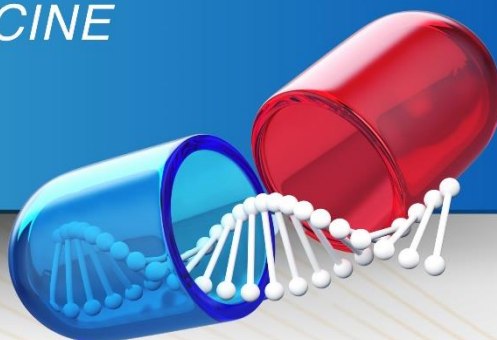




TẬP SAN

THÔNG TIN THUỐC

JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE



VOL.15.2025

**CHỊU TRÁCH NHIỆM XUẤT BẢN
& NỘI DUNG****BSCKII. LÊ ĐÌNH THANH SƠN***Giám đốc Bệnh viện***PHÓ TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP****BSCKII. LÊ NA***Phó Giám đốc Bệnh viện***BAN BIÊN TẬP****TS. ĐÌNH ĐỨC THÀNH***Trưởng khoa Dược***TS.BS. HOÀNG ĐÌNH TUẤN***GD Trung tâm ĐT&CDT***THS. NGÔ GIA TÙNG***Trưởng khoa Mắt***DSCKI. TRỊNH ĐỨC THIỆN***Phó trưởng khoa Dược***TS. HÀ BÁ TIẾN***Khoa Dược***DSCKI. ĐẶNG THU ANH***Khoa Dược***CKII TCQLYT. VŨ THỊ THANH LONG***Phó trưởng phòng NCKH & HTQT***THIẾT KẾ & TRÌNH BÀY****CN. ĐÀO XUÂN NGHIÊM****CN. PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG****CN. HÀ THỊ QUỲNH****THS. TÔ THỊ NGÀ****BAN BIÊN TẬP****PHÒNG NCKH&HTQT***Tầng 12 - Nhà C - BVĐK tỉnh Phú Thọ**Email: sric.bvdktpthutho@gmail.com***NỘI DUNG**

1. Bản tin WHO số 04/2024: EMA khuyến cáo cập nhật thông tin sản phẩm của một số thuốc (amphotericin B phức hợp lipid, cefotaxim, ethambutol, clorhexid)..... 01
2. MHJW/PMDA: Nguy cơ đục giác mạc nghiêm trọng trong khi sử dụng chế phẩm chứa brimonidin tartrat..... 03
3. Nguy cơ động kinh khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 trên trẻ nhỏ: Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 4/2024..... 03
4. MEDSAFE: Tương tác giữa thuốc và thức ăn..... 04
5. Một số điểm tin đáng chú ý từ bản tin Health Product Inforwatch 01/2025..... 06
6. MEDSAFE: Lưu ý một số thuốc gây tăng tiết mồ hôi..... 07
7. MEDSAFE: Cảnh báo nguy cơ viêm gân do thuốc..... 09
8. MEDSAFE: Độc tính của aciclovir và valaciclovir trên người bệnh suy giảm chức năng thận..... 11
9. Vai trò của sắt đường tĩnh mạch và hướng dẫn truyền chế phẩm sắt trong điều trị thiếu máu sắt..... 12
10. Khuyến cáo về sử dụng methotrexate trong điều trị viêm khớp dạng thấp..... 19
11. Điều trị nhiễm khuẩn da mô mềm theo hướng dẫn đa Hiệp hội quốc tế WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST năm 2022..... 27
12. Hướng dẫn của Hiệp hội hồi sức tích cực Hoa kỳ (SCCM) và Hiệp hội Dược sĩ hệ thống Y tế Hoa kỳ (ASHP) về dự phòng xuất huyết tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức..... 35
13. Quản lý thuốc chống huyết khối trước và sau phẫu thuật (Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội Bác sĩ lồng ngực Hoa kỳ)..... 38
14. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đột quỵ nhẹ và cơn thiếu máu não thoáng qua..... 54
15. ANSM: Tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolon hợp lý.. 62
16. ANSM: Cập nhật về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và lạm dụng thuốc chủ vận GLP-1..... 64
17. Cập nhật hướng dẫn KDIGO 2024: Sử dụng thuốc trên người bệnh có bệnh thận mạn..... 66
18. Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút C..... 73
19. Vai trò của colchicine trong việc quản lý bệnh tim mạch..... 96
20. Vanrafia: Thuốc mới điều trị bệnh IGA nguyên phát..... 107
21. Sử dụng hợp lý các thuốc không kê đơn trong điều trị cảm lạnh và dị ứng..... 111
22. Sử dụng hợp lý colchicine trong bệnh tim mạch..... 115
23. Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABC/VEN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2024..... 122
24. Danh mục tra cứu tương kỵ - dung môi tiêm truyền..... 129
25. Tuyệt lập bạch cầu hạt liên quan đến thuốc kháng giáp trạng..... 134
26. Nhiễm toan lactic liên quan đến linezolid..... 139

BẢN TIN WHO SỐ 04/2024: EMA KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT THÔNG TIN SẢN PHẨM CỦA MỘT SỐ THUỐC (AMPHOTERICIN B PHỨC HỢP LIPID, CEFOTAXIM, ETHAMBUTOL, CLORHEXID)

Nguồn: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379314/9789240101555eng.pdf?sequence=1>

Nguy cơ tăng kali máu khi sử dụng Amphotericin B dạng phức hợp lipid

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược của EMA (PRAC) khuyến cáo bổ sung nguy cơ tăng kali máu vào thông tin sản phẩm của amphotericin B (phức hợp lipid, AmBisome® và Abelcet®). PRAC cũng đồng thuận rằng không cần thiết cập nhật tờ thông tin sản phẩm của amphotericin B không phải phức hợp lipid (Fungizone®) do nguy cơ tăng kali máu đã được đề cập.



Hình minh họa: Internet

Amphotericin B là thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng và bệnh Leishmaniasis. Các chế phẩm của amphotericin B dạng phức hợp lipid và các dạng không phải phức hợp lipid khác không tương đương nhau về mặt dược động học, dược lực học và liều dùng. Do đó, không thể sử dụng thay thế các chế phẩm amphotericin B cho nhau. Thông tin sản phẩm của amphotericin B dạng phức hợp lipid được cập nhật thông tin như sau:

- Đã ghi nhận các trường hợp tăng kali máu (một số trường hợp có thể gây loạn nhịp và ngừng tim). Đa số trường hợp ghi nhận trên người bệnh suy thận, và trên một số người bệnh bổ sung kali do hạ kali máu.

- Cần đánh giá chức năng thận và nồng độ kali máu trước và trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt trên người bệnh đã có sẵn bệnh lý thận, có tiền sử suy thận, hoặc trên người bệnh dùng đồng thời thuốc gây độc với thận.

Nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) khi sử dụng thuốc cefotaxim, ethambutol

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) khuyến cáo cập nhật thông tin sản phẩm của cefotaxim và ethambutol, bổ sung nguy cơ gặp phản ứng tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân do thuốc (hội chứng DRESS) đồng thời cập nhật các khuyến cáo về phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng DRESS.

Thông tin sản phẩm của hai thuốc cefotaxim và ethambutol được cập nhật thông tin như sau:

- SCAR bao gồm hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens - Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng DRESS, là các

phản ứng có hại có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong đã được ghi nhận có liên quan tới thuốc cefotaxim và ethambutol.

- Khi kê đơn, người bệnh nên được tư vấn về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng trên da.

- Trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ liên quan đến SCAR, cần ngừng cefotaxim/ethambutol ngay lập tức.

- Trong trường hợp người bệnh gặp AGEP, SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng cefotaxim hoặc ethambutol, không được tái sử dụng các thuốc này và phải ngừng thuốc vĩnh viễn.

- Đối với trẻ em, triệu chứng phát ban có thể bị nhầm lẫn với các tình trạng nhiễm trùng khác, và nhân viên y tế nên cân nhắc về khả năng phản ứng do cefotaxim hoặc ethambutol ở trẻ em dẫn tới triệu chứng phát ban và sốt trong quá trình điều trị bằng các thuốc này.

Nguy cơ tổn thương giác mạc dai dẳng và suy giảm thị lực nghiêm trọng khi sử dụng clorhexidin dùng ngoài da



Hình minh họa: Internet

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) khuyến cáo cập nhật bổ sung nguy cơ tổn thương giác mạc dai dẳng và suy giảm thị lực nghiêm trọng vào thông tin sản phẩm của clorhexidin dùng ngoài da, với chỉ định sát khuẩn da, và các chế phẩm phối hợp có chứa clorhexidin.

Các trường hợp tổn thương giác mạc nghiêm trọng và suy giảm thị lực nghiêm trọng vĩnh viễn do vô tình để clorhexidin tiếp xúc với mắt đã được ghi nhận sau khi lưu hành, dẫn tới một số người bệnh đã phải cấy ghép giác mạc.

Thông tin sản phẩm của clorhexidin được cập nhật thông tin như sau:

- Các sản phẩm này không được tiếp xúc với mắt.

- Đã ghi nhận các trường hợp tổn thương giác mạc dai dẳng nghiêm trọng, có khả năng cần cấy ghép giác mạc, khi mắt vô tình tiếp xúc với sản phẩm chứa clorhexidin dù đã có các biện pháp bảo vệ mắt, do dung dịch thuốc tràn ra ngoài vùng phẫu thuật dự kiến.

- Cần hết sức cẩn thận khi sử dụng, đảm bảo thuốc không lan ra ngoài vùng chỉ định dự kiến và tiếp xúc với mắt. Cần đặc biệt chú ý đối với những người bệnh được gây mê, do không thể kịp thời phản hồi nếu thuốc có tiếp xúc với mắt.

- Trong trường hợp thuốc tiếp xúc với mắt, ngay lập tức rửa sạch cẩn thận bằng nước và tham khảo ý kiến của bác sĩ nhãn khoa.

MHLW/PMDA: NGUY CƠ ĐỤC GIÁC MẠC NGHIÊM TRỌNG KHI SỬ DỤNG CHẾ PHẨM CHỨA BRIMONIDIN TARTRAT

Nguồn: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380401/9789240106451-eng.pdf>

Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi (MHLW) cùng Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế (PMDA) của Nhật Bản đã yêu cầu nhà sản xuất cập nhật phần THẬN TRỌNG trên tờ hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm có chứa brimonidin tartrat bổ sung cảnh báo nguy cơ đục giác mạc nghiêm trọng.

Các chế phẩm có chứa brimonidin tartrat bao gồm brimonidin tartrat, brimonidin tartrat/timolol maleat, brimonidin tartrat/brinzolamid và ripasudil hydrochlorid hydrat/brimonidin tartrat, được sử dụng để điều trị bệnh tăng nhãn áp ở những người bệnh không đáp ứng với các thuốc chống tăng nhãn áp khác. MHLW và PMDA đã ghi nhận tổng cộng 19 báo cáo ca, trong đó có 11 báo cáo được xác nhận có thể có mối liên quan giữa chế phẩm chứa brimonidin tartrat và biến cố đục giác mạc.

Ngoài ra, trong số các trường hợp đục giác mạc nghiêm trọng, đặc biệt là các trường hợp đục giác mạc lan từ phần ngoại vi của giác mạc đến phần trung tâm theo kiểu hình quạt phát triển vào phần trung tâm của giác mạc (vùng đồng tử), phần đục trở thành sẹo ngay cả sau khi ngừng thuốc, dẫn đến tiên lượng thị giác kém. Cần đặc biệt chú ý đến những trường hợp này. Nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng thâm nhiễm giác mạc hoặc tân mạch giác mạc, cần ngừng dùng chế phẩm này và nhỏ thuốc nhỏ mắt steroid ngay lập tức. Bác sĩ nhãn khoa nên theo dõi sự xuất hiện thâm nhiễm giác mạc hoặc tân mạch giác mạc trong các buổi khám định kỳ. Nếu người bệnh xuất hiện tiền triệu chứng hoặc đục giác mạc, bác sĩ nhãn khoa nên có biện pháp xử trí phù hợp.

NGUY CƠ ĐỘNG KINH KHI SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG HISTAMIN THỂ HỆ 1 TRÊN TRẺ NHỎ: THÔNG TIN TỪ BẢN TIN BIP OCCITANIE SỐ 4/2024

Nguồn: Kim JH, Ha EK, Han B, Han T, Shin J, Chae KY, Rhie S, Han MY. First Generation Antihistamines and Seizures in Young Children. JAMA Netw Open. 2024 Aug 1;7(8):e2429654. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29654.

Thuốc kháng histamin thế hệ 1, như promethazin, dexchlorpheniramin, hydroxyzin hoặc alimemazin, vẫn được sử dụng cho trẻ em để điều trị triệu chứng dị ứng, mặc dù thuốc có tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương do thẩm qua hàng rào máu não.

Một nghiên cứu gần đây của Hàn Quốc công bố trên JAMA Network Open nhấn mạnh nguy cơ gia tăng co giật động kinh ở trẻ em sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1.

Nghiên cứu tự chứng (self-controlled) theo mô hình bệnh - bắt chéo (case-crossover) bao gồm 11.729 trẻ em Hàn Quốc từng bị co giật động kinh. Nghiên cứu này so sánh việc sử dụng thuốc kháng histamin H1 trong khoảng thời gian có nguy cơ (1 - 15 ngày trước cơn co giật) với hai khoảng thời gian đối chứng (31 - 45 ngày và 61 - 75 ngày trước cơn co giật).

Nghiên cứu tự chứng coi mỗi đứa trẻ là đối chứng của chính mình, giúp giảm các sai lệch do khác biệt giữa các cá thể. Tuy nhiên, nghiên cứu chỉ đánh giá những thuốc phải có thời gian sử dụng ngắn (như thuốc kháng histamin) và triệu chứng phải có tính chất cấp tính, có thể hồi phục (như co giật động kinh).

Kết quả cho thấy nguy cơ co giật động kinh tăng cao khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 (OR hiệu chỉnh: 1,22; Khoảng tin cậy 95% CI: 1,13 - 1,31), đặc biệt ở trẻ từ 6 đến 24 tháng tuổi (OR hiệu chỉnh: 1,49; 95% CI: 1,31 - 1,70).

Mặc dù nguy cơ co giật động kinh do thuốc kháng histamin thế hệ 1 là hiếm gặp, đặc biệt ở trẻ sơ sinh, nhưng cần thận trọng khi kê đơn, nhất là trong các trường hợp bệnh nhẹ như cảm lạnh.

MEDSAFE: TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC VÀ THỨC ĂN

Nguồn: medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2024/Medicines-and-food-interacting-combinations.html

* Tương tác dược động học giữa thuốc và thức ăn

Một số thực phẩm có thể ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa hoặc thải trừ của thuốc.



* Trái cây và sản phẩm từ trái cây

Trái cây và sản phẩm từ trái cây chứa nhiều hợp chất hóa học khác nhau, có thể

ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa và thải trừ của thuốc dùng theo đường uống. Ví dụ, naringin (một flavonoid), bergamottin và 6',7'-dihydroxybergamottin (furanocoumarin) do cơ chế ức chế enzym CYP3A4. Một số hợp chất khác ức chế các polypeptide vận chuyển anion hữu cơ và P-glycoprotein.

Nước ép bưởi chùm (grapefruit) ức chế CYP3A4 ở ruột, do đó làm tăng nồng độ các thuốc được chuyển hóa bởi enzym này, như statin và thuốc chẹn kênh calci. Tương tác này đặc biệt có ý nghĩa đối với thuốc có khoảng điều trị hẹp (ví dụ: cyclosporin) hoặc các thuốc có sinh khả dụng đường uống thấp (ví dụ: felodipin). Các loại trái cây khác bao gồm cam, bưởi và việt quất cũng được báo cáo là có khả năng tương tác với một số thuốc.

*** Thực phẩm giàu ion có hóa trị II**

Thực phẩm giàu ion hóa trị II (ví dụ: calci và maggesi), bao gồm sữa, phô mai và sữa chua, có thể tạo phức chelat với một số loại thuốc làm giảm hấp thu và giảm sinh khả dụng của thuốc.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời các kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ví dụ, ciprofloxacin uống) và các sản phẩm từ sữa hoặc thức uống giàu khoáng chất (như sữa, sữa chua, nước cam). Tuy nhiên, nếu các sản phẩm trên chỉ là nguyên liệu chế biến đồ ăn thì sẽ không có ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thụ ciprofloxacin.

Các sản phẩm từ sữa cũng có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu sắt và kháng sinh tetracyclin qua đường uống.

*** Tương tác dược lực học giữa thuốc và thức ăn**

Một số loại thực phẩm có thể có tác dụng hiệp đồng hoặc đối kháng với thuốc.

- Thực phẩm giàu tyramin

Các thực phẩm bao gồm phô mai, cá trích ngâm, các sản phẩm từ đậu, thịt chế biến sẵn và thực phẩm lên men có hàm lượng tyramin cao.

Tyramin là một monoamin tự nhiên có khả năng kích thích hệ thần kinh giao cảm. So với các chất dẫn truyền thần kinh bao gồm noradrenalin, adrenalin, dopamin và serotonin, nồng độ tyramin trong cơ thể tương đối thấp. Tuy nhiên, chế độ ăn nhiều tyramin có thể làm tăng các chất dẫn truyền thần kinh, đặc biệt là noradrenalin sẽ được

giải phóng từ các túi dự trữ trước synap vào tuần hoàn gây co mạch, tăng nhịp tim và tăng huyết áp.

Enzym monoamine oxidase (MAO) là enzym chuyển hóa các monoamin. Dạng A của enzyme này (MAO-A) chuyển hóa noradrenalin, tyramin để duy trì ổn định nồng độ noradrenalin trong máu. Thuốc ức chế enzym MAO (IMAO) làm giảm đáng kể khả năng chuyển hóa tyramin trong cơ thể. Do đó, chế độ ăn giàu tyramin có thể gây tăng huyết áp nghiêm trọng trên người bệnh đang sử dụng các thuốc IMAO...

Một số thuốc ức chế IMAO không hồi phục và không chọn lọc, như tranlycypromin, có nguy cơ cao gây ra các tương tác nghiêm trọng. Do đó, người bệnh đang điều trị bằng các IMAO này cần tránh hoàn toàn các thực phẩm giàu tyramin. Còn lại những người bệnh dùng thuốc ức chế IMAO có hồi phục, như moclobemid hoặc linezolid, nên hạn chế sử dụng thực phẩm giàu tyramin.

- Chế độ ăn giàu vitamin K

Các thực phẩm bao gồm bông cải xanh, cải brussels, rau xanh và gan động vật chứa nhiều vitamin K. Cơ chế chống đông của Warfarin là ức chế quá trình tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Chế độ ăn giàu vitamin K có thể ảnh hưởng đến hiệu quả chống đông máu của warfarin. Khi đang sử dụng warfarin, người bệnh cần tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi thay đổi đáng kể chế độ ăn.



MỘT SỐ ĐIỂM TIN ĐÁNG CHÚ Ý TỪ BẢN TIN HEALTH PRODUCT INFOWATCH 01/2025

Nguồn: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/january-2025.html#a1.1>

* Nguy cơ kéo dài khoảng QT khi sử dụng tamoxifen

Thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa tamoxifen (Nolvadex-D) tại Canada đã cập nhật cảnh báo liên quan tác dụng không mong muốn gây kéo dài khoảng QT.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Ở liều khuyến cáo, tamoxifen có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (ECG) ở những người bệnh có yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT tiềm ẩn và bệnh lý tim mạch mắc kèm.

- Theo dõi điện tâm đồ (ECG) và điện giải của những người bệnh này trước và trong suốt quá trình điều trị với tamoxifen.

* Nguy cơ mắc hội chứng Brugada khi sử dụng thuốc chứa bupropion

Sau khi lưu hành, một số báo cáo về hội chứng Brugada liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm có chứa bupropion đã được ghi nhận. Hội chứng Brugada là tình trạng rối loạn điện nhịp tim biểu hiện bởi ngắt, những bất thường đặc trưng trên điện tâm đồ (ECG) như block nhánh phải và có ST chênh lên tại các chuyển đạo trước tim phải. Hội chứng Brugada có thể dẫn đến ngừng tim và đột tử. Thông tin cảnh báo về nguy cơ hội chứng Brugada cũng đã được cập nhật trong các tờ thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa bupropion tại Canada.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế

- Chống chỉ định sử dụng bupropion ở người bệnh mắc hội chứng Brugada.

- Tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa tim mạch trước khi khởi đầu điều trị với bupropion ở những người bệnh có nguy cơ cao mắc hội chứng này (như có tiền sử ngắt không rõ nguyên nhân hoặc tiền sử gia đình có người đột tử do bệnh tim mạch) để cân nhắc liệu pháp điều trị phù hợp và có biện pháp phòng ngừa biến cố tim mạch.

- Thông tin cho người bệnh đầy đủ về các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Brugada trước khi sử dụng bupropion.

- Ngừng thuốc ngay lập tức nếu người bệnh xuất hiện các dấu hiệu nghi ngờ hội chứng Brugada trong quá trình điều trị.

MEDSAFE: LƯU Ý MỘT SỐ THUỐC GÂY TĂNG TIẾT MỒ HÔI

Nguồn: medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2024/Medicines-that-make-you-sweat-drug-induced-hyperhidrosis.html

Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược của New Zealand đã ghi nhận hai trường hợp tăng tiết mồ hôi với thuốc nghi ngờ là methylphenidat và entacapon. Tình trạng đổ mồ hôi hay tăng tiết mồ hôi là một tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận đối với các thuốc này.

Tăng tiết mồ hôi do thuốc

Tăng tiết mồ hôi là tình trạng đổ mồ hôi quá mức và không kiểm soát. Tình trạng này có thể được phân loại thành: nguyên phát, không rõ nguyên nhân (vô căn), hoặc thứ phát do các bệnh lý nền, thuốc hoặc nguyên nhân khác.

Tăng tiết mồ hôi do thuốc là nguyên nhân thứ phát phổ biến nhất. Tình trạng này có thể ảnh hưởng đến bất kỳ bộ phận nào của cơ thể, có thể xuất hiện ở một bên, không đối

xứng hoặc toàn thân. Nếu không được điều trị, tăng tiết mồ hôi có thể dẫn đến các vấn đề như nhiễm trùng da, khiến người bệnh cảm giác xấu hổ khi giao tiếp, giảm sự tự tin và ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh.

Cơ chế

Cơ chế tăng tiết mồ hôi có liên quan đến hoạt động điều hòa nhiệt độ cơ thể tại vùng dưới đồi, trung tâm điều hòa nhiệt trong tủy sống, hạch giao cảm và các liên kết thần kinh với tuyến mồ hôi eccrine. Acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong quá trình điều hòa nhiệt độ cơ thể và việc tiết mồ hôi. Một số thuốc có thể tác động lên các con đường này, tăng cường việc dẫn truyền acetylcholin, từ đó làm tăng tiết mồ hôi. Bảng 1 liệt kê một số thuốc có thể gây tăng tiết mồ hôi kèm theo cơ chế.

Bảng 1: Các nhóm thuốc/thuốc liên quan đến chứng tăng tiết mồ hôi và cơ chế (danh sách không đầy đủ)

Nhóm thuốc	Một số thuốc cụ thể	Cơ chế
Thuốc ức chế Acetylcholinesterase	Galantamin Rivastigmin	Ức chế cholinesterase dẫn đến tăng nồng độ acetylcholin
Opioid	Codein Fentanyl	Giải phóng histamin dẫn đến tăng tiết acetylcholin

	Morphin Oxycodon Tramadol	
Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Paroxetin	Có tác dụng serotonin lên vùng dưới đồi hoặc tủy sống
Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin	Venlafaxin	Có tác dụng serotonin lên vùng dưới đồi hoặc tủy sống
Thuốc chống trầm cảm ba vòng	Amitriptylin	Ức chế tái hấp thu noradrenalin và kích thích thụ thể adrenergic ngoại biên.
Thuốc ảnh hưởng đến chức năng nội tiết - Glucocorticoid - Thuốc điều trị tuyến giáp	Dexamethason Hydrocortison Prednison Levothyroxin	Giải phóng nhiều loại hormon ảnh hưởng đến vòng điều hòa phản hồi

Xử trí

Khi nghi ngờ thuốc là nguyên nhân gây ra tình trạng tăng tiết mồ hôi ở người bệnh, bác sĩ có thể cân nhắc giảm liều hoặc chuyển sang dạng thuốc giải phóng kéo dài. Ngoài ra, có thể áp dụng các biện pháp dùng thuốc hoặc không dùng thuốc (ví dụ, thuốc chống mồ hôi tại chỗ - topical antiperspirant) để giảm mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Nếu tình trạng tăng tiết mồ hôi trở nên nghiêm trọng và vượt quá lợi ích điều trị của thuốc, cần ngừng sử dụng thuốc gây ra triệu chứng và thay thế bằng thuốc khác ít có khả năng gây tăng tiết mồ hôi.

BÁO CÁO TẠI NEW ZEALAND

Tại New Zealand, 376 trường hợp tăng tiết mồ hôi do dùng thuốc (trừ vắc-xin) được báo cáo trong giai đoạn từ ngày 1 tháng 1 năm 2010 đến ngày 30 tháng 9 năm 2024. Năm loại thuốc thường được báo cáo nhất bao gồm venlafaxin (49 báo cáo), iohexol (13), tramadol (12), varenicline (9), và acid zoledronic (9).

MEDSAFE: CẢNH BÁO NGUY CƠ VIÊM GÂN DO THUỐC

Nguồn: medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2024/Drug-induced-tendinopathy.html

Medsafe nhắc lại nguy cơ viêm gân khi sử dụng một số thuốc như kháng sinh fluoroquinolon, glucocorticoid sử dụng dài ngày, dẫn chất statin và thuốc ức chế aromatase.

Khái niệm về rối loạn gân

Các rối loạn gân bao gồm viêm gân, đứt gân và viêm bao gân. Thuật ngữ "viêm gân" thường được sử dụng để mô tả nhiều tình trạng rối loạn gân khác nhau. Tuy nhiên, trong những trường hợp viêm ít hoặc không có biểu hiện viêm, thuật ngữ "bệnh lý gân" có thể chính xác hơn.

Cấu trúc gân

90% các tế bào trong gân là tế bào tenoblast và tenocyte. Chúng tạo ra các sợi collagen và elastin, thành phần của chất nền

ngoại bào. Tế bào sụn chiếm 10% còn lại của tế bào gân, thường được tìm thấy ở các điểm nối giữa gân và xương (entheses).

Bệnh lý gân do thuốc gây ra điển hình cho thấy dấu hiệu thoái hóa gân tiến triển mà không có tình trạng viêm.

Các loại thuốc liên quan đến bệnh lý gân

Bệnh lý gân do thuốc gây ra thường liên quan đến các thuốc như: kháng sinh fluoroquinolon, glucocorticoid sử dụng dài ngày, dẫn chất statin và thuốc ức chế aromatase.

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh lý gân do thuốc liên quan đến bốn nhóm thuốc chính

Nhóm thuốc	Đường dùng và liều lượng	Thời gian khởi phát	Vị trí
Dẫn chất fluoroquinolon	bất kỳ	trong vòng 48h	90% tại gân Achilles, trong đó 40% trường hợp dẫn đến đứt gân
Glucocorticoid	đường uống, đường hít	≥ 3 tháng	Gân Achilles và các gân lớn khác ở chi dưới, dẫn đến đứt gân vài năm sau khi bắt đầu sử dụng glucocorticoid
Dẫn chất statin	bất kỳ liều lượng	8 - 10 tháng	50% tại gân Achilles, trong đó một phần ba dẫn đến đứt gân.
Thuốc ức chế aromatase	chưa rõ	2 tuần - 19 tháng	Viêm gân và bao gân ở tay và cổ tay, viêm gân, đứt gân (hiếm gặp).

Kháng sinh fluoroquinolon

Bệnh lý gân có thể gặp khi sử dụng bất kỳ fluoroquinolon nào (ví dụ, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin); ở bất kỳ liều lượng hay đường dùng nào. Biểu hiện thường cấp tính, xuất hiện sớm nhất trong vòng 48 giờ, nhưng đã có trường hợp khởi phát muộn, vào khoảng vài tháng sau khi ngừng điều trị. Bệnh lý gân liên quan đến fluoroquinolon có thể kéo dài, gây tàn phế và không hồi phục. Ngừng sử dụng fluoroquinolon ngay khi xuất hiện triệu chứng viêm gân (ví dụ: đau, sưng, viêm) và sử dụng thuốc thay thế. Người bệnh nên nghỉ ngơi và không vận động mạnh.

Glucocorticoid sử dụng dài ngày

Bệnh lý gân thường khởi phát sau ít nhất 3 tháng sử dụng glucocorticoid dạng uống hoặc dạng hít. Người bệnh mắc các bệnh lý tự miễn (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống) sử dụng glucocorticoid đường uống dài ngày gặp nguy cơ cao hơn.

Dẫn chất statin

Bệnh lý gân có thể gặp khi sử dụng statin bất kỳ liều lượng nào. Thời gian khởi phát sau 8 - 10 tháng. Người bệnh nên ngừng sử dụng statin nếu nghi ngờ gặp bệnh lý gân. Bệnh lý gân có thể tái phát nếu tái sử dụng statin.

Thuốc ức chế aromatase

Viêm bao gân, đặc biệt là ở tay và cổ tay, đã được phát hiện có liên quan đến sử dụng thuốc ức chế aromatase (ví dụ: anastrozol, letrozol, exemestan). Thời gian khởi phát có thể từ 2 tuần đến 19 tháng.

Thời gian gần đây, đã có báo cáo về các trường hợp viêm gân và đứt gân khi sử dụng thuốc ức chế aromatase. Theo dõi chặt chẽ người bệnh gặp vấn đề về gân và hạn chế vận động chi. Medsafe đã yêu cầu cập nhật các tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc ức chế aromatase bổ sung thông tin về các rối loạn gân.

Một số thuốc khác

Một số thuốc khác đã được báo cáo có liên quan đến bệnh lý gân bao gồm: steroid đồng hóa, isotretinoin và thuốc kháng retrovirus (đặc biệt là chất ức chế protease).

Yếu tố nguy cơ: Các yếu tố nguy cơ gặp bệnh lý gân do thuốc gây ra bao gồm:

Tuổi cao (do sự thoái hóa các tế bào sợi gân);

Béo phì và vận động gắng sức;

Bệnh lý nền như các bệnh lý tự miễn và suy thận;

Đang sử dụng hai hoặc nhiều loại thuốc được biết là gây viêm gân.

BÁO CÁO CA BỆNH TẠI NEW ZEALAND

Từ ngày 01 tháng 01 năm 2014 đến ngày 30 tháng 6 năm 2024, Medsafe và Trung tâm Giám sát phản ứng có hại (CARM) đã nhận được 103 báo cáo ca về rối loạn gân liên quan đến thuốc (không bao gồm báo cáo về vắc-xin). Bốn loại thuốc nghi ngờ hàng đầu trong các báo cáo này là ciprofloxacin (n=73), norfloxacin (n=9), acid zoledronic (n=5) và prednison (n=3). Trong 103 báo cáo ca, tuổi trung bình là 65 và thời gian khởi phát trung bình là 9 ngày (dao động từ 1 ngày đến 561 ngày).



MEDSAFE: ĐỘC TÍNH CỦA ACICLOVIR VÀ VALACICLOVIR TRÊN BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN

Nguồn: medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2024/Aciclovir-and-valaciclovir-toxic-in-renal-impairment.html

Aciclovir và valaciclovir

Aciclovir và valaciclovir là các thuốc kháng virus được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm virus, bao gồm nhiễm virus herpes simplex (HSV), varicella zoster (bệnh thủy đậu) và cytomegalovirus (CMV). Tại New Zealand, aciclovir hiện có sẵn dưới dạng bào chế đường tĩnh mạch (IV) và đường uống, trong khi valaciclovir chỉ có sẵn dưới dạng đường uống.

Aciclovir đường uống có sinh khả dụng thấp. Valaciclovir là tiền chất của aciclovir, có sinh khả dụng cao hơn. Aciclovir đường tĩnh mạch có sinh khả dụng cao nhất và được khuyến cáo sử dụng trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng.

Nguy cơ nhiễm độc thần kinh ở người bệnh suy thận

Aciclovir thải trừ qua thận thông qua cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Do đó, người bệnh suy thận có khả năng bị tích lũy aciclovir.

Nồng độ aciclovir trong máu cao có thể dẫn đến nhiễm độc thần kinh.

Aciclovir dễ dàng vượt qua hàng rào máu não. Ở người bệnh suy thận, nồng độ thuốc trong cơ thể có thể tăng lên dẫn đến nhiễm độc thần kinh. Các triệu chứng bao gồm lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, kích động, co giật và hôn mê. Triệu chứng thường có thể mất đi sau khi ngừng thuốc.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

Đánh giá chức năng thận của người bệnh trước khi kê aciclovir hoặc valaciclovir. Giảm liều và/hoặc tần suất dùng thuốc theo mức độ suy giảm chức năng thận.

Tham khảo các khuyến cáo trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc.

Trong quá trình điều trị, đảm bảo người bệnh uống đủ nước và theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn trên thần kinh.

VAI TRÒ CỦA SẮT ĐƯỜNG TĨNH MẠCH VÀ HƯỚNG DẪN TRUYỀN CHẾ PHẨM SẮT TRONG ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU SẮT

Thiếu máu thiếu sắt là tình trạng thiếu máu xảy ra do cơ thể không đủ sắt đáp ứng nhu cầu tạo hồng cầu. Thiếu máu thiếu sắt là tình trạng bệnh lý rất phổ biến trên thế giới, gặp ở mọi vùng miền, tuy nhiên gặp tỷ lệ cao ở các nước nghèo. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi và ở cả hai giới nhưng phụ nữ độ tuổi sinh đẻ và trẻ em chiếm tỷ lệ cao hơn. Các yếu tố nguy cơ bao gồm thiếu sắt từ chế độ ăn, mất máu mãn tính (do bệnh tiêu hóa hoặc kinh nguyệt kéo dài), và tình trạng viêm mãn tính cản trở hấp thu sắt. Theo WHO, thiếu máu do thiếu sắt chiếm khoảng 50% các trường hợp thiếu máu trên toàn cầu, với tỷ lệ cao ở các nước đang phát triển. Bổ sung sắt qua đường uống là phương pháp thông dụng, tuy nhiên nhiều người bệnh không dung nạp hoặc có nhu cầu bổ sung sắt nhanh chóng, trong đó sắt đường tĩnh mạch (IV) như sắt sucrose đóng vai trò quan trọng.

1. Vai trò của sắt sucrose trong điều trị thiếu máu thiếu sắt

Sắt đường tĩnh mạch có thể cung cấp nhanh lượng sắt cần thiết, hỗ trợ tăng nhanh chỉ số hemoglobin (Hb) và khắc phục các triệu chứng của thiếu máu. Theo các nghiên cứu của Ganz và cộng sự (2019) truyền sắt tĩnh mạch đặc biệt hiệu quả với các người bệnh bị thiếu máu do bệnh viêm mãn tính, bệnh thận mãn, hoặc sau phẫu thuật. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng truyền sắt tĩnh mạch có khả năng cải thiện nhanh chóng tình trạng mệt mỏi và chức năng thể chất của người bệnh hơn so với sắt uống, và đồng thời giảm nhu cầu truyền máu ở các người bệnh thiếu máu nặng. Sucrose sắt có thời gian bán hủy ngắn (khoảng 6 giờ) và tỷ lệ phản ứng phụ thấp hơn so với các hỗn hợp sắt IV khác như sắt dextran hoặc sắt carboxymaltose. Nghiên cứu của Weiss và

cộng sự (2019) đã chỉ ra tỷ lệ phản ứng dị ứng và quá mẫn cảm của sắt sucrose thấp, giúp nó trở thành lựa chọn an toàn trong điều trị thiếu máu thiếu sắt ở người bệnh có tiền sử dụng dịch ứng hoặc cần truyền sắt nhiều lần.

2. Hướng dẫn truyền sắt đường tĩnh mạch từ hiệp hội ASH

Các hướng dẫn từ ASH và EHA nhấn mạnh việc sử dụng sắt đường tĩnh mạch trong điều trị thiếu máu thiếu sắt ở những người bệnh có chỉ số ferritin huyết thanh thấp (<30 ng/mL) hoặc độ bão hòa transferrin <20%. Những người bệnh không thể hấp thu sắt qua đường tiêu hóa, hoặc không đáp ứng với sắt uống cũng nên được cân nhắc truyền sắt tĩnh mạch. Việc sử dụng sắt IV giúp giảm nhu cầu truyền máu và hạn chế các rủi ro liên quan. Trong một số bệnh lý mục tiêu ferritin là khác nhau tuy nhiên

trong hướng dẫn đồng thuận năm 2024, ở hầu hết người bệnh, ferritin mục tiêu sau khi bổ sung sắt phải đạt ít nhất 50 ng/mL. Việc sử dụng sắt IV có liên quan đến tần suất truyền máu thấp hơn.

Bảng 1. Khuyến cáo dự phòng trước tiêm cho sắt sucrose

Phân loại	Hàm lượng	Liều dùng	Liều thử	Dự phòng trước tiêm
Sắt sucrose (IS)	20mg/mL	Nhiều liều từ 100mg - 300mg. Không khuyến cáo dùng liều lớn hơn (tức là liều trên 300 mg) do tỷ lệ phản ứng cao hơn. Sản phẩm này không thể tiêm bắp.	Không bắt buộc, nhưng được khuyến khích nếu người bệnh có tiền sử dị ứng nhiều loại thuốc	Đối với người bệnh bị hen suyễn hoặc dị ứng nhiều loại thuốc, khuyến cáo dùng methylprednisolone và thuốc chẹn thụ thể histamine 2 (H2) famotidine, 20 mg tiêm tĩnh mạch trước khi truyền sắt. Đối với những người bệnh bị viêm khớp, khuyến cáo dùng methylprednisolone 125 mg tiêm tĩnh mạch và kê đơn một liệu trình ngắn prednisone(uống 1 mg/kg mỗi ngày trong bốn ngày). Khuyến cáo không dùng diphenhydramine làm thuốc dự phòng trước khi truyền sắt. Tiêm tĩnh mạch chậm Khuyến cáo nên dùng liều thử (1,25 mL tương đương 25 mg bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm) nếu người bệnh có tiền sử dị ứng thuốc ban đầu để quan sát phản ứng tiêm truyền của người bệnh; nếu không, không cần dùng liều thử.

Quy trình và các pha truyền sắt đường tĩnh mạch

Quy trình truyền sắt đường tĩnh mạch cần tuân thủ các bước chuẩn bị, điều chỉnh tốc độ truyền và theo dõi sau khi truyền nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn:

Bước 1: Tính toán liều dùng

Tổng liều sắt sucrose (Hemafer-S) tương đương với lượng sắt thiếu hụt, được xác định bằng nồng độ hemoglobin (Hb) hiện tại và mục tiêu, trọng lượng cơ thể (kg), và lượng sắt dự trữ. Công thức Ganzoni tiêu chuẩn được áp dụng như sau:



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Công thức tính toán tổng lượng sắt thiếu hụt:

*Tổng lượng sắt thiếu hụt [mg] = Trọng lượng cơ thể [kg] x (Hb mục tiêu – Hb hiện tại) [g/dl] x 0,24 * + sắt dự trữ [mg]*

- Người bệnh ≤ 35 kg: Hb mục tiêu = 13 g/dL (130 g/L). Sắt dự trữ = 15 mg/kg trọng lượng cơ thể.

- Người bệnh > 35 kg: Hb mục tiêu = 15 g/dL (150 g/L). Sắt dự trữ = 500 mg (giá trị cố định).

- Hệ số 0,24: Lượng sắt cần thiết để tăng 1 g/dL hemoglobin trong toàn bộ thể tích máu, được tính dựa trên:

- Nồng độ sắt trong hemoglobin: 0,34% (3,4 mg/g Hb).
- Thể tích máu: 7% trọng lượng cơ thể.
- Hệ số chuyển đổi từ gram sang miligam: 1.000.
- Công thức: $0,34 \times 0,07 \times 1.000 = 0,24$.

