



BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ



*Tạp san*

# THÔNG TIN THUỐC

*JOURNAL OF DRUG INFORMATION*



[www.benhviendakhoatinhphutho.vn](http://www.benhviendakhoatinhphutho.vn)

SỐ 17  
2026

## TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

**BSCKII. LÊ NA**

Phó Giám đốc Bệnh viện

## PHÓ TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

**BSCKII. LÊ CÔNG BÌNH**

Phó Giám đốc Bệnh viện

## BAN BIÊN TẬP

**TS. ĐINH ĐỨC THÀNH**

Trưởng khoa Dược

**BSCKII. TRIỆU QUỐC THƯỜNG**

Trưởng Phòng KHTH

**TS.BS. HOÀNG ĐÌNH TUẤN**

GD Trung tâm ĐT&CDT

**DSCKI. TRỊNH ĐỨC THIÊN**

Phó trưởng khoa Dược

**TS. HÀ BÁ TIẾN**

Khoa Dược

**DSCKI. ĐẶNG THU ANH**

Khoa Dược

**DSCKI. TRẦN THỊ QUY**

Khoa Dược

**DSCKI. HOÀNG THỊ ANH**

Khoa Dược

**CKII TCQLYT. VŨ THỊ THANH LONG**

Phó TP NCKH & HTQT

**THIẾT KẾ & TRÌNH BÀY**

**CN. ĐÀO XUÂN NGHIÊM**

**CN. PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG**

**CN. HÀ THỊ QUỲNH**

**CNKT. LƯƠNG BẢO THANH**

**THS. TÔ THỊ ANH**

**BAN BIÊN TẬP**

**PHÒNG NCKH&HTQT**

Tầng 12 - Nhà C - BVĐK tỉnh Phú Thọ

Email: sric.bvdkpthutho@gmail.com

## ● ĐIỂM TIN

1. Cảnh báo nguy cơ cơ giết liên quan đến thiếu hụt Vitamin B6 khi sử dụng các chế phẩm thuốc chứa Carbidopa/Levodopa..... 2
2. Cảnh báo về tình trạng kém dung nạp với Acid Zoledronic ở người bệnh cao tuổi..... 4
3. Cập nhật cảnh báo về nguy cơ hoại tử Fournier khi sử dụng Empagliflozin..... 6
4. Nguy cơ phù mạch đường ruột khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II..... 7
5. Mất cân bằng nội tiết tố do thuốc..... 9
6. Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và nguy cơ suy giảm hoặc mất thị lực đột ngột..... 11
7. Nguy cơ tiềm ẩn nghiêm trọng khi lạm dụng Isotretinoin cho mục đích thẩm mỹ..... 12
8. Cập nhật những thay đổi mới về kê đơn và biện pháp giảm thiểu nguy cơ đối với Isotretinoin..... 14
9. Tăng cường cảnh báo liên quan đến nguy cơ nghiện, lệ thuộc thuốc, hội chứng cai thuốc và dung nạp thuốc khi sử dụng Gabapentin, Pregabalin, Benzodiazepin và các thuốc Z..... 16
10. Nguy cơ tăng áp lực nội sọ vô căn khi sử dụng Mesalazin..... 18
11. Hướng dẫn về đánh giá và quản lý người bệnh dị ứng kháng sinh..... 20
12. Các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và nguy cơ rối loạn cảm giác trên da..... 24
13. Cập nhật quy định mới nhằm giảm thiểu nguy cơ bệnh lý thần kinh ngoại biên khi sử dụng Vitamin B6..... 25
14. Tăng cường cảnh báo về nguy cơ viêm tụy cấp khi sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GPL-1 và thuốc chủ vận trên hai thụ thể GPL-1/GIP..... 27
15. Loại bỏ cảnh báo về nguy cơ rối loạn tâm thần liên quan đến các thuốc chủ vận thụ thể GPL-1..... 29
16. Phân tích danh mục thuốc theo phương pháp ABV/VEN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2025..... 31

## ● CẬP NHẬT THÔNG TIN AN TOÀN THUỐC

1. Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (Vị khí nghịch)..... 36
2. Sỏi tiết niệu (Thạch lâm)..... 44
3. Rối loạn chức năng tiền đình (Huyễn vụng)..... 49
4. Corticosteroid tiêm ngoài màng cứng trong kiểm soát đau rễ thần kinh..... 58
5. Sử dụng thuốc giảm đau an toàn ở người bệnh xơ gan..... 65
6. Hướng dẫn của IDSA về điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (CUTI) năm 2025..... 71

## TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

**BSCKII. LÊ NA**

*Phó Giám đốc Bệnh viện*

## PHÓ TRƯỞNG BAN BIÊN TẬP

**BSCKII. LÊ CÔNG BÌNH**

*Phó Giám đốc Bệnh viện*

## BAN BIÊN TẬP

**TS. ĐINH ĐỨC THÀNH**

*Trưởng khoa Dược*

**BSCKII. TRIỆU QUỐC THƯỜNG**

*Trưởng Phòng KHTH*

**TS.BS. HOÀNG ĐÌNH TUẤN**

*GD Trung tâm ĐT&CĐT*

**DSCKI. TRỊNH ĐỨC THIỆN**

*Phó trưởng khoa Dược*

**TS. HÀ BÁ TIẾN**

*Khoa Dược*

**DSCKI. ĐẶNG THU ANH**

*Khoa Dược*

**DSCKI. TRẦN THỊ QUY**

*Khoa Dược*

**DSCKI. HOÀNG THỊ ANH**

*Khoa Dược*

**CKII TCQLYT. VŨ THỊ THANH LONG**

*Phó TP NCKH & HTQT*

## THIẾT KẾ & TRÌNH BÀY

**CN. ĐÀO XUÂN NGHIÊM**

**CN. PHÙNG THỊ TUYẾT NHUNG**

**CN. HÀ THỊ QUỲNH**

**CNKT. LƯƠNG BẢO THANH**

**THS. TÔ THỊ ANH**

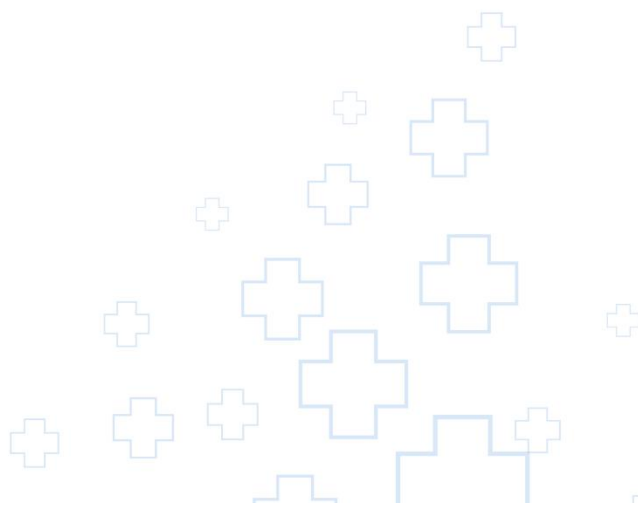
## BAN BIÊN TẬP

**PHÒNG NCKH&HTQT**

Tầng 12 - Nhà C - BVĐK tỉnh Phú Thọ

Email: sric.bvdktpthutho@gmail.com

|  |     |
|--|-----|
| 7. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh do vi rút Nipah.....   | 78  |
| 8. Cập nhật hướng dẫn ADA 2026 trong quản lý đường huyết ở người bệnh đái tháo đường type 2.....                         | 82  |
| 9. Dược động học của kháng sinh ở bệnh nhân béo phì: Tổng quan hệ thống và khuyến cáo đồng thuận về hiệu chỉnh liều..... | 93  |
| 10. Điều trị viêm phổi do MRSA: Tiếp cận theo yếu tố độc lực và bằng chứng hiện hành.....                                | 99  |
| 11. Tính thấm của kháng sinh và kháng nấm trong nhiễm khuẩn đường tiêu hóa... ..   | 107 |
| 12. Sử dụng thuốc giảm đau an toàn ở người bệnh xơ gan.....  | 125 |
| 13. Cập nhật thực tiễn lâm sàng của AGA về việc ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm Proton.....                               | 132 |
| <b>CA LÂM SÀNG</b>   |     |
| 1. Nấm da sắc tố nghi ngờ lan tới cột sống.....  | 140 |
| 2. Hoại tử thượng bì nhiễm độc do Ibuprofen.....   | 143 |



# 1. CẢNH BÁO NGUY CƠ CO GIẬT LIÊN QUAN THIỂU HỤT VITAMIN B6 KHI SỬ DỤNG CÁC CHẾ PHẨM THUỐC CHỨA CARBIDOPA/ LEVODOPA

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-warning-about-vitamin-b6-deficiency-and-associated-seizures-drug-products-containing>

Các chế phẩm thuốc chứa carbidopa/levodopa được chỉ định trong điều trị các triệu chứng của bệnh Parkinson. Bệnh Parkinson là một bệnh lý thần kinh tiến triển, đặc trưng bởi tình trạng suy giảm nồng độ dopamin trong não, với các triệu chứng như run, cứng cơ và cử động chậm. Levodopa là tiền chất dopamin, có khả năng đi qua hàng rào máu não và được chuyển hóa thành dopamin, từ đó có thể làm tăng nồng độ dopamin trong não. Carbidopa có tác dụng ức chế quá trình khử carboxyl của levodopa ở ngoại biên, từ đó giúp tăng lượng levodopa được vận chuyển đến thần kinh trung ương. Các chế phẩm thuốc chứa carbidopa/levodopa đang lưu hành với nhiều dạng bào chế và hàm lượng khác nhau..

Quá trình chuyển hóa levodopa thành dopamin có thể gây giảm nồng độ vitamin B6. Ngoài ra, carbidopa có khả năng liên kết với dạng hoạt động của vitamin B6, gây giảm tác dụng của vitamin này.



Hình minh họa: Internet

## Đánh giá nguy cơ thiếu hụt vitamin B6 liên quan carbidopa/levodopa

Mới đây, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã tiến hành đánh giá và ghi nhận được 14 trường hợp co

giật liên quan đến tình trạng thiếu hụt vitamin B6 ở các người bệnh sử dụng carbidopa/levodopa. Trong đó, 13 trường hợp được báo cáo đến FDA từ quá trình giám sát hậu mại của thuốc sau khi lưu hành và 1 trường hợp được ghi nhận từ tài liệu y văn. Tất cả các trường hợp người bệnh đều được sử dụng levodopa với mức liều trên 1.000 mg/ngày.

Liều levodopa cao (>1.500 mg/ngày) có thể liên quan đến việc xuất hiện tình trạng thiếu hụt vitamin B6 sớm hơn kể từ khi bắt đầu điều trị. Triệu chứng co giật được báo cáo đối với cả các dạng bào chế đường uống và qua ống thông đường tiêu hóa, với thời

gian khởi phát dao động từ 23 tháng đến 132 tháng. Biểu hiện co giật thường bắt đầu từ cơn co giật cục bộ sau đó lan rộng toàn thân, cơn co giật này tương tự như tình trạng co giật trong bệnh động kinh phụ thuộc vitamin B6, ngoài ra, một số trường hợp tiến triển thành động kinh. Do đó, biến cố này cần được phát hiện sớm và xử trí kịp thời.

Trong các báo cáo ca đã ghi nhận, một số thông tin lâm sàng, cận lâm sàng liên quan tình trạng thiếu hụt vitamin B6 cũng được báo cáo, bao gồm: tăng homocystein máu (4 trường hợp), thiếu máu hồng cầu nhỏ hoặc bình thường (3 trường hợp) và các triệu chứng thần kinh - tâm thần (4 trường hợp). Trong đó, 9 người bệnh được bổ sung vitamin B6 và tất cả đều hồi phục trong khi hầu hết không đáp ứng với nhiều loại thuốc chống co giật. Hai trường hợp người bệnh tử vong đều ghi nhận có nồng độ vitamin B6 thấp và co giật không được kiểm soát tốt.

Đối với dạng tiêm, FDA không ghi nhận được trường hợp co giật này liên quan đến thiếu hụt vitamin B6 với các chế phẩm chứa carbidopa/levodopa dạng tiêm. Điều này có thể do tần suất sử dụng các chế phẩm này thấp hơn, mới được cấp phép lưu hành và/hoặc sự khác biệt về liều dùng và đường dùng. Tuy nhiên, dựa trên cơ chế bệnh sinh, nguy cơ tương tự vẫn có thể xảy ra đối với tất cả các chế phẩm thuốc chứa carbidopa/levodopa, do biến cố thiếu hụt vitamin B6 đã được ghi

nhận trong các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình nghiên cứu của các chế phẩm carbidopa/levodopa đường tiêm.

Dựa trên các dữ liệu hiện có, FDA kết luận có bằng chứng hợp lý ủng hộ mối quan hệ nhân quả giữa carbidopa/levodopa và nguy cơ co giật liên quan đến tình trạng thiếu hụt vitamin B6.

#### **Khuyến cáo cho nhân viên y tế:**

- Đánh giá nồng độ vitamin B6 trước khi khởi trị với carbidopa/levodopa.
- Định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị và khi xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ thiếu hụt vitamin B6.
- Cân nhắc việc bổ sung vitamin B6 cho người bệnh khi cần thiết.
- Sử dụng carbidopa/levodopa liều cao có thể làm tăng nguy cơ thiếu hụt vitamin B6 và co giật trên người bệnh.
- Lưu ý rằng các trường hợp co giật liên quan đến carbidopa/levodopa thường không đáp ứng với các thuốc chống co giật thông thường nhưng có thể cải thiện sau khi bổ sung vitamin B6. Ngoài ra, một số thuốc chống co giật có thể làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu hụt vitamin B6.
- Tư vấn đầy đủ cho người bệnh về nguy cơ thiếu hụt vitamin B6 dẫn đến các triệu chứng như co giật, trầm cảm, lú lẫn, viêm môi, lưỡi, da, tê bì, cảm giác châm chích, đau nhói hoặc yếu cơ

## 2. CẢNH BÁO VỀ TÌNH TRẠNG KÉM DUNG NẠP VỚI ACID ZOLEDRONIC Ở NGƯỜI BỆNH CAO TUỔI

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2026/Zoledronic-acid-elderly-patients.html>

### Bối cảnh

Acid zoledronic là một bisphosphonat đường tĩnh mạch, được chỉ định để điều trị các tình trạng bệnh lý như loãng xương, bệnh Paget, tăng calci huyết do khối u ác tính và dự phòng biến cố bất lợi trên xương trong các bệnh lý ác tính có di căn xương.

Người bệnh cao tuổi khi sử dụng acid zoledronic có nguy cơ cao gặp các biến cố bất lợi, như các phản ứng cấp tính sau truyền thuốc, gây độc thận, hạ phosphat máu và hạ calci máu. Tình trạng kém dung nạp thuốc này có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng thận, các bệnh lý đồng mắc phức tạp và tình trạng sử dụng đồng thời nhiều thuốc ở người bệnh cao tuổi.

Dựa trên các báo cáo từ Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược New Zealand, các phản ứng bất lợi được ghi nhận trên người bệnh cao tuổi thường nghiêm trọng hơn hoặc gây ảnh hưởng đến khả năng sinh hoạt nhiều hơn so với người bệnh trẻ tuổi.

### Các phản ứng cấp tính liên quan acid zoledronic

Các phản ứng giai đoạn cấp tính (acute phase reactions) thường xuất hiện sớm sau

khi sử dụng thuốc với các triệu chứng điển hình như sốt, đau cơ, đau và sưng khớp, hội chứng giả cúm, rối loạn tiêu hóa (như đau bụng, nôn và tiêu chảy). Các biến cố này thường xảy ra trong vòng ba ngày đầu sau khi sử dụng acid zoledronic. Ngoài ra, một số biến cố khác như viêm màng bồ đào hay các tình trạng viêm mắt khác cũng được ghi nhận ở tần số hiếm gặp. Cơ chế của các phản ứng này do sự giải phóng nhanh và thoáng qua của các cytokin tiền viêm khi tế bào T bị hoạt hóa.

### *Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:*

- Trước khi truyền acid zoledronic, cần thông báo cho người bệnh về các phản ứng cấp tính thường gặp liên quan đến thuốc, đặc biệt là ở lần đầu tiên sử dụng thuốc. Các triệu chứng này thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và hồi phục trong vòng vài ngày kể từ khi khởi phát.

- Khuyến cáo người bệnh thông báo ngay cho nhân viên y tế khi các triệu chứng tiến triển nghiêm trọng hoặc kéo dài.

- Sử dụng paracetamol ngay sau khi truyền acid zoledronic có thể làm giảm các triệu chứng.

- Tư vấn người bệnh đến khám chuyên khoa mắt khi xuất hiện các biểu hiện viêm mắt (như: đỏ mắt, đau mắt, nhạy cảm với ánh sáng, nhìn mờ).

### **Biến cố bất lợi trên thận**

Suy thận có thể xảy ra sau khi sử dụng acid zoledronic, đặc biệt khi người bệnh đã có tiền sử suy giảm chức năng thận hoặc có các yếu tố nguy cơ khác.

### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:**

Để giảm thiểu nguy cơ suy thận ở người bệnh cao tuổi cần đảm bảo bù đủ nước cho người bệnh trước và sau khi truyền (đặc biệt ở người bệnh có các biến cố cấp tính gây tình trạng mất nước), thận trọng khi sử dụng acid zoledronic với các thuốc gây độc thận, thuốc lợi tiểu, ... theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh và đánh giá độ thanh thải creatinin của người bệnh trước khi truyền.

### **Rối loạn điện giải (hạ calci máu và hạ phosphat máu)**

Người bệnh cao tuổi có nguy cơ xuất hiện tình trạng hạ calci và phosphat máu sau khi truyền acid zoledronic. Tình trạng hạ calci máu nghiêm trọng có thể gây rối loạn nhịp tim và các biến cố thần kinh.

### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:**

Chống chỉ định sử dụng acid zoledronic ở người bệnh hạ calci máu. Khi người bệnh có hạ calci máu cần điều trị đầy đủ bằng cách bổ sung calci và vitamin D trước khi bắt đầu liệu pháp điều trị với acid zoledronic.

### **Các báo cáo ca tại New Zealand**

Từ ngày 01/01/2016 đến ngày 31/12/2025, Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược New Zealand đã ghi nhận được 428 báo cáo ca liên quan thuốc nghi ngờ acid zoledronic. Trong đó, có 355 người bệnh nữ, 69 người bệnh nam và 4 trường hợp không có thông tin về giới tính. Thông tin về độ tuổi của người bệnh được ghi nhận ở 413 trường hợp, với độ tuổi trung vị là 70 tuổi (15-94).

### **Báo cáo ca trên đối tượng người bệnh cao tuổi**

290 trên tổng số 428 báo cáo được mô tả trên đối tượng người bệnh từ 65 tuổi trở lên, trong đó, 219 báo cáo nghiêm trọng. Các biến cố bất lợi được mô tả bao gồm:

- Các phản ứng pha cấp (220 báo cáo): 159 báo cáo nghiêm trọng, các phản ứng thường gặp nhất bao gồm đau khớp (53 báo cáo), đau cơ (40 báo cáo), hội chứng giả cúm (36 báo cáo), đau đầu (34 báo cáo) và sốt (29 báo cáo).

- Các biến cố bất lợi trên thận (22 báo cáo): 14 trường hợp suy thận cấp và 6 trường hợp có suy giảm chức năng thận.

- Hạ calci máu và hạ phosphat máu (23 báo cáo): hạ calci máu (17 báo cáo) và hạ phosphat máu (9 báo cáo), hạ đồng thời cả calci máu và phosphat máu (3 báo cáo).

### 3. CẬP NHẬT CẢNH BÁO VỀ NGUY CƠ HOẠI TỬ FOURNIER KHI SỬ DỤNG EMPAGLIFLOZIN

Nguồn: <https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2026/Update-Fourniers-gangrene-patients-treated-with-empagliflozin.html>

Mới đây, Cơ quan quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã ghi nhận được hai báo cáo ca mô tả tình trạng hoại tử Fournier ở người bệnh sử dụng empagliflozin trong điều trị suy tim. Trước đây, biến cố bất lợi này chỉ được báo cáo trên các người bệnh đái tháo đường tuýp 2. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện nay cho thấy nguy cơ xuất hiện biến cố này trên tất cả người bệnh sử dụng empagliflozin đối với bất kỳ chỉ định nào. Hiện nay, thông tin sản phẩm của các chế phẩm thuốc chứa empagliflozin tại New Zealand đã được cập nhật bổ sung về nguy cơ này.



Hình minh họa: Internet

Hoại tử Fournier là tình trạng nhiễm trùng tiến triển nhanh chóng ở các mô mềm sâu, ảnh hưởng đến các mô vùng đáy chậu, quanh hậu môn hoặc bộ phận sinh dục. Hoại tử Fournier thường gặp ở nam giới hơn so với nữ giới.

#### Báo cáo ca tại New Zealand

Tại New Zealand, tính đến ngày 31/12/2025, đã ghi nhận 44 báo cáo ca bệnh hoại tử Fournier/viêm cân mạc hoại tử liên

quan đến việc sử dụng empagliflozin. Độ tuổi được ghi nhận trong 32 báo cáo, với độ tuổi trung vị là 57,5 (35-81 tuổi). Mức độ của phản ứng có hại ở tất cả các trường hợp đều được đánh giá là nghiêm trọng, trong đó, có 3 trường hợp tử vong.

#### Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Medsafe khuyến cáo nhân viên y tế đánh giá nguy cơ hoại tử Fournier ở tất cả người bệnh được chỉ định empagliflozin và đối với bất kỳ chỉ định nào, đặc biệt khi xuất hiện triệu chứng như đau hoặc nhạy cảm, ban đỏ, sưng ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, kèm theo sốt hoặc mệt mỏi.

- Ngừng ngay empagliflozin khi nghi ngờ hoại tử Fournier và cân nhắc liệu pháp điều trị phù hợp cho người bệnh (như kháng sinh phổ rộng và phẫu thuật cắt lọc mô hoại tử khi cần thiết).

## 4. NGUY CƠ PHÙ MẠCH ĐƯỜNG RUỘT KHI SỬ DỤNG CÁC THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN VÀ THUỐC CHẶN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles.as>

Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB) là 2 nhóm thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA - một hệ thống quan trọng giúp điều hòa thể tích máu, cân bằng điện giải và sức cản mạch máu).

**Bảng 1: Các thuốc ức chế men chuyển và chặn thụ thể angiotensin II tại Việt Nam**

| Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) | Thuốc đối chặn thụ thể angiotensin II (ARB) |
|--------------------------------|---|
| Captopril                      |   |
| Enalapril                      | Candesartan                                 |
| Lisinopril                     | Irbesartan                                  |
| Perindopril                    | Losartan                                    |
| Quinapril                      | Valsartan                                   |
| Ramipril                       |   |

### Phù mạch liên quan ACEI/ARB

Phù mạch là tình trạng sưng cục bộ dưới da hoặc dưới niêm mạc do dịch thoát ra khỏi lòng mạch vào các mô kẽ. Bất kỳ mô niêm mạc nào cũng có thể bị ảnh hưởng, tuy nhiên phù mạch thường gặp nhất ở lưỡi, mặt và đường hô hấp trên. Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) gây phù mạch do làm tích tụ bradykinin.

Phù mạch do ACEI có tần suất hiếm gặp, xuất hiện ở khoảng 0,1-0,7% người bệnh sử dụng nhóm thuốc này. Các thuốc ACEI chống chỉ định ở những người có tiền sử phù mạch do các thuốc trong nhóm. So với ACEI, nguy cơ phù mạch khi sử dụng ARB thấp hơn. Một số nghiên cứu đã cho thấy nguy cơ phù mạch do ARB là tương tự với các nhóm thuốc hạ huyết áp khác như thuốc chặn beta và với giả dược. Đến hiện tại, cơ chế gây phù mạch do ARB hiện vẫn chưa rõ ràng. Mặc dù, ARB không chống chỉ định ở những người bệnh có tiền sử phù mạch do ACEI, nhưng tình trạng phù mạch tái phát vẫn được ghi nhận trên khoảng 1,5% người bệnh khi chuyển sang ARB. Ngoài ra, các chế phẩm phối hợp sacubitril/valsartan có chống chỉ định ở những người bệnh có tiền sử phù mạch liên quan đến ACEI/ARB.

### Phù mạch đường ruột do ACEI/ARB

Phù mạch cũng có thể xảy ra ở niêm mạc ruột có hoặc không kèm phù ở các vị trí khác. Tuy nhiên, biến cố này thường khó phát hiện và không được báo cáo đầy đủ do biểu hiện lâm sàng không điển hình.

Người bệnh có thể xuất hiện các triệu chứng trên tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn. Do nhiều bệnh lý khác cũng có triệu chứng tương tự, nên việc chẩn đoán phù mạch đường ruột gặp nhiều khó khăn. Một số trường hợp người bệnh đã phải tiến hành một số thủ thuật không cần thiết chỉ để loại trừ những nguyên nhân bệnh lý khác. Một số người bệnh cho biết các triệu chứng của họ có thể tự cải thiện trong vòng 2-3 ngày, ngay cả khi họ không ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ. Tuy nhiên, một số khác lại xuất hiện các triệu chứng của phù mạch đường ruột trong nhiều năm trước khi được chẩn đoán xác định.

***Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:***

Cần cân nhắc đến nguy cơ phù mạch tại ruột ở người bệnh đang sử dụng thuốc ACEI/ARB khi người bệnh có biểu hiện sau:

- Xuất hiện đau bụng có hoặc không kèm các triệu chứng trên đường tiêu hóa khác;
- Hình ảnh cắt lớp vi tính hoặc siêu âm bụng/khung chậu cho thấy thành ruột dày, có hoặc không có dịch ổ bụng;
- Nồng độ chất ức chế C1-esterase bình thường;
- Các triệu chứng giảm rõ rệt sau khi ngừng thuốc ACEI/ARB.

Nếu xác định phù mạch ruột, cần ngừng ngay các thuốc nghi ngờ.

**Báo cáo trường hợp tại New Zealand**

Từ ngày 1/1/2010 đến 30/9/2025, dữ liệu từ hệ thống Cảnh giác Dược của New Zealand đã ghi nhận 278 trường hợp phù mạch có thuốc nghi ngờ là thuốc ức chế men chuyển, 26 trường hợp phù mạch liên quan đến thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. Đến thời điểm hiện tại, chưa ghi nhận trường hợp phù mạch đường ruột nào liên quan đến việc sử dụng các thuốc này tại New Zealand.

## **5. MẤT CÂN BẰNG NỘI TIẾT TỔ DO THUỐC**

*Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2026/Gynaecomastia-a-medicine-induced-hormone-imbalance.html>*

### **Chứng vú to ở nam giới**

Chứng vú to ở nam giới (gynaecomastia) xảy ra do mất cân bằng các hormon sinh dục ở nam giới, dẫn đến tăng sinh lành tính của mô tuyến vú, thường kèm theo lắng đọng mỡ khu trú tại vùng vú. Các biểu hiện lâm sàng bao gồm mô dưới quầng vú chắc hoặc đàn hồi, kèm theo tăng kích thước vú hoặc đau vùng vú.

