trên căn cứ các gen kháng thuốc phân lập được từ các khoa vi sinh hoặc sinh học phân

tử. Tuy nhiên hiện nay tại Việt Nam chưa nhiều cơ sở có đủ điều kiện để thực hiện các xét nghiệm này. Chính vì vậy việc chỉ định các kháng sinh mới cần thực hiện phụ thuộc khả năng xét nghiệm tại chính các đơn vị đó.

II. Điều trị các chủng CRE và DTR-P khi đã xác định được kiểu hình kháng thuốc

2.1. Các chủng CRE và DTR-P

Tại các cơ sở y tế xác định được kiểu hình kháng thuốc hoặc độ nhạy cảm của các vi khuẩn kháng carbapenem với 2 kháng sinh ceftazidim/avibactam và ceftolozan/tazobactam thì việc lựa chọn kháng sinh phải tuân thủ theo kết quả kháng sinh đồ và đặc điểm lâm sàng của người bệnh đó.

Đối với họ vi khuẩn *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (với đại diện là *Klebsiella pneumoniae* hay *E. coli*): Hiện nay đối với hầu hết các nhiễm khuẩn do CRE, IDSA 2023 khuyến cáo nên ưu tiên chọn ceftazidim/avibactam. Đặc biệt với nhiễm khuẩn ngoài tiết niệu, IDSA khuyến cáo nên xác định gen kháng thuốc để có lựa chọn phù hợp (Bảng 5).

Đối với các chủng DTR-P: IDSA 2023 khuyến cáo lựa chọn ưu tiên trong các trường hợp nhiễm khuẩn trong và ngoài tiết niệu bao gồm ceftolozan/tazobactam và ceftazidim/avibactam (Bảng 5).

Đối với các chủng CRE và DTR-P kháng theo cơ chế sinh men NDM: Ceftolozan/tazobactam và ceftazidim/avibactam không có phổ tác dụng. Các khuyến cáo mới theo IDSA 2023 đề xuất sử dụng cefiderocol hoặc phải kết hợp ceftazidim/avibactam với aztreonam. Tuy nhiên cefiderocol và aztreonam hiện nay chưa có tại thị trường Việt Nam. Trong các trường hợp này chúng ta có thể xem xét sử dụng colistin. Colistin là kháng sinh có phổ tác dụng trên các chủng vi khuẩn gram âm đa kháng sinh men NDM (5).

Bảng 5. Tiếp cận điều trị CRE và DTR-P theo IDSA 2023

	Loại nhiễm khuẩn		Vị trí trong điều trị
CRE	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Viêm bàng quang không phức tạp	Ceftazidime-avibactam là một trong các lựa chọn thay thế
		Viêm thận, bể thận hoặc NK tiết niệu phức tạp	Ceftazidime-avibactam là một trong các lựa chọn ưu tiên
	Nhiễm khuẩn ngoài tiết niệu	Khi xác định là KPC	Ceftazidime-avibactam là một trong các lựa chọn ưu tiên

		Khi xác định là OXA-48	Ceftazidime-avibactam là một trong các lựa chọn ưu tiên
		Khi xác định là NDM	Ceftazidime-avibactam đơn độc không có tác dụng, cần phối hợp thêm aztreonam
DTR-P	Nhiễm khuẩn tiết niệu do <i>P. aeruginosa</i> khó điều trị	Viêm bàng quang không phức tạp	Ceftolozan/tazobactam, ceftazidim/avibactam là một trong những lựa chọn ưu tiên.
		Viêm thận bể thận hoặc nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp	Ceftolozan/tazobactam, ceftazidime/avibactam là một trong những lựa chọn ưu tiên.
	Nhiễm khuẩn ngoài tiết niệu do <i>P. aeruginosa</i> khó điều trị	Nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi	Ceftolozan/tazobactam, ceftazidim/avibactam là một trong những lựa chọn ưu tiên.
		Khi xác định là NDM	Cefiderocol là ưu tiên lựa chọn

2.2. Điều trị khi chưa xác định được kiểu hình kháng thuốc

Đối với các nhiễm khuẩn ngoài tiết niệu do CRE, IDSA 2023 khuyến cáo nên thực hiện các xét nghiệm xác định kiểu gen kháng thuốc là cơ sở cho lựa chọn kháng sinh. Tuy nhiên nếu tại các cơ sở y tế chưa thực hiện được xét nghiệm này thì IDSA khuyến cáo ceftazidim/avibactam vẫn là lựa chọn ưu tiên đối với các nhiễm khuẩn ngoài tiết niệu do CRE. Điều này được ủng hộ bởi dữ liệu khảo sát phân bố các gen kháng carbapenem tại Hoa Kỳ. Cụ thể, Cơ quan kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) khảo sát trên 42.000 chủng CRE phân lập được từ 2017-2019 đã cho thấy có 35% các chủng này mang 1 trong 5 gen kháng carbapenem. Trong đó KPC chiếm 86%, NDM: 9%, VIM: < 1%, IMP 1%, OXA-48: 4%. Một nghiên cứu đoàn hệ khác trên 1040 chủng CRE tại Mỹ cũng cho thấy có 59% các chủng sinh men kháng carbapenem, trong đó KPC: 92%, NDM: 3%, VIM: < 1%, IMP: < 1%, OXA-48: 3%. Điều này có nghĩa rằng tỷ lệ gen kháng NDM thấp và vì vậy chúng ta có thể kỳ vọng khả năng thành công lâm sàng cao của các kháng sinh mới.

Đối với trực khuẩn mủ xanh đa kháng với nhiều cơ chế kháng khác nhau, các cơ chế có thể xảy ra đồng thời và không có cơ chế nào vượt trội. Trong các trường hợp không xác định được gen kháng thuốc việc sử dụng ceftolozan/tazobactam hoặc

ceftazidim/avibactam vẫn là những lựa chọn ưu tiên và được chứng minh với hiệu quả thành công cao hơn so với phác đồ sử dụng trên nền tảng colistin hoặc aminoglycosid (4).

Tài liệu tham khảo

1. Bassetti, M. and Garau, J. (2021), "Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections", *J Antimicrob Chemother.* 76(Suppl 4), pp. iv23-iv37.
2. Bassetti, M., et al. (2022), "New antibiotics for Gram-negative pneumonia", *Eur Respir Rev.* 31(166).
3. Suay-García, B. and Pérez-Gracia, M. T. (2019), "Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections", *Antibiotics (Basel).* 8(3).
4. Tamma, P. D., et al. (2023), "Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections", *Clin Infect Dis.*
5. WHO (2022), *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book.*

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

Trần Trung Tâm

Khoa Dược

Ung thư là một nhóm bệnh lý phức tạp, đa dạng về nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng và tiến triển. Đây là một bệnh lý ác tính tế bào, trong đó các tế bào phân chia vô hạn độ, không theo sự kiểm soát của cơ thể, không chết theo chương trình, các tế bào ung thư xâm lấn phá hủy tổ chức xung quanh và di căn xa.

Trong những năm gần đây, tỷ lệ người mới mắc và chết do ung thư có xu hướng ngày càng tăng ở hầu hết các quốc gia trên thế giới, nhất là ở các nước nghèo, các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Chẩn đoán và điều trị ung thư ở mỗi quốc gia ngày càng được quan tâm, nhiều phương pháp mới, hiện đại đã ra đời và mang lại kết quả khả quan. Tại các nước phát triển, khoảng 70% người bệnh ung thư tránh được tử vong nhờ các tiến bộ của y học trong việc phát hiện sớm và điều trị. Đặc biệt một số loại như: ung thư tuyến giáp, vú, cổ tử cung, vòm mũi họng, đại trực tràng, tuyến tiền liệt,... tỷ lệ chữa khỏi đạt trên 80%.

Tại Việt Nam, theo đánh giá của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (The International Agency for Research on Cancer - IARC), tỷ lệ chữa khỏi bệnh ung thư đạt 40%. Tỷ lệ này chưa được như mong muốn, lý do chủ yếu là phần lớn người bệnh ung thư ở nước ta đến khám và điều trị khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Theo Globocan 2018, hàng năm ở Việt Nam có 164.671 trường hợp ung thư mới mắc và 111.874 trường hợp tử vong. Tính chung cả hai giới nam và nữ thì các bệnh ung thư hay gặp là: ung thư gan, phổi, dạ dày, vú, đại trực tràng. Năm loại bệnh ung thư hay gặp ở nam giới là: ung thư gan, phổi, dạ dày, đại trực tràng, vòm mũi họng. Năm loại bệnh ung thư hay gặp ở nữ giới là: ung thư vú, đại trực tràng, phổi, dạ dày, gan.

Hiện nay, việc phòng chống ung thư đi vào ba hướng chính: phòng bệnh, ứng dụng các tiến bộ trong sàng lọc, chẩn đoán, phát hiện sớm bệnh và ứng dụng các tiến bộ trong điều trị ung thư. Việc điều trị ung thư dựa vào nhiều yếu tố như: cơ quan, vị trí bị ung thư, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, các dấu ấn sinh học phân tử, xét nghiệm gen... cũng như thể trạng của người bệnh. Phát hiện sớm, chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị hợp lý có ý nghĩa quan trọng để đem lại hiệu quả

điều trị cao cho người bệnh. Việc chẩn đoán dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng như: chẩn đoán hình ảnh, nội soi, sinh hóa, mô bệnh học, y học hạt nhân, sinh học phân tử,... Trong đó, mô bệnh học đóng vai trò quyết định trong chẩn đoán xác định.

Đặc tính chung của bệnh ung thư là phát triển tại chỗ, xâm lấn tổ chức xung quanh, di căn theo đường bạch huyết và di căn xa qua đường máu tới các cơ quan khác. Chính vì vậy, điều trị bệnh ung thư tùy theo loại, giai đoạn bệnh, mô bệnh học, thể trạng người bệnh,... mà cần điều trị một hoặc phối hợp nhiều phương pháp, trong đó phẫu thuật là phương pháp điều trị tại chỗ; xạ trị là phương pháp điều trị tại vùng; hóa chất, nội tiết, điều trị đích, miễn dịch là phương pháp điều trị toàn thân.

Người bệnh ung thư khi bị bệnh thường có tâm lý hoang mang, lo lắng về bệnh, thậm chí một số trường hợp có biểu hiện trầm cảm. Bệnh ung thư giai đoạn muộn thường khiến người bệnh suy kiệt do các tế bào ung thư tăng sinh, nhân lên, xâm lấn, di căn. Do đó, ngoài việc điều trị bệnh ung thư, việc điều trị tâm lý và dinh dưỡng cũng cần được lưu ý. Hơn nữa, người bệnh ung thư đa số trên 50 tuổi, một số mắc các bệnh lý phối hợp, việc lựa chọn các thuốc điều trị nhằm mang lại hiệu quả cao, ít tác dụng phụ, ít có sự tương tác thuốc rất quan trọng.

Do vậy, trong điều trị người bệnh ung thư cần có sự phối hợp của các chuyên gia y tế trong nhiều lĩnh vực khác nhau: bác sĩ nội khoa ung bướu, bác sĩ xạ trị ung bướu, phẫu thuật viên, bác sĩ giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân, bác sĩ dinh dưỡng, bác sĩ tâm lý, DSLS, điều dưỡng chuyên ngành ung bướu... Hiện nay, tại một số bệnh viện nước ta đã thành lập các nhóm hội chẩn ung bướu đa chuyên khoa (Multidisciplinary tumour board) để đưa ra chẩn đoán và lựa chọn phương pháp điều trị, chăm sóc tối ưu nhất cho từng người bệnh ung thư để mang lại hiệu quả cao nhất.

1. Các phương pháp điều trị tại chỗ

Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản, cho phép loại bỏ tổ chức ung thư, tuy nhiên chỉ thực hiện triệt để khi bệnh ở giai đoạn sớm, tổ chức khối u còn khu trú. Xu hướng hiện nay là tăng cường phẫu thuật bảo tồn u tối đa và phối hợp với các phương pháp điều trị khác (xạ trị, hóa trị, nội tiết, đích, miễn dịch) nhằm nâng cao khả năng sống cho người bệnh.

Các phương pháp phẫu thuật:

Phẫu thuật dự phòng bệnh ung thư là phẫu thuật cắt bỏ những thương tổn tiền ung thư, góp phần tích cực làm hạ thấp tỷ lệ mắc bệnh. Những phẫu thuật dự phòng có thể áp dụng như: cắt bao quy đầu giúp phòng ngừa ung thư dương vật, cắt polyp đại trực tràng giúp phòng tránh ung thư đại trực tràng.

Phẫu thuật chẩn đoán bệnh ung thư: nhằm lấy tổ chức ung thư làm xét nghiệm mô bệnh học, bao gồm nhiều phương pháp khác nhau như phẫu thuật lấy một phần khối u, phẫu thuật lấy hạch.

Phẫu thuật điều trị bệnh ung thư: có hai chỉ định chính là điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật tạm thời.

- Phẫu thuật triệt căn trong ung thư: là phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi khối u nguyên phát, các tổ chức lân cận, nạo vét hạch vùng để đảm bảo không còn tế bào ung thư; có thể phẫu thuật đơn thuần (với những trường hợp bệnh ở giai đoạn sớm, khu trú, chưa di căn xa) hoặc phẫu thuật phối hợp với các phương pháp điều trị khác.

- Phẫu thuật tạm thời: là phẫu thuật với mục đích dự phòng hoặc giải quyết biến chứng do bệnh gây ra, chỉ định cho những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, tổn thương đã lan rộng.

- Phẫu thuật tạo hình và phục hồi chức năng: như phẫu thuật tạo hình vú sau cắt tuyến vú để cải thiện chất lượng cuộc sống cho phụ nữ.

- Phẫu thuật điều trị nội tiết: phẫu thuật cắt buồng trứng trong ung thư vú, cắt tinh hoàn trong ung thư tuyến tiền liệt nhằm mục đích điều trị nội tiết.

- Phẫu thuật trong trường hợp tái phát, di căn: tùy từng bệnh và vị trí di căn mà có các chỉ định phẫu thuật cụ thể.