Tổng lượng sắt thiếu hụt [mg]

Tổng lượng Hemafer – S được dùng [ml] =

20 [mg/ml]

Bảng 2. Bảng liều tham khảo

Cân nặng (kg)	Số lượng ống Hemafer-S (ống 5ml) cần dùng			
	<i>Hb 60g/l</i>	<i>Hb 75g/l</i>	<i>Hb 90g/l</i>	<i>Hb 105g/l</i>
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Nếu tổng liều cần thiết vượt qua liều tối đa cho phép, khi đó phải chia nhiều lần để dùng.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Bước 2: Chuẩn bị trước truyền

Người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc phản ứng phụ với sắt tĩnh mạch nên được thử phản ứng da trước khi truyền. Chuẩn bị các thuốc cấp cứu như adrenaline, corticosteroid để sẵn sàng ứng phó khi cần.

Dung dịch NaCl 0,9% được chỉ định là chế phẩm dùng để pha loãng Sắt nguyên tố trong truyền tĩnh mạch nhỏ giọt và được pha loãng ngay trước khi dùng. *Vì sự ổn định của thuốc không được phép pha loãng các nồng độ Hemafer thấp hơn.*

Bảng 3. Khuyến cáo về thể tích pha loãng đối với chế phẩm Hemafer-S

Liều Hemafer-S (mg sắt)	Liều Hemafer-S (ml)	Thể tích tối đa dung dịch NaCl 0,9%	Thời gian truyền tối thiểu (phút)
50 mg	2,5 ml	50 ml	8
100 mg	5 ml	100 ml	15
200 mg	10 ml	200 ml	30

Bước 3: Bắt đầu truyền

Phải được thực hiện bởi các nhân viên y tế hiểu rõ các yêu cầu về liều thử, tốc độ truyền, liều tối đa cho phép, nhu cầu (nếu có) ở lần đưa thuốc đầu tiên và nhận biết các phản ứng tiêm truyền nhẹ.

Theo dõi và quản lý tác dụng phụ: Trong quá trình truyền, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu phản ứng dị ứng như khó thở, ngứa, hoặc tụt huyết áp.

Bảng 4. Khuyến cáo về quản lý các phản ứng bất lợi khi truyền sắt sucrose

Mức độ nghiêm trọng	Phương pháp quản lý ban đầu	Triệu chứng cải thiện sau điều trị ban đầu	Triệu chứng tiến triển
Nhẹ: Ngứa, đỏ bừng, cảm giác nóng, hơi tức ngực,	- Ngừng truyền sắt trong vòng ≥ 15 phút. - Thông báo cho bác sĩ. - Theo dõi mạch, huyết	- Tiêm tĩnh mạch glucocorticoid (ví dụ methylprednisolone 40 mg tiêm tĩnh mạch). - Khởi động lại truyền sắt ở tốc độ giảm (ví dụ: 50%)	Xử lý như đối với phản ứng trung bình/nặng

tăng huyết áp, đau lưng/khớp	áp, nhịp thở, độ bão hòa O₂. - Theo dõi tránh sử dụng thuốc kháng histamin vì có thể gây hạ huyết áp, buồn ngủ, đồ mờ hồi và nhịp tim nhanh, giống như phản vệ	- Nếu các triệu chứng tái phát sau khi cải thiện - Ngừng truyền sắt - Sử dụng phương pháp quản lý ban đầu - Ghi nhận và báo cáo ADR	- Nếu người bệnh vẫn khỏe mạnh sau khi cải thiện - Quan sát trong một giờ sau khi truyền xong - Ghi nhận và báo cáo ADR - Xem xét chiến lược điều trị trong tương lai (ví dụ, sử dụng tác nhân khác)	
Trung bình: Như trong phản ứng nhẹ cộng với nổi mề đay, phù nề, ho, tức ngực, khó thở, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh hoặc hạ huyết áp hoặc Nặng: Thở khó khè/thở rít, tím tái, mất ý thức, ngừng tim/hô hấp	- Ngừng truyền sắt - Theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, độ bão hòa O₂ - Thông báo cho bác sĩ. - Đặt ở tư thế nằm ngửa nếu có thể, nâng cao chân dưới; đặt người bệnh mang thai nằm nghiêng bên trái. - Tiêm ngay epinephrine (adrenaline) IM vào vùng trước bên đùi 0,3 đến 0,5 mg 1 mg/mL (1:1000) - Bắt đầu theo dõi điện	- Quan sát trong một giờ sau khi truyền xong - Ghi nhận và báo cáo ADR - Xem xét chiến lược điều trị trong tương lai	- Triệu tập đội cứu hộ - Bắt đầu thực hiện chăm sóc tim mạch nâng cao (ACLS) - Lặp lại epinephrine (adrenaline) IM 0,3 đến 0,5 mg 1mg/mL (1:1000) sau năm phút nếu liều đầu tiên và truyền dịch không hiệu quả; hầu	

	tử liên tục (huyết áp, nhịp tim, nhịp thở, đo oxy xung) - Oxy 8 đến 10L mỗi phút qua mặt nạ - Nếu bị hạ huyết áp, hãy truyền dịch (ví dụ, truyền dịch đẳng trương, 1 đến 2 lít IV) - Nếu nghiêm trọng, tiêm tĩnh mạch glucocorticoid (ví dụ, hydrocortisone 200 mg hoặc methylprednisolone 40 mg tiêm tĩnh mạch)		hết người bệnh bị phản vệ đáp ứng với một, hai hoặc nhiều nhất là ba liều epinephrine IM - Nếu bị hạ huyết áp, hãy đặt hai ống thông tĩnh mạch có lỗ lớn và tiếp tục hồi sức dịch. - Chuyển nhanh đến phòng chăm sóc đặc biệt.	
--	---	--	--	--

Bước 4: Theo dõi sau khi truyền

Khuyến cáo nguy cơ nhiễm trùng do dùng sắt qua đường tĩnh mạch là không đáng kể và nếu nguy cơ tăng lên thì sẽ được cân bằng bởi lợi ích của việc điều chỉnh tình trạng thiếu sắt.

Khuyến cáo trì hoãn việc truyền sắt qua đường tĩnh mạch ở những người bệnh bị nhiễm trùng đang hoạt động cho đến khi tình trạng nhiễm trùng được giải quyết.

3. Kết luận

Sắt sucrose là một trong những lựa chọn tối ưu trong điều trị thiếu máu do thiếu sắt, đặc biệt ở những người bệnh không dung nạp sắt đường uống hoặc cần bổ sung sắt nhanh chóng. Nghiên cứu và khuyến cáo từ ASH, sắt sucrose không chỉ an toàn mà còn mang lại hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng thiếu máu ở nhiều nhóm người bệnh khác nhau. Việc sử dụng sắt sucrose cần phải có quy trình quản lý chất lượng nghiêm ngặt về lượng và theo dõi để đảm bảo an toàn và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế, *Quyết định số 1832 /QĐ-BYT về “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”*. 2022.
2. Macdougall I. C., Comin-Colet J., et al. (2020), "Iron Sucrose: A Wealth of Experience in Treating Iron Deficiency", *Adv Ther*, 37(5), pp. 1960-2002.
3. Ganz T., Nemeth E. (2015), "Iron homeostasis in host defence and inflammation", *Nat Rev Immunol*, 15(8), pp. 500-10.
4. Kleber Yotsumoto Fertrin; Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020 (1): 478–486. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.20200001>
5. Van Doren L., Steinheiser M., et al. (2024), "Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions", *Am J Hematol*, 99(7), pp. 1338-1348.
6. American Society of Hematology (2022), "ASH Clinical Practice Guidelines on Iron Deficiency Anemia (2022). ", pp.
7. Chandler G., Harchowal J., et al. (2001), "Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose", *Am J Kidney Dis*, 38(5), pp. 988-91.
8. Hemafer-S "Tờ hướng dẫn sử dụng ".



KHUYẾN CÁO VỀ SỬ DỤNG METHOTREXATE TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh lý tự miễn điển hình, diễn biến mạn tính với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân ở nhiều mức độ khác nhau. Bệnh diễn biến phức tạp, gây hậu quả nặng nề do đó cần được điều trị tích cực sớm để làm chậm tiến triển của bệnh, hạn chế tàn phế và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Một trong những thuốc kinh điển điều trị VKDT đó là Methotrexat thuộc nhóm DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) với ưu điểm giá thành rẻ và hiệu quả cao, giúp làm chậm quá trình tiến triển của bệnh và giảm viêm trong điều trị VKDT.

1. Vài nét tổng quan về thuốc Methotrexat

Methotrexate thường được sử dụng để điều trị VKDT và một số dạng viêm khớp và bệnh tự miễn khác. Thuốc được sử dụng lần đầu tiên để điều trị VKDT và bệnh vẩy nến vào năm 1951, sau khi được phát triển vào cuối những năm 1940 như một tác nhân hóa trị cho bệnh ung thư. Tuy nhiên, thuốc ít được chú ý trong liệu pháp điều trị bệnh thấp khớp cho đến khi loạt ca bệnh mô tả việc sử dụng RA được công bố vào đầu những năm 1980.

Cơ chế tác dụng: Methotrexat là chất kháng acid folic, do có ái lực với enzym dihydrofolat reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic – chất cần thiết trong tổng hợp purin và acid thymidylic – dẫn tới ức chế sinh tổng hợp và sửa chữa DNA. Methotrexat liều thấp có tác dụng ức chế miễn dịch, một phần có thể do ức chế sự

nhân lên của bạch cầu, tác dụng chống viêm, ức chế hoạt hóa tế bào lympho T, ức chế tổng hợp cytokine và phân tử liên kết tế bào, ức chế gắn interleukin IL – 1B vào receptor.

Dược động học

Hấp thu: hấp thu qua đường uống của Methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng. Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (dưới 30 mg/m). Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/m trở lên rất thấp đối với mọi chế độ liều. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương.

Phân bố: Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng đạt 0,4 – 0,8 lít/kg. Thuốc phân bố vào nhiều mô của cơ thể, nhiều nhất vào thận, bàng quang, lá lách, gan và da. Thuốc có thể đi qua nhau thai, sữa mẹ.

Khoảng 50% Methotrexat gắn với albumin trong huyết tương.



Chuyển hóa: Methotrexat được chuyển hóa thành polyglutamat ở gan và trong tế bào.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận, một phần nhỏ được thải trừ vào phân qua dịch mật. Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương qua quá trình đào thải 2 pha với nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng từ 3 – 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/m và lên đến 8 – 15 giờ khi dùng liều cao.

2. Methotrexat trong khuyến cáo điều trị viêm khớp dạng thấp

Hướng dẫn của Viện thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2021 đã phát triển các khuyến nghị cho các tình huống lâm sàng thường gặp.

Cả khuyến cáo mạnh và khuyến cáo có điều kiện đều yêu cầu đạt được mức độ đồng ý 70% của hội đồng bỏ phiếu. Trong bài này, các khuyến nghị mạnh là những khuyến nghị mà hội đồng tự tin rằng các tác dụng mong muốn vượt trội hơn nguy cơ.

2.1. Khuyến cáo cho người bệnh VKDT mức độ từ trung bình đến nặng, khởi trị với (DMARDs)

- Khởi trị với Methotrexate được khuyến cáo mạnh hơn là hydroxychloroquine hoặc sulfasalazine: Khuyến cáo này ủng hộ mạnh mẽ sử dụng Methotrexate vì còn ít bằng chứng về hiệu quả của hydroxychloroquine và sulfasalazine và mối lo ngại về khả năng dung nạp lâu dài của sulfasalazine.

- Khởi trị với Methotrexate được khuyến cáo hơn leflunomide (khuyến cáo có

điều kiện): Do có ít bằng chứng về hiệu quả tương đương, và Methotrexate có tính linh hoạt về liều lượng cao hơn và chi phí thấp hơn.

- Khởi trị Methotrexate khuyến cáo mạnh hơn DMARD sinh học đơn trị liệu: Có bằng chứng rất thấp cho thấy sự vượt trội của liệu pháp đơn độc tocilizumab so với liệu pháp đơn độc Methotrexate và bằng chứng mức độ trung bình cho thấy hiệu quả lớn hơn của liệu pháp đơn độc ức chế JAK so với liệu pháp đơn độc Methotrexate. Tuy nhiên, liệu pháp đơn độc Methotrexate được ưu tiên vì hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh của nó như một DMARD hàng đầu và chi phí thấp. Hơn nữa, tocilizumab và chất ức chế JAK không được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt để sử dụng ở người bệnh chưa từng dùng DMARD kinh điển.

- Khởi trị đơn độc Methotrexate được khuyến cáo hơn liệu pháp kết hợp kép hoặc ba DMARD cổ điển (khuyến cáo có điều kiện): Khuyến cáo ủng hộ liệu pháp đơn độc Methotrexate vì chi phí thấp hơn, và có bằng chứng chất lượng trung bình cho thấy cải thiện hoạt động bệnh lớn hơn liên quan đến kết hợp DMARD cổ điển. Khuyến cáo là có điều kiện vì một số người bệnh có thể chọn liệu pháp kết hợp DMARD cổ điển để tăng khả năng đạt được đáp ứng tốt hơn mặc dù gánh nặng bổ sung của việc dùng nhiều loại thuốc.

- Khởi trị đơn độc Methotrexate được khuyến cáo hơn Methotrexate cộng với chất



ức chế TNF (khuyến cáo có điều kiện): Mặc dù có bằng chứng rất thấp ủng hộ sự cải thiện hoạt động bệnh lớn hơn với Methotrexate cộng với chất ức chế TNF, liệu pháp đơn độc Methotrexate được ưa thích hơn sự kết hợp vì nhiều người bệnh sẽ đạt được mục tiêu của họ với liệu pháp đơn độc Methotrexate và vì những rủi ro độc tính và chi phí cao hơn liên quan đến chất ức chế TNF. Khuyến cáo là có điều kiện vì một số người bệnh, đặc biệt là những người có yếu tố tiên lượng xấu, có thể ưu tiên khởi phát tác dụng nhanh hơn và khả năng cải thiện lớn hơn liên quan đến liệu pháp kết hợp so với rủi ro và chi phí bổ sung liên quan đến việc sử dụng ban đầu Methotrexate kết hợp với chất ức chế TNF.

- Liệu pháp đơn độc Methotrexate được khuyến cáo mạnh hơn Methotrexate cộng với DMARD sinh học khác không phải chất ức chế TNF: Có bằng chứng rất thấp ủng hộ sự vượt trội của Methotrexate cộng với bDMARD hoặc tsDMARD không phải chất ức chế TNF so với liệu pháp đơn độc Methotrexate ở người bệnh chưa từng dùng DMARD; do đó, liệu pháp đơn độc Methotrexate được ưa thích mạnh mẽ hơn do thiếu lợi ích đã được chứng minh và rủi ro và chi phí bổ sung liên quan đến việc bổ sung bDMARD hoặc tsDMARD không phải chất ức chế TNF trong quần thể người bệnh này.

2.2. Khuyến cáo cho người bệnh VKDT mức độ nhẹ, khởi trị với (DMARDs)

Hydroxychloroquine được khuyến cáo hơn là sử dụng các DMARD kinh điển khác (khuyến cáo có điều kiện).

Sulfasalazine được khuyến cáo có điều kiện so với Methotrexate.

Methotrexate được khuyến cáo có điều kiện so với leflunomide.

Hydroxychloroquine được khuyến nghị có điều kiện so với các DMARDs kinh điển khác vì được dung nạp tốt hơn ở người bệnh VKDT. Sulfasalazine được khuyến nghị hơn Methotrexate vì ít gây suy giảm miễn dịch hơn, và hội đồng nhận thấy rằng nhiều người bệnh có VKDT mức độ nhẹ sẽ muốn tránh các tác dụng phụ liên quan đến Methotrexate. Các khuyến nghị là có điều kiện vì Methotrexate có thể là liệu pháp khởi đầu được ưu tiên ở những người bệnh có yếu tố tiên lượng kém. Methotrexate được khuyến nghị hơn leflunomide vì tính linh hoạt liều lượng lớn hơn và chi phí thấp hơn.

- Khuyến nghị cho người bệnh đã được điều trị bằng DMARD kinh điển (trừ Methotrexate), ở người bệnh VKDT mức độ trung bình đến nặng: Các khuyến nghị tương tự như đối với người bệnh chưa từng dùng DMARD ngoại trừ đối với nhóm dân số này. Sức mạnh của khuyến nghị sau đây là có điều kiện đối với tất cả các bDMARD và tsDMARD.

Liệu pháp đơn độc bằng Methotrexate được khuyến cáo hơn so với kết hợp Methotrexate với DMARDs sinh học (khuyến cáo có điều kiện). Khuyến nghị này là có điều



kiện vì hội đồng bỏ phiếu cho rằng một số người bệnh đã có hoạt động bệnh dai dẳng mặc dù sử dụng ≥ 1 DMARD kinh điển sẽ thích hợp điều trị kết hợp để có đáp ứng nhanh hơn.

2.3. Khuyến nghị về liều và đường dùng Methotrexate

- Methotrexate uống được khuyến cáo hơn Methotrexate tiêm dưới da đối với người bệnh khởi trị Methotrexate (khuyến cáo có điều kiện): mặc dù có bằng chứng ở mức trung bình cho thấy hiệu quả vượt trội của tiêm dưới da, vẫn ưu tiên dùng đường uống, do dễ dùng và sinh khả dụng tương tự ở liều khởi đầu.

- Khởi đầu/tăng liều Methotrexate lên liều hàng tuần ít nhất 15 mg trong 4 đến 6 tuần được khuyến nghị có điều kiện hơn so với khởi đầu/tăng liều hàng tuần ít hơn 15 mg: Khuyến nghị này là có điều kiện vì có rất ít nghiên cứu so sánh các chiến lược liều lượng khác nhau và sự biến đổi rộng rãi trong việc bác sĩ và người bệnh cân nhắc giữa hiệu quả tăng lên và rủi ro độc tính liên quan đến liều khởi đầu cao hơn. Khuyến nghị này chỉ đề cập đến việc kê đơn Methotrexate ban đầu và không nhằm hạn chế việc tăng liều hơn nữa, điều thường mang lại hiệu quả bổ sung.

- Chia liều Methotrexate uống trong 24 giờ hoặc tiêm dưới da hàng tuần, và/hoặc tăng liều axit folic/folinic, được khuyến nghị hơn so với chuyển sang DMARD thay thế khác đối với người bệnh không dung nạp

Methotrexate đường uống hàng tuần (khuyến nghị có điều kiện): Mặc dù mức độ chắc chắn rất thấp của bằng chứng hỗ trợ các chiến lược này để giảm nhẹ tác dụng phụ liên quan đến Methotrexate, chia liều, chuyển sang đường dùng tiêm dưới da và tăng liều axit folic/folinic là các chiến lược ban đầu được ưu tiên hơn so với chuyển sang DMARD khác vì hiệu quả, an toàn lâu dài và chi phí thấp liên quan đến Methotrexate. Khuyến nghị này là có điều kiện vì sở thích của người bệnh đóng một vai trò quan trọng trong quyết định tiếp tục sử dụng Methotrexate hay chuyển sang DMARD khác.

- Chuyển sang Methotrexate tiêm dưới da được khuyến nghị hơn so với việc bổ sung/chuyển sang DMARD thay thế đối với người bệnh đang dùng hoặc đã từng dùng Methotrexate mà không đạt được mục tiêu (khuyến nghị có điều kiện): Khuyến nghị này phù hợp với nguyên tắc tổng thể của hội đồng bỏ phiếu là tối đa hóa việc sử dụng Methotrexate trước khi chuyển đổi hoặc bổ sung DMARD. Tuy nhiên, không có dữ liệu so sánh kết quả ở những người bệnh dùng Methotrexate tiêm dưới da với chiến lược điều trị khác bao gồm các DMARD khác. Khuyến nghị này là có điều kiện vì mức độ đáp ứng trước đó với Methotrexate đóng một vai trò quan trọng trong quyết định này.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Bảng 1: Tóm tắt khuyến cáo sử dụng Methotrexat trong điều trị VKDT theo ACR 2021

Khuyến cáo	Mức độ bằng chứng	Dựa trên báo cáo bằng chứng PICO
<i>Khởi đầu điều trị cho người bệnh VKDT mức độ trung bình đến nặng, khởi trị với Methotrexate được khuyến cáo mạnh hơn là:</i>		
- Hydroxychloroquine hoặc sulfasalazine	rất thấp/thấp	PICO 2a.C1/C2
- DMARD sinh học đơn trị liệu	rất thấp/trung bình	PICO 5a.C1 – 4/C5
- Phối hợp Methotrexat và DMARD sinh học	thấp/rất thấp	PICO 6a.C2 – 4/C5
<i>Methotrexat được khuyến cáo có điều kiện hơn là:</i>		
- Leflunomide	thấp	PICO 2a.C3
- Kết hợp kép hoặc ba DMARD cổ điển	trung bình	PICO 4a.C1 – C2
- Methotrexate cộng với chất ức chế TNF	thấp	PICO 6a.C1
<i>Khởi đầu điều trị cho người bệnh VKDT mức độ nhẹ:</i>		
- Hydroxychloroquine được khuyến cáo có điều kiện hơn là sử dụng các DMARD kinh điển khác	rất thấp	PICO 1a.C1 – 4
- Sulfasalazine được khuyến cáo có điều kiện so với Methotrexate	rất thấp	PICO 1a.C2
- Methotrexate được khuyến cáo có điều kiện so với leflunomide	rất thấp	PICO 1a.C3



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Liệu pháp đơn độc bằng Methotrexate được khuyến cáo có điều kiện hơn so với kết hợp Methotrexate với DMARDs sinh học	trung bình/rất thấp	PICO 6b.C1 – 4/C5
<i>Khuyến cáo về liều và đường dùng Methotrexate:</i>		
- Methotrexate uống được khuyến cáo có điều kiện hơn là dạng tiêm dưới da đối với người bệnh khởi trị Methotrexate	trung bình	PICO 9
- Khởi đầu/tăng liều Methotrexate lên liều hàng tuần ít nhất 15 mg trong 4 đến 6 tuần được khuyến cáo có điều kiện hơn so với khởi đầu/tăng liều hàng tuần < 15 mg	trung bình/rất thấp	PICO 10.C1 – C3
- Chia liều Methotrexate uống trong 24 giờ hoặc tiêm dưới da hàng tuần, và/hoặc tăng liều axit folic/folinic, được khuyến cáo có điều kiện hơn so với chuyển sang DMARD thay thế khác đối với người bệnh không dung nạp Methotrexate đường uống hàng tuần	rất thấp	PICO 16 và PICO 15
- Chuyển sang Methotrexate tiêm dưới da được khuyến cáo có điều kiện hơn so với việc bổ sung/chuyển sang DMARD thay thế đối với người bệnh đang dùng hoặc đã từng dùng Methotrexate mà không đạt được mục tiêu	rất thấp	PICO 18

Chú thích: PICO = đối tượng nghiên cứu, can thiệp, so sánh và kết quả

2.3. Quản lý tác dụng phụ thường gặp của Methotrexat

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của Methotrexat ở liều thấp dùng để điều trị VKDT hiếm khi đe dọa đến tính mạng, trái với liều cao dùng để điều trị bệnh ác tính. Tuy nhiên, chúng có thể là nguyên nhân dẫn đến việc ngừng thuốc sớm hoặc thay đổi liều lượng của Methotrexat. Các tác dụng phụ thường gặp ở liều thấp được trình bày trong bảng sau:



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Bảng 2: Các tác dụng phụ thường gặp của Methotrexat liều thấp

Tác dụng phụ	Hướng xử lý
Tiêu hóa: nôn, đau bụng, đau dạ dày và phân lỏng	- Nôn nhiều: uống vào buổi tối trước ngày dùng và sáng hôm sau liều MTX hàng tuần thuốc kháng histamine H2 (famotidine 10 – 20 mg) hoặc thuốc ức chế bơm proton (omeprazole 20 – 40 mg). - Bổ sung axit folic hàng ngày, tăng liều axit folic hàng ngày lên 3 đến 5 mg hoặc thêm leucovorin (axit folinic) từ 8 đến 10 giờ sau liều MTX hàng tuần.
Viêm loét miệng	- Bổ sung acid folic, tăng dần liều axit folic theo từng mức tăng 1 mg (tối đa là 5 mg mỗi ngày) cho đến khi kiểm soát được triệu chứng. - Nếu tăng liều acid folic đến 5 mg mỗi ngày mà triệu chứng vẫn không giảm, cần giảm dần liều MTX để xác định xem có thể dung nạp liều thấp hơn hay không. Sau khi tình trạng độc tính cấp tính đã được giải quyết, người bệnh có thể tăng liều hàng tuần của Methotrexat trở lại mức đã dùng trước khi loét miệng xuất hiện.
Phát ban da: dạng chấm, thường xuất hiện ở các chi, thường ảnh hưởng đến khuỷu tay và đầu gối, nhưng không ảnh hưởng đến thân mình	- Cần giảm liều Methotrexat ở những người bệnh có biểu hiện phát ban trên da không thường xuyên do Methotrexat, và ngừng thuốc ở những người bệnh không đáp ứng với việc giảm liều, vì phát ban có thể là phản ứng quá mẫn.
Độc tính thần kinh: đau đầu, mệt mỏi, khó chịu hoặc suy giảm khả năng tập trung	- Cần phải giảm liều methotrexat, ở một số người bệnh không đáp ứng với giảm liều sẽ cần phải ngừng thuốc.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Độc tính trên gan: Tăng men gan, thay đổi mô học ở gan, gan nhiễm mỡ, phì đại tế bào hình sao	Trước khi bắt đầu, cần hỏi kỹ tiền sử, các xét nghiệm AST, ALT, albumin huyết thanh, xét nghiệm virus viêm gan B và C và theo dõi định kỳ mỗi 4 – 6 tuần để kịp thời điều chỉnh liều methotrexat nếu có bất thường xét nghiệm.
Sốt	- Có thể do Methotrexat gây ra, nhưng cần phải loại trừ nguyên nhân gây sốt trước khi quy kết nguyên nhân do dùng Methotrexat. Nhiễm trùng do <i>Pneumocystis jirovecii</i> và nấm có thể xảy ra; herpes zoster rất hiếm.
Các bất thường về huyết học	- Giảm liều nếu xuất hiện giảm bạch cầu hoặc thiếu máu, có thể cần phải ngừng điều trị tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của triệu chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. (2021), “American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis”, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939.
2. Joel M Kremer (last updated: May 21, 2024), “Major adverse effects of low-dose Methotrexate”, *UpToDate*.
3. Joel M Kremer (last updated: May 23, 2024), “Hepatotoxicity associated with chronic low-dose Methotrexate for nonmalignant disease”.
4. Dược thư quốc gia Việt Nam 2022.



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DA MÔ MỀM THEO HƯỚNG DẪN ĐA HIỆP HỘI QUỐC TẾ WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST NĂM 2022

Lược dịch: WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2022)

Đặng Thu Anh

Khoa Dược

WSES: Hiệp hội phẫu thuật cấp cứu thế giới (the World Society of Emergency Surgery).

GAIS: Liên minh toàn cầu về nhiễm trùng trong phẫu thuật (the Global Alliance for Infections in Surgery).

SIS-E: Hiệp hội nhiễm trùng phẫu thuật Châu Âu (the Surgical Infection Society-Europe).

WSIS: Hiệp hội nhiễm trùng phẫu thuật thế giới (The World Surgical Infection Society).

AAST: Hiệp hội phẫu thuật chấn thương Hoa Kỳ (the American Association for the Surgery of Trauma).

Các hiệp hội đã cùng nhau hoàn thành tài liệu thống nhất phương pháp tiếp cận trong điều trị nhiễm khuẩn da mô mềm.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm (Skin and soft-tissue infections- SSTI) bao gồm nhiều tình trạng bệnh lý liên quan đến da và mô dưới da, cân hoặc cơ, từ nhiễm trùng

nông đơn giản đến nhiễm trùng hoại tử nghiêm trọng. Nhiễm trùng mô mềm hoại tử rất hiếm gặp nhưng có khả năng đe dọa tính mạng và gây tàn tật. Khoảng 20 – 30% người bệnh bị NSTI tử vong trong thời gian nằm viện.

Phân loại nhiễm khuẩn da mô mềm

Trong tài liệu hướng dẫn của đa hiệp hội năm 2022, SSTI được phân loại dựa trên các lớp mô giải phẫu liên quan: các nhiễm trùng nông như bệnh ban đỏ, chốc lở, viêm nang lông, nhọt nằm các lớp biểu bì và hạ bì, viêm quầng nằm trong lớp hạ bì nông và hạch bạch huyết nông, trong khi viêm mô bào nằm ở lớp hạ bì và mô dưới da. Các nhiễm trùng sâu lan rộng bên dưới mô dưới da có thể liên quan đến các mặt phẳng cân, hoặc các khoang cơ biểu hiện dưới dạng áp xe phức tạp, viêm cân hoặc hoại tử cơ. Ngoài ra, SSTIs cũng có thể được phân loại là nhiễm khuẩn không hoại tử và nhiễm khuẩn hoại tử.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Nguyên tắc điều trị

Nguyên tắc sử dụng kháng sinh: Hầu hết các SSTI đều do cầu khuẩn Gram dương hiếu khí, đặc biệt là *S. aureus* và liên cầu khuẩn. Trong số các *S. aureus* phân lập được, có 46% là *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Mặc dù MRSA thường mắc phải trong quá trình tiếp xúc tại bệnh viện, nhưng đã có sự gia tăng các ca nhiễm MRSA trong cộng đồng. MRSA cộng đồng khác biệt về mặt di truyền với MRSA liên quan đến bệnh viện, kháng ít kháng sinh không phải beta – lactam hơn và thường sản xuất ra độc tố tế bào. Ngoài ra, vi khuẩn Gram âm hiếu khí

và vi khuẩn kỵ khí cũng có thể là tác nhân gây bệnh.

Nguyên tắc kiểm soát nguồn lây nhiễm: Kiểm soát nguồn phù hợp là vô cùng quan trọng trong việc quản lý SSTI, bao gồm: dẫn lưu dịch bị nhiễm, cắt lọc mô mềm bị nhiễm, loại bỏ các thiết bị bị nhiễm hoặc dị vật. Theo dõi điều trị để xác định, điều chỉnh bất kỳ rối loạn nào liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn đang diễn ra và phục hồi chức năng tối ưu. Kiểm soát nguồn chậm trễ hoặc không đầy đủ dẫn đến tăng thời gian nằm viện và tử vong ở những người bệnh bị nhiễm khuẩn da mô mềm hoại tử.

1. Nhiễm khuẩn da, mô mềm không hoại tử (áp xe, viêm quầng, viêm mô bào)

Bảng 1: So sánh giữa các loại nhiễm khuẩn da mô mềm không hoại tử (áp xe, viêm quầng, viêm mô bào)

Loại nhiễm khuẩn	Áp xe đơn giản	Viêm quầng	Viêm mô bào
Vị trí	Hạ bì	Lớp hạ bì nông và mạch bạch huyết nông	Lớp hạ bì sâu và mô dưới da
Đặc điểm	Các ổ mủ trong lớp hạ bì và các mô sâu hơn, thường cứng, ban đỏ giới hạn ở một vùng áp xe, không lan rộng ra ngoài ranh giới của áp. Có thể bao gồm: u nang biểu bì, u nang bã nhờn, nhọt...	Tổn thương nhô lên trên mức của da xung quanh, mảng đỏ rực, mềm, đau, có ranh giới rõ ràng giữa mô liên quan và mô không liên quan.	Viêm tại chỗ (nóng, ban đỏ, đau), viêm mạch bạch huyết và thường gây rối loạn toàn thân với sốt và tăng số lượng bạch cầu, không có ranh giới rõ ràng giữa mô liên quan và mô không liên quan.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Căn nguyên	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococci</i> là nguyên nhân chính. Vai trò của <i>S. aureus</i> , cụ thể là MRSA vẫn còn gây tranh cãi.	Viêm mô tế bào mũ: <i>S.aureus</i> gồm cả CA – MRSA. Viêm mô tế bào không mũ: <i>S.aureus</i> và <i>streptococci</i> , còn CA – MRSA thường không phổ biến.
Điều trị	- Rạch và dẫn lưu - Chỉ điều trị bằng kháng sinh ở những người bệnh được chọn (*) trong 5 ngày, có thể kéo dài 7 – 10 ngày nếu vẫn còn triệu chứng.	- Điều trị bằng kháng sinh 5 ngày, có thể kéo dài 7 – 10 ngày nếu vẫn còn triệu chứng. - Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch nếu có dấu hiệu viêm toàn thân.	- Rạch và dẫn lưu trong viêm mô tế bào mũ. - Điều trị bằng kháng sinh trong 5 ngày, có thể kéo dài 7 – 10 ngày nếu vẫn còn triệu chứng.
Lựa chọn kháng sinh	Điều trị ngoại trú hoặc xuống thang kháng sinh	Phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm (Chức năng thận bình thường), sử dụng một trong các loại kháng sinh đường uống sau: - Amoxicillin – clavulanate 1 g sau mỗi 8 giờ. - Cephalexin 500 mg sau mỗi 6 giờ. Ở những người bệnh có nguy cơ mắc CA-MRSA(**) bao gồm: suy giảm miễn dịch, đã từng nhiễm MRSA trong vòng 1 năm qua, hoặc đã từng sử dụng kháng sinh ít nhất 5 ngày trong vòng 90 gần đây hoặc không đáp ứng điều trị ban đầu thì thêm một trong các loại kháng sinh đường uống sau: - Trimethoprim và sulfamethoxazole 160/800 – 320/1600 mg sau mỗi 12 giờ. - Minocycline 100 mg sau mỗi 12 giờ. - Doxycycline 100 mg sau mỗi 12 giờ. Ở những người bệnh bị dị ứng với beta – lactam: Clindamycin 300 mg sau mỗi 8 giờ.	
	Điều trị nội trú		Một trong các loại kháng sinh đường tĩnh mạch sau: - Cefazolin 2 g sau mỗi 8 giờ. - Amoxicillin – clavulanate 1,2/2,2 gr mỗi 8 giờ. Ở những người bệnh có nguy cơ mắc CA – MRSA, không đáp ứng điều trị ban đầu, sử dụng một trong những loại kháng sinh TTM sau: - Vancomycin liều tải 25 – 30 mg/kg sau đó



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

			15 – 20 mg/kg/liều mỗi 12 giờ (hoặc theo quy trình TDM). - Linezolid 600 mg mỗi 12 giờ. Ở những người bệnh có nguy cơ mắc nhiễm trùng Gram âm hoặc nhiễm khuẩn nặng không đáp ứng điều trị ban đầu, cân nhắc sử dụng Piperacillin/tazobactam 4,5 g mỗi 6 giờ.
--	--	--	---

Chú thích:

(*) Người bệnh có các ổ áp xe lớn hơn 5 cm, ở vùng khó dẫn lưu (ví dụ: mặt, tay và bộ phận sinh dục), NB không đáp ứng với việc trích rạch và dẫn lưu, áp xe ở nhiều vị trí và ở những người bệnh bị suy giảm miễn dịch.

(**) NB có nguy cơ nhiễm CA – MRSA (MRSA cộng đồng): bao gồm BN suy giảm miễn dịch, tiếp xúc người MRSA hoặc nhiễm khuẩn tụ cầu trong vòng 12 tháng qua, đã sử dụng kháng sinh trước đó trong 5 ngày trong 90 ngày qua.

2. Nhiễm khuẩn mô mềm hoại tử

Nhiễm khuẩn mô mềm hoại tử (Necrotising soft – tissue infection – NSTI) là nhiễm trùng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi sự hoại tử liên quan đến bất kỳ hoặc tất cả các lớp của khoang mô mềm, từ lớp hạ bì và mô dưới da đến cân và cơ sâu hơn.

Vì không thể loại trừ chắc chắn NSTI do loại vi khuẩn nào, ban đầu nên chọn liệu pháp kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm

tích cực bao phủ các vi khuẩn Gram dương, Gram âm và kỵ khí cho đến khi có kết quả nuôi cấy và độ nhạy cụ thể. Một phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm phù hợp phải có phổ trên MRSA và có thể ức chế các protein độc lực của *Streptococcus* xâm lấn.

Linezolid và clindamycin đóng vai trò quan trọng vì chúng có thể ức chế việc sản xuất ngoại độc tố từ các tác nhân gây bệnh Gram dương, cụ thể:

Người bệnh ổn định		Người bệnh không ổn định	
Kháng sinh dùng	Kháng sinh phối hợp	Kháng sinh dùng	Kháng sinh phối hợp
Amoxicillin/clavulanate 1,2/2,2 g mỗi 8 giờ	Clindamycin 600 – 900 mg	Piperacillin/tazobactam 4,5 g mỗi 6 giờ	Linezolid 600 mg mỗi 12 giờ



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Ceftriaxone 2 g mỗi 24 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ	mỗi 8 giờ	Meropenem 1 g mỗi 8 giờ	Hoặc Tedizolid 200 mg mỗi 24 giờ
Cefotaxime 2 g mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ		Imipenem/cilastatin 500 mg mỗi 6 giờ	
		Với BN có nguy cơ cao nhiễm MRSA khác thì có thể dùng:	
		Vancomycin liều nạp 25 – 30 mg/kg, duy trì 15 – 20 mg/kg/liều mỗi 8 giờ	Clindamycin 600 – 900 mg mỗi 8 giờ
		Daptomycin 6 – 8 mg/kg mỗi 24 giờ	

3. Áp xe quanh hậu môn và trực tràng

Áp xe quanh hậu môn và quanh trực tràng thường có ranh giới rõ ràng và đáp ứng với việc rạch và dẫn lưu.

Trong các áp xe quanh hậu môn và quanh trực tràng, cần xác định đường rò cuối cùng và tiến hành cắt lỗ rò ban đầu để ngăn ngừa tái phát.

Phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm (chức năng thận bình thường)

Điều trị ngoại trú hoặc xuống thang	Điều trị nội trú
Amoxicillin/clavulanate 1 g sau mỗi 8 giờ	Ceftriaxone 2 g sau mỗi 24 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ Hoặc Cefotaxime 2 g sau mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ Hoặc Piperacillin/tazobactam 4,5 g mỗi 6 giờ
Ở những người bệnh bị dị ứng beta-lactam: Ciprofloxacin 500 mg mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ	Ciprofloxacin 400 mg mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ
Ở những người bệnh có nguy cơ mắc MRSA	Ở những người bệnh có nguy cơ mắc cho CA



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

cộng đồng hoặc không đáp ứng với liệu pháp điều trị ban đầu, thêm một trong các loại sau: (kháng sinh đường uống)	– MRSA hoặc không đáp ứng với liệu pháp điều trị ban đầu, thêm một trong những loại sau:
- Minocycline 100 mg mỗi 12 giờ	- Vancomycin liều nạp 25 – 30mg/kg, liều duy trì 15 – 20mg/kg.
- Trimethoprim và sulfamethoxazole 160/800 – 320/1600 mg mỗi 12 giờ	- Linezolid 600mg mỗi 12 giờ.
- Doxycycline 100 mg mỗi 12 giờ	

4. Nhiễm trùng phát triển ở vùng da bị tổn thương

Nhiễm trùng phát triển ở vùng da bị tổn thương bao gồm: vết cắn (do động vật và người cắn), vết loét do tì đè, vết thương do bỏng.

Vết cắn

Vi khuẩn vết cắn của người thường bao gồm *Streptococcus*, *S. aureus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* và *Eikenella*. Vi khuẩn vết cắn của chó thường bao gồm *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides spp*, *Fusobacterium spp*, *Capnocytophaga canimorsus* và *S. Aureus*.

Vi khuẩn vết cắn của mèo thường bao gồm *Pasteurella spp*, *Capnocytophaga spp*, *Bartonella henselae* (Bệnh mèo cào nên được điều trị bằng azithromycin 500 mg ngày đầu, 250 mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo), *S. aureus*, *Bacteroides spp* và *Fusobacterium spp*. Nếu được xử lý không đúng cách, da mô mềm tại vết cắn này có thể phát triển thành SSTI phức tạp hơn.