Tình trạng rối loạn nội tiết tố liên quan sự gia tăng tỷ lệ estrogen so với androgen. Các yếu tố nguy cơ liên quan tình trạng này bao gồm:

- Do thay đổi sinh lý như dậy thì hoặc lão hóa;
- Các bệnh lý tiềm ẩn: suy giảm chức năng sinh dục nam, bệnh gan mạn tính, bệnh thận mạn tính, cường giáp và rối loạn chức năng tinh hoàn hoặc tuyến thượng thận;
- Yếu tố liên quan chuyển hóa: béo phì;
- lạm dụng chất gây nghiện: cần sa, rượu, steroid đồng hóa;
- Sử dụng một số loại thuốc.

### **Chứng vú to ở nam giới gây ra do thuốc**

Thuốc là nguyên nhân của xấp xỉ 10-25% các trường hợp xuất hiện chứng vú to ở nam giới. Thời gian khởi phát các triệu chứng thường muộn có thể nhiều năm kể từ khi bắt đầu điều trị.

Các thuốc, nhóm thuốc có thể gây rối loạn nội tiết tố dẫn đến chứng vú to ở nam giới thông qua nhiều cơ chế khác nhau như:

- Giảm tác dụng của hormon androgen tại mô vú, thông qua đối kháng thụ thể androgen hoặc ức chế tổng hợp androgen;
- Giảm sản xuất testosterone, dẫn đến tăng hormon estrogen;
- Tăng nồng độ prolactin, thúc đẩy tăng sinh mô tuyến vú;
- Tăng cường quá trình chuyển hóa androgen thành estrogen ở ngoại vi, đặc biệt tại mô mỡ;
- Gây tác dụng tương tự estrogen hoặc thay đổi chuyển hóa estrogen, làm tăng phơi nhiễm estrogen tại mô vú.

**Bảng 1: Phân loại các thuốc liên quan đến chứng vú to hoặc các rối loạn tuyến vú ở nam**

| Phân loại theo nhóm ATC                      | Thuốc  |
|--|--|
| Hệ tiêu hóa                                  | omeprazol, domperidon  |
| Hệ tim mạch                                  | digoxin, spironolacton, amlodipin, verapamil, diltiazem, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin |
| Da liễu                                      | isotretinoin   |
| Hệ tiết niệu sinh dục và hormon giới tính    | testosteron, cyproteron, finasterid  |
| Thuốc chống nhiễm trùng đường toàn thân      | darunavir, zidovudin, efavirenz  |
| Thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch | methotrexat, flutamid, bicalutamid   |
| Hệ thần kinh                                 | risperidon paliperidon, olanzapin, sertralin, fluoxetin, amitriptylin, methylphenidat            |

### Cần nhắc khi kê đơn

Khi người bệnh nam xuất hiện chứng vú to cần cần nhắc đến nguyên nhân liên quan đến các thuốc người bệnh đã và đang sử dụng. Các triệu chứng có thể cải thiện nhanh chóng khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ, đặc biệt khi chứng vú to ở nam giới được phát hiện sớm. Khi tình trạng này kéo dài hơn 12 tháng, khả năng tự hồi phục mà không có can thiệp y tế sẽ thấp hơn.

### Báo cáo ca ở New Zealand

Từ 1/1/2016 đến 31/12/2025, có 24 trường hợp mắc chứng vú to ở nam giới được báo cáo cho Cơ sở dữ liệu Cảnh giác dược New Zealand.

- Tuổi trung vị là 62 năm (18-76);
- Các thuốc được báo cáo nhiều nhất là atorvastatin (3 báo cáo), finasterid (3), omeprazol (3), isotretinoin (2), risperidon (2) và rosuvastatin (2);
- Thời gian khởi phát triệu chứng dao động lớn từ khởi phát ngay lập tức sau khi sử dụng thuốc đến 10 năm kể từ khi bắt đầu điều trị.



tình trạng này được cho là liên quan đến sự giảm tưới máu tại đầu thị thần kinh, dẫn đến tổn thương do thiếu máu cục bộ.

Các yếu tố nguy cơ gây khởi phát bệnh lý NAION bao gồm huyết áp không ổn định, giới tính nam, đái tháo đường tuýp 2, tăng cholesterol máu, hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, hút thuốc lá và một số loại thuốc. NAION là hiếm gặp, với tần suất mắc ước tính từ 2 đến 10 trường hợp trên 100.000 người bệnh. Triệu chứng có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên thường gặp hơn ở người bệnh từ 50 tuổi trở lên.

Hiện nay, các thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa các thuốc chủ vận thụ thể

GLP-1 đang lưu hành tại New Zealand chưa đề cập đến nguy cơ NAION hoặc các rối loạn gây mất thị lực kéo dài khác. Tuy nhiên, một số nhà sản xuất có cảnh báo về nguy cơ tiên triển xấu đi của bệnh võng mạc đái tháo đường liên quan tình trạng đường huyết cải thiện quá nhanh.

### **Động thái của Medsafe**

Medsafe sẽ đưa tín hiệu an toàn này vào Chương trình Giám sát an toàn thuốc quốc gia (Medicines Monitoring) nhằm tăng cường giám sát các biến cố gây mất thị lực đột ngột ở một hoặc hai mắt liên quan đến các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1.

## **7. NGUY CƠ TIỀM ẨN NGHIÊM TRỌNG** *Khi lạm dụng isotretinoin cho mục đích thẩm mỹ*

*Nguồn: <https://ansm.sante.fr/actualites/usages-detournes-de-lisotretinoine-a-des-fins-esthetiques-lansm-alerte-sur-des-risques-importants>*

Hiện nay, trên các trang mạng xã hội về thẩm mỹ, các thuốc chứa isotretinoin đang được quảng cáo với nhiều công dụng như làm thon gọn mũi hay làm da sáng mịn hơn, ... Việc quảng cáo quá mức về isotretinoin cho mục đích thẩm mỹ và ngoài phạm vi chỉ định được cấp phép tiềm ẩn nguy cơ gia tăng các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến isotretinoin. Do đó, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sinh phẩm y tế Pháp (ANSM) chỉ ra rằng việc bán và quảng cáo thuốc trên mạng xã hội khi không có giấy phép là bất hợp pháp. Đồng thời, nhấn mạnh rằng các chế phẩm thuốc chứa isotretinoin không được sử dụng cho mục đích thẩm mỹ do không có tác dụng thay đổi hình dạng mũi, và thậm chí có thể gây nhiều biến cố bất lợi trên da. Hơn thế, các biến cố bất lợi này có thể kéo dài ngay cả khi sử dụng isotretinoin với mức liều thấp hoặc đã ngừng điều trị với thuốc.

### **Nhắc lại các biến cố bất lợi liên quan isotretinoin:**

- Nguy cơ rối loạn tâm thần: Các triệu chứng như trầm cảm và thay đổi tâm trạng có thể được ghi nhận trong hoặc sau khi ngừng điều trị với isotretinoin.

- Nguy cơ dị tật bẩm sinh: isotretinoin chống chỉ định tuyệt đối trên phụ nữ có thai do nguy cơ cao gây dị tật thai nhi (như: biến dạng hộp sọ). Do đó, nữ giới trong độ tuổi sinh sản cần sử dụng biện pháp tránh thai trước khi bắt đầu khởi trị, trong suốt điều trị và ít nhất 1 tháng sau khi ngừng isotretinoin.

- Biến cố nghiêm trọng khác: tổn thương gan, các rối loạn trên da (có thể làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá, khô da nghiêm trọng,...), rối loạn thị giác (khô mắt, viêm mắt,...), rối loạn cơ - xương, các rối loạn tiêu hóa.

Do đó, việc kê đơn và sử dụng isotretinoin cần tuân thủ đúng các chỉ định đã được phê duyệt và dưới sự giám sát điều trị của nhân viên y tế.

### **Khuyến cáo từ ANSM**

ANSM nhấn mạnh lại rằng các chế phẩm thuốc chứa isotretinoin chỉ được chỉ định trong điều trị mụn trứng cá nặng, kháng trị với các liệu pháp điều trị khác. Việc kê đơn các thuốc này cần phải tuân thủ các hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt và cần giám sát điều trị phù hợp để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Cụ thể, ANSM khuyến cáo:

- Việc khởi trị với isotretinoin cần được kê đơn bởi bác sĩ chuyên khoa da liễu.

- Đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, kê đơn lần đầu cần đi kèm việc người bệnh ký cam kết điều trị nhằm đảm bảo người bệnh hiểu rõ nguy cơ và thực hiện đầy đủ biện pháp tránh thai trong thời gian sử dụng thuốc. Đồng thời, mỗi lần kê đơn chỉ kê đủ thuốc sử dụng trong tối đa 1 tháng.

## 8. CẬP NHẬT NHỮNG THAY ĐỔI MỚI VỀ KÊ ĐƠN VÀ BIỆN PHÁP GIẢM THIỂU NGUY CƠ ĐỐI VỚI ISOTRETINOIN

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-changes-to-prescribing-guidance-and-additional-risk-minimisation-measures>

Trong một đánh giá về tác động của các biện pháp giảm thiểu nguy cơ đã được áp dụng từ năm 2023 đối với isotretinoin, Ủy ban về thuốc sử dụng cho người (CHM) đã nhận thấy nguy cơ chậm trễ điều trị và hạn chế khả năng tiếp cận của người bệnh khi áp dụng yêu cầu hai bác sĩ độc lập đánh giá trước khi kê đơn isotretinoin cho người bệnh dưới 18 tuổi. CHM cũng lưu ý rằng việc giới hạn chỉ định isotretinoin trên các trường hợp mụn trứng cá nặng đã giúp giảm thiểu rất nhiều những bất đồng giữa các bác sĩ trong việc kê đơn isotretinoin cho người bệnh.

Trên cơ sở đó, CHM khuyến cáo thay thế yêu cầu hai bác sĩ kê đơn bằng các biện pháp giảm thiểu nguy cơ mới như: cập nhật bổ sung Phiếu chấp nhận nguy cơ (Annual Risk Acknowledgement Form), quy trình đánh giá người bệnh trước khi kê đơn và các tài liệu cung cấp thông tin cho người bệnh. Đồng thời, tất cả các biện pháp giảm thiểu nguy cơ hiện có khác vẫn được khuyến cáo. Các thay đổi này nhằm tăng cường giám sát kê đơn, đồng thời tăng khả năng tiếp cận điều trị với isotretinoin của người bệnh.

**Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ mới** tăng cường bảo đảm việc kê đơn hợp lý cho tất cả người bệnh.

MHRA sẽ bổ sung và cập nhật một số nội dung sau trong Phiếu chấp nhận nguy cơ (Annual Risk Acknowledgement Form) nhằm tăng cường an toàn trong việc kê đơn isotretinoin:

- Giải thích rõ về các chỉ định điều trị của isotretinoin cho người bệnh và cần xác nhận lại mức độ hiểu biết của người bệnh.

- Bác sĩ kê đơn phải xác nhận rằng isotretinoin có chỉ định phù hợp cho người bệnh và không còn lựa chọn điều trị hiệu quả, phù hợp nào khác. Biện pháp này nhằm

tăng cường bảo đảm việc kê đơn hợp lý cho tất cả người bệnh.

- Hiệp hội Da liễu Vương quốc Anh (BAD) sẽ tiến hành một đánh giá lâm sàng về việc triển khai các biện pháp giảm thiểu nguy cơ mới này trong năm 2026.

- Ngoài ra, BAD phối hợp cùng MHRA đưa ra một số tài liệu, video nhằm tăng cường truyền thông về các nguy cơ liên quan đến điều trị bằng isotretinoin.

### **Nhắc lại các khuyến cáo hiện hành:**

Nhân viên y tế cần tiếp tục tuân thủ các biện pháp hiện có khác, bao gồm:

- Tư vấn cho người bệnh về các tác dụng không mong muốn trên sức khỏe tâm thần và chức năng tình dục khi sử dụng isotretinoin; đồng thời theo dõi các tác dụng không mong muốn này trong suốt quá trình điều trị.

- Người bệnh trong độ tuổi sinh sản cần áp dụng các biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị bằng thuốc; yêu cầu này được khuyến cáo đối với tất cả các thuốc retinoid đường uống khác.

- Đánh giá tình trạng sức khỏe tâm thần, chức năng tình dục của người bệnh trước khi kê đơn isotretinoin.

- Theo dõi các tác dụng không mong muốn, bao gồm các tác dụng liên quan đến sức khỏe tâm thần và chức năng tình dục tại mỗi lần tái khám.

- Bác sĩ phụ trách kê đơn isotretinoin cần có chuyên môn trong việc sử dụng retinoid để điều trị mụn trứng cá nặng, nắm rõ các tác dụng không mong muốn của thuốc và các biện pháp giám sát điều trị.

***Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:***

- rà soát các biện pháp mới và tài liệu hỗ trợ liên quan, tích hợp các nội dung này vào việc quản lý nguy cơ liên quan isotretinoin trong thực hành lâm sàng.

- MHRA không còn yêu cầu cần 2 bác sĩ độc lập đánh giá khi kê đơn isotretinoin cho người bệnh dưới 18 tuổi. Thay vào đó, bổ sung các biện pháp giảm thiểu nguy cơ mới khác.

- Các thay đổi này sẽ được cập nhật trong thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa isotretinoin sẽ được cập nhật trong vài tháng tới đây.



## 9. TĂNG CƯỜNG CẢNH BÁO LIÊN QUAN ĐẾN NGUY CƠ NGHIỆN, LỆ THUỘC THUỐC, HỘI CHỨNG CAI THUỐC VÀ DUNG NẠP THUỐC KHI SỬ DỤNG GABAPENTIN, PREGABALIN, BENZODIAZEPIN VÀ CÁC THUỐC Z

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/improving-information-supplied-with-gabapentinoids-pregabalin-slash-gabapentin-benzodiazepines-and-z-drugs>

### Bối cảnh

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) gần đây đã tiến hành đánh giá mức độ nhận thức của người bệnh về nội dung các thông tin cảnh báo đối với một số nhóm thuốc có nguy cơ gây nghiện, lệ thuộc thuốc, từ đó cân nhắc những thay đổi khi cần thiết. Hai giai đoạn đầu của đánh giá này tập trung vào các thuốc gabapentin, pregabalin, benzodiazepin và thuốc Z (các thuốc ngủ mạnh có tên bắt đầu bằng chữ Z). Phạm vi đánh giá giới hạn ở việc xem xét các cảnh báo hiện có trong thông tin sản phẩm và trên bao bì thuốc, không bao gồm các đánh giá chi tiết về hiệu quả, liều lượng và chỉ định. MHRA cũng đánh giá trên các nguồn dữ liệu như: báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại từ các chuyên gia y tế và cộng đồng, dữ liệu từ các nhà sản xuất, các cơ quan quản lý khác trên thế giới, thử nghiệm lâm sàng, kinh nghiệm thực tế và ý kiến của các hiệp hội chuyên môn và chuyên gia y tế trong các lĩnh vực liên quan.

Sau khi đánh giá, MHRA, Ủy ban về thuốc cho người (CHMP) và các nhóm chuyên gia độc lập (PEAG, NPPEAG) đồng thuận rằng nội dung cảnh báo hiện tại trên bao bì và thông tin sản phẩm chưa truyền đạt đầy đủ mức độ nguy cơ của dung nạp, lệ thuộc, nghiện và hội chứng cai thuốc đối với các thuốc gabapentin, pregabalin, benzodiazepin và thuốc Z. Do đó, cần thiết phải sửa đổi cách diễn đạt để phản ánh đầy đủ các dữ liệu giám sát hậu mãi, nhằm giúp người bệnh nắm được đầy đủ về các nguy cơ này trước khi bắt đầu sử dụng hoặc ngừng thuốc khi cần thiết.

### Nguy cơ gây nghiện, lệ thuộc, hội chứng cai thuốc và dung nạp thuốc

Đối với tất cả người bệnh, nguy cơ nghiện và lệ thuộc thuốc xảy ra khi sử dụng các thuốc này kéo dài. Tuy nhiên tình trạng

này cũng có thể gặp ngay cả khi sử dụng trong thời gian ngắn ở ngay mức liều khuyến cáo. Nguy cơ này tăng lên ở những người đang hoặc từng có tiền sử lạm dụng các chất gây nghiện (bao gồm nghiện rượu) hoặc rối

loạn tâm thần (trầm cảm). Có mối liên quan giữa nghiện và lệ thuộc thuốc, đặc trưng với một số biểu hiện lâm sàng riêng biệt. Nhân viên y tế cần lưu ý tầm quan trọng của việc sử dụng từ ngữ phù hợp. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của việc lạm dụng thuốc, sử dụng thuốc không phù hợp về chỉ định hoặc nghiện thuốc trên tất cả người bệnh.

Biểu hiện nghiện và lạm dụng thuốc bao gồm:

- Thèm thuốc, ngay cả khi thuốc đang gây các phản ứng bất lợi;
- Nhu cầu sử dụng tăng (ví dụ: yêu cầu cấp lại đơn thuốc sớm hơn, báo cáo việc sử dụng thêm các loại thuốc tương tự);
- Sử dụng thuốc cho mục đích khác ngoài chỉ định được cấp phép;
- Xuất hiện tác dụng không mong muốn khi ngừng thuốc đột ngột.

### **Kế hoạch giảm liều thuốc trên người bệnh**

Hội chứng cai thuốc có thể xảy ra khi ngừng hoặc giảm liều thuốc đột ngột, do đó cần tư vấn người bệnh về kế hoạch giảm liều khi kết thúc điều trị với gabapentin, pregabalin, benzodiazepin và các thuốc Z. Ngoài trừ một số tình huống ngoại lệ, như kiểm soát triệu chứng trong chăm sóc giảm nhẹ giai đoạn cuối đời hoặc điều trị động kinh.

Giảm liều cần được cá nhân hóa cho từng người bệnh và cần điều trị các triệu chứng cai nghiện trước trước khi tiếp tục

giảm liều. Việc giảm liều hay ngừng thuốc cần điều chỉnh linh hoạt để phù hợp với từng người bệnh và thay đổi trong từng hoàn cảnh và đáp ứng của người bệnh với việc giảm liều.

Nếu người bệnh đang sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc gây nghiện, lệ thuộc thuốc, cần xác định loại thuốc sẽ được giảm liều trước.

Nếu người bệnh xuất hiện các hội chứng cai thuốc nghiêm trọng, cần nhắc tạm dừng việc giảm liều hoặc tăng trở lại mức liều đã giảm trước đó.

### **Khuyến cáo dành cho các nhân viên y tế:**

- Các thuốc gabapentin, pregabalin, benzodiazepin và thuốc Z được sử dụng để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau (đau thần kinh, lo âu và mất ngủ) có nguy cơ gây nghiện, lệ thuộc, hội chứng cai thuốc và dung nạp thuốc.

- MHRA sẽ cập nhật để tăng cường cảnh báo về nguy cơ này trong thông tin sản phẩm, bao bì của các chế phẩm chứa gabapentin, pregabalin, benzodiazepin và thuốc Z.

- Trước khi điều trị, cần tư vấn người bệnh về các chiến lược giảm hoặc ngừng điều trị.

- Giải thích cho người bệnh về tình trạng dung nạp thuốc trong trường hợp người bệnh nhận thấy hiệu quả điều trị giảm khi sử dụng

dụng kéo dài và yêu cầu tăng liều để đạt tác dụng như ban đầu.

- Cảnh báo người bệnh về nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc khi giảm liều hoặc ngừng đột ngột. Nhấn mạnh tầm quan trọng của kế hoạch giảm liều từ từ trong việc giảm thiểu các triệu chứng cai thuốc, đồng thời

khuyến khích người bệnh tích cực trao đổi về giảm liều trước khi ngừng thuốc.

- Có chiến lược theo dõi và xử trí, đặc biệt những đối tượng nguy cơ cao mắc hội chứng cai thuốc như người bệnh đang hoặc có tiền sử lạm dụng các chất gây nghiện (bao gồm nghiện rượu) hoặc rối loạn tâm thần.

## 10. NGUY CƠ TĂNG ÁP LỰC NỘI SỌ VÔ CĂN KHI SỬ DỤNG MESALAZIN

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mesalazine-and-idiopathic-intracranial-hypertension>

Mesalazin là một aminosalicilat, được cấp phép cho chỉ định điều trị các bệnh lý viêm đường ruột mạn tính như hội chứng Crohn và viêm loét đại tràng.

Mesalazin hiện tại đang lưu hành tại Vương quốc Anh với nhiều dạng bào chế và hàm lượng khác nhau.



Hình minh họa: Internet

Tăng áp lực nội sọ vô căn (Idiopathic intracranial hypertension - IIH) bao gồm các triệu chứng như sau:

- Đau đầu ngày càng nặng và thường xuyên hơn; các dạng đau đầu có thể khác nhau;

- Mất thị lực thoáng qua (tối sầm 1 hoặc 2 bên mắt, thường kéo dài vài giây);
- Ù tai kiểu mạch đập;
- Đau lưng;
- Chóng mặt;
- Đau cổ;
- Mờ mắt;
- Rối loạn nhận thức;
- Đau rễ thần kinh;
- Song thị ngang điển hình.

Lưu ý rằng không có triệu chứng nào là đặc trưng và chỉ xuất hiện ở người bệnh IIH. Chẩn đoán IIH dựa trên việc theo dõi huyết áp và khám nhãn khoa cho người bệnh. Tuy nhiên, khi chưa thể chẩn đoán chắc chắn, cần

tham khảo thêm ý kiến của chuyên gia để cân nhắc chụp chiếu não và/hoặc chọc dò dịch não tủy.

Sau khi đã chẩn đoán xác định, các nguyên tắc được khuyến cáo trong điều trị IIH bao gồm: điều trị nguyên nhân gốc rễ, bảo vệ thị lực, điều trị thuyên giảm triệu chứng đau đầu.

Nguy cơ tăng áp lực nội sọ vô căn khi sử dụng mesalazin.

Một đánh giá gần đây ở Châu Âu dựa trên dữ liệu báo cáo biến cố bất lợi đã xác định có mối liên quan giữa mesalazin và tăng áp lực nội sọ vô căn. Do đó, các khuyến cáo nhằm cảnh báo về tăng áp lực nội sọ vô căn đã được bổ sung vào thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa mesalazin.

Ủy ban tư vấn Cảnh giác Dược (PEAG) đồng thuận với kết quả đánh giá này và khuyến nghị MHRA cảnh báo nhân viên y tế về nguy cơ tăng áp lực nội sọ vô căn khi sử dụng mesalazin.

Số lượng báo cáo đã được ghi nhận về biến cố tăng áp lực nội sọ khi sử dụng mesalazin tại Châu Âu là rất thấp. MHRA nhận được tổng 06 báo cáo về biến cố tăng áp lực nội sọ có thuốc nghi ngờ là mesalazin. Trong khi đó, tổng số đơn thuốc chứa

mesalazin trung bình khoảng 1,5 triệu đơn mỗi năm tại Vương quốc Anh. Ngoài ra, tỷ lệ mắc IIH ghi nhận vào khoảng 1,8 - 7,8 mỗi 100,000 người/năm tại Scotland, Anh và Wales.

#### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:**

- Trước khi kê đơn, chuyên gia y tế cần cảnh báo người bệnh về các dấu hiệu và triệu chứng của tăng áp lực nội sọ vô căn.

- Khuyến cáo người bệnh thông báo cho bác sĩ ngay khi xuất hiện các dấu hiệu của IIH, bao gồm: đau đầu ngày càng nặng hoặc tái phát thường xuyên, rối loạn thị giác, ù tai, chóng mặt, hoặc đau cổ.

- Thận trọng khi kê đơn mesalazin cho người bệnh có chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc tăng áp lực nội sọ vô căn trước đó.

- Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tăng áp lực nội sọ vô căn ở tất cả người bệnh đang điều trị với mesalazin và xử trí kịp thời với phương pháp tiếp cận đa ngành, bao gồm các bác sĩ điều trị, nhóm chuyên khoa thần kinh, phẫu thuật thần kinh và nhãn khoa khi cần thiết.

- Cân nhắc ngừng sử dụng mesalazin và điều trị triệu chứng ngay khi người bệnh xuất hiện tăng áp lực nội sọ vô căn.

## 11. HƯỚNG DẪN VỀ ĐÁNH GIÁ VÀ QUẢN LÝ NGƯỜI BỆNH DỊ ỨNG KHÁNG SINH

Nguồn: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.org/article/S1198-743X\(26\)00069-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.org/article/S1198-743X(26)00069-8/fulltext)

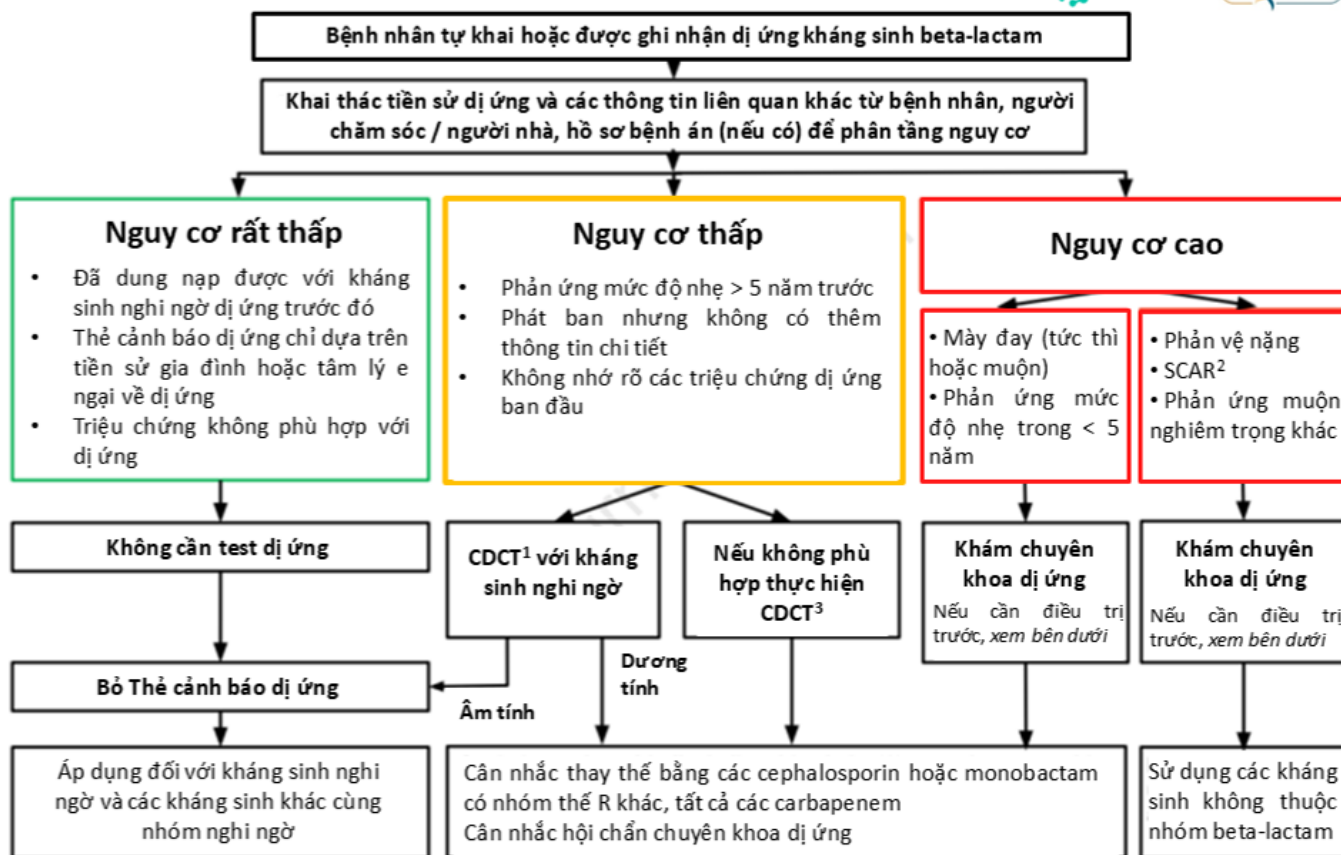
Kháng sinh beta-lactam, đặc biệt là các penicillin, là nhóm kháng sinh được kê đơn phổ biến nhất do những ưu điểm về hiệu quả, độ an toàn và phổ tác dụng. Tuy nhiên, các beta-lactam cũng là nguyên nhân gây dị ứng được báo cáo nhiều nhất. Tuy nhiên, dữ liệu từ một số nghiên cứu tổng quan và phân tích gộp hiện nay chỉ ra tỷ lệ dị ứng kháng sinh beta-lactam thực tế thấp hơn đáng kể so với những gì được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án của người bệnh. Cụ thể, chỉ khoảng 1 - 2 trong mỗi 20 cảnh báo “dị ứng” là chính xác.