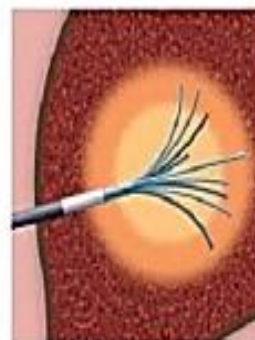
Đốt sóng cao tần

Đốt sóng cao tần (Radiofrequency ablation - RFA) là phương pháp phá hủy nhu mô khối u bằng nhiệt của dòng điện dao động với tần số 200-1200 kHz. Người ta đặt một điện cực ở trung tâm khối u và duy trì nhiệt độ phá hủy từ 60-100°C. Dòng điện từ máy được truyền vào khối u qua một điện cực dạng kim (needle electrode), dòng sóng radio được truyền vào đầu kim và sinh nhiệt. Nhiệt do ma sát làm khô mô xung quanh dẫn đến làm mất nước trong tế bào và hoại tử đông khối u.

Đốt sóng cao tần được chỉ định cho một số bệnh ung thư như: ung thư gan, ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm, các khối u di căn,... có thể kết hợp với phương pháp khác để tăng hiệu quả điều trị.



Hình 4.1. Hình ảnh kim chùm dùm đốt sóng cao tần

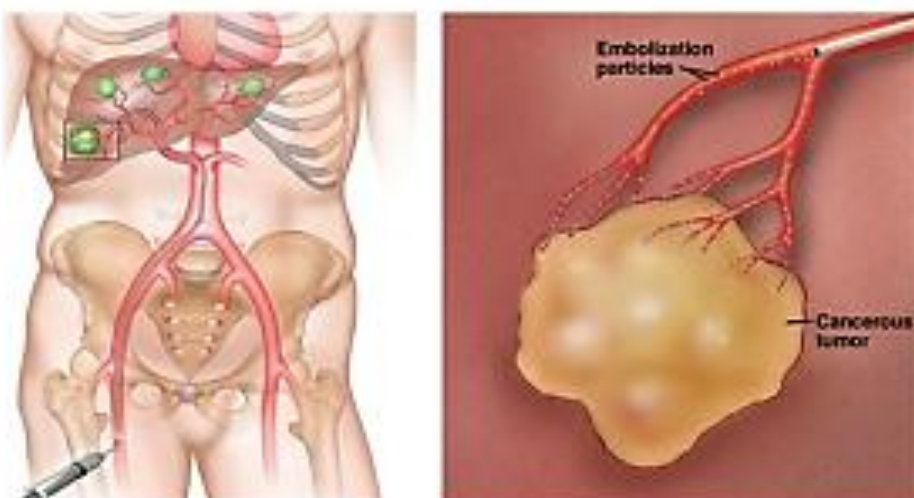


Hình 4.2. Hình ảnh minh họa hoạt động sinh nhiệt của kim đốt trong khối u

Nút mạch hóa chất

Nút mạch là đưa vật liệu tắc mạch vào trong động mạch cấp máu cho khối u.

Nút mạch hóa chất là vừa nút mạch, vừa đưa hóa chất vào khối u. Do đó, khối u sẽ bị tiêu diệt theo hai cơ chế: thứ nhất, hóa chất được tập trung với nồng độ cao được bơm trực tiếp vào khối u mà không đi qua tuần hoàn của cơ thể nên có tác dụng tại chỗ tốt; ít tác dụng phụ toàn thân. Thứ hai, chất tắc mạch sẽ làm ngăn chặn dòng máu đến nuôi u, làm cho khối u thiếu máu, ngăn cản phát triển khối u. Nút mạch hóa chất thường được áp dụng trong điều trị ung thư gan.



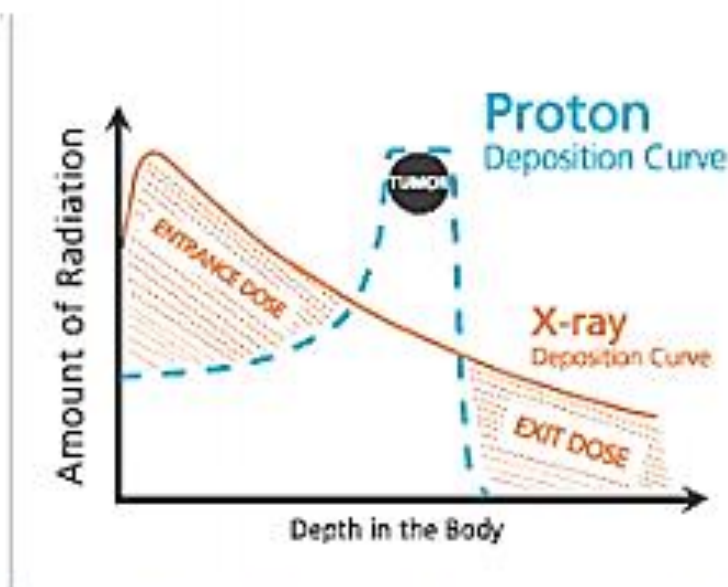
Hình 4.3. Hình ảnh nút mạch khối u gan

Xạ trị

Xạ trị cũng là một trong các phương pháp cơ bản điều trị bệnh ung thư, phương pháp này sử dụng các tia bức xạ ion hóa có năng lượng cao để tiêu diệt tế bào ung thư. Xạ trị bao gồm: xạ trị chiếu ngoài (Teletherapy, External Beam Radiotherapy - EBRT), xạ trị áp sát (brachytherapy), xạ trị chiếu trong bằng đồng vị phóng xạ hay còn gọi là xạ trị nguồn hở (unsealed source radiotherapy), cấy hạt phóng xạ là sự phối hợp giữa xạ trị áp sát và xạ trị chiếu trong.

Xạ trị chiếu ngoài:

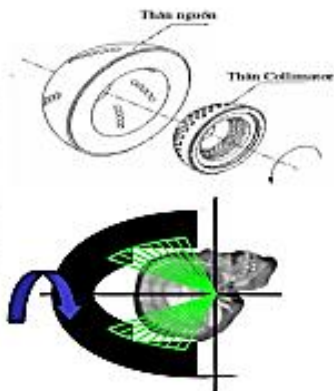
Xạ trị chiếu ngoài: nguồn phát bức xạ từ ngoài cơ thể, đây là phương pháp sử dụng các nguồn bức xạ ion hóa, hội tụ tại khối u và hạch vùng nhằm tiêu diệt tổ chức ung thư nhưng vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh. Trong những năm gần đây, có nhiều tiến bộ về phương pháp xạ trị chiếu ngoài đó là các kỹ thuật mới như: xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Arc Therapy - VMAT), xạ trị hạt nặng, xạ trị proton, xạ phẫu (radiosurgery), xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT), xạ trị với PET/CT mô phỏng nhằm nâng cao liều bức xạ vào khối u và giảm liều bức xạ đến tổ chức lành xung quanh.



Hình ảnh so sánh hai phương pháp xạ trị photon và xạ trị proton

Xạ phẫu, đặc biệt kỹ thuật xạ phẫu bằng dao gamma quay là một phương pháp xạ.

trị đặc biệt, trong đó các nguồn bức xạ quay xung quanh đầu người bệnh, hội tụ năng lượng rất lớn tại khối u, độ chính xác cao, gây hủy hoại khối u nhưng rất ít độc tính cho tổ chức lành xung quanh do liều bức xạ tại tổ chức lành rất thấp



Hình ảnh máy xạ phẫu gamma quay



Hình ảnh máy xạ trị áp sát

❖ Xạ trị áp sát:

Xạ trị áp sát: các nguồn xạ được đặt áp sát hoặc cắm trực tiếp vào trong vùng tổn thương hoặc đưa vào các khoang trong cơ thể. Ưu điểm của xạ trị áp sát là nâng liều bức xạ vào vị trí tổn thương ung thư (khối u, hạch) lên cao và hạn chế liều bức xạ vào các tổ chức lành xung quanh.

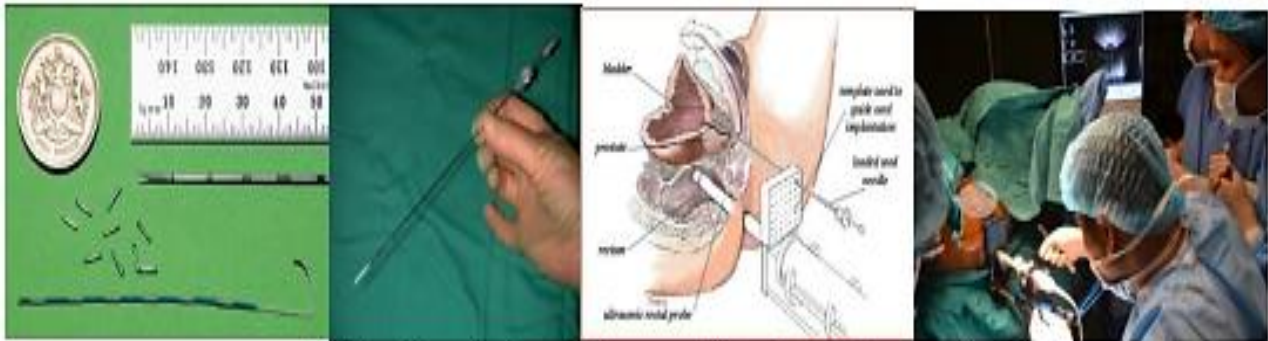
❖ Xạ trị chiếu trong:

Xạ trị chiếu trong: đưa nguồn xạ vào trong mô, tạng bên trong cơ thể qua đường uống, tiêm, truyền tĩnh mạch. Đây là phương pháp xạ trị mà thuốc phóng xạ tập trung vào đích là các tế bào ung thư và ít ảnh hưởng đến cơ quan lành xung quanh. Ví dụ: ^{131}I trong điều trị ung thư tuyến giáp, ^{32}P , ^{89}Sr , ^{188}Re trong điều trị giảm đau ung thư di căn xương.

Phương pháp xạ trị trong chọn lọc (Selective Internal Radiation Therapy - SIRT), hay tắc mạch phóng xạ (Radio Embolization - RE) là kỹ thuật sử dụng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90 (^{90}Y) đưa vào động mạch nuôi khối u gan. Tia beta (β) do ^{90}Y phát ra tại chỗ sẽ tiêu diệt tế bào u mà không hoặc ít ảnh hưởng tới tổ chức lành xung quanh. Phương pháp này được áp dụng trong điều trị ung thư gan nguyên phát hoặc ung thư di căn gan.

Cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt: các hạt phóng xạ (^{125}I hoặc ^{103}Pd) có kích thước nhỏ được cấy trực tiếp vào tuyến tiền liệt, nên các tế bào ung thư

sẽ nhận được liều bức xạ cao nhất và giảm thiểu tối đa liều bức xạ tới các cơ quan lành xung quanh. Đây là phương pháp phối hợp giữa xạ trị áp sát và xạ trị chiếu trong.



Hình ảnh cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt

Miễn dịch phóng xạ (radioimmunotherapy - RIT) là phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ phát tia beta (β) hoặc alpha (α) để gắn đặc hiệu vào kháng nguyên (nằm trên bề mặt tế bào ung thư). Các đồng vị phóng xạ có mức năng lượng bức xạ thấp và khả năng đâm xuyên ngắn (vài milimet trong tổ chức) nên các tế bào ung thư được nhận liều bức xạ cao nhất và bảo vệ tối đa các tế bào lành xung quanh. Đây là phương pháp phối hợp xạ trị chiếu trong với kháng thể đơn dòng (điều trị toàn thân): ibritumomab tiuxetan gắn với ^{111}In hoặc ^{90}Y (Zevalin), tositumomab gắn với ^{131}I (Bexxar), nimotuzumab gắn với ^{131}I và ^{90}Y ...

2. Các phương pháp điều trị toàn thân

Hóa trị

Hóa trị là phương pháp sử dụng các thuốc hóa chất dạng uống, tiêm, truyền để điều trị bệnh ung thư. Các thuốc hóa chất là các tác nhân kiềm chế sự phát triển của khối u bằng cách can thiệp vào sự nhân lên của tế bào ung thư. Hóa trị phải được xem xét dựa trên các nguyên tắc sau: lựa chọn thuốc thích hợp cho mỗi tình huống lâm sàng cụ thể, cần nắm vững được dược động học, cơ chế tác dụng, liều lượng, cách dùng, tác dụng không mong muốn của từng thuốc; đảm bảo đúng liều và liệu trình điều trị; kết hợp các hóa chất có cơ chế tác dụng khác nhau. Cần theo dõi sát người bệnh trong và sau quá trình dùng hóa chất để phát hiện và xử lý kịp thời các tác dụng không mong muốn.

Các phương pháp hóa trị

- *Hóa trị hỗ trợ trước hay hóa trị tân bổ trợ*: là phương pháp điều trị hóa trị trước một phương pháp điều trị chính khác, với mục đích làm giảm kích thước u, giảm giai đoạn bệnh.

- *Hóa trị bổ trợ*: là sử dụng hóa chất sau khi đã điều trị triệt căn bằng các phương pháp điều trị khác (phẫu thuật, xạ trị). Hóa trị bổ trợ nhằm mục đích tiêu diệt các ổ vi di căn, làm giảm nguy cơ tái phát, tăng thời gian sống của người bệnh. Phác đồ hóa trị có thể kết hợp với các thuốc điều trị đích (trastuzumab, bevacizumab...).

- *Hóa trị điều trị bệnh ở giai đoạn di căn, lan tràn*: nhằm mục đích giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Hóa chất toàn thân hoặc tại chỗ: bơm hóa chất vào màng phổi hoặc màng bụng nhằm giảm tràn dịch màng phổi, màng bụng; nếu thể trạng người bệnh cho phép, xem xét khả năng hóa trị toàn thân. Có nhiều nhóm thuốc hóa chất khác nhau, với các cơ chế tác động khác nhau vào chu trình tế bào, các thuốc hóa chất dùng đường toàn thân tiêu diệt tế bào ung thư đồng thời cũng ảnh hưởng đến các cơ quan lành, tuy nhiên các cơ quan lành sẽ hồi phục sau mỗi chu kỳ hóa trị.