Điều trị:

- Rửa vết thương và cắt lọc mô hoại tử.
- Nguyên tắc không khuyến cáo dùng kháng sinh dự phòng, các phân tích tổng hợp toàn diện của Medeiros và cộng sự trong cơ sở dữ liệu Cochrane đã chứng minh không có cơ sở bằng chứng nào cho việc giảm tỷ lệ nhiễm trùng bằng kháng sinh dự phòng.
- Chỉ khuyến cáo dùng cho một số người bệnh được chọn (các vết thương từ trung bình đến nặng, có liên quan đến chấn thương đè ép, có liên quan đến phù nề, ở tay hoặc gần xương khớp, hoặc ở vật chủ bị tổn thương). Liệu pháp kháng sinh trong 5 ngày, có thể kéo dài đến 7–10 ngày nếu triệu chứng không thuyên giảm sau 5 ngày.
- Dự phòng uốn ván ở vết cắn.



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Loét do tì đè

Loét tì đè, còn được gọi là loét do nằm lâu, là các vùng hoại tử mô cục bộ, phát triển khi mô mềm bị chèn ép giữa phần xương nhô ra và bề mặt bên ngoài trong thời gian dài.

Điều trị:

- Phòng ngừa loét do tì đè bằng cách đệm lót thích hợp, thay đổi tư thế người bệnh thường xuyên.
- Cắt bỏ mô và màng sinh học bị mất chức năng và dẫn lưu áp xe.
- Lựa chọn băng và thuốc bôi phù hợp
- Hiện tại, *không khuyến cáo sử dụng kháng sinh toàn thân để điều trị loét do tì đè không bị nhiễm trùng*. Chỉ nên dùng kháng sinh toàn thân khi có các dấu hiệu viêm toàn thân (nhiễm trùng nghiêm trọng), viêm mô tế bào lan rộng (nhiễm trùng da sâu) hoặc viêm tủy xương tiềm ẩn.
- Tối ưu hóa người bệnh về mặt y tế và dinh dưỡng.

Vết bỏng

Điều trị vết thương do bỏng luôn là một vấn đề y tế khó khăn, có nhiều phương pháp khác nhau đã được sử dụng để điều trị tại chỗ.

Sử dụng kháng sinh toàn thân cho vết thương bị nhiễm trùng bao gồm:

- Các phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm (chức năng thận bình thường);

Điều trị ngoại trú hoặc hạ bậc: (một trong các loại kháng sinh sau):

- Amoxicillin/clavulanate 1 g sau mỗi 8 giờ;

Ở những người bệnh bị dị ứng với beta-lactam:

- Ciprofloxacin 500 mg sau mỗi 12 giờ + Metronidazole 500 mg sau mỗi 8 giờ

Ở những người bệnh có nguy cơ mắc CA-MRSA hoặc không đáp ứng với liệu pháp điều trị đầu tay, thêm một trong các loại kháng sinh đường uống sau:

- Minocycline 100 mg sau mỗi 12 giờ;
- Trimethoprim và sulfamethoxazole 160/800–320/1600 mg sau mỗi 12 giờ;
- Doxycycline 100 mg sau mỗi 12 giờ;

Điều trị nội trú: một trong các loại kháng sinh đường tĩnh mạch sau:

- Ceftriaxone 2 g sau mỗi 24 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ;



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Cefotaxime 2 g sau mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ;
- Piperacillin/tazobactam 4,5 g mỗi 6 giờ;

Ở những người bệnh bị dị ứng beta-lactam:

- Ciprofloxacin 200 mg mỗi 8 giờ + Metronidazole 500 mg mỗi 8 giờ

Ở những người bệnh có nguy cơ mắc CA-MRSA hoặc không đáp ứng với liệu pháp điều trị ban đầu, thêm:

- Vancomycin 25–30 mg/kg liều nạp, duy trì 15–20 mg/kg/liều mỗi 12 giờ.
- Linezolid 600 mg mỗi 12 giờ.



HƯỚNG DẪN CỦA HIỆP HỘI HỒI SỨC TÍCH CỰC HOA KỲ (SCCM) VÀ HIỆP HỘI DƯỢC SĨ HỆ THỐNG Y TẾ HOA KỲ (ASHP) VỀ DỰ PHÒNG XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA DO STRESS TRÊN NGƯỜI BỆNH HỒI SỨC

Từ Hướng dẫn năm 1999 của Hiệp hội Dược sĩ Hệ thống Y tế Hoa Kỳ (ASHP) về dự phòng loét do stress, đến nay, sau 25 năm, Hiệp hội Hồi sức Hoa Kỳ (SCCM) và Hiệp hội Dược sĩ Hệ thống Y tế Hoa Kỳ (ASHP) đã thống nhất cập nhật hướng dẫn phiên bản mới.

Hướng dẫn phiên bản mới có nhiều sự thay đổi quan trọng từ xác định các yếu tố nguy cơ cũng như lựa chọn thuốc dự phòng loét do stress: Thở máy, đa chấn thương, dinh dưỡng đường tĩnh mạch không còn được xem là yếu tố nguy cơ. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) không còn được ưu tiên hơn thuốc kháng histamin H2 (H2RA) trong dự phòng loét do stress.

Tóm tắt các điểm chính của hướng dẫn phiên bản mới trong bài sau.

• Một số thuật ngữ sử dụng trong bài:

Xuất huyết tiêu hóa trên rõ ràng: bất kỳ tình trạng xuất huyết nào có triệu chứng và dấu hiệu của tình trạng chảy máu đang hoạt động, bao gồm nôn ra máu, đại tiện ra máu hoặc đại tiện phân đen.

Xuất huyết tiêu hóa trên quan trọng về mặt lâm sàng: bất kỳ tình trạng xuất huyết nào gây mất ổn định huyết động hoặc cần phải truyền dịch.

• Các khuyến cáo về dự phòng xuất huyết tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức:

1. Người bệnh hồi sức có bệnh lý đông máu, sốc, hoặc bệnh gan mạn được coi như có nguy cơ XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.

2. Nuôi dưỡng đường tiêu hóa làm giảm XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng ở người bệnh hồi sức so với việc không nuôi dưỡng đường tiêu hóa.

3. Người bệnh hồi sức có bệnh lý đông máu, sốc, hoặc bệnh gan mạn được coi như có nguy cơ XHTH trên rõ ràng.

4. Thực hành dự phòng loét tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức có yếu tố nguy cơ để dự phòng XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.

5. Thực hành dự phòng loét tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức thần kinh để giảm XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

6. Thực hành dự phòng loét tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức nuôi ăn đường tiêu hóa và có ≥ 1 yếu tố nguy cơ để giảm XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.

7. Không thực hành dự phòng loét tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức nuôi ăn đường tiêu hóa và có nguy cơ thấp XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.

8. Nên sử dụng PPI hoặc H2RA như là các thuốc first-line để dự phòng loét tiêu hóa do stress ở người bệnh hồi sức có yếu tố nguy cơ XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng.

9. Các thuốc dự phòng loét tiêu hóa do stress có thể sử dụng đường tĩnh mạch hoặc đường uống

10. Nên sử dụng các thuốc dự phòng loét tiêu hóa do stress ở mức liều thấp.

11. Người bệnh hồi sức có yếu tố nguy cơ XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng nên được dùng dự phòng loét do stress

khi các yếu tố nguy cơ không còn và nên dừng trước khi chuyển ra khỏi ICU để ngăn ngừa việc kê đơn không hợp lý.

12. Người bệnh hồi sức không có yếu tố nguy cơ XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng, đang được sử dụng các thuốc dự phòng loét do stress trước khi vào ICU, nên xem xét lại chỉ định các thuốc này và cân nhắc việc ngừng thuốc.

13. Người bệnh hồi sức có yếu tố nguy cơ XHTH trên quan trọng về mặt lâm sàng, đang được sử dụng các thuốc dự phòng loét do stress trước khi vào ICU, cần được cân nhắc giữa việc đổi về các thuốc ưu tiên dự phòng loét do stress và chỉ định dự phòng loét do stress trước khi vào ICU.

• Bảng tóm tắt:

Các khuyến cáo của SCCM/ASHP về dự phòng xuất huyết tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức được tóm tắt trong bảng sau.

Bảng 1. Tóm tắt các khuyến cáo của SCCM/ASHP về dự phòng xuất huyết tiêu hóa do stress trên người bệnh hồi sức

Yếu tố nguy cơ XHTH trên ở người bệnh hồi sức	- Có bệnh lý đông máu. - Người bệnh sốc. - Bệnh gan mạn.
Các trường hợp người bệnh hồi sức cần dự phòng loét do stress	- Người bệnh có yếu tố nguy cơ. - Người bệnh hồi sức thần kinh. - Nuôi ăn đường tiêu hóa và có ≥ 1 yếu tố nguy cơ. (Không dự phòng loét do stress ở người bệnh nuôi ăn đường tiêu hóa và có nguy cơ thấp XHTH trên quan



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	trọng về mặt lâm sàng do việc đồng thời dự phòng loét do stress và nuôi ăn tiêu hóa có thể làm "gia tăng nguy cơ viêm phổi" ở người bệnh)
Lựa chọn thuốc dự phòng loét do stress	PPI hoặc H2RA được xem là first-line.
Chế độ liều, cách dùng và thời gian dùng	Nên sử dụng các thuốc dự phòng loét do stress ở mức liều thấp. Dùng đường tĩnh mạch hoặc đường uống. Ngừng thuốc khi người bệnh không còn các yếu tố nguy cơ. Đánh giá lại các yếu tố nguy cơ và chỉ định dự phòng loét do stress khi người bệnh ra khỏi ICU, và khi người bệnh vào ICU mà đang sử dụng các thuốc dự phòng loét do stress.

**NEW
UPDATE****CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI****QUẢN LÝ THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT
(HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG CỦA HIỆP HỘI BÁC SỸ LÒNG NGỰC HOA KỲ)****1. Đặt vấn đề**

Theo Hiệp hội bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ (ACCP) 2022, chu phẫu (perioperative period) là thuật ngữ để chỉ khoảng thời gian **trước và sau phẫu thuật (PT), thủ thuật (TT)**, kéo dài từ **1 tuần trước khi PT cho đến 4 tuần sau khi PT, TT**. Tổng thời gian 5 tuần quanh PT, TT này được xem là khoảng thời gian dễ xảy ra các biến cố liên quan đến huyết khối hoặc chảy máu liên quan đến sử dụng thuốc chống huyết khối.

Thuốc chống huyết khối bao gồm thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc tiêu sợi huyết và thuốc chống đông. Việc quản lý thuốc chống huyết khối chu phẫu dành cho các đối tượng sử dụng kháng vitamin K (VKA), thuốc chống đông đường uống trực tiếp (DOAC) hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu mà phải thực hiện phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn. Hiệp hội ACCP giải quyết 43 câu hỏi theo cấu trúc PICO (Người bệnh - Can thiệp - So sánh - Kết quả) liên quan đến việc quản lý thuốc chống huyết khối quanh phẫu thuật, kết quả được chúng tôi tổng hợp trong Bảng 1.

Hướng dẫn này chia thành các nhóm đối tượng NB chính như sau:

Bảng 1: Phân chia nhóm đối tượng và vấn đề quan tâm

Nhóm đối tượng NB	Vấn đề quan tâm	Khuyến cáo
NB đang sử dụng thuốc VKA	Ngừng và tái sử dụng thuốc VKA trước và sau PT, TT và cần bắt cầu heparin	1 → 4
	Nếu cần bắt cầu heparin thì cần quản lý trước và sau PT, TT như thế nào trong khi ngừng thuốc VKA	5 → 21
NB đang sử dụng thuốc DOAC	Ngừng và tái sử dụng thuốc DOAC trước và sau PT, TT	22 → 28
NB đang sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu	Quản lý thuốc chống kết tập tiểu cầu quanh PT ngoài tim, PT bắc cầu nối chủ vành (CABG) và những NB có đặt stent ở tim	29 → 43



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

2. Phân tầng nguy cơ

Bảng 2: Phân tầng nguy cơ chảy máu phẫu thuật, thủ thuật

Nguy cơ chảy máu	Loại phẫu thuật
Cao (> 2% trong 30 ngày)	- PT lớn với tổn thương mô rộng - PT ung thư, đặc biệt PT cắt bỏ khối u rắn (phổi, thực quản, dạ dày, gan mật, tuyến tụy) - PT chỉnh hình lớn kể cả PT thay khớp vai - PT tái tạo thẩm mỹ - PT ngực lớn - PT tiết niệu hoặc PT tiêu hóa, đặc biệt PT nối thông - Cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, cắt bỏ bàng quang, cắt bỏ khối u - Cắt bỏ thận, sinh thiết thận - Cắt bỏ polyp đại tràng, ruột - Đặt ống thông dạ dày, nội soi mật tụy ngược dòng - PT cơ quan có nhiều mạch máu (thận, gan, lách) - Bất kỳ ca PT lớn nào mà thời gian PT > 45 phút - Gây tê trực thần kinh - Tiêm ngoài màng cứng
Thấp đến trung bình (0% - 2 % trong 30 ngày)	- PT nội soi khớp gối - Sinh thiết da, hạch bạch huyết - Phẫu thuật bàn tay, bàn chân - Chụp mạch vành - Nội soi ± sinh thiết đường tiêu hóa - Nội soi ± sinh thiết đại tràng - Cắt bỏ tử cung - Cắt bỏ nội soi túi mật - Cắt trĩ - Nội soi sinh thiết phế quản
Nhỏ (0% trong 30 ngày)	- TT da liễu nhỏ (cắt bỏ tế bào đáy, tế bào vảy ung thư da, ung thư hắc tố da) - TT nhãn khoa (đục thủy tinh thể) - TT nha khoa (nhổ răng, phục hình, vệ sinh răng, trám răng)



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

3. Các khuyến cáo dựa trên bằng chứng về quản lý thuốc chống đông quanh PT

Bảng 3: Các khuyến cáo dựa trên bằng chứng về quản lý thuốc chống đông quanh PT

STT	Nội dung khuyến cáo	Mức độ khuyến cáo	Mức độ bằng chứng
NGỪNG VÀ TÁI SỬ DỤNG VKA			
1	Nên ngừng VKA (warfarin) ít nhất 5 ngày trước PT/TT theo chương trình. <i>Cần chú ý đến NB người lớn tuổi có nhiều bệnh mắc kèm, NB cần dùng liều warfarin rất thấp và nhóm NB có ngưỡng mục tiêu INR cao hơn có thể cần thời gian ngừng warfarin lâu hơn.</i> <i>Thời gian ngừng các thuốc VKA là khác nhau, đối với acenocoumarol (2 - 3 ngày) và dài hơn đối với phenprocoumon (10 - 12 ngày)</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp
2	NB ngừng VKA cho PT/TT theo chương trình nên bắt đầu lại warfarin trong vòng 24 giờ hơn là trì hoãn sau 24 giờ kể từ khi PT/TT. <i>Mặc dù việc tái sử dụng warfarin sớm trong vòng 24 giờ nhưng thông thường tác dụng chống đông xuất hiện sau 2 - 3 ngày và đạt hiệu quả tối đa sau 4 - 8 ngày.</i> <i>Việc bắt đầu lại VKA có thể trì hoãn trong một số trường hợp như PT/TT mà việc cầm máu không đầy đủ, cần can thiệp hoặc người bệnh không có khả năng dùng thuốc bằng đường uống.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp
3	Nên bắt đầu tái sử dụng warfarin liều đầu tiên sau PT/TT là liều thường quy thay vì dùng liều gấp đôi ở NB đã ngừng warfarin trước PT/TT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	<i>Mặc dù tăng liều warfarin gấp đôi trong 1 - 2 ngày đầu có thể dẫn đến nhanh đạt $INR \geq 2$ ở một số NB nhưng vẫn còn nhiều lo ngại khi áp dụng trong thực tế lâm sàng.</i>		
4	Ở NB cần ngừng warfarin trước PT/TT nhưng có $INR > 1,5$ trước PT/TT 1 - 2 ngày thì không nên dùng vitamin K trước PT/TT. <i>Việc sử dụng vitamin K trước PT hiện chưa rõ ràng do liên quan đến liều của VKA, tính sẵn có chế phẩm vitamin K đường uống và khả năng kháng thuốc chống đông sau PT.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
BẮC CẦU THUỐC CHỐNG ĐÔNG KHI NGỪNG VKA			
5	Ở những NB có van tim cơ học đang điều trị VKA mà cần phải ngừng VKA trước PT/TT thì không nên bắc cầu bằng heparin. <i>Tuy nhiên, ở những NB có nguy cơ gặp huyết khối tắc mạch lớn như: NB có đặt van tim cơ học thế hệ cũ, van 2 lá cơ học có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ gây đột quỵ, NB có gặp biến cố huyết khối tắc mạch gần đây (<3 tháng) hoặc những NB có nguy cơ cao khác thì nên bắc cầu heparin trước và sau PT.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
6	Ở những NB rung nhĩ đang điều trị VKA mà cần phải ngừng VKA trước PT/TT thì khuyến cáo không nên bắc cầu bằng heparin. <i>Tuy nhiên, ở những NB rung nhĩ có nguy cơ cao như có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ gần đây (<3 tháng) hoặc có các nguy cơ cao khác như có tiền sử đột quỵ quanh phẫu thuật (đột quỵ xảy ra trong PT hoặc trong vòng 30 ngày sau PT) hoặc NB có điểm</i>	Mạnh	Trung bình



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	$CHA_2DS_2VASc \geq 7$ hoặc điểm $CHADS_2$ từ 5 đến 6 thì nên bắt cầu heparin trước và sau PT. Cần có một thời gian biểu, lịch trình cụ thể (ghi chú trên bệnh án giấy hoặc điện tử) để kiểm soát việc ngừng VKA và bắt cầu heparin nhằm giảm tối thiểu các sai sót và tối ưu hóa việc bàn giao công việc giữa các ca kíp.		
7	Ở những NB đang dùng VKA để điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) mà cần phải ngừng VKA trước PT/TT thì không nên bắt cầu bằng heparin. Tuy nhiên, ở những NB có nguy cơ VTE cao như NB có tiền sử mắc VTE gần đây (<3 tháng), NB có rối loạn tăng đông nặng hoặc NB được chẩn đoán ung thư đang hoạt động thì nên bắt cầu heparin quanh PT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
8	Ở những NB đang dùng VKA được phân loại có nguy cơ thuyên tắc huyết khối mạch cao mà cần phải ngừng VKA trước PT/TT thì nên bắt cầu bằng heparin hơn là không bắt cầu heparin.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
9	Ở những NB đang dùng VKA được phân loại có nguy cơ thuyên tắc huyết khối mạch thấp đến trung bình mà cần phải ngừng VKA trước PT/TT thì không nên bắt cầu bằng heparin.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
ĐANG DÙNG VKA VÀ CẦN THỰC HIỆN THỦ THUẬT NHỎ			
10	Ở những NB đang dùng VKA nhưng cần có thủ thuật liên quan đến nha khoa thì nên tiếp tục VKA hơn là ngừng VKA trước TT. Tuy nhiên, nguy cơ chảy máu liên quan	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	<i>đến thủ thuật nha khoa có thể sẽ khác nhau như nguy cơ chảy máu ít khi nhổ một răng nhưng tăng lên khi nhổ nhiều răng hoặc có nướu lợi yếu, do vậy có thể ngừng VKA ở những trường hợp có nguy cơ chảy máu nghiêm trọng này.</i>		
11	Ở những NB đang được điều trị bằng VKA cần phải thực hiện thủ thuật nha khoa thì nên sử dụng thuốc cầm máu đồng thời tiếp tục dùng VKA thay vì các phương án điều trị thay thế (ví dụ, ngừng dùng VKA có hoặc không có bắc cầu heparin). <i>Các phương pháp cầm máu liên quan đến thủ thuật nha khoa bao gồm súc miệng acid tranexamic trước và sau thủ thuật hai đến ba lần mỗi ngày, khâu nướu lợi hoặc ngâm bông tẩm acid tranexamic...</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp
12	Ở những NB đang dùng liệu pháp VKA cần phải thủ thuật da liễu nhỏ thì nên tiếp tục dùng VKA thay vì ngừng dùng VKA. <i>Nguy cơ chảy máu liên quan đến thủ thuật da liễu có thể sẽ khác nhau. Nguy cơ chảy máu thấp khi sinh thiết hoặc cắt bỏ khối ung thư da có kích thước nhỏ (1 - 2cm) hoặc nguy cơ chảy máu tăng lên khi cắt bỏ khối ung thư da có kích thước lớn hơn (> 3cm), đặc biệt ở NB cần ghép da. Do đó, việc ngừng VKA có thể cân nhắc trên NB có nguy cơ chảy máu cao này.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
13	Ở những NB đang dùng liệu pháp VKA cần phải thủ thuật nhãn khoa nhỏ thì nên tiếp tục dùng VKA thay vì ngừng dùng VKA. <i>Tuy nhiên, việc ngừng VKA có thể ưu tiên trên NB có nguy cơ chảy máu cao như: NB có</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	<i>phẫu thuật võng mạc phức tạp hoặc NB có gây tê quanh nhãn cầu.</i>		
14	Ở những NB đang được điều trị bằng VKA cần cấy máy tạo nhịp tim hoặc ICD, chúng tôi khuyến cáo tiếp tục dùng VKA thay vì ngừng VKA và bắc cầu heparin. <i>Tuy nhiên phải đảm bảo người bệnh có INR < 3 tại thời điểm thủ thuật.</i>	Mạnh	Trung bình
15	Ở những NB đang được điều trị bằng VKA cần ngừng VKA để nội soi đại tràng và có dự kiến cắt polyp thì không nên bắc cầu heparin trong thời gian ngừng VKA.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
BẮC CẦU BẰNG UFH			
16	Ở những NB đang dùng UFH tĩnh mạch ở liều điều trị để bắc cầu cho PT/TT theo chương trình thì nên ngừng UFH ít nhất 4 giờ trước khi PT hơn là ngừng UFH < 4 giờ trước khi PT/TT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
17	Ở những NB đang dùng UFH tĩnh mạch ở liều điều trị để bắc cầu cho PT/TT theo chương trình thì nên tiếp tục dùng UFH ≥ 24 giờ sau khi PT thay vì tiếp tục dùng UFH trong vòng 24 giờ sau khi PT/TT. <i>Khi tái sử dụng UFH sau phẫu thuật thì nên tránh dùng liều bolus mà nên truyền chậm UFH vì liên quan đến ngưỡng mục tiêu aPTT thấp hơn so với bắt đầu dùng liều UFH đầy đủ.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
BẮC CẦU BẰNG LMWH			
18	Ở những NB đang được bắc cầu LMWH	Khuyến cáo có	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	cho PT/TT theo chương trình thì nên dùng liều bắt đầu LMWH cuối cùng là 24 giờ trước PT hơn là từ 10 đến 12 giờ trước khi PT/TT.	điều kiện	
19	Ở những NB đang được bắt đầu LMWH cho PT/TT theo chương trình thì nên sử dụng LMWH đầu tiên ít nhất 24 giờ sau PT/TT hơn là dùng sớm trong 24 giờ. <i>Cụ thể, ở những NB có nguy cơ chảy máu thấp nên đợi ít nhất 24 giờ sau PT/TT để bắt đầu dùng LMWH và ở những NB có nguy cơ chảy máu cao nên đợi ít nhất 48 - 72 giờ sau PT để bắt đầu dùng LMWH.</i> <i>Tuy nhiên, ở NB trì hoãn việc dùng LMWH bắt đầu trong 48 - 72 giờ nhưng có nguy cơ VTE cao thì có thể cân nhắc dùng liều thấp LMWH trong 2 - 3 ngày trước khi dùng liều bắt đầu LMWH đầy đủ.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
20	Ở những NB đang được bắt đầu LMWH cho PT/TT theo chương trình, nên dùng một nửa tổng liều LMWH hàng ngày vào ngày trước PT/TT thay vì dùng toàn bộ liều LMWH vào ngày trước PT/TT. <i>Hướng dẫn này được áp dụng nhiều hơn cho những NB có nguy cơ chảy máu cao như NB gây tê tủy sống hoặc gây tê ngoài màng cứng.</i> <i>Nửa tổng liều LMWH hàng ngày có thể được thực hiện như sau: Dùng 1 lần/ngày với chế độ liều LMWH 2 lần/ngày vào buổi sáng trước ngày PT hoặc dùng khoảng nửa liều của chế độ liều LMWH 1 lần/ngày vào buổi sáng trước ngày PT.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
21	Ở những NB đang được bắt đầu LMWH	Khuyến cáo có	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	cho PT/TT theo chương trình thì không nên đo nồng độ kháng yếu tố Xa thường quy để quản lý LMWH quanh PT/TT. <i>Tuy nhiên, ở những NB có nguy cơ chảy máu cao hoặc NB cần PT cấp cứu có thể cân nhắc xét nghiệm nồng độ kháng yếu tố Xa.</i>	điều kiện	
QUẢN LÝ DOAC VÀ BẮC CẦU HEPARIN			
22	Ở những NB đang dùng apixaban, edoxapan hoặc rivaroxaban cần phải PT/TT theo chương trình thì nên ngừng apixaban, endoxapan, rivaroxaban 1 ngày đến 2 ngày trước khi PT/TT thay vì tiếp tục dùng apixaban. <i>Thời điểm ngừng các thuốc này phụ thuộc vào nguy cơ chảy máu của NB. Ngừng trước 1 ngày đối với NB có nguy cơ chảy máu thấp đến trung bình và ngừng trước 2 ngày đối với NB có nguy cơ chảy máu cao.</i> <i>Hướng dẫn này áp dụng cho cả những NB đang dùng apixaban, edoxapan, rivaroxaban để điều trị rung nhĩ hay VTE.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
23	Ở những NB đang dùng dabigatran cần phải PT/TT theo chương trình thì nên ngừng dabigatran trong 1 đến 4 ngày trước khi PT/TT thay vì tiếp tục dùng dabigatran. <i>Thời điểm ngừng dabigatran phụ thuộc vào nguy cơ chảy máu và chức năng thận của NB:</i> + <i>Ngừng trước 1 ngày đối với NB có nguy cơ chảy máu thấp đến trung bình và CrCL ≥ 50 ml/phút</i> + <i>Ngừng trước 2 ngày đối với NB có nguy</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	<i>cơ chảy máu thấp đến trung bình và CrCL < 50 ml/phút hoặc NB có nguy cơ chảy máu cao nhưng có CrCL ≥ 50 ml/phút</i> <i>+ Ngừng trước 4 ngày đối với NB có nguy cơ chảy máu cao và CrCL < 50 ml/phút</i>		
24	Ở những NB cần ngừng DOAC trước PT/TT thì không nên bắc cầu bằng heparin. <i>Việc không bắc cầu heparin liên quan đến thời gian khởi phát tác dụng nhanh và thời gian thuốc hết tác dụng của DOAC sớm.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
25	Ở những NB đã ngừng dùng DOAC trước PT/TT, thì nên tiếp tục DOAC ít nhất sau 24 giờ kể từ khi PT/TT thay vì tiếp tục dùng DOAC sớm trong vòng 24 giờ. <i>Thời điểm tái sử dụng DOAC phụ thuộc vào nguy cơ chảy máu của NB. Dùng DOAC sau 24 giờ đối với NB nguy cơ chảy máu thấp đến trung bình và sau 48 - 72 giờ đối với NB có nguy cơ chảy máu cao.</i> <i>Do DOAC có thời gian khởi phát nhanh và đạt đỉnh nhanh sau 1 - 3 giờ nên cần cẩn thận khi dùng sau PT/TT.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU QUẢN LÝ NB DỪNG DOAC			
26	Ở những NB đang ngừng DOAC do PT/TT thì không nên xét nghiệm chức năng đông máu thường quy để quản lý DOAC trong PT/TT. <i>Tuy nhiên, trong trường hợp NB cần phải PT khẩn cấp, thì việc xét nghiệm đông máu cần thiết vì nó là cơ sở định hướng nhu cầu đảo ngược DOAC bằng cách sử dụng các chế phẩm máu hoặc các tác nhân đảo ngược.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

NB ĐANG SỬ DỤNG KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

Tổng quan: dược lý thuốc chống kết tập tiểu cầu là nền tảng trong cung cấp thông tin về thời điểm ngừng và tái sử dụng thuốc quanh PT.

- **Ngừng thuốc:**

+ Với thuốc ức chế **không hồi phục** kết tập tiểu cầu gồm: aspirin (ASA), thuốc ức chế P2Y12 (clopidogrel, prasugrel) cần phải ngừng 7 - 10 ngày để hồi phục chức năng tiểu cầu.

+ Với thuốc ức chế **có hồi phục** kết tập tiểu cầu: thuốc ức chế P2Y12 (ticagrelor) cần phải ngừng ít nhất 2 - 3 ngày để hồi phục chức năng tiểu cầu.

- **Tái sử dụng thuốc:**

Khi tiếp tục sử dụng thuốc sau PT, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phát huy tối đa tác dụng

+ sau vài phút đối với ASA,

+ trong vòng 2h sau uống ticagrelor,

+ sau 3 ngày đối với prasugrel

+ sau 4 - 5 ngày đối với clopidogrel với liều 75 mg. Nếu sử dụng liều nạp clopidogrel thì tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu xảy ra chỉ sau 2 - 6 giờ.

Các thuốc khác ít sử dụng như: cilostazol, dipyridamole và pentoxifylline.

Thuốc NSAIDs có đặc tính chống kết tập tiểu cầu có thể đảo ngược có thời gian bán hủy thay đổi từ 2 - 6 h với (ibuprofen, ketoprofen, indomethacin), đến 7 đến 15 giờ (celecoxib, naproxen, diflunisal), đến khoảng 20h (meloxicam, nabumetone, piroxicam).

NB PHẪU THUẬT NGOÀI TIM

27a	Ở NB đang dùng ASA có chỉ định PT ngoài tim thì nên tiếp tục dùng ASA thay vì ngừng ASA. <i>Tuy nhiên, ở những NB có nguy cơ chảy máu cao như PT nội sọ hoặc PT cột sống có thể cân nhắc ngừng ASA ít nhất 7 ngày trước PT.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Trung bình
27b	Ở NB đang dùng ASA có chỉ định PT ngoài tim mà bắt buộc phải ngừng ASA thì nên tạm ngừng ≤ 7 ngày thay vì ngừng 7 - 10 ngày trước PT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp

**NEW
UPDATE****CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI**

28	Ở NB đang dùng clopidogrel có chỉ định PT ngoài tim thì nên ngừng 5 ngày thay vì ngừng 7 - 10 ngày trước PT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
29	Ở NB đang dùng ticagrelor có chỉ định PT ngoài tim thì nên tạm ngừng 3 - 5 ngày thay vì ngừng 7 - 10 ngày trước PT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
30	Ở NB đang dùng prasugrel có chỉ định PT ngoài tim thì nên tạm ngừng 7 ngày thay vì ngừng 7 - 10 ngày trước PT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
31	Ở NB đang ngừng thuốc chống kết tập tiểu cầu trước PT/TT thì nên tái sử dụng lại thuốc kháng kết tập tiểu cầu sớm trong vòng 24 h thay vì sau 24 h kể từ khi PT/TT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
NB PT BẮC CẦU NÓI CHỦ VÀNH (CABG)			
32	Ở NB trải qua PT CABG, khuyến cáo: + Nếu NB đang dùng ASA thì nên tiếp tục dùng ASA thay vì ngắt quãng; + Nếu NB đang dùng thuốc ức chế P2Y12 thì nên ngừng dùng thuốc ức chế P2Y12 thay vì tiếp tục trong thời gian quanh PT, cụ thể: • 3 - 5 ngày cho ticagrelor • 5 ngày cho clopidogrel • 7 ngày cho prasugrel	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp
33	Ở NB đang dùng ASA hoặc thuốc ức chế P2Y12 đang trải qua PT CABG thì nên tái sử dụng ASA hoặc thuốc ức chế P2Y12 sớm trong vòng 24 h sau PT so với ≥ 24 h sau PT. <i>Việc tiếp tục liệu pháp chống kết tập tiểu cầu có thể bị trì hoãn thêm nếu sau PT CABG có $PLT < 50$ G/L đặc biệt trên NB có sử dụng máy</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	<i>tuần hoàn nhân tạo.</i>		
34	Ở NB đang được điều trị bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu đang trải qua PT/TT theo chương trình thì không nên sử dụng thường quy xét nghiệm chức năng tiểu cầu trước khi PT để quản lý thuốc chống tiểu cầu quanh PT/TT. <i>Tuy nhiên, xét nghiệm tiểu cầu có thể thực hiện để theo dõi PT CABG và mới bắt đầu dùng P2Y12.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
NGƯỜI BỆNH CÓ ĐẶT STENT MẠCH VÀNH			
35	Ở NB có đặt stent mạch vành đang dùng ASA và thuốc ức chế P2Y12 trong vòng 6 đến 12 tuần qua và có dự kiến PT/TT theo chương trình thì nên tiếp tục dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép hoặc ngừng một trong hai thuốc trong vòng 7 đến 10 ngày sau PT. <i>Tùy thuộc vào nguy cơ chảy máu PT hoặc nguy cơ huyết khối stent để lựa chọn một trong hai phương án trên. Ngoài ra, thời điểm đặt stent (6 tuần hay 12 tuần), loại stent, vị trí đặt stent, số lượng stent, chiều dài stent cũng góp phần ảnh hưởng đến quyết định lâm sàng.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
36	Ở NB đang dùng ASA và thuốc ức chế P2Y12 đã đặt stent động mạch vành trong vòng 3 đến 12 tháng qua và có dự kiến PT/TT theo chương trình thì nên ngừng thuốc ức chế P2Y12 trước khi PT/TT thay vì tiếp tục dùng thuốc ức chế P2Y12. <i>Thời điểm đặt stent (6 tháng hay 12 tháng), loại stent, vị trí đặt stent, số lượng stent,</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp

**NEW
UPDATE****CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI**

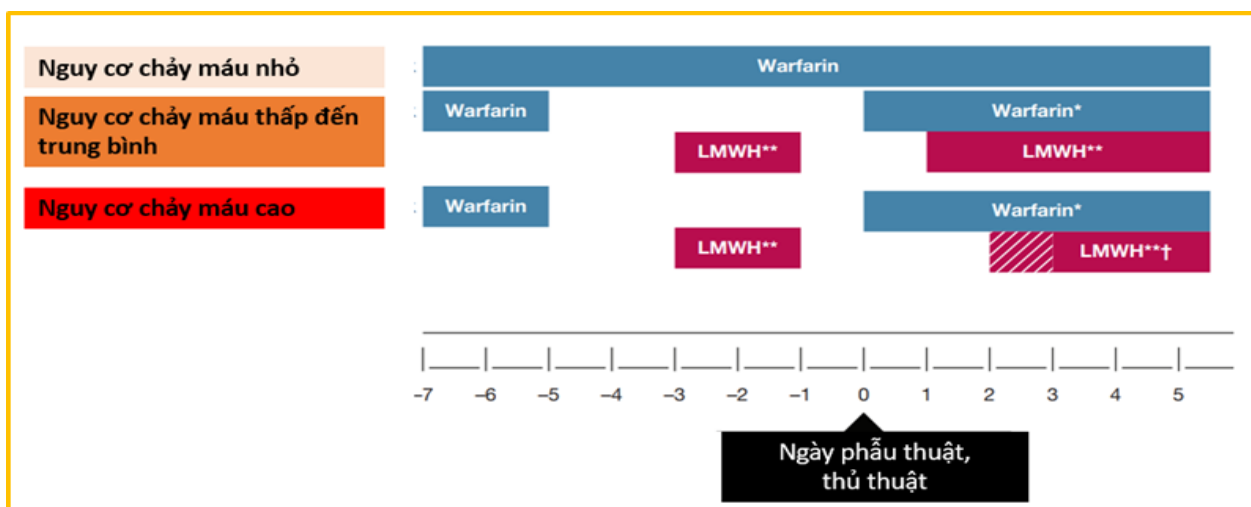
	<i>chiều dài stent là các yếu tố góp phần ảnh hưởng đến quyết định lâm sàng.</i>		
37	Ở NB có stent động mạch vành cần ngừng thuốc chống kết tập tiểu cầu để PT/TT thì không nên dùng liệu pháp bắc cầu thường quy bằng glycoprotein IIb/IIIa, cangrelor hoặc LMWH thay vì liệu pháp bắc cầu thường quy. <i>Tuy nhiên, chiến lược bắc cầu có thể cân nhắc ở có nguy cơ cao như: NB mới đặt stent vành ở vị trí quan trọng trong vòng 3 tháng gần đây.</i>	Khuyến cáo có điều kiện	Thấp
38	Ở NB có stent động mạch vành cần tiếp tục liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép thì nên trì hoãn PT/TT thay vì không trì hoãn PT/TT.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp
NB CÓ THỦ THUẬT NHA KHOA, DA LIỄU HOẶC NHÃN KHOA NHỎ			
39	Ở NB đang dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu (ASA hoặc chất ức chế P2Y12) cần trải qua một thủ thuật nha khoa, da liễu hoặc nhãn khoa thì nên tiếp tục dùng thuốc chống tiểu cầu (ASA hoặc chất ức chế P2Y12) thay vì ngừng thuốc trước thủ thuật. Với NB đang dùng liệu pháp kép thì nên tiếp tục dùng aspirin và ngừng P2Y12.	Khuyến cáo có điều kiện	Rất thấp

4. Phần tổng hợp

Dựa trên những khuyến cáo từ bằng chứng trên, Hình 1 tổng hợp tóm tắt chung về việc quản lý thuốc chống đông quanh PT trên từng nhóm đối tượng và Hình 2 trình bày riêng quản lý thuốc DOAC trước và sau PT. Tùy thuộc vào phân tầng nguy cơ chảy máu sẽ có cách quản lý thuốc khác nhau.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI



Hình 1: Quản lý sử dụng thuốc VKA và LMWH quanh PT

Ghi chú: Chú ý đến *, + gắn sau các thuốc

*: Warfarin có thể tái sử dụng vào buổi tối của ngày phẫu thuật (D0) ở hầu hết các NB hoặc sau ngày phẫu thuật (D1) với liều duy trì thường quy của NB.

**: Với NB có nguy cơ huyết khối cao, nên bắt cầu chống đông bằng LMWH liều đầy đủ 1 mg/kg hai lần mỗi ngày hoặc liều 1,5 mg/kg mỗi ngày hoặc dalteparin liều 100 UI/kg hai lần mỗi ngày hoặc liều 200 UI/kg mỗi ngày và vào buổi sáng ngày D-1 trước phẫu thuật được sử dụng liều cuối cùng bằng nửa tổng liều hàng ngày.

+: Liều thấp LMWH (enoxaparin 40 mg hàng ngày hoặc dalteparin 5000 UI hàng ngày) có thể được dự phòng VTE trong 24 - 72 giờ sau phẫu thuật và sau đó dùng liều đầy đủ sau 2 - 3 ngày sau PT.