Việc ghi nhận tiền sử dị ứng không chính xác dẫn đến việc bác sĩ tránh kê đơn các kháng sinh đầu tay mặc dù việc này là không cần thiết, từ đó, gây ra hậu quả như lựa chọn phác đồ thay thế kém tối ưu, thời gian nằm viện kéo dài, chi phí y tế cao hơn, gia tăng việc sử dụng các kháng sinh phổ rộng. Những yếu tố này đều góp phần làm gia tăng tình trạng kháng kháng sinh trên toàn cầu. Thực tế này nhấn mạnh tính cần thiết của việc đánh giá lại tiền sử dị ứng kháng sinh đã được báo cáo, từ đó, thúc đẩy việc quản lý và sử dụng kháng sinh hợp lý.

Trước tình hình đó, Hội Vi sinh lâm sàng và các bệnh Truyền nhiễm châu Âu (ESCMID) đã ban hành Hướng dẫn đánh giá lại và quản lý dị ứng kháng sinh nhằm hỗ trợ tiếp cận các trường hợp dị ứng kháng sinh một cách thống nhất và hiệu quả hơn tại Châu Âu.

Nội dung tóm tắt các khuyến cáo chính trong hướng dẫn của ESCMID 2026 về đánh giá và quản lý người bệnh dị ứng kháng sinh được trình bày cụ thể trong các phần dưới đây.

### 11.1. Đối với trường hợp dị ứng kháng sinh beta-lactam



<sup>1</sup>SCAR: các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (TEN, SJS, ...)

<sup>2</sup>CDCT: Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test)

<sup>3</sup>Không phù hợp thực hiện CDCT đối với các trường hợp: phụ nữ có thai, bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, hô hấp nặng hoặc đang mắc các bệnh lý cấp tính hoặc tình trạng lâm sàng không ổn định, đang sử dụng corticosteroid/ kháng histamin liều cao

**Hình 1: Đánh giá và quản lý người bệnh dị ứng kháng sinh beta-lactam**

#### **Quy trình thực hiện Thử dị ứng có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test - CDCT):**

\* Thông báo cho người bệnh, đồng thời đánh giá xem người bệnh có phù hợp để làm thực hiện CDCT hay không.

\* CDCT cần được thực hiện tại các cơ sở y tế có khả năng theo dõi và xử trí các phản ứng dị ứng có thể xảy ra và trên các đối tượng người bệnh phù hợp.

\* Có thể sử dụng phương pháp CDCT liều đơn hoặc CDCT liều tăng dần  
- CDCT liều đơn:

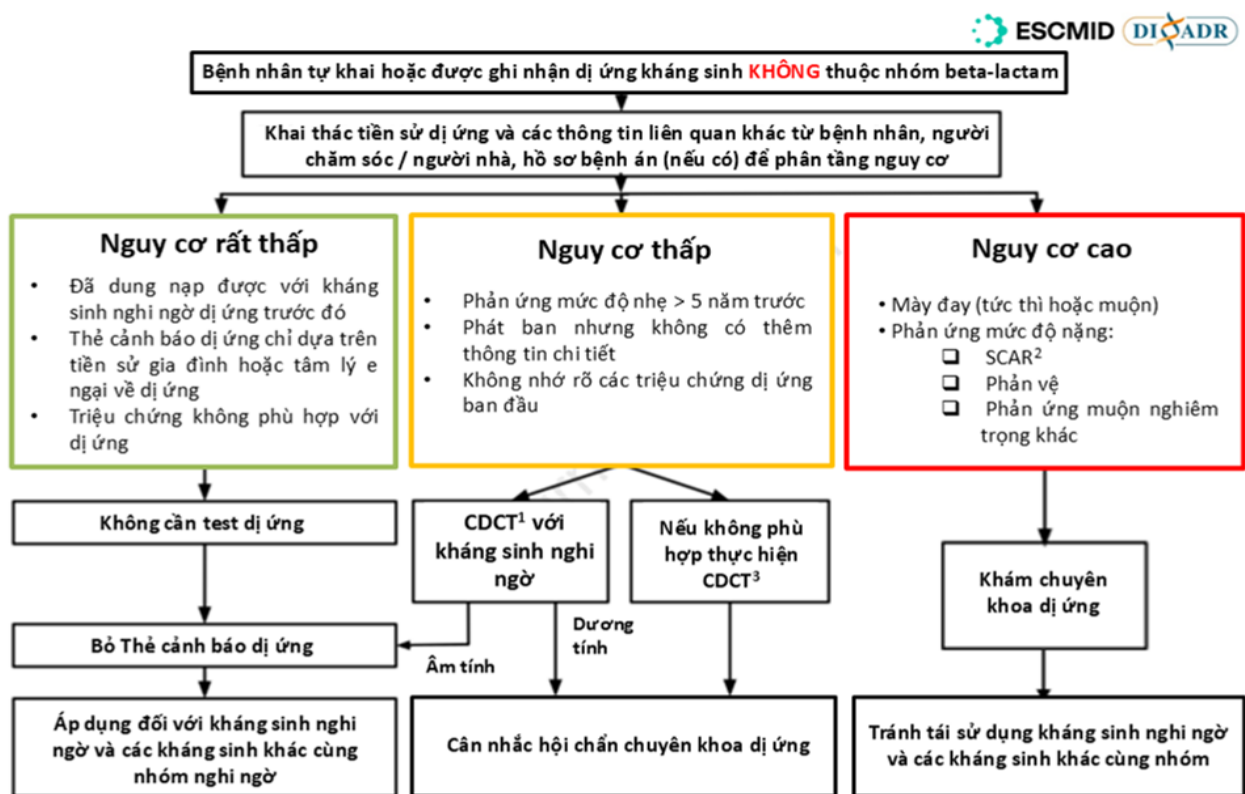
+ Sử dụng 100 % liều đầy đủ của kháng sinh nghi ngờ.

+ Tốt nhất dùng đường uống, hoặc đường dùng khác (nếu cần).

+ Nếu nghi ngờ dị ứng với penicillin, thường sử dụng amoxicillin 500 mg ở người lớn.

- CDCT liều tăng dần:
  - + Sử dụng 10% liều kháng sinh nghi ngờ (ví dụ 50 mg amoxicillin ở người lớn) và theo dõi trong 30 phút.
  - + Tiếp tục cho 50% liều (ví dụ 250 mg amoxicillin) và theo dõi trong 30 phút.
  - + Đưa phần liều còn lại để đủ 100% liều đầy đủ (ví dụ 200 mg amoxicillin) và theo dõi trong 60 phút.
- \* Nếu triệu chứng nghi phản vệ xuất hiện trong quá trình test, cần xử trí người bệnh theo hướng dẫn về xử trí phản vệ.
- \* Người bệnh phải được theo dõi ít nhất 1 giờ sau khi dùng liều cuối cùng.
- \* Cung cấp hướng dẫn rõ ràng cho người bệnh để theo dõi các triệu chứng xuất hiện sau khi xuất bệnh viện.
- \* Tư vấn người bệnh về kết quả test và ý nghĩa của kết quả test.

**11.2. Đối với trường hợp dị ứng các kháng sinh KHÔNG thuộc nhóm beta-lactam**



<sup>1</sup>Khi thực hiện Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test - CDCT) đối với các kháng sinh như vancomycin, teicoplanin, quinolon, amphotericin B cần nhắc truyền chậm, theo dõi và có thể sử dụng phác đồ dự phòng (premedication)

<sup>2</sup>CDCT: Test tái sử dụng thuốc có kiểm soát (Controlled Drug Challenge Test)

<sup>3</sup>Không phù hợp thực hiện CDCT đối với các trường hợp: phụ nữ có thai, bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, hô hấp nặng hoặc đang mắc các bệnh lý cấp tính hoặc tình trạng lâm sàng không ổn định, đang sử dụng corticosteroid/ kháng histamin liều cao

**Hình 2: Đánh giá và quản lý người bệnh dị ứng kháng sinh không thuộc nhóm beta-lactam**

### 11.3. Nguy cơ dị ứng chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam

| Beta-lactam Antibiotic | Amoxicillin | Penicillin G | Penicillin V | Flucloxacillin | Feneticillin | Piperacillin | Cefalexin | Cefazolin | Cefalothin | Cefuroxime | Cefaclor | Cefamandole | Ceftibuten | Ceftriaxone | Cefotaxime | Ceftazidime | Cefepime | Cefiderocol | Ceftaroline | Ceftolozane | Meropenem | Imipenem | Ertapenem | Aztreonam |
|------------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|------------|----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| Amoxicillin            | ■           |              |              |                |              |              | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Penicillin G           |             | ■            |              |                |              |              | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Penicillin V           |             |              | ■            |                |              |              | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Flucloxacillin         |             |              |              | ■              |              |              | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Feneticillin           |             |              |              |                | ■            |              | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Piperacillin           |             |              |              |                |              | ■            | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Cefalexin              | ■           |              | ■            | ✓              | ✓            | ■            | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Cefazolin              | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ■         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Cefalothin             | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ■          | ■          | ✓        | ✓           | ✓          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Cefuroxime             | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ■          | ■          | ■        | ■           | ✓          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Cefaclor               | ■           |              | ■            | ✓              | ✓            | ■            | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Cefamandole            | ■           |              | ■            | ✓              | ✓            | ■            | ■         | ✓         | ✓          | ✓          | ■        | ■           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ✓         | ✓        | ✓         | ✓         |
| Ceftibuten             | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Ceftriaxone            | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Cefotaxime             | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ■          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Ceftazidime            | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Cefepime               | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Cefiderocol            | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Ceftaroline            | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Ceftolozane            | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ■          | ■        | ■           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Meropenem              | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Imipenem               | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Ertapenem              | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ✓          | ✓           | ✓          | ✓           | ✓        | ✓           | ✓           | ✓           | ■         | ■        | ■         | ■         |
| Aztreonam              | ✓           | ✓            | ✓            | ✓              | ✓            | ✓            | ✓         | ✓         | ✓          | ✓          | ✓        | ✓           | ■          | ■           | ■          | ■           | ■        | ■           | ■           | ■           | ■         | ■        | ■         | ■         |

■ Trùng tác nhân gây dị ứng  
 ■ Nguy cơ dị ứng do hình thành phức hợp Penicilloyl-poly-L-lysine (PPL)  
 ■ Nguy cơ dị ứng chéo do tương đồng về các nhóm thế R1, R2 và/hoặc có bằng chứng trên lâm sàng  
 ■ Nguy cơ dị ứng chéo do nhóm thế R1 hoặc R2 giống hệt nhau  
 ✓ Không có nguy cơ dị ứng chéo

Hình 3: Nguy cơ dị ứng chéo giữa các kháng sinh beta-lactam

## 12. CÁC THUỐC CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1 VÀ NGUY CƠ RỐI LOẠN CẢM GIÁC TRÊN DA

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2026/GLP-1-receptor-agonists-altered-skin-sensations.html>

Cơ quan Quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã ghi nhận được một số báo cáo về rối loạn cảm giác trên da, đặc biệt là chứng loạn cảm đau (allodynia) liên quan đến semaglutid.

### Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) và nguy cơ rối loạn cảm giác

Rối loạn cảm giác (dysaesthesia) với các biểu hiện như cảm giác bất thường và khó chịu trên da, bao gồm nóng rát, ngứa ran, tê da hoặc cảm giác lạnh. Chứng loạn cảm đau là một loại rối loạn cảm giác, trong đó, người bệnh xuất hiện biểu hiện như đau dữ dội từ tổn thương rất nhỏ thường không gây đau (ví dụ ma sát vào quần áo).

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan semaglutid, các thay đổi về mức độ nhạy cảm của da như rối loạn cảm giác, dị cảm, nhạy cảm quá mức, nóng rát, dị ứng được báo cáo ở 2,1 % người bệnh được điều trị bằng semaglutid (Biệt dược: Wegovy) và 1,2 % người bệnh được điều trị với giả dược. Hầu hết triệu chứng tự hồi phục sau đó mà không cần ngừng điều trị. Các rối loạn cảm giác cũng liên quan đến tirzepatid, một thuốc chủ vận trên hai thụ thể GLP-1 và thụ thể GIP.



Hình minh họa: Internet

### Báo cáo ca ở New Zealand

Tính đến ngày 31/01/2026, CSDL Cảnh giác Dược New Zealand đã ghi nhận được 9 trường hợp xuất hiện rối loạn cảm giác trên da liên quan đến semaglutid. Các phản ứng được báo cáo bao gồm loạn cảm đau (6 báo cáo), cảm giác nóng rát da (1 báo cáo), da quá mẫn cảm (1 báo cáo) và đau da (1 báo cáo).

Medsafe khuyến cáo nhân viên y tế cần nhắc đến nguyên nhân do thuốc chủ vận GLP-1 khi người bệnh xuất hiện các rối loạn cảm giác trên da.

## 13. CẬP NHẬT QUY ĐỊNH MỚI NHẪM GIẢM THIỂU NGUY CƠ BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI BIÊN KHI SỬ DỤNG VITAMIN B6

Nguồn: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/medicines-containing-vitamin-b6-pyridoxine-pyridoxal-or-pyridoxamine>

Vitamin B6 (hay còn gọi pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin) là một vitamin tan trong nước, đóng vai trò coenzym trong hơn 150 phản ứng enzym liên quan đến các quá trình chuyển hóa acid amin, carbohydrat và lipid. Vitamin B6 cũng có vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp nhiều chất dẫn truyền thần kinh, hình thành hemoglobin và thúc đẩy hoạt động của hệ miễn dịch. Thiếu hụt vitamin B6 có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm da dầu (seborrheic dermatitis) với biểu hiện là các tổn thương dạng mảng, có vảy, bong tróc, đôi khi ngứa), viêm lưỡi, viêm khóe miệng (viêm, nứt và loét ở khóe miệng) và ở người lớn có thể gây tình trạng lú lẫn và co giật.

Tại Úc, theo ước tính nhu cầu vitamin B6 trung bình ở người trưởng thành là 1,1 đến 1,3 mg/ngày và lượng vitamin B6 được khuyến cáo trong chế độ ăn uống là 1,3 đến 1,7 mg/ngày.

Vitamin B6 có trong phần lớn các loại thực phẩm hàng ngày bao gồm thịt, ngũ cốc ăn sáng, rau và trái cây, do đó chế độ ăn có thể cung cấp đủ lượng vitamin B6 đối với hầu hết người dân. Do đó, tình trạng thiếu hụt vitamin B6 trên lâm sàng là hiếm gặp.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên là một tác dụng không mong muốn đã biết đối với vitamin B6. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng bao gồm cảm giác châm chích, bỏng rát hoặc tê bì bàn tay hoặc bàn chân. Việc phát hiện muộn và tiếp tục phơi nhiễm với vitamin B6 có thể dẫn đến sự tiến triển nặng hơn của bệnh.

Do nguy cơ này, kể từ ngày 01/3/2022, các thuốc chứa vitamin B6 với liều dùng hằng ngày trên 10 mg (hoặc tương đương) bắt buộc phải có cảnh báo sau trên nhãn: “CẢNH BÁO - Ngừng sử dụng thuốc nếu bạn cảm thấy tê bì, bỏng rát hoặc ngứa ran và liên hệ với nhân viên y tế trong thời gian sớm nhất.”

### **Dữ liệu báo cáo phản ứng có hại tại Úc**

Tính đến ngày 31/10/2025, CQQL Dược phẩm Úc (TGA) đã ghi nhận được 250 báo cáo về bệnh lý thần kinh ngoại biên, bao gồm thần kinh cảm giác ngoại biên, thần kinh vận động - cảm giác ngoại biên, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ, đa dây thần kinh hoặc đa dây thần kinh mạn tính liên quan đến các sản phẩm chứa vitamin B6.

Trong đó, có 152 báo cáo các biến cố này có ghi nhận đồng thời cùng tình trạng ngộ độc vitamin B6 và/hoặc nồng độ vitamin B6 trong máu tăng. Ngoài ra, có thêm 162 báo cáo khác về tình trạng ngộ độc vitamin B6 và/hoặc tăng nồng độ vitamin B6 với các phản ứng ít đặc hiệu hơn như dị cảm, cảm giác bồng rập, ... cũng gợi ý đến các triệu chứng của bệnh lý thần kinh.

### **Khuyến cáo mới của TGA**

Kể từ ngày 01/06/2027, các sản phẩm vitamin B6 đường uống có liều khuyến cáo hàng ngày trên 50 mg hoặc tương đương sẽ chỉ được cấp phát khi có sự tư vấn của dược sĩ, và đối với các chế phẩm chứa trên 200 mg vitamin B6 trong liều khuyến cáo hàng ngày cần có đơn thuốc của bác sĩ.

### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

Mặc dù thời điểm áp dụng các quy định mới có hiệu lực từ ngày 01/06/2027, tuy nhiên TGA khuyến cáo nhân viên y tế chủ động thực hiện các biện pháp giảm thiểu nguy cơ ngay từ bây giờ:

- Cần nhắc lợi ích nguy cơ ngộ độc vitamin B6 trên các người bệnh có những dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên.

- Đánh giá toàn diện lượng vitamin B6 người bệnh hấp thu, lưu ý các sản phẩm bổ sung vitamin nhóm B, đa vitamin và các chế phẩm chứa magnesi hoặc kẽm, đặc biệt trong các chế phẩm phối hợp. Ngoài ra, các thực phẩm và đồ uống hàng ngày có chứa vitamin B6 cũng cần được xem xét để ước tính được tổng lượng vitamin B6 nạp vào cơ thể.

- Các triệu chứng phổ biến nhất liên quan đến ngộ độc vitamin B6 lại tương tự như các triệu chứng thiếu vitamin B6. Do đó, cần cảnh báo người bệnh rằng họ có thể vô tình làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh khi sử dụng các sản phẩm bổ sung có chứa vitamin B6.

- Lưu ý về tình trạng người tiêu dùng khó nhận biết về sự có mặt của vitamin B6 trong một số sản phẩm, đặc biệt khi nhãn sản phẩm chỉ ghi tên hóa học mà không ghi tên thông dụng là vitamin B6. Điều này làm ảnh hưởng việc khai thác các sản phẩm sử dụng và gây chậm trễ trong phát hiện và ngừng thuốc kịp thời.

## **14. TĂNG CƯỜNG CẢNH BÁO VỀ NGUY CƠ VIÊM TỤY CẤP KHI SỬ DỤNG THUỐC CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1 VÀ THUỐC CHỦ VẬN TRÊN HAI THỤ THỂ GLP-1/GIP**

*Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-and-dual-glp-1-slash-gip-receptor-agonists-strengthened-warnings-on-acute-pancreatitis-including-necrotising-and-fatal-cases>*

Các thuốc chủ vận thụ thể glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và thuốc chủ vận hai thụ thể GLP-1 và thụ thể polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose (GIP) được sử dụng trong điều trị đái tháo đường tít 2. Ngoài ra, một số thuốc trong nhóm còn được sử dụng để kiểm soát cân nặng và giảm thiểu nguy cơ tim mạch trên người bệnh.

Hiện nay, các thuốc chủ vận GLP-1 đang lưu hành tại Việt Nam bao gồm: dulaglutid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid. Ngoài ra, tirzepatid hiện là đại diện duy nhất cho nhóm thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và thụ thể polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose (GIP), tuy nhiên chưa được cấp phép lưu hành tại Việt Nam.

Viêm tụy cấp là tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận của các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và thuốc chủ vận hai thụ thể GLP-1/GIP. Mặc dù tần suất chung của biến cố bất lợi này là ít gặp, nhưng trong quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận được một số hiếm gặp các trường hợp viêm tụy cấp nghiêm trọng, bao gồm viêm tụy hoại tử và tử vong do viêm tụy cấp.

Tại Vương quốc Anh, giai đoạn 2007 đến tháng 10/2025, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã nhận được 1.296 báo cáo ca mô tả biến cố viêm tụy (bao gồm viêm tụy cấp, bán viêm tụy tự miễn, viêm tụy mạn, xuất huyết, hoại tử và viêm tụy do tắc nghẽn) liên quan đến các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 hay thuốc chủ vận hai thụ thể GLP-1/GIP. Trong đó, có 19 trường hợp tử vong và 24 trường hợp viêm tụy hoại tử. Trong khi đó, ước tính có khoảng 25,4 triệu hộp thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 đã được cấp phát trong 5 năm qua.

Theo đó, Ủy ban tư vấn Cảnh giác Dược (PEAG) thuộc Ủy ban về thuốc sử dụng cho người (CHM) khuyến cáo tăng cường cảnh báo nguy cơ viêm tụy cấp, đặc biệt là hoại tử và tử vong do viêm tụy cấp trong thông tin sản phẩm của tất cả các chế phẩm thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và GLP-1/GIP.

Ở giai đoạn sớm, viêm tụy khó chẩn đoán, do các triệu chứng ban đầu ít đặc trưng như đau bụng, buồn nôn hoặc nôn. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần cảnh giác nguy cơ tiềm ẩn này ở tất cả người bệnh đang điều trị bằng các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 hoặc GLP-1/GIP,

đồng thời cân nhắc các xét nghiệm nếu cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán khi nghi ngờ viêm tụy. Đồng thời, lưu ý người bệnh thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xuất hiện triệu chứng đau bụng dữ dội, dai dẳng, có thể lan ra lưng và kèm theo buồn nôn và nôn.

### **Cập nhật trong thông tin sản phẩm**

Thông tin sản phẩm (SmPC) của tất cả các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và GLP-1/GIP

đang được cấp phép lưu hành tại Vương quốc Anh sẽ được cập nhật nhằm nhấn mạnh về các trường hợp viêm tụy hoại tử và gây tử vong trên người bệnh trong quá trình giám sát hậu mãi, đồng thời khuyến cáo người bệnh thông báo ngay cho nhân viên y tế khi xuất hiện các triệu chứng của viêm tụy cấp.

### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

- Cảnh giác với nguy cơ viêm tụy cấp ở người bệnh đang điều trị với các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và thuốc chủ vận hai thụ thể GLP-1/GIP. Mặc dù hiếm gặp nhưng MHRA đã ghi nhận được các trường hợp viêm tụy hoại tử hoặc tử vong liên quan đến hai nhóm thuốc này.

- Khuyến cáo người bệnh thông báo ngay cho nhân viên y tế khi xuất hiện các biểu hiện đau bụng dữ dội và kéo dài, đau lan ra sau lưng và có thể kèm theo buồn nôn và nôn.

- Khai thác kỹ tiền sử sử dụng thuốc của người bệnh khi xuất hiện các dấu hiệu viêm tụy cấp, lưu ý rằng các thuốc GLP-1 và GLP-1/GIP được kê đơn tại cơ sở khám chữa bệnh tư nhân có thể không được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án của người bệnh.

- Ngừng thuốc ngay lập tức khi nghi ngờ viêm tụy do các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 hoặc GLP-1/GIP

- Không tái sử dụng thuốc khi có chẩn đoán xác định viêm tụy

- Thận trọng khi kê đơn các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và GLP-1/GIP ở người bệnh có tiền sử viêm tụy

- Báo cáo các phản ứng có hại liên quan đến các thuốc trong hai nhóm thuốc này, bao gồm các trường hợp viêm tụy nghiêm trọng hoặc gây đe dọa tính mạng người bệnh.

## 15. LOẠI BỎ CẢNH BÁO VỀ NGUY CƠ RỐI LOẠN TÂM THẦN LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-suicidal-behavior-and-ideation-warning-glucagon-peptide-1-receptor-agonist-glp>

Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) là nhóm thuốc có tác dụng tương tự một hormon tự nhiên của cơ thể là peptid giống glucagon-1 (GLP-1) được tiết ra từ ruột. Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 có tác dụng giảm nồng độ đường trong máu sau khi ăn và giúp kiểm soát sự thèm ăn và lượng thức ăn nạp vào cơ thể. Năm 2005, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép cho thuốc đầu tiên trong nhóm thuốc này với chỉ định là liệu pháp hỗ trợ nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết ở người bệnh đái tháo đường type 2.

### **Rối loạn tâm thần và các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1**

Thông tin sản phẩm thuốc chủ vận GLP-1 đã được phê duyệt có chứa thông tin trong mục *Cảnh báo và Thận trọng* về nguy cơ tiềm ẩn rối loạn tâm thần (như có ý định và hành vi tự sát). Các thông tin cảnh báo này cũng có trong thông tin sản phẩm của các loại thuốc giảm cân khác do ghi nhận được các báo cáo về các biến cố này đối với nhiều loại thuốc được sử dụng hoặc nghiên cứu cho mục đích giảm cân trước đây.

Tháng 07/2023, sau khi nhận được các báo cáo hậu mãi về biến cố rối loạn tâm thần ở sau khi sử dụng GLP-1, FDA đã tiến hành đánh giá về mối liên quan thuốc và biến cố này dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu hậu mãi (bao gồm các nghiên cứu quan sát, báo cáo ca bệnh). Kết quả đánh giá ban đầu cho thấy chưa tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng GLP-1 và sự xuất hiện của các ý định hay hành vi tự

sát trên người bệnh. Tuy nhiên, do số lượng báo cáo được ghi nhận trong các thử nghiệm riêng lẻ còn ít, do đó, ước tính nguy cơ chưa chắc chắn. Để khắc phục nhược điểm này, FDA đã thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp toàn diện dựa trên các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình phát triển thuốc GLP-1 để ước tính nguy cơ. Phân tích gộp này đánh giá nguy cơ rối loạn tâm thần giữa các GLP-1 so với giả dược. 91 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được đưa vào phân tích gộp, bao gồm 107.910 người bệnh (60.338 người bệnh được điều trị bằng GLP-1 RA và 47.572 người bệnh được điều trị bằng giả dược). Kết quả cho thấy GLP-1 không gây gia tăng nguy cơ xuất hiện ý định, hành vi tự sát hoặc các rối loạn tâm thần khác như lo âu, trầm cảm, cáu gắt,...