Có nhiều phác đồ hóa trị khác nhau, các phác đồ này đều nhằm mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư và giảm thiểu tác dụng không mong muốn đến các tế bào lành. Tùy từng loại bệnh ung thư, loại mô bệnh học, thể trạng người bệnh... mà bác sĩ sẽ lựa chọn phác đồ phù hợp cho người bệnh.

Ngoài hóa trị chuẩn thì hóa trị metronomic (sử dụng thuốc liều thấp thường xuyên trong thời gian dài mà không ngắt quãng) mang lại lợi ích rất tốt cho những người bệnh không phù hợp với hóa trị chuẩn.

Điều trị đích

Điều trị đích là dùng các chất để ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách tác động vào các phân tử đặc hiệu (các đích phân tử - molecular targets), cần thiết cho quá trình sinh ung thư và phát triển khối u. Điều trị đích có thể tác động vào các thụ thể nằm trên màng tế bào hoặc trong màng tế bào.

Có nhiều cách phân loại thuốc điều trị đích nhưng cách phân loại theo cơ chế tác động vào thụ thể bên ngoài và bên trong màng tế bào hay được sử dụng nhất. Với cách phân loại này, thuốc điều trị đích được chia làm hai loại kháng thể đơn dòng và thuốc có phân tử nhỏ.

- Các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody), tên gọi thường có đuôi là - mab, là kháng thể chỉ gắn với một loại kháng nguyên đặc hiệu ngoài màng tế bào (các kháng nguyên này thường đóng vai trò quan trọng dẫn truyền tín hiệu giúp khối u phát triển).

- Các thuốc loại phân tử nhỏ (small molecule inhibitor), tên gọi thường có đuôi là ib, đa số là các chất ức chế kinase, tác động vào các con đường tín hiệu bên trong tế bào.

Chỉ định điều trị đích tùy thuộc loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh, các xét nghiệm sinh học phân tử (gen), mô bệnh học (hóa mô miễn dịch).

Điều trị nội tiết

Đây là phương pháp điều trị được áp dụng từ nhiều năm nay, là tiền thân của phương pháp điều trị đích. Phương pháp điều trị nội tiết có nhiều ưu điểm như: đơn giản, dễ thực hiện, ít tác dụng phụ so với các phương pháp điều trị khác. Một số bệnh ung thư được điều trị nội tiết hiện nay: ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt...

Điều trị miễn dịch

Điều trị miễn dịch (miễn dịch trị liệu) có thể được hiểu là phương pháp sử dụng một trong các thành phần của hệ thống miễn dịch của người bệnh để chống lại bệnh tật trong đó có bệnh ung thư. Phương pháp này được thực hiện theo hai cách chính: kích thích hệ thống miễn dịch làm việc “nhiều hơn” và “thông minh hơn” để tấn công lại các tế bào ung thư và bổ sung cho người bệnh thành phần trong hệ miễn dịch như tế bào miễn dịch, kháng thể.

Trong cơ thể bình thường, CTLA-4 và PD-1 là các điểm ức chế giúp tế bào T không tấn công các tế bào bình thường. Tuy nhiên, tế bào ung thư lại tạo ra các protein có khả năng gắn với “điểm ức chế” CTLA-4 và PD-1, làm cho tế bào T bị tê liệt, giúp các tế bào ung thư trốn thoát khỏi sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch. Các nghiên cứu đã mở ra một hướng mới trong điều trị ung thư là sử dụng kháng thể đơn dòng giúp giải phóng các “điểm ức chế” CTLA-4 và PD-1, từ đó tế bào T có thể tiêu diệt các tế bào ung thư.

Ngoài ra, CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) tế bào lympho T chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm cũng là một trong những phương pháp điều trị miễn dịch. Thụ thể là một phân tử protein nằm trên màng hay trong tế bào, nhận tín hiệu hóa học từ bên ngoài vào trong tế bào, tương tự vai trò “cánh tay” hay “đôi mắt” của tế bào lympho T. Kháng nguyên là một phân tử kích thích đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Dạng khảm là dạng được lai từ ít nhất hai cá thể khác nhau.

CAR-T là dựa vào hệ miễn dịch để chống lại ung thư bằng cách nâng cao khả năng phát hiện và diệt trừ tế bào ung thư của những tế bào hệ miễn dịch. Các tế bào

ung thư giả dạng là tế bào lành (bình thường) nên các tế bào T bỏ sót, không nhận diện được tế bào lạ cần tiêu diệt, từ đó các tế bào ung thư phát triển, tăng sinh hình thành khối u và di căn. Phương pháp CAR-T sẽ tạo lại sự nhận diện tế bào ung thư cho tế bào T, từ đó tế bào miễn dịch của cơ thể nhận biết và tiêu diệt tế bào ung thư.

Như vậy, phương pháp điều trị miễn dịch tác động gián tiếp, tăng cường khả năng của hệ thống miễn dịch, giúp tiêu diệt khối u. Hiện nay, điều trị miễn dịch đã được thực hiện có hiệu quả cho nhiều bệnh ung thư như: ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư đầu mặt cổ, ung thư dạ dày, ung thư hắc tố, ung thư cổ tử cung, u lympho, ung thư đường niệu, bệnh bạch cầu...

Tuy nhiên, hiện vẫn cần nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của các thuốc thế hệ mới (đích, miễn dịch) trong điều trị bệnh ung thư.

CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH VÀ CHỈ ĐỊNH

Đặng Thu Anh

Khoa Dược

Nguồn: Hướng dẫn điều trị dự phòng thuyền tắc huyết khối tĩnh mạch ban hành kèm theo Quyết định số 3908/QĐ-BYT ngày 20 tháng 10 năm 2023.

Huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS) chi dưới và thuyền tắc động mạch phổi được coi là hai biểu hiện cấp tính có chung một quá trình bệnh lý, gọi là thuyền tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM). Có nhiều thuật ngữ được sử dụng để chỉ thuyền tắc động mạch phổi như thuyền tắc phổi, tắc động mạch phổi, nhồi máu phổi. Tuy nhiên, để thống nhất chúng tôi sử dụng thuật ngữ tắc động mạch phổi hoặc thuyền tắc phổi, viết tắt là TTP xuyên suốt trong phác đồ. HKTMS là sự hình thành cục máu đông trong các tĩnh mạch sâu của hệ tuần hoàn, thường gặp nhất là tĩnh mạch chi dưới, gây tắc nghẽn hoàn toàn hoặc một phần dòng máu trong lòng tĩnh mạch. HKTMS chi dưới đoạn gần là thuật ngữ để chỉ vị trí của

huyết khối nằm từ tĩnh mạch khoeo trở lên, lan đến các tĩnh mạch sâu tầng đùi, chậu, hay tĩnh mạch chủ dưới. Khi huyết khối này bứt ra khỏi lòng mạch, sẽ di chuyển theo dòng máu về tim phải lên động mạch phổi, dẫn đến bệnh cảnh tắc động mạch phổi. TTP là sự tắc nghẽn cấp tính động mạch phổi và/hoặc các nhánh của nó, do cục máu đông (có thể là khí, mỡ, tắc mạch ối nhưng hiếm hơn) di chuyển từ hệ thống tĩnh mạch (HKTMS), hoặc hình thành tại chỗ trong động mạch phổi. Nhồi máu phổi (chiếm khoảng 30% các trường hợp TTP) xảy ra khi huyết khối nhỏ làm tắc các nhánh động mạch phổi phía xa, dẫn đến tình trạng thiếu máu cục bộ, chảy xuất huyết nang và hoại tử nhu mô phổi.

2.1. Các biện pháp dự phòng thuyền tắc huyết khối tĩnh mạch và chỉ định

Biện pháp	NB nội khoa	NB ngoại khoa chung	NB chấn thương chỉnh hình
Biện pháp chung	NB được khuyến khích ra khỏi giường bệnh vận động sớm và thường xuyên.		

Biện pháp cơ học (Thiết bị bơm hơi áp lực ngắt quãng. Tất/Băng chun áp lực y khoa (áp lực 16 - 20 mmHg)	Được sử dụng khi người bệnh chống chỉ định tuyệt đối với thuốc kháng đông. Đối với người bệnh chống chỉ định tương đối với thuốc kháng đông thì đến khi nguy cơ xuất huyết giảm, nên chuyển sang biện pháp được lý.		
Heparin TLPTT	Enoxaparin 40 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (<i>MLCT</i> ≤ 30 <i>ml/phút</i>)	Enoxaparin 40 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (<i>MLCT</i> ≤ 30 <i>ml/phút</i>)	Enoxaparin 40 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 2 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Enoxaparin 30 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (<i>MLCT</i> ≤ 30 <i>ml/phút</i>)
Fondaparinux	Liều 2,5 mg x 1 lần/ngày TDD, <i>hoặc</i> Liều 1,5 mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (<i>MLCT</i> 30 - 50 <i>ml/phút</i>) * Được dùng thay thế Heparin TLPTT hoặc Heparin không phân đoạn khi người bệnh bị HIT.		
Heparin không phân đoạn	Liều 5000 UI x 2 lần/ngày TDD * Chỉ định với suy thận nặng (<i>MLCT</i> < 30 <i>ml/phút</i>)		
Kháng vitamin K	Không	Không	Liều hiệu chỉnh sao cho INR từ 2 - 3 * Không được khuyến cáo nếu cần đạt hiệu quả dự phòng sớm, trong thời gian ngắn
Rivaroxaban	Không	Không	10 mg x 1 lần/ngày
Dabigatran	Không	Không	110 mg x 1 lần trong ngày đầu, sau đó 110 mg x 2 viên uống 1 lần/ngày
Apixaban	Không	Không	Ban đầu: Cho 2,5 mg 12- 24 giờ sau phẫu thuật. Thay khớp háng: 2,5 mg 2 lần/ngày trong 32-38 ngày Thay khớp gối: 2,5 mg 2 lần/ngày trong 10-14 ngày

2.2. Lưu ý điều chỉnh liều khi dự phòng TTHKTM trên nhóm người bệnh đặc biệt

Người bệnh suy thận

Các bảng sau đây cho thấy các khuyến cáo về điều trị dự phòng dược lý ở người
bệnh suy thận. Cần quan sát lâm sàng cẩn thận. Đối với người bệnh suy thận cấp, bệnh

thận giai đoạn cuối, phụ thuộc lọc máu* hoặc các tình trạng eGFR có thể không chính xác, sử dụng UFH; không sử dụng Heparin TLPT cho những người bệnh này. Đối với người bệnh béo phì bị suy thận, nên dựa vào chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Người bệnh chạy thận nhân tạo nội viện nên được đánh giá về nguy cơ TTHKTM và cần dự phòng TTHKTM như tất cả các người bệnh nội viện khác, bất kể việc sử dụng thuốc kháng đông trong hệ lọc ngoài cơ thể trong những ngày chạy thận nhân tạo.

Bảng 1: Điều chỉnh liều Heparin trong dự phòng TTHKTM cho người bệnh suy thận

Chức năng thận (mL/phút) *	Heparin không phân đoạn	Heparin TLPTT
30 - 50	Không cần điều chỉnh	Không cần điều chỉnh
15 - 29	Không cần điều chỉnh	Enoxaparin: Giảm liều xuống 30 mg mỗi ngày
Dưới 15	Không cần điều chỉnh	KHÔNG sử dụng

*Tài liệu tham khảo sử dụng CrCl (mL/phút) làm chỉ số cho chức năng thận, tuy nhiên chức năng thận cũng có thể được ước tính trong tình huống này bằng eGFR (mL/phút/1,73m²). Nên có khuyến cáo cho người bệnh có trọng lượng quá cao.

Bảng 2: Điều chỉnh liều kháng đông đường uống dự phòng TTHKTM trên người bệnh thay khớp háng, khớp gối bị suy thận

Chức năng thận* (mL/phút)	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
30-50	10 mg hàng ngày	Chỉnh liều xuống 150 mg hàng ngày	2,5 mg 2 lần/ngày
25-29	10 mg hàng ngày (thận trọng khi dùng)	Chống chỉ định	2,5 mg 2 lần/ngày (thận trọng khi dùng)
15-24	10 mg hàng ngày (thận trọng khi dùng)	Chống chỉ định	Chống chỉ định
Dưới 15	Chống chỉ định	Chống chỉ định	Chống chỉ định
Lọc máu	Chống chỉ định	Chống chỉ định	Chống chỉ định

*Tài liệu tham khảo sử dụng CrCl (mL/phút) làm chỉ số cho chức năng thận, tuy nhiên chức năng thận cũng có thể được ước tính trong tình huống này bằng eGFR (mL/phút/1,73m²). Nên có khuyến cáo cho người bệnh có trọng lượng quá cao.

Người bệnh có nguy cơ xuất huyết cao

Người bệnh có nguy cơ xuất huyết cao gồm những người bị bệnh nặng, đã được thực hiện các thủ thuật, phẫu thuật có nguy cơ xuất huyết cao hoặc có các tình trạng

khác liên quan đến nguy cơ xuất huyết cao. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu biến chứng xuất huyết và điều chỉnh liều thuốc kháng đông nên được thực hiện theo quyết định của bác sĩ điều trị.

BMI (kg/m ²)	Nguy cơ TTHKTM	Liều khuyến cáo
30 - 40	Thấp/Trung bình	Sử dụng liều chuẩn Heparin TLPTT dự phòng TTHKTM
	Cao	Cân nhắc điều chỉnh liều Heparin TLPTT:
40 - 60	Thấp/Trung bình/ Cao	Enoxaparin: 40 mg TDD hai lần/ngày, <i>hoặc</i> giảm 0,5 mg/kg mỗi ngày/lần
	Thấp/Trung bình/ Cao	Hỏi ý kiến chuyên gia

Dự phòng bằng Heparin chuẩn có thể được coi là một lựa chọn thay vì Heparin TLPTT cho người bệnh có nguy cơ xuất huyết cao. Rivaroxaban chống chỉ định bởi nhà sản xuất trên người bệnh có nguy cơ xuất huyết cao. Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc kháng đông khác. Tham khảo thông tin sản phẩm để được hướng dẫn thêm.