DOAC	Nguy cơ chảy máu	Ngừng DOAC trước PT						Ngày phẫu thuật, thủ thuật (D0)	Tái sử dụng sau PT			
		Day -6	Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High											
	Low/Mod											
Dabigatran (CrCl ≥ 50 ml/min)	High											
	Low/Mod											
Dabigatran (CrCl < 50 ml/min)	High											
	Low/Mod											
Edoxaban	High											
	Low/Mod											
Rivaroxaban	High											
	Low/Mod											

Ngừng DOAC

Hình 2: Quản lý thuốc DOAC quanh PT

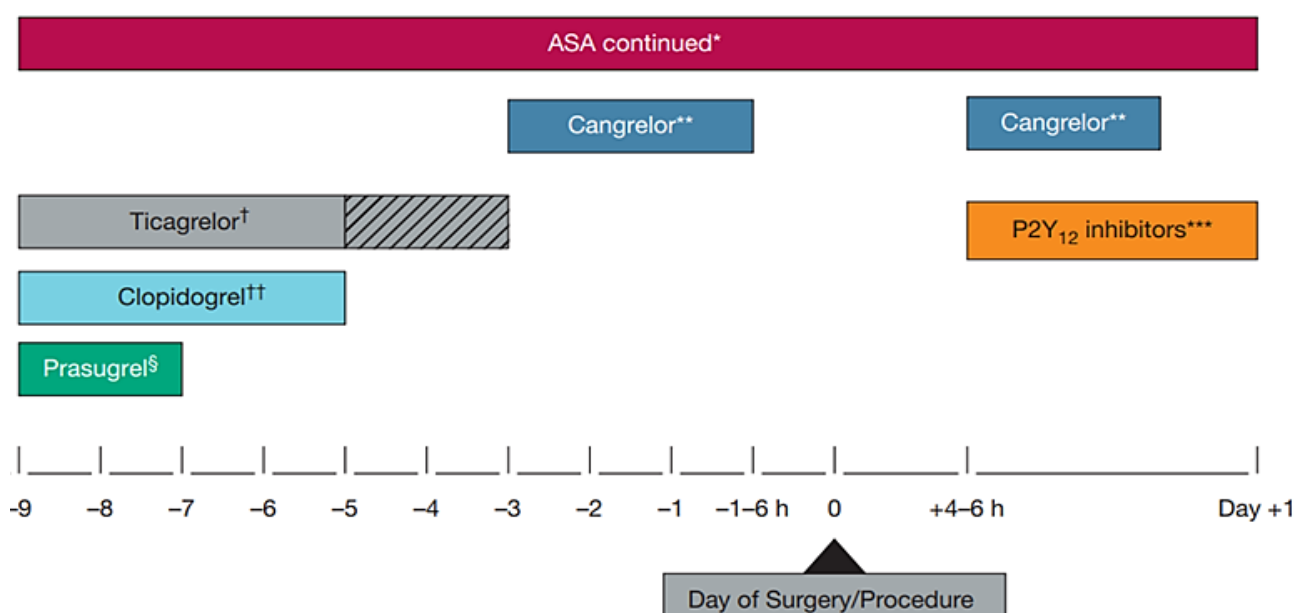


NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Ghi chú: DOAC có thể tái sử dụng trong 24 giờ đối với NB có nguy cơ chảy máu thấp đến trung bình, và từ 48 - 72 giờ đối với NB có nguy cơ chảy máu cao. Ở những NB được chọn có nguy cơ cao mắc VTE, thuốc chống đông liều thấp (như: enoxaparin, 40 mg mỗi ngày hoặc dalteparin, 5.000 IU mỗi ngày) có thể được dùng trong 48 - 72 giờ đầu sau thủ thuật.

Hình 3 dưới đây liên quan đến việc dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu (ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) quanh PT.



Hình 3: Quản lý thuốc chống kết tập tiểu cầu quanh PT

Ghi chú:

*: Việc tiếp tục sử dụng ASA cần được đánh giá dựa trên nguy cơ chảy máu của PT/TT.

**: Cangrelor không được khuyến khích sử dụng thường quy trong lâm sàng. Nếu sử dụng thì bắt đầu dùng trong vòng 72 giờ kể từ khi ngừng thuốc ức chế P2Y12 với liều 0,75 mg/kg/phút, tái sử dụng trong vòng 6 giờ sau PT/TT, kéo dài ít nhất trong 48 giờ và tối đa trong 7 ngày.

***: Thuốc ức chế P2Y12 có thể tái sử dụng trong vòng 24 giờ sau PT/TT ở liều duy trì.

+, ++, \$: Nên ngừng trước PT 3-5 ngày đối với ticagrelor, 5 ngày đối với clopidogrel và 7 - 10 ngày đối với prasugrel.



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUY NHẹ VÀ CƠN THIẾU MÁU NÃO THOÁNG QUA

*Nguồn: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đột quy não
(Ban hành kèm theo Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 05 tháng 11 năm 2024 của Bộ
trưởng Bộ Y tế)*

1. Định nghĩa

1.1. Đột quy nhẹ

Đột quy nhẹ là tình trạng đột quy nhồi máu não mà có điểm NIHSS (thang điểm Đột quy của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ) ≤ 5 điểm.

1.2. Con thiếu máu não thoáng qua

Cơn thiếu máu não thoáng qua (CTMNTQ) được định nghĩa là sự khởi phát đột ngột triệu chứng thần kinh khu trú do thiếu máu não ở một khu vực hoặc võng mạc, và các triệu chứng này kéo dài không quá 24 giờ và không có sự hiện diện tổn thương nhồi máu não cấp trên hình ảnh cộng hưởng từ.

2. Nguyên nhân

- Xơ vữa động mạch lớn;
- Huyết khối tim;
- Tắc mạch nhỏ;
- Căn nguyên khác;
- Căn nguyên chưa xác định.

3. Chẩn đoán

3.1. Lâm sàng

Một số dấu hiệu thần kinh khu trú điển hình có thể gặp và dễ bị bỏ qua như: méo miệng nhẹ, chóng mặt, thất điều, nói khó, rung giật nhãn cầu, rối loạn cảm giác một bên hoặc liệt nhẹ khu trú nửa người, liệt một tay hoặc chân, các triệu chứng có thể tiến triển nặng dần lên hoặc tiến triển nặng lên thành từng bậc.

Triệu chứng thần kinh khu trú gây khuyết tật được định nghĩa là khiếm khuyết thần kinh, nếu không cải thiện, sẽ ngăn cản người bệnh thực hiện các hoạt động cơ bản của cuộc sống hàng ngày (ví dụ: tắm/mặc quần áo, đi lại, vệ sinh và ăn uống) hoặc quay trở lại làm việc như thường ngày.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Cắt lớp vi tính sọ não không tiêm thuốc cản quang: một số dấu hiệu sớm của nhồi máu não:

- + Mất phân biệt chất xám chất trắng;
- + Giảm tỷ trọng nhân xám;
- + Giảm tỷ trọng vùng vỏ não, mất phân biệt rãnh cuộn não;
- Cộng hưởng từ não-mạch não:

+ Xác định vị trí và hình thái tổn thương nhu mô (tăng tín hiệu trên xung DWI và FLAIR), chảy máu chuyển dạng (giảm tín hiệu trên T2*);

- + Đánh giá mạch nội sọ qua xung TOF: vị trí hẹp/tắc/lóc tách.

3.2.2. Chẩn đoán chức năng

- Siêu âm tim qua thành ngực và qua thực quản giúp xác định: hẹp hai lá, bệnh lý van tim khác, suy tim, huyết khối buồng tim, còn lỗ bầu dục...

- Điện tim và Holter điện tim xác định rung nhĩ;

- Siêu âm Doppler xuyên sọ xác định tình trạng hẹp mạch nội sọ và phát hiện luồng thông phải – trái bằng test bóng khí;

- Siêu âm Doppler mạch cảnh, động mạch đốt sống xác định tình trạng vữa xơ, hẹp động mạch cảnh ngoài sọ.

3.2.3. Các xét nghiệm máu

- Đánh giá công thức máu, CRP, PT, APTT, điện giải đồ, creatinine, glucose, HbA1c, lipid máu (Cholesterol toàn phần; LDL – Cholesterol; HDL – Cholesterol; ApoA; ApoB và Triglyceride máu), tốc độ máu lắng...

- Các xét nghiệm bệnh tự miễn như lupus, viêm mạch tự miễn, các yếu tố liên quan đến quá trình tăng đông như protein S, protein C, AT III...

3.3. Chẩn đoán xác định

- Cơ thiếu máu não thoáng qua:

+ Có triệu chứng tổn thương thần kinh khu trú, triệu chứng kéo dài < 24 giờ và không có hình ảnh tổn thương trên xung DWI của cộng hưởng từ não.

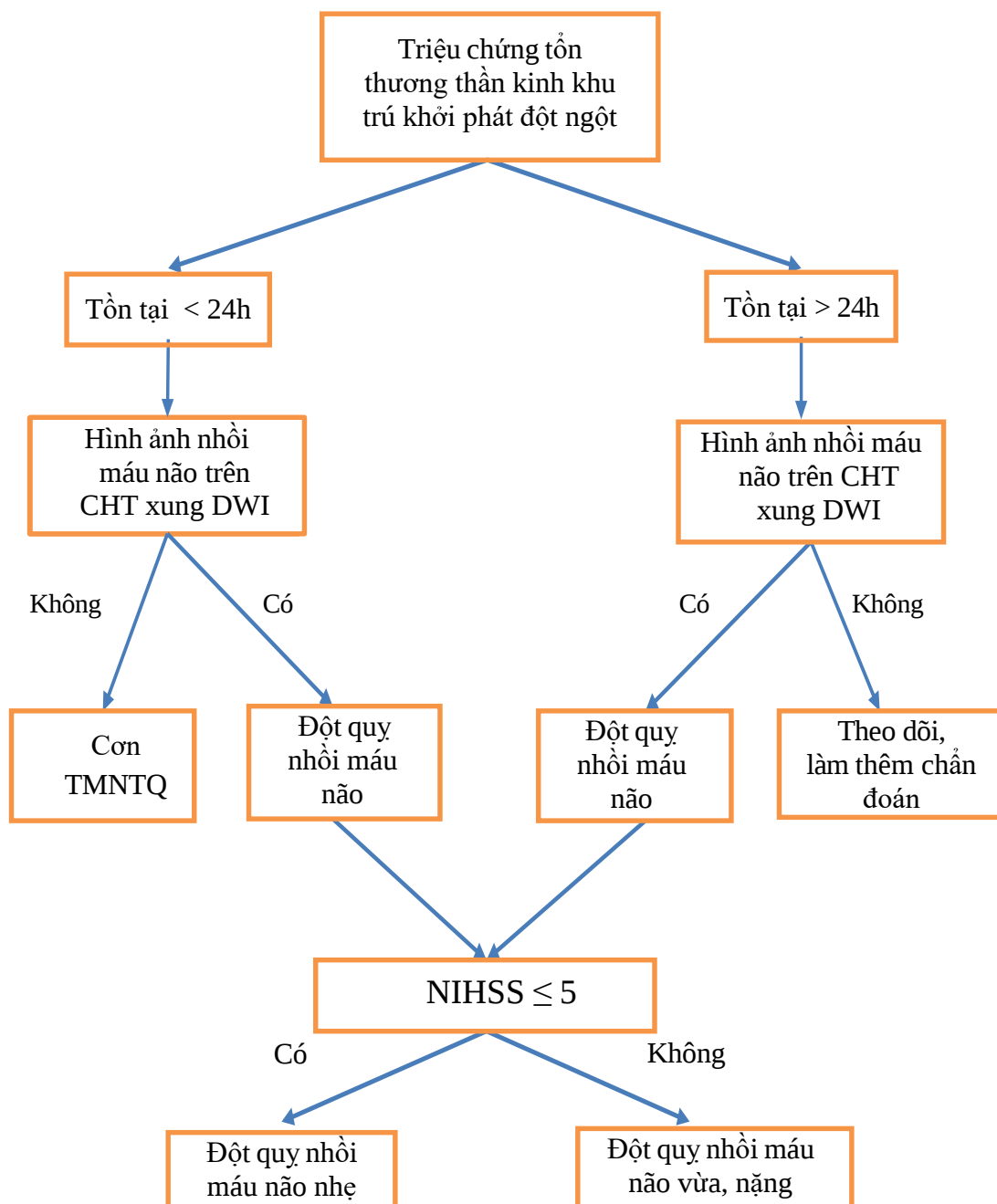
- Đột quỵ nhẹ: Có triệu chứng tổn thương thần kinh khu trú, có hình ảnh tổn thương trên xung DWI của cộng hưởng từ não và điểm NIHSS ≤ 5 điểm.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh có triệu chứng tương tự như đau nửa đầu, ngất, động kinh, cơn mất trí nhớ thoáng qua, cơn hạ glucose máu...



Sơ đồ 1. Sơ đồ chẩn đoán cơn thiếu máu não thoáng qua và Đột quy nhồi máu não nhẹ theo hội Đột quy Hoa Kỳ



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

4. Điều trị

- Nguyên tắc chung:
 - + Điều trị dự phòng tái phát sớm nhất có thể.
 - + Điều trị căn nguyên và kiểm soát các yếu tố nguy cơ.
- Mục tiêu điều trị:

CTMNTQ và đột quy nhẹ có nguy cơ tái phát sớm rất cao. Do vậy, mục tiêu điều trị CTMNTQ và đột quy nhẹ là làm giảm nguy cơ tái phát và tiến triển của bệnh.

4.1. Điều trị cụ thể

4.1.1. Chống kết tập tiểu cầu

* Chỉ định: CTMNTQ hay đột quy nhẹ do xơ vữa mạch lớn, tắc mạch nhỏ hay chưa xác định rõ căn nguyên.

- CTMNTQ nguy cơ thấp ($ABCD2 < 4$):

+ Aspirin liều 81-325 mg/ngày, sau đó duy trì liều 81-100 mg/ngày. Nếu tăng miễn cảm với Aspirin hoặc viêm loét dạ dày thì chuyển sang:

- + Clopidogrel 75 mg/ngày hoặc
- + Aspirin 25 mg kết hợp với Dipyridamole 200 mg x 2 lần/ngày.
- + Cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày

- Đối với CTMNTQ nguy cơ cao ($ABCD2 \geq 4$) và đột quy nhẹ ($NIHSS \leq 3$), điều trị ngay lập tức, tối ưu trong 24 giờ đầu, có thể tối đa 7 ngày đầu:

- + Aspirin: liều 81-325 mg, sau đó duy trì liều 81-100 mg/ngày; kết hợp
- + Clopidogrel: liều nạp 300-600 mg, sau đó duy trì 75 mg/ngày trong 21-90 ngày.

Sau đó duy trì chống kết tập tiểu cầu đơn.

- Đối với CTMNTQ nguy cơ cao ($ABCD2 \geq 5$) và đột quy nhẹ ($NIHSS \leq 5$), điều trị sớm, tối ưu trong 24 giờ đầu, có thể mở rộng đến tối đa 7 ngày đầu:

- + Aspirin liều 81-325 mg, sau đó duy trì liều 81-100 mg/ngày; kết hợp
- + Ticagrelor: liều nạp 180 mg, sau 12 giờ 90 mg. Sau duy trì 90 mg x 2 lần/ngày trong 30 ngày.

* **Lưu ý:** có nguy cơ chảy máu cao.

4.1.2. Chống đông

- Nhồi máu não hoặc CTMNTQ do rung nhĩ không có bệnh lý van tim: lựa chọn thuốc chống đông trực tiếp đường uống như dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ưu tiên hơn kháng vitamin K.



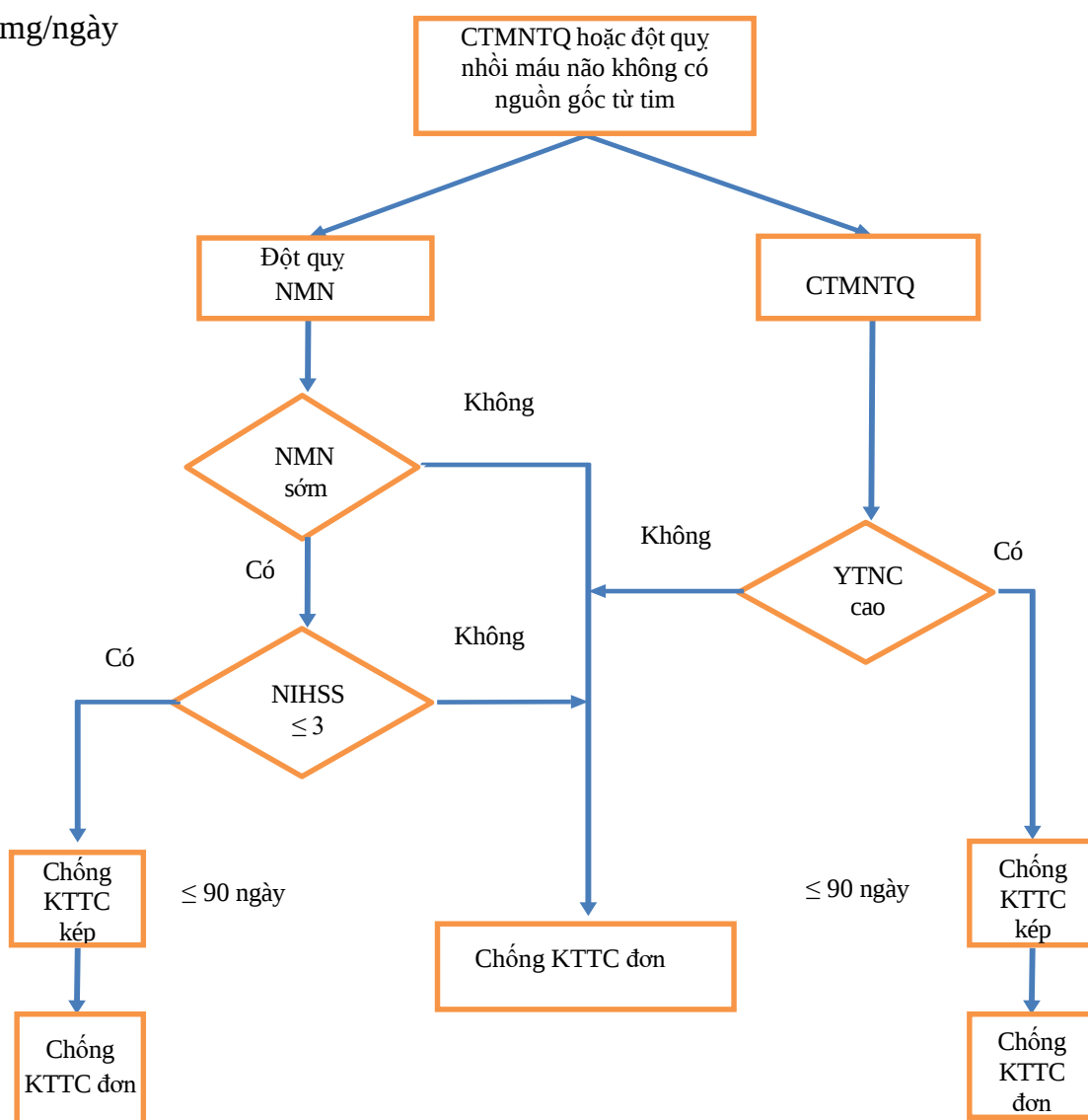
NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Nhồi máu não hoặc CTMNTQ do căn nguyên tim: van hai lá cơ học hoặc hẹp van hai lá mức độ trung bình đến nặng sử dụng thuốc kháng vitamin K với mục tiêu INR từ 2,5 đến 3,5.

- Nhồi máu não hoặc CTMNTQ do căn nguyên tim: người bệnh đã phẫu thuật thay van hai lá hoặc van động mạch chủ sinh học:

+ Thuốc kháng vitamin K: mục tiêu INR 2-3 trong 3-6 tháng sau phẫu thuật đối với người bệnh có nguy cơ chảy máu thấp. Sau phẫu thuật 3-6 tháng, duy trì Aspirin 75-100 mg/ngày

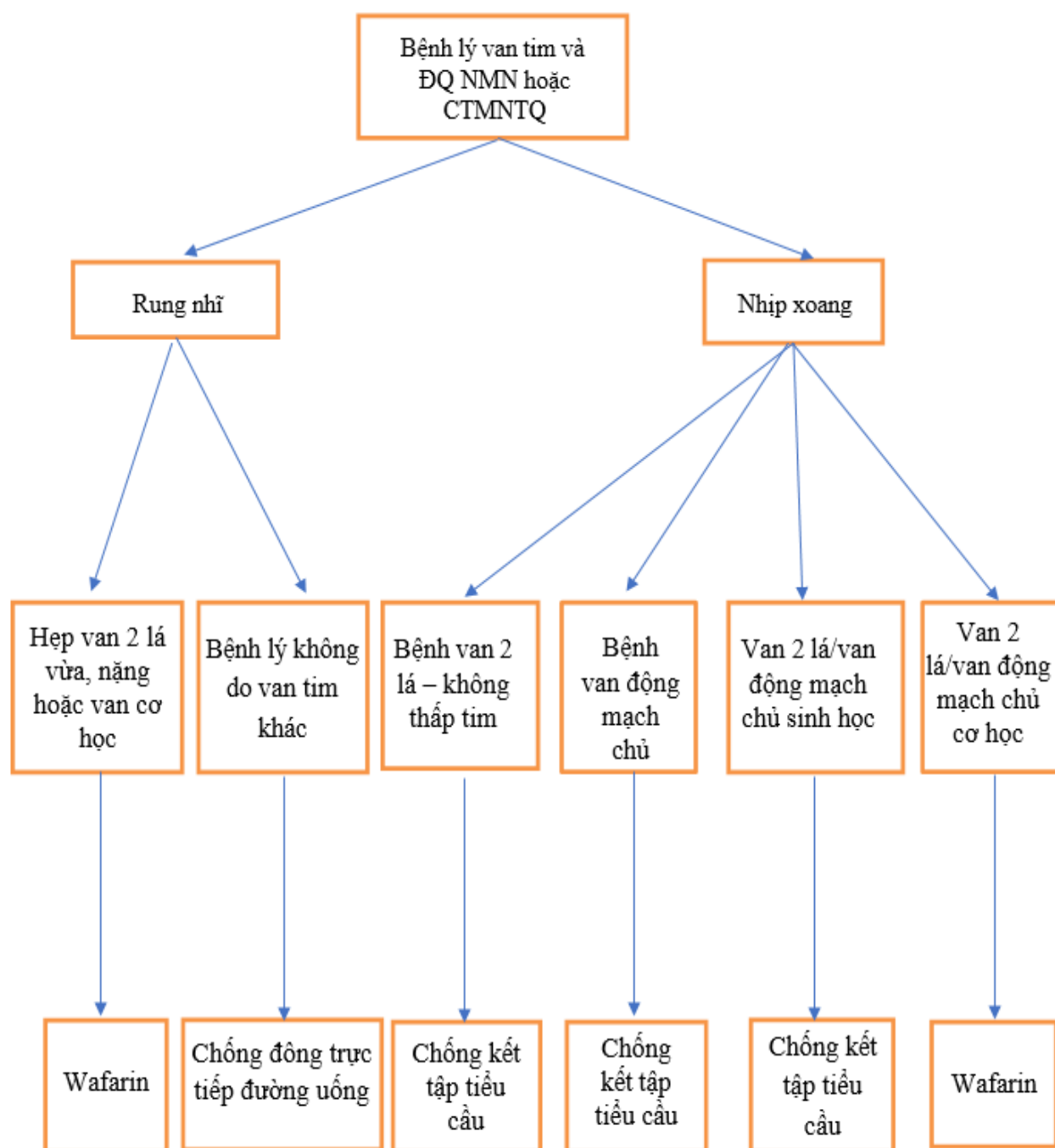


Sơ đồ 2. Sơ đồ điều trị bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu ở người bệnh có cơn thiếu máu não thoáng qua và Đột quy nhồi máu não (theo Hội Đột quy Hoa Kỳ)



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI



Sơ đồ 3. Sơ đồ khuyến cáo điều trị thuốc chống đông ở người bệnh có cơn thiếu máu não thoáng qua và Đột quỵ nhồi máu não (theo Hội Đột quỵ Hoa Kỳ)



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

4.1.3. Điều trị căn nguyên và kiểm soát các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được

- Tăng huyết áp:
 - + Mục tiêu: huyết áp < 130/80 mmHg.
 - + Lựa chọn thuốc huyết áp: ưu tiên chọn phối hợp 2-3 thuốc ức chế thụ thể AT1/ức chế men chuyển và lợi tiểu thiazide hoặc lợi tiểu giống thiazide.
 - Rối loạn lipid máu:
 - + Mục tiêu LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L).
 - + Theo dõi sau 4-12 tuần, điều chỉnh liều mỗi 3-12 tháng.
 - + Triglyceride cao phải tìm căn nguyên, thực hiện chế độ giảm glucid và rượu, sử dụng thêm Omega-3.
 - Đái tháo đường: mục tiêu HbA1C < 7%. Lựa chọn kết hợp các nhóm thuốc đái tháo đường phù hợp với nguy cơ bệnh lý tim mạch của người bệnh.
 - Béo phì: giảm cân và duy trì cân nặng mục tiêu BMI < 23.
 - Ngưng thở khi ngủ: đeo máy CPAP hỗ trợ.
 - Hẹp xơ vữa mạch cảnh ngoại sọ: Hẹp 50-99% có triệu chứng cần nhắc chỉ định đặt stent hoặc phẫu thuật bóc nội mạc kết hợp điều trị nội khoa tích cực. Cần tham vấn thêm chuyên gia.
 - Hẹp mạch nội sọ do bóc tách nội mạc: sử dụng aspirin hoặc kháng vitamin K ít nhất 3 tháng. Cần tham vấn thêm chuyên gia.
 - Moyamoya: cần nhắc phẫu thuật bắc cầu nối hoặc sử dụng kháng kết tập tiểu cầu. Cần tham vấn thêm chuyên gia.
 - Rung nhĩ:
 - + Nếu có bệnh van tim: dùng kháng vitamin K với mục tiêu INR 2,5-3,5.
 - + Nếu không có bệnh van tim: dùng kháng vitamin K hoặc kháng đông đường uống thế hệ mới: apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban.
 - Bệnh van tim: hẹp hở nặng van 2 lá hoặc có van cơ học: Xem xét chỉ định phẫu thuật van và dùng kháng vitamin K mục tiêu INR 2,5-3,5.
 - Huyết khối nhĩ trái: dùng kháng vitamin K ít nhất 3 tháng.
 - Còn lỗ bầu dục: cần nhắc can thiệp đóng lỗ thông. Cần tham vấn thêm chuyên gia.
- ### 4.1.4. Thay đổi lối sống
- Tuân thủ điều trị, tái khám định kỳ, theo dõi, phát hiện sớm và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ.
 - Tập luyện thể dục thể thao thường xuyên.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Tránh căng thẳng và sử dụng các chất kích thích như rượu, bia, thuốc lá (kể cả thuốc lá điện tử).

5. Quản lý bệnh (tái khám)

- Tái khám để ghi nhận những cơn tương tự tại nhà, phát hiện những tác dụng phụ, biến chứng của thuốc để xử trí, điều chỉnh liều thuốc hoặc thay thế thuốc.

6. Tiến triển và biến chứng

- CTMNTQ và đột quy nhẹ có nguy cơ tái phát rất cao do đó cần điều trị dự phòng càng sớm càng tốt.

- CTMNTQ: thang điểm ABCD2 giúp phân tầng nguy cơ tái phát đột quy: nguy cơ thấp (0-3 điểm), nguy cơ cao (4-5 điểm) và nguy cơ rất cao (6-7 điểm)

Bảng 1. Thang điểm ABCD2 theo Johnston

ABCD	Đặc điểm	Câu hỏi	Điểm
A	Tuổi	< 60 tuổi	0
		≥ 60 tuổi	1
B	Huyết áp	Huyết áp TT >140 mmHg Và/hoặc HA TTr ≥ 90 mmHg	1
C	Lâm sàng	Liệt nửa người	2
		Nói ngọng, không liệt	1
		Không ngọng, không liệt	0
D1	Thời gian	≥ 60 phút	2
		10 - 59 phút	1
		< 10 phút	0
D2	Đái tháo đường	Có	1
ABCD2		Tổng điểm	

7. Phòng bệnh

- Kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ là các bệnh đồng mắc: tăng huyết áp, đái tháo đường.

- Chế độ ăn lành mạnh. Tăng cường vận động.

- Duy trì cân nặng lý tưởng.



ANSM: TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC SỬ DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON HỢP LÝ

(Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/5628/ANSM>)

Từ năm 2014 đến năm 2023, sau khi áp dụng các biện pháp quản lý sử dụng kháng sinh, mức tiêu thụ fluoroquinolon tại Pháp đã giảm đáng kể. Tuy nhiên, tình trạng dùng thuốc bất hợp lý vẫn tái diễn, tiềm ẩn nguy cơ gặp các phản ứng có hại của thuốc trên người bệnh. Các hoạt chất thuộc nhóm fluoroquinolon bao gồm: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, moxifloxacin, lomefloxacin. EPI-PHARE (nhóm nghiên cứu dịch tễ dược học ANSM-CNAM tại Pháp) hợp tác với Inserm đã thực hiện một nghiên cứu về việc sử dụng fluoroquinolon trên lâm sàng dựa trên Hệ thống Dữ liệu Y tế Quốc gia (SNDS) giai đoạn 2014 - 2023. Kết quả cho thấy, sau nhiều năm áp dụng các biện pháp quản lý sử dụng kháng sinh, mức tiêu thụ fluoroquinolon tại Pháp đã giảm 50% từ năm 2014 đến năm 2023. Sự giảm tiêu thụ kháng sinh được ghi nhận ở mọi nhóm tuổi. Năm 2023, có 2,2 triệu đơn thuốc fluoroquinolon được kê cho 1,7 triệu người bệnh tại khu vực thành thị. Dù đã thấp hơn mức trung bình của châu Âu, tuy nhiên, mức sử dụng fluoroquinolon tại Pháp vẫn cao hơn so với một số quốc gia châu Âu khác.

Trong khuôn khổ giám sát sử dụng fluoroquinolon, ANSM đã yêu cầu các Trung tâm Cảnh giác Dược khu vực (CRPV) tại Paris và Marseille thực hiện các đánh giá dựa trên dữ liệu giai đoạn tháng 1/2017 đến tháng 8/2023. Kết quả cho thấy các phản ứng có hại do fluoroquinolon là rất hiếm gặp nhưng thường gây ảnh hưởng nghiêm trọng, kéo dài và có thể không hồi phục đến cơ, khớp và hệ thần kinh (bệnh thần kinh ngoại biên). Tuy nhiên, không có tín hiệu cảnh giác dược mới nào được phát hiện. Báo cáo ghi nhận một số phản ứng có hại nghiêm trọng gây tàn tật vĩnh viễn liên quan đến việc sử dụng thuốc ngoài chỉ định được cấp phép lưu hành trên thị trường (AMM) hoặc các khuyến cáo chuyên môn. Về vấn đề này, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Pháp (SPILF) sẽ cập nhật Hướng dẫn sử dụng fluoroquinolon trong thời gian tới.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Trước những kết quả này, ANSM tiếp tục nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng fluoroquinolon hợp lý để giảm nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại và hạn chế tình trạng kháng kháng sinh, do fluoroquinolon có liên quan nhiều đến tình trạng kháng thuốc. Để nâng cao nhận thức, ANSM đã triển khai nhiều biện pháp, bao gồm:

- Cảnh báo về tác dụng không mong muốn của fluoroquinolon và cách xử trí trên website.

- Bổ sung cảnh báo trên bao bì và kèm QR code về tài liệu hướng dẫn chi tiết của tất cả các chế phẩm chứa fluoroquinolon đang được cấp phép lưu hành trên thị trường (AMM).

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Chỉ kê đơn nhóm kháng sinh này khi có chỉ định, đồng thời thông báo cho người bệnh về lợi ích, các nguy cơ tiềm ẩn, cũng như hướng dẫn cách xử trí khi gặp phản ứng có hại của thuốc. Không sử dụng fluoroquinolon trong những trường hợp có thể lựa chọn các nhóm kháng sinh thay thế khác.

- Fluoroquinolon không nên được chỉ định trong:

- + Điều trị các nhiễm khuẩn không nghiêm trọng hoặc có thể tự khỏi.

- + Dự phòng tiêu chảy du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới tái phát.

- + Điều trị các nhiễm khuẩn không do vi khuẩn, như viêm tuyến tiền liệt mạn tính không do vi khuẩn.

- + Điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình (viêm bàng quang không biến chứng, đợt cấp viêm phế quản mạn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính COPD, viêm xoang cấp tính do vi khuẩn và viêm tai giữa cấp tính), trừ trường hợp các kháng sinh thường được khuyến cáo không còn phù hợp.

- + Người bệnh có tiền sử gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng khi sử dụng kháng sinh quinolon/fluoroquinolon.

Lưu ý: Tránh sử dụng đồng thời corticosteroid với các kháng sinh fluoroquinolon do làm tăng đáng kể nguy cơ gặp phản ứng có hại trên gân.



ANSM: CẬP NHẬT VỀ NGUY CƠ GẶP TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN NGHIÊM TRỌNG VÀ LẠM DỤNG THUỐC CHỦ VẬN GLP-1

(<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2573/ANSM>)

Các thuốc chủ vận GLP-1 kiểm soát đường huyết bằng cách liên kết với các thụ thể của hormon GLP-1 (peptid giống glucagon-1), một loại hormon có tác dụng điều chỉnh lượng glucose trong máu và sự thèm ăn. Thuốc được chỉ định để điều trị đái tháo đường type 2 không được kiểm soát đầy đủ hoặc kiểm soát cân nặng đối với người bệnh béo phì mắc đái tháo đường type 2. Những loại thuốc này đôi khi bị sử dụng sai mục đích, dùng để giảm cân vì mục đích thẩm mỹ thay vì mục đích điều trị.

Kết quả khảo sát tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của thuốc chủ vận GLP-1 trên toàn nước Pháp trong giai đoạn 2019-2023 đã chỉ ra một số vấn đề đáng lo ngại. Một số vấn đề đã được đánh giá hoặc đang trong quá trình đánh giá ở cấp độ toàn châu Âu.

Hiện tại, ANSM mới chỉ ghi nhận một số ít trường hợp gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng thuốc chủ vận GLP-1, trong bối cảnh nguồn cung hạn chế. Tuy nhiên, một khi nguồn cung được đảm bảo, nhiều người bệnh có thể tiếp cận được các thuốc này hơn, từ đó có thể xuất hiện sự gia tăng rõ rệt các trường hợp gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi sử dụng thuốc chủ vận GLP-1.

Dựa trên Hệ thống dữ liệu y tế Quốc gia (SNDS), Epi-Phare đã có kế hoạch đánh giá các biến cố trên tiêu hóa hiếm gặp nhưng nghiêm trọng khi sử dụng thuốc chủ vận GLP-1, bao gồm viêm tụy, tắc ruột và liệt dạ dày. Epi-Phare sẽ ước tính tỷ suất nguy cơ khi thực hiện gây mê cho người bệnh được điều trị bằng thuốc chủ vận GLP-1, đặc biệt đối với nguy cơ viêm phổi do hít (do thức ăn đi vào đường hô hấp). Đồng thời, nhóm này cũng sẽ nghiên cứu về khả năng gia tăng nguy cơ có ý định tự tử ở những người bệnh trên do mối quan hệ này giữa biến cố này với việc sử dụng thuốc chủ vận GLP-1 hiện vẫn chưa được chứng minh. Cuối cùng, các nghiên cứu sẽ tập trung vào việc theo dõi các tác dụng không mong muốn lâu dài, hiện chưa được biết đến hoặc rất hiếm, ví dụ nguy cơ ung thư tuyến giáp hoặc ung thư đường tiêu hóa.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng này là chủ đề của các nghiên cứu trong bối cảnh việc sử dụng các thuốc chủ vận GLP-1 ngày càng gia tăng, cả sử dụng theo chỉ định cũng như sai mục đích. Theo ước tính mới nhất từ Quỹ Bảo hiểm Y tế Quốc gia, trong số những người bệnh sử dụng Ozempic (semaglutid), 1,5% trong số đó được coi là sử dụng sai mục đích. Con số này có thể thấp hơn thực tế vì được thống kê trong Hệ thống dữ liệu y tế Quốc gia và chỉ tính đến thuốc được phân phối tại các hiệu thuốc và được hoàn trả.

Lưu ý rằng không nên sử dụng thuốc chủ vận GLP-1 để giảm cân vì mục đích thẩm mỹ, nghĩa là để giảm cân ở người không béo phì hoặc người thừa cân không có vấn đề về sức khỏe liên quan đến cân nặng. Đối với những trường hợp này, các bác sĩ cần đưa ra lời khuyên về việc điều chỉnh lối sống và chế độ ăn hợp lý trước tiên.



CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN KDIGO 2024: SỬ DỤNG THUỐC TRÊN NGƯỜI BỆNH CÓ BỆNH THẬN MẠN

Nguồn: <https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/305>

Hội đồng Cải thiện kết cục toàn cầu Bệnh thận (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) đã công bố phiên bản cập nhật Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong đánh giá và quản lý bệnh thận mạn (BTM) thay thế cho phiên bản trước đó năm 2012. KDIGO 2024 nhấn mạnh quản lý sử dụng thuốc đóng vai trò quan trọng trong điều trị cho người bệnh có BTM. Người bệnh có thể hưởng lợi ích từ thuốc điều trị, tuy nhiên một số thuốc cũng có thể gây độc tính, có phạm vi điều trị hẹp hoặc không có bằng chứng rõ ràng về lợi ích để chỉ định sử dụng ở người bệnh có BTM.

1. Lựa chọn thuốc và giám sát an toàn thuốc

Cân nhắc giữa lợi ích - nguy cơ khi kê đơn các thuốc có nguy cơ độc tính trên thận ở người bệnh có BTM

Người bệnh có BTM có thể nhạy cảm hơn với độc tính trên thận của thuốc. Thực tế, mỗi năm khoảng 18 - 20% người bệnh có BTM giai đoạn 3 - 5 được kê đơn ít nhất một thuốc có nguy cơ gây độc trên thận. Trong đó, ba nhóm thuốc phổ biến nhất bao gồm: thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), thuốc kháng virus và các dẫn chất bisphosphonat. Trong trường hợp lợi ích vượt trội nguy cơ, các thuốc gây độc tính trên thận có thể vẫn được chỉ định ở người bệnh có BTM. Tuy nhiên, nếu có thể, nhân viên y tế nên ưu tiên lựa chọn các thuốc khác thay thế không gây độc trên thận.

Các nhóm thuốc thường sử dụng đã ghi nhận gây độc tính trên thận và các thuốc có khả năng thay thế không gây độc trên thận được liệt kê trong Bảng 1.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Bảng 1: Các nhóm thuốc sử dụng phổ biến gây độc tính trên thận và lựa chọn thuốc thay thế

Thuốc gây độc trên thận	Các thuốc thay thế không gây độc thận có thể lựa chọn
Thuốc giảm đau, chống viêm	
<i>NSAIDs</i> : gây giảm mức lọc cầu thận (GFR), viêm thận kẽ do dị ứng (AIN) và hội chứng thận hư.	Paracetamol
Kháng sinh	
<i>Aminoglycosid</i> : tích lũy trong các tế bào ống lượn gần và làm gián đoạn quá trình chuyển hóa phospholipid, dẫn đến quá trình chết tế bào theo chương trình và hoại tử ống thận cấp (ATN).	Cephalosporin và carbapenem
<i>Vancomycin</i> : cơ chế gây độc thận chưa rõ ràng, nhưng có khả năng liên quan đến ATN và AIN.	Linezolid và daptomycin
<i>Sulfamethoxazol/trimethoprim</i> : gây ATN, AIN, hình thành tinh thể trong ống lượn xa và ức chế cơ chế hồi phục quá trình bài tiết creatinin ở ống thận.	Clindamycin + primaquin, pentamidin và atovaquon
Thuốc tác động trên tiêu hóa	
<i>Thuốc ức chế bơm proton</i> : có thể dẫn đến tổn thương thận cấp (AKI) và bệnh thận mạn (CKD) do viêm mô kẽ ống thận và AIN.	Thuốc kháng thụ thể H2
Thuốc tác động trên tim mạch	
<i>Warfarin</i> : xuất huyết cầu thận, stress oxy hóa gây tổn thương ống thận và ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình calci hóa mạch máu thận thông qua ức chế matrix Gla protein (MGP) - một protein phụ thuộc vitamin K.	Thuốc chống đông đường uống không đối kháng vitamin K.
Thuốc khác	
<i>Lithium</i> : đái tháo nhạt do thận cũng như CKD do viêm mô kẽ ống thận mạn tính.	Aripiprazol, lamotrigin, quetiapin, valproat

Giám sát mức lọc cầu thận, điện giải đồ, nồng độ thuốc trên người bệnh BTM

Người bệnh có BTM đang được điều trị bằng các thuốc có khoảng điều trị hẹp, có tác dụng không mong muốn tiềm tàng trên thận hoặc gây độc tính trên thận, kể cả người bệnh

điều trị ngoại trú hay nội trú, đều cần được giám sát GFR, điện giải đồ và nồng độ thuốc trong máu (nếu điều kiện cho phép). Cụ thể, các thuốc ức chế enzym chuyển (ACEi) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (ARB) cần theo dõi nồng độ kali và creatinin huyết thanh trong tuần đầu tiên điều trị. Ngoài ra, các kháng sinh như gentamicin và vancomycin có khoảng điều trị hẹp và nguy cơ gây AKI thường liên quan đến ngưỡng nồng độ đáy cao. Do đó, cần giám sát GFR và nồng độ thuốc trong máu trong thời gian điều trị kéo dài. Một số thuốc khác, như lithium hoặc methotrexat, cần theo dõi định kỳ creatinin huyết thanh, ít nhất mỗi năm một lần, để đánh giá nguy cơ gây độc trên thận của các thuốc này.