Ngoài ra, FDA đã tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu sử dụng dữ liệu từ Hệ thống giám sát an toàn thuốc và vắc xin sau lưu hành

của Hoa Kỳ (Hệ thống Sentinel) để so sánh nguy cơ tự gây thương tích giữa nhóm người bệnh mới sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và nhóm sử dụng thuốc ức chế đồng chủ vận natri-glucose 2 (SGLT2i). Quần thể nghiên cứu bao gồm 2.243.138 người bệnh đái tháo đường týp 2 (1.161.983 người bệnh sử dụng GLP-1 và 1.081.155 người bệnh sử dụng SGLT2i) trong giai đoạn từ ngày 01/10/2015 đến ngày 20/09/2023. Sau khi loại bỏ các yếu tố nhiễu trong nghiên cứu, FDA kết luận các thuốc chủ vận GLP-1 không làm tăng nguy cơ tự gây thương tích so với các thuốc SGLT2i.

Tương tự, FDA cũng không tìm thấy nguy cơ tăng lên ở phân nhóm người bệnh mắc đồng thời bệnh đái tháo đường týp 2 và béo phì.

FDA cũng đã đánh giá các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu gộp hiện có nhằm đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 và nguy cơ xuất hiện ý định hoặc hành vi tự sát. Kết quả cho thấy toàn bộ các dữ liệu nghiên cứu này không ủng hộ cho mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi này. Do đó, FDA yêu cầu nhà sản xuất loại bỏ thông tin liên quan đến nguy cơ xuất hiện ý định, hành vi tự sát khỏi thông tin sản phẩm của các thuốc GLP-1 hiện đang lưu hành như Saxenda (liraglutide), Wegovy (semaglutide) và Zepbound (tirzepatide).

#### **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

- FDA không tìm thấy sự gia tăng của nguy cơ xuất hiện ý định hoặc hành vi tự sát sau khi sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 dựa trên một đánh giá toàn diện từ tất cả các dữ liệu hiện có.
- FDA sẽ yêu cầu loại bỏ nội dung cảnh báo này trong mục *Cảnh báo và Thận trọng* đối với các chế phẩm thuốc GLP-1 đang lưu hành, từ đó, đảm bảo nhất quán về thông tin an toàn trong toàn bộ thông tin sản phẩm của các chế phẩm này.
- Đối với các trường hợp người bệnh có xuất hiện ý định tự sát/hành vi tự sát, khuyến cáo người bệnh thăm khám chuyên khoa tâm thần để được đánh giá.

## 16. PHÂN TÍCH DANH MỤC THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP ABC/VEN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ NĂM 2025

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 2025.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên ma trận ABC/VEN, tiến hành phân tích hiệu quả kinh tế trong việc sử dụng thuốc năm 2025 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 62,69% về chủng loại và chiếm 82,51% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 35,35% về chủng loại và chiếm 17,06% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,96% về chủng loại và chiếm 0,43% GTTT.

Hạng A chiếm 59,62% chủng loại nhưng chiếm đến 81,12% giá trị tiêu thụ, có 759 loại thuốc, hạng B chiếm 22,55% và chiếm 15,03% giá trị tiêu thụ, còn lại 227 loại thuốc xếp hạng C chiếm 17,83% và chiếm 3,85% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện. Có 81 loại thuốc chiếm 6,36% là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 8,66% giá trị tiêu thụ, 976 loại thuốc chiếm 76,67% là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 81,96% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc 16,97% là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 9,38% giá trị tiêu thụ của bệnh viện.

Tiểu nhóm AV có 42 thuốc chiếm 5,53% chủng loại và chiếm 8,97% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 553 thuốc, chiếm 72,86% về chủng loại và chiếm 81,77% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 164 thuốc, chiếm 21,61% về chủng loại và chiếm 9,26% tỷ lệ giá trị. 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

**Đối tượng nghiên cứu:** Các báo cáo sử dụng thuốc tại Khoa Dược - Bệnh viện Đa khoa

## 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  | 759                 | 59,62    | 239,523,582,275 | 81,12      |
| Nhóm B  | 287                 | 22,55    | 44,375,521,439  | 15,03      |
| Nhóm C  | 227                 | 17,83    | 11,365,597,930  | 3,85       |
| Tổng số | 1273                | 100      | 295,264,701,644 | 100        |

tỉnh Phú Thọ năm 2025. Danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2025 theo kết quả trúng thầu thuốc được Sở Y tế phê duyệt.

**Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp mô tả hồi cứu kết quả dựa trên phân tích ABC, VEN để phân tích thực trạng sử dụng thuốc năm 2025 theo các bước như sau:

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

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

*Bước 3:* Trên cơ sở phân loại tiến hành phân tích A, B, C phối hợp với phân tích V, E, N và phân tích ma trận ABC/VEN các thuốc sử dụng tại Bệnh viện Quý 2 năm 2025.

*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

*Nhận xét:* Hạng A chiếm 59,62% chủng loại nhưng chiếm đến 81,12% giá trị tiêu thụ, có 287 loại thuốc hạng B chiếm 22,55% chủng loại và chiếm 15,03% giá trị tiêu thụ, còn lại 227 loại thuốc xếp hạng C chiếm 17,83% chủng loại và chiếm 3,85% 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              | 81                  | 6,36     | 25,581,430,609  | 8,66       |
| E              | 976                 | 76,67    | 241,994,410,171 | 81,96      |
| N              | 216                 | 16,97    | 27,688,860,863  | 9,38       |
| <b>Tổng số</b> | 1273                | 100      | 295,264,701,644 | 100        |

*Nhận xét:* Có 81 loại thuốc chiếm 6,36% là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 8,66% giá trị tiêu thụ, 976 loại thuốc chiếm 76,67% là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 81,96% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc 16,97% là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 9,38% 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 (%) |
|---------------------------|------|----------|-----------------|------------|
| <b>I (AV,AE,AN,BV,CV)</b> | 798  | 62,69    | 243,629,419,308 | 82,51      |
| <b>II (BE,BN,CE)</b>      | 450  | 35,35    | 50,366,564,700  | 17,06      |
| <b>III (CN)</b>           | 25   | 1,96     | 1,268,717,636   | 0,43       |
| <b>Tổng</b>               | 1273 | 100      | 295,264,701,644 | 100        |

*Nhận xét:* Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 62,69% về chủng loại và chiếm 82,51% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 35,35% về chủng loại và chiếm 17,06% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,96% về chủng loại và chiếm 0,43% GTTT.

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

| Hạng A/<br>Nhóm | Số chủng loại |                      | Giá trị sử dụng |                   |
|-----------------|---------------|----------------------|-----------------|-------------------|
|                 | Chủng loại    | Tỉ lệ chủng loại (%) | Giá trị (VNĐ)   | Tỉ lệ giá trị (%) |
| <b>Nhóm AV</b>  | 42            | 5,53                 | 21,475,593,576  | 8,97              |
| <b>Nhóm AE</b>  | 553           | 72,86                | 195,868,921,963 | 81,77             |
| <b>Nhóm AN</b>  | 164           | 21,61                | 22,179,066,736  | 9,26              |
| <b>Tổng</b>     | 759           | 100                  | 239,523,582,275 | 100               |

*Nhận xét:* Tiểu nhóm AV có 42 thuốc chiếm 5,53% chủng loại và chiếm 8,97% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 553 thuốc, chiếm 72,86% về chủng loại và chiếm 81,77% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 164 thuốc, chiếm 21,61% về chủng loại và chiếm 9,26% tỷ lệ giá trị.

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

| Thuốc N theo phân loại<br>ABC | Số chủng loại | Giá trị tiêu thụ | Phần trăm so với tổng giá trị tiêu thụ |
|-------------------------------|---------------|------------------|--|
| <b>A</b>                      | 164           | 22,179,066,736   | 80,1                                   |
| <b>B</b>                      | 27            | 4,241,076,492    | 15,32                                  |
| <b>C</b>                      | 25            | 1,268,717,636    | 4,58                                   |
| <b>Tổng</b>                   | 216           | 27,688,860,863   | 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 164 loại thuốc chiếm đến 80,1% về giá trị tiêu thụ.

## KẾT LUẬN

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

Tỉ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm 62,69% về chủng loại và chiếm 82,51% GTTT. Tỉ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn

nhóm I, chiếm 35,35% về chủng loại và chiếm 17,06% GTTT. Tỉ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,96% về chủng loại và chiếm 0,43% GTTT.

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

Hạng A chiếm 59,62% chủng loại nhưng chiếm đến 81,12% giá trị tiêu thụ, có 287 loại thuốc hạng B chiếm 22,55% chủng loại và chiếm 15,03% giá trị tiêu thụ, còn lại 227 loại thuốc xếp hạng C chiếm 17,83% chủng loại và chiếm 3,85% giá trị tiêu thụ thuốc trong bệnh viện. Có 81 loại thuốc chiếm 6,36% là thuốc tối cần thiết (Nhóm V) và chiếm 8,66% giá trị tiêu thụ, 976 loại thuốc chiếm 76,67% là thuốc thiết yếu (Nhóm E) và chiếm 81,96% giá trị tiêu thụ, còn lại 216 loại thuốc 16,97% là thuốc không thiết yếu (Nhóm N) và chiếm 9,38% giá trị tiêu thụ của bệnh viện. Tỷ lệ nhóm I (gồm AV, AE, AN, BV, CV) là nhóm quan trọng nhất chiếm

62,69% về chủng loại và chiếm 82,51% GTTT. Tỷ lệ nhóm II (gồm BE, BN, CE) là nhóm quan trọng ít hơn nhóm I, chiếm 35,35% về chủng loại và chiếm 17,06% GTTT. Tỷ lệ nhóm III là nhóm ít quan trọng nhất chỉ có CN 1,96% về chủng loại và chiếm 0,43% GTTT.

Tiểu nhóm AV có 42 thuốc chiếm 5,53% chủng loại và chiếm 8,97% TLGTTT. Tiểu nhóm AE chiếm tỷ trọng lớn nhất với 553 thuốc, chiếm 72,86% về chủng loại và chiếm 81,77% TLGTTT trong hạng A. Tiểu nhóm AN có 164 thuốc, chiếm 21,61% về chủng loại và chiếm 9,26% tỷ lệ giá trị.

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

# BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY – THỰC QUẢN (VỊ KHÍ NGHỊCH)

## 1.1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD: Gastro Esophageal Reflux Disease) theo Hội nghị đồng thuận Châu Á - Thái Bình Dương (năm 2002) là: “*Một bệnh lý do chất chứa trong dạ dày thường xuyên trào ngược vào thực quản gây nên các triệu chứng ợ nóng/nóng ngực (heart burn) và những triệu chứng khác*”.

Theo Y học hiện đại (YHHĐ), sinh lý bệnh của GERD là do sự mất cân bằng giữa những yếu tố bảo vệ thực quản và những yếu tố tấn công từ những thành phần của dạ dày. Chẩn đoán xác định GERD dựa vào các triệu chứng lâm sàng kết hợp nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng. Kết hợp sử dụng bộ câu hỏi GIS, RDQ, GERDQ, trong đó bộ câu hỏi GERDQ thường được sử dụng nhất.

- Lâm sàng: Điều trị thử bằng thuốc ức chế bơm proton (PPIs) 4 - 8 tuần. Đây là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy cao. Mục tiêu điều trị là giải quyết hết triệu chứng trào ngược, cải thiện chất lượng cuộc sống, làm lành tổn thương, phòng ngừa tái phát viêm thực quản và biến chứng trào ngược. Cách dùng trước ăn sáng từ 30 - 60 phút. Có thể phối hợp với thuốc kháng histamin H<sub>2</sub>, nếu với liều tiêu chuẩn hoặc liều gấp đôi mà hết các triệu chứng thì được xác định là GERD.

Cận lâm sàng: Dựa vào nội soi dạ dày - thực quản, đo pH thực quản 24h, đo áp lực và

nhu động thực quản độ phân giải cao (HRM), pep-test.

Theo Y học cổ truyền, GERD không có bệnh danh riêng, tuy nhiên, hầu hết người bệnh đến khám và điều trị GERD thường có triệu chứng nóng rát sau xương ức, ợ chua, nên GERD được quy vào chứng Vị quản thống, bệnh danh là Vị khí nghịch.

## 1.2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Ngoại nhân (Ngoại tà phạm Vị): Hay gặp nhất là hàn tà phạm Vị. Ngoài ra, vào mùa hè cũng có thể gặp thử nhiệt hoặc thấp trọc phạm Vị. Ngoại tà làm Vị khí bị tổn thương, Vị khí ứ trệ làm mất khả năng hòa giáng dẫn tới Vị khí thượng nghịch. Hàn có tính chất ngưng kết trì trệ gây đau.

Nội nhân (các yếu tố về tinh thần): Lo lắng, suy nghĩ, tức giận làm ảnh hưởng đến chức năng của Tỳ Vị, gây Can khí phạm Vị làm Tỳ mất vận hóa Vị mất chức năng thu nạp dẫn đến khí trệ, huyết ứ gây đau bụng đầy bụng, chàm tiêu, buồn nôn và nôn... Nếu Can khí uất lâu ngày sẽ hóa hỏa, hỏa thiêu đốt tân dịch làm tổn thương đến Vị âm gây các chứng: Miệng đắng, khát nước, họng khô, hỏa uất có thể làm tổn thương mạch lạc gây ra xuất huyết dẫn đến nôn ra máu, đi ngoài ra máu. Bệnh lâu ngày nếu điều trị không tốt sẽ làm chính khí hư tổn dẫn đến bệnh ngày càng nặng.

Bất nội ngoại nhân: Do ăn uống không điều độ làm ảnh hưởng đến Tỳ Vị như ăn quá no hoặc đói quá đói, ăn quá nhiều đồ béo ngọt, cay nóng, chua, mặn, lạnh hoặc do uống nhiều rượu đều làm ảnh hưởng đến chức năng thu nạp và kiện vận của Tỳ Vị, làm khí cơ bị trở trệ, thức ăn nước uống ứ trệ dẫn đến đau. Lao thương quá nhiều hoặc mất máu quá nhiều, hoặc là bệnh thời gian dài làm tổn thương Tỳ Vị. Cũng có trường hợp gặp người bệnh vốn có bẩm tố Tỳ Vị hư. Tỳ Vị hư thì mất đi khả năng kiện vận, thăng giáng không điều hòa làm khí nghịch đi lên biểu hiện các triệu chứng của Vị khí nghịch.

### 1.3. CÁC THỂ LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ BẰNG Y HỌC CỔ TRUYỀN

*Với mỗi thể lâm sàng, tùy từng tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề kê đơn thuốc cổ truyền dạng bào chế truyền thống, dạng bào chế hiện đại, thuốc dược liệu, bài thuốc cổ phương, bài thuốc cổ phương gia giảm, bài thuốc đối pháp lập phương, bài thuốc nghiệm phương, gia giảm thành phần, khối lượng vị thuốc cổ truyền cho phù hợp với chẩn đoán.*

#### 1.3.1. Thể ngoại tà phạm vị

- *Triệu chứng:*

Ngoại cảm phong hàn hoặc thử thấp xâm phạm Tỳ Vị, biểu hiện sốt, sợ lạnh, đau nhức mình mẩy, làm trọc khí thượng nghịch gây nôn, đau tức vùng thượng vị, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch phù.

- *Chẩn đoán:*

- Chẩn đoán bát cương: Biểu lý tương kiêm thực hàn.

- Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Bệnh tại Vị, kinh túc thái âm Tỳ.

- Chẩn đoán nguyên nhân: Ngoại nhân (phong hàn hoặc thử thấp).

- *Pháp:* Giải biểu, hòa vị giáng nghịch, chỉ thống.

- *Phương:*

a. *Điều trị bằng thuốc:*

\* Thuốc uống trong

- *Cổ phương:* Hoắc hương chính khí tán gia giảm (Hòa tễ cục phương)

|                    |      |                   |      |
|--------------------|------|-------------------|------|
| <b>Hoắc hương</b>  | 10 g | <b>Tô diệp</b>    | 08 g |
| <b>Bạch chỉ</b>    | 08 g | <b>Bán hạ chế</b> | 10 g |
| <b>Hậu phác</b>    | 10 g | <b>Trần bì</b>    | 08 g |
| <b>Cam thảo</b>    | 04 g | <b>Đại táo</b>    | 08 g |
| <b>Sinh khương</b> | 06 g |                   |      |

Sắc uống ngày 1 thang khi thuốc còn ấm.

- *Đối pháp lập phương:* Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- *Nghiệm phương:* Nếu bệnh nhẹ có thể dùng Sinh khương 12 g hoặc nhai nuốt dần để ôn trung tán hàn, hòa vị.

\* Thuốc dùng ngoài:

*Chườm ngải cứu:*

Nguyên liệu: Ngải cứu tươi 200 - 300 g hoặc ngải cứu khô lượng vừa đủ, muối hạt 20 - 30 g hoặc cao ngải cứu dạng thành phẩm.

Chuẩn bị: Sao nóng muối với ngải cứu. Bọc ngải cứu và muối sao trong túi chườm hoặc khăn vải dày hoặc cao ngải cứu được làm nóng

chườm vùng bụng, dọc kinh Tỳ, Vị. Ngày làm một 1 - 2 lần. Mỗi lần 10 - 20 phút.

*b. Điều trị không dùng thuốc:*

- Châm tả và cứu các huyệt

+ Tại chỗ: Cự khuyết; Trung quản;

Chương môn; Kỳ môn; Thiên khu

+ Toàn thân: Vị du; Túc tam lý; Lương khâu

Lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 10 đến 15 ngày/liệu trình.

Các kỹ thuật châm: Hào châm, điện châm, ôn điện châm, ôn châm.

- Điện nhĩ châm: Châm tả điểm Vị, Thần môn. Nhĩ châm 1 lần/ngày, từ 15 đến 20 ngày/liệu trình.

- Xoa bóp bấm huyệt: người bệnh nằm ngửa: Thực hiện các thủ thuật xoa, day, miết, vùng bụng theo chiều kim đồng hồ. người bệnh nằm sấp: Xát, xoa vùng lưng từ đốt sống D7 trở xuống đến đốt sống L1. Day, ấn các huyệt như trong công thức huyệt điện châm. Mỗi lần xoa bóp bấm huyệt 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 10 đến 15 ngày/liệu trình.

- Laser châm: Công thức huyệt như trong công thức huyệt điện châm. Thời gian 15 - 30 phút/lần/ngày cho một lần laser châm. Một liệu trình từ 10 - 15 lần, có thể nhiều liệu trình.

- Cây chỉ: Công thức huyệt như trong công thức huyệt điện châm. Mỗi lần cây chỉ có tác dụng trong 7 đến 14 ngày, sau thời gian tự tiêu của chỉ đến khám lại để có chỉ định thực hiện liệu trình tiếp theo.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các*

*phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

### 1.3.2. Thể Can khí phạm vị:

*a, Khí trệ:*

- *Triệu chứng:*

Đau vùng thượng vị từng cơn, đau lan ra 2 mạng sườn, xuyên ra sau lưng, bụng đầy trướng, ấn thấy đau (cự án), ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng mỏng, mạch huyền.

- *Chẩn đoán:*

+ Chẩn đoán bát cương: Lý thực thiên nhiệt.

+ Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Can khí phạm vị.

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Nội nhân.

- *Pháp:* Sơ can giải uất, lý khí hòa vị.

- *Phương:*

• *Điều trị bằng thuốc:*

- *Cổ phương:* Sài hồ sơ can tán (Cảnh Nhạc toàn thư)

+ Sài hồ: 12 g

+ Chỉ xác: 08 g

+ Bạch thực: 12 g

+ Cam thảo: 06 g

+ Xuyên khung: 08 g

+ Hương phụ: 08 g

+ Trần bì: 08 g

Sắc uống ngày 1 thang.

- *Đối pháp lập phương:* Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- *Nghiệm phương:* Cao dạ cầm



- + Chi tử: 08 g
  - + Trần bì: 06 g
  - + Trạch tả: 08 g
  - + Bạch thược: 12 g
  - + Đan bì: 08 g
  - + Hoàng liên: 08 g
- Sắc uống ngày 1 thang.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương (Hướng dẫn thuốc Nam và Châm cứu - Bộ Y tế)

- + Thổ phục linh: 16 g
  - + Lá khô: 12 g
  - + Bồ công anh: 16 g
  - + Vỏ bưởi bung: 08 g
  - + Nghệ vàng: 12 g
  - + Kim ngân hoa: 12 g
- Sắc uống ngày 1 thang.

• *Điều trị không dùng thuốc:*

- Châm: Châm tả các huyết tại chỗ và toàn thân như thể khí trệ. Châm tả thêm huyết Đại chùy, Nội đình.

Các kỹ thuật châm: Hào châm, Điện châm.

- Nhĩ châm hoặc Điện nhĩ châm: Châm tả Giao cảm, Can, Vị, Thần môn.

Lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 10 đến 15 ngày/liệu trình.

- Xoa bóp bấm huyết, cấy chỉ, laser châm, thủy châm như thể Khí trệ.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật*

**c, Huyết ứ:**

- *Triệu chứng:*

Đau dữ dội ở một vị trí nhất định ở vùng thượng vị, cự án.

Gồm hai loại: thực chứng và hư chứng.

- Thực chứng: Nôn ra máu, ỉa phân đen, môi đỏ, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc, hữu lực (bệnh thể cấp).

- Hư chứng: Sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, chân tay lạnh, môi nhợt, chất lưỡi bệu có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn).

- *Chẩn đoán:*

+ Chẩn đoán bát cương: Lý thực/Lý hư trung hiệp thực.

+ Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Can khí phạm Vị, Tỳ khí hư.

+ Chẩn đoán khí huyết: Huyết hư (Hư chứng), Huyết ứ (Thực chứng).

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Nội nhân.

- *Pháp:*

- Thực chứng: Thông lạc hoạt huyết hay lương huyết chỉ huyết.

- Hư chứng: Bổ huyết chỉ huyết.

- *Phương:*

• *Điều trị bằng thuốc:*

- *Cổ phương:*

+ Thực chứng: Dùng bài Thất tiêu tán (Hòa tễ cục phương)

+ Ngũ linh chi; Bồ hoàng. Khối lượng bằng nhau. Tán bột mỗi ngày uống 10g chia 2 lần.

+ Hư chứng: Dùng bài Tứ quân tử thang gia vị (Hòa tễ cục phương)

+ Đảng sâm: 16 g

+ Bạch truật: 12 g

+ Phục linh: 12 g

+ Hoàng kỳ: 12 g

+ A giao: 08 g

+ Cam thảo: 06 g

Sắc uống ngày 1 thang

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương (Hướng dẫn thuốc Nam và Châm cứu - Bộ Y tế)

- Thực chứng

+ Sinh địa: 40 g

+ Hoàng cầm: 12 g

+ Trắc bách diệp: 16 g

+ A giao: 12 g

+ Cam thảo: 06 g

+ Bồ hoàng: 12 g

+ Chi tử: 08 g

Sắc uống ngày 1 thang.

- Hư chứng

+ Đảng sâm: 16 g

+ Hoài sơn: 12 g

+ Ý dĩ: 12 g

+ Kê huyết đằng: 12 g

+ Rau má: 12 g

+ Cam thảo dây: 12 g

+ Hà thủ ô đỏ: 12 g

+ Đỗ đen sao: 12 g

Sắc uống, ngày 1 thang.

• Điều trị không dùng thuốc:

- Châm:

+ Thực chứng: Châm tả các huyệt tại chỗ và toàn thân như thể khí trệ. Châm tả thêm huyệt: Huyết hải.

+ Hư chứng: Châm bổ kết hợp với cứu các huyệt tại chỗ như thể Khí trệ và Can du, Tỳ du, Cao hoang, Cách du, Tâm du.

Các kỹ thuật châm: Hào châm, Điện châm.

- Nhĩ châm hoặc Điện nhĩ châm:

+ Thực chứng: Châm tả Giao cảm, Can, Vị, Thần môn.

+ Hư chứng: Châm bổ Tỳ, Thận.

Lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 10 đến 15 ngày/liệu trình.

- Xoa bóp bấm huyệt, cấy chỉ, laser châm, thủy châm: Lựa chọn các huyệt trên.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

#### **d, Thể Tỳ Vị hư hàn**

- Triệu chứng:

Đau vùng thượng vị liên miên, nôn nhiều, mệt mỏi, thích xoa bóp và chườm nóng, đầy bụng, nôn ra nước trong, sợ lạnh, chân tay lạnh, đại tiện phân nát, có lúc táo, rêu lưỡi trắng, chất lưỡi nhợt, mạch hư tế.

- Chẩn đoán:

+ Chẩn đoán bát cương: Lý hư hàn.

+ Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Tỳ Vị hư hàn.

+ Chẩn đoán nguyên nhân: Nội nhân, bất nội ngoại nhân.

- Pháp: Ôn trung kiện Tỳ.

- Phương:

• Điều trị bằng thuốc:

\* Thuốc uống trong

- Cổ phương: Dùng bài Hoàng kỳ kiến trung thang gia giảm (Kim quỹ yếu lược).

- + Hoàng kỳ: 16 g
- + Sinh khương: 06 g
- + Chích cam thảo: 06 g
- + Hương phụ: 08 g
- + Cao lương khương: 06 g
- + Quế chi: 08 g
- + Bạch thược: 08 g
- + Đại táo: 12 g
- + Di đường: 08 g

Sắc uống ngày 1 thang.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương (Hướng dẫn thuốc Nam và Châm cứu - Bộ Y tế)

- + Bồ chính sâm: 12 g
- + Lá khô: 20 g
- + Gừng: 04 g
- + Trần bì: 06 g
- + Bán hạ chế: 06 g
- + Sa nhân: 10 g
- + Mộc hương: 10 g

Sắc uống ngày 1 thang.

\* Thuốc dùng ngoài:

*Chườm ngải cứu:*

Nguyên liệu: Ngải cứu tươi 200 - 300 g hoặc ngải cứu khô lượng vừa đủ, muối hạt 20 - 30 g hoặc cao ngải cứu dạng thành phẩm.

Chuẩn bị: Sao nóng muối với ngải cứu. Bọc ngải cứu và muối sao trong túi chườm hoặc khăn vải dày hoặc cao ngải cứu được làm nóng chườm vùng bụng, dọc kinh Tỳ, Vị. Ngày làm một 1 - 2 lần. Mỗi lần 10 - 20 phút.

• *Điều trị không dùng thuốc:*

- Châm, cứu: Châm tả và cứu các huyết tại chỗ như thể ngoại tà phạm vị. Châm bổ và cứu thêm huyết Túc tam lý, Vị du, Tỳ du, Tam âm giao, Thái bạch.