Người bệnh thiếu cân (trọng lượng cơ thể < 50 kg)

Bằng chứng cho việc sử dụng Heparin TLPTT trong các trường hợp cân nặng dưới tiêu chuẩn còn hạn chế và cần phải theo dõi lâm sàng cẩn thận. Tham khảo các khuyến cáo của chuyên gia về việc sử dụng và theo dõi liều điều chỉnh Heparin TLPTT.

Người bệnh thừa cân, béo phì (BMI > 30 kg/m²)

Người bệnh có chỉ số cơ thể (BMI) ≥ 30 kg/m² có nguy cơ mắc TTHKTM và có thể không tuân theo mối quan hệ liều đáp ứng có thể dự đoán được. Heparin TLPTT ở liều dự phòng tiêu chuẩn dường như không đủ ở người bệnh có BMI ≥ 40 Kg/m².

Đối với người bệnh béo phì bị suy thận, nên theo lời khuyên của bác sĩ chuyên khoa.

Bảng 3: Khuyến cáo điều chỉnh liều Heparin TLPTT ở người bệnh béo phì

BMI (kg/m ²)	Nguy cơ TTHKTM	Liều khuyến cáo
30 - 40	Thấp /Trung bình	Sử dụng liều chuẩn Heparin TLPTT dự phòng TTHKTM
	Cao	Cân nhắc điều chỉnh liều Heparin TLPTT:

40 - 60	Thấp/Trung bình/Cao	Enoxaparin: 40 mg TDD hai lần/ ngày, <i>hoặc</i> Giảm 0,5 mg/kg mỗi ngày/lần
Trên 60	Thấp/Trung bình/Cao	Hỏi ý kiến chuyên gia

3. Các thuốc điều trị Hội chứng động mạch vành mạn

3.1. Các thuốc phòng ngừa biến cố tim mạch ở người bệnh 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 NMCT hoặc tái thông 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 4. 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 hoặc trung bình, và không có nguy cơ chảy máu cao.

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	Sau NMCT >1 năm hoặc bệnh nhiều thân mạch vành	MLCT 15 - 29 mL/ph/1,73m ²
Ticagrelor	60 mg x 2 lần/ngày	BN 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

- 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.

- 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.

- 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 khỏe yếu, hoặc suy thận cần lọc máu hoặc với mức lọc cầu thận <15 mL/phút/1,73 m².

- 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 (ƯCMC) 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 ƯCMC nên cân nhắc ở người bệnh HCMVM có nguy cơ rất cao biến cố tim mạch.

- Thuốc UCTT được khuyến cáo ở người bệnh HCMVM khi không dung nạp với UCMC.

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 $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ 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 tỏi, coenzyme Q10, Selenium hoặc Crom,...

3.2. Thuốc điều trị triệu chứng đau thắt ngực

3.2.1. 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 chuyên biệt kênh I_f ở 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 cứng 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 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.

3.2.2. 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 thuốc kết hợp 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.

VIÊM PHỔI MẮC PHẢI TRONG BỆNH VIỆN VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ MỚI XACDURO

Tô Thị Nga

Phòng NCKH & HTQT

Viêm phổi mắc phải trong bệnh viện (Hospital-acquired bacterial pneumonia: HABP) là những trường hợp viêm phổi xảy ra sau khi nhập viện ít nhất 48-72 giờ để phân biệt với viêm phổi mắc phải trong cộng đồng. HABP thường gây ra bởi vi khuẩn hơn là virus. HABP là một bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, phát triển trong thời gian nằm viện và không xuất hiện hoặc ủ bệnh tại thời điểm nhập viện.

Nguyên nhân

- HABP chủ yếu là do nhiễm phải vi khuẩn có trong môi trường bệnh viện. Những vi khuẩn này có thể lây truyền qua thiết bị y tế, bề mặt hoặc bàn tay của nhân viên y tế bị ô nhiễm. Các mầm bệnh phổ biến liên quan đến HABP bao gồm Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli và Streptococcus pneumoniae.

- Những người có hệ thống miễn dịch suy yếu, chẳng hạn như người già, người mắc bệnh mãn tính hoặc người bệnh thở máy, đặc biệt dễ mắc HABP.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, loài Acinetobacter đứng đầu danh sách các mầm bệnh vi khuẩn quan trọng gây ra mối đe dọa lớn nhất đối với sức khỏe con người, nhấn mạnh nhu cầu cao về các lựa chọn điều trị bổ sung trong bối cảnh tình trạng kháng thuốc kháng sinh ngày càng tăng trên toàn cầu.

Triệu chứng

Các triệu chứng của HABP tương tự như các triệu chứng của bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và có thể bao gồm:

- Sốt và ớn lạnh;
- Ho, có thể tạo ra đờm;
- Thở gấp hoặc khó thở;
- Đau ngực;
- Thở nhanh hoặc nông;
- Mệt mỏi và suy nhược.

Chẩn đoán

Để chẩn đoán HABP, thực hiện kiểm tra thể chất và xem xét tiền sử bệnh của người bệnh. Các xét nghiệm chẩn đoán có thể bao gồm:

- Chụp X-quang ngực hoặc chụp cắt lớp điện toán (CT) để xác định bất kỳ dấu hiệu bất thường nào ở phổi;
- Xét nghiệm máu để đánh giá mức độ của các dấu hiệu nhiễm trùng và xác định vi khuẩn gây bệnh;
- Nuôi cấy đờm để xác định vi khuẩn cụ thể gây nhiễm;
- Nội soi phế quản (trong một số trường hợp) để lấy mẫu từ đường thở để nuôi cấy và xét nghiệm.

Điều trị

Việc điều trị HABP bao gồm kết hợp của thuốc kháng sinh và chăm sóc hỗ trợ.

- Việc lựa chọn kháng sinh phụ thuộc vào mầm bệnh nghi ngờ hoặc đã xác định và độ nhạy cảm của chúng với các loại thuốc khác nhau;
- Theo kinh nghiệm, nên bắt đầu sử dụng ngay kháng sinh và điều chỉnh quá trình điều trị dựa trên kết quả xét nghiệm nuôi cấy và độ nhạy cảm;
- Các biện pháp chăm sóc hỗ trợ bao gồm liệu pháp oxy, truyền dịch tĩnh mạch và kiểm soát cơn đau.

* Ngày 23 tháng 5 năm 2023, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt Xacduro (sulbactam để tiêm; durlobactam để tiêm), một phương pháp điều trị mới cho bệnh viêm phổi do vi khuẩn

mắc phải tại bệnh viện (HABP) và viêm phổi do vi khuẩn liên quan đến máy thở (VABP) do các chủng vi khuẩn nhạy cảm có tên là *Acinetobacter baumannii* gây ra.



XACDURO là gì?

Là thuốc dạng dung dịch tiêm, được đóng gói đồng thời có chứa sulbactam (chất kháng khuẩn beta-lactam và chất ức chế men beta lactamase) và durlobactam (chất ức chế men beta lactamase), do Entasis Therapeutics phát triển và thương mại hóa.

Cơ chế tác dụng

Sulbactam là một chất kháng khuẩn beta-lactam và là chất ức chế beta-lactamase serine Ambler Class A, có hoạt tính diệt khuẩn do ức chế phức hợp *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus (ABC) penicillin gắn kết protein PBP1 và PBP3, là những enzym cần thiết cho tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Durlobactam là một chất ức chế beta-lactamase, giúp bảo vệ sulbactam khỏi bị phân hủy bởi một số serine-beta-lactamase.

Durlobactam không có hoạt tính kháng khuẩn đối với các chủng ABC.

Chỉ định

Xacduro được chỉ định điều trị Viêm phổi mắc phải trong bệnh viện (Hospital-acquired bacterial pneumonia: HABP) và Viêm phổi liên quan đến máy thở (Ventilator-associated bacterial pneumonia: VABP), gây ra bởi các chủng nhạy cảm của phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, ở người bệnh 18 tuổi trở lên.

Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả của Xacduro đã được thiết lập trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, có đối chứng với hoạt chất, nhãn mở, ở 177 người bệnh nhập viện bị viêm phổi do *A.baumannii* kháng carbapenem. Người bệnh được dùng Xacduro hoặc colistin (một loại hoạt chất kháng sinh so sánh) trong tối đa 14 ngày. Cả hai nhóm điều trị cũng nhận được một loại kháng sinh bổ sung, imipenem/cilastatin, làm liệu pháp nền cho các tác nhân gây bệnh HABP/VABP tiềm ẩn ngoài phức hợp *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*.

Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả là tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 28 ngày điều trị ở những người bệnh được xác nhận nhiễm *A.baumannii* kháng carbapenem. Kết quả cho thấy trong số những người dùng Xacduro, có 19% (12

trong số 63 người bệnh) tử vong, so với 32% (20 trong số 62 người bệnh) ở nhóm dùng colistin; điều này chứng tỏ rằng Xacduro không thua kém colistin.

Liều lượng: 2g (1g sulbactam và 1g durlobactam) IV truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 3 giờ.

Thời gian điều trị được khuyến nghị là 7-14 ngày; điều chỉnh thời gian điều trị theo tình trạng lâm sàng của người bệnh.

Sửa đổi liều lượng

- Suy thận

- Theo dõi chức năng thận thường xuyên;
- CrCl \geq 130 mL/phút: Tăng tần suất liều lên mỗi 4 giờ;
- CrCl 45-129 mL/phút: Duy trì tần suất liều mỗi 6 giờ;
- CrCl 30-44 mL/phút: Giảm tần suất liều xuống mỗi 8 giờ;
- CrCl 15-29 mL/phút: Giảm tần suất liều xuống mỗi 12 giờ;
- CrCl <15 mL/phút:
 - + Ban đầu: Tiêm q12hr x 3 liều (tức là 0, 12 và 24 giờ), tiếp theo là q24hr sau liều thứ ba;
 - + Người bệnh dùng sulbactam/durlobactam và CrCl giảm <15 mL/phút: Giảm tần suất dùng thuốc xuống mỗi 24 giờ;

+ Người bệnh đang chạy thận nhân tạo:
Dùng liều sau khi kết thúc đợt lọc máu.

- *Suy gan*

- Điều chỉnh liều lượng là không cần thiết;
- Suy gan được cho là không làm thay đổi quá trình đào thải vì cả sulbactam và durlobactam đều không trải qua quá trình chuyển hóa/bài tiết đáng kể ở gan.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn nhịp tim:

Tiêu hoá: Tiêu chảy (lên tới 17%),
Táo bón (1% đến 10%);

Huyết học: Thiếu máu (lên tới 13%);
Giảm tiểu cầu (1% đến 10%);

Gan: Bất thường về xét nghiệm gan (bao gồm xét nghiệm chức năng gan bất thường, chức năng gan bất thường, tăng transaminase, tăng ALT, tăng AST; lên tới 19%).

Trao đổi chất: Hạ kali máu (lên đến 12%);

Thận: Chấn thương thận cấp tính (bao gồm suy thận, tăng creatinine trong máu, bệnh thận nhiễm độc, suy thận, tổn thương thận cấp tính) (1% đến 10%).

Chống chỉ định: XACDURO chống chỉ định ở những người bệnh có tiền sử mẫn cảm nặng với các thành phần của XACDURO hoặc các thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. <https://reference.medscape.com/drug/xacduro-sulbactam-durlobactam-4000348>
2. <https://www.businesswire.com/news/home/20230523005961/en/Innoviva-Specialty-Therapeutics-Announces-FDA-Approval-for-XACDURO%C2%AE-sulbactam-for-injection-durlobactam-for-injection-Co-packaged-for-Intravenous-Use>
3. <https://thegioithuocmoi.com/thuat-ngu/viem-phoi-mac-phai-trong-benh-vien/>
4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria>
5. <https://thegioithuocmoi.com/2023/05/25/xacduro-thuoc-moi/>
6. <https://www.drugs.com/sfx/xacduro-side-effects.html>

GIẢM BẠCH CẦU VÀ THUỐC MỚI ĐƯỢC FDA CHẤP THUẬN ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Thị Quỳnh Thêu
Khoa Dược

Giảm bạch cầu trung tính là sự giảm số lượng bạch cầu trung tính. Nếu giảm nghiêm trọng, nguy cơ và mức độ của nhiễm khuẩn và nấm tăng lên. Các triệu chứng nhiễm trùng khu trú có thể thâm lặn, nhưng có sốt trong hầu hết các nhiễm trùng. Chẩn đoán bằng số lượng bạch cầu với số lượng khác biệt và việc đánh giá yêu cầu xác định nguyên nhân.

Bạch cầu trung tính là cơ chế phòng vệ chính của cơ thể chống lại nhiễm khuẩn và nhiễm nấm. Khi có giảm bạch cầu trung tính, phản ứng viêm đối với các bệnh nhiễm trùng như vậy bị giảm sút.

Giới hạn dưới của giá trị bình thường của số lượng bạch cầu trung tính (tổng số lượng bạch cầu \times % bạch cầu trung tính và bạch cầu đũa) là 1500/mcL ($1,5 \times 10^9/L$) ở người bệnh da trắng và thấp hơn một chút ở người bệnh da đen (khoảng 1200/mcL tương đương $1,2 \times 10^9/L$). Số lượng bạch cầu trung tính không ổn định như số lượng tế bào khác và có thể thay đổi đáng kể trong thời gian ngắn, tùy thuộc vào nhiều yếu tố như tình trạng hoạt động, lo lắng, nhiễm trùng và thuốc đã dùng. Do đó, một số phép đo có thể cần thiết khi xác định mức độ trầm trọng của giảm bạch cầu trung tính.

***Mức độ trầm trọng của giảm bạch cầu trung tính:** liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng và được phân loại như sau:

- Nhẹ: 1000 đến 1500/mcL (1 đến $1,5 \times 10^9/L$)
- Trung bình: 500 đến 1000/mcL ($0,5$ đến $1 \times 10^9/L$)
- Nặng: $< 500/mcL$ ($0,5 \times 10^9/L$)

***Triệu chứng và dấu hiệu**

Giảm bạch cầu trung tính không có triệu chứng cho đến khi nhiễm trùng phát sinh. Sốt thường là dấu hiệu duy nhất của hiện tượng nhiễm trùng. Các dấu hiệu điển hình của viêm khu trú (ban đỏ, sưng, đau, thâm nhiễm) có thể bị chặn hoặc không có. Các triệu chứng khu trú (ví dụ như loét miệng) có thể có nhưng thường ẩn đi. Người

bệnh bị giảm bạch cầu trung tính do quá mẫn với thuốc có thể bị sốt, phát ban và nổi hạch do phản ứng quá mẫn.