Cần nhắc và hạn chế sử dụng các thuốc không kê đơn, thực phẩm bổ sung hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu có thể gây hại cho người bệnh có BTM.

Các thuốc không kê đơn (OTC), thuốc có nguồn gốc thảo dược hoặc thực phẩm bổ sung có thể là nguyên nhân gây ra hoặc làm tiến triển nhanh chóng tình trạng bệnh thận của người bệnh. Một trong những thuốc OTC được sử dụng phổ biến nhất là NSAIDs, thuốc ức chế bơm proton (PPI). Việc lạm dụng các thuốc OTC này thường liên quan đến nguy cơ độc tính trên thận. Cụ thể, NSAIDs có thể gây viêm thận kẽ, các bệnh thận do thuốc giảm đau. PPI cũng liên quan đến các biến cố bất lợi trên thận như AKI, CKD do viêm mô kẽ ống thận và viêm thận kẽ cấp tính.

Thuốc có nguồn gốc dược liệu và thực phẩm bổ sung thường được sử dụng mà không cần sự giám sát của nhân viên y tế. Tuy nhiên, hiện chưa có đánh giá đầy đủ về việc sử dụng các chế phẩm này ở người bệnh có BTM. Tần suất CKD hay những độc tính trên thận của các chế phẩm này tùy thuộc từng nhóm đối tượng, từng khu vực địa lý khác nhau. Ví dụ, độc tính trên thận liên quan đến acid aristolochic hoặc các hợp chất alcaloid thường có trong các sản phẩm có nguồn gốc dược liệu từ Trung Quốc. Ngoài ra, các thực phẩm bổ sung creatin được dùng trong tập thể hình cũng có liên quan nguy cơ viêm thận kẽ do dị ứng hoặc bổ sung quá liều vitamin C (acid ascorbic) gây lắng đọng tinh thể canxi oxalat tại ống thận. Do đó, nhân viên y tế cần khai thác thông tin các thuốc có nguồn gốc và thực phẩm bổ sung người bệnh đang sử dụng để có biện pháp giảm thiểu nguy cơ gây tổn thương thận.

2. Hiệu chỉnh liều dựa trên mức lọc cầu thận

Các thuốc được thải trừ qua thận cần hiệu chỉnh liều dựa trên GFR

Một số thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa còn hoạt tính của thuốc được thải trừ qua thận. Việc không đánh giá đầy đủ ảnh hưởng của GFR đến chế độ liều của thuốc có thể dẫn đến thất bại điều trị hoặc gây ra biến cố bất lợi cho người bệnh. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều dựa trên các giai đoạn khác nhau của BTM được đề cập trong các sách chuyên khảo, cơ sở dữ liệu trực tuyến, hoặc hướng dẫn điều trị của các cơ sở điều trị. Trong phần lớn bối cảnh



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

lâm sàng, công thức ước tính mức lọc cầu thận dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) phù hợp để hiệu chỉnh liều thuốc.

Trong một số trường hợp đặc biệt, có thể cân nhắc sử dụng phương pháp ước tính GFR thông qua cả creatinin và cystatin C, hoặc GFR thực tế đo được

Một số trường hợp cần giá trị GFR với độ chính xác cao hơn để đưa ra quyết định liên quan đến thuốc (ví dụ: chế độ liều đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp), đánh giá độc tính của thuốc, hoặc trong các trường hợp lâm sàng trong đó mức lọc cầu thận ước tính dựa trên creatinin huyết thanh không thực sự đáng tin cậy, cần xem xét sử dụng các phương pháp ước tính GFR dựa trên cả creatinin và cystatin C hoặc GFR thực tế đo được.

Ở những người bệnh quá nhẹ cân hoặc thừa cân, cân nhắc sử dụng công thức ước tính GFR không hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp và cần đạt nồng độ tối thiểu có hiệu quả

Để đánh giá BTM, giá trị GFR được ước tính theo kích thước cơ thể trung bình. Vì vậy, các công thức ước tính GFR đã được xây dựng, với đơn vị ml/phút/1,73 m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Tuy nhiên, độ thanh thải thuốc lại liên quan chặt chẽ hơn với GFR không hiệu chỉnh (ml/phút) so với GFR đã hiệu chỉnh (ml/phút/1,73 m²), ảnh hưởng đến quyết định không sử dụng thuốc hoặc quá liều/thiếu liều ở người bệnh quá nhẹ cân hoặc thừa cân. GFR không hiệu chỉnh có thể được tính bằng cách nhân kết quả GFR đã hiệu chỉnh với BSA của người bệnh đó và chia cho 1,73 m², hoặc sử dụng một công cụ tính toán trực tuyến phù hợp.

Cần thận trọng khi hiệu chỉnh liều thuốc ở những người bệnh có GFR và/hoặc các yếu tố ảnh hưởng đến chất đánh dấu (marker) không phải GFR hoặc thể tích phân bố không ở trạng thái ổn định

Ở những người bệnh có tình trạng lâm sàng thay đổi nhanh chóng, việc ước tính GFR là một thách thức. Nồng độ các chất đánh dấu được sử dụng để ước tính mức lọc của thận trong huyết thanh có thể thay đổi do sự thay đổi của bản thân GFR và/hoặc các yếu tố không phải GFR.

Trong những trường hợp này, đối với những người bệnh cần sử dụng thuốc có thể bị ảnh hưởng bởi hoặc có thể ảnh hưởng đến GFR, nhân viên y tế cần thường xuyên đánh giá nguy cơ, lợi ích, vai trò của thuốc trong điều trị và cân nhắc chế độ liều cao hoặc thấp hơn so với khuyến cáo.

Nếu điều kiện cho phép, nên giám sát nồng độ thuốc trong máu để hướng dẫn việc điều chỉnh liều phù hợp.



3. Sử dụng đồng thời nhiều thuốc và quản lý sử dụng thuốc

Người bệnh có BTM thường sử dụng đồng thời nhiều thuốc để điều trị các bệnh lý kèm. Đa số người bệnh có BTM không lọc máu được kê trung bình 6-12 loại thuốc khác nhau mỗi ngày. Sử dụng nhiều thuốc đồng thời làm tăng gánh nặng thuốc, nguy cơ gặp các biến cố bất lợi do sai sót trong sử dụng thuốc và tương tác thuốc - thuốc. Quản lý sử dụng thuốc đảm bảo sử dụng thuốc an toàn trong quá trình điều trị.

Thuốc cần được kê đơn phù hợp, được giám sát tính hiệu quả và độ an toàn, và ngừng sử dụng khi không cần thiết. Từ đó, KDIGO 2024 đưa ra một số khuyến cáo trong thực hành lâm sàng như sau:

Sử dụng đồng thời nhiều thuốc trên người bệnh có BTM

Định kỳ đánh giá sử dụng thuốc, đặc biệt tại các giai đoạn chuyển tiếp điều trị để đánh giá mức độ tuân thủ, các chỉ định cần tiếp tục và nguy cơ tương tác thuốc trên người bệnh có BTM. Trong trường hợp cần ngừng thuốc do các bệnh lý cấp tính, xây dựng kế hoạch cụ thể về thời điểm bắt đầu sử dụng lại thuốc cho người bệnh và nhân viên y tế và đảm bảo ghi chép đầy đủ trong bệnh án.

Cân nhắc ngừng một số loại thuốc (như metformin, ACEi, ARBs, và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri - glucose 2: SGLT2i) trong vòng 48-72 giờ trước khi phẫu thuật hoặc khi cần xử trí khẩn cấp các biến cố bất lợi của thuốc. Bảng 2 trình bày các nhóm thuốc nên cân nhắc ngừng tạm thời trước phẫu thuật và các biến cố bất lợi tiềm tàng liên quan đến việc tiếp tục sử dụng các thuốc này.

Bảng 2: Các nhóm thuốc nên cân nhắc ngừng tạm thời trước phẫu thuật và các biến cố bất lợi tiềm tàng

Thuốc	Các biến cố bất lợi tiềm tàng trong phẫu thuật
ACEi/ARB	Hạ huyết áp, AKI
Thuốc lợi tiểu	Giảm thể tích tuần hoàn, AKI
SGLT2i	Nhiễm toan ceton (khi nhịn đói hoặc ở bệnh nhân đái tháo đường)
Metformin	Nhiễm toan lactic khi xuất hiện AKI
Aminoglycosid	Hoại tử ống thận cấp tính / AKI
NSAIDs	AKI, viêm thận kẽ cấp tính



Chiến lược quản lý sử dụng thuốc

Khuyến cáo người bệnh có BTM về những lợi ích và nguy cơ của thuốc, từ đó, người bệnh có thể nhận biết và báo cáo các biến cố bất lợi kịp thời.

Tăng cường hợp tác giữa các nhân viên y tế, trong đó có dược sĩ và/hoặc sử dụng các công cụ để đảm bảo và cải thiện công tác quản lý sử dụng thuốc ở người bệnh có BTM.

4. Chẩn đoán hình ảnh

Cân nhắc lợi ích - nguy cơ của chỉ định chẩn đoán hình ảnh dựa trên tình trạng bệnh lý BTM của từng người bệnh.

Việc sử dụng thuốc cản quang chứa iod liên quan tới nguy cơ AKI, với các tần suất báo cáo khác nhau phụ thuộc vào nhóm đối tượng, loại thuốc cản quang, đường dùng, liều dùng cũng như quy ước đánh giá độc tính trên thận. Mặc dù có nguy cơ AKI liên quan sử dụng thuốc cản quang ở người bệnh có BTM giai đoạn 4 - 5, nhưng việc trì hoãn hoặc thực hiện các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không tối ưu do lo ngại về biến chứng liên quan đến thuốc cản quang ở người bệnh có giảm GFR cũng có thể gây hại cho người bệnh. Các yếu tố nguy cơ tiềm tàng gây tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang được trình bày tại Bảng 3.

Bảng 3: Các yếu tố nguy cơ tiềm tàng gây tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang

Yếu tố liên quan đến bệnh nhân	Yếu tố liên quan đến thủ thuật
Giảm GFR, cấp tính hoặc mạn tính^a	Sử dụng thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao
Đái tháo đường^b	Sử dụng lượng lớn thuốc cản quang
Giảm thể tích nội mạch	Cần thực hiện nhiều các thủ thuật có sử dụng thuốc cản quang
Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc trên thận	Can thiệp nội mạch

Chú thích:

- ^a $GFR < 45 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ kèm theo các yếu tố nguy cơ khác hoặc $GFR < 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$.
- ^b Tăng nguy cơ ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Một số khuyến cáo khác về sử dụng thuốc cản quang trên người bệnh BTM

- Thuốc cản quang đường tiêm động mạch và tĩnh mạch:

Cần đánh giá nguy cơ AKI ở người bệnh có BTM sử dụng thuốc cản quang tiêm động mạch trong can thiệp tim mạch, đặc biệt là chụp động mạch vành do nguy cơ này cao hơn so với việc dùng thuốc cản quang theo đường tĩnh mạch.

- Các thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch có thể sử dụng ở người bệnh AKI hoặc GFR < 60 ml/phút/1,73m² (CKD giai đoạn 3a - 5) dựa trên hướng dẫn đồng thuận của các Hiệp hội Điện quang.

- Thuốc đối quang từ chứa gadolinium:

Đối với người bệnh có GFR < 30 ml/phút/1,73m² (CKD giai đoạn 4-5) khuyến cáo sử dụng thuốc đối quang từ có chứa gadolinium và ưu tiên nhóm thuốc II và III theo phân loại của Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ.



CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN VI RÚT C

Nguồn: Chẩn đoán và Điều trị bệnh Viêm Gan Virut C

(Ban hành kèm Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25/9/2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh viêm gan vi rút C là bệnh truyền nhiễm do vi rút viêm gan C (Hepatitis C Virus: HCV) gây ra. HCV có cấu trúc di truyền là sợi đơn RNA, thuộc họ *Flaviviridae*. HCV có 6 kiểu gen: 1, 2, 3, 4, 5, 6. Mỗi kiểu gen lại chia thành nhiều dưới nhóm khác nhau. Ở Việt Nam, kiểu gen thường gặp nhất là 1 và 6. Các kiểu gen 2 và 3 ít gặp hơn. HCV chủ yếu lây qua đường máu, ngoài ra còn lây qua đường tình dục, mẹ truyền sang con.

Thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAA) có thể chữa khỏi hơn 95% số người bị nhiễm viêm gan C, nhưng khả năng tiếp cận chẩn đoán và điều trị còn thấp. Hiện chưa có vắc-xin hiệu quả chống lại vi rút viêm gan C.

Trên toàn cầu, Tổ chức Y tế Thế giới ước tính có khoảng 50 triệu người bị viêm gan vi rút C mạn, với khoảng 1 triệu trường hợp nhiễm mới xảy ra mỗi năm. Năm 2022, ước tính có khoảng 242.000 người tử vong vì viêm gan C, chủ yếu là do xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (ung thư gan nguyên phát).

Việt Nam là nước có gánh nặng về bệnh gan đứng thứ 4 trong khu vực Tây Thái Bình Dương. Tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan C mạn tính theo giám sát huyết thanh học năm 2018 là 1%; tỷ lệ này cao hơn nhiều ở người sống chung với HIV và tiêm chích ma túy, năm 2021, theo ước tính gánh nặng bệnh tật của Tổ chức Y tế Thế giới; Bộ Y tế Việt Nam và Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ, nước ta có hơn 900.000 người bị nhiễm HCV mạn trong đó có gần 5.000 người tử vong do bệnh gan liên quan đến HCV.

2. CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN VI RÚT C

2.1. Triệu chứng

2.1.1. Lâm sàng

- Phần lớn người nhiễm HCV không có triệu chứng lâm sàng cho đến khi có biểu hiện xơ gan hoặc ung thư gan. Đôi khi có

mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng, đau nhẹ hạ sườn phải, rối loạn tiêu hóa, đau cơ...

- Có thể có các biểu hiện ngoài gan như: đau khớp, viêm khớp, viêm da, tóc dễ gãy rụng, cryoglobulinemia (globulin bất



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

thường trong máu), đau cơ, bệnh cơ tim, viêm cầu thận tăng sinh màng...

2.1.2. Cận lâm sàng

a) Kháng thể kháng HCV (anti-HCV)

- Anti-HCV là xét nghiệm ban đầu để phát hiện tình trạng nhiễm HCV.

- Anti-HCV xuất hiện trong máu của người nhiễm HCV sau 8 - 12 tuần kể từ khi phơi nhiễm. Kháng thể anti-HCV tồn tại suốt đời. Vì vậy một người có anti-HCV dương tính có thể đang nhiễm vi rút viêm gan C hoặc đã từng nhiễm vi rút viêm gan C nhưng đã tự khỏi hoặc đã khỏi bệnh do được điều trị.

- Trong trường hợp viêm gan vi rút C cấp ở giai đoạn sớm anti-HCV có thể âm tính nhưng HCV RNA dương tính.

- Một số trường hợp nhiễm HCV ở người suy giảm miễn dịch nặng như người nhiễm HIV, người chạy thận nhân tạo, người điều trị các thuốc ức chế miễn dịch có thể có anti-HCV âm tính vì thế nên được làm xét nghiệm HCV RNA để khẳng định nhiễm HCV khi có các biểu hiện của bệnh gan (AST/ALT tăng, ...).

- Đối với người bệnh lọc máu chu kỳ có anti-HCV dương tính thì xét nghiệm HCV RNA định kỳ 6 tháng/lần nếu trước đó xét nghiệm HCV RNA âm tính.

b) Kháng nguyên của HCV (HCVcAg, HCV RNA)

- HCV RNA định tính dương tính hoặc

định lượng HCV RNA trên ngưỡng phát hiện: khẳng định nhiễm HCV.

- HCV core antigen - kháng nguyên lõi của HCV: xuất hiện trong máu của người bệnh sau 2 tuần nhiễm HCV. Trong trường hợp không làm được HCV RNA, HCVcAg (HCV core Antigen) dương tính được coi là tiêu chuẩn xác định hiện nhiễm HCV.

- Test đôi HCVcAg kết hợp anti-HCV (xét nghiệm kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể): giúp phát hiện và khẳng định nhiễm HCV sớm trong vòng 2 tuần sau phơi nhiễm. Trường hợp nghi ngờ có thể xét nghiệm khẳng định lại bằng HCV RNA.

c) Các xét nghiệm đánh giá giai đoạn bệnh

- Xơ hóa gan: tình trạng xơ hoá gan được đánh giá bằng các phương pháp không xâm lấn như chỉ điểm sinh hóa (APR1, FIB-4, FibroTest ...) hay siêu âm đàn hồi (FibroScan, ARFI...) (Phụ lục 1).

- Xét nghiệm sinh hóa gan như ALT, AST có thể bình thường hoặc tăng; số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin, INR, albumin, bilirubin bình thường hoặc bất thường phụ thuộc vào tình trạng nặng của viêm gan hoặc xơ gan.

- Trường hợp có biến chứng ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular Carcinoma: HCC): AFP, AFP-L3, PIVKA-II có thể tăng; siêu âm, chụp cắt lớp vi tính,

cộng hưởng từ vùng bụng có hình ảnh khối u gan.

2.2. Chẩn đoán xác định

2.2.1. Viêm gan vi rút C cấp

- Thời gian nhiễm HCV dưới 6 tháng: có chuyển đảo huyết thanh từ anti-HCV âm tính sang anti-HCV dương tính.

- Có tiền sử phơi nhiễm với nguồn bệnh.
- Không có biểu hiện lâm sàng hoặc có biểu hiện của viêm gan cấp: mệt, vàng mắt, vàng da...

- AST, ALT thường tăng.
- HCV RNA và/hoặc HCV core Ag: dương tính sau 2 tuần phơi nhiễm.

- Anti-HCV có thể âm tính trong vài tuần đầu, xét nghiệm này thường dương tính sau 8 - 12 tuần phơi nhiễm.

Chẩn đoán nhiễm HCV cấp khi (1) có chuyển đảo anti-HCV từ âm tính sang dương tính hoặc (2) anti-HCV âm tính nhưng kháng nguyên HCV (HCV RNA, HCVcAg) dương tính ở người bình thường.

2.2.2. Viêm gan vi rút C mạn (xem hình 1)

- Thời gian nhiễm HCV > 6 tháng tuy nhiên thường khó xác định thời điểm bị nhiễm HCV.

- Có hoặc không có biểu hiện lâm sàng.
- Anti- HCV dương tính và HCV RNA dương tính hoặc HCVcAg dương tính.

- Không có/hoặc có xơ hoá gan, xơ gan (Phụ lục 1).

Người bệnh được chẩn đoán viêm

gan vi rút C mạn khi có anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính hoặc tải lượng HCV RNA trên ngưỡng phát hiện hoặc HCVcAg dương tính (tham khảo hướng dẫn xét nghiệm vi rút viêm gan B, C ban hành kèm theo Quyết định số 1868/QĐ-BYT, ngày 24/4/2020 của Bộ Y tế).

a) Các bước thực hiện chẩn đoán nhiễm HCV: (hình 1)

- Xét nghiệm anti-HCV.
- Nếu anti-HCV âm tính ở người bình thường nghĩa là không nhiễm HCV.

- Nếu anti-HCV dương tính nghĩa là đã từng hoặc hiện đang nhiễm HCV. Người bệnh có kết quả anti-HCV dương tính cần được xét nghiệm khẳng định tình trạng nhiễm HCV bằng một trong các xét nghiệm sau:

+ Xét nghiệm tải lượng HCV RNA.
+ Xét nghiệm định tính HCV RNA.
+ Xét nghiệm phát hiện kháng nguyên lõi HCVcAg.

b) Chẩn đoán nhiễm HCV khi:

+ Kết quả tải lượng HCV RNA trên giới hạn phát hiện, hoặc

+ Xét nghiệm định tính HCV RNA có kết quả dương tính, hoặc

+ Có kết quả xét nghiệm HCVcAa dương tính.

Đối với người lọc máu hoặc suy giảm miễn dịch nặng, chẩn đoán xác định nhiễm HCV bằng xét nghiệm HCV RNA dương



tính hoặc HCVcAg dương tính (anti-HCV có thể âm tính).

3. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C

3.1. Điều trị viêm gan vi rút C cấp:

Khoảng 25% người bệnh viêm gan cấp có thể tự khỏi trong vòng 6 tháng.

- Điều trị hỗ trợ: nghỉ ngơi và điều trị triệu chứng.

- Điều trị đặc hiệu:

- + Điều trị sofosbuvir/velpatasvir hoặc glecaprevir/pibrentasvir trong thời gian 8 tuần nếu cần thiết.

- + Xét nghiệm tải lượng HCV RNA ở tuần thứ 12 sau khi hoàn thành điều trị (SVR12) hoặc xét nghiệm trong khoảng thời gian tuần thứ 12 đến tuần thứ 24 nếu không làm được SVR 12 để đánh giá khả năng khỏi bệnh.

3.2. Điều trị viêm gan vi rút C mạn (xem hình 1)

3.2.1. Mục tiêu điều trị

- Loại trừ HCV ra khỏi cơ thể người bệnh (đạt được đáp ứng vi rút bền vững): tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 12 sau khi hoàn thành điều trị (SVR12) hoặc từ tuần 12 đến tuần 24 nếu không làm được SVR12.

- Phòng ngừa các biến chứng về gan và các bệnh ngoài gan liên quan đến HCV bao gồm viêm gan tiến triển, xơ hóa gan, xơ

gan, HCC, biểu hiện ngoài gan nặng và tử vong.

- Dự phòng lây nhiễm HCV trong cộng đồng.

3.2.2. Nguyên tắc điều trị

- Người bệnh được chẩn đoán viêm gan vi rút C cần điều trị sớm, đặc biệt trong các trường hợp sau: người bệnh có xơ hóa gan $\geq$ F2, người bệnh viêm gan vi rút C có biểu hiện ngoài gan, người bệnh đồng nhiễm HIV/HCV, người bệnh đồng nhiễm HBV/HCV, người bệnh nghiện chích ma túy, phụ nữ độ tuổi sinh đẻ mong muốn có thai...

- Lựa chọn phác đồ có các thuốc DAA, ưu tiên các phác đồ có hiệu quả với tất cả các kiểu gen để người bệnh được điều trị sớm và điều trị trong ngày.

- Dựa vào tình trạng xơ gan, các chống chỉ định, tương tác thuốc và bệnh đi kèm để lựa chọn các phác đồ (Bảng 1 cho người bệnh không xơ gan hoặc xơ gan còn bù; Bảng 2 cho người bệnh xơ gan mất bù).

- Các phác đồ sử dụng thuốc DAA thế hệ mới, chưa đề cập trong hướng dẫn này, có thể được xem xét, bổ sung dựa theo các hướng dẫn chuyên môn của Tổ chức Y tế thế giới và các Hiệp hội Gan mật Châu Á Thái Bình Dương, Châu Âu, Châu Mỹ và theo các quy định liên quan đến phê duyệt và cấp phép sử dụng thuốc tại Việt Nam.

- Các trường hợp xơ gan mất bù cần được điều trị tại các cơ sở chuyên khoa tuyến tỉnh hoặc trung ương.

3.2.3. Phác đồ điều trị

Bảng 1. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C cho người bệnh ≥ 3 tuổi không có xơ gan, xơ gan còn bù và điều trị lần đầu

Nhóm tuổi	Thuốc điều trị cho tất cả kiểu gen			Thuốc điều trị kiểu gen 1, 4, 5,6
	SOF/DAC ¹	SOF/VEL	G/P ²	SOF/LED
≥ 18 tuổi	12 tuần	12 tuần	8 tuần	12 tuần
12 - 17 tuổi	12 tuần	12 tuần	8 tuần	12 tuần
6 - 11 tuổi	12 tuần	12 tuần	8 tuần	12 tuần
3 - 5 tuổi	12 tuần	12 tuần	8 tuần	12 tuần

* Lưu ý:

- Liều lượng của các thuốc DAA (xem Bảng 3).

- Điều chỉnh liều RBV theo cân nặng, mức độ thiếu máu và mức độ suy thận.

- ¹Thời gian điều trị áp dụng cho người không có xơ gan. Trường hợp người bệnh đã từng điều trị trước đây hoặc có xơ gan còn bù cần điều trị trong 24 tuần. Có thể cân nhắc ở nơi có tỷ lệ genotype 3 $> 10\%$;

- ²Thuốc hiện chưa có tại Việt Nam.

Bảng 2. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C cho người bệnh ≥ 3 tuổi có xơ gan mất bù (Child Pugh B hoặc C) và điều trị lần đầu

Nhóm tuổi	Thuốc điều trị cho tất cả kiểu gen		Thuốc điều trị kiểu gen 1, 4, 5, 6
	SOF/DAC	SOF/VEL	SOF/LED
≥ 18 tuổi	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)
12 - 17 tuổi	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)
6 - 11 tuổi	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)
3 - 5 tuổi	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

* Lưu ý:

- Liều lượng của các thuốc DAA (xem Bảng 3).
- Điều chỉnh liều RBV theo cân nặng, mức độ thiếu máu và mức độ suy thận.

3.2.4. Liều tượng thuốc điều trị viêm gan C

Bảng 3. Liều lượng thuốc điều trị viêm gan C

Thuốc điều trị cho tất cả kiểu gen			Thuốc điều trị kiểu gen 1, 4, 5, 6
SOF/DAC	SOF/VEL	G/P	SOF/LED
> 25 kg 400/60 mg x 1 lần/ngày	> 30 kg 400/100 mg x 1 lần/ngày	> 45 kg 300/120 mg x 1 lần/ngày	> 35 kg 400/90 mg x 1 lần/ngày
14 - 25 kg 200/30mg x 1 lần/ngày	17 - 30 kg 200/50 mg x 1 lần/ngày	30 - 45 kg 250/100 mg x 1 lần/ngày	17 - 35 kg 200/45 mg x 1 lần/ngày
		20 - < 30 kg 200/80 mg x 1 lần/ngày	
	< 17kg 150/37.5 mg x 1 lần/ngày	< 20 kg 150/60 mg x 1 lần/ngày	< 17 kg 150/33.75 mg x 1 lần/ngày

3.2.5. Chỉ định và chống chỉ định điều trị viêm gan vi rút C

a) Chỉ định

Người bệnh được chẩn đoán viêm gan vi rút C (theo mục 2.2)

b) Chống chỉ định

* **Đối với phác đồ có các thuốc kháng vi rút trực tiếp (Direct Acting Antivirals: DAA)**

- Trẻ < 3 tuổi.
- Phụ nữ có thai.
- Không sử dụng các DAA cùng với thuốc có tương tác gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị hoặc gây các biến cố không mong muốn, tăng tác dụng phụ của thuốc.

* **Đối với phác đồ có ribavirin (RBV)**

- Quá mẫn cảm với RBV.
- Thiếu máu nặng (hemoglobin < 8.5 g/dL).
- Bệnh về huyết sắc tố (bệnh hồng cầu hình liềm hoặc Thalassemia).



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Phụ nữ có thai hoặc không muốn dùng các biện pháp tránh thai, phụ nữ đang cho con bú, nam giới có bạn tình đang/hoặc mong muốn mang thai.

3.2.6. Chuẩn bị điều trị

a) **Đánh giá mức độ nặng của bệnh gan**

- Đánh giá tình trạng xơ hoá gan dựa vào các phương pháp không xâm lấn như APRI, FIB-4, FibroScan...Chẩn đoán xơ gan (F4) khi $APRI \geq 1$ hoặc $FibroScan \geq 12.5$ kPa. (Phụ lục 1). Sinh thiết gan khi cần thiết.

- Đánh giá xơ gan còn bù, mất bù dựa vào phân loại Child-Pugh: Child-Pugh A là xơ gan còn bù. Child-Pugh B, C là xơ gan mất bù.

b) **Đánh giá bệnh lý đi kèm**

Người bệnh viêm gan vi rút C cần được đánh giá các bệnh lý đi kèm như:

- Đánh giá tình trạng đồng nhiễm vi rút viêm gan B, HIV.
- Đánh giá chức năng thận và mức lọc cầu thận.
- Đánh giá các bệnh rối loạn chuyển hóa: đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hội chứng chuyển hoá ...
- Đánh giá tình trạng nghiện rượu.

c) **Đánh giá tương tác thuốc**

Đánh giá khả năng tương tác thuốc với các thuốc đang sử dụng như thuốc kháng HIV (antiretrovirals: ARV), thuốc chống lao, thuốc chống co giật, thuốc điều trị rối loạn nhịp tim, thuốc ức chế bơm proton... (xem Phụ lục 5).

d) **Các xét nghiệm**

- Các xét nghiệm khi bắt đầu điều trị và theo dõi điều trị viêm gan vi rút C (xem Phụ lục 2).

- Xét nghiệm kiểu gen HCV khi sử dụng các phác đồ không điều trị được tất cả các kiểu gen và/hoặc đối với người bệnh đã từng thất bại điều trị viêm gan vi rút C. Những cơ sở làm được xét nghiệm kiểu gen HCV thì có thể thực hiện trước khi điều trị.

- Đối với phụ nữ trong tuổi sinh đẻ hoặc nghi ngờ có thai cần xét nghiệm thử thai.
- Các xét nghiệm khác theo chỉ định lâm sàng.

e) **Cung cấp thông tin và tư vấn trước điều trị**

- Phác đồ điều trị, hiệu quả của điều trị, tác dụng phụ, khả năng tái nhiễm HCV.
- Nguy cơ HCC đặc biệt đối với người bệnh có độ xơ hoá gan $\geq F3$.
- Khả năng tương tác thuốc DAA với các thuốc khác và yêu cầu người bệnh phải



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

thông báo cho thầy thuốc các loại thuốc khác được kê đơn trước và trong khi điều trị viêm gan vi rút C bao gồm cả thực phẩm chức năng.

- Tuân thủ điều trị.

- Sự cần thiết của việc xét nghiệm tải lượng HCV lần 2 để khẳng định khỏi bệnh.

- Tránh đồ uống có cồn (rượu, bia...).

- Tư vấn dự phòng tái nhiễm và dự phòng lây nhiễm HCV.

- Tư vấn sử dụng biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị thuốc DAA đối với cả người bệnh và bạn tình. Trong trường hợp sử dụng ribavirin tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai cho đến 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị.

3.2.7. Điều trị viêm gan vi rút C ở một số trường hợp đặc biệt

a) Điều trị viêm gan vi rút C cho trẻ em không xơ gan và xơ gan (Bảng 1, Bảng 2, Bảng 3)

- * **Trẻ dưới 3 tuổi:** trì hoãn điều trị cho đến khi trẻ đủ 3 tuổi.

b) Người bệnh viêm gan vi rút C đồng nhiễm HIV

- Người bệnh đồng nhiễm HCV/HIV được điều trị ARV ngay khi phát hiện nhiễm HIV và điều trị HCV khi dung nạp điều trị ARV.

- Chỉ định điều trị viêm gan vi rút C cho người nhiễm HIV giống như người không nhiễm HIV.

- Lựa chọn phác đồ điều trị ARV và phác đồ điều trị viêm gan vi rút C tối ưu để tránh tương tác thuốc (xem Phụ lục 5), nếu cần thiết phải điều chỉnh liều DAA.

b1) Trường hợp người bệnh điều trị HIV bằng phác đồ tenofovir/lamivudin/dolutegravir.

(TDF/3TC/DTG hoặc TLD): điều trị như người viêm gan vi rút C không nhiễm HIV.

- * **Lưu ý:** Không chỉ định phác đồ SOF/VEL hoặc SOF/LDV khi mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m².

b2) Trường hợp người bệnh điều trị HIV bằng phác đồ khác TLD:

- Chuyển sang phác đồ TLD nếu có thể trước khi điều trị HCV.

- Người bệnh điều trị phác đồ có efavirenz (EFV), nevirapine (NVP): ưu tiên sử dụng phác đồ SOF/DAC: điều chỉnh liều DAC lên 90 mg.

- Người nhiễm HIV điều trị phác đồ có loperavir/ritonavir (LPV/r)

- + Ưu tiên sử dụng phác đồ: SOF/VEL; SOF/DAC.

- + Phác đồ thay thế: SOF/LDV.

- + Không sử dụng phác đồ G/P, ELB/GRZ và SOF/VEL/VOX.



Tương tác thuốc giữa LDV và TDF có thể tăng độc tính với thận. Người bệnh cần được theo dõi chức năng thận nếu sử dụng đồng thời 2 thuốc này. Không chỉ định phác đồ có LDV khi mức lọc cầu thận $< 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$.

** Lưu ý không phối hợp các phác đồ sau để điều trị đồng nhiễm HCV/HIV*

- SOF/VEL không sử dụng đồng thời với EFV, NVP.
- SOF/VEL/VOX không sử dụng đồng thời với EFV, NVP, ATV/r, LPV/r.
- RBV không sử dụng đồng thời với AZT.
- ELB/GRZ không sử dụng đồng thời với EFV, NVP hoặc bất kỳ PI.
- G/P không sử dụng đồng thời với EFV, NVP, LPV, ATV hoặc phác đồ ARV có ritonavir.

c) Người bệnh đồng nhiễm HCV/HBV

- Người bệnh đồng nhiễm HCV/HBV điều trị bằng các phác đồ kháng HCV như người nhiễm HCV đơn thuần.

- Người đồng nhiễm HCV/HBV đủ tiêu chuẩn điều trị HBV thì điều trị đồng thời HBV và HCV (chú ý tương tác thuốc, đặc biệt giữa TDF và SOF, xem Phụ lục 5).

- Người đồng nhiễm HCV/HBV mà chưa đủ tiêu chuẩn điều trị HBV thì điều trị dự phòng HBV bằng thuốc kháng HBV (NA: nucleot(s)ide analogues) khi bắt đầu điều trị thuốc DAA cho đến khi hoàn thành điều trị DAA tối thiểu 12 tuần và theo dõi định kỳ nếu ngưng điều trị NA.

- Nguy cơ tái hoạt HBV ở người bị viêm gan vi rút C có HBsAg âm tính, anti-HBs âm tính nhưng anti-HBc dương tính rất thấp trong quá trình điều trị thuốc DAA. Những người này không điều trị dự phòng bằng NA, chỉ theo dõi ALT, AST mỗi 4 - 8 tuần trong thời gian điều trị thuốc DAA và trong 12 tuần sau khi hoàn thành điều trị DAA. Nếu ALT, AST tăng nên làm thêm xét nghiệm HBsAg và HBV DNA để có thể phát hiện HBV tái hoạt. Điều trị NA nếu có bằng chứng HBV tái hoạt (HBsAg dương và/hoặc HBV DNA phát hiện được).

d) Người bệnh có bệnh thận mạn

- Người bệnh suy thận mức độ nhẹ đến trung bình (mức lọc cầu thận $> 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) hoặc mức độ nặng (mức lọc cầu thận $\leq 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) bao gồm người bệnh lọc máu, chạy thận nhân tạo được điều trị các phác đồ phù hợp mà không cần điều chỉnh liều thuốc DAA như G/P, SOF/VEL, SOF/DAC cho tất cả kiểu gen.

- Người bệnh xơ gan mất bù có suy thận nhẹ đến trung bình (mức lọc cầu thận $> 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) nếu điều trị phác đồ SOF/VEL 12 tuần có RBV thì liều RBV bắt đầu là 600 mg và điều chỉnh liều RBV tùy theo độ dung nạp và hemoglobin.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

- Người bệnh xơ gan mất bù có suy thận nặng (mức lọc cầu thận ≤ 30 ml/phút/1,73m²) nên điều trị phác đồ SOF/VEL 24 tuần không có RBV.

e) Người bệnh đồng nhiễm lao/HCV

- Khi điều trị lao và điều trị viêm gan vi rút C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAA và rifampicin (*Phụ lục 5*).

- Cần nhắc điều trị lao tiến triển trước, khi ổn định điều trị viêm gan vi rút C. Trường hợp người bệnh xơ hóa tiến triển từ F3 hoặc xơ gan, cần nhắc điều trị viêm gan C sớm và hội chẩn chuyên khoa lao để lựa chọn phác đồ lao không tương tác với thuốc DAA.

- Điều trị viêm gan C cho người bệnh đồng nhiễm lao/HCV như người bệnh viêm gan vi rút C đơn nhiễm.

3.2.8. Theo dõi điều trị

a) Theo dõi tương tác thuốc

- Đánh giá tương tác thuốc trước khi điều trị viêm gan vi rút C và trước khi người bệnh bắt đầu điều trị các thuốc khác trong quá trình điều trị (*Phụ lục 5*).

- Theo dõi đánh giá tương tác thuốc đặc biệt quan trọng đối với người bệnh đồng nhiễm HCV/HIV do nhiều thuốc DAA có tương tác với ARV, người bệnh có rối loạn nhịp tim điều trị amiodaron có tương tác với SOF, VEL gây chậm nhịp tim, người bệnh đang sử dụng nhóm statin điều trị hạ lipid máu có thể tương tác với SOF gây tăng nguy cơ ly giải cơ vân...

b) Theo dõi tác dụng không mong muốn

- Các thuốc DAA có một số tác dụng không mong muốn nhẹ, thường tự khỏi. Xét nghiệm chức năng thận và đánh giá mức lọc cầu thận nếu nghi ngờ suy thận khi sử dụng các phác đồ DAA cùng với các thuốc khác có khả năng tương tác gây độc tính lên thận.

- Đối với người bệnh điều trị RBV: theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của RBV, xét nghiệm hemoglobin và điều chỉnh liều dựa trên mức hemoglobin.

- Đối với người bệnh không có bệnh tim mạch: giảm liều RBV nếu hemoglobin < 10 g/dL hoặc giảm trên 3 g/dL.

+ Hemoglobin: 8,5 - < 10 g/dL: giảm liều RBV 50% cho đến liều 200 mg/ngày và có thể dùng thêm erythropoietin, darbepoietin.

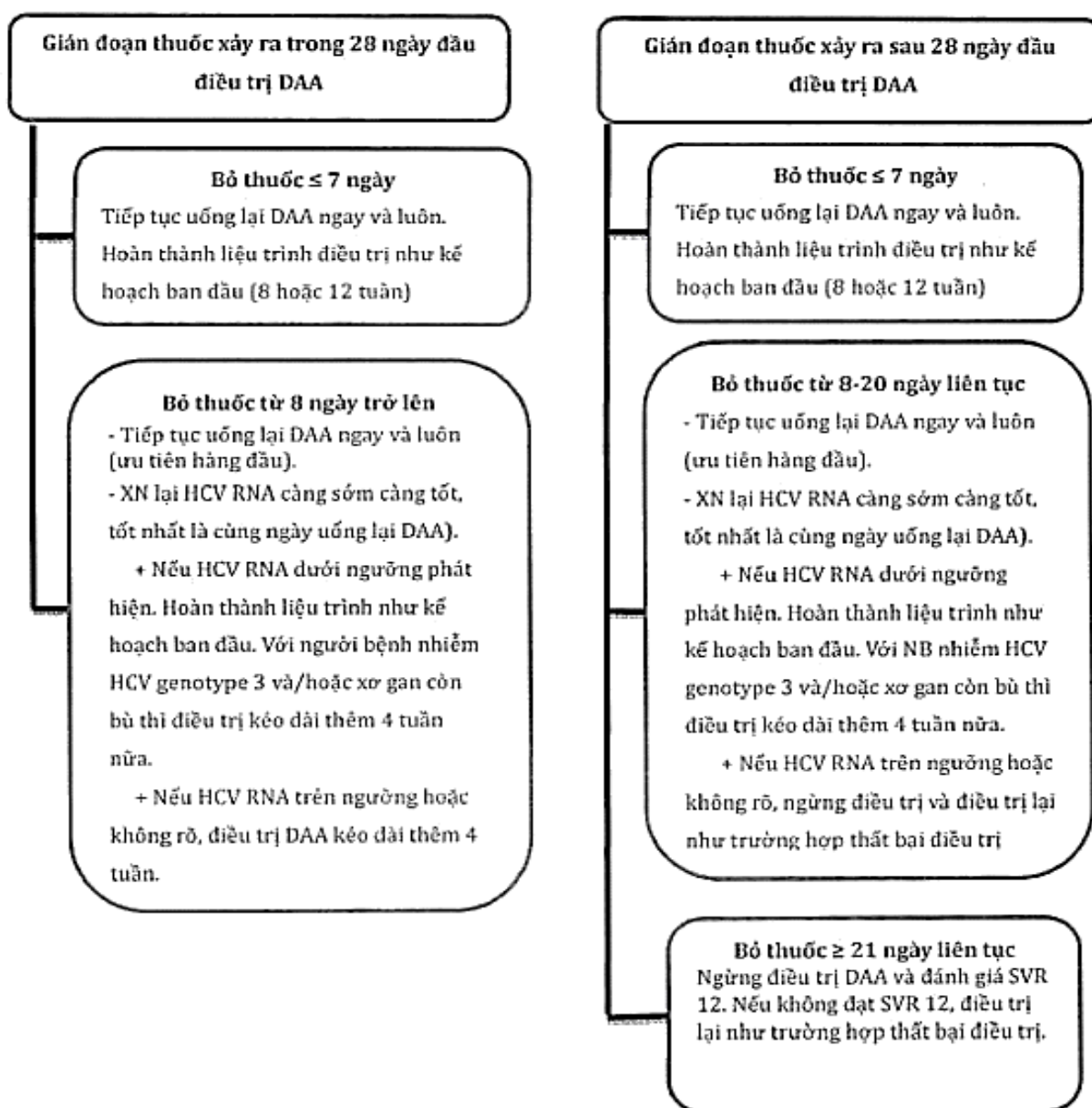
+ Hemoglobin $< 8,5$ g/dL: ngừng điều trị.