Các kỹ thuật châm: Hào châm, điện châm, ôn châm, ôn điện châm.

- Nhĩ châm hoặc Điện nhĩ châm: Châm tả Giao cảm, Vị, Thần môn; châm bổ Tỳ, Thận.

Lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, 10 - 15 ngày/liệu trình.

- Xoa bóp bấm huyết, cây chỉ, laser châm, thủy châm: Lựa chọn các huyết trên.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật*

## 1.4. KẾT HỢP ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

### 1.4.1. Nguyên tắc điều trị

- Làm giảm những triệu chứng của trào ngược.

- Cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

- Làm lành sẹo trong trường hợp tổn thương niêm mạc thực quản.

- Phòng ngừa, chống tái phát viêm thực quản và các biến chứng của trào ngược dạ dày thực quản.

### 1.4.2. Điều trị cụ thể

- *Điều trị bằng thuốc:*

+ *Thuốc ức chế bơm proton (Proton pump inhibitors - PPIs)*

Là thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị GERD.

Tùy từng trường hợp bệnh, có thể chọn trong các nhóm thuốc sau:

Hiện nay, có 5 loại PPIs phổ biến trong thực hành lâm sàng: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol, trong đó 3 thuốc omeprazol, esomeprazol, lansoprazol dùng được cho cả trẻ em.

*+ Thuốc kháng acid làm trung hòa dịch vị*

Tuy nhiên dùng thuốc kháng acid đơn thuần sẽ không chữa lành thực quản bị viêm bởi acid dạ dày. lạm dụng một số thuốc kháng acid có thể gây ra tác dụng phụ như tiêu chảy hoặc táo bón.

Một số thuốc thường dùng trên lâm sàng bao gồm: aluminum hydroxid, natri bicarbonat, calci bicarbonat, aluminum hydroxid và magnesium carbonat, ...

*+ Nhóm thuốc ức chế thụ thể H<sub>2</sub>: cimetidin, ranitidin, nizatidin, famotidin.*

**- Điều trị ngoại khoa:**

- Phẫu thuật không chỉ giúp phục hồi các khiếm khuyết về giải phẫu mà còn làm tăng cường trương lực cơ thắt thực quản dưới.

- Chỉ định:

+ Điều trị nội khoa tích cực nhưng không có kết quả, đặc biệt ở người bệnh mong muốn được điều trị triệt để.

+ Các biến chứng của trào ngược như: Chít hẹp thực quản, bệnh thực quản Barret... nhưng cần phải cân nhắc trước khi điều trị.

**5. PHÒNG BỆNH**

- Duy trì cân nặng hợp lý.
- Thực hiện chế độ sinh hoạt, nghỉ ngơi hợp lý. Tránh căng thẳng, đảm bảo ngủ đủ giấc, không mặc quần áo chật.
- Thực hiện tốt chế độ ăn, nên chia nhiều bữa nhỏ, tránh các chất kích thích. Không nên ăn quá no, không nằm ngay sau ăn, không nằm đầu thấp, nằm nghiêng trái.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hoàng Bảo Châu (2010), Nội khoa học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học.
2. Các bộ môn Nội - Trường Đại học Y Hà Nội (2012), Bệnh học nội khoa tập 2, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y tế (2013), Quy trình khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành châm cứu.
4. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2017), Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học.
5. Bộ Y tế (2020), Hướng dẫn Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Y học cổ truyền, Quyết định số 5480/QĐ-BYT ngày 30/12/2020.
6. Bệnh viện Bạch Mai (2022), “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh Nội khoa”. Cẩm nang nghiệp vụ của bác sĩ lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

# SỎI TIẾT NIỆU (THẠCH LÂM)

## 1. ĐẠI CƯƠNG

- Sỏi tiết niệu bao gồm sỏi thận, sỏi niệu quản, sỏi bàng quang và sỏi niệu đạo.
- Sự hình thành sỏi trải qua nhiều giai đoạn: Hình thành nhân sỏi và kết tụ các nhân sỏi. Sỏi được cố định ở một vị trí nhất định, dần dần phát triển to lên. Có một số loại sỏi như:
  - + Sỏi calci: Chiếm 60 - 80% trường hợp, do nước tiểu quá bão hòa muối calci, có thể do thiếu giảm citrat niệu. Khi có toan máu, nhiễm khuẩn tiết niệu, hạ kali máu, citrate niệu thường giảm, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo sỏi.
  - + Sỏi phosphate: Chiếm 5 - 15% các loại sỏi, sỏi phosphate có cản quang.
  - + Sỏi acid uric: Tăng acid uric máu gây nước tiểu quá bão hòa acid uric và tạo sỏi.
  - + Sỏi struvite: Nguồn gốc là nhiễm khuẩn tiết niệu.
  - + Sỏi oxalate: Do di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường gây loạn dưỡng oxalate.
  - + Sỏi cystin: Do rối loạn vận chuyển cystin ở ống thận và ở niêm mạc ruột, nguyên nhân do di truyền gen lặn nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể thứ 14.

Thực tế sỏi tiết niệu thường là sỏi hỗn hợp.

- Triệu chứng lâm sàng của sỏi tiết niệu: Cơn đau dữ dội, “cơn đau quặn thận”. Đau thường khởi phát từ các điểm niệu quản, lan dọc theo đường đi của niệu quản xuống phía gò xương mu, có khi đau xuyên ra hông lưng; có thể có buồn nôn, nôn. người bệnh sỏi tiết niệu có thể đái máu đại thể, vi thể kèm đái buốt, đái rắt, đái mù. Có thể có sốt cao, rét run. Chụp X-quang hệ tiết niệu phát hiện sỏi cản quang, chụp UIV xác định vị trí của sỏi, siêu âm, soi bàng quang để chẩn đoán chính xác hơn tình trạng sỏi.

- Một số biến chứng của sỏi thận và sỏi niệu quản là nhiễm khuẩn tiết niệu, đái máu, bí đái, viêm thận bể thận cấp mạn, ứ nước bể thận, ứ mù bể thận, suy thận cấp, suy thận mạn.

- Nguyên tắc điều trị sỏi thận và sỏi niệu quản là lựa chọn phương pháp điều trị sớm, phù hợp; bảo toàn tối đa chức năng hệ tiết niệu; lựa chọn phương pháp điều trị nội khoa hay ngoại khoa phụ thuộc vào yếu tố: kích thước, vị trí sỏi và biến chứng do sỏi gây ra. Một số phương pháp tán sỏi như tán sỏi ngoài cơ thể, tán sỏi nội soi ngược dòng, tán sỏi thận qua da đường hầm nhỏ bằng laser dưới hướng dẫn của siêu âm, tán sỏi nội soi ống mềm.

Theo Y học cổ truyền, sỏi thận và niệu quản được mô tả trong chứng Thạch lâm, sa lâm. Sỏi lớn gọi là thạch lâm, sỏi nhỏ gọi là sa lâm.

## 2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

- Thận khí hư không khí hóa được Bàn quang, thấp ngưng trệ ở hạ tiêu, hóa hỏa đốt tân dịch (thủy thấp) làm cho các tạp chất trong nước tiểu kết thành sỏi. Sỏi làm tổn thương huyết lạc gây đái máu. Sỏi đọng lại bàn quang và thận gây khí trệ nên đau.

- Dựa theo nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chia ra làm hai loại:

+ Loại khí kết: Là loại khí trệ, huyết ứ. Do Thận khí hư không khí hóa được Bàn quang gây ra khí trệ; hoặc do nhiệt kết hạ tiêu, nhiệt chung đốt tạp chất trong nước tiểu mà hình thành sỏi.

+ Loại thấp nhiệt: Do thấp nhiệt kết ở hạ tiêu làm cản nước tiểu đọng lại, sinh ra sỏi (sỏi nhỏ là Sa lâm, sỏi lớn là Thạch lâm) gây trở ngại việc bài xuất nước tiểu nên tiểu tiện khó, ứ lại gây đau; thấp nhiệt còn gây sốt, huyết lạc ứ trệ gây chảy máu.

## 3. CÁC THỂ LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ

Với mỗi thể lâm sàng, tùy từng tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề kê đơn thuốc cổ truyền dạng bào chế truyền thống, dạng bào chế hiện đại, thuốc dược liệu, bài thuốc cổ phương, bài thuốc cổ phương gia giảm, bài thuốc đối pháp lập phương, bài thuốc nghiệm phương, gia giảm thành phần, khối lượng vị thuốc cổ truyền cho phù hợp với chẩn đoán.

**3.1 Thể khí trệ huyết ứ:** Tương ứng với sỏi niệu quản, gây tắc nghẽn, ứ nước.

**3.1.1 Triệu chứng:** Đau lưng liên tục, đau tức vùng hạ vị kèm đầy trướng, tiểu tiện khó, tiểu

tiện ra máu tươi hoặc máu cục, chất lười đỏ, có điểm ứ huyết, rêu lưỡi mỏng, mạch huyền sác.

### 3.1.2 Chẩn đoán:

- Chẩn đoán bát cương: Lý thực nhiệt.

- Chẩn đoán tạng phủ: Bàn quang.

- Chẩn đoán nguyên nhân: Bất nội ngoại nhân (Khí trệ, huyết ứ).

### 3.1.3 Phương pháp: Lý khí hành trệ, hoạt huyết thông tiện.

a. Điều trị bằng thuốc:

- Cổ phương: Tứ vật đào hồng thang gia vị (Thái bình Huệ dân - Hòa tễ cục phương)

|                     |      |                    |      |
|---------------------|------|--------------------|------|
| <b>Sinh địa</b>     | 16 g | <b>Xuyên khung</b> | 12 g |
| <b>Đào nhân chế</b> | 08 g | <b>Hồng hoa</b>    | 06 g |
| <b>Bạch thực</b>    | 12 g | <b>Đương quy</b>   | 12 g |
| <b>Đại phúc bì</b>  | 12 g | <b>Kê nội kim</b>  | 08 g |
| <b>Chỉ thực</b>     | 08 g | <b>Uất kim</b>     | 08 g |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương:

|                      |      |                     |      |
|----------------------|------|---------------------|------|
| <b>Kim tiền thảo</b> | 40 g | <b>Đào nhân chế</b> | 08 g |
| <b>Chỉ xác</b>       | 08 g | <b>Kê nội kim</b>   | 08 g |
| <b>Xa tiền tử</b>    | 20 g | <b>Uất kim</b>      | 08 g |
| <b>Đại phúc bì</b>   | 08 g |                     |      |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

b. Điều trị không dùng thuốc:

- Châm tả các huyết: Thận du, Kinh môn, Túc tam lý, Quan nguyên, Khí hải, Trung cực, Bàn quang du.

- Nhĩ châm hoặc điện nhĩ châm: Điểm Giao cảm, Thận, Bàn quang.

- Xoa bóp bấm huyệt: Các thủ thuật xát, xoa, miết, phân, day, lăn, ấn, bấm huyệt vùng thắt lưng. Xoa bóp bấm huyệt 20 - 30 phút/lần/ngày. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

**3.2 Thở thấp nhiệt:** Tương ứng với sỏi niệu quản kèm theo viêm đường tiết niệu.

**3.2.1 Triệu chứng:** Bụng, lưng đau dữ dội, đau lan ra vùng hạ vị hay lan xuống bộ phận sinh dục, đái nhiều lần, đái buốt, đái rắt, kèm đái ra máu, chất lờỉ đỏ, rêu lờỉ vàng dày, dính, mạch huyền sắc hay hoạt sắc.

**3.2.2 Chẩn đoán:**

- Chẩn đoán bát cương: Lý thực nhiệt.
- Chẩn đoán tạng phủ: Bàng quang.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Ngoại nhân.

**3.2.3 Phương pháp:** Thanh nhiệt lợi thấp, bài thạch.

*a. Điều trị bằng thuốc:*

- Cổ phương: Đạo xích tán gia vị (Ngân hải tinh vị)

|           |      |               |      |
|-----------|------|---------------|------|
| Sinh địa  | 16 g | Kim tiền thảo | 40 g |
| Hoàng cầm | 12 g | Đẳng tâm      | 12 g |
| Cam thảo  | 08 g | Trúc diệp     | 16 g |
| Mộc thông | 12 g |               |      |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

Hoặc dùng Bát chính tán (Hòa tễ cục phương)

|               |      |           |      |
|---------------|------|-----------|------|
| Xa tiền tử    | 12 g | Mộc thông | 04 g |
| Hoạt thạch    | 16 g | Chi tử    | 08 g |
| Đại hoàng chế | 08 g | Cam thảo  | 04 g |
| Cù mạch       | 12 g | Biển súc  | 12 g |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương:

|               |      |            |      |
|---------------|------|------------|------|
| Kim tiền thảo | 30 g | Trạch tả   | 12 g |
| Tỳ giải       | 16 g | Kê nội kim | 08 g |
| Xa tiền tử    | 16 g | Cỏ xước    | 12 g |
| Uất kim       | 12 g | Cỏ nhọ nôi | 16 g |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

*b. Điều trị không dùng thuốc:*

- Châm tả các huyệt: Thận du, Kinh môn, Túc tam lý, Hợp cốc, Quan nguyên, Khúc trì, Phong long, Bàng quang du.

- Nhĩ châm hoặc điện nhĩ châm: điểm Giao cảm, Thận, Bàng quang.

- Xoa bóp bấm huyệt: Các thủ thuật xát, xoa, miết, phân, day, lăn, ấn, bấm huyệt vùng thắt lưng.

Xoa bóp bấm huyệt 20 - 30 phút/lần/ngày. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

**3.3 Thở Thận hư**

**3.3.1 Triệu chứng:** Tiểu tiện không lợi, có thể đái ra sỏi, lưng đau, gôi mỏi, người mệt mỏi vô lực, chất lờỉ nhợt, mạch tế nhược. Khi gặp thời

tiết thay đổi, vận động quá nhiều, mệt mỏi, bệnh thường tái phát.

### 3.3.2 Chẩn đoán:

- Chẩn đoán bất cương: Lý hư hàn.
- Chẩn đoán tạng phủ: Thận khí hư.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Bất nội ngoại nhân.

### 3.3.3 Phương pháp: Bỏ Thận, thông lâm bài thạch.

#### a. Điều trị bằng thuốc:

##### ❖ Thuốc uống trong

- Cổ phương: Tế sinh thận khí hoàn gia giảm

(Tế sinh phương)

|           |      |               |      |
|-----------|------|---------------|------|
| Thực địa  | 16 g | Mẫu đơn bì    | 12 g |
| Hoài sơn  | 12 g | Phụ tử chế    | 08 g |
| Sơn thù   | 12 g | Kim tiền thảo | 20 g |
| Phục linh | 12 g | Kê nội kim    | 08 g |
| Trạch tả  | 12 g |               |      |

- Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Nghiệm phương:

|               |      |            |      |
|---------------|------|------------|------|
| Đẳng sâm      | 15 g | Hoài sơn   | 12 g |
| Kim tiền thảo | 30 g | Trạch tả   | 12 g |
| Tỳ giải       | 16 g | Kê nội kim | 08 g |
| Uất kim       | 12 g | Cỏ nhọ nồi | 16 g |

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần.

##### ❖ Thuốc dùng ngoài

#### Chườm ngải cứu:

Nguyên liệu: Ngải cứu tươi 200 - 300 g hoặc ngải cứu khô lượng vừa đủ, muối hạt 20 - 30 g hoặc cao ngải cứu dạng thành phẩm.

Chuẩn bị: Sao nóng muối với ngải cứu.

Bọc ngải cứu và muối sao trong túi chườm hoặc

khăn vải dày hoặc cao ngải cứu được làm nóng chườm vùng bụng dưới. Ngày làm một 1 - 2 lần. Mỗi lần 10 - 20 phút.

#### b. Điều trị không dùng thuốc:

- Châm bổ, cứu các huyệt: Thận du, Hợp cốc, Bàng quang du, Kinh môn, Quan nguyên, Túc tam lý, Khúc trì.

- Nhĩ châm hoặc điện nhĩ châm: Điem Giao cảm, Thận, Bàng quang.

- Xoa bóp bấm huyệt: Các thủ thuật xát, xoa, miết, phân, day, lăn, ấn, bấm huyệt vùng thắt lưng.

Xoa bóp bấm huyệt 20 - 30 phút/lần/ngày.

Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

## 4. KẾT HỢP ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

### 4.1 Nguyên tắc điều trị

- Điều trị theo nguyên nhân.

- Giảm đau.

- Điều trị biến chứng.

- Chỉ định điều trị nội khoa: Sỏi niệu quản có đường kính nhỏ hơn 10 mm; chức năng thận còn tốt; không có chỉ định phẫu thuật, thủ thuật hoặc còn cân nhắc chưa phẫu thuật.

### 4.2 Điều trị cụ thể

#### 4.2.1 Điều trị nguyên nhân

- Đảm bảo uống nhiều nước khoảng 2,5 lít/ngày.

- Đối với sỏi calci: Dùng lợi tiểu thiazid để tăng tái hấp thu calci ở ống thận và giảm hấp thu calci ở ruột; dùng kali citrat để ức chế kết tinh sỏi (sỏi calci do tăng calci niệu); làm kiềm hóa nước

tiểu, có thể dùng calci carbonat, kali citrat, magnesi gluconat (đối với sỏi calci do tăng oxalat niệu); có thể dùng kali citrat (đối với sỏi calci do giảm citrat niệu); kiềm hóa nước tiểu (sỏi calci do toan hóa ống thận); tăng lượng nước đưa vào cơ thể, dùng thêm allopurinol (sỏi calci do tăng acid uric niệu).

- Đối với sỏi acid uric: Kiềm hóa nước tiểu bằng natri bicarbonat kết hợp với allopurinol.

- Đối với sỏi struvit: Điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu.

- Đối với sỏi cystin: Kiềm hóa nước tiểu bằng kali citrat hoặc natri bicarbonat để đảm bảo pH > 7,4.

- Điều trị nguyên nhân gây ra sỏi nếu có.

#### 4.2.2 Điều trị không đặc hiệu

##### a. Điều trị giảm đau:

Tùy từng trường hợp bệnh, có thể chọn trong các nhóm thuốc sau:

- Nhóm giảm đau chống viêm không steroid như: diclofenac diethylamin, meloxicam, piroxicam, ...

- Nhóm giảm đau trung ương như: morphin, codein...

- Nhóm thuốc giãn cơ: phloroglucinol (uống), spasmaverin, papaverin...

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2008). Bệnh học Ngoại Phụ Y học cổ truyền (Sách đào tạo BS chuyên khoa YHCT). Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ Y tế-Bệnh viện Bạch Mai (2011). Sỏi tiết niệu. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. Nhà xuất bản Y học.
3. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2016). Bài giảng Y học cổ truyền, Tập II. Nhà xuất bản Y học.

##### b. Điều trị biến chứng:

- Nhiễm trùng: Dùng kháng sinh phù hợp.

- Đái máu toàn bãi/Tiểu máu toàn dòng: Điều trị nguyên nhân đái máu, dùng cầm máu acid tranexamic hỗ trợ.

- Suy thận mạn: Tùy theo tổn thương mà điều trị nội khoa hay ngoại khoa.

#### 4.2.3 Điều trị ngoại khoa

- Tán sỏi

- Chỉ định phẫu thuật cho các trường hợp sau:

- Sỏi to, sỏi san hô bề thận.

- Sỏi gây biến chứng nặng: Ứ nước, ứ mủ

- Sỏi do nhiễm khuẩn (sỏi struvit).

- Sỏi trên dị tật tiết niệu.

- Béo phì không thuận lợi cho tán sỏi.

- Đã tán sỏi nhưng thất bại.

- Đã xử trí bằng các phương pháp ít sang chấn không kết quả.

#### 5. PHÒNG BỆNH

- Uống nhiều nước, đảm bảo lượng nước tiểu khoảng 2,5 lít /ngày.

- Điều trị các đợt nhiễm khuẩn, viêm thận - bể thận.

- Điều trị các biến chứng hay giảm các yếu tố thuận lợi dễ gây hình thành sỏi.

## RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TIỀN ĐÌNH (HUYỄN VỤNG)

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Rối loạn chức năng tiền đình (RLCNTĐ) là một hội chứng lâm sàng xuất hiện do các tổn thương đơn lẻ hoặc phối hợp ở hệ thần kinh, tai, mắt, tim mạch và tâm thần. RLCNTĐ bao gồm hội chứng tiền đình trung ương và hội chứng tiền đình ngoại biên.

#### 1.1. Nguyên nhân của RLCNTĐ

- Do thiếu máu, stress, mất ngủ, tắc nghẽn động mạch (đặc biệt các động mạch sống nền do bệnh lý vùng cột sống cổ).

- Do bệnh lý tai ngoài, tai giữa và tai trong.

- Do một số nguyên nhân khác: U các dây thần kinh V, VII, VIII, u màng não hay viêm màng não khu trú, các tổn thương tiền đình và ốc tai.

#### 1.2. Chẩn đoán Hội chứng tiền đình ngoại biên

Do tổn thương bộ phận cảm nhận hoặc dây thần kinh tiền đình.

- Triệu chứng: Chóng mặt và mất thăng bằng với đặc điểm mọi rối loạn đều về cùng một hướng.

+ Chóng mặt dữ dội, xảy ra từng cơn, tăng khi thay đổi tư thế.

+ Mất thăng bằng: người bệnh không thể đứng vững được, dấu hiệu này thường gặp trong giai đoạn đầu của hội chứng tiền đình ngoại biên. Với rối loạn vừa và nhẹ thường được phát hiện thông qua các nghiệm pháp khám tiền đình:

Dấu hiệu Romberg, bước đi hình sao, rung giật nhãn cầu.

+ Rung giật nhãn cầu: Ngang hoặc xoay, không bao giờ dọc, không thay đổi hướng.

+ Các triệu chứng kèm theo: Buồn nôn, vã mồ hôi, cảm giác sợ ngã hoặc các dấu hiệu về thính lực như giảm thính lực, ù tai.

#### 1.3. Chẩn đoán Hội chứng tiền đình trung ương

Do tổn thương nhân tiền đình hoặc các đường liên hệ nhân tiền đình với hệ thần kinh trung ương. Triệu chứng không điển hình như trong tổn thương tiền đình ngoại biên.

- Triệu chứng:

+ Người bệnh thường chỉ có cảm giác mất thăng bằng như người ở trên thuyền, cảm giác tròn trành, ít khi có chóng mặt thực sự.

+ Rung giật nhãn cầu: Có thể hướng dọc hoặc các hướng khác, có thể thay đổi hướng khi thay đổi hướng nhìn.

+ Không có các triệu chứng về thính giác.

+ Có thể có các triệu chứng thần kinh khu trú kèm theo như liệt các dây thần kinh sọ não, rối loạn cảm giác nửa người, hội chứng tiểu não.

+ Theo Y học cổ truyền, RLCNTĐ được mô tả trong phạm vi chứng huyền vụng. Huyền vụng là thuật ngữ ghép giữa 2 cụm từ mục huyền và đầu vụng. Mục huyền là chỉ hiện tượng hoa mắt như nẩy đom đóm, nhìn đồ vật như có màn che. Đầu vụng là chỉ cảm giác cơ thể hay đồ vật bên ngoài chao đảo, chỗ đứng

tròng trành. Hai triệu chứng này thường hay kết hợp với nhau gọi là huyền vừng.

## 2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Chứng Huyền vừng có thể do các nguyên nhân sau:

### 2.1. Can dương thượng cương:

Do bẩm tố người dương thịnh hoặc do Can mất điều đạt, Can uất hóa hỏa làm Can âm hao tổn, Can dương thượng cương, phát thành huyền vừng.

### 2.2. Đàm trọc trung trở:

Do lo nghĩ thái quá hoặc do ăn uống không điều độ làm ảnh hưởng đến chức năng của Tỳ Vị. Tỳ mất kiện vận, dẫn đến thủy thấp nội đình, ngưng lại mà thành đàm, đàm và thấp ngăn trở làm thanh dương không thăng, trọc âm không giáng mà phát sinh chứng huyền vừng.

### 2.3. Khí huyết hư suy:

Do người bệnh mắc bệnh lâu ngày hoặc mất máu lâu ngày làm khí huyết hư suy không đưa lên vùng não tủy sinh ra chứng huyền vừng.

### 2.4. Thận tinh bất túc:

Do tuổi cao chức năng của Thận hư suy hoặc do tiên thiên bất túc hoặc phòng lao quá độ làm Thận tinh suy hao. Do Não là bể của tủy, Thận tinh suy hao, bể tủy bất túc làm thanh khiếu mất đi sự nuôi dưỡng mà thành huyền vừng.

## 3. CÁC THỂ LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ

Với mỗi thể lâm sàng, tùy từng tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề kê đơn thuốc cổ truyền dạng bào chế truyền thống,

dạng bào chế hiện đại, thuốc dược liệu, bài thuốc cổ phương, bài thuốc cổ phương gia giảm, bài thuốc đối pháp lập phương, bài thuốc nghiệm phương, gia giảm thành phần, khối lượng vị thuốc cổ truyền cho phù hợp với chẩn đoán.

### 3.1. Thể Can dương thượng cương

#### 3.1.1. Triệu chứng:

Chóng mặt, ù tai, đầu choáng váng và đau, các triệu chứng này tăng lên khi căng thẳng, tức giận, mặt đỏ, gò má đỏ, tính tình nóng dễ cáu giận, ngủ ít, hay mê, miệng khô đắng, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền.

#### 3.1.2. Chẩn đoán:

- Chẩn đoán bát cương: Lý thực nhiệt.
- Chẩn đoán tạng phủ: Can dương thượng cương.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Nội nhân, Bất nội ngoại nhân.

#### 3.1.3. Chẩn đoán:

3.1.3. **Pháp:** Bình Can tiềm dương.

#### 3.1.4. Phương:

a. **Điều trị bằng thuốc:**

- Cổ phương: Thiên ma câu đằng ẩm (Tập bệnh chứng trị tân nghĩa).

|                              |      |                     |      |
|------------------------------|------|---------------------|------|
| <b>Thiên ma</b>              | 08 g | <b>Câu đằng</b>     | 16 g |
| <b>Sinh thạch quyết minh</b> | 20 g | <b>Phục thần</b>    | 16 g |
| <b>Tang ký sinh</b>          | 12 g | <b>Đỗ trọng</b>     | 16 g |
| <b>Ngưu tất</b>              | 12 g | <b>Dạ giao đằng</b> | 20 g |
| <b>Chi tử</b>                | 12 g | <b>Hoàng cầm</b>    | 12 g |
| <b>Ích mẫu</b>               | 12g  |                     |      |

Sắc uống, ngày 1 thang, chia 2 lần.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.



- Cổ phương: Bán hạ bạch truật thiên ma thang (Y học tâm ngộ)

|                    |      |                   |      |
|--------------------|------|-------------------|------|
| <b>Bán hạ chế</b>  | 12 g | <b>Trần bì</b>    | 08 g |
| <b>Phục linh</b>   | 12 g | <b>Cam thảo</b>   | 04 g |
| <b>Thiên ma</b>    | 12 g | <b>Bạch truật</b> | 12 g |
| <b>Sinh khương</b> | 06 g | <b>Đại táo</b>    | 12 g |

Ngày sắc uống 1 thang, chia 2 lần.