Ngày 16 tháng 11 năm 2023, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt Ryzneuta (Efbemalenograstim alfa) được chỉ định để giảm tỷ lệ nhiễm trùng, biểu hiện thông qua giảm bạch cầu trung tính do sốt, ở những người bệnh trưởng thành có khối u ác tính không dòng tủy đang dùng thuốc chống ung thư ức chế tủy liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính gây sốt có ý nghĩa lâm sàng.

Ryzneuta được FDA phê duyệt dựa trên kết quả của 2 nghiên cứu lâm sàng pha 3 (GC-627-04 và GC-627-05) đã thực hiện ở Hoa Kỳ và Châu Âu, ở những người bệnh trưởng thành mắc u ác tính (không phải dòng u tủy ác tính) đang điều trị bằng thuốc chống ung thư ức chế tủy gây sốt giảm bạch cầu trung tính đáng kể về mặt lâm sàng.

Nghiên cứu GC-627-05, một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên so sánh Ryzneuta với Neulasta (Pegfilgrastim), đa trung tâm. Ryzneuta đã đáp ứng các mục đánh giá chính và phụ về hiệu quả và độ an toàn.

Giảm bạch cầu trung tính là một tác dụng phụ phổ biến của hóa trị và được đặc trưng bởi mức bạch cầu trung tính thấp liên tục (một loại tế bào bạch cầu có chức năng chống nhiễm trùng) do sử dụng hóa trị và các loại thuốc chống ung thư khác, làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi như nhiễm trùng và sốt ở người bệnh ung thư trong quá trình hóa trị.

Chỉ định: Ryzneuta được chỉ định để làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng khi có biểu hiện sốt giảm bạch cầu trung tính đáng kể trên lâm sàng, ở những người bệnh trưởng thành đang dùng thuốc chống ung thư nhưng không phải loại u tủy ác tính.

Cơ chế tác dụng: Ryzneuta (Efbemalenograstim alfa) là yếu tố kích thích các tế bào tạo máu bằng cách liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào, từ đó kích thích tăng sinh, biệt hóa, và sau cùng kích hoạt chức năng tế bào.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng khuyến cáo Liều khuyến cáo của RYZNEUTA là tiêm dưới da duy nhất 20 mg dùng một lần mỗi chu kỳ hóa trị ít nhất 24 giờ sau khi hóa trị độc tế bào. Không dùng RYZNEUTA trong vòng 14 ngày trước và < 24 giờ sau khi dùng hóa trị liệu gây độc tế bào.

RYZNEUTA được tiêm dưới da thông qua một ống tiêm nạp sẵn một liều bởi một chuyên gia chăm sóc sức khỏe. Trước khi sử dụng, lấy thùng carton ra khỏi tủ lạnh

(giữ ống tiêm được nạp sẵn bên trong thùng carton) trong tối thiểu 30 phút để sản phẩm đạt đến nhiệt độ phòng. Vứt bỏ bất kỳ sản phẩm nào để ở nhiệt độ phòng trong hơn 48 giờ. Các sản phẩm thuốc tiêm cần được kiểm tra trực quan xem có hạt vật chất và sự đổi màu trước khi dùng không. Không dùng RYZNEUTA nếu quan sát thấy sự đổi màu hoặc các hạt. Chú ý: Sản phẩm này có chứa mủ cao su tự nhiên có thể gây ra phản ứng dị ứng. Nắp kim trên ống tiêm được nạp sẵn chứa cao su tự nhiên; Những người bị dị ứng latex không nên dùng sản phẩm này. Ống tiêm nạp sẵn RYZNEUTA không có dấu nhằm tiêm đầy đủ dung dịch trong ống tiêm (20 mg/mL) để tiêm trực tiếp cho người bệnh trưởng thành. Tiêm vào bụng, lưng hoặc bên cánh tay trên, hoặc đùi. Thay đổi vị trí tiêm. Không tiêm vào mô sẹo hoặc các khu vực bị đỏ, viêm hoặc sưng. Nếu tiêm vào bụng, tránh một vòng tròn đường kính 2 inch xung quanh rốn.

Dạng bào chế: Tiêm 20 mg/ml dung dịch trong suốt, không màu, không chất bảo quản trong ống tiêm nạp sẵn một liều.

Cảnh báo và phòng ngừa

Vỡ lách bao gồm cả các trường hợp tử vong, có thể xảy ra sau khi sử dụng các sản phẩm yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt tái tổ hợp ở người (rhG-CSF), chẳng hạn như RYZNEUTA. Cần đánh giá lá lách to hoặc vỡ lách ở những người bệnh báo cáo đau bụng trên hoặc vai trái sau khi dùng RYZNEUTA.

- Hội chứng suy hô hấp cấp tính: Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) có thể xảy ra ở những người bệnh dùng các sản phẩm rhG-CSF, chẳng hạn như RYZNEUTA. Đánh giá người bệnh bị sốt và thâm nhiễm phổi hoặc suy hô hấp sau khi dùng RYZNEUTA cho ARDS. Ngừng RYZNEUTA ở người bệnh ARDS.

- Phản ứng dị ứng nghiêm trọng: bao gồm sốc phản vệ, có thể xảy ra ở những người bệnh dùng các sản phẩm rhG-CSF, chẳng hạn như RYZNEUTA. Ngừng vĩnh viễn RYZNEUTA ở những người bệnh có phản ứng dị ứng nghiêm trọng.

- Rối loạn hồng cầu hình liềm ở người bệnh rối loạn hồng cầu hình liềm: Rối loạn hồng cầu hình liềm nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong có thể xảy ra ở những người bệnh bị rối loạn hồng cầu hình liềm dùng các sản phẩm rhG-CSF như RYZNEUTA. Ngừng RYZNEUTA nếu rối loạn hồng cầu hình liềm xảy ra.

- Viêm cầu thận: Các chẩn đoán dựa trên tăng azotemia, đái máu protein niệu. Nói chung, các biến cố của viêm cầu thận được giải quyết sau khi giảm liều hoặc ngừng rhG-CSF.

- Tăng bạch cầu: Số lượng bạch cầu (WBC) từ $100 \times 10^9/L$ trở lên đã được quan sát thấy ở những người bệnh dùng các sản phẩm rhG-CSF. Theo dõi công thức máu toàn phần trong khi điều trị bằng RYZNEUTA. Ngừng điều trị RYZNEUTA nếu số lượng bạch cầu từ $100 \times 10^9/L$ trở lên xảy ra.

- Giảm tiểu cầu đã được báo cáo ở những người bệnh dùng các sản phẩm rhG-CSF. Giảm tiểu cầu xảy ra ở 11% người bệnh được điều trị bằng RYZNEUTA. Một người bệnh (0,4%) bị giảm tiểu cầu nặng. Theo dõi số lượng tiểu cầu.

- Hạ huyết áp, hạ albumin máu, phù và cô đặc máu.

Chống chỉ định: Ở những người bệnh có tiền sử phản ứng dị ứng nghiêm trọng với RYZNEUTA hoặc các sản phẩm rhG-CSF khác như pegfilgrastim, eflapegrastim hoặc các sản phẩm filgrastim.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *761134s000lbl.pdf (fda.gov)*
2. Ryzneuta (efbemalenograstim alfa-vuxw) Lịch sử phê duyệt của FDA - Drugs.com
3. Evive Biotech and Acrotech Biopharma Announce FDA Approval of Ryzneuta (Efbemalenograstim alfa Injection) for Chemotherapy-Induced Neutropenia (CIN) | FirstWord Pharma
4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761134s000lbl.pdf

VAI TRÒ VÀ CƠ CHẾ CỦA PERILLA FRUTESCENS (TÍA TÔ) TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Tác giả: Shicong Huang¹, Yi Nan^{1,2}, Guoqing Chen¹, Na Ning¹,
Yuhua Du¹, Doudou Lu³, Yating Yang⁴, Fandi Meng⁴, Ling Yuan¹

¹Đại học Dược, Đại học Y Ngân Hà, Ngân Xuyên, Trung Quốc

²Phòng Lab chính Khoa Hiện đại hóa Dược liệu, Bộ Giáo dục, Đại học y Ninh Hạ,
Ngân Xuyên, Trung Quốc

³Trường Y học lâm sàng, Đại học y Ninh Hạ, Ngân Xuyên, Trung Quốc

⁴Học viên Y học cổ truyền Trung Quốc, Đại học Y Ninh Hạ, Ngân Xuyên, Trung Quốc.

Lược dịch:

Trần Trung Tâm¹

Trần Lê Thương²

¹Khoa Dược

²Phòng NCKH và HTQT

Tóm tắt: *Perilla frutescens* (tía tô) là một loại cây thân thảo hàng năm thuộc họ Labiatae và được trồng rộng rãi ở một số quốc gia Châu Á. Toàn bộ các bộ phận của *Perilla frutescens* đều được sử dụng để làm thuốc, chẳng hạn như hạt tía tô, thân tía tô và lá tía tô, các bộ phận này có sự khác biệt rõ rệt về thành phần hóa học. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng *Perilla frutescens* có nhiều tác dụng dược lý, bao gồm chống viêm, kháng khuẩn, giải độc, chống oxy hóa và bảo vệ gan. Tổng quan này cung cấp một cái nhìn đầy đủ về thành phần hóa học và cơ chế phân tử của *Perilla frutescens* trong điều trị ung thư. Người ta phát hiện ra rằng các thành phần hoạt chất chính của *Perilla frutescens* có tác dụng điều trị ung thư là perilla aldehyd (PAH), axit rosmarinic (Ros A), lignan và isoestrogen (IK). Ngoài ra, còn có chiết xuất từ lá và quả của *Perilla frutescens*. Trong số này, dầu hạt tía tô (perilla seed oil - PSO) có tác dụng phòng ngừa ung thư đại trực tràng do có chứa axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3. Bài tổng quan này cũng đưa ra những ý tưởng và tư tưởng mới về sự đổi mới khoa học và ứng dụng lâm sàng liên quan đến *Perilla frutescens*.

Từ khóa: *Perilla frutescens*; thành phần hoạt tính; khối u; cơ chế.

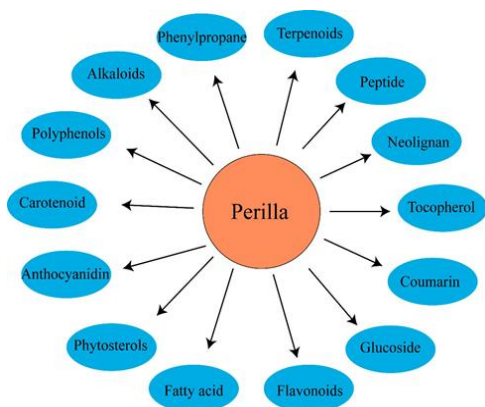
1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những căn bệnh gây tử vong hàng đầu (1) và là một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn trên thế giới (2,3). Hiện nay, bên cạnh các phương pháp điều trị ung thư phổ biến như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, phương pháp điều trị ung thư hiệu quả hiện nay còn có liệu pháp gen (7,8) và liệu pháp miễn dịch (9). Dựa vào tình trạng kháng thuốc và độc tính, các nhà khoa học đang tích cực tìm kiếm các loại thảo dược hoặc chất chuyên hóa thực vật có khả năng chống ung thư (10,11). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các loại hóa chất có nguồn gốc từ thực vật có thể có tác dụng ngăn chặn và điều trị ung thư (12). Flavonoids (13,14), các hợp chất phenolic tự nhiên từ thảo dược và thực vật (15), polyphenils và các thành phần của các chất này (16,17), và các axit béo không bão hòa trong chế độ ăn uống (18) đều có thể có tác dụng ngăn chặn và chống lại khối u. *Perilla frutescens* là một loại cây thân thảo hàng năm thuộc họ Labiaceae (22). Đây là một loại thực vật phổ biến truyền thống vừa làm thuốc vừa làm thực phẩm, được trồng rộng rãi tại Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Việt Nam và một số quốc gia khác (23). Là một dược liệu, *Perilla frutescens* gồm có các bộ phận hạt tía tô, lá tía tô và thân tía tô.

Các thành phần hoạt tính gồm có alkaloids, phenylpropane, terpenoids, polyphenols, flavonoids, anthocyanins, coumarins, carotenoids, neolignans, axit béo, tocopherols, phytosterols, glucosides, peptides và một số thành phần có liên quan khác. Theo một số nghiên cứu có liên quan, tác dụng dược lý về *Perilla frutescens* chủ yếu gồm tác dụng diệt côn trùng, tác dụng chống dị ứng, tác dụng chống trầm cảm, tác dụng bảo vệ gan, tác dụng kích thích mọc tóc, tác dụng giảm mỡ máu, tác dụng bảo vệ thần kinh, tác dụng chống viêm, tác dụng chống oxy hóa, tác dụng chống ung thư, tác dụng chống khối u và kháng khuẩn. Bài tổng quan này sẽ tập trung tóm tắt tác dụng chống ung thư của *Perilla frutescens* một cách hệ thống và đưa ra một số ý kiến về việc điều trị những khối u khác nhau.

2. Thành phần hoạt chất

Là loại cây thân thảo hàng năm thuộc họ Labiaceae, *Perilla frutescens* có thành phần hóa học cùng chức năng sinh học phong phú và được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực thực phẩm và y học. Một số nghiên cứu liên quan đã phát hiện các thành phần hoạt tính của *Perilla frutescens* được chia thành 14 thành phần chính (xem Hình 3).