- Đối với người bệnh có tiền sử bệnh tim mạch ổn định: giảm liều RBV nếu hemoglobin giảm nhiều hơn 2 g/dL trong thời gian điều trị 4 tuần. Nếu sau 4 tuần giảm liều mà hemoglobin vẫn giảm nhiều hơn 2 g/dL thì ngừng điều trị RBV.

c) Tuân thủ điều trị và tư vấn hỗ trợ khác

- Người bệnh cần được cung cấp thông tin về tầm quan trọng của tuân thủ điều trị, đánh giá tuân thủ điều trị mỗi lần tái khám, nhận thuốc.
- Tư vấn về tác hại của rượu bia.
- Tư vấn về dinh dưỡng đặc biệt cho người bệnh xơ gan.
- Tư vấn và kết nối người bệnh viêm gan vi rút C nghiện chích ma túy đến các dịch vụ giảm hại.
- Tư vấn nguy cơ xơ gan và HCC.

d) Xử trí khi người bệnh viêm gan C quên thuốc



Sơ đồ 1: Cách xử trí khi người bệnh viêm gan C quên thuốc



e) Theo dõi đáp ứng điều trị viêm gan vi rút C mạn

**** Điều trị khỏi***

- Đạt được đáp ứng vi rút bền vững (SVR): tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 12 sau khi hoàn thành điều trị (SVR12) hoặc từ tuần 12 đến tuần 24 nếu không làm được SVR12.

- Theo dõi người bệnh sau khi điều trị khỏi:

+ Theo dõi để phát hiện sớm biến chứng HCC, đặc biệt ở người có xơ hóa gan $\geq$ F3 bằng siêu âm bụng và các chỉ dấu ung thư gan mỗi 6 tháng. Các chỉ dấu ung thư gan có thể sử dụng là AFP và/hoặc AFP-L3 và/hoặc PIVKA-II. Trường hợp nghi ngờ ung thư gan thì tiến hành chụp cắt lớp bụng có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp cộng hưởng từ có tiêm thuốc cản từ để chẩn đoán xác định.

+ Theo dõi biến chứng đối với người bệnh xơ gan: nội soi dạ dày phát hiện giãn tĩnh mạch thực quản để phòng ngừa xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản...

+ Tư vấn dự phòng tái nhiễm HCV trên người có nguy cơ nhiễm HCV tiếp diễn như tiêm chích ma túy, quan hệ tình dục đồng giới... Chỉ định xét nghiệm HCV RNA cho các trường hợp có nguy cơ tiếp diễn sau 6 tháng kể từ khi được chẩn đoán khỏi bệnh để phát hiện tái nhiễm vi rút viêm gan C.

+ Người bệnh có nguy cơ tái nhiễm HCV hoặc có tăng men gan trở lại: cần xét nghiệm tải lượng HCV để phát hiện bệnh tái phát hoặc tái nhiễm HCV.

**** Ngừng điều trị***

Việc ngừng điều trị do tác dụng phụ rất ít gặp khi điều trị với phác đồ DAA. Tuy nhiên, có thể ngừng điều trị khi người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng, đe dọa tính mạng (đặc biệt đối với phác đồ có ribavirin):

+ ALT tăng $\geq$ 10 lần ở tuần điều trị thứ 4;

+ ALT tăng dưới 10 lần ở tuần điều trị thứ 4 nhưng kèm theo bất kỳ tình trạng nào sau đây: suy nhược, buồn nôn, nôn, hội chứng não gan, ứ mật có tăng Bilirubin (Bilirubin TP > 3 mg/dL hoặc Bilirubin TT > 1,5 mg/dL) và/hoặc tăng phosphatase kiềm có ý nghĩa;

+ ALT tăng dưới 10 lần ở tuần điều trị thứ 4 và không giảm ở tuần thứ 6 và tuần thứ 8: xem xét ngừng điều trị sau khi đã loại trừ tăng ALT do các nguyên nhân khác.

**** Điều trị lại đối với người bệnh thất bại điều trị***

- Thất bại điều trị được xác nhận khi xét nghiệm tải lượng vi rút HCV lần 2 (sau 12 - 24 tuần kể từ khi hoàn thành điều trị) có kết quả trên ngưỡng phát hiện. (Bảng 7).

- Đối với các trường hợp thất bại điều trị, cần đánh giá lại việc tuân thủ điều trị, khả năng có tương tác thuốc... Trong trường hợp người bệnh tuân thủ điều trị tốt nhưng thất bại

điều trị thì cần xét nghiệm kiểu gen HCV, xét nghiệm gen kháng thuốc nếu có điều kiện. Chuyển tuyến/hội chẩn xin ý kiến chuyên gia để chọn lựa phác đồ thích hợp cho từng người bệnh (nếu cần).

Bảng 7. Phác đồ điều trị cho người có thất bại điều trị

Phác đồ điều trị thất bại	Phác đồ điều trị lại và thời gian điều trị		
	Phác đồ thay thế	Không xơ gan và xơ gan còn bù	Xơ gan mất bù
SOF + RBV	SOF/VEL/VOX	12 tuần	Không
	SOF/VEL	12 tuần	24 tuần (+RBV)
	G/P	12 tuần	Không
SOF/DAC SOF/LDV	SOF/VEL/VOX	12 tuần	Không
	SOF/VEL + RBV	24 tuần	24 tuần
	G/P	12 tuần	Không
SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	12 tuần	Không
	G/P	12 tuần	Không
	SOF/VEL + RBV	24 tuần	24 tuần

** Lưu ý: DAA các trường hợp thất bại điều trị với các phác đồ chưa đề cập trong Bảng 7, việc lựa chọn phác đồ điều trị lại phải có ý kiến hội chẩn với chuyên gia trong từng trường hợp cụ thể.*

4. PHÒNG BỆNH

4.1. Dự phòng nhiễm HCV

- Hiện tại chưa có vắc xin phòng bệnh viêm gan C vì vậy biện pháp phòng bệnh cơ bản là phát hiện sớm, chẩn đoán sớm, điều trị bệnh sớm và thích hợp.
- Tăng cường sàng lọc nhiễm HCV và đảm bảo an toàn truyền máu.
- Giảm nguy cơ phơi nhiễm với HCV trong môi trường y tế, đảm bảo tiêm an toàn và thực hiện kiểm soát nhiễm khuẩn.
- Can thiệp giảm hại cho quần thể nguy cơ cao.
- + Triển khai chương trình cung cấp bơm kim tiêm, sử dụng bơm kim tiêm có khoảng chết thấp cho người tiêm chích ma túy.
- + Cung cấp điều trị thay thế chất gây nghiện dạng thuốc phiện nhằm giảm hành vi nguy cơ và lây truyền HCV đồng thời góp phần tăng cường tuân thủ điều trị HCV.
- + Tư vấn về quan hệ tình dục an toàn bằng sử dụng bao cao su dự phòng lây truyền viêm gan C và các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

+ Lòng ghép dịch vụ cung cấp bao cao su với các dịch vụ y tế cho các quần thể nguy cơ cao và người nhiễm HIV.

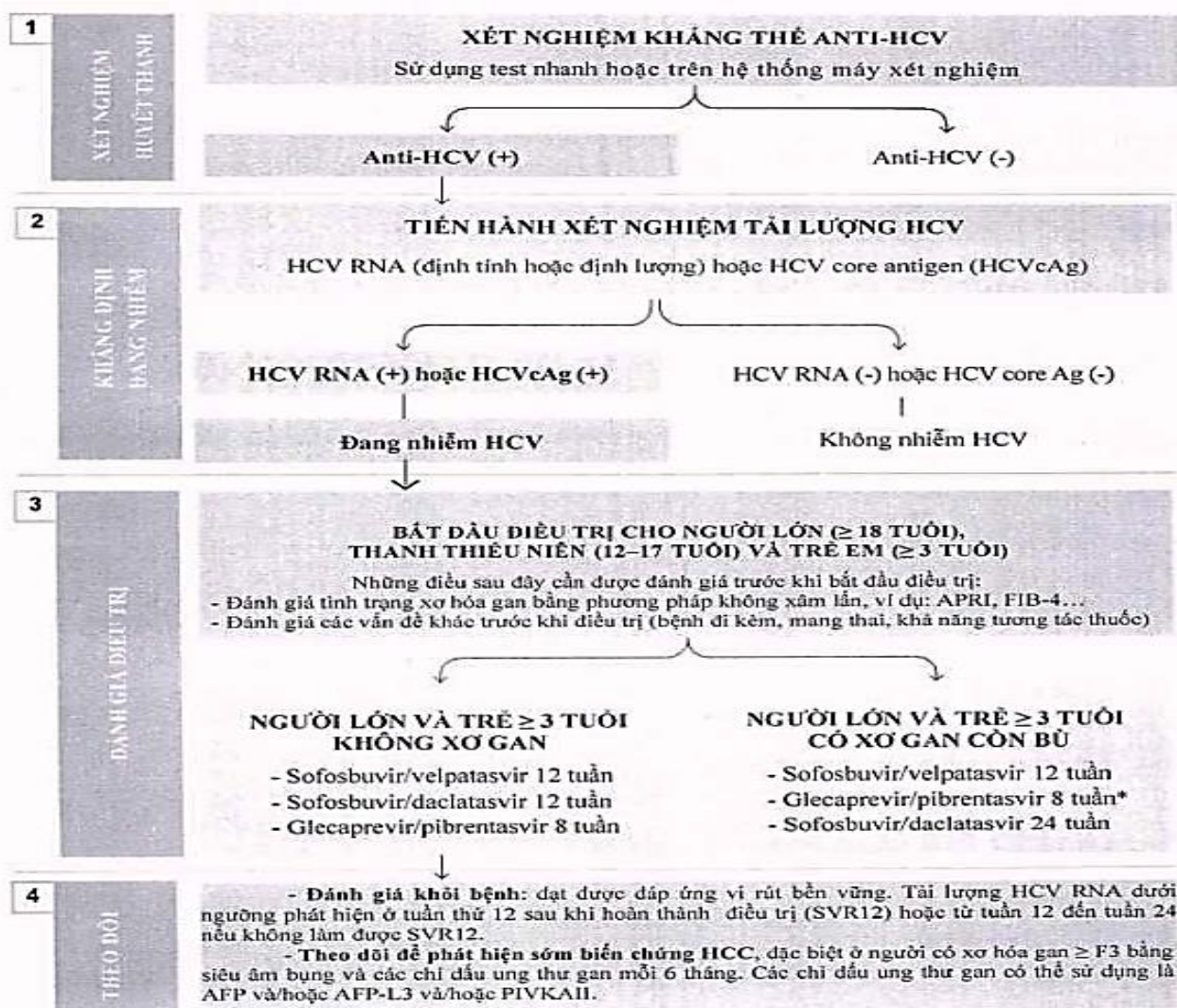
4.2. Dự phòng lây truyền HCV từ mẹ sang con

- Phụ nữ độ tuổi sinh đẻ được chẩn đoán viêm gan C cần được điều trị trước khi có kế hoạch mang thai.

- Xét nghiệm anti-HCV cho phụ nữ mang thai có nguy cơ cao. Nếu phụ nữ mang thai có kết quả anti HCV dương tính thì tư vấn khả năng lây truyền cho con và chuyển gửi xét nghiệm chẩn đoán và điều trị.

- Tất cả trẻ em sinh ra từ mẹ bị viêm gan vi rút C cần được xét nghiệm xác định tình trạng nhiễm HCV.

+ Xét nghiệm anti-HCV thực hiện khi trẻ từ 18 tháng tuổi.+ Trẻ có anti-HCV dương tính cần được xét nghiệm HCV RNA sau 3 tuổi để khẳng định nhiễm HCV mạn.



Hình 1. Sơ đồ xét nghiệm và điều trị nhiễm HCV



NEW
UPDATE

CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

* Những người đã thất bại trong điều trị trước đó bằng interferon, ribavirin và/hoặc sofosbuvir có kiểu gen HCV 1, 2, 4, 6 bị xơ gan nên được điều trị trong 12 tuần, và với người mắc HCV kiểu gen 3 có hoặc không có xơ gan nên được điều trị trong 16 tuần.

PHỤ LỤC 1 ĐÁNH GIÁ CÁC GIAI ĐOẠN VÀ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN

(Ban hành kèm theo Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25 tháng 9 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

* Xơ hóa gan gồm 4 giai đoạn theo phân loại Metavir trên mô học:

- F0: không xơ hóa.
- F1: xơ hoá khoảng cửa (portal fibrosis).
- F2: xơ hoá khoảng cửa với vài vách (portal fibrosis with few septa).
- F3: xơ hoá vách (septal fibrosis).
- F4: xơ gan.

* Các mức độ xơ hóa gan gồm:

- Xơ hóa nhẹ hay không xơ hoá: F0, F1.
- Xơ hóa đáng kể (significant fibrosis): $F \geq 2$.
- Xơ hóa tiến triển hay nặng (advanced fibrosis): $F \geq 3$ (có nguy cơ HCC rất cao).
- Xơ gan (cirrhosis): F4.

1. Đo độ đàn hồi gan (FibroScan)

- F0 - F1: $< 7,1$ Kpa
- F2: $7,1 - < 9,5$ Kpa
- F3: $9,5 - < 12,5$ KPa
- F4: $\geq 12,5$ KPa

2. Chỉ số APRI

$$APRI = \frac{AST \times 100 / AST(ULN) *}{\text{Tiểu cầu } (10^9/L)}$$

- F0 - F1: $< 0,5$
- F2 - F3: $0,5 - 1$
- F4: > 1

* ULN (upper limit of normal): giới hạn bình thường trên của phòng xét nghiệm

3. FIB-4

$$FIB - 4 = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times ALT (U/L)}{\text{Tiểu cầu (G/L)} \times ALT (U/L)}$$

- FIB-4 $< 1,45$: F0-F1
- FIB-4 $1,45 - 3,25$: F2-F3
- FIB-4 $> 3,25$: F4



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

(Lưu ý: FIB-4 sử dụng thận trọng ở những người bệnh < 35 hoặc > 65 tuổi, vì điểm FIB-4 đã được chứng minh là kém tin cậy hơn ở những người bệnh này).

4. Phân loại Child-Pugh

Tiêu chuẩn để đánh giá	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bệnh não gan	Không	Giai đoạn 1 - 2	Giai đoạn 3 - 4
Cổ trướng	Không	Ít	Nhiều
Bilirubin huyết thanh (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 - 50	> 50
Albumin huyết thanh (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tỷ lệ prothrombin (%)	> 64	44 - 64	< 44
hay INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

- Child - Pugh A: 5 - 6 điểm

- Child - Pugh B: 7 - 9 điểm

- Child - Pugh C: ≥ 10 điểm

* Child - Pugh A: xơ gan còn bù; Child - Pugh B, C: xơ gan mất bù

PHỤ LỤC 2. CÁC XÉT NGHIỆM THEO DÕI TRƯỚC, TRONG VÀ SAU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C

(Ban hành kèm theo Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25 tháng 9 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Xét nghiệm	Trước điều trị	Tuần thứ 4	Tuần thứ 12 kể từ khi hoàn thành điều trị
Công thức máu	x	x ¹	x
Tỷ lệ Prothrombin/INR ²	x	x	x
Albumin máu ²	x	x	x
Bilirubin toàn phần và Bilirubin trực tiếp ²	x	x	x
AST, ALT, GGT	x	x ³	x
Đường máu	x		x
Mỡ máu	x		
Creatinine máu	x	x ⁴	x



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

Siêu âm bụng	x		x
Đánh giá tình trạng xơ hóa gan (Phụ lục 1)	x		x
HCV RNA	x ⁵		x ⁶
Kiểu gen HCV	x ⁷		
HIV	x		
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	x		
AFP	x		x
Test thử thai (phụ nữ tuổi sinh đẻ)	x		

1. Xét nghiệm khi điều trị phác đồ có ribavirin (RBV) hoặc người bệnh xơ gan mất bù.
2. Xét nghiệm ở những nơi sẵn có và/hoặc khi nghi ngờ người bệnh xơ gan hoặc theo dõi xơ gan.
3. Xét nghiệm khi có men gan tăng trước điều trị hoặc người bệnh xơ gan mất bù.
4. Xét nghiệm mỗi tháng khi nghi ngờ có bệnh thận và khi điều trị phác đồ có ribavirin (RBV).
5. Nếu không có HCV RNA thì xét nghiệm HCV core Ag.
6. Trường hợp không xét nghiệm được HCV RNA ở tuần thứ 12 sau khi hoàn thành điều trị thì tiến hành xét nghiệm từ tuần 12 đến tuần 24.
7. Xét nghiệm khi lựa chọn điều trị bằng phác đồ không có tác dụng với tất cả các kiểu gen, hoặc khi người bệnh có thất bại điều trị.

Các xét nghiệm khác: tùy theo tình trạng lâm sàng của người bệnh.

PHỤ LỤC 3. CÁC NHÓM THUỐC KHÁNG VI RÚT TRỰC TIẾP (DIRECT ACTING ANTIVIRALS: DAA)

(Ban hành kèm theo Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25 tháng 9 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Nhóm thuốc điều trị viêm gan C		
NS3/4A (ức chế protease)*	Ức chế NS5A	Ức chế polymerase NS5B (NA)
Glecaprevir (G)	Daclatasvir (DAC)	Sofosbuvir (SOF)
Voxilaprevir (VOX)	Velpatasvir (VEL)	
Grazoprevir (GRV)	Ledipasvir (LDV)	



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

	Pibrentasvir (P)*	
	Elbasvir (EBV)*	
Dạng thuốc		
Phối hợp liều cố định (FDC)	SOF 400 mg/VEL100 mg	
	SOF 400 mg/DAC 60 mg	
	GLE 300 mg/PIB 120 mg	
	EBV 50 mg/GRV 120 mg	
	SOF 400 mg/LDV 90 mg,	
	SOF 400 mg/VEL 100 mg/VOX 100mg	
Dạng viên rời	Sofosbuvir 400 mg	
	Daclatasvir 60 mg	
	Daclatasvir 30 mg	
Thuốc dành cho trẻ em từ 3 đến 17 tuổi	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg	
	Sofosbuvir/velpatasvir: có 2 dạng viên phối hợp cho trẻ:	
	- SOF 50 mg/VEL 12,5 mg	
	- SOF 200 mg/VEL 50 mg	
	G/P: viên phối hợp Glecaprevir50mg/Pibrentasvir 20 mg	

* Các thuốc thuộc nhóm NS3/4A, Pibrentasvir (P) và Elbasvir (ELB) hiện chưa có tại Việt Nam.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

PHỤ LỤC 4. BẢNG LIỀU LƯỢNG RBV

(Ban hành kèm theo Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25 tháng 9 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Cân nặng (kg)	Liều lượng
< 75kg	1000 mg/ngày
≥ 75 kg	1200 mg/ngày
Suy thận	
Mức độ trung bình (eGR: 30 - 59 mL/phút)	600 mg/ngày
Mức độ nặng (15 - 29 mL/phút)	400 mg/ngày
Giai đoạn cuối (< 15 mL/phút)	200 mg/ngày
Thiếu máu	Giảm liều dựa vào kết quả hemoglobin (xem phần b mục 3.2.8)

PHỤ LỤC 5. MỘT SỐ TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C VÀ CÁC THUỐC KHÁC THAM KHẢO THEO BẢNG HOẶC LINK SAU

<https://www.hep-druginteractions.org/>

(Ban hành kèm theo Quyết định số 2855/QĐ-BYT ngày 25 tháng 9 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuốc	Thuốc kết hợp	Ảnh hưởng khi kết hợp	Khuyến cáo xử trí
RBV	AZT	Tăng nguy cơ thiếu máu	Thay thế AZT bằng ARV khác.
	Amiodaron	Làm chậm nhịp tim	Chỉ sử dụng amiodarone khi không sẵn có thuốc thay thế và theo dõi chặt chẽ.
Sofosbuvir (SOF)	Các thuốc kích thích cytochrome P450 3A (CYP3A): thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin), rifampicin, tipranavir	Giảm nồng độ SOF, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng SOF cùng với thuốc chống co giật, rifampicin trong quá trình điều trị viêm gan C. Không sử dụng SOF cùng với tipranavir trong quá trình điều trị

			viêm gan C.
Ledipasvir (LDV)	TDF TDF + PI/r	Tăng độc tính đối với thận	Theo dõi mức lọc cầu thận, không sử dụng LDV cùng TDF nếu mức lọc cầu thận < 60ml/phút. Sử dụng LDV cùng TDF+PI/r phải theo dõi độc tính của TDF lên thận.
	Các thuốc giảm a xít	Giảm hấp thu LDV do đó giảm nồng độ của LDV	Uống SOF/LDV cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2, cùng giờ với thuốc ức chế proton.
Daclatasvir (DAC)	Các thuốc kích thích CYP3A như thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin); rifampicin, ARV (EFV, NVP)	Giảm nồng độ DAC do đó giảm hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng DAC cùng các thuốc chống co giật, rifampicin trong quá trình điều trị viêm gan C. Tăng liều DAC lên 90 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ có các thuốc kích thích CYP3A như EFV.
	Sử dụng SOF/LDV với các thuốc ức chế CYP3A (clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, ATV/r)	Tăng nồng độ DAC	Giảm liều DAC xuống 30 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ ARV có ATV/r và các thuốc ức chế CYP3A khác.
Velpatasvir (VEL)	Các thuốc giảm a-xít	Giảm nồng độ VEL	Uống SOF/VEL cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách 12 giờ hoặc cùng

			giờ thuốc đối kháng thụ thể H2, uống cùng với thức ăn và trước 4 giờ khi uống omeprazole.
	Amiodaron	Làm chậm nhịp tim	Không dùng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C. Trường hợp bắt buộc thì cần theo dõi chặt chẽ.
	Digoxin	Tăng nồng độ digoxin	Giảm liều digoxin 50%, theo dõi sát điện tâm đồ và nhịp tim.
	Chống ung thư: topotecan Chống co giật: carbamazepin phenytoin phenobarbital oxcarbazepin Kháng mycobacterial: rifabutin rifampicin rifapentin	Tăng nồng độ topotecan, giảm nồng độ SOF/VEL	Không dùng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Efavirenz, nevirapin, etravirin	Giảm nồng độ VEL	Không dùng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Tenofovir (TDF)	Tăng nồng độ TDF	Theo dõi sát chức năng thận.
	Tipranavir/ritonavir	Giảm nồng độ SOF/VEL	Không dùng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Rosuvastatin Atorvastatin	Tăng nồng độ rosuvastatin và atorvastatin	Tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, không dùng rosuvastatin

			quá 10mg. Theo dõi chặt chẽ tình trạng tiêu cơ.
	SMV tương tác với nhiều thuốc ARV	Giảm nồng độ SMV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không nên sử dụng SMV với NVP, EFV, PI/r, delavirdin, etravirin, cobicistat.
Elbasvir (EBV)/ Grazoprevir (GZV)	Elbasvir/gazoprevir tương tác với các thuốc kích thích CYP3A ở gan (rifampicin, hầu hết các thuốc chống co giật...)	Giảm nồng độ elbasvir/gazoprevir ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc kích thích CYP3A trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Tương tác với các thuốc ức chế CYP3A (clarithromycin, ketoconazole, ritonavir)	Tăng nồng độ elbasvir/gazoprevir	Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc ức chế CYP3A trong quá trình điều trị viêm gan C.
	EFV, etravirin, nevirapin,	Giảm nồng độ EBV/GZV	Không sử dụng đồng thời EBV/GZV với EFV, ATV, LPV, darunavir, tipranavir trong quá trình điều trị viêm gan C.
	ATV, darunavir, LPV, tipranavir	Có thể gây tăng ALT do tăng nồng độ grazoprevir	
G/P	Cyclosporine	Tăng nồng độ voxilaprevir	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin); rifampicin	Giảm nồng độ G/P	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	EFV, NVP	Giảm nồng độ G/P	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	ATV/r, LPV/r, ritonavir	Có thể gây tăng	Không sử dụng đồng thời

		nồng độ ATV	trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Các thuốc ức chế proton, kháng H2	Giảm nồng độ G/P	
	Rosuvastatin	Tăng nồng độ rosuvastatin	Giảm liều rosuvastatin.
	Atorvastatin Simvastatin	Tăng nồng độ atorvastatin simvastatin	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
Voxilaprevir	Cyclosporine Methotrexat	Tăng nồng độ voxilaprevir	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Rosuvastatin	Tăng nồng độ rosuvastatin	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	Các thuốc chống đông máu: endoxaban, dabigatran	Tăng nồng độ voxilaprevir	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.
	ATV/r, LPV	Tăng nồng độ voxilaprevir	Không sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị viêm gan C.



VAI TRÒ CỦA COLCHICINE TRONG VIỆC QUẢN LÝ BỆNH TIM MẠCH

Tác giả: Leo F. Buckley, Peter Libby

Lược dịch: Trần Lê Thương

Phòng Nghiên cứu khoa học và Hợp tác quốc tế

TÓM TẮT: Colchicine -một alkaloid chống viêm - đã đóng vai trò quan trọng trong quản lý tình trạng viêm tim mạch trong khoảng 3500 năm kể từ lần đầu tiên được sử dụng làm thuốc tại Ai Cập cổ đại. Trong thế kỷ 20, chất này chủ yếu được sử dụng với liều cao để điều trị những đợt bùng phát bệnh gout cấp tính. Tuy nhiên, các nghiên cứu vào đầu thế kỷ 21 đã chứng minh rằng colchicine liều thấp cũng có hiệu quả trong việc điều trị các cơn gút cấp tính, làm giảm nguy cơ viêm màng ngoài tim tái phát và có thể bổ sung vào việc phòng ngừa thứ cấp các biến cố tim mạch chính. Là liệu pháp tim mạch chống viêm trúng đích đầu tiên được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm chấp thuận, colchicine hiện đóng vai trò đặc biệt trong việc quản lý bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch. Việc sử dụng colchicine an toàn đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận các tương tác thuốc-thuốc, những thay đổi về chức năng thận và gan, và tư vấn về tình trạng khó tiêu. Nghiên cứu trong tương lai cần làm sáng tỏ cơ chế tác dụng chống viêm của colchicine liên quan đến xơ vữa động mạch, vai trò tiềm năng của colchicine trong phòng ngừa ban đầu, trong một số tình trạng chuyển hóa tim khác, tính an toàn của colchicine ở người bệnh tim mạch cũng như cơ hội cá nhân hóa liệu pháp colchicine bằng cách sử dụng chẩn đoán lâm sàng và phân tử.

Từ khóa: *hệ tim mạch ■ colchicine ■ con người ■ tình trạng viêm ■ thận ■ gan*

Đặt vấn đề

Colchicine từ lâu đã được sử dụng thấp là phác đồ điều trị hiệu quả trong như một phác đồ điều trị chống viêm trong bệnh viêm màng ngoài tim và xơ vữa bệnh Gout và sốt Địa Trung Hải gia đình động mạch, đây là 2 tình trạng do (1,2). Đầu thế kỷ 20, các thử nghiệm lâm NLRP3 inflammasome và interleukin-1 sàng ngẫu nhiên đã xác định colchicine liều (3-5). Cơ chế mà colchicine phát huy tác

dụng có lợi trên tim mạch và tác dụng chống viêm vẫn là một lĩnh vực cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn (6). Khi kê colchicine, các bác sĩ phải xem xét tương tác thuốc – thuốc, suy giảm chức năng thận và gan và theo dõi tác dụng phụ (7).

Bài tổng quan này sẽ trình bày hành trình colchicine từ một thảo dược được sử dụng trong điều trị sung và đau khớp cho đến trở thành phác đồ điều trị hiện đại trong bệnh tim mạch. Chúng tôi sẽ thảo luận về những tác dụng của colchicine trên các tế bào miễn dịch, nhấn mạnh vào một số thử nghiệm lâm sàng có tính bước ngoặt và xem xét khía cạnh thực hành khi sử dụng colchicine.

Tóm tắt lịch sử của colchicine

Hartung đã công bố một bài tổng quan có thẩm quyền về lịch sử của colchicine dựa trên việc kiểm tra cẩn thận hàng chục tài liệu lịch sử (8). Colchicine được sử dụng trong y khoa lần đầu tiên có thể là từ năm 1500 TCN căn cứ vào những bài viết mô tả việc sử dụng một loại cây có khả năng chứa colchicine để điều trị đau và sung (Hình 1). Vào những năm 550 CN, Alexander of Tralles, một bác sĩ ở Đế chế

Byzantine, đã mô tả việc sử dụng hermodactyl, một loại cây giống với cây nghệ tây mùa thu, để điều trị bệnh gút cũng như các tác dụng phụ của thực vật này đối với đường tiêu hóa. Baron Anton Stork đã cung cấp một mô tả sớm về việc sử dụng colchicine cho bệnh viêm màng ngoài tim vào thế kỷ 18. Cùng thời gian đó, Nicolas Husson đã phát triển chế phẩm colchicine thương mại đầu tiên: Eau Medicinale.

Các báo cáo ca bệnh và thử nghiệm lâm sàng đã xác định được hiệu quả của colchicine đối với bệnh sốt Địa Trung Hải gia đình – một rối loạn tự viêm di truyền – vào những năm cuối thế kỷ 20 (Hình 1) (2,9).

Những nghiên cứu này sau đó được kỳ vọng sẽ kiểm chứng tác dụng của colchicine đối với bệnh viêm màng ngoài tim, chứng minh rằng chất này làm giảm nguy cơ tái phát viêm màng ngoài tim lên đến 50% (10). Colchicine vẫn phác đồ điều trị chính đối với các cơn gút cấp tính mặc dù chiến lược dùng thuốc cho đến khi bị giới hạn bởi khả năng dung nạp của đường tiêu hóa đã được thay thế bằng một phác đồ liều nạp là 1,8



mg và 0,6 mg QD (1 lần/ngày) hoặc BID (1 lần/ngày) (1).

Điều trị bệnh tim mạch bằng colchicine

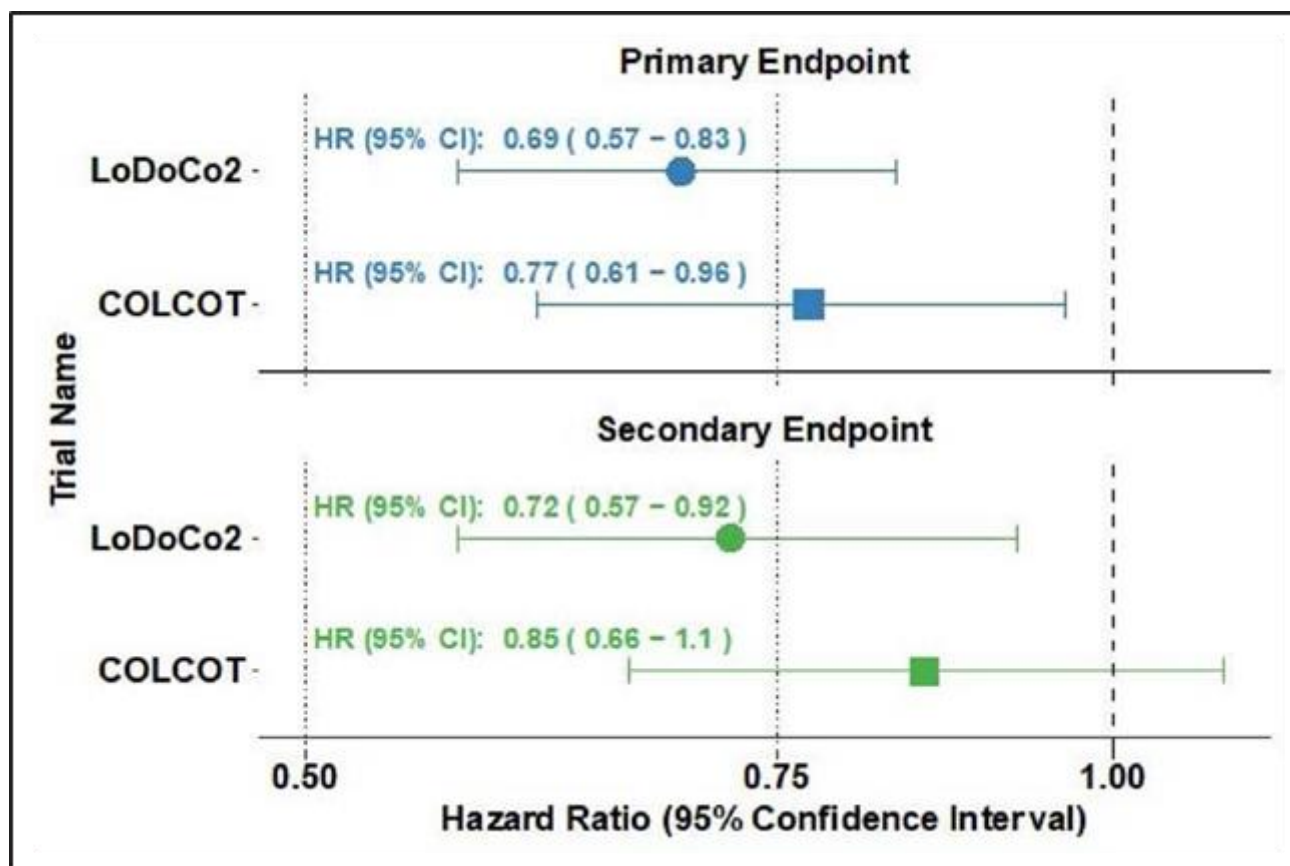
Bệnh mạch vành

Inflammasome NLRP3 kích hoạt các cytokine gây viêm interleukin-1 và interleukin-18 nhằm đáp ứng với các tín hiệu phân tử nguy hiểm. Cả interleukin-1 và interleukin-18 đều tham gia vào quá trình hình thành và tiến triển của xơ vữa động mạch vành (17). Nghiên cứu CANTOS (Nghiên cứu về kết quả huyết khối chống viêm Canakinumab) đã xác nhận vai trò của tình trạng viêm và interleukin-1 trong xơ vữa động mạch bằng cách chứng minh rằng việc chặn interleukin-1 β bằng kháng thể đơn dòng làm giảm các biến cố tim mạch chính mà không làm thay đổi nồng độ lipid trong máu.

Colchicine làm giảm hsCRP (protein phản ứng C độ nhạy cao) và có thể làm giảm thể tích mảng bám động mạch vành. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhãn mở so sánh với việc không dùng colchicine (LoDoCo [Colchicine liều thấp]) đã cho thấy rằng colchicine làm giảm nguy cơ mắc hội

chứng mạch vành cấp tính (acute coronary syndrome - ACS), ngừng tim ngoại viện hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không có nguồn gốc từ tim ở 67% những người mắc bệnh động mạch vành ổn định.

Bằng chứng xác đáng hơn về lợi ích của colchicine đối với các biến cố bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch đến từ thử nghiệm LoDoCo2 và COLCOT (Thử nghiệm kết quả tim mạch Colchicine). LoDoCo2 và COLCOT đều so sánh tác dụng của việc thêm colchicine liều thấp (0,5 mg QD) hoặc giả dược vào liệu pháp y khoa theo hướng dẫn cơ bản, bao gồm liệu pháp chống tiểu cầu và statin, đối với các biến cố tim mạch chính ở ~5000 người tham gia mỗi thử nghiệm trong 2 năm theo dõi. COLCOT ghi danh những cá nhân trong vòng 30 ngày sau nhồi máu cơ tim trong khi LoDoCo2 ghi danh những cá nhân mắc bệnh động mạch vành mãn tính (ít nhất 6 tháng sau ACS). Trong cả hai nghiên cứu, colchicine liều thấp làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch chính > 30% so với giả dược (Hình 1).



Hình 1. Tác dụng của colchicine đối với các biến cố tim mạch chính.

Trong nghiên cứu LoDoCo2, lợi ích của colchicine chủ yếu đến từ việc giảm nhồi máu cơ tim, trong khi ở COLCOT, lợi ích đến từ việc giảm đột quỵ và tái thông mạch. Hiệu quả khác biệt này giống với tác dụng của statin, khi được dùng sớm sau hội chứng mạch vành cấp (ACS), chủ yếu làm giảm nguy cơ tái thông mạch. Trong thử nghiệm COPS (Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome – Colchicine trên người bệnh mắc hội chứng mạch vành cấp), colchicine cũng cho thấy tác dụng tốt hơn đối với tái thông mạch hơn là ngăn ngừa nhồi máu cơ tim tái phát. Trong LoDoCo2, colchicine giúp giảm nguy cơ biến cố tim mạch nặng ở cả những người có và không có tiền sử ACS (dù 85% người tham gia đều có tiền sử ACS). Tuy nhiên, việc bổ sung colchicine vào điều trị tiêu chuẩn (statin, thuốc chống kết tập tiểu cầu và can thiệp mạch vành) không làm giảm tỷ lệ tử vong chung hoặc tử vong do tim mạch trong cả LoDoCo2 và COLCOT. Điều này tương tự với các nghiên cứu khác bổ



sung ezetimibe, thuốc ức chế PCSK9, bempedoic acid hoặc canakinumab, đôi khi cũng chỉ làm giảm biến cố tim mạch mà không giảm nguy cơ tử vong.

Hai thử nghiệm lâm sàng đã đánh giá tác động của colchicine khi được dùng khẩn cấp sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) đối với các biến cố tim mạch nghiêm trọng, nhưng cỡ mẫu chưa đủ lớn và một số vấn đề khác đã hạn chế khả năng chứng minh kết quả. Trong thử nghiệm COPS (795 người bệnh ACS), colchicine được dùng liều 0,5 mg hai lần/ngày trong 30 ngày, sau đó 0,5 mg/ngày trong 11 tháng so với giả dược. Mục tiêu ban đầu là tuyển 1009 người để đảm bảo đủ 80% khả năng phát hiện giảm 53% biến cố chính (tử vong, ACS, đột quỵ hoặc tái thông mạch khẩn cấp), nhưng nghiên cứu phải dừng sớm do quá trình tuyển bệnh diễn ra khá chậm. Sau 1 năm, nhóm colchicine có ít biến cố chính hơn (6% so với 10%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, colchicine giúp giảm rõ rệt một tiêu chí phụ sau phân tích (tử vong tim mạch, ACS, đột quỵ hoặc tái thông mạch khẩn cấp: 5% so với 10%). Sau 2 năm, nguy

cơ biến cố chính thấp hơn đáng kể ở nhóm colchicine (8% so với 14%, $P=0,02$). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân lại cao hơn ở nhóm dùng colchicine – một vấn đề cần được phân tích kỹ hơn.