- Đối pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Thuốc Nam: (Nam dược thần hiệu - Chóng mặt)

Can khương 10 g; Cam thảo 05 g.

Sắc 1,5 bát nước còn một nửa, chia uống 2 lần.

❖ Thuốc dùng ngoài

*Chườm ngải cứu:*

Nguyên liệu: Ngải cứu tươi 200 - 300 g hoặc ngải cứu khô lượng vừa đủ, muối hạt 20 - 30 g hoặc cao ngải cứu dạng thành phẩm.

Chuẩn bị: Sao nóng muối với ngải cứu. Bọc ngải cứu và muối sao trong túi chườm hoặc khăn vải dày hoặc cao ngải cứu được làm nóng chườm vùng cổ gáy, kinh dương minh Vị. Ngày làm một 1 - 2 lần. Mỗi lần 10 - 20 phút.

*b. Điều trị không dùng thuốc:*

- Châm tả các huyệt: Bách hội, Thượng tinh, Thái dương, Suất cốc, Phong trì, Phong long, Phong môn, Ấp phong, Hợp cốc, Nội quan Giải khê.

- Châm bổ, cứu các huyệt: Túc tam lý, Tam âm giao.

- Các kỹ thuật châm: Hào châm, điện châm, điện mãng châm.

Thời gian lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 15 đến 20 ngày/liệu trình.

- Điện nhĩ châm: Châm tả các huyệt: huyệt Vị, Giao cảm, Thần môn. Châm bổ các huyệt: Tỳ. Nhĩ châm 1 lần/ngày, từ 15 đến 20 ngày/liệu trình.

- Hoặc cấy chỉ vào các huyệt: Phong long, Hợp cốc, Phong trì, Tam âm giao, Túc tam lý, Phong môn.

Tùy tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề chọn công thức huyệt cấy chỉ phù hợp. Mỗi lần cấy chỉ có tác dụng khoảng từ 7 đến 14 ngày, sau thời gian tự tiêu của chỉ có thể thực hiện liệu trình tiếp theo.

- Xoa bóp bấm huyệt: Xoa bóp bấm huyệt 20 - 30 phút/lần/ngày. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày. Xoa, vuốt, miết, phân, hợp, véo, day, bóp, gõ, chạt vùng đầu mặt cổ.

- Ấn các huyệt: Bách hội, Thượng tinh, Phong trì, Phong môn, Túc tam lý, Thái dương, Tam âm giao, Hợp cốc, Phong long.

- Thủy châm: Sử dụng các thuốc theo y lệnh có chỉ định tiêm bắp vào các huyệt: Phong trì, Túc tam lý, Phong long, Tam âm giao, Hợp cốc.

Ngày 1 lần, mỗi lần 2 đến 3 huyệt. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày. Tùy từng trường hợp cụ thể người thầy thuốc lựa chọn thuốc phù hợp với chẩn đoán.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*



- Ấn các huyết: Túc tam lý, Tam âm giao, Quan nguyên, Can du, Khí hải, Bách hội, Túc tam lý, Tam âm giao.

- Thủy châm: Sử dụng các thuốc theo y lệnh có chỉ định tiêm bắp vào các huyết: Quan nguyên, Khí hải, Phong trì, Cách du, Tam âm giao, Can du.

Ngày 1 lần, mỗi lần 2 đến 3 huyết. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày. Tùy từng trường hợp cụ thể người thầy thuốc lựa chọn thuốc phù hợp với chẩn đoán.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.*

### 3.4. Thử Thận hư

#### 3.4.1. Triệu chứng:

- Thận âm hư: Người gầy, gò má đỏ, đầu vầng, mắt hoa, tinh thần mệt mỏi, ngủ ít hay mê, hay quên, ù tai, răng dễ rụng, đau lưng, miệng khô, phiền nhiệt, chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sác.

- Thận dương hư: Đầu vầng, mắt hoa, tinh thần mệt mỏi, ngủ ít hay mê, hay quên, ù tai, răng dễ rụng, đau lưng, tay chân lạnh, sợ lạnh, chất lưỡi nhợt, mạch trầm tế vô lực.

#### 3.4.2. Chẩn đoán:

- Chẩn đoán bát cương:
  - Thận âm hư: Lý hư nhiệt.
  - Thận dương hư: Lý hư hàn.
- Chẩn đoán tạng phủ: Thận hư.

- Chẩn đoán nguyên nhân: Bất nội ngoại nhân.

#### 3.4.3. Pháp:

- Thận âm hư: Bổ Thận âm.
- Thận dương hư: Bổ Thận dương.

#### 3.4.4. Phương:

a. Điều trị bằng thuốc:

❖ Thuốc uống trong

- Cô phương:

+ Thận âm hư: Tả quy hoàn (Cảnh Nhạc toàn thư)

|                  |       |                      |       |
|------------------|-------|----------------------|-------|
| <b>Thục địa</b>  | 200 g | <b>Lộc giác giao</b> | 100 g |
| <b>Sơn thù</b>   | 100 g | <b>Câu kỷ tử</b>     | 100 g |
| <b>Hoài sơn</b>  | 100 g | <b>Ngưu tất</b>      | 75 g  |
| <b>Thỏ ty tử</b> | 100 g | <b>Cao quy bản</b>   | 100 g |

Luyện mật ong làm hoàn, mỗi lần uống 8g, ngày uống 2 lần, chiêu với nước ấm uống, cũng có thể dùng thang sắc uống ngày 2 lần với liều thích hợp.

+ Thận dương hư: Hữu quy hoàn (Cảnh Nhạc toàn thư)

|                   |       |                      |       |
|-------------------|-------|----------------------|-------|
| <b>Thục địa</b>   | 320 g | <b>Đỗ trọng</b>      | 160 g |
| <b>Hoài sơn</b>   | 160 g | <b>Kỷ tử</b>         | 160 g |
| <b>Sơn thù</b>    | 160 g | <b>Thỏ ty tử</b>     | 160 g |
| <b>Phụ tử chế</b> | 120 g | <b>Lộc giác giao</b> | 160 g |
| <b>Nhục quế</b>   | 120 g | <b>Đương quy</b>     | 120 g |

Cách dùng: Dùng mật ong vừa đủ làm hoàn, ngày uống 8g, chia 2 lần. Có thể dùng thang sắc uống ngày 2 lần với liều thích hợp.

- Đôi pháp lập phương: Lựa chọn các vị thuốc thuộc các nhóm thuốc theo pháp điều trị.

- Thuốc nam:

+ Thận âm hư: Viên thận âm hư (Thuốc Nam - Châm cứu)

|                 |       |                      |        |
|-----------------|-------|----------------------|--------|
| <b>Thực địa</b> | 200 g | <b>Lộc giác giao</b> | 150 g  |
| <b>Quy bản</b>  | 200 g | <b>Thỏ ty tử</b>     | 80 g   |
| <b>Hoài sơn</b> | 150 g | <b>Thạch hợp</b>     | 80 g   |
| <b>Tỳ giải</b>  | 100 g | <b>Mật ong</b>       | vừa đủ |

Luyện mật ong làm hoàn, mỗi lần uống 8 g, ngày uống 2 lần, có thể dùng thang sắc uống ngày 2 lần với liều thích hợp.

+ Thận dương hư: Viên thận dương hư (Thuốc Nam - Châm cứu)

|                      |      |                 |        |
|----------------------|------|-----------------|--------|
| <b>Lộc giác giao</b> | 20 g | <b>Thực địa</b> | 160 g  |
| <b>Ba kích</b>       | 80 g | <b>Tiểu hồi</b> | 60 g   |
| <b>Phụ tử chế</b>    | 16 g | <b>Hoài sơn</b> | 160 g  |
| <b>Quế nhục</b>      | 30 g | <b>Mật ong</b>  | vừa đủ |

Luyện mật làm hoàn, mỗi lần uống 8g, ngày uống 2 lần, có thể dùng thang sắc uống ngày 2 lần với liều thích hợp.

❖ Thuốc dùng ngoài

Trường hợp thể bệnh thiên hàn có thể *Chườm ngải cứu*:

Nguyên liệu: Ngải cứu tươi 200 - 300 g hoặc ngải cứu khô lượng vừa đủ, muối hạt 20 - 30 g hoặc cao ngải cứu dạng thành phẩm.

Chuẩn bị: Sao nóng muối với ngải cứu. Bọc ngải cứu và muối sao trong túi chườm hoặc khăn vải dày hoặc cao ngải cứu được làm nóng chườm vùng huyết Thận du, Quan nguyên, Khí hải. Ngày làm một 1 - 2 lần. Mỗi lần 10 - 20 phút.

b. Điều trị không dùng thuốc:

- Châm bổ, cứu các huyết: Thái khô, Tam âm giao, Huyết hải, Thận du, Can du, Thái xung, Bách hội, Nội quan, Ế phong, Phong trì.

- Các kỹ thuật châm: Hào châm, điện châm, điện mãng châm.

Thời gian lưu kim 20 - 30 phút/lần/ngày, từ 15 đến 20 ngày/liệu trình.

- Điện nhĩ châm: Châm bổ các huyết: Can, Thận, Giao cảm, Thần môn. Nhĩ châm 1 lần/ngày, từ 15 đến 20 ngày/liệu trình.

- Hoặc cấy chỉ vào các huyết: Can du, Thận du, Phong trì, Thượng tinh, Túc tam lý, Tam âm giao, Hợp cốc, Thái xung, Thái khô, Bách hội

Tùy tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề chọn công thức huyết cấy chỉ phù hợp. Mỗi lần cấy chỉ có tác dụng khoảng từ 7 đến 14 ngày, sau thời gian tự tiêu của chỉ có thể thực hiện liệu trình tiếp theo.

- Xoa bóp bấm huyết: Xoa bóp bấm huyết 20 - 30 phút/lần/ngày. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày. Xoa, vuốt, miết, phân, hợp, véo, day, bóp, gõ, chạt vùng đầu mặt cổ.

- Ấn các huyết: Bách hội, Thượng tinh, Phong trì, Can du, Thiên trụ, Thái dương, Thận du, Hợp cốc, Nội quan, Tam âm giao, Thái xung, Thái khô.

- Thủy châm: Sử dụng các thuốc theo y lệnh có chỉ định tiêm bắp vào các huyết: Can du, Thận du, Phong trì, Thái xung, Tam âm giao.

Ngày 1 lần, mỗi lần 2 đến 3 huyết. Một liệu trình điều trị từ 10 đến 15 ngày. Tùy từng trường hợp cụ thể người thầy thuốc lựa chọn thuốc phù hợp với chẩn đoán.

*Chú ý: Tùy theo tình trạng bệnh lý của người bệnh, người hành nghề lựa chọn các*

phương pháp, kỹ thuật chuyên môn y học cổ truyền và liệu trình điều trị phù hợp với chỉ định của kỹ thuật.

#### 4. KẾT HỢP ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

##### 4.1. Điều trị bằng thuốc:

Điều trị cụ thể theo từng nguyên nhân

##### 4.1.1. Bệnh Ménière

- Ăn hạn chế muối < 02g/ngày, giảm lượng cà phê và hạn chế rượu. Phục hồi chức năng tiền đình nếu người bệnh mất thăng bằng.

- Điều trị dự phòng với betahistine kéo dài và lợi tiểu khi triệu chứng kháng trị (chóng mặt tái phát) mặc dù đã điều chỉnh chế độ ăn uống, thay đổi lối sống và phục hồi chức năng tiền đình.

- Điều trị bằng betahistine thay thuốc lợi tiểu vì dung nạp thuốc tốt hơn và ít tác dụng phụ. Nếu chọn thuốc lợi tiểu, hydrochlorothiazid 25 mg/triamteren 37,5 mg uống 1 lần/ngày; hoặc furosemid 20 mg uống 1 lần/ngày; hoặc acetazolamid 250 - 500 mg uống 2 lần/ngày.

- Thuốc ức chế tiền đình có thể được sử dụng cho các đợt cấp tính.

- Phẫu thuật là một lựa chọn cho người bệnh có các triệu chứng dai dẳng.

##### 4.1.2. Viêm dây thần kinh tiền đình

- Chống nhiễm khuẩn ở các ổ viêm mũi họng như viêm xoang, viêm mũi, viêm họng. (Kháng sinh dùng như: oxytetrocylin, cefuroxim, ...).

- Thuốc an thần và chống chóng mặt: acetylleucin.

- Thuốc kháng Histamin: fexofenadin hydroclorid, levocetirizin dihydrochloride.

- Các vitamin nhóm B.

##### 4.1.3. Viêm mê nhĩ

- Viêm tai cấp gây viêm mê nhĩ chủ yếu là điều trị tai: Chích rạch màng nhĩ, kháng sinh, không có chỉ định can thiệp ngoại khoa.

- Viêm mê nhĩ do viêm xương cấp: Phẫu thuật xương chũm, mê nhĩ để nguyên.

- Nếu mê nhĩ không khỏi thì khoét mê nhĩ.

##### 4.1.4. Nhiễm độc Streptomycin liên quan đến cơ quan tiền đình và ốc tai

- Ngừng ngay thuốc. Nếu có triệu chứng của choáng phản vệ phải điều trị ngay choáng phản vệ.

- Nghỉ ngơi tuyệt đối.

- Ăn nhẹ: Cháo loãng, sữa.

- Thuốc chống chóng mặt: acetylleucin.

- Corticoid: methylprednisolon.

- Thuốc kháng histamin như fexofenadin-hydroclorid, levocetirizin dihydrochloride

- Thuốc an thần phenobarbital hoặc diazepam.

##### 4.2. Điều trị không dùng thuốc:

- Hướng dẫn người bệnh các bài tập vận động: Bài tập Brandt - Daroff...

- Điều trị nghiệm pháp tái định vị sỏi (nghiệm pháp Epley).

- Tập luyện vận động (thể dục hàng ngày). Sử dụng kỹ thuật thư giãn luyện tập (Thiền/luyện tập dưỡng sinh, Yoga).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2013). Quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành Châm cứu.
2. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Y học cổ truyền, Quyết định số 5480/QĐ-BYT ngày 30/12/2020.
3. Bộ Y tế (2008). *Triệu chứng học Thần kinh*, Nhà xuất bản Y học, 124 - 127.
4. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2005). “Chứng huyễn vựng”. Châm cứu. Nhà xuất bản Y học, 427 - 430.
5. Hoàng Bảo Châu (1997). Nội khoa học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học, 177 - 188.
6. Nguyễn Văn Chương (2018). Thực hành lâm sàng thần kinh học. Nhà xuất bản Y học, 51 - 59.
7. Nguyễn Văn Đăng (2007). *Thực hành thần kinh các bệnh và hội chứng thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, 67 - 86.
8. Nguyễn Nhược Kim (2009). Phương tễ học, Nhà xuất bản Y học.
9. Viện nghiên cứu Trung y (2008) “Chứng đầu vựng”, Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong đông y. Nhà xuất bản Văn hóa dân tộc, 323 -330.

# CORTICOSTEROID TIÊM NGOÀI MÀNG CỨNG TRONG KIỂM SOÁT ĐAU RỄ THẦN KINH

<https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang/corticosteroid-tiem-ngoai-mang-cung-trong-kiem-soat-dau-re-than-kinh.htm>

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý rễ thần kinh (Radiculopathy) là bệnh lý do tổn thương hoặc chèn ép rễ thần kinh tại vị trí thoát ra từ tủy sống, thường gặp do những nguyên nhân hàng đầu như thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống, thoái hóa cột sống thắt lưng gây hẹp ống sống thắt lưng. Tình trạng này gây đau cổ, đau lưng, đau thần kinh tọa, kèm theo tê bì hoặc yếu cơ, làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến sinh hoạt và chất lượng cuộc sống của người bệnh (1). Hiện nay, có nhiều lựa chọn điều trị được áp dụng tùy theo mức độ đau, nguyên nhân và đáp ứng của người bệnh. Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) được sử dụng phổ biến nhằm giảm viêm và đau cấp tính. Khi giảm đau trong trường hợp đau thần kinh tọa, có thể tiêm corticosteroid ngoài màng cứng (tiêm cạnh cột sống, tiêm khớp liên mấu) dưới hướng dẫn của màn huỳnh quang tăng sáng hoặc CT để giảm viêm và phù nề rễ thần kinh (2). Phương pháp này đã được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn quốc tế, đặc biệt khi điều trị nội khoa (như thuốc giảm đau đường uống: Paracetamol, NSAID; Thuốc giãn cơ: Eperison; thuốc giảm đau thần kinh: Gabapentin, Pregabalin...) không mang lại hiệu quả đầy đủ.

## 2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CORTICOSTEROID

Tiêm corticosteroid ngoài màng cứng được xem là một biện pháp can thiệp hiệu quả trong điều trị đau rễ thần kinh và đau thắt lưng mạn tính do thoát vị đĩa đệm hoặc hẹp ống sống. Glucocorticoid có tác dụng chống viêm do nhiều cơ chế (3):

- Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch mạnh thông qua việc ức chế sự thoát mạch và xâm nhập của bạch cầu vào mô viêm, đồng thời làm thay đổi sự phân bố và chức năng của các tế bào miễn dịch.

- Tăng số lượng neutrophil trong tuần hoàn do tăng phóng thích từ tủy xương và giảm di chuyển ra mô, trong khi làm giảm lymphocyte, monocyte, eosinophil và basophil do tái phân bố từ hệ mạch vào mô lympho, từ đó làm giảm số lượng tế bào tại ổ viêm.

- Ức chế chức năng của đại thực bào và các tế bào trình diện kháng nguyên, làm giảm khả năng thực bào, tiêu diệt vi sinh vật và sản xuất các cytokine tiền viêm như TNF- $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-12 và interferon- $\gamma$ , dẫn đến ức chế

hoạt hóa tế bào TH1 và miễn dịch qua trung gian tế bào.

- Giảm tổng hợp các chất trung gian viêm như prostaglandin, leukotriene và platelet-activating factor thông qua ức chế phospholipase A<sub>2</sub> và giảm biểu hiện cyclooxygenase-2 trong tế bào viêm.

### 3. PHƯƠNG PHÁP TIÊM NGOÀI MÀNG CỨNG

Tiêm ngoài màng cứng là một liệu pháp dùng kim nhỏ đưa thuốc (thường là corticoid loại nhũ dịch) vào khoang ngoài màng cứng để điều trị cho tình trạng đau cột sống thắt lưng hoặc đau thần kinh tọa do một số bệnh lý của đĩa đệm, tiêm ngoài màng cứng có thể đi theo hai đường: đường qua khe xương cùng và đường qua khe liên đốt L3 - L4 hoặc L4 - L5. (4)

Tiêm ngoài màng cứng qua khe xương cùng được chỉ định trong đau thần kinh tọa hoặc

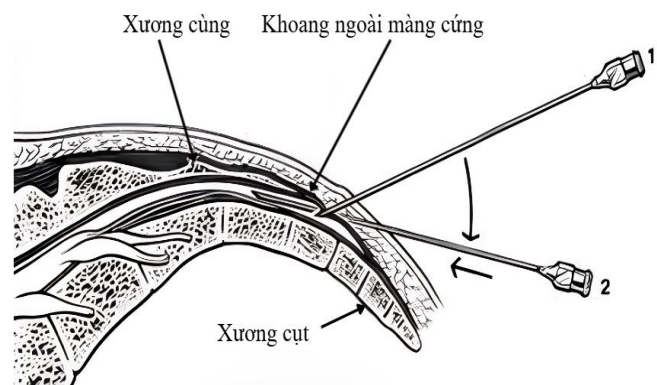
Kỹ thuật tiêm ngoài màng cứng có thể gây ra một số tai biến và dưới đây là bảng hướng dẫn xử trí:

**Bảng 1. Một số tai biến do kỹ thuật tiêm ngoài màng cứng**

| Tai biến   | Xử trí  |
|--|---|
| Đau tăng sau khi tiêm 12-24 giờ, thường khỏi sau một ngày  | Không phải can thiệp, có thể bổ sung giảm đau paracetamol         |
| Nhiễm khuẩn tại chỗ tiêm do thủ thuật không vô khuẩn (viêm mủ): biểu hiện bằng sốt, sưng đau tại chỗ.  | Siêu âm phân mềm xác định vị trí tổn thương, điều trị kháng sinh. |
| Viêm màng não mủ do thủ thuật không vô khuẩn: biểu hiện bằng sốt, hội chứng màng não (+), có thể liệt nhẹ hai chi dưới, rối loạn cảm giác, giảm hoạt động chức năng ruột, chọc | Cần hội chẩn với chuyên khoa truyền nhiễm để điều trị kịp thời.   |

đau cột sống thắt lưng do một số bệnh lý của đĩa đệm như thoát vị đĩa đệm, lòe đĩa đệm, thoái hóa đĩa đệm.

Đường tiêm qua khe liên đốt thực hiện dễ dàng, đỡ gây đau cho người bệnh nhưng không thực hiện được nếu người bệnh có sẹo mổ vùng thắt lưng hoặc đang dùng thuốc chống đông.



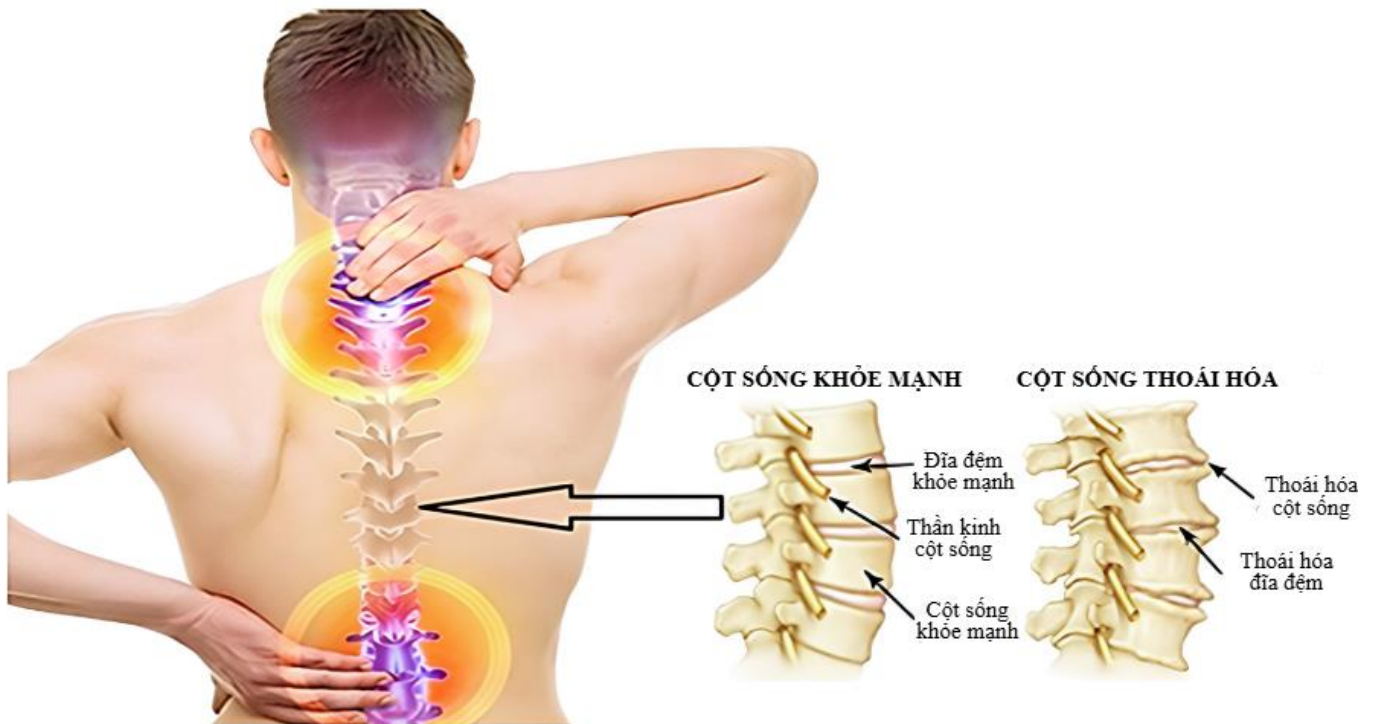
**Hình 1. Kỹ thuật tiêm ngoài màng cứng qua khe xương cùng**

|  |   |
|--|---|
| <p>dò dịch não tủy có các đặc điểm của viêm màng não mủ</p>  |   |
| <p>Dò dịch não tủy sau tiêm gặp trong trường hợp tiêm vào khoang màng cứng. Lâm sàng người bệnh có thể đau đầu nhưng triệu chứng sẽ nhanh chóng mất khi đặt người bệnh nằm.</p>    | <p>Để hạn chế biến chứng này cần sử dụng kim mảnh, mũi vát, tránh đứng hoặc cử động sau tiêm.</p>                           |
| <p>Biến chứng hiếm gặp: tai biến do BN quá sợ hãi- biểu hiện kích thích hệ phó giao cảm: BN choáng váng, vã mồ hôi, ho khan, có cảm giác tức ngực khó thở, rối loạn cơ tròn...</p> | <p>Đặt người bệnh nằm đầu thấp, giơ cao chân, theo dõi mạch, huyết áp để có các biện pháp xử trí cấp cứu khi cần thiết.</p> |
| <p>Đau đầu do đâm thủng khoang màng cứng</p>   |   |
| <p>Viêm dính màng nhện, viêm màng não vô khuẩn</p>   |   |
| <p>Hội chứng chèn ép rễ do máu tụ rất hiếm gặp.</p>  | <p>Cần thận trọng khi tiêm ngoài màng cứng ở những người bệnh có sử dụng thuốc chống đông.</p>                              |
| <p>Tiêm vào khoang màng cứng: gây ra những biến chứng thần kinh (tắc mạch não) đã được báo cáo trong y văn, tuy nhiên rất hiếm gặp</p>   |   |

### 3.1. Tại Việt Nam

#### Bộ Y tế

Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp, tiêm corticoid ngoài màng cứng trong trường hợp đau thần kinh tọa, tiêm cạnh cột sống, tiêm khớp liên mấu (dưới màn tầng sáng hoặc dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính).



Trong bệnh thoái hóa cột sống cổ, bệnh đau thần kinh tọa, lựa chọn tiêm Glucocorticoid cạnh cột sống: có hiệu quả từ vài ngày đến vài tháng. Tuy nhiên, không nên tiêm quá 3 lần trên cùng một khớp trong một năm và cần có sự hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa. Trường hợp chèn ép rễ thần kinh có thể tiêm corticosteroid tại nơi bị chèn ép dưới hướng dẫn của CT.