Hình 1. Phân loại hóa học của các hợp chất trong *Perilla frutescens*

3.1. Alkaloids

Alkaloids có trong rất nhiều thảo dược truyền thống của Trung Quốc; ví dụ như: hyoscypane alkaloids chủ yếu được tìm thấy trong họ Solanaceae, dibenzyl isoquinoline alkaloids chủ yếu có trong hạt và quả của hoa sen, và Evodia alkaloids xuất hiện trong *Evodia officinalis* của họ rutaceae. Trong những năm gần đây, người ta đã tìm thấy hợp chất alkaloid neoechinulin A trong *Perilla frutescens*, hợp chất này có thể tạo ra tác dụng chống viêm trên tế bào RAW267.4 được kích thích bởi lipopolysaccharide.

3.2. Phenylpropane

Các hợp chất phenylpropane là chất chuyển hóa thứ cấp của thực vật có nguồn gốc từ phenylalanine - một axit amin thơm có trong hầu hết thực vật, hoặc tyrosine ở một số thực vật một lá mầm. Một số nghiên cứu đã phát hiện ra rằng *Perilla frutescens* từ Đài Loan chứa elemine - một thành phần phenylpropanoid, nhưng thành

phần này không có trong *Perilla frutescens* của Nhật Bản. Một số nghiên cứu khác đã phát hiện ra rằng các hợp chất phenylpropanoid có thể được tách ra khỏi dịch chiết ethanol của lá tía tô, bao gồm allyl tetramethoxybenzen, elietin và myristin, trong đó elietin và myristin được cho là có tác dụng ức chế sản xuất các cytokine gây viêm tùy thuộc vào nồng độ ở bệnh viêm phổi với một phạm vi nồng độ nhất định.

3.3. Terpenoids

Terpenoid là hợp chất phổ biến nhất trong *Perilla frutescens*, trong đó monoterpene PAH là thành phần chính của tinh dầu lá tía tô, có thể cải thiện chức năng *in vivo* của bệnh viêm ruột thông qua cytokine ajay trung gian JNK. Đồng thời, các phản ứng miễn dịch bẩm sinh do DNA tạo ra trong tế bào chất có thể bị ức chế bằng cách hạn chế hoạt động của cGAS. Người ta đã phát hiện và xác định được Triterpenoid Camelliol C được xác định từ các loài hạt tía tô và một loạt pentacyclic triterpenes, bao gồm axit ursolic, axit oleanolic, axit corosolic, axit 3surface, axit marlinic và axit linolenic 3-surface equine, tất cả đều có tác dụng chống khối u.

3.4. Hợp chất Polyphenol

Các polyphenol phổ biến trong *Perilla frutescens* là Ros A và axit caffeic, đã được chứng minh là có nhiều hoạt tính dược lý khác nhau, chẳng hạn như chống

viêm, chống lo âu, chống trầm cảm, bảo vệ gan và chống ung thư.

3.5. *Flavonoids*

Lá tía tô có chứa nhiều loại hoạt chất nhưng chủ yếu là flavonoid. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng flavonoid là một chất chống viêm *in vivo* và *in vitro* trong các mô hình viêm da cụ thể. Hợp chất phổ biến nhất của flavonoid trong *Perilla frutescens* là luteolin, đã được xác nhận là có hoạt tính chống viêm, chống ngứa, chống dị ứng, chống độc tế bào và kháng khuẩn.

3.6. *Anthocyanins, Coumarins, Carotenoids, và Neolignans*

Sắc tố anthocyanin là nguyên nhân chính khiến cho lá tía tô có màu đỏ. 2 lignan mới được xác định trong *Perilla frutescens* là magnosalin và andamancin có thể là các chất ức chế yếu tố hoại tử khối u và tổng hợp oxit nitric trong tế bào RAW264.7 do lipopolysaccharide gây ra. Aesculin - một coumarin - lần đầu tiên được phát hiện trong *Perilla frutescens* và có mối quan hệ nhất định với tác dụng chống viêm.

3.7. *Axit béo, Tocopherol và Phytosterol*

PSO rất giàu hoạt chất và chứa một lượng lớn axit béo không bão hòa, tương đồng với thuốc và thực phẩm. Hàm lượng của 5 axit béo trong hạt tía tô đã được xác định gồm axit palmitic (PA) (10,9–

13,1%), axit stearic (SA) (70,3–99,11%), axit oleic (OA) (1,21–9,10%), axit linoleic (LA) (2,23–4,54%) và axit linolenic (LNA) (3,75–4,100%) (63). Axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3 là một thuật ngữ chung bao gồm axit alpha-linolenic, có nhiều trong dầu tía tô (PO). Axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3 này đã được chứng minh là có liên quan đến các rối loạn chống viêm và chuyển hóa lipid. Việc hấp thụ các axit béo trong chế độ ăn uống như vậy có thể cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột cũng như tình trạng viêm ruột và rối loạn chuyển hóa ở người bệnh tiểu đường. Tocopherols và phytosterol là những nguồn chứa nhiều hợp chất tăng cường sức khỏe trong *Perilla frutescens*. Các chất không xà phòng hóa, bao gồm tocopherols và phytosterol, có đặc tính chống oxy hóa và tăng cường sức khỏe.

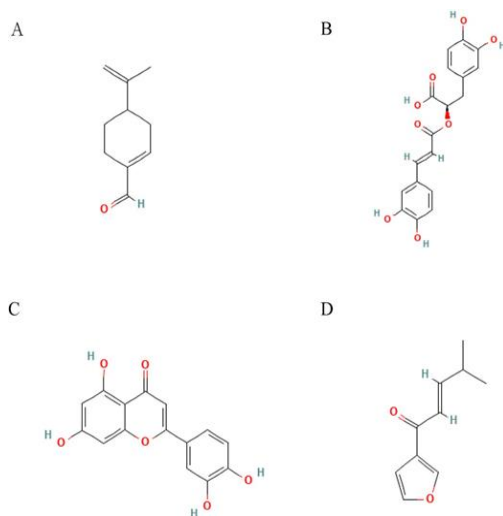
3.8. *Glucoside và Peptide*

12 chất chuyển hóa thứ cấp được phân lập từ perillafrutoside A, perillafrutoside B và 10 hợp chất đã xác định khác được tìm thấy trong perillafrutoside A, trong đó perillafrutoside A có thể ức chế sự phát triển của *Enterococcus faecalis*. Monoterpene glucoside, perilloside A và C từ lá tía tô, cũng được phát hiện là aldose reductase. Các peptide từ hạt tía tô có thể cải thiện sự tổng hợp cơ bắp và hiệu suất vận động ở chuột. Hai

peptide chống oxy hóa mới từ hạt tía tô được tinh chế để ức chế quá trình peroxid hóa lipid ở gan.

4. Công thức cấu trúc hợp chất chống ung thư

Các nghiên cứu liên quan thấy rằng *Perilla frutescens* chủ yếu tạo ra hoạt tính chống khối u ở ung thư gan, ung thư phổi và ung thư vú thông qua một loạt các cơ chế liên quan như PAH, IK, luteolin, Ros A, chiết xuất ethanol từ lá tía tô, chiết xuất tía tô, PO, v.v. Công thức cấu trúc của các hợp chất liên quan được trình bày tại Hình 2.



Hình 2. Công thức cấu trúc của các hợp chất đại diện: (A) *Perillaaldehyde*, (B) *Axit Rosmaric*, (C) *Luteolin* và (D) *Isoegomaketone*

5. Tác dụng chống ung thư

Gây ra apoptosis của tế bào, ngăn chặn chu kỳ tế bào, giảm viêm tế bào và stress oxy hóa, ức chế sự di căn, tăng trưởng và tăng sinh của tế bào, đồng thời

tạo ra sự lão hóa của tế bào là những con đường và kiểu hình chính của tác dụng chống khối u của *Perilla frutescens*.

5.1. Chuyển tế bào

Di căn là dấu hiệu đặc trưng của bệnh ung thư và gây ra số lượng ca tử vong do ung thư cao nhất. Chuyển biểu mô-trung mô (Epithelial-mesenchymal transformation - EMT) là một quá trình trong đó các tế bào biểu mô mang các đặc tính trung mô. Trong ung thư, EMT có liên quan đến sự xuất hiện, xâm lấn, di căn và kháng thuốc của khối u. Các nghiên cứu liên quan đã chỉ ra rằng isoproterenol (ISO) làm tăng sự di chuyển và xâm lấn của các tế bào ung thư vú MDA-MB-231 và tế bào ung thư tế bào gan Hep3B ở người. Chiết xuất ethanol của lá tía tô có thể đảo ngược sự di căn của tế bào ung thư do chất chủ vận adrenergic gây ra thông qua con đường EMT có trung gian SRCT231F. PAH là một trong những thành phần hoạt tính của *Perilla frutescens*, có thể ảnh hưởng đến sự di căn xương do ung thư tuyến tiền liệt bằng cách ức chế con đường NF-κB.

5.2. Apoptosis

Apoptosis là một quá trình tế bào diễn ra theo chương trình và phối hợp xảy ra trong điều kiện sinh lý và bệnh lý. Cơ chế của apoptosis rất phức tạp và liên quan đến nhiều con đường. Bất thường có thể

xảy ra tại bất kỳ điểm nào trong các con đường này, dẫn đến sự biến đổi ác tính của các tế bào bị tác động, di căn khối u và kháng thuốc chống ung thư. Chiết xuất ethanol của lá tía tô có thể ức chế sự phát triển của tế bào HCT116 và H1299 tùy thuộc vào liều lượng, ức chế sự hình thành khuẩn lạc tế bào, tăng quần thể tế bào G1, hay đổi hình thái hạt nhân và gây ra quá trình apoptosis của tế bào.

5.3. Chu kỳ tế bào

Sự phát triển chu kỳ tế bào bất thường là một trong những cơ chế cơ bản của nguyên nhân khối u. Dẫn xuất *Perilla frutescens* 8-hydroxy-5,7-dimethoxyflavanone (PDMF) có thể tạo ra quá trình phosphoryl hóa p15 và tăng biểu hiện của p21, caspase-3 và caspase-9. PDMF có thể kích hoạt việc bắt giữ chu kỳ tế bào G2/M và apoptosis do p53 điều khiển.

5.4. Lão hóa tế bào

Ở hầu hết các loài, quá trình lão hóa có thể gây ra một số bệnh thoái hóa được đặc trưng bởi sự suy nhược của chức năng mô hoặc tế bào. Tuy nhiên, đối với sự lão hóa của tế bào ung thư, đặc điểm cơ bản của nó là ngăn chặn sự tăng sinh ổn định do các tác nhân ứng suất khác nhau gây ra. PDMF có thể gây ra sự lão hóa ở các tế bào ung thư biểu mô tuyến A549 ở người thông qua con đường p21-p549 nhưng

không có tác dụng đối với các tế bào biểu mô phế quản bình thường.

5.5. Phản ứng stress oxy hóa và viêm tế bào

Yếu tố hoại tử khối u TNF- α là một cytokine gây viêm chính, đặc biệt quan trọng trong sự phát triển của khối u. Các vi hạt nội mô là các yếu tố quan trọng trong các bệnh liên quan đến tình trạng viêm. Các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng các hợp chất phenolic có trong chiết xuất etyl axetat và etanol chiết xuất từ quả tía tô có thể làm giảm các vi hạt nội mô do TNF- α gây ra, từ đó bảo vệ các tế bào nội mô tránh tình trạng viêm mạch máu. Chiết xuất tía tô có thể cải thiện bệnh viêm đại tràng do natri dextran sulfate (DSS) gây ra ở chuột bằng cách ức chế sự biểu hiện của các protein liên quan đến viêm như COX-1. NF- κ B và STAT3 là những chất điều hòa phiên mã chính của tín hiệu viêm. Chiết xuất tía tô sẽ ức chế NF- κ B và STAT3 do DDS gây ra, do đó làm giảm tín hiệu tiền viêm. Stress oxy hóa là trạng thái do sự phá vỡ cân bằng giữa sản xuất ROS và khả năng chống oxy hóa gây ra. Thành phần Ros A trong PSO có thể làm giảm sản xuất ROS trong dòng tế bào A549 và mức độ mRNA của IL-6, IL-8, COX-2, v.v..., có liên quan, dẫn đến giảm biểu hiện con đường truyền tín hiệu NF- κ B do TNF- α gây ra, JNK, MnSOD, và

FOXO1. Chiết xuất ethyl acetate và ethanol của *Perilla frutescens* có thể ức chế sản xuất ROS và có tác dụng bảo vệ quá trình peroxid hóa lipid, cho thấy khả năng bảo vệ chống lại stress oxy hóa trong các bệnh về gan.

5.6. Sự phát triển tế bào

Sự phát triển của tế bào là một trong những dấu hiệu quan trọng trong bệnh ung thư. Protein kinase được hoạt hóa bởi Amp (AMPK) có liên quan đến quá trình tự thực bào ở các mô không được sử dụng. PAH có thể kích hoạt AMPK bằng cách gia tăng quá trình phosphoryl hóa ở Thr172, khiến cho các protein liên quan đến AMPK như caspase-3 và p53 tăng lên, dẫn đến mức độ tự thực bào cũng tăng lên, đồng thời ức chế sự phát triển của ung thư dạ dày.

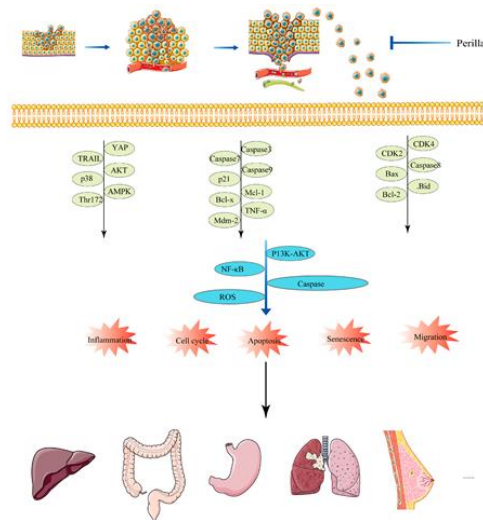
5.7. Sự tăng sinh tế bào

Sự tăng sinh bất thường của tế bào ung thư cũng là dấu hiệu quan trọng của khối u và cũng là nguyên nhân chính dẫn đến sự phát triển của quần thể tế bào ung thư. PI3K/AKT là một trong những con đường truyền tín hiệu được kích hoạt thường xuyên trong quá trình phát triển ung thư, có liên quan mật thiết đến sự xuất

hiện và tiến triển của khối u. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng IK phân lập từ chiết xuất tía tô có thể ức chế sự tăng sinh khối u ung thư gan (HCC) bằng cách ức chế mức pAKT mà không ảnh hưởng đến tổng mức AKT và ngăn chặn con đường PI3K/AKT.