Thử nghiệm colchicine thứ hai trên người bệnh mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS) đã phân ngẫu nhiên 361 người dùng colchicine liều 0,5 mg mỗi ngày hoặc giả dược trong vòng 6 tháng. Nghiên cứu này sử dụng tiêu chí kết hợp chính khác (gồm tử vong do mọi nguyên nhân, nhập viện do đau ngực điển hình [nhồi máu cơ tim cấp hoặc đau thắt ngực không ổn định], đột quỵ không do tim, tái thông mạch khẩn cấp hoặc suy tim mất bù), và bộ chỉ tiêu này không được đánh giá bởi một ủy ban độc lập. Trong nghiên cứu này, colchicine làm giảm đáng kể nguy cơ xảy ra tiêu chí kết hợp chính, chủ yếu nhờ làm giảm các trường hợp đau thắt ngực không ổn định, vì chỉ có 13 ca nhồi máu cơ tim xảy ra ở cả hai nhóm.

Các bệnh lý tim mạch khác

Colchicine có thể mang lại lợi ích trong việc giảm kích thước vùng nhồi

máu và tổn thương do thiếu máu – tái tưới máu khi được sử dụng trước khi tái thông mạch ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp (ACS), ở người mắc đái tháo đường được can thiệp mạch vành qua da với stent kim loại trần, và ở người bệnh phẫu thuật bắc cầu động mạch vành. Tuy nhiên, một thử nghiệm lâm sàng sử dụng cộng hưởng từ tim không cho thấy colchicine làm giảm kích thước vùng nhồi máu ở người bệnh ACS; thuốc cũng không ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu trung tính sau 24 giờ và chỉ cho thấy xu hướng giảm nhẹ nồng độ hsCRP ở thời điểm này.

Một số thử nghiệm đã đánh giá tác động của colchicine lên nguy cơ hội chứng sau phẫu thuật màng ngoài tim (postpericardiotomy syndrome) và rung nhĩ sau phẫu thuật tim hoặc sau thủ thuật đốt rung nhĩ. Vai trò của colchicine sau các can thiệp tim mạch hiện vẫn đang được nghiên cứu. Ở người bệnh tai biến mạch máu não, việc dùng colchicine bắt đầu sau 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng có thể giúp giảm các chỉ số viêm.

Việc sử dụng colchicine liều thấp 0,5 mg mỗi ngày không mang lại hiệu

quả ở người bệnh có albumin niệu rất cao hoặc biến cố thận nghiêm trọng trong nghiên cứu trên 160 người mắc đái tháo đường type 2 có albumin niệu ở mức trung bình. Trong một thử nghiệm trên 279 người bệnh suy tim ổn định có phân suất tống máu giảm, colchicine 0,5 mg x 2 lần/ngày không đạt được tiêu chí chính là cải thiện bậc 1 theo phân loại chức năng NYHA sau 6 tháng, nhưng có liên quan đến giảm đáng kể đường kính cuối tâm trương và cuối tâm thu thất trái. Ở nhóm dùng colchicine, nồng độ hsCRP trung bình là 5,5 mg/L cho thấy cần các biện pháp chống viêm mạnh hơn trong bối cảnh này.

Cơ chế tác dụng chống viêm của colchicine

Colchicine là một loại thuốc có tác dụng chống viêm mạnh bằng cách gắn vào tubulin, từ đó ức chế các quá trình tế bào phụ thuộc vi ống ở những tế bào phân chia nhanh. Nó ngăn chặn sự hoạt hóa của inflammasome NLRP3 – một cơ chế gây viêm – mà không ảnh hưởng đến các inflammasome khác, giúp giảm viêm mà vẫn bảo tồn các cơ chế phòng vệ miễn dịch khác. Ở người bệnh mắc hội

chứng mạch vành cấp không ST chênh lên (non-ST-segment-elevation ACS), việc dùng colchicine trước khi chụp mạch vành giúp giảm đáng kể các cytokine viêm như interleukin-1 β , interleukin-18, interleukin-6. Tương tự colchicine làm giảm nồng độ interleukin-1 β tiết ra từ các tế bào đơn nhân được kích thích ngoài cơ thể có nguồn gốc từ những người bị ACS. Trong một nghiên cứu nhỏ của thử nghiệm LoDoCo2, colchicine làm giảm đáng kể nồng độ protein NLRP3 trong các túi ngoại bào.

Colchicine giảm sản xuất lưới ngoại bào của bạch cầu trung tính (neutrophil extracellular traps). Ở người mắc sốt Địa Trung Hải, colchicine làm giảm khả năng di chuyển và sản xuất superoxide của bạch cầu trung tính. Nghiên cứu được-proteomic cho thấy colchicine thay đổi mức độ các protein miễn dịch tuần hoàn, nhiều trong số đó liên quan đến nguy cơ tim mạch. Ngoài ra, colchicine làm giảm xơ vữa động mạch ở chuột mang đột biến gen TET2 – một đột biến tăng nguy cơ bệnh tim mạch ở người lớn tuổi. Colchicine còn ảnh hưởng đến cả tế bào miễn dịch bẩm sinh

và thích ứng. Trong 1 nghiên cứu trên 35 người béo phì, colchicine 0,6 mg 2 lần/ngày trong 3 tháng đã làm giảm số lượng tế bào đơn nhân cổ điển và tế bào T-CD8+, đồng thời hạn chế gia tăng các tế bào T-CD4+ và tế bào giết tự nhiên (natural killer) như ở nhóm dùng giả dược.

Một nghiên cứu cho thấy colchicine có thể gián tiếp phát huy tác dụng chống viêm qua việc kích thích gan tiết ra GDF-15. Các tác dụng phụ đối với đường tiêu hóa có thể do sự ngừng phân bào phụ thuộc tubulin, quá trình apoptosis, làm thay đổi tính thấm ruột nhưng sẽ hết khi ngưng dùng. Dù vậy, trái với nghiên cứu trên động vật, colchicine không ảnh hưởng đến hệ vi sinh đường ruột ở người mắc hội chứng chuyển hóa.

Những lưu ý thực hành lâm sàng khi sử dụng colchicine trong bệnh tim mạch

Lựa chọn người bệnh

Nghiên cứu chỉ ra rằng các bác sĩ có thể linh hoạt trong việc lựa chọn thời điểm bắt đầu điều trị bằng colchicine cho người bệnh mắc hội chứng mạch vành

cấp (ACS), kể cả trong giai đoạn nhập viện hoặc nhiều năm sau đó. Đây là một chiến lược hiệu quả khi thực hiện liệu pháp y khoa theo hướng dẫn đối với suy tim. Phân tích hậu kiểm từ nghiên cứu LoDoCo2 cho thấy colchicine vẫn hiệu quả ngay cả khi ACS xảy ra cách thời điểm điều trị 2 - 7 năm hoặc lâu hơn. Đáng chú ý, dù các thử nghiệm lâm sàng lớn về tác dụng của colchicine trên bệnh tim mạch không yêu cầu nồng độ hsCRP cao khi tuyển bệnh nhưng xét nghiệm này vẫn có thể giúp tối ưu hóa lợi ích-nguy cơ trong thực hành. Do các người bệnh trong COLCOT và LoDoCo2 đều đã dùng statin, colchicine nên được xem như liệu pháp bổ sung bên cạnh giảm LDL-C. Tóm lại, bằng chứng cho thấy mọi người bệnh có bệnh động mạch vành đều có thể là ứng viên tiềm năng cho điều trị bằng colchicine.

Hồ sơ tác dụng phụ

Một phân tích tổng hợp từ 35 nghiên cứu lâm sàng trước năm 2020 cho thấy colchicine làm tăng nguy cơ tác dụng phụ tiêu hóa lên 1,74 lần so với giả dược (18% so với 13%). Tuy nhiên, colchicine liều thấp vẫn hiệu quả trong

điều trị gout và được dung nạp tốt hơn, với tiêu chảy thường nhẹ và tự khỏi trong 3 ngày. Các thử nghiệm lớn như LoDoCo2 và COLCOT cho thấy colchicine liều thấp an toàn. Trong LoDoCo2, 7% người tham gia ngừng nghiên cứu do rối loạn tiêu hóa. Trong COLCOT, triệu chứng buồn nôn và đầy hơi xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng colchicine, nhưng tỷ lệ tiêu chảy và biến cố tiêu hóa nghiêm trọng không khác biệt giữa nhóm colchicine và giả dược. Các tác dụng phụ nghiêm trọng như giảm bạch cầu, tiểu cầu và tổn thương thần kinh không tăng lên.

LoDoCo2 ghi nhận tín hiệu bất ngờ về nguy cơ tử vong ngoài tim mạch cao hơn (tỉ lệ nguy cơ 1,51). Thử nghiệm COPS cho thấy nhóm colchicine có số ca tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn nhóm giả dược sau 1 năm, nhưng một số ca tử vong xảy ra khi ngừng thuốc và một ca do ung thư (không liên quan colchicine). Theo dõi mở rộng 2 năm của COPS không thấy sự khác biệt về tử vong giữa hai nhóm. COLCOT cũng không phát hiện sự khác biệt về tử vong tim mạch hoặc tử vong do mọi nguyên



nhân. Một nghiên cứu tổng quan ở người bệnh xơ gan không thấy sự khác biệt tử vong giữa nhóm colchicine và nhóm chứng.

Viêm phổi xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng colchicine trong COLCOT (0,9% so với 0,4%; $p=0,03$), nhưng các nghiên cứu tổng quan và LoDoCo2 không thấy sự khác biệt về kết quả nhiễm trùng. Những tín hiệu này cần được nghiên cứu thêm.

Tương tác thuốc – thuốc

Colchicine được chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4 và P-gp, một chất vận chuyển xenobiotic trong cơ thể. Việc quản lý tương tác thuốc yêu cầu xem xét mối quan hệ giữa phơi nhiễm thuốc và kết quả lâm sàng, thời gian sử dụng đồng thời, và các thông số theo dõi. Các thử nghiệm COLCOT và LoDoCo2 cho thấy phối hợp statin với colchicine nói chung là an toàn, nhưng có báo cáo về độc tính nghiêm trọng của colchicine khi kết hợp với statin do ức chế CYP3A4 và P-gp.

Trong nghiên cứu LoDoCo2, nhóm dùng colchicine có tỷ lệ đau cơ và tác dụng độc cơ cao hơn, nhưng các triệu chứng cơ không được đánh giá ở nhóm

nghiên cứu ở Úc. Colchicine cũng liên quan đến mức creatine kinase cao hơn, nhưng mức độ vẫn trong giới hạn bình thường và hiếm khi vượt quá giới hạn trên.

Khi sử dụng colchicine với statin liều cao, rosuvastatin có thể dùng mà không cần theo dõi đặc biệt, trong khi atorvastatin có thể thay thế rosuvastatin. Atorvastatin 40 mg mỗi ngày làm tăng mức phơi nhiễm colchicine một cách nhẹ. Để giảm triglyceride, nên ưu tiên các liệu pháp không chứa fibrate khi phối hợp với colchicine. Các thuốc tim mạch khác có tương tác với colchicine bao gồm amiodarone, dronedarone, quinidine và propafenone, và cần có sự phối hợp với bác sĩ điện sinh lý khi sử dụng đồng thời. Diltiazem và verapamil nên tránh kết hợp với colchicine, thay vào đó có thể dùng thuốc kiểm soát tần số khác như chẹn beta hoặc thuốc hạ huyết áp hiệu quả hơn.

Những lưu ý khác

Nghiên cứu LoDoCo2 loại trừ người có $eGFR < 50$ mL/phút/1,73 m², dù FDA cho phép dùng colchicine liều thấp đến $eGFR$ 30 mL/phút/1,73 m².



Tuổi cao không làm tăng phơi nhiễm colchicine nếu chức năng thận bình thường. Do chuyển hóa qua CYP3A4, colchicine nên tránh ở bệnh gan Child-Pugh C. Trên thế giới dùng liều 0,5 mg (hiệu quả và an toàn qua các thử nghiệm lớn), nên ưu tiên khi có thể. Liều 0,6 mg có thể thay thế nếu không có lựa chọn khác. Cả hai liều đạt nồng độ điều trị, nhưng nên dùng liều 0,5 mg ở người bệnh có bệnh thận hoặc tương tác thuốc. Việc giám sát nồng độ huyết thanh colchicine có hạn chế vì nồng độ trong bạch cầu cao hơn nhiều và bão hòa sớm. Người bệnh sốt Địa Trung Hải gia đình có thể dung nạp liều cao tới 3 mg/ngày.

Kết luận

Colchicine có tác dụng chống viêm đa diện thông qua việc tác động lên sự hình thành của inflammasome NLRP3 và các chức năng khác nhau của bạch cầu

trung tính. Dựa trên nhiều thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng, những người mắc bệnh động mạch vành và có chức năng thận bình thường có thể hưởng lợi từ liệu pháp colchicine liều thấp. Khi kê đơn colchicine, các bác sĩ cần lưu ý đến các tác dụng phụ về tiêu hóa, tương tác thuốc cũng như sự thay đổi chức năng thận và gan. Colchicine là một ví dụ điển hình cho lịch sử dài của việc phát triển thuốc nguồn gốc từ các sản phẩm tự nhiên trong điều trị bệnh tim mạch (như digoxin, reserpine, và gliflozins). Mặc dù việc sử dụng colchicine trong bệnh tim mạch vẫn cần được nghiên cứu thêm những các thử nghiệm quan trọng đã chỉ ra hướng đi cho việc áp dụng lâm sàng của nó như một tác nhân chống viêm theo mục tiêu đã được phê duyệt trong việc quản lý nguy cơ xơ vữa động mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty- four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1060–1068. doi: 10.1002/art.27327

2. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* 1974; 291:934–937. doi: 10.1056/NEJM197410312911804
3. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, Grizzard JD, Montecucco F, Berrocal DH, Brucato A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:76–92. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.021
4. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381:2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
5. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:1838–1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
6. Weng JH, Koch PD, Luan HH, Tu HC, Shimada K, Ngan I, Ventura R, Jiang R, Mitchison TJ. Colchicine acts selectively in the liver to induce hepatokines that inhibit myeloid cell activation. *Nat Metab.* 2021; 3:513–522. doi: 10.1038/s42255-021-00366-y
7. Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, Shah B, Karalis V, Karatza E, Liew D, Imazio M, Cornel JH, Thompson PL, et al. Consensus statement regarding the efficacy and safety of long-term low-dose colchicine in gout and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2022; 135:32–38. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.025
8. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis.* 1954; 13:190–
9. 200. doi: 10.1136/ard.13.3.190
10. Mamou H. [Amylogenic periodic disease]. *La Semaine Des Hopitaux.* 1955; 31:388–391.
11. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967; 43:227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

VANRAFIA

THUỐC MỚI ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN IGA NGUYÊN PHÁT

Nguồn: <https://www.novartis.com/us-en/news/media-releases/novartis-receives-fda-accelerated-approval-vanrafia-atrasentan-first-and-only-selective-endothelin-receptor-antagonist-proteinuria-reduction-primary-iga-nephropathy-igan>

Lược dịch: Tô Thị Nga

Phòng NCKH & HTQT

BỆNH THẬN IGA NGUYÊN PHÁT

Bệnh thận IGA nguyên phát còn được gọi là bệnh Berger. Bệnh gây tổn thương cầu thận mạn tính, có đặc trưng lâm sàng là tiểu ra máu đại thể tái diễn. Thận IGA không được xếp vào hàng các bệnh thận tự miễn, không có mối liên quan với bệnh gan hay nhiễm trùng đường tiết niệu. Bệnh làm tăng IgA trong huyết thanh và lắng đọng IgA ở vùng gian mạch cầu thận.

Bệnh thận IGA tiến triển chậm, biểu hiện khác nhau tùy thể trạng của mỗi người. Y học hiện tại vẫn chưa có cách điều trị dứt điểm bệnh thận IGA. Tuy nhiên, một số loại thuốc có thể làm chậm quá trình tiến triển của bệnh. Giữ huyết áp ổn định, giảm cholesterol trong máu cũng có thể giúp tầm soát bệnh thận IGA.

Ngày 02 tháng 4 năm 2025, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp phép nhanh cho Vanrafia[®] (atrasentan), một chất đối kháng thụ thể endothelin A (ETA) mạnh và chọn lọc, để giảm protein niệu ở người lớn mắc bệnh thận immunoglobulin A nguyên phát (IgA) có nguy cơ tiến triển bệnh nhanh thường có tỷ lệ protein/creatinin trong nước tiểu (UPRC) $\geq 1,5$.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI



Vanrafia là một phương pháp điều trị bằng đường uống, không steroid, dùng một lần mỗi ngày, có thể được thêm vào chế độ chăm sóc hỗ trợ, bao gồm thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin (RAS) có hoặc không có chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose-2 (SGLT2). "Vanrafia là thuốc đối kháng thụ thể ETA chọn lọc có hiệu quả làm giảm protein niệu, một yếu tố nguy cơ chính trong bệnh thận IgA. Việc hành động sớm và quyết đoán là rất quan trọng để giúp cải thiện kết quả cho những người bệnh này, những người thường xuyên tiến triển đến suy thận".

IgA nguyên phát là một bệnh thận tiến triển, hiếm gặp trong đó hệ thống miễn dịch tấn công thận, thường

gây viêm cầu thận và protein niệu. Với gần 13 triệu người ở Hoa Kỳ được chẩn đoán mỗi năm, đây là một trong những bệnh thận tự miễn phổ biến nhất và hành trình của mỗi người là khác nhau. Có tới 50% người bệnh IgAN bị protein niệu dai dẳng tiến triển thành suy thận trong vòng 10 đến 20 năm kể từ khi được chẩn đoán, thường cần phải lọc máu duy trì và/hoặc ghép thận và đáp ứng với điều trị có thể khác nhau. Các liệu pháp nhằm mục tiêu hiệu quả với các cơ chế hoạt động khác nhau, có thể giúp bác sĩ lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất cho người bệnh.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Atrasentan là chất đối kháng thụ thể ETA có độ chọn lọc cao hơn 1800 lần



đối với thụ thể ETA so với thụ thể ETB. Người ta cho rằng ET-1 góp phần vào quá trình sinh bệnh của bệnh thận IgA nguyên phát thông qua thụ thể ETA.

HIỆU QUẢ LÂM SÀNG

Trong nghiên cứu ALIGN Giai đoạn III đang diễn ra, những người bệnh dùng Vanrafia kết hợp với thuốc ức chế hệ renin-angiotensin RAS đã đạt được mức giảm protein niệu có ý nghĩa lâm sàng và có ý nghĩa thống kê là 36,1% ($p < 0,0001$) so với giả dược, với kết quả được thấy sớm nhất là vào tuần thứ 6 và duy trì đến tuần thứ 36.

Tác dụng của Vanrafia đối với urine protein creatinine ratio (UPCR) là nhất quán giữa các phân nhóm bao gồm tuổi, giới tính, chủng tộc và các đặc điểm bệnh ban đầu, chẳng hạn như eGFR và mức protein niệu, trong nhóm nghiên cứu chính. Một hiệu quả điều trị tương tự của Vanrafia đã được thấy ở một nhóm người bệnh bổ sung được điều trị bằng cả thuốc ức chế (RAS) và thuốc ức chế SGLT2 (giảm 37,4% UPCR so với giả dược).

Nghiên cứu ALIGN cho thấy Vanrafia có hồ sơ an toàn thuận lợi phù hợp với dữ liệu đã báo cáo trước đó.

Các tác dụng phụ được báo cáo ở $\geq 2\%$ người bệnh được điều trị bằng Vanrafia, và thường xuyên hơn giả dược, bao gồm phù ngoại biên, thiếu máu và tăng transaminase gan.

Vì một số chất đối kháng thụ thể endothelin đã gây ra tình trạng tăng aminotransferase, độc tính với gan và suy gan, nên các bác sĩ lâm sàng nên tiến hành xét nghiệm men gan trước khi bắt đầu dùng Vanrafia và trong quá trình điều trị khi có chỉ định lâm sàng. Vanrafia có thể gây ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng.

CHỈ ĐỊNH

VANRAFIA là thuốc theo toa được sử dụng để giảm protein trong nước tiểu (protein niệu) ở người lớn mắc bệnh thận gọi là bệnh thận immunoglobulin A nguyên phát (IgAN) có nguy cơ bệnh nặng hơn nhanh chóng.

LIỀU DÙNG

Vanrafia được cung cấp dưới dạng viên nén, liều khuyến cáo 0,75 mg uống một lần mỗi ngày, với hoặc không với thức ăn.



CẬP NHẬT CÁC HƯỚNG DẪN – KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ MỚI

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng phụ thường gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 5\%$) là phù ngoại biên bao gồm sưng tay, chân, mắt cá chân và bàn chân và số lượng hồng cầu thấp (thiếu máu).

VANRAFIA có thể gây ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng nếu dùng trong thời kỳ mang thai. VANRAFIA có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng,

bao gồm các tác dụng phụ được đề cập ở trên cũng như các vấn đề về gan, giữ nước và giảm số lượng tinh trùng. Các loại thuốc như VANRAFIA có thể gây ra các vấn đề về gan, bao gồm suy gan.

VANRAFIA có thể làm tăng men gan trong máu của người bệnh.

VANRAFIA có thể làm giảm số lượng tinh trùng ở nam giới.



VANRAFIATM
(*atrasentan*) tablets

0.75 mg

SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC KHÔNG KÊ ĐƠN TRONG ĐIỀU TRỊ CẢM LẠNH VÀ DỊ ỨNG

Nguồn: magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/308

Việc sử dụng thuốc không kê đơn (OTC) để làm giảm các triệu chứng cảm lạnh thông thường và viêm mũi dị ứng ngày càng trở nên phổ biến với nhiều loại chế phẩm đa dạng. Các thuốc không kê đơn (OTC) điều trị cảm lạnh và dị ứng ngày càng được sử dụng rộng rãi và chiếm một tỷ lệ đáng kể trong thị phần của thuốc OTC nói chung. Cảm lạnh thông thường là một bệnh nhiễm virus cấp tính, tự giới hạn ở đường hô hấp trên, chủ yếu do chủng Rhinovirus gây ra. Các triệu chứng phổ biến bao gồm ho, nghẹt mũi, sốt nhẹ và mệt mỏi, thường xuất hiện từ 1 đến 2 ngày sau khi nhiễm bệnh và giảm dần trong vòng từ 7 đến 10 ngày. Tuy nhiên, một số triệu chứng có thể kéo dài đến 3 tuần. Các nhóm thuốc điều trị chính bao gồm: thuốc trị nghẹt mũi, thuốc kháng histamin, corticosteroid dạng xịt, thuốc giảm ho, thuốc long đờm và thuốc giảm đau hạ sốt.

Thuốc trị nghẹt mũi

Đối với triệu chứng nghẹt mũi, các thuốc đường toàn thân hoặc tại chỗ đều có thể có hiệu quả. Thuốc trị nghẹt mũi là chất chủ vận adrenergic, có tác dụng làm co các mao mạch trong mũi và giảm phù nề niêm mạc. Các thuốc trị nghẹt mũi đường toàn thân phổ biến là phenylephrin và pseudoephedrin, trong khi các thuốc tại chỗ bao gồm các hoạt chất có tác dụng ngắn (ephedrin, naphazolin và phenylephrin) và

tác dụng kéo dài (oxymetazolin).

Pseudoephedrin đường uống được cho là có tác dụng tốt hơn phenylephrin. Các nghiên cứu cho thấy pseudoephedrin cho hiệu quả vượt trội hơn so với cả phenylephrin và placebo, trong khi phenylephrin không có khác biệt đáng kể so với placebo. Điều này có thể do phenylephrin bị chuyển hóa mạnh trong cơ thể, dẫn đến sinh khả dụng thấp. Mặc dù hiện vẫn được sử dụng phổ biến trong

điều trị cảm lạnh và dị ứng, hiệu quả của phenylephrin đường uống còn gây nhiều nghi vấn. Trong khi đó, tuy đã được chứng minh là có hiệu quả điều trị nghẹt mũi, pseudoephedrin lại được quản lý chặt chẽ tại Hoa Kỳ do nguy cơ bị sử dụng sai mục đích liên quan đến việc sản xuất methamphetamin trái phép.

Thuốc trị nghẹt mũi tại chỗ tác động trực tiếp lên niêm mạc mũi và ít gây tác dụng không mong muốn hơn do khả năng hấp thu toàn thân hạn chế. Tuy nhiên, các chế phẩm này chỉ nên được sử dụng không quá từ 3 đến 5 ngày để tránh hiện tượng tắc ngạt mũi do quá liều (hay còn gọi là viêm mũi phụ thuộc thuốc).

Nhìn chung, thuốc trị nghẹt mũi tương đối an toàn khi được sử dụng đúng cách. Tuy nhiên, các thuốc này cũng có thể gây tác dụng không mong muốn như mất ngủ, tăng huyết áp, bồn chồn, lo lắng, nhịp tim nhanh và rối loạn chức năng tiết niệu. Cần tránh dùng thuốc ở người có tiền sử bệnh tim, tăng huyết áp, bệnh tuyến giáp, đái tháo đường và phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Ngoài ra, không nên dùng đồng thời thuốc trị nghẹt mũi với các thuốc ức chế monoamine

oxidase (MAO) vì sự phối hợp này có thể gây tăng huyết áp ở mức đe dọa tính mạng người bệnh.

Thuốc kháng histamin

Thuốc kháng histamin giúp giảm các triệu chứng như sổ mũi, ngứa, chảy nước mắt và hắt hơi bằng cách ngăn cản histamin gắn vào thụ thể H1 và giải phóng histamin từ tế bào mast. Thuốc kháng histamin được chia thành hai thế hệ: Thế hệ I (ví dụ: diphenhydramin, chlorpheniramin) và Thế hệ II (ví dụ: loratadin, cetirizin).

Thuốc kháng histamin thế hệ I thường gây ra các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương như buồn ngủ và suy giảm nhận thức do cấu trúc phân tử có bản chất thân lipid giúp thuốc dễ dàng vượt qua hàng rào máu não. Vì vậy, các thuốc này không được khuyến cáo sử dụng trên người cao tuổi. Trong khi đó, đối với trẻ nhỏ, diphenhydramin lại có liên quan đến các phản ứng kích thích nghịch thường, dẫn đến cáu gắt, tăng động và mất ngủ.

Thuốc kháng histamin thế hệ II có tính kỵ lipid cao hơn, dẫn đến khả năng thâm nhập hàng rào máu não kém hơn và tác dụng an thần thấp hơn so với thế hệ I. Các thuốc này có thời gian bán hủy dài

hơn, cho phép dùng liều một hoặc hai lần mỗi ngày, khác với các thuốc thế hệ I cần sử dụng nhiều liều hàng ngày do thời gian bán hủy ngắn.

Mặc dù thuốc kháng histamin thế hệ I kiểm soát hiệu quả các triệu chứng như sổ mũi, ngứa, chảy nước mắt và hắt hơi, nhưng thuốc kháng histamin thế hệ II được ưa chuộng hơn do tính an toàn và hiệu quả được cải thiện cũng như tính chọn lọc trên thụ thể histamin tốt hơn.

Corticosteroid dạng xịt

Corticosteroid dạng xịt mũi là các chất chống viêm mạnh, có hiệu quả trong việc giảm hắt hơi, chảy nước mũi, nghẹt mũi và ngứa mũi. Các thuốc này thường được dung nạp tốt với các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là gây kích ứng tại chỗ như khô, rát hoặc chảy máu cam. Trong một số trường hợp hiếm gặp, có thể xuất hiện phản ứng toàn thân. Để tối ưu hóa hiệu quả và giảm thiểu nguy cơ về tác dụng toàn thân của thuốc, kỹ thuật xịt mũi đúng cách là rất quan trọng.

Thuốc giảm ho

Dextromethorphan là một thành phần giảm ho phổ biến trong các chế phẩm OTC, giúp giảm cơn ho do cảm lạnh hoặc các

bệnh nhiễm trùng đường hô hấp khác. Khi dùng quá liều, dextromethorphan có thể gây ảo giác tương tự như phencyclidin và ketamin, dẫn đến xảy ra tình trạng lạm dụng thuốc. Các tác động sinh lý tiềm tàng khi sử dụng dextromethorphan liều cao bao gồm nhịp tim nhanh, biến đổi trạng thái tâm lý, tăng huyết áp, co giật, hôn mê, ngừng hô hấp và ngừng tim. Nguy cơ lạm dụng dextromethorphan đã dẫn đến việc nhiều bang tại Hoa Kỳ phải ban hành luật cấm bán thuốc này cho trẻ vị thành niên.

Trong khi đó, tại Việt Nam, dextromethorphan đã không còn nằm trong Danh mục Thuốc không kê đơn được Bộ Y tế ban hành theo Thông tư 07/2017/TT-BYT ngày 03/05/2017.

Thuốc long đờm

Thuốc long đờm là những chất thường được sử dụng để làm loãng đờm và giảm lượng đờm trong nhiều tình trạng bệnh lý hô hấp. Thuốc được coi là tương đối an toàn và không liên quan đến các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Khi sử dụng ở liều khuyến cáo, thuốc được dung nạp tương đối tốt, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn hệ tiêu hóa.

Tại Việt Nam, theo Công văn số 10367/QLD-ĐK ngày 31/08/2010 của Cục Quản lý Dược, các chế phẩm chứa thành phần long đờm như acetylcystein và carbocistein có chống chỉ định đối với trẻ em dưới 2 tuổi.

Thuốc giảm đau

Các thuốc giảm đau và hạ sốt không kê đơn như paracetamol, aspirin, ibuprofen và naproxen thường được sử dụng để điều trị các triệu chứng đau toàn thân, đau đầu và sốt liên quan đến cảm lạnh thông thường và các bệnh khác do virus. Mặc dù thường được coi là có hiệu quả như nhau trong việc kiểm soát các triệu chứng trên, các thuốc này cần được sử dụng một cách thận trọng vì có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn. Những người có tiền sử dị ứng với aspirin, người đang bị loét dạ dày tá tràng cần tránh dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Ngoài ra, cần lưu ý về nguy cơ biến cố trên tim mạch, đặc biệt là biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng (bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ), của các thuốc NSAID không phải aspirin. Nguy cơ này cũng đã được cảnh báo tại Việt

Nam theo Công văn số 5749/QLD-ĐK ngày 27/04/2017 của Cục Quản lý Dược.

Đối với thành phần codein trong các chế phẩm dạng phối hợp để điều trị triệu chứng ho khan, kích ứng hoặc giảm đau, theo Công văn số 12973/QLD-ĐK ngày 07/07/2016 của Cục Quản lý Dược, chỉ định của các thuốc này đã được giới hạn cho đối tượng người bệnh trên 12 tuổi. Với chỉ định giảm đau, thuốc chứa codein chỉ được sử dụng trong trường hợp giảm đau cấp tính ở mức độ trung bình khi các thuốc giảm đau khác như paracetamol hay ibuprofen (đơn độc) không có hiệu quả.

Vai trò của dược sĩ

Dược sĩ có thể đảm bảo việc sử dụng các thuốc OTC trong điều trị cảm lạnh và dị ứng một cách an toàn và hiệu quả thông qua các chỉ dẫn chuyên môn. Dược sĩ có thể tư vấn người bệnh để lựa chọn sản phẩm phù hợp dựa trên nhu cầu cụ thể và tiền sử bệnh của mình. Dược sĩ cũng có thể xác định các tương tác thuốc tiềm ẩn và giáo dục người bệnh về các tác dụng không mong muốn thường gặp. Hơn nữa, dược sĩ có thể giúp ngăn chặn việc sử dụng thuốc OTC không hợp lý

bằng cách nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tuân theo tờ hướng dẫn sử dụng và tránh việc dùng thuốc không cần thiết.

Khi cung cấp thông tin và hướng dẫn toàn diện về thuốc, dược sĩ có thể giúp người bệnh đưa ra quyết định sáng suốt về việc sử dụng thuốc OTC và góp phần cải thiện sức khỏe của họ.

Kết luận

Thuốc OTC trong điều trị cảm lạnh và dị

ứng vẫn là một nền tảng của chăm sóc sức khỏe cộng đồng, giúp giảm nhẹ các triệu chứng thông thường cho người bệnh. Người dược sĩ có thể đóng góp đáng kể cho hệ thống y tế cộng đồng thông qua việc cung cấp các hướng dẫn chuyên môn để đảm bảo người bệnh nhận được lợi ích tối ưu đồng thời giảm thiểu các nguy cơ tiềm ẩn từ các loại thuốc sẵn có này.

SỬ DỤNG HỢP LÝ COLCHICIN TRONG BỆNH TIM MẠCH

Nguồn : <https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang>

Colchicin có đặc tính chống viêm, đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh gout hoặc điều trị viêm màng ngoài tim. Trong những năm gần đây, với những bằng chứng khoa học mới, thuốc Colchicin hứa hẹn trở thành một thuốc phối hợp giúp giảm nguy cơ tái phát biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Vai trò của Colchicin trong điều trị bệnh tim mạch

Xơ vữa động mạch là bệnh lý phổ biến do tích tụ cholesterol, chất béo, các sản phẩm phụ của tế bào, calci và fibrin trong động mạch. Hiện nay, nhiều phác đồ điều trị nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa (Atherosclerotic Cardiovascular Disease - ASCVD) đều dựa trên cơ chế hạ mức cholesterol để giảm sự tích tụ cholesterol trong động mạch. Tuy nhiên, tình trạng viêm cũng là một yếu tố độc lập

với mức cholesterol, đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh lý của ASCVD. Do đó, nhiều nghiên cứu khác nhau đã được tiến hành để đánh giá khả năng của liệu pháp chống viêm trong việc cải thiện kết cục tim mạch.

Colchicin là một loại thuốc chống viêm, có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp β -tubulin thành vi ống, do đó ngăn chặn sự kích hoạt, thoái hóa và di chuyển của bạch cầu trung tính. Colchicin cũng có thể can thiệp vào sự lắp ráp nội bào của phức hợp

hồng cầu trong bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân làm trung gian kích hoạt IL-1 β . Những tác dụng chống viêm này cũng đã chứng minh rằng colchicin làm giảm protein phản ứng C có độ nhạy cao (hs-CRP). Gần đây, colchicin đã được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm khác nhau, bao gồm các thử nghiệm COLCOT, LoDoCo và LoDoCo2, để đánh giá tác dụng chống viêm của colchicin trong việc giảm các biến cố tim mạch ở người bệnh mắc hoặc có nguy cơ tiến triển ASCVD.

Các nghiên cứu trên đều cho kết quả thống nhất, hỗ trợ lợi ích của việc sử dụng colchicin để giảm sự xuất hiện của các biến cố tim mạch.

Một số nghiên cứu về tác dụng của Colchicin trong điều trị tim mạch

Colchicin có thể làm giảm nguy cơ suy tim

Colchicin gần đây cũng cho thấy lợi ích về kết quả tim mạch (CV) rộng hơn ở những người bệnh có nguy cơ cao, đặc biệt là những người bị bệnh mạch vành (CAD) hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim (MI). Kết quả lâm sàng mới đây cho thấy, thuốc colchicin cũng có thể làm giảm nguy cơ đau tim và đột quỵ ở những người bệnh có động mạch bị tắc nghẽn do cholesterol. Đối với nghiên cứu, Bilchick và nhóm nghiên cứu đã phân tích hồ sơ của hơn 1.000 người

bệnh được nhận vào Trung tâm Y tế của trường đại học từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 2 năm 2020 vì suy tim. Tỷ lệ sống sót là gần 98% đối với những người được sử dụng colchicin trong đợt bùng phát bệnh gout, so với tỷ lệ sống sót của những người không được sử dụng colchicin là gần 94%, những kết quả này làm nổi bật tầm quan trọng của các cơ chế viêm mới trong bệnh suy tim.

Colchicin có thể giảm nguy cơ đau tim và đột quỵ

Colchicin lần đầu tiên được FDA chấp thuận cách đây hơn một thập kỷ để điều trị bệnh gout và cũng được chấp thuận cho bệnh sốt Địa Trung Hải gia đình, một bệnh viêm nhiễm gây đau cấp tính ở bụng, ngực, khớp và mới đây lại được phê duyệt dưới tên lodoco, để sử dụng cho người lớn bị xơ vữa động mạch (tình trạng dày lên và xơ cứng động mạch do sự tích tụ mảng bám bên trong mạch máu). Thuốc cũng được chấp thuận cho người lớn có nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Những người bệnh có nguy cơ cao này thường dùng statin để giảm nguy cơ mắc hoặc tử vong do các biến cố bệnh tim như đau tim và đột quỵ. Theo đó, FDA đã cho phép sử dụng thuốc Lodoco (colchicin) 0,5 mg, một lần mỗi ngày, đơn lẻ hoặc kết hợp với các loại thuốc

giảm cholesterol (như statin) để chống lại chứng viêm trong hệ thống tim mạch, dẫn đến xơ vữa động mạch, đau tim và đột quy.

Việc kết hợp giữa statin và colchicin có thể làm giảm 31% nguy cơ tử vong do bệnh tim, đau tim hoặc đột quy không gây tử vong so với giả dược.

Điều trị viêm ngoại tâm mạc cấp tính và viêm ngoại tâm mạc tái phát

Hiệu lực của colchicin được khẳng định bằng nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT): CORP, ICAP và CORP - 2. Các thử nghiệm này được tiến hành trên người bệnh bị viêm ngoại tâm mạc cấp tính và viêm ngoại tâm mạc tái phát. Liều colchicin được áp dụng trong các thử nghiệm này là 0,5 mg/ngày cho người bệnh < 70 kg hoặc 0,5 mg x 2 lần/ngày.

Các thử nghiệm này kéo dài trong 3 tháng ở người bệnh viêm ngoại tâm mạc cấp và 6 tháng ở người bệnh viêm ngoại tâm mạc tái phát.

Thử nghiệm COPE9, CORE10 với chế độ liều nạp 1-2 mg và liều duy trì 0,5-1,0 mg/ngày (hiệu chỉnh liều theo khối lượng) trong vòng 3 - 6 tháng. Các thử nghiệm này đã chứng minh hiệu quả và tính an toàn của colchicin.

Phòng ngừa hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim

Trong thử nghiệm của Finkelstein và cộng sự cho thấy colchicin liều 1,5 mg/ngày làm giảm một nửa tỷ lệ người bệnh mắc hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim. Thử nghiệm RCT COPPS và COPPS - 2 với colchicin liều 0,5-1,0 mg/ngày cũng cho thấy kết quả tương tự. Nhìn chung, colchicin làm giảm tỷ lệ mắc hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim ở những người bệnh phẫu thuật tim.

Phòng ngừa biến cố tim mạch thứ phát

Theo nghiên cứu COLCOT, nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên 4745 người bệnh được chọn ngẫu nhiên, với 2366 người bệnh dùng Colchicin và 2379 người bệnh dùng giả dược. Nghiên cứu được thực hiện tại 167 trung tâm ở 12 quốc gia từ tháng 12/2015 đến tháng 8/2018 với thời gian theo dõi trung bình là 22,3 tháng. Kết quả nghiên cứu chỉ ra: tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc nhập viện khẩn cấp vì đau thắt ngực dẫn đến tái thông mạch máu là 131 (5,5%) ở người bệnh dùng colchicin và 170 (7,1%) ở nhóm giả dược (HR 0,77); KTC 95%, 0,61 - 0,96.

Nghiên cứu cũng cho thấy chi phí trung bình cho mỗi người bệnh giảm 47% và chất lượng sống tăng từ 1,30 lên 1,34 trong thời gian thử nghiệm 24 tháng với

nhóm dùng colchicin. Chi phí trọn đời của mỗi người bệnh cũng giảm 69% và chất lượng sống tăng từ 8,82 lên 11,68 ở người bệnh dùng nhóm colchicin so với nhóm giả dược.

Nghiên cứu LoDoCo là 1 nghiên cứu nhân mở trên 532 người bệnh: 270 người bệnh được chọn ngẫu nhiên dùng colchicin 0,5 mg và 250 người bệnh dùng giả dược. Thử nghiệm cho thấy nguy cơ mắc các biến cố tim mạch cấp tính thấp hơn ở những người bệnh dùng 0,5 mg colchicin mỗi ngày so với giả dược. Tỷ lệ mắc tổng hợp của hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), ngừng tim ngoài bệnh viện hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do tim xảy ra ở 15/282 người bệnh (5,2%) đã dùng colchicin và 40/250 người bệnh (16%) trong nhóm giả dược (HR 0,33; 95% CI, 0,18 - 0,59; $p < 0,001$). Nghiên cứu đã kết luận rằng dùng colchicin 0,5 mg mỗi ngày, cùng với statin và các liệu pháp phòng ngừa thứ phát tiêu chuẩn khác, có hiệu quả trong việc ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở người bệnh mắc bệnh mạch vành ổn định.