### 3.2. Trên thế giới:

#### Hiệp hội Bác sĩ Điều trị Đau Can thiệp Hoa Kỳ (ASIPP) (5)

• Chỉ định:

| Khuyến cáo  | Mức độ bằng chứng |
|---|-------------------|
| • Chỉ định ESI cho đau cổ và/hoặc chi trên mạn tính kéo dài ít nhất 3 tháng mà không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với điều trị bảo tồn không can thiệp và không phẫu thuật do:      |                   |
| Hội chứng sau phẫu thuật cổ   | Mức độ II - I     |
| Hẹp ống sống cổ   | Mức độ II         |
| Thoát vị đĩa đệm/viêm rễ thần kinh cổ   | Mức độ I          |
| Đau trực hoặc đau đĩa đệm không có bệnh lý khớp mặt hoặc thoát vị đĩa đệm.  | Mức độ II         |
| • Chỉ định ESI cho đau lưng giữa hoặc lưng trên mạn tính kéo dài ít nhất 3 tháng mà không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với điều trị bảo tồn không can thiệp và không phẫu thuật do: |                   |

|   |  |
|---|--|
| Hội chứng sau phẫu thuật ngực   | Mức độ II  |
| Hẹp ống sống ngực   | Mức độ II  |
| Thoát vị đĩa đệm ngực/viêm rễ thần kinh   | Mức độ II  |
| Đau trực hoặc đau đĩa đệm không có bệnh lý khớp mặt hoặc thoát vị đĩa đệm.  | Mức độ II  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Chỉ định ESI cho Đau lưng dưới và/hoặc đau chi dưới mạn tính kéo dài ít nhất 3 tháng mà không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với điều trị bảo tồn không can thiệp và không phẫu thuật do:</li> </ul>                                     |  |
| Hội chứng sau phẫu thuật thắt lưng  | Mức độ II cho vị trí xương cùng  |
| Hẹp ống sống thắt lưng  | Mức độ II cho vị trí xương cùng, liên đốt thắt lưng; Mức độ IV-III cho đường xuyên lỗ liên hợp |
| Thoát vị đĩa đệm/viêm rễ thần kinh  | Mức độ I   |
| Đau lưng dưới trực hoặc do đĩa đệm không kèm đau khớp mặt hoặc khớp cùng chậu hoặc thoát vị đĩa đệm.  | Mức độ II cho thoát vị đĩa đệm liên đốt sống thắt lưng và đuôi.                                |
| Thoát vị đĩa đệm cấp tính kèm viêm rễ thần kinh gây đau tàn tật hoặc để tránh can thiệp phẫu thuật, herpes zoster, đau dây thần kinh sau zona, CRPS I và II, viêm ngoài màng cứng có thể được thực hiện theo quyết định của bác sĩ mà không cần đáp ứng các yêu cầu trên. |  |

### • Tần suất:

#### Hướng dẫn tần suất can thiệp

Trong giai đoạn chẩn đoán, người bệnh có thể được tiêm 2 mũi, mỗi mũi cách nhau ít nhất **2 tuần**, tốt nhất là 4 - 6 tuần tùy thuộc vào loại và liều lượng steroid được sử dụng.

Trong giai đoạn điều trị, tần suất can thiệp được đề xuất nên là **2,5 đến 3 tháng** hoặc lâu hơn giữa mỗi mũi tiêm, với điều kiện đạt được hiệu quả giảm đau > 50% trong vòng 2,5 đến 3 tháng, không quá 4 mũi mỗi năm, cho mỗi vùng.

Nếu áp dụng phong bế thần kinh cho các vùng khác nhau, nên cách nhau 1 - 2 tuần đối với hầu hết các loại thủ thuật. Tần suất điều trị có thể duy trì ít nhất 2 tháng cho mỗi vùng. Ngoài ra, nên điều trị tất cả các vùng cùng một lúc, miễn là tất cả các thủ thuật đều có thể được thực hiện một cách an toàn.

*Vùng cổ và ngực được coi là một vùng, vùng thắt lưng và xương cùng được coi là một vùng.*

#### Chú thích

*Mức độ I: Khuyến cáo mức mạnh*

Mức độ II: Mức độ II - I, Mức độ III - II: Khuyến cáo mức trung bình - mạnh  
 Mức độ IV - III: Khuyến cáo trung bình

**4. HOẠT CHẤT VÀ LIỀU CORTICOID TRONG TIÊM ESI**

**• Phân loại corticosteroid dùng trong tiêm ngoài màng cứng (6)**

| Corticosteroid dạng hạt   | Corticosteroid dạng tan   |
|---|---|
|   |   |
| <p><b>Tạo thành vi tinh thể</b><br/>                 Kích thước hạt tương đối lớn (khoảng 0,5 – 100 µm). Các corticosteroid sau đây thuộc nhóm steroid dạng hạt: triamcinolone acetonide, methylprednisolone acetate, betamethasone, acetate và prednisolone acetate.</p> | <p><b>Dạng dung dịch/nhũ dịch</b><br/>                 Kích thước hạt nhỏ hơn 0,5 µm.<br/>                 Ví dụ: Dexamethason.</p> |

**• Tại Việt Nam:**

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp của Bộ Y tế (2014) có đề cập đến **hydrocortison acetat** hoặc **methyl prednisolon acetate**

**• Trên thế giới:**

Thống nhất từ 4 Hiệp hội điều trị đau có liên quan tại Bỉ, Hà Lan và Luxembourg (Benelux) (7) về tiêm ngoài màng cứng thắt lưng (lumbar epidural steroid injection):

+ Trong trường hợp người bệnh dị ứng thuốc cản quang hoặc tiêm trên mức L3  
 → chỉ nên sử dụng **dexamethasone** khi tiêm đường liên hợp (TF).

+ Ở mức L3 hoặc thấp hơn, có thể dùng cả corticosteroid dạng hạt và dạng tan

+ Đau cổ bán cấp vùng cổ: Không khuyến cáo tiêm corticoid dạng hạt vào vùng cổ.

**Liều corticoid khuyến cáo (7)(4):**

| Liều dùng khuyến cáo  | Thể tích tiêm khuyến cáo  | Tần suất thủ thuật   |
|---|---|--|
| <p><b>Methylprednisolon acetat: 40mg</b><br/> <b>Triamcinolone acetate 10 - 20mg</b><br/> <b>Dexamethasone phosphate 10mg</b></p> | <p>Giới hạn thể tích TF (vùng liên đốt sống cổ và thắt lưng) ở mức 4 mL và tiêm chậm.</p> | <p>2 lần can thiệp/năm, phác đồ 3 ngày<br/>                     4 lần can thiệp/năm, phác đồ 1 ngày.</p> |

|   |          |  |
|---|----------|--|
| <b>Qua khe xương cứng:</b>              |          |  |
| <b>Hydrocortisol acetat 25mg/ml</b>     | 1 - 2 ml |  |
| <b>Methylprednisolon acetat 40mg/ml</b> | 1 - 2 ml |  |
| <b>Qua khe liên đốt:</b>                |          |  |
| <b>Hydrocortisol acetat 125mg/5ml</b>   | 5 ml     |  |

**Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm của Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA):** Chưa công nhận một corticosteroid nào đủ an toàn để tiêm đường ngoài màng cứng, cho nên tất cả chỉ định đều là off-label (8). Bên cạnh đó, một số chế phẩm có thể chứa tá dược bị cấm hoặc không đủ an toàn để tiêm ngoài màng cứng (ví dụ: alcol benzylic, ...) nên được xem xét kỹ lưỡng.

## 5. KẾT LUẬN

Corticosteroid tiêm ngoài màng cứng là một lựa chọn có thể giúp giảm đau rễ thần kinh trong một số trường hợp, tuy nhiên FDA không khuyến cáo đường dùng này do nguy cơ biến cố nghiêm trọng. Hiện nay, chỉ định đều ở dạng off-label, vì vậy, việc sử dụng corticosteroid ngoài màng cứng cần được cân nhắc kỹ và thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa, trong điều kiện theo dõi an toàn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li Y., Wang M. Y. Radiculopathy. Neurosci Neurosurgeons. 2024;
2. Bộ Y tế., Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp. 2014.
3. Bertram G.Katzung. Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition.
4. Bộ Y tế., Hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh Nội khoa, chuyên ngành Cơ Xương Khớp. 2014.
5. Manchikanti L., Knezevic N. N., Navani A., Christo P. J., et al. Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines. Pain Physician. 2021;24(S1):S27-s208.
6. Tobias J. Dietrich et al. Particulate versus non-particulate steroids for lumbar transforaminal or interlaminar epidural steroid injections: an update. Skelet Radiol. :151.
7. Van Boxem K, Rijdsdijk M, Hans G, et al. Safe Use of Epidural Corticosteroid Injections: Recommendations of the WIP Benelux Work Group. Pain Pr. 2019;
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain. 2014.

# SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU AN TOÀN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

<https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang/su-dung-thuoc-giam-dau-an-toan-o-benh-nhan-xo-gan.htm>

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là triệu chứng thường gặp ở người bệnh xơ gan, với tỷ lệ dao động từ 30 - 79%, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và khả năng tuân thủ điều trị. Tuy nhiên, việc lựa chọn thuốc giảm đau ở nhóm người bệnh này gặp nhiều thách thức do những thay đổi về dược động học, dược lực học, nguy cơ làm nặng thêm các biến chứng của xơ gan như xuất huyết tiêu hóa, suy thận, não gan, cũng như nguy cơ gây độc tính trên gan.

Các nhóm thuốc giảm đau chính, bao gồm thuốc giảm đau không cần kê đơn (OTCA) như acetaminophen và thuốc chống viêm không steroid (NSAID), cũng như thuốc ức chế cyclooxygenase 2 (COX-2), thuốc chống co giật, thuốc chống trầm cảm và opioid, phần lớn được chuyển hóa bởi gan. Hiện có rất ít dữ liệu chất lượng cao, nghiên cứu tiền cứu về dược lý và hồ sơ tác dụng phụ của nhiều thuốc giảm đau ở người bệnh suy gan nặng.

Xơ gan làm thay đổi đáng kể dược động học và dược lực học của nhiều thuốc, thông qua các cơ chế:

- Giảm hoạt tính enzym chuyển hóa thuốc tại gan (đặc biệt là hệ cytochrome P450).
- Giảm tổng hợp albumin, làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do trong huyết tương.
- Thay đổi lưu lượng máu qua gan và xuất hiện các shunt cửa - chủ.

- Thường kèm theo suy thận chức năng hoặc thực thể.

Dược động học của thuốc giảm đau phụ thuộc rất nhiều vào chức năng gan và thận. Những thay đổi này làm tăng nguy cơ tích lũy thuốc và xuất hiện tác dụng không mong muốn, ngay cả khi sử dụng liều điều trị thông thường. Các thuốc có độ hấp thu ở gan cao (hoặc chuyển hóa qua gan lần đầu), chẳng hạn như morphin hoặc fentanyl, có sinh khả dụng thấp ở người khỏe mạnh nhưng sinh khả dụng cao hơn ở người bệnh xơ gan. Đối với các thuốc có độ hấp thu ở gan thấp, chẳng hạn như methadone, bệnh gan không ảnh hưởng đến sinh khả dụng, nhưng độ thanh thải ở gan có thể bị thay đổi đáng kể. Khả năng thanh thải các chất chuyển hóa của thuốc giảm đi khi chức năng gan suy giảm, dẫn đến sinh khả dụng của thuốc gốc hoặc chất chuyển hóa bị thay đổi và độc tính tăng lên ở người bệnh xơ gan. Do đó, nếu các thuốc này được dùng cho người bệnh xơ gan, liều lượng nên được giảm và/hoặc tần suất sử dụng thuốc nên ít hơn.

*Khi lựa chọn thuốc giảm đau cho người bệnh xơ gan, cần tuân thủ các nguyên tắc sau:*

- Đánh giá mức độ xơ gan (Child-Pugh, MELD), tình trạng mất bù và các biến chứng đi kèm (cổ trướng, bệnh não gan, suy thận).
- Ưu tiên các thuốc có hồ sơ an toàn rõ ràng, ít ảnh hưởng đến gan, thận và huyết động.

- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, trong thời gian ngắn nhất cần thiết.

- Tránh phối hợp nhiều thuốc giảm đau có cùng cơ chế hoặc cùng nguy cơ độc tính.

- Theo dõi sát các dấu hiệu ADR và tình trạng lâm sàng trong quá trình điều trị.

## 2. SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU Ở NGƯỜI BỆNH XƠ GAN

### 2.1. Acetaminophen (APAP) - Paracetamol

#### 2.1.1. Vai trò và vị trí

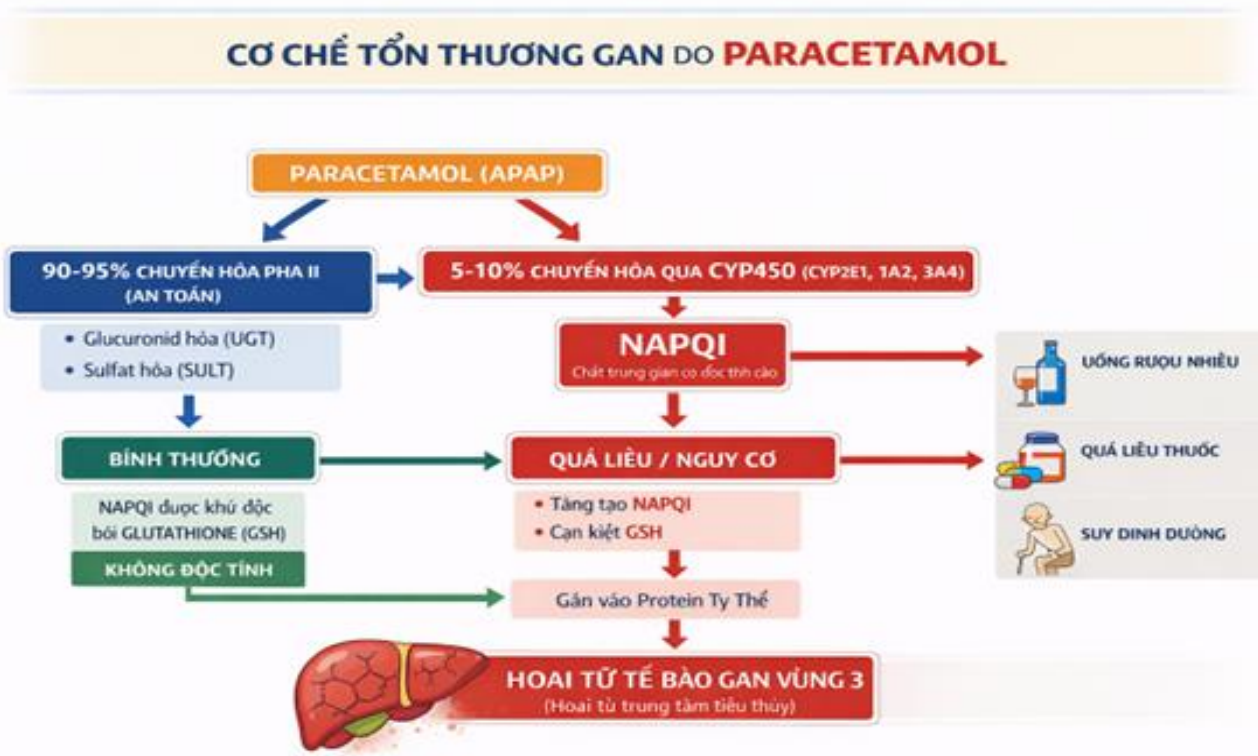
Paracetamol là thuốc giảm đau - hạ sốt được ưu tiên hàng đầu ở người bệnh xơ gan. Mặc dù có độc tính nội tại trên gan khi quá liều, nhiều nghiên cứu cho thấy paracetamol an toàn khi sử dụng đúng liều ở người bệnh xơ gan ổn định. Liều gây suy gan cấp thường >10-15 g, cao hơn nhiều so với liều khuyến cáo tối đa 4 g/ngày ở dân số chung.

Ưu điểm của paracetamol so với các thuốc giảm đau khác:

- Không ảnh hưởng đến chức năng thận
- Không làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa
- Không ảnh hưởng đến đáp ứng lợi tiểu
- Không làm khởi phát tình trạng mất bù gan khi dùng đúng liều

#### 2.1.2. APAP ở người uống rượu nhiều

Zimmerman và Maddrey ghi nhận các trường hợp tổn thương gan nặng khi dùng APAP đồng thời uống rượu nhiều, kể cả khi dùng trong giới hạn  $\leq 4$  g/ngày. Tác giả khuyến cáo người uống rượu mạn tính ( $> 60$  g/ngày) nên giới hạn APAP  $\leq 2$  g/ngày. Rượu cảm ứng cytochrome P450 2E1 và tình trạng thiếu glutathione ở người nghiện rượu làm tăng hình thành N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) - chất trung gian gây độc gan của APAP.



Hình 1: Sơ đồ chuyển hóa và cơ chế tổn thương gan của paracetamol

### 1.3. Sử dụng ngắn hạn (<14 ngày)

Nhiều nghiên cứu cho thấy APAP an toàn khi dùng ngắn hạn ở người bệnh xơ gan:

- Sử dụng 4 g/ngày trong 5-13 ngày không làm thay đổi lâm sàng hay men gan.
- Người bệnh xơ gan có nồng độ APAP huyết tương cao hơn nhưng không có dấu hiệu độc tính gan.
- Nghiên cứu gần đây với liều 1,3 g/ngày trong 4 ngày cũng không ghi nhận tổn thương gan.

Kết luận: APAP 3-4 g/ngày an toàn khi dùng ngắn hạn ở người bệnh xơ gan ổn định.

### 1.4. Sử dụng dài hạn (>14 ngày)

Các nghiên cứu bệnh-chứng cho thấy:

- APAP không làm tăng nguy cơ nhập viện do mất bù gan.
- APAP ở liều tối đa hàng ngày là 3 g/ngày (trong tối đa 2 ngày) hoặc liều hàng ngày là 1 g/ngày (trong tối đa 25 ngày) không liên quan đến suy gan cấp tính.

*Khuyến cáo:*

APAP là thuốc giảm đau ưu tiên hàng đầu ở người bệnh xơ gan do không gây độc thận, không làm tăng xuất huyết tiêu hóa và không thúc đẩy mất bù gan khi dùng đúng liều.

- Đau cấp (<14 ngày): 3-4 g/ngày
- Đau mạn tính ( $\geq$ 14 ngày):  $\leq$ 2 g/ngày
- Tránh tuyệt đối uống rượu trong thời gian

sử dụng

## 2. 2. Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

### 2.2.1. NSAID không chọn lọc

NSAID không chọn lọc (như ibuprofen, naproxen, diclofenac đường uống) nhìn chung không được khuyến cáo sử dụng ở người bệnh

xơ gan. Ở người bệnh xơ gan, prostaglandin đóng vai trò quan trọng trong duy trì tưới máu thận. Việc ức chế tổng hợp prostaglandin do NSAID gây ra có thể dẫn đến các hậu quả sau:

- Giảm tưới máu thận, làm tăng nguy cơ suy thận cấp và hội chứng gan - thận.
- Giảm đáp ứng với thuốc lợi tiểu, gây hoặc làm nặng thêm cổ trướng.
- Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt ở người bệnh có tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Nhiều nghiên cứu quan sát đã ghi nhận mối liên quan giữa sử dụng NSAID và tăng tỷ lệ nhập viện cũng như biến cố xuất huyết ở người bệnh xơ gan:

- Tăng 2,9 lần nguy cơ xuất huyết do tăng áp lực tĩnh mạch cửa;
- Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên (OR hiệu chỉnh 1,87-1,90);
- Tăng 94% nguy cơ xuất huyết loét dạ dày.
- NSAID không chọn lọc chống chỉ định ở người bệnh xơ gan.

### 2.2.2 NSAID chọn lọc COX-2

Celecoxib là thuốc ức chế COX-2 được nghiên cứu nhiều nhất ở người bệnh xơ gan (10). Dữ liệu hiện có cho thấy:

- Có thể cân nhắc sử dụng ngắn hạn ( $\leq$ 5 ngày) ở người bệnh xơ gan Child-Pugh A và B. Không khuyến cáo sử dụng kéo dài
  - Cần giảm 50% liều ở người bệnh Child-Pugh B.
  - Tránh sử dụng ở người bệnh Child-Pugh C.
- Việc sử dụng dài hạn NSAID chọn lọc COX-2 vẫn không được khuyến cáo do thiếu dữ liệu an toàn.

### 3. THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

Opioid không gây độc gan trực tiếp, nhưng ở người bệnh xơ gan, độ thanh thải thuốc giảm và sinh khả dụng đường uống tăng, làm gia tăng nguy cơ tích lũy thuốc và tác dụng phụ trên thần kinh trung ương.

Các nghiên cứu đoàn hệ cho thấy sử dụng opioid ở người bệnh xơ gan liên quan đến (8):

- Tăng nguy cơ bệnh não gan.
- Tăng tỷ lệ nhập viện và kéo dài thời gian nằm viện.
- Giảm chất lượng cuộc sống.
- Tăng nguy cơ sử dụng kéo dài và phụ thuộc thuốc

Nhiều nghiên cứu quan sát cho thấy opioid liên quan đến tăng nguy cơ bệnh não gan và các kết cục lâm sàng xấu ở người bệnh xơ gan

Nguyên tắc sử dụng opioid ở người bệnh xơ gan là:

- Tránh sử dụng nếu có thể.
- Nếu bắt buộc sử dụng, nên chọn dạng tác dụng ngắn, liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất.
- Tránh các chế phẩm giải phóng kéo dài
- Theo dõi sát tình trạng ý thức và ADR

### 4. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU VÀ HỖ TRỢ KHÁC

#### 4.1. Gabapentin và pregabalin

- Thải trừ chủ yếu qua thận
- Ít chuyển hóa qua gan
- Hiếm gây tổn thương gan có ý nghĩa lâm sàng

Có thể sử dụng tương đối an toàn ở người bệnh xơ gan, đặc biệt trong điều trị đau thần kinh.

#### 4.2. Duloxetine

Duloxetine đã được báo cáo liên quan đến nhiều trường hợp tổn thương gan, bao gồm cả suy gan nặng. Do đó, thuốc này không được khuyến cáo ở người bệnh có bệnh gan mạn tính hoặc xơ gan, đặc biệt ở người bệnh có bệnh gan nền hoặc uống rượu.

#### 4.3. Thuốc giảm đau tại chỗ

- Diclofenac dạng bôi: sinh khả dụng toàn thân thấp (<10%), được xem là an toàn hơn so với dạng uống.

- Lidocaine dạng gel hoặc miếng dán: hấp thu toàn thân rất thấp, có thể sử dụng an toàn ở người bệnh xơ gan.

### 5. KHUYẾN CÁO THỰC HÀNH

- Acetaminophen là thuốc giảm đau ưu tiên hàng đầu ở người bệnh xơ gan.
- Tránh NSAID không chọn lọc. Celecoxib (<5 ngày) có thể sử dụng ở người bệnh xơ gan Child's A và B (giảm 50% liều).
- Hạn chế tối đa opioid; nếu cần, chỉ dùng ngắn hạn và dạng tác dụng nhanh.
- Có thể cân nhắc gabapentin, pregabalin; cần thận trọng khi sử dụng ở người bệnh bị não gan.
- Lidocain và diclofenac dùng tại chỗ an toàn
- Luôn đánh giá mức độ xơ gan (Child-Pugh, MELD), chức năng thận và nguy cơ não gan trước khi kê đơn.

Bảng 1. Lựa chọn thuốc giảm đau theo mức độ xơ gan (Child–Pugh)

| Nhóm thuốc   | Child–Pugh A (xơ gan còn bù)              | Child–Pugh B                                       | Child–Pugh C                                 |
|--|---|--|--|
| <b>Acetaminophen (Paracetamol)</b>                                 | Ưu tiên lựa chọn; 3-4 g/ngày (ngắn hạn)   | Ưu tiên lựa chọn; $\leq 2$ g/ngày nếu dùng kéo dài | Có thể sử dụng $\leq 2$ g/ngày nếu cần thiết |
| <b>NSAID không chọn lọc (ibuprofen, naproxen, diclofenac uống)</b> | Tránh sử dụng                             | Tránh sử dụng                                      | Chống chỉ định                               |
| <b>Celecoxib (COX-2 inhibitor)</b>                                 | Có thể dùng $\leq 5$ ngày                 | Có thể dùng $\leq 5$ ngày; giảm 50% liều           | Không khuyến cáo                             |
| <b>Opioid</b>  | Hạn chế; nếu cần dùng dạng tác dụng nhanh | Hạn chế tối đa; tăng nguy cơ bệnh não gan          | Tránh nếu có thể                             |
| <b>Gabapentin / Pregabalin</b>                                     | Có thể sử dụng                            | Có thể sử dụng                                     | Có thể sử dụng nhưng cần theo dõi            |
| <b>Duloxetine</b>  | Không khuyến cáo                          | Không khuyến cáo                                   | Chống chỉ định                               |
| <b>Diclofenac bôi ngoài da</b>                                     | Có thể sử dụng                            | Có thể sử dụng                                     | Có thể sử dụng                               |
| <b>Lidocain bôi / miếng dán</b>                                    | Có thể sử dụng                            | Có thể sử dụng                                     | Có thể sử dụng                               |

Việc sử dụng thuốc giảm đau ở người bệnh xơ gan đòi hỏi cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích kiểm soát đau và nguy cơ gây biến cố. Dựa trên các bằng chứng hiện nay, acetaminophen với liều phù hợp vẫn là lựa chọn an toàn và hiệu quả nhất. Các thuốc khác cần được lựa chọn thận trọng, cá thể hóa cho từng người bệnh nhằm đảm bảo an toàn và nâng cao chất lượng cuộc sống.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ma J, Björnsson ES, Chalasani N. The Safe Use of Analgesics in Patients with Cirrhosis: A Narrative Review. *Am J Med.* 2024;137(2):99–106. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.10.022
2. McGill MR, et al. Short-term safety of repeated acetaminophen use in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology Communications.* 2022;6(2):361–373.

3. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepato- toxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of thera- peutic misadventure. *Hepatology* 1995;22(3):767–73.
4. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(1):95–101.
5. Khalid SK, et al. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):994–999.
6. Lee YC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver International*. 2012;32(5):859–866.
7. Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study.
8. Tapper EB, et al. Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population- based cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology Communications*. 2019;3(11):1510–1519.
9. Bosilkovska M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645–1669.
10. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(5):451–458.

## HƯỚNG DẪN CỦA IDSA VỀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU PHỨC TẠP (cUTI) NĂM 2025

<https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang/huong-dan-cua-idsa-ve-dieu-tri-nhiem-trung-duong-tiet-nieu-phuc-tap-cuti-nam-2025.htm>

Nhiễm trùng đường tiết niệu (UTI) là một trong những bệnh lý nhiễm khuẩn phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng, đồng thời là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến kê đơn và sử dụng kháng sinh tại bệnh viện. Trong số đó, nhiễm trùng tiết niệu phức tạp (cUTI) là nhóm bệnh đặc biệt quan trọng vì liên quan tới nhiều yếu tố nguy cơ, tỷ lệ kháng thuốc cao và nguy cơ biến chứng nặng như viêm thận - bể thận, nhiễm khuẩn huyết hoặc suy thận cấp.