6. Tóm tắt cơ chế chống ung thư

Perilla frutescens cùng các thành phần hoạt tính hoặc dẫn xuất chủ yếu tạo ra tác dụng chống khối u đối với sự phát triển tế bào, tăng sinh tế bào, viêm tế bào, chu kỳ tế bào, apoptosis và di căn thông qua ROS, NF-κB, PI3K/AKT, JNK và các con đường khác, như trong Hình 3.



Hình 3. Cơ chế chống ung thư của *Perilla frutescens*

7. Tác dụng phòng ngừa

Các nghiên cứu liên quan đã chỉ ra rằng axit béo không bão hòa có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị hỗ trợ trong điều trị ung thư. Axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3 (PUFA) được coi là chất dinh dưỡng miễn dịch và thường được sử dụng

trong điều trị dinh dưỡng cho người bệnh ung thư nhờ có tác dụng sinh học phong phú. Việc tiêu thụ các loại dầu ăn này đặc biệt quan trọng đối với sức khỏe con người. PO là một phức hợp axit béo không bão hòa từ tía tô. PO rất giàu axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3, axit alpha-linolenic, có thể làm giảm nguy cơ ung thư đại trực tràng một cách hiệu quả (xem Bảng 1).

Bảng 1. Tác dụng phòng ngừa khối u của tía tô và các dẫn xuất

Thành phần	Ung thư	Mẫu	IC50 hoặc liều	Kết luận	Cơ chế
PDMF	Ung thư phổi	Ung thư biểu mô tuyến phổi A549 ở người	Liều: 10-125 μ M	PDMF và chất ức chế tyrosine kinase chống ung thư (TKI) ức chế hiệp đồng sự tăng sinh của tế bào A549.	Hiệp đồng
PO	Ung thư đại trực tràng	Chuột cái F3	Liều: 9%, 32%, 40%	Lượng PO tương đối nhỏ chiếm 25% tổng lượng chất béo trong khẩu phần ăn có thể có tác dụng hữu ích đáng kể trong việc giảm nguy cơ ung thư đại trực tràng.	Vai trò phòng ngừa
PO	Ung thư đại trực tràng	Chuột đực F344	Liều: 3%, 6%, 12%	PO làm giảm đáng kể biểu hiện ras và số lượng AgNOR (một dấu ấn sinh học của sự tăng sinh tế bào) ở niêm mạc đại trực tràng. Sự gia tăng đáng kể nồng độ axit béo không bão hòa đa nối đôi n-3 trong tỷ lệ phospholipid màng và nồng độ PGE2 giảm xuống đã được quan sát thấy ở niêm mạc đại trực tràng của chuột đực nuôi bằng PO.	Vai trò phòng ngừa
PO	Ung thư đại trực tràng	Chuột đực F344	Liều: 3%, 12%	β -Carotene kết hợp với PO cũng ức chế số lượng vùng tổ chức hạt nhân màu bạc và sự biểu hiện của ras mRNA (một dấu ấn sinh học của sự tăng sinh tế bào) ở niêm mạc đại trực tràng.	Hiệp đồng, vai trò phòng ngừa

PO	Ung thư đại trực tràng	Chuột đực F20	Liều: 10%, 20%	PO trong chế độ giúp ức chế đáng kể sự phát triển của khối u ruột non và đại trực tràng ở chuột APC (phút).	Vai trò phòng ngừa
-----------	------------------------	---------------	----------------	---	--------------------

8. Tóm tắt và triển vọng nghiên cứu

Ung thư là một loại bệnh ác tính rất khó điều trị, không chỉ vì sự đa dạng hóa trong tăng sinh và di căn của căn bệnh này mà còn vì các tế bào ung thư có khả năng thích ứng vô cùng mạnh mẽ. Trong tổng quan này, thành phần hoạt tính của *Perilla frutescens* được tóm tắt theo các y văn có liên quan và phần tóm tắt mà chúng tôi đọc được từ các y văn. Tác dụng chống ung thư của các mục tiêu tương ứng đã được chứng minh thông qua các phân tích nguồn gốc sinh học. Cơ chế phân tử và tác dụng phòng ngừa các thành phần trong *Perilla frutescens* có hoạt tính chống ung thư, bao gồm PAH, Ros A, luteolin, PO, v.v. Bài tổng quan này cũng đã mô tả tổng quát về tác dụng điều trị của *Perilla frutescens* đối với các kiểu hình ung thư, chẳng hạn như tăng sinh tế bào, di căn tế bào, chu kỳ tế bào, v.v. Người ta phát hiện ra rằng *Perilla frutescens* chủ yếu nhắm vào phản ứng viêm tế bào, stress oxy hóa của các tế bào ung thư, đây là mục tiêu chính để tạo ra hoạt tính chống ung thư. *Perilla frutescens* có chứa nhiều thành phần hiệu quả, nhưng hiện có rất ít các nghiên cứu tác dụng chống ung thư về PAH, PSO, perillone, v.v. chỉ có trong *Perilla frutescens* và hầu hết các nghiên cứu đều tập trung vào Ros A và IK.

Thông qua tổng quan y văn, người ta thấy rằng *Perilla frutescens* có một thành phần hoạt tính độc đáo là PO, có khả năng phòng ngừa ung thư. Thông qua tóm tắt hệ thống về PO, chúng tôi đã nhận thấy PO chứa nhiều axit béo không bão hòa đa nối đôi omega-3 có khả năng có tác dụng tích cực với sức khỏe con người và ngăn ngừa sự xuất hiện của một số bệnh khác. Căn cứ vào cơ sở này, theo các đặc tính của PO, chúng ta có thể phát triển các sản phẩm và thuốc trong chăm sóc sức khỏe nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống, phòng ngừa các bệnh hiểm nghèo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre, L.A.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2016, 25, 16–27. [CrossRef] [PubMed]
2. Hazafa, A.; Rehman, K.U.; Jahan, N.; Jabeen, Z. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. *Nutr. Cancer* 2020, 72, 386–397.

- [CrossRef] [PubMed]
3. Santucci, C.; Carioli, G.; Bertuccio, P.; Malvezzi, M.; Pastorino, U.; Boffetta, P.; Negri, E.; Bosetti, C.; La Vecchia, C. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: A global overview. *Eur. J. Cancer Prev.* 2020, 29, 367–381. [CrossRef]
 4. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249. [CrossRef]
 5. Yusefi, A.R.; Bagheri Lankarani, K.; Bastani, P.; Radinmanesh, M.; Kavosi, Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018, 19, 591–603. [CrossRef]
 6. Roy, P.S.; Saikia, B.J. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J. Cancer* 2016, 53, 441–442. [CrossRef] [PubMed]
 7. Cross, D.; Burmester, J.K. Gene therapy for cancer treatment: Past, present and future. *Clin. Med. Res.* 2006, 4, 218–227. [CrossRef]
 8. Zaimy, M.A.; Saffarzadeh, N.; Mohammadi, A.; Pourghadamyari, H.; Izadi, P.; Sarli, A.; Moghaddam, L.K.; Paschepari, S.R.; Azizi, H.; Torkamandi, S.; et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther.* 2017, 24, 233–243. [CrossRef]
 9. Leibovici, J.; Itzhaki, O.; Huszar, M.; Sinai, J. Targeting the tumor microenvironment by immunotherapy: Part 2. *Immunotherapy* 2011, 3, 1385–1408. [CrossRef]
 10. Fatma, H.; Siddique, H.R. Research and Patents Status of Selected Phytochemicals Against Cancer: How Close and How Far? *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2023, 18, 428–447. [CrossRef]
 11. Shin, S.A.; Moon, S.Y.; Kim, W.Y.; Paek, S.M.; Park, H.H.; Lee, C.S. Structure-Based Classification and Anti-Cancer Effects of Plant Metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2651. [CrossRef] [PubMed]
 12. Khan, A.W.; Farooq, M.; Haseeb, M.; Choi, S. Role of Plant-Derived Active Constituents in Cancer Treatment and Their Mechanisms of Action. *Cells* 2022, 11, 326. [CrossRef] [PubMed]
 13. Kandaswami, C.; Lee, L.T.; Lee, P.P.; Hwang, J.J.; Ke, F.C.; Huang, Y.T.; Lee, M.T. The antitumor activities of flavonoids. *In Vivo* 2005, 19, 895–909. [PubMed]
 14. Mohi-Ud-Din, R.; Mir, R.H.; Sabreen, S.; Jan, R.; Pottoo, F.H.; Singh, I.P. Recent Insights into Therapeutic Potential of Plant-Derived Flavonoids against Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2022, 22, 3343–3369. [CrossRef] [PubMed]

15. Huang, W.Y.; Cai, Y.Z.; Zhang, Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: Potential use for cancer prevention. *Nutr. Cancer* 2010, 62, 1–20. [CrossRef]
16. Sharma, A.; Kaur, M.; Katnoria, J.K.; Nagpal, A.K. Polyphenols in Food: Cancer Prevention and Apoptosis Induction. *Curr. Med. Chem.* 2018, 25, 4740–4757. [CrossRef]
17. Niedzwiecki, A.; Roomi, M.W.; Kalinovsky, T.; Rath, M. Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients* 2016, 8, 552. [CrossRef]
18. Abel, S.; Riedel, S.; Gelderblom, W.C. Dietary PUFA and cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 2014, 73, 361–367. [CrossRef] [PubMed]
19. Zou, H.; Li, Y.; Liu, X.; Wu, Z.; Li, J.; Ma, Z. Roles of plant-derived bioactive compounds and related microRNAs in cancer therapy. *Phytother. Res.* 2021, 35, 1176–1186. [CrossRef] [PubMed]
20. Samec, M.; Liskova, A.; Kubatka, P.; Uramova, S.; Zubor, P.; Samuel, S.M.; Zulli, A.; Pec, M.; Bielik, T.; Biringler, K.; et al. The role of dietary phytochemicals in the carcinogenesis via the modulation of miRNA expression. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019, 145, 1665–1679. [CrossRef]
21. Srivastava, S.K.; Arora, S.; Averett, C.; Singh, S.; Singh, A.P. Modulation of microRNAs by phytochemicals in cancer: Underlying mechanisms and translational significance. *Biomed. Res. Int.* 2015, 2015, 848710. [CrossRef] [PubMed]
22. Pandey, A.; Bhatt, K.C. Diversity distribution and collection of genetic resources of cultivated and weedy type in *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *frutescens* and their uses in Indian Himalaya. *Genet. Resour. Crop Evol.* 2008, 55, 883–892. [CrossRef]
23. Yu, H.; Qiu, J.F.; Ma, L.J.; Hu, Y.J.; Li, P.; Wan, J.B. Phytochemical and phytopharmacological review of *Perilla frutescens* L. (Labiatae), a traditional edible-medicinal herb in China. *Food Chem. Toxicol.* 2017, 108, 375–391. [CrossRef] [PubMed]
24. Hou, T.; Netala, V.R.; Zhang, H.; Xing, Y.; Li, H.; Zhang, Z. *Perilla frutescens*: A Rich Source of Pharmacological Active Compounds. *Molecules* 2022, 27, 3578. [CrossRef]
25. Wang, P.; Jin, B.; Lian, C.; Guo, K.; Ma, C. Comparative Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Halogenated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Different Parts of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Molecules* 2022, 27, 3133. [CrossRef]



SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH CAO TUỔI TẠI KHOA CẤP CỨU: MỘT SỐ VẤN ĐỀ ĐÁNG LƯU Ý.

Tóm tắt

Ca lâm sàng: Một người bệnh nam 82 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, cấp cứu trong tình trạng rối loạn ý thức. Đây là lần thứ 2 người bệnh phải nhập khoa Cấp cứu trong tuần. Trong lần đầu tiên, người bệnh có các biểu hiện phát ban, ngứa, và được chỉ định diphenhydramin để điều trị các biểu hiện này và một thuốc chứa benzodiazepin để an thần. Theo thông tin được người nhà cung cấp, đêm trước khi đi ngủ người bệnh có sử dụng cannabidiol (một hoạt chất chiết xuất từ cần sa) và uống nhiều rượu whisky hơn so với thường ngày. Trong các thuốc được kê đơn cho người bệnh tại khoa Cấp cứu có naproxen (NSAID) để điều trị chứng đau khớp gối. Trước khi cấp cứu, người bệnh có các biểu hiện lú lẫn, lơ mơ, buồn ngủ, nhưng sau đó người bệnh càng trở nên dễ kích động và bất hợp tác có thể do xuất hiện ảo giác và rối loạn lo âu. Cần tiếp cận ca lâm sàng và hợp lý hóa sử dụng thuốc cho người bệnh tại khoa Cấp cứu này như thế nào?

Nội dung bài

5 CÂU HỎI CHÍNH

1. Ba loại thuốc nào có thể tránh sử dụng do có khả năng gây hại cho người bệnh cao tuổi nhưng thường xuyên được sử dụng tại khoa Cấp cứu?

Hướng dẫn cập nhật năm 2019 của Hiệp hội Lão khoa Hoa Kỳ về Tiêu chuẩn Beers đánh giá các thuốc có khả năng không phù hợp (PIM) trên người cao tuổi nhấn mạnh 3 thuốc phổ biến cần tránh:

1. Thuốc kháng histamin thế hệ 1, trừ trường hợp phản ứng dị ứng nghiêm trọng. Đây là nhóm thuốc có đặc tính kháng cholinergic cao và bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các thuốc này trong xử trí phản ứng dị ứng trên da rất hạn chế. Các biện pháp xử trí tại chỗ thay thế như dùng đá lạnh, tinh dầu bạc hà hoặc hydrocortison dạng kem bôi ngoài da có thể cho hiệu quả tương tự, và các thuốc kháng histamin không gây buồn ngủ cũng là những lựa chọn thay thế an toàn hơn.