Nghiên cứu LoDoCo2 là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược so sánh colchicin 0,5 mg với giả dược ở người lớn mắc hội chứng mạch vành mạn tính (5).

Trong 5.522 người bệnh được đưa vào thử nghiệm LoDoCo2, với 2.762

người bệnh ở nhóm colchicin và 2.760 người bệnh ở nhóm giả dược, được tiến hành tại 33 trung tâm ở Úc và Hà Lan.

Thử nghiệm diễn ra từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 12 năm 2018, sau đó là 28,6 tháng theo dõi [5]. Nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim thứ phát, đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ là 6,8% nhóm dùng colchicin và 9,6% ở nhóm giả dược (HR 0,69; 95% CI, 0,57 - 0,83; $p < 0,001$).

Tóm lại, các thử nghiệm COLCOT, LoDoCo và LoDoCo2 chỉ ra tác dụng chống viêm của colchicin trong việc làm giảm các biến cố tim mạch ở người bệnh mắc hoặc có nguy cơ tiến triển ASCVD. Các nghiên cứu trên đều cho kết quả thống nhất, thấy được lợi ích của việc sử dụng colchicin để giảm sự xuất hiện của các biến cố tim mạch.

Từ kết quả của các nghiên cứu trên, tháng 6/2023, colchicin 0,5 mg với biệt dược Lodoco đã được FDA phê duyệt bổ sung chỉ định giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tái thông mạch vành và tử vong do tim mạch ở người lớn mắc ASCVD hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2023 về quản lý người bệnh mắc bệnh mạch vành mạn tính cũng đã khuyến cáo: ở những người bệnh

mắc bệnh mạch vành mạn tính Chronic Coronary Disease (CCD), có thể cân nhắc việc bổ sung colchicin để giảm các biến cố ASCVD tái phát. Khuyến cáo cũng nhấn mạnh nên giới hạn sử dụng colchicin cho những người bệnh vẫn có nguy cơ rất cao mắc các biến cố ASCVD mặc dù đã điều trị nội khoa tích cực theo hướng dẫn

(nhóm thuốc statin, chống kết tập tiểu cầu, chẹn beta, ức chế hệ renin-angiotensin) với liều tối đa dung nạp được cho chỉ định bệnh mạch vành mạn. Liều được khuyến cáo của colchicin để điều trị bệnh mạch vành mạn là 0,5 mg mỗi ngày, dựa trên liều được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Chỉ định và cách dùng

Chỉ định	Liều dùng
Bệnh xơ vữa động mạch	0,5 mg một lần mỗi ngày
Viêm màng ngoài tim, cấp tính hoặc tái phát	- <i>Liều nạp</i>: Không cần thiết phải dùng liều nạp; tránh dùng liều nạp có thể cải thiện khả năng tuân thủ điều trị và giảm tác dụng phụ. Nếu quyết định sử dụng liều nạp, khuyến cáo như sau: + Người bệnh ≥ 70 kg: Uống: 1 mg (hoặc 1,2 mg) sau mỗi 12 giờ vào ngày 1, sau đó duy trì liều lượng. + Người bệnh < 70 kg hoặc không thể dung nạp chế độ liều cao hơn: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) sau mỗi 12 giờ vào ngày 1, sau đó dùng liều duy trì. - <i>Liều duy trì</i>: + Người bệnh ≥ 70 kg: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) hai lần mỗi ngày. + Người bệnh < 70 kg hoặc không thể dung nạp chế độ liều cao hơn: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) một lần mỗi ngày. - <i>Thời gian điều trị</i>: + Điều trị ban đầu (lần đầu tiên xuất hiện): 3 tháng. + Điều trị tái phát (tái phát lần đầu hoặc tái phát nhiều lần): 6 tháng - <i>Liệu pháp đồng thời</i>: Sử dụng kết hợp với aspirin hoặc thuốc

	chống viêm không steroid (NSAID); cũng có thể thêm corticosteroid cho các trường hợp khó chữa. Ngoài ra, có thể sử dụng colchicin với corticosteroid đơn độc nếu aspirin hoặc NSAID chống chỉ định.
Phòng ngừa hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim	<i>Lưu ý: Bắt đầu điều trị dự phòng trước phẫu thuật (48 đến 72 giờ trước khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật (24 đến 72 giờ sau phẫu thuật))</i> + Người bệnh ≥ 70 kg: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) hai lần mỗi ngày trong 1 tháng. + Người bệnh < 70 kg: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) một lần mỗi ngày trong 1 tháng.

Thận trọng, tương tác thuốc:

Người bệnh bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút), suy gan nặng hoặc rối loạn tạo máu từ trước và những người bệnh quá mẫn cảm với colchicin hoặc bất kỳ thành phần không hoạt động nào của colchicin nên tránh dùng thuốc (3). Không nên sử dụng colchicin khi dùng đồng thời thuốc ức chế cytochrom 3A4 (CYP3A4) mạnh hoặc thuốc ức chế glycoprotein thẩm thấu (P-gp) (clarithromycin, ketoconazole hoặc thuốc có chứa ritonavir) do độc tính colchicin đe dọa tính mạng và gây tử vong.

Colchicin có thể gây ức chế tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm ba dòng tế bào và thiếu máu bất sản, cũng như độc tính thần kinh cơ và tiêu cơ vân. Việc sử dụng đồng thời colchicin với các thuốc làm giảm chuyển hóa colchicin, chẳng hạn như thuốc ức chế CYP3A4 của thuốc ức chế P-gp (ví dụ: clarithromycin, ketoconazole hoặc thuốc có chứa ritonavir), làm tăng nguy cơ ngộ độc colchicin. Hơn nữa, sử dụng đồng thời colchicin và thuốc ức chế men khử HMG-CoA, gemfibrozil và fenofibrate hoặc cyclosporine có thể gây tiêu cơ vân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Heart Association. What is atherosclerosis? November 6, 2020. www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about_cholesterol/atherosclerosis. Accessed January 8, 2024.

2. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicin in cardiovascular disease: in-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78.
3. Lodoco (colchicin) package insert. Parsippany, NJ: Agepha Pharma USA, LLC; 2023.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al; LoDoCo2 Investigators. The effect of low-dose colchicin in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2
5. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicin in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847.
6. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicin for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.
8. Spyridon G. Deftereos et al.; Colchicin in Cardiovascular Disease: In-Depth Review, *Circulation*.
9. Tardif JC, Kouz S, Waters D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicin after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505.
10. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
11. https://www.uptodate.com/contents/colchicin-drug-information?search=colchicin&topicRef=1505&source=see_link
12. <https://www.uspharmacist.com/article/colchicine-use-in-atherosclerotic-cardiovascular-disease>

PHÂN TÍCH DANH MỤC THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP ABC/VEN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ NĂM 2024

Đào Thị Phương Linh

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 năm 2024. **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 năm 2024 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ. **Kết quả và bàn luận:** Xác định nhóm thuốc I, II, III dựa trên ma trận ABC/VEN. Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 25% về chủng loại và chiếm 80,98% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 68,3% về chủng loại và chiếm 18,12% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 6,7% về chủng loại và chiếm 0,9% GTTT. Hạng A chiếm 21,24% chủng loại nhưng chiếm đến 79,88% giá trị tiêu thụ, có 106 loại thuốc hạng B chiếm 24,84% và chiếm 15,11% giá trị tiêu thụ, còn lại 330 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,92% và chiếm 5,01% giá trị tiêu thụ thuốc trong Bệnh viện. Có 24 loại thuốc chiếm 3,92% là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 1,27% giá trị tiêu thụ, 515 loại thuốc chiếm 84,15% là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 88,53% giá trị tiêu thụ, còn lại 73 loại thuốc chiếm 11,93% là thuốc không thiết yếu Nhóm N và chiếm 10,2% giá trị tiêu thụ của Bệnh viện. Tiểu nhóm AV có 1 thuốc chiếm 0,77% chủng loại và chiếm 0,21% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 114 thuốc, chiếm 87,69% về chủng loại và chiếm 90,39% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 15 loại thuốc chiếm tỷ lệ 9,39%. Tổng giá trị tiêu thụ mà HĐT&ĐT

đang duy trì tốt so với tổng giá trị tiêu thụ của Bệnh viện. **Kết luận:** Giá trị tiêu thụ thuốc đang duy trì tốt.

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 ngày 01/01/2024 đến ngày 31/12/2024. Danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2024 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 năm 2024 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 năm 2024.
- 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	130	21,24	130,783,702,431	79,88
Nhóm B	152	24,84	24,739,505,437	15,11
Nhóm C	330	53,92	8,210,356,802	5,01
Tổng số	612	100	163,733,564,669	100

Nhận xét: Hạng A chiếm 21,24% chủng loại nhưng chiếm đến 79,88% giá trị tiêu thụ, có 152 loại thuốc hạng B chiếm 24,84% và chiếm 15,11% giá trị tiêu thụ, còn lại 330 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,92% và chiếm 5,01% 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	24	3,92	2.078.204.454	1,27
E	515	84,15	144.951.450.935	88,53
N	73	11,93	16.703.909.280	10,2
Tổng số	612	100	163.733.564.669	100

Nhận xét: Có 24 loại thuốc (chiếm 3,92%) là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 1,27% giá trị tiêu thụ, 515 loại thuốc (chiếm 84,15%) là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 88,53% giá trị tiêu thụ, còn lại 73 loại thuốc (11,93%) là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 10,2% 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)	153	25	132.585.160.485	80,98
II (BE, BN, CE)	418	68,3	29.674.925.525	18,12
III (CN)	41	6,7	1.473.478.660	0,9
Tổng	612	100	163.733.564.669	100

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 25% về chủng loại và chiếm 80,98% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 68,3% về chủng loại và chiếm 18,12% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 6,7% về chủng loại và chiếm 0,9% 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	1	0,77	276,746,400	0,21
Nhóm AE	116	89,23	119,973,256,841	91,73
Nhóm AN	13	10	10,533,699,190	8,05
Tổng	130	100	130,783,702,431	100

Nhận xét: Tiểu nhóm AV có 1 thuốc chiếm 0,77% chủng loại và chiếm 0,21% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 116 thuốc, chiếm 89,23% về

chủng loại và chiếm 91,73% TLGTTT trong hạng A. Tiêu nhóm AN có 13 loại thuốc chiếm tỷ lệ 8,05%.

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	% so với tổng giá trị tiêu thụ
A	13	10,533,699,190	70,45
B	17	2,944,864,930	19,7
C	41	1,473,478,660	9,85
Tổng	71	14,952,042,780	100

Nhận xét: Tổng giá trị tiêu thụ mà HĐT&ĐT đang duy trì tốt so với tổng giá trị tiêu thụ của bệnh viện. Đặc biệt với nhóm thuốc N phân loại A có 13 loại thuốc chiếm đến 70,45 % về giá trị.

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 25% về chủng loại và chiếm 80,98% GTTT. Tỉ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 68,3% về chủng loại và chiếm 18,12% GTTT. Tỉ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 6,7% về chủng loại và chiếm 0,9% GTTT.

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

Hạng A chiếm 21,24% chủng loại nhưng chiếm đến 79,88% giá trị tiêu thụ, có 106 loại thuốc hạng B chiếm 24,84% và chiếm 15,11% giá trị tiêu thụ, còn lại 330 loại thuốc xếp hạng C chiếm 53,92% và chiếm 5,01% giá trị tiêu thụ thuốc trong Bệnh viện.

Có 24 loại thuốc chiếm 3,92% là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 1,27% giá trị tiêu thụ, 515 loại thuốc chiếm 84,15% là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 88,53% giá trị tiêu thụ, còn lại 73 loại thuốc chiếm 11,93% là thuốc không thiết yếu Nhóm N và chiếm 10,2% giá trị tiêu thụ của Bệnh viện.

Tiêu nhóm AV có 1 thuốc chiếm 0,77% chủng loại và chiếm 0,21% TLGTTT. Tiêu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 114 thuốc, chiếm 87,69% về chủng loại và chiếm 90,39% TLGTTT trong hạng A. Tiêu nhóm AN có 15 loại thuốc chiếm tỷ lệ 9,39%.

Tổng giá trị tiêu thụ mà HĐT&ĐT đang duy trì tốt so với tổng giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

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.*
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.*
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. M Devnani, AK Gupta and R Nigah (2010), *Analysis of Inventory of Drug and*

Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital.

10. Manhas Anil K. and ed (2012), *Analysis of Inventory of Drug and Pharmacy Department of a Tertiary care Hospital.*
11. Ministry of Health (2015), *List of Vital Essential and Necessary List of Medical Sundries for Public Institutions*, Vol.1.Jamaica.
12. World Health Organization (1992), *The ICD – 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*, Clinical descriptions and diagnostic guidelines.Geneva

DANH MỤC TRA CỨU TƯƠNG Kỵ - DUNG MÔI TIÊM TRUYỀN

STT	Hoạt chất	Glucose 5%	Natri bicarbonat 1,4%	Natriclorid 0,9%	Ringer lactat
1	Aciclovir				
2	Acid tranexamic				
3	Acid zoledronic				
4	Adrenalin				
5	Albumin				
6	Amikacin				
7	Aminophylin				
8	Amphotericin B				
9	Ampicillin+Sulbactam				
10	Atropin				
11	Azithromycin				
12	Bleomycin				
13	Bortezomib				
14	Calci folinat				
15	Calciclorid				
16	Calcitonin				
17	Cefepim				
18	Cefoperazon				

SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ TRÊN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

STT	Hoạt chất	Glucose 5%	Natri bicarbonat 1,4%	Natriclorid 0,9%	Ringer lactat
19	Cefoperazon+ sulbactam				
20	Cefoxitin				
21	Ceftazidim				
22	Ceftizoxim				
23	Ceftriaxon				
24	Cefuroxim				
25	Ciclosporin				
26	Ciprofloxacin				
27	Cisplatin				
28	Colistin				
29	Deferoxamin				
30	Dexamethason				
31	Diazepam				
32	Digoxin				
33	Diphenhydramin				
34	D-Mannitol				
35	Dobutamin				
36	Dopamin				
37	Doxorubicin				

SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ TRÊN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

STT	Hoạt chất	Glucose 5%	Natri bicarbonat 1,4%	Natriclorid 0,9%	Ringer lactat
38	Ertapenem				
39	Esomeprazol				
40	Etoposid				
41	Fentanyl				
42	Filgrastim				
43	Fluconazol				
44	Fosfomycin				
45	Furosemid				
46	Gemcitabin				
47	Ifosfamid				
48	Imipenem + Cilastatin				
49	Iobitridol				
50	Kaliclorid				
51	L - Ornithine - L - Aspartate				
52	Levofloxacin				
53	Lidocain				
54	Linezolid				
55	Meropenem				
56	Methotrexat				

SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ TRÊN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

STT	Hoạt chất	Glucose 5%	Natri bicarbonat 1,4%	Natriclorid 0,9%	Ringer lactat
57	Methylprednisolon				
58	Metronidazol				
59	Midazolam				
60	Morphin				
61	Moxifloxacin				
62	Netilmicin				
63	Noradrenalin				
64	Ofloxacin				
65	Omeprazol				
66	Ondansetron				
67	Palonosetron				
68	Pantoprazol				
69	Paracetamol				
70	Pethidin				
71	Rituximab				
72	Salbutamol				
73	Sắt (III) hydroxide polymaltose				
74	Sắt sucrose				
75	Teicoplanin				

STT	Hoạt chất	Glucose 5%	Natri bicarbonat 1,4%	Natriclorid 0,9%	Ringer lactat
76	Tobramycin				
77	Vancomycin				
78	Vitamin K1				

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Stabilis.org
2. Handbook on injectable drugs 15th Edition
3. Tờ Thông tin sản phẩm

TUYỆT LẠP BẠCH CẦU HẠT LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC KHÁNG GIÁP TRẠNG

Hoàng Nga

Khoa Dược

Tóm tắt

Các thuốc kháng giáp trạng tổng hợp bao gồm: thiamazol (methimazol), carbimazol hoặc propylthiouracil được sử dụng phổ biến trong điều trị cường giáp, đặc biệt trên người bệnh mắc bệnh Graves. Mặc dù có hiệu quả điều trị cao nhưng nhóm thuốc này có liên quan đến một số biến cố bất lợi nghiêm trọng cần lưu ý trong thực hành lâm sàng bao gồm tuyệt lập bạch cầu hạt và nhiễm độc gan. Báo cáo mô tả biến cố tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp trạng và tử vong do biến cố này đã được ghi nhận đầu tiên trong y văn vào năm 1952. Tại Việt Nam, một số trường hợp tuyệt lập bạch cầu nghi ngờ do thiamazol được gửi đến từ các bệnh viện đã được Trung tâm DI&ADR ghi nhận trong thời gian gần đây.

Tình huống lâm sàng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia nhận được 1 báo cáo ADR về trường hợp người bệnh nữ, 31 tuổi, nặng 53 kg, xuất hiện tình trạng sốt cao, đau họng, nôn và giảm bạch cầu trung tính sau một tháng sử dụng thiamazol. Trước đó 1 tháng, người bệnh cảm thấy mệt mỏi, sụt cân, run tay chân, hồi hộp nên đến khám và được phát hiện cường giáp, điều trị bằng thiamazol liều 30 mg/ngày. Người bệnh còn được kê đơn propranolol điều trị triệu chứng hồi hộp, run tay chân. Sau gần một tháng điều trị bằng thuốc, người

bệnh có xuất hiện sốt cao liên tục (không rõ nhiệt độ), kèm đau họng, hồi hộp, nôn nhiều, nôn ra thức ăn không lẫn máu, người bệnh tự mua thuốc hạ sốt uống thì giảm sốt tuy nhiên sau đó có sốt lại. Một ngày sau đó, người bệnh còn sốt cao, đau họng nhiều, nôn, mệt nhiều nên nhập viện và được chẩn đoán tuyệt lập bạch cầu, tăng bilirubin máu nghi ngờ do thiamazol, đồng thời theo dõi nhiễm trùng huyết. Người bệnh đã được ngừng thiamazol, bổ sung kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch và theo dõi công thức

máu mỗi ngày sau khi nhập viện. Sau xử trí, số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt của người bệnh tăng dần. Diễn biến chi tiết các chỉ số xét nghiệm bạch cầu trong máu của người bệnh được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Diễn biến các chỉ số xét nghiệm bạch cầu

Sau dùng thuốc Xét nghiệm	3 ngày	4 ngày	5 ngày	6 ngày
Số lượng bạch cầu (WBC) (G/L)	0,83	1,16	1,81	2,45
Số lượng bạch cầu trung tính (NEU) (G/L)	0,01	0,02	0,07	0,17
Tỷ lệ bạch cầu trung tính (%)	1,30	1,40	3,69	2,45

Nguy cơ tuyệt lập bạch cầu khi sử dụng thuốc kháng giáp trạng

Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp bao gồm: thiamazol, carbimazol và propylthiouracil được sử dụng phổ biến

trong điều trị cường giáp do có tác dụng giảm nồng độ hormon tuyến giáp đồng thời không gây tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp vĩnh viễn như các phương pháp điều trị xâm lấn. Tuy nhiên, nhóm thuốc này có liên quan đến nhiều biến cố bất lợi, trong đó thường gặp nhất bao gồm phản ứng trên da (mày đay, phát ban), đau khớp, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đau dạ dày).

Tuyệt lập bạch cầu hạt là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của các thuốc kháng giáp trạng, có thể đe dọa tính mạng nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời.

Dịch tể và triệu chứng lâm sàng

Tuyệt lập bạch cầu hạt được định nghĩa khi số lượng bạch cầu hạt dưới 500/ml, xuất hiện trong quá trình điều trị hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng. Người bệnh được chẩn đoán tuyệt lập bạch cầu do thuốc khi đã loại trừ các tiền sử bệnh lý như: giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh hoặc tự miễn, tiền sử nhiễm trùng gần đây, có bệnh lý huyết học tiềm ẩn, người bệnh có hóa trị, xạ trị hoặc sử dụng liệu pháp miễn dịch gần đây. Tần suất ghi nhận biến cố tuyệt lập bạch cầu ước tính khoảng 0,2 - 0,5% người bệnh được kê đơn thuốc kháng giáp trạng trong điều trị bệnh Graves.

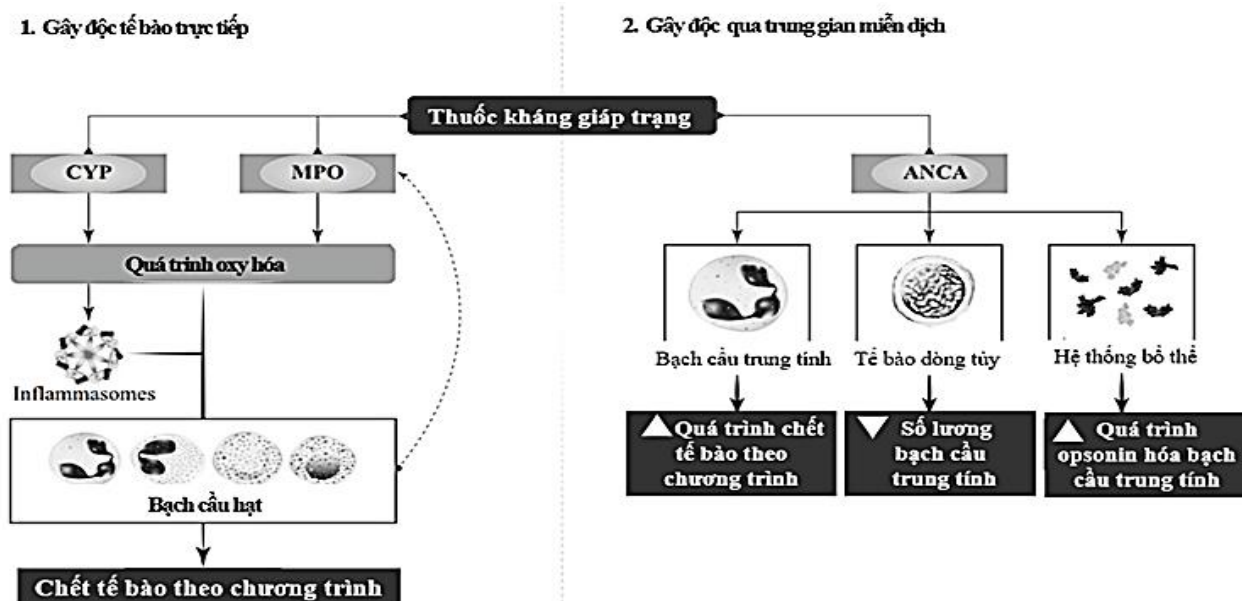
Tình trạng giảm số lượng bạch cầu hạt nghiêm trọng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội trên người bệnh, đây cũng là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong khi xuất hiện tuyệt lập bạch cầu do thuốc.

Các triệu chứng lâm sàng của tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp trạng thường biểu hiện sốt cao, đau họng trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu dùng thuốc. Do đó, viêm họng cấp tính hoặc các nhiễm trùng khác trong khoang miệng cũng thường là những chẩn đoán ban đầu khi có biến cố tuyệt lập bạch cầu. Ngoài ra, một số nhiễm trùng khác như (viêm phổi nặng, nhiễm trùng huyết...) cũng có thể xảy ra. Tuyệt lập bạch cầu có thể xuất hiện khi người bệnh được điều trị lần thứ hai bằng thuốc kháng giáp, trong khi lần điều trị đầu không xảy ra biến cố bất lợi

này. Đáng chú ý, nguy cơ phản ứng chéo của tuyệt lập bạch cầu giữa propylthiouracil và thiamazol đã được ghi nhận đầy đủ, do đó chống chỉ định thay thế bằng thuốc kháng giáp trạng khác khi người bệnh gặp biến cố này.

Cơ chế gây tuyệt lập bạch cầu

Có 2 cơ chế thuốc kháng giáp trạng gây tuyệt lập bạch cầu được mô tả trong Hình 1. Cơ chế gây độc tế bào trực tiếp: thuốc kháng giáp trạng bị oxy hóa tạo thành chất chuyển hóa trực tiếp gây chết tế bào bạch cầu theo chương trình (apoptosis) hoặc thông qua inflammasome hay gây độc qua trung gian miễn dịch thông qua kháng thể kháng bào tương của bạch cầu trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies - ANCA).



Hình 1: Cơ chế gây tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp trạng

Xử trí

Biện pháp xử trí đầu tiên sau chẩn đoán xác định tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp trạng là ngừng thuốc, đồng thời, khởi đầu điều trị với kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch. Thời gian trung bình kể từ khi bắt đầu mất bạch cầu hạt đến khi hồi phục khoảng 8 - 10 ngày. Cần nhắc sử dụng các yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (granulocyte colony stimulation factors G-CSF) nhằm rút ngắn thời gian số lượng bạch cầu hồi phục, thời gian điều trị kháng sinh và thời gian nằm viện. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho rằng G-CSF đem lại hiệu quả thấp hơn nếu tình trạng giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và tủy xương không có tiền chất tạo bạch cầu hạt, do đó, không cải thiện được thời gian phục hồi. Cần nhắc sử dụng biện pháp thay thế khác như phẫu thuật hoặc iod phóng xạ để kiểm soát tình trạng cường giáp.

Dự phòng

Biện pháp dự phòng tốt nhất là cảnh báo người bệnh về nguy cơ tuyệt lập bạch cầu ngay khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng. Sự chậm trễ trong việc chẩn đoán có thể tăng nguy cơ tử vong trên người bệnh, do đó, người

bệnh cần phát hiện sớm và xử trí phù hợp ngay sau khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng ban đầu. Ngoài ra, đối với các người bệnh không có triệu chứng, việc đánh giá thường quy số lượng bạch cầu cũng là một phương pháp hữu ích để phát hiện biến cố bất lợi nghiêm trọng này.

Kết luận

Tuyệt lập bạch cầu là một biến cố bất lợi hiếm gặp nhưng nghiêm trọng ở những người bệnh được điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng, có thể gây đe dọa đến tính mạng người bệnh. Người bệnh có triệu chứng và dấu hiệu tuyệt lập bạch cầu trên lâm sàng như sốt cao, đau họng cần được xử trí kịp thời. Cần xem xét chẩn đoán hoặc loại trừ khả năng tuyệt lập bạch cầu do thuốc ở tất cả người bệnh đang sử dụng thuốc kháng giáp trạng, đặc biệt khi người bệnh xuất hiện các dấu hiệu nhiễm trùng. Người bệnh tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp trạng thường cần ngừng thuốc và bắt đầu sử dụng kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch để ngăn ngừa nhiễm trùng, đồng thời cần nhắc quản lý triệu chứng cường giáp bằng các biện pháp khác thay thế như phẫu thuật cắt tuyến giáp hoặc sử dụng iod phóng xạ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. (2007), "Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs", *Ann Intern Med*, 146(9), pp. 657-65.
2. Andrès E., Kurtz J. E., et al. (2001), "Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis", *Qjm*, 94(8), pp. 423-8.
3. Cooper D. S. (2005), "Antithyroid drugs", *N Engl J Med*, 352(9), pp. 905-17.
4. Nakamura H., Miyauchi A., et al. (2013), "Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan", *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12), pp. 4776-83.
5. Pearce S. H. (2004), "Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61(5), pp. 589-94.
6. Sheng W. H., Hung C. C., et al. (1999), "Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections", *Qjm*, 92(8), pp. 455-61.
7. Specht N. W., Boehme E. J. (1952), "Death due to agranulocytosis induced by methimazole therapy", *J Am Med Assoc*, 149(11), pp. 1010-1.
8. Sundaresh V., Brito J. P., et al. (2013), "Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis", *J Clin Endocrinol Metab*, 98(9), pp. 3671-7.
9. Tan S., Chen L., et al. (2021), "The efficiency and safety of methimazole and propylthiouracil in hyperthyroidism: A meta-analysis of randomized controlled trials", *Medicine (Baltimore)*, 100(30), pp. e26707.
10. Vicente N., Cardoso L., et al. (2017), "Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management", *Drugs R D*, 17(1), pp. 91-96.
11. Yang J., Zhong J., et al. (2013), "The relationship between bone marrow characteristics and the clinical prognosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis", *Endocr J*, 60(2), pp. 185-9.
12. Andrès E., Weitten T., et al. (2016), "[Antithyroid agents related agranulocytosis: Literature review]", *Rev Med Interne*, 37(8), pp. 544-50.
13. Trung tâm DI & ADR Quốc Gia
(link: <https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/309>)

NHIỄM TOAN LACTIC LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

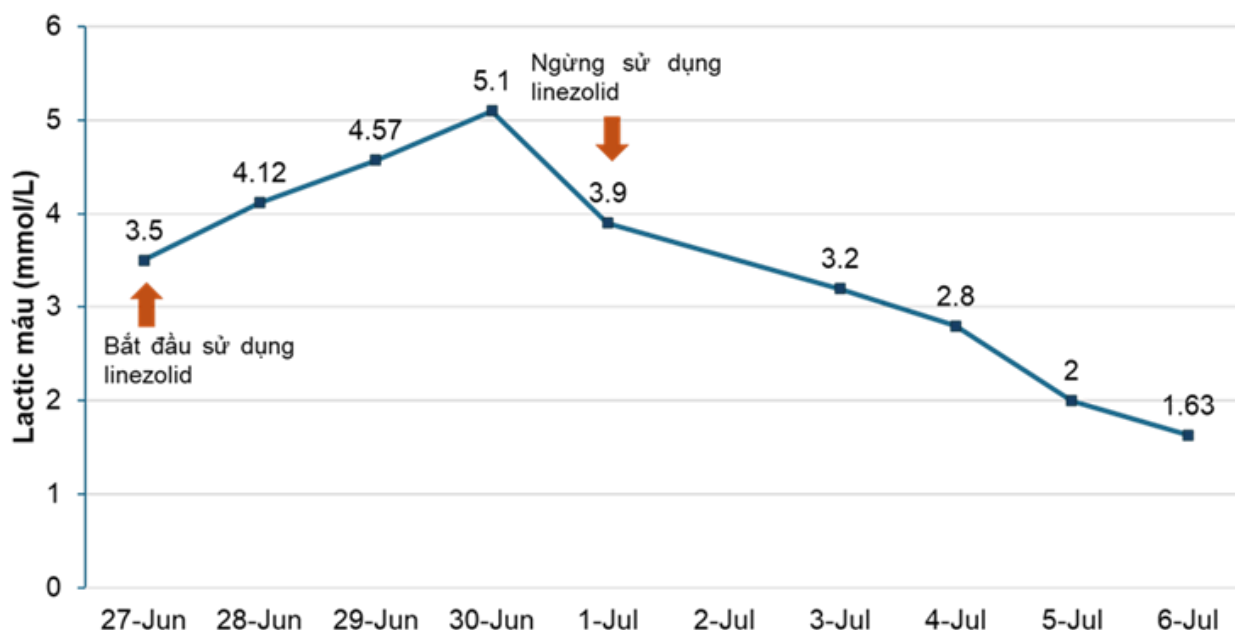
Hoàng Nga

Khoa Dược

Tóm tắt

Tình huống lâm sàng: Gần đây, trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một trường hợp người bệnh xuất hiện nhiễm toan lactic sau khi sử dụng linezolid. Người bệnh nữ, 69 tuổi, nặng 55 kg, có tiền sử tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, chưa từng nhiễm COVID-19 trước đó, đã tiêm vaccin COVID-19 đủ 3 mũi. Người bệnh được chẩn đoán: sốc nhiễm trùng từ đường hô hấp, viêm phổi cộng đồng mức độ nặng, có hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS). Bác sĩ chỉ định linezolid liều 600 mg mỗi 12 giờ. Trước khi sử dụng linezolid, nồng độ lactat máu của người bệnh là 3,5 mmol/L. Sau 2 ngày sử dụng thuốc, lactat máu có xu hướng tăng và đạt đỉnh 5,1 mmol/L sau 3 ngày sử dụng, kết quả xét nghiệm nồng độ đáy linezolid là 15,83 µg/ml, vượt quá ngưỡng điều trị được đề xuất với thuốc (từ 2 - 7 µg/ml). Người bệnh được ngừng linezolid sau 4 ngày sử dụng sau khi có kết quả cấy máu và cấy đờm âm tính, tiếp tục theo dõi công thức máu và khí máu động mạch. Sau 5 ngày ngừng thuốc, lactat máu giảm dần về ngưỡng bình thường (1,63 mmol/L). Diễn biến chi tiết giá trị nồng độ lactic máu của người bệnh trong quá trình điều trị được trình bày trong Hình 1.

Linezolid là kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm oxazolidinon, có hoạt tính chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương. Linezolid có cơ chế tác dụng khác biệt, ít kháng chéo với các kháng sinh khác, sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, thâm nhập tốt vào các mô và không phải hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy gan và suy thận. Biến cố bất lợi thường gặp khi sử dụng thuốc bao gồm tiêu chảy (8,9%), buồn nôn (6,9%), nôn (4,3%) và đau đầu (4,2%), với tỷ lệ người bệnh phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn là 3%. Nhiễm toan lactic là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của linezolid, có thể dẫn đến tử vong nếu người bệnh không được phát hiện và điều trị kịp thời.



Hình 1: Diễn biến nồng độ Lactic máu (mmol/L)

Nhiễm toan lactic được định nghĩa khi nồng độ lactat huyết thanh cao hơn 4 mmol/L (ngưỡng bình thường 0,5 - 1,5 mmol/L).

Hầu như các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa có kèm theo tăng khoảng trống anion, tuy nhiên nồng độ lactat máu có thể tăng kể cả khi khoảng trống anion bình thường, đặc biệt nếu người bệnh có tình trạng giảm albumin máu.

Dịch tễ và triệu chứng lâm sàng

Tỷ lệ ghi nhận biến cố nhiễm toan lactic liên quan đến linezolid dao động giữa các nghiên cứu, từ 2% đến 33%, trong đó tỷ lệ tử vong tương đối cao, lên đến 26%. Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm toan lactic do linezolid thường không đặc hiệu, như rối loạn tiêu hóa,

thay đổi trạng thái tâm thần, khó thở; trong trường hợp nghiêm trọng có thể suy tuần hoàn, đáp ứng kém với catecholamin, cơ tim giảm co bóp dẫn đến tử vong.

Cơ chế gây nhiễm toan lactic

Cơ chế tác dụng của linezolid là ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn thông qua việc gắn vào tiểu đơn vị 50S của ribosom, từ đó ức chế sự hình thành phức hợp khởi đầu của quá trình dịch mã. Đồng thời linezolid liên kết với ribosom tế bào của người, ức chế các phức hợp chuỗi hô hấp ty thể, dẫn đến tình trạng thiếu oxy mô cục bộ. Điều này gợi ý đa hình di truyền có thể là một yếu tố nguy cơ nhiễm toan lactic do linezolid, tuy nhiên dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu còn hạn chế.

Yếu tố nguy cơ

Thời gian sử dụng linezolid là một yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu. Nguy cơ tăng lên khi thời gian sử dụng linezolid > 4 tuần, tuy nhiên thời gian khởi phát có thể ngắn hơn (trong vòng 7 ngày đầu dùng thuốc) trên những người bệnh có suy giảm miễn dịch và có bệnh mắc kèm.

Người cao tuổi có nguy cơ cao hơn và thời gian khởi phát biến cố sớm hơn, có thể do tình trạng lâm sàng nặng hơn và mắc nhiều bệnh lý nền.

Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ linezolid tích lũy với độc tính của thuốc, đặc biệt trên người bệnh suy giảm chức năng thận. Theo dõi điều trị thông qua nồng độ đáy linezolid trong máu (TDM) là hướng tiếp cận giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên các người bệnh có nguy cơ cao.

Ngưỡng nồng độ đáy linezolid 2-7 µg/mL được đề xuất, tuy nhiên chưa có đồng thuận trên thế giới, và phương pháp này chưa áp dụng rộng rãi trên lâm sàng tại Việt Nam.

Linezolid chủ yếu được chuyển hóa qua gan, do vậy người bệnh suy giảm chức năng gan có nguy cơ gặp độc tính cao hơn. Một nghiên cứu chỉ ra nồng độ linezolid trong máu trên người bệnh suy gan cao hơn 4-6 lần.

Một số yếu tố nguy cơ khác đã được đề cập trong các nghiên cứu quan sát bao gồm: điểm SOFA cao, nồng độ glucose máu > 8 mmol/L, đang sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI), amiodaron, amlodipin.

Theo dõi và xử trí

Không có xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu nhiễm toan lactic do linezolid, tuy nhiên nồng độ lactic máu có thể định hướng chẩn đoán sau khi đã loại trừ các nguyên nhân bệnh lý.

Biện pháp xử trí đầu tiên là ngừng sử dụng linezolid. Hầu hết các trường hợp hồi phục trong vòng 1 - 15 ngày sau khi ngừng thuốc. Ở những người bệnh nặng, tiên lượng tử vong cao, có thể cân nhắc truyền bicarbonat để cân bằng pH nội bào. Ngoài ra, liệu pháp thay thế thận có thể cải thiện tình trạng nhiễm toan lactic thông qua thải trừ linezolid tích lũy. Cần loại trừ các yếu tố có thể dẫn đến nhiễm toan lactic khác như thiếu hụt thiamin, hạ oxy máu và các thuốc ức chế ty thể (cyanid, rotenon và metformin).

Dự phòng

Trong quá trình điều trị bằng linezolid, không nên sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chức năng ty thể. Ở người bệnh có nguy cơ cao, nên theo dõi sát nồng độ lactat máu, ít nhất một tuần một lần. Việc theo dõi khí máu động mạch

giúp phát hiện sớm và xử trí kịp thời biến cố nhiễm toan lactic.

Kết luận

Nhiễm toan lactic máu là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của linezolid, có thể dẫn đến tử vong. Người bệnh có triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm toan lactic bao

gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, tăng thông khí cần được hỗ trợ y tế kịp thời.

Trong trường hợp có nhiễm toan lactic liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác đáp ứng yêu cầu điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Electronic Medicines Compendium (2017) Zyvox 2 mg/ml Solution for Infusion. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2931>.
2. Santini A, Ronchi D, Garbellini M, Piga D, Protti A (2017) Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opin Drug Saf* 16:833–843
3. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS (2015) Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Int J Infect Dis* 31:47–52
4. Causes of lactic acidosis - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?search=lactic%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 4 Nov 2024
5. Kraut JA, Madias NE (2014) Lactic Acidosis. *New England Journal of Medicine* 371:2309–2319
6. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y (2018) The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Medicine (Baltimore)* 97:e12114
7. Chen C-C, Liu W-T, Lin S-H (2022) Lactic acidosis associated with standard dose linezolid in a kidney recipient with impaired renal function. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 26:101701
8. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al (2006) Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 42:1111–1117
9. Kronen T, Agrawal A, Reddy P (2023) Acute Onset Lactic Acidosis Secondary to Linezolid. *Cureus* 15:e35891
10. Zhang N, Zhang F, Chen Z, Huang R, Xia J, Liu J (2022) Successful treatment of linezolid-induced severe lactic acidosis with continuous venovenous hemodiafiltration: A case report. *Saudi Pharm J* 30:108–111

11. Liu T, Hu C, Wu J, Liu M, Que Y, Wang J, Fang X, Xu G, Li H (2021) Incidence and Associated Risk Factors for Lactic Acidosis Induced by Linezolid Therapy in a Case-Control Study in Patients Older Than 85 Years. *Front Med (Lausanne)* 8:604680
12. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M (2017) A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 121:303–308
13. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F (2019) Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrob Agents Chemother.* <https://doi.org/10.1128/AAC.00605-19>
14. Im JH, Lee J-S, Chung M-H, Kwon HY, Lee M-J, Baek JH (2021) Effect of a serum lactate monitoring recommendation policy on patients treated with linezolid. *Medicine* 100:
15. Trung tâm DI & ADR Quốc Gia
(link: <https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/304>)

TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC

BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

ĐƯỜNG NGUYỄN TẤT THÀNH - PHƯỜNG TÂN DÂN - TP. VIỆT TRÌ - TỈNH PHÚ THỌ

WWW.BENHVIENDAKHOATINHPHUTHO.VN - HOTLINE: 1800.888.989