2. Nitrofurantoin điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu sử dụng kéo dài trên người bệnh có độ thanh thải creatinin (CLcreatinin) ≤ 30 ml/phút có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc phổi, gan và thần kinh ngoại biên. Khuyến cáo xem xét các lựa chọn thay thế như cephalosporin, fosfomycin hoặc amoxicillin tùy theo mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh với kháng sinh.

3. Thuốc chẹn alpha-1 ngoại vi (ví dụ: doxazosin, tamsulosin và terazosin) làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng, té ngã và các rủi ro liên quan khác. Bác sĩ cần tư vấn cho người bệnh về phản ứng có hại có thể gặp khi bắt đầu sử dụng thuốc (ví dụ: cơn đau quặn thận hoặc bí tiểu).

2. Có nên sàng lọc tiền sử sử dụng rượu và cần sa ở người bệnh cao tuổi từ 65 tuổi trở lên không?

Có tới 22% người cao tuổi tại Canada sử dụng rượu và 7% người Canada từ 65 tuổi trở lên có sử dụng cần sa; 30% người từ 50 tuổi trở lên có sử dụng cần sa ít nhất một lần.

Cần sa và rượu đều có khả năng làm suy giảm chức năng điều khiển của não bộ và tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, lơ mơ, buồn ngủ, sáng, tai nạn khi điều khiển xe cơ giới và té ngã. Người cao tuổi có nguy cơ cao hơn do các thay đổi về sinh lý liên quan đến tuổi tác có thể ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của thuốc cũng như nguy cơ tương tác của các chất này với các thuốc có tác dụng an thần, các loại thuốc khác và các bệnh lý nền của người bệnh. Cần sàng lọc về tiền sử sử dụng rượu hoặc cần sa trước khi chỉ định bất kỳ một loại thuốc mới nào cho người bệnh.

3. Người bệnh có nguy cơ gì khi sử dụng NSAID tại Khoa Cấp cứu?

Chức năng thận sẽ giảm dần từ 30 tuổi trở lên, do đó, người bệnh cao tuổi sẽ có nguy cơ cao tổn thương thận. Ở người cao tuổi có khối lượng cơ giảm, nồng độ creatinin huyết thanh đơn thuần chưa đủ để phản ánh đúng mức độ suy thận. Cần tính toán độ thanh thải creatinin thông qua công thức Cockcroft–Gault và chống chỉ định sử dụng NSAID ở người bệnh suy thận mức độ nặng (CrCL < 30 ml/phút).

Nếu chỉ sử dụng một liều NSAID tại khoa Cấp cứu để điều trị các tình trạng có khả năng đáp ứng với thuốc ở người bệnh (ví dụ: sỏi niệu) thì mức độ nguy cơ gặp phản ứng có hại của thuốc ở mức thấp. Tuy nhiên, không thể xác định được thời gian



sử dụng thuốc trong bao lâu là hợp lý để đảm bảo an toàn cho người bệnh cao tuổi. Ngay cả khi thời gian sử dụng NSAID dưới 30 ngày cũng làm tăng nguy cơ chảy máu, loét và thủng đường tiêu hóa với chỉ số nguy cơ tương đối dao động từ 2,7 đến 5,1. Việc sử dụng NSAID là một trong những tiêu chí của thang điểm HASBLED để phân tầng nguy cơ chảy máu nặng ở người bệnh sử dụng thuốc chống đông. NSAID là thuốc có khả năng tương tác với thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin và corticosteroid, hậu quả đều làm tăng nguy cơ xuất huyết, chảy máu ở người bệnh. Bên cạnh đó, NSAID cũng có thể gây ra tương tác dược động học giữa thuốc với thuốc do làm giảm độ thanh thải của các thuốc được bài tiết qua thận, đặc biệt là các thuốc có phạm vi điều trị hẹp (ví dụ: ciclosporin, lithium, methotrexat, digoxin và thuốc điều trị đái tháo đường).

4. Tại sao cần tránh sử dụng benzodiazepin cho người bệnh cao tuổi tại khoa Cấp cứu?

Theo Tiêu chí Beers năm 2019, nên tránh sử dụng benzodiazepin để an thần và kiểm soát các triệu chứng rối loạn lo âu, ngay cả khi thuốc được kê đơn “sử dụng nếu cần”. Các thay đổi sinh lý liên quan đến tuổi tác có thể dẫn đến tăng độ nhạy cảm với tác dụng dược lý của thuốc cũng như giảm thanh thải các thuốc này, từ đó dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, kích động, sảng, viêm phổi do hít phải và té ngã.

Để kiểm soát hội chứng sảng cấp dạng kích động, nên tránh dùng benzodiazepin, do thuốc có tác dụng nghịch lý gây kích động ngay cả ở liều thấp (mặc dù thông thường thuốc có tác dụng an thần). Bằng chứng cho việc sử dụng benzodiazepin để kiểm soát các biểu hiện kích động đến nay còn hạn chế và chỉ giới hạn trong 2 trường hợp cụ thể: điều trị sảng ở người bệnh cần chăm sóc giảm nhẹ và sảng trong hội chứng cai rượu. Trong trường hợp điều trị sảng ở người bệnh cần chăm sóc giảm nhẹ, benzodiazepin được sử dụng để cải thiện tâm thần cho người bệnh nhưng bản chất không giải quyết được tình trạng sảng.

5. Có thuốc chống loạn thần nào tốt hơn để kiểm soát tình trạng kích động ở người bệnh cao tuổi không?

Chưa có các nghiên cứu chất lượng cao, trong so sánh haloperidol với thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai. Một số bằng chứng chất lượng thấp hơn cho thấy không



có sự khác biệt giữa haloperidol, olanzapin và risperidon trong điều trị sáng ở người bệnh nội trú; và không có hướng dẫn khuyến cáo về việc sử dụng các thuốc này tại khoa cấp cứu. Ở những người bệnh mắc bệnh Parkinson (chứng mất trí nhớ thể Lewy hoặc bệnh Parkinson) nên tránh sử dụng thuốc chống loạn thần do có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng kích động và tăng nguy cơ té ngã. Chỉ định quetiapin liều thấp có thể được xem xét, điều này ít gây hại hơn cho người bệnh Parkinson.

Để hạn chế tối đa nguy cơ gây hại cho người bệnh, nên bắt đầu sử dụng thuốc với liều thấp nhất, kiểm tra các tương tác thuốc có thể xảy ra, mức độ tình trạng nhận thức của người bệnh, nguy cơ gây kéo dài khoảng QT (ECG), người bệnh Parkinson trước và sau khi dùng thuốc. Thuốc lựa chọn “tốt nhất” là thuốc được bác sĩ lâm sàng đánh giá là phù hợp với người bệnh, sẵn có trong khoa Cấp cứu, với nhiều dạng bào chế và mức liều khác nhau. Mục tiêu của can thiệp sử dụng thuốc là làm giảm kích động ở người bệnh có nguy cơ cao gây hại cho bản thân hoặc những người xung quanh, và không gây tác dụng an thần.

Kết luận

Đánh giá đối với ca lâm sàng: Người bệnh gặp tình trạng sáng hỗn hợp (sáng tăng động kết hợp giảm động) xảy ra do tương tác giữa các thuốc diphenhydramin, benzodiazepin, rượu và cần sa. Nếu người bệnh có creatinin huyết thanh tăng có thể là dấu hiệu chỉ báo tình trạng suy giảm chức năng thận do sử dụng NSAID kéo dài và do đó cần giảm liều thuốc an thần. Người bệnh không có bệnh Parkinson. Khuyến cáo nên ngừng sử dụng thuốc NSAID và benzodiazepin mới chỉ định gần đây, đồng thời tư vấn cho người nhà khuyên người bệnh nên ngừng sử dụng rượu, cần sa và trao đổi các thông tin về thuốc với bác sĩ điều trị chính. Cần tiếp tục theo dõi người bệnh trong 2 giờ tiếp theo, lưu ý rằng các biểu hiện kích động ở người bệnh không phải do hội chứng cai rượu mà nguyên nhân là tình trạng sáng và rối loạn lo âu. Ngoài các biện pháp can thiệp không dùng thuốc, nên cho người bệnh sử dụng thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai với mức liều thấp để làm giảm tác hại và tiến hành cho người bệnh nhập viện.



Vấn đề sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu

1

Cần tránh:

- Các thuốc không phù hợp theo tiêu chí Beers
- Thuốc kháng histamin thế hệ 1
- Nitrofurantoin
- Thuốc chẹn alpha-1 ngoại vi (đảm bảo đã tư vấn cho bệnh nhân nếu kê đơn)
- Benzodiazepin

3

Có thể chỉ định NSAID không:

- Sử dụng với liều duy nhất có thể không gây tác hại
- Đảm bảo liều thấp và thời gian sử dụng ngắn
- Tính toán độ thanh thải creatinin
- Nhận thức được việc tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa (RR = 2.7 – 5.1)
- Kiểm tra các loại thuốc thái trừ qua thận khác



2

Sàng lọc tiền sử sử dụng rượu và cần sa trước khi chỉ định bất kỳ một loại thuốc mới nào

4

Với bệnh nhân đang có tình trạng sáng và kích động:

- Tránh sử dụng benzodiazepin, trừ trường hợp điều trị sáng theo do hội chứng cai hoặc sáng ở những bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ
- Sử dụng haloperidol, quetiapin, risperidon và olanzapin với liều lượng phù hợp và thời gian sử dụng ngắn
- Ở bệnh nhân mắc bệnh parkinson, nên sử dụng quetiapin và tránh các thuốc chống loạn thần
- Đánh giá nguy cơ gây kéo dài khoảng QT và các triệu chứng ngoại tháp – nếu có thể
- Mục tiêu: giảm kích động, không gây tác dụng an thần

5

Hình 1. Tóm tắt các vấn đề chính về sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lanoue M. P., Ho J., et al. (2023), "Just the facts: geriatric pharmacology for the emergency department", CJEM, 25(1), pp. 14-16.
2. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/279>



TỔN THƯƠNG GAN DO AMITRIPTYLINE

Nguồn: Danan G, Bernuau J, Moullot X, Degott C, Pessayre D. Amitriptyline-induced fulminant hepatitis. Digestion 1984; 30: 179-84

Một phụ nữ 51 tuổi bị sốt và đau khớp 2 ngày sau khi bị vàng da, khoảng 14 tháng sau khi sử dụng amitriptyline (30 mg/ngày) và perphenazine (12 mg/ngày). Người bệnh bị vàng da và sốt nhưng không có phát ban hay ngứa. Mức bilirubin huyết thanh tăng và mức ALT tăng gấp 27 lần giới hạn bình thường trên. Kết quả xét nghiệm cho thấy người bệnh âm tính với kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B và cũng không có dấu hiệu tắc nghẽn mật khi siêu âm. Các triệu chứng và vàng da biến mất khi ngừng sử dụng thuốc, kết quả xét nghiệm trở về bình thường sau 2 tháng. Ngay sau đó, amitriptyline và perphenazine được sử dụng lại. Trong 12 ngày, người bệnh bị vàng da và sốt lại, tiến triển thành suy gan với các dấu hiệu như lú lẫn, dấu hiệu run vẩy và cổ chướng. Sinh thiết gan thấy hoại tử lớn. Nồng độ bilirubin huyết thanh đạt đỉnh trong một tuần sau khi ngừng điều trị và sau đó được cải thiện. Người bệnh hồi phục chậm, và sau 4 tháng tất cả xét nghiệm gan đều bình thường.

Từ khóa:

Thuốc	Amitriptyline
Kiểu	Tế bào gan (R=22)
Mức độ nghiêm trọng	4+ (vàng da kéo dài, suy gan)
Độ trễ	Ban đầu 14 tháng, 12 ngày eker từ khi tái sử dụng
Phục hồi	4 tháng
Các thuốc khác	Perphenazine, sulpiride



CẢ LÂM SÀNG

Kết quả xét nghiệm:

Thời gian sau khi sử dụng	Thời gian sau khi dừng sử dụng	ALT (U/L)	Alk P (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	Khác
Sử dụng amitriptyline và perphenazine trong 14 tháng					
14 tháng	0	920	Bình thường	4.4	Sốt và vàng da
	1 tuần	1080		9.4	
	2 tuần	560			
	4 tuần	80		2.9	
	8 tuần	40		1.2	
Sử dụng lại amitriptyline và perphenazine trong 12 ngày					
12 ngày	0	960		6.4	Dấu run vẩy và cổ chướng
	4 ngày	1040		14.6	
	1 tuần	1360		15.2	
	2 tuần	840		16.4	
	3 tuần	200		23.4	Sinh thiết gan
	4 tuần	160		16.4	
	5 tuần	140		8.8	
	6 tuần	80		5.8	
	4 tháng	Bình thường	Bình thường	Bình thường	
Giá trị bình thường	<42		<1.2		

*Giá trị ước tính từ bảng 3 và chuyển từ xULN sang U/L và mcmol/L sang mg/L



Biện luận:

Thời điểm khởi phát dài bất thường đối với tổn thương gan do thuốc chống trầm cảm 3 vòng, nhưng sự tái phát nhanh khi sử dụng lại thuốc chứng minh có mối liên hệ giữa amitriptyline hoặc perphenazine với phản ứng kiểu viêm gan cấp. Amitriptyline có liên quan đến tổn thương gan hơn perphenazine (thuốc loại phenothiazine không hoàn toàn liên quan đến tổn thương gan do thuốc), chủ yếu dựa vào các báo cáo trước đây và mô hình tổn thương tế bào gan, điển hình hơn là tổn thương do tricyclic gây ra. Vì khi tái sử dụng thuốc, phản ứng của cơ thể khá nghiêm trọng nên không nên sử dụng lại, đặc biệt khi có tổn thương tế bào gan.

BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

Đường Nguyễn Tất Thành - phường Tân Dân - Tp. Việt Trì - tỉnh Phú Thọ
Hotline: 1800 888 989 - www.benhviendakhoatinhphutho.vn