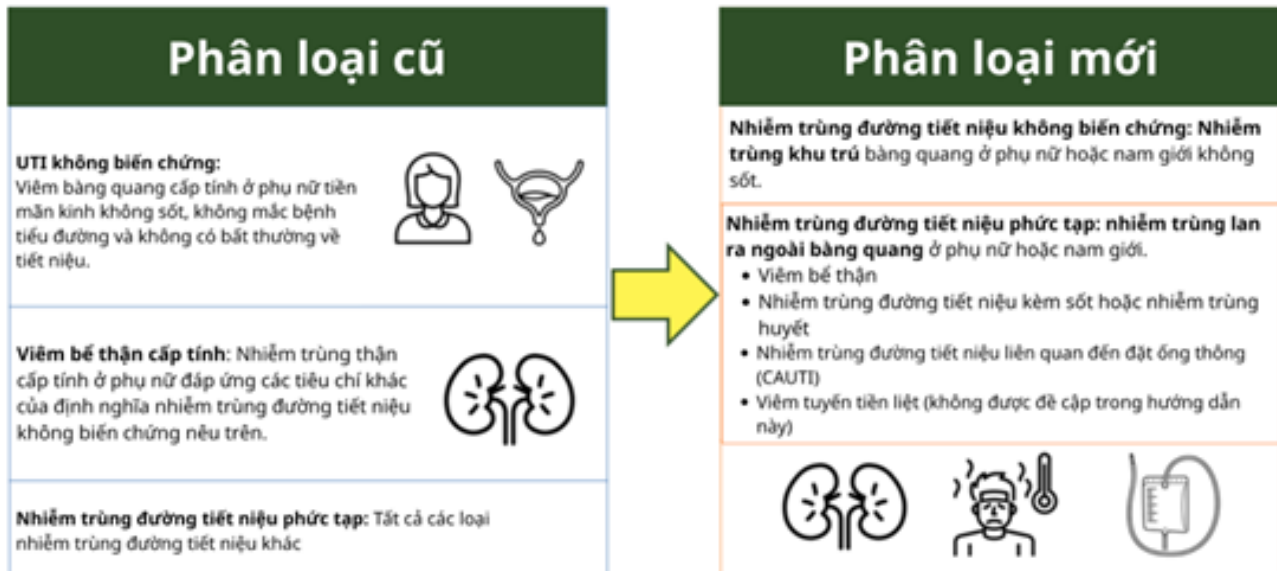
Ngày 17/7/2025, IDSA (Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ) công bố cập nhật hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI), cung cấp khuyến nghị thực hành cho cả điều trị nội trú và ngoại trú. Hướng dẫn này mở rộng phạm vi so với các phiên bản trước bằng cách phân loại rõ ràng UTI không biến chứng và biến chứng, đưa ra quy trình lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm, thời điểm chuyển từ tiêm tĩnh mạch sang uống và thời gian điều trị.

Việc cập nhật là cần thiết do tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn Gram âm gây UTI hiện đã vượt ngưỡng an toàn, trong khi nguy cơ UTI suốt đời ở phụ nữ là 53% và ở nam là 14%, với xu hướng tăng theo tuổi.

### 1. Phân loại

Phân loại UTI mới tập trung vào các dấu hiệu lâm sàng dễ nhận biết như sốt, triệu chứng toàn thân và việc đặt ống thông tiểu thay vì dựa vào các bất thường tiết niệu khó xác định ngay, nhằm giúp bác sĩ ra quyết định điều trị nhanh và phù hợp hơn (Hình 1).

## Phân loại mới của uUTI và cUTI



Hình 1. So sánh phân loại nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng và có biến chứng trước đây và phân loại cập nhật

## 2. Hướng dẫn lâm sàng lựa chọn kháng sinh

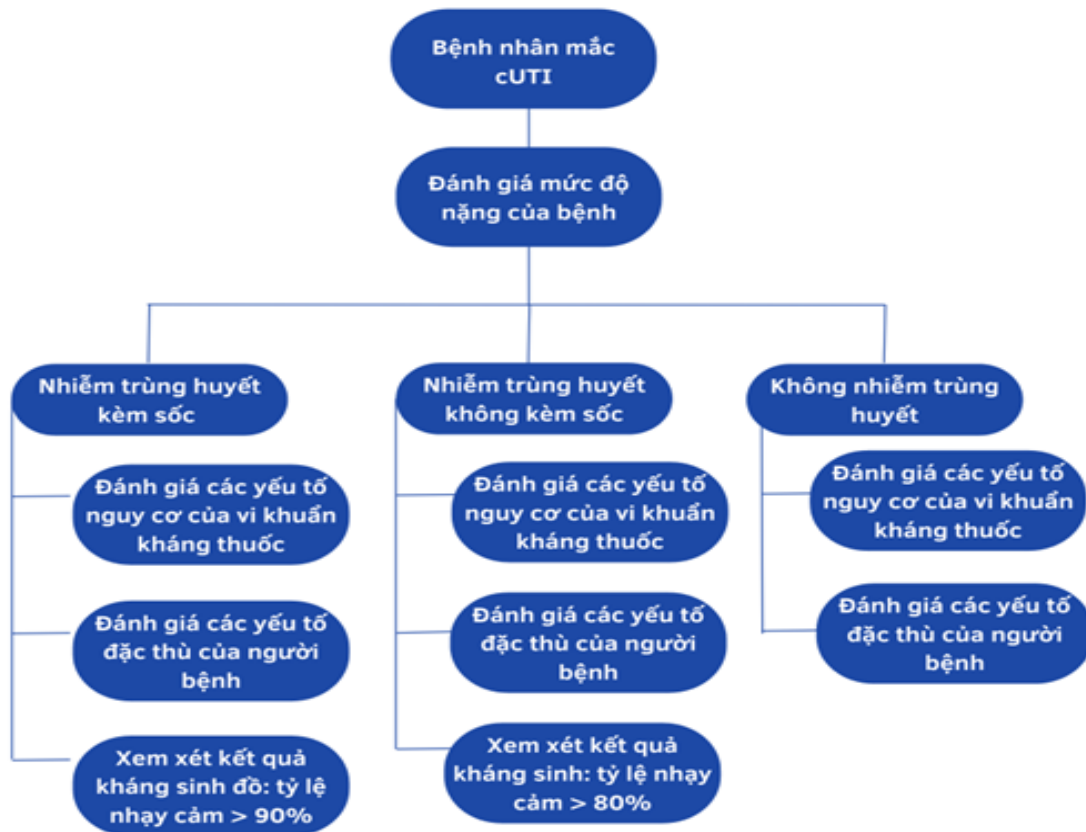
### 2.1. Lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm ban đầu cho cUTI

Lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm ban đầu cho cUTI được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kháng sinh kinh nghiệm ban đầu cho cUTI

| Tình trạng người bệnh                           | Lựa chọn đầu tay   | Lựa chọn thay thế  |
|---|--|--|
| <b>Nhiễm trùng huyết có hoặc không có sốc</b>   | Cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư, carbapenem, piperacillin-tazobactam hoặc fluoroquinolon | Thuốc ức chế beta lactam-beta lactamase mới, cefiderocol, plazomicin hoặc các aminoglycosid cũ hơn                   |
| <b>Không nhiễm trùng huyết, đường tĩnh mạch</b> | Cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc thứ tư, carbapenem, piperacillin-tazobactam hoặc fluoroquinolon | Carbapenem, kháng sinh mới (nhóm ức chế beta-lactamase mới, cefiderocol, plazomicin), hoặc nhóm aminoglycosid cũ hơn |
| <b>Không nhiễm trùng huyết, đường uống</b>      | Fluoroquinolon hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol   | Amoxicillin-clavulanat hoặc cephalosporin đường uống   |

## 2.2. Quy trình 4 bước lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm cho người bệnh cUTI



**Hình 2. Phương pháp tiếp cận bốn bước để lựa chọn liệu pháp kháng khuẩn theo kinh nghiệm cho cUTI**

Cách tiếp cận này ưu tiên đánh giá mức độ nặng của bệnh trước tiên, sau đó xem xét các yếu tố nguy cơ kháng thuốc của người bệnh (tiền sử vi khuẩn kháng thuốc, sử dụng kháng sinh trước đó, dị ứng thuốc...).

Đối với người bệnh nhiễm trùng huyết liên quan đến cUTI, có thể tham khảo kháng sinh đồ tại cơ sở để hạn chế lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm không phù hợp, nếu dữ liệu còn mới và liên quan đến người bệnh. Tuy nhiên, việc sử dụng antibiogram cho từng cá thể vẫn còn nhiều hạn chế về bằng chứng cải thiện kết cục điều trị.

Khi không có dữ liệu cấy trước đó, *Escherichia coli* được xem là tác nhân mặc định để tham chiếu.

### **Bước 1: Mức độ nghiêm trọng của bệnh**

Mục tiêu: Ưu tiên lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu.

- Đặc biệt lưu ý xem người bệnh có nhiễm trùng huyết không.
- Nếu có dấu hiệu nhiễm trùng huyết (dựa theo SOFA/qSOFA/SIRS), cần dùng kháng sinh phổ rộng ngay lập tức.
- Nhiễm trùng huyết làm tăng nguy cơ tử vong, cần điều trị sớm và thích hợp.

### **Bước 2: Các yếu tố rủi ro đặc thù của người bệnh đối với tác nhân gây bệnh đường tiết niệu kháng thuốc**

Mục tiêu: Tối ưu hóa phạm vi điều trị

- Tránh dùng kháng sinh mà người bệnh đã từng phân lập vi khuẩn kháng trong các mẫu nước tiểu trước đó.
- Không dùng lại fluoroquinolon nếu người bệnh đã dùng nhóm này trong vòng 12 tháng qua
- Cần tham khảo tiền sử kháng sinh và kết quả cấy nước tiểu trong vòng 3-6 tháng gần nhất nếu có.

### **Bước 3: Các vấn đề cụ thể liên quan đến người bệnh**

Mục tiêu: Giảm nguy cơ tác dụng phụ và biến cố bất lợi. Chọn thuốc an toàn nhất và phù hợp với từng người bệnh.

Xem xét:

- Tiền sử dị ứng thuốc
- Tương tác thuốc - thuốc đang sử dụng
- Bệnh nền ảnh hưởng chuyển hoá thuốc (suy gan, suy thận...)

### **Bước 4: Sử dụng kháng sinh đồ để lựa thuốc phù hợp nhất**

Mục tiêu: Sử dụng kháng sinh đồ để điều chỉnh thêm lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm

Chỉ áp dụng ở người bệnh nhiễm trùng huyết do cUTI (bao gồm viêm bể thận):

- Dựa vào kháng sinh đồ tại chỗ, gần đây, liên quan đến người bệnh
- Nếu người bệnh bị sốc nhiễm trùng: nên chọn kháng sinh mà ít nhất 90% vi khuẩn nhạy

cảm (tức là hiệu quả với đa số vi khuẩn gây bệnh)

- Nếu người bệnh bị nhiễm trùng huyết nhưng không sốc: nên chọn thuốc có tỷ lệ nhạy cảm  $\geq 80\%$ .

Không áp dụng thường quy kháng sinh đồ cho người bệnh không bị nhiễm trùng huyết (bao gồm viêm bể thận cấp tính) do nguy cơ làm tăng kháng thuốc.

### **Bảng 2. Liều dùng kháng sinh tiêm truyền tĩnh mạch (IV) điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng**

| Thuốc                                 | Liều lượng sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng cho người bệnh chức năng thận bình thường |
|---------------------------------------|--|
| <b>Cefepim</b>                        | 1 - 2 g mỗi 8 đến 12 giờ   |
| <b>Cefepim-enmetazobactam</b>         | 2 g/0.5 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Cefiderocol</b>                    | 2 g mỗi ( truyền trong 3 giờ) mỗi 8 giờ  |
| <b>Cefotaxim</b>                      | 1 - 2 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Ceftazidim</b>                     | 1 - 2 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Ceftazidim-avibactam</b>           | 2,5 g (truyền trong 2 giờ) mỗi 8 giờ   |
| <b>Ceftazidim-tazobactam</b>          | 1,5 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Ceftriaxon</b>                     | 1 - 2 g mỗi ngày   |
| <b>Ertapenem</b>                      | 1 g mỗi ngày   |
| <b>Fosfomycin</b>                     | 6 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Imipenem-cilastatin</b>            | 500 mg mỗi 6 giờ<br>1 g mỗi 8 giờ  |
| <b>Imipenem-cilastatin-relebactam</b> | 500 mg/125mg mỗi 6 giờ   |
| <b>Meropenem</b>                      | 1 g mỗi 8 giờ  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Meropenem-vaborbactam</b>   | 2 g/2 g (truyền trong 3 giờ) mỗi 8 giờ |
| <b>Piperacillin-tazobactam</b> | 4.5 g mỗi 8 giờ                        |
| <b>Plazomicin</b>              | 10 - 15 mg/kg mỗi ngày                 |

*Bảng 2 bao gồm liều dùng đường tĩnh mạch cho cUTI dựa trên việc xem xét các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở người bệnh mắc UTI phức tạp.*

### 2.3. Lựa chọn kháng sinh đích trên người bệnh cUTI

Đối với người bệnh đã được xác nhận mắc nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp, nên chuyển sang sử dụng kháng sinh đích (tức là thuốc có phổ hẹp, hiệu quả với vi khuẩn gây bệnh cụ thể) dựa trên kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ ngay khi có kết quả. Không nên tiếp tục sử dụng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm suốt cả đợt điều trị.

Khuyến cáo này nhằm giảm sử dụng kháng sinh phổ rộng không cần thiết, giúp tối ưu hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ tái phát hoặc kháng thuốc. Tuy nhiên, trong một số trường hợp điều trị ngoại trú, việc điều chỉnh kháng sinh theo kết quả có thể gặp khó khăn hơn do hạn chế theo dõi sát.

### 2.4. Thời điểm chuyển từ đường tĩnh mạch sang đường uống

Các nghiên cứu gần đây cho thấy việc chuyển sớm từ kháng sinh tiêm sang đường uống ở người bệnh cUTI đang cải thiện lâm sàng có thể không làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị, đồng thời giảm nguy cơ biến chứng do truyền tĩnh mạch, tiết kiệm chi phí, rút ngắn thời gian nằm viện và nâng cao sự thuận tiện cho người bệnh.



**Hình 3. Đánh giá từng bước quá trình chuyển từ đường tĩnh mạch sang đường uống và thời gian điều trị kháng sinh**

Người bệnh cUTI (bao gồm viêm bể thận cấp):

- Đã điều trị ban đầu bằng kháng sinh tiêm truyền đang cải thiện lâm sàng.
- Có thể dùng được thuốc uống và có kháng sinh đường uống hiệu quả sẵn có.

⇒ Nên chuyển sang thuốc uống thay vì tiếp tục kháng sinh tiêm truyền trong suốt thời gian điều trị. (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn thấp)

Người bệnh cUTI (bao gồm viêm bể thận cấp) và nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm:

- Đáp ứng với điều trị ban đầu bằng thuốc tiêm.
- Ổn định lâm sàng, không còn sốt, huyết động ổn định.
- Đã kiểm soát được nguồn nhiễm (như giải quyết tắc nghẽn đường tiểu).

⇒ Nên chuyển sang kháng sinh đường uống hiệu quả, nếu đáp ứng đủ điều kiện. (Khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn rất thấp)

Lưu ý việc chuyển sang thuốc uống nên được cá nhân hóa, đặc biệt với:

- Người bệnh có ống thông tiểu lưu
- Nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng
- Suy giảm miễn dịch, suy thận nặng
- Bất thường cấu trúc hoặc chức năng đường tiết niệu
- Kháng sinh đường uống hiệu quả phải đạt nồng độ điều trị phù hợp trong máu, mô và nước tiểu, và có tác dụng với vi khuẩn gây bệnh

**Bảng 3. Liều dùng kháng sinh đường uống cho bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp**

| Thuốc                         | Hấp thụ qua đường uống (%) | Bài tiết qua nước tiểu (%)                     | Liều dùng cho người bệnh có chức năng thận bình thường                                   |
|-------------------------------|----------------------------|--|--|
| <b>Amoxicillin-clavulanat</b> | 80 (amoxicillin)           | 50 - 70 (amoxicillin)<br>25 - 40% (clavulanat) | 875 mg - 125 mg<br>mỗi 8 - 12 giờ  |
| <b>Cefixim</b>                | 50                         | 50   | 400 mg một lần mỗi ngày  |
| <b>Cefpodoxim</b>             | 50                         | 80   | 200 mg đến 400 mg<br>mỗi 12 giờ  |
| <b>Ceftibuten</b>             | 75 - 90                    | 73   | 9 mg/kg mỗi ngày<br>(trẻ em)<br>400 mg mỗi ngày<br>hoặc 200 mg mỗi 12<br>giờ (người lớn) |
| <b>Cefuroxim</b>              | 52                         | 90   | 500 mg mỗi 12 giờ  |
| <b>Cephalexin</b>             | 90                         | 90   | 500 mg đến 1000<br>mg mỗi 6 giờ  |

|   |  |          |                              |
|---|--|----------|------------------------------|
| <b>Ciprofloxacin</b>  | 70   | 40 - 50  | 500 mg đến 750 mg mỗi 12 giờ |
| <b>Levofloxacin</b>   | 99   | 64 - 100 | 500 mg đến 750 mg mỗi ngày   |
| <b>Các beta-lactam đường uống khác (ví dụ: Amoxicillin, Cefadroxil, Cefaclor, Cefdinir)</b> | Dữ liệu về kết quả lâm sàng so sánh với các thuốc thay thế đường uống có khả năng sinh học cao còn hạn chế hơn và/hoặc không đáng tin cậy; hãy cân nhắc sử dụng khi tham khảo ý kiến dược sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nếu không có thuốc thay thế |          |                              |
| <b>Trimethoprim-Suldamethoxazol</b>   | 70 - 90  | 84       | 800 mg - 160 mg mỗi 12 giờ   |

### 2.5. Thời gian sử dụng kháng sinh

Thời gian điều trị được tính từ ngày đầu tiên sử dụng kháng sinh có hiệu quả, tức là thuốc nhạy cảm với vi khuẩn gây bệnh và đạt được nồng độ điều trị trong máu, mô và nước tiểu.

Thời gian điều trị được khuyến nghị:

- Fluoroquinolon: điều trị 5 - 7 ngày
- Kháng sinh không phải fluoroquinolon: điều trị 7 ngày
- Trường hợp nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm: cũng ưu tiên liệu trình ngắn 7 ngày thay vì 14 ngày

Các ngoại lệ cần xem xét điều trị lâu hơn (10 - 14 ngày) là người bệnh không cải thiện lâm sàng nhanh (cần đánh giá lại ổ nhiễm và kiểm soát nguồn bệnh) hoặc người bệnh có:

- Ống thông tiểu lưu
- Nhiễm trùng huyết nặng

- Suy giảm miễn dịch
- Áp xe, tắc nghẽn đường tiểu, bất thường tiết niệu
- Viêm tuyến tiền liệt cấp nghi ngờ (ở nam giới, có sốt)

### 3. Kết luận

Hướng dẫn IDSA 2025 về nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) cung cấp các khuyến nghị thực hành cập nhật, nhấn mạnh lựa chọn kháng sinh ban đầu hợp lý, điều chỉnh điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng và kết quả vi sinh, cũng như tối ưu thời gian điều trị. Việc chuyển sớm từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống khi người bệnh cải thiện và ưu tiên liệu trình ngắn góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ kháng thuốc và hỗ trợ triển khai hiệu quả các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh trong thực hành lâm sàng.

# HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VI RÚT NIPAH

(Ban hành kèm theo Quyết định số 493/QĐ-BYT ngày 13/02/2026)

## 1. Đại cương

Bệnh do vi rút Nipah (NiV) là bệnh truyền nhiễm cấp tính lây truyền từ động vật sang người (zoonosis), có thể lây từ người sang người. Vi rút được phát hiện lần đầu năm 1998 tại Malaysia, kể từ đó các đợt bùng phát lẻ tẻ nhưng thường xuyên được ghi nhận tại Bangladesh, Ấn Độ, Singapore và Philippines. Biểu hiện nặng của bệnh thường là viêm não và viêm phổi nặng, với tỷ lệ tử vong từ 40% đến 75% hoặc để lại di chứng nặng nề.

Bệnh do vi rút Nipah được xếp vào bệnh truyền nhiễm nhóm A, có tiềm năng gây đại dịch và nằm trong danh sách ưu tiên của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

## 2. Tác nhân gây bệnh

Vi rút Nipah là một loại vi rút RNA sợi đơn, họ *Paramyxoviridae*, phân họ *Orthoparamyxovirinae*, chi *Henipavirus*.

Vật chủ tự nhiên: Dơi ăn quả (chi *Pteropus*), dơi mang vi rút nhưng không biểu hiện triệu chứng bệnh. Vật chủ trung gian: Lợn (chủ yếu trong đợt dịch tại Malaysia), đôi khi là ngựa hoặc các gia súc khác (dê, cừu và chó).

Vi rút có hai dòng gây bệnh chính:

- NiV-Malaysia (NiV-M): Liên quan đến lây từ động vật sang người. Khả năng lây truyền từ người sang người của dòng này rất thấp.

- NiV-Bangladesh (NiV-B) & NiV-India (NiV-I): Có độc lực cao hơn, khả năng lây truyền từ người sang người khi tiếp xúc với dịch tiết của người bệnh cao hơn so với chủng Malaysia.

Đường lây truyền: Tiếp xúc trực tiếp với động vật nhiễm bệnh hoặc chất tiết của chúng (nước tiểu, nước bọt, ...). Tiêu thụ thực phẩm (như nhựa cây chà là, trái cây, ...) bị nhiễm chất bài tiết của dơi. Lây từ người sang người (hệ số lây nhiễm từ người sang người thấp: từ 0,2 đến 0,4) qua dịch tiết hô hấp, nước tiểu hoặc chất nôn, vi rút lan truyền qua các giọt bắn (droplets) khi người bệnh ho hoặc hắt hơi. Những người bệnh có triệu chứng hô hấp (ho, khó thở) có nguy cơ lây truyền cao hơn những người chỉ có triệu chứng viêm não.

## 3. Lâm sàng và cận lâm sàng

### 3.1. Biểu hiện lâm sàng

- Thời gian ủ bệnh: dao động từ 3-14 ngày, có thể đến 45 ngày (hiếm gặp).

- Khởi phát đột ngột với các triệu chứng: sốt cao, đau đầu nhiều, đau mỏi cơ bắp, đau họng, nôn và tiêu chảy.

- Toàn phát với các biểu hiện:

+ Biểu hiện thần kinh: chóng mặt, lơ mơ, lú lẫn, mất định hướng không gian và thời gian. Giảm ý thức ở các mức độ khác nhau, có thể tiến triển nhanh chóng từ lơ mơ sang hôn mê sâu trong vòng 24 đến 48 giờ. Các triệu chứng khác

có thể gặp như co giật, yếu chi, liệt mềm, liệt vận nhãn...

+ Biểu hiện hô hấp: ho, khó thở, và suy hô hấp tiến triển nhanh.

+ Suy đa tạng: Trong các giai đoạn nặng, người bệnh có thể bị suy thận, suy tim, xuất huyết tiêu hóa và nhiễm trùng huyết.

+ Nguy cơ tử vong ở giai đoạn này cao, từ 40–75%.

+ Biến chứng viêm não muện hoặc tái phát: Một số người sống sót có thể bị viêm não tái phát sau nhiều tháng hoặc thậm chí nhiều năm sau khi hồi phục.

- Thời kỳ lui bệnh: hầu hết những người sống sót có thể hồi phục hoàn toàn, tuy nhiên có thể gặp các di chứng thần kinh lâu dài: Khoảng 20% người sống sót để lại các di chứng như mệt mỏi dai dẳng, thay đổi tính cách, trầm cảm và dấu hiệu thần kinh khu trú.

## 3.2. Cận lâm sàng

### 3.2.1. Xét nghiệm chẩn đoán

Tuân thủ quy định lấy mẫu, bảo quản, đóng gói và vận chuyển mẫu theo hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do Bộ Y tế ban hành.

Xét nghiệm phát hiện RNA của vi rút bằng phương pháp Real-time RT- PCR hoặc giải trình tự gen. Mẫu bệnh phẩm: dịch tiết đường hô hấp, nước tiểu, máu và dịch não tủy.

- Xét nghiệm huyết thanh học (ELISA): Để phát hiện kháng thể trong máu hoặc dịch não tủy, hữu ích cho cả chẩn đoán giai đoạn cấp và giai đoạn hồi phục. Kháng thể IgM thường xuất hiện trong vòng 5 ngày đầu sau khi khởi phát triệu

chứng. Kháng thể IgG thường xuất hiện muộn hơn (2–4 tuần sau khi khởi phát) và tồn tại lâu.

- Phân lập vi rút: Chỉ được thực hiện trong các phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp độ 4 (BSL-4).

### 3.2.2. Các xét nghiệm khác

- Công thức máu: Thường gặp giảm bạch cầu máu, tăng tỷ lệ bạch cầu lympho và giảm tiểu cầu.

- Sinh hóa máu: phát hiện rối loạn, tổn thương các tạng như: tăng men gan, suy thận, rối loạn điện giải (đặc biệt là hạ natri máu) và rối loạn đường huyết.

- Xét nghiệm dịch não tủy: tăng nhẹ bạch cầu, protein tăng nhẹ hoặc bình thường và glucose bình thường. Xét nghiệm này giúp loại trừ các nguyên nhân viêm màng não do vi khuẩn.

- Chụp X-quang ngực: Phát hiện các dấu hiệu viêm phổi kẽ, thâm nhiễm lan tỏa hoặc đông đặc phổi, đặc biệt quan trọng ở những người bệnh có hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS). Nên sử dụng máy X-quang di động ngay tại khu cách ly.

- Chụp cộng hưởng từ (MRI) não khi có biểu hiện tổn thương thần kinh: Hình ảnh tăng tín hiệu trên T2 và FLAIR, tổn thương chủ yếu chất trắng dưới vỏ.

- Các xét nghiệm khác tùy theo triệu chứng và bệnh lý nền của người bệnh để chẩn đoán và theo dõi điều trị.

## 3.3. Chẩn đoán

### 3.3.1. Ca bệnh nghi ngờ:

Người có yếu tố dịch tễ trở về từ vùng dịch lưu hành, hoặc có tiếp xúc với dịch tiết của ca bệnh xác định trong vòng 14 ngày và:

- Có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ, bao gồm: Sốt kèm biểu hiện rối loạn thần kinh/ Sốt kèm đau đầu/ Sốt kèm các triệu chứng hô hấp (ho, khó thở). HOẶC

- Xét nghiệm huyết thanh học dương tính.

### 3.3.2. Ca bệnh xác định:

Người có bằng chứng xét nghiệm xác nhận nhiễm vi rút NiV qua phát hiện RNA của vi rút.

### 3.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với các bệnh gây viêm não và nhiễm trùng thần kinh khác như: viêm não Nhật Bản hoặc viêm não do vi rút Herpes, viêm màng não do vi khuẩn.

Các bệnh lý gây viêm phổi nặng khác.

## 4. Quản lý và điều trị

### 4.1. Nguyên tắc chung

- Cách ly và kiểm soát nhiễm khuẩn.
- Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu nên điều trị hỗ trợ tích cực và điều trị triệu chứng là chính.

### 4.2. Điều trị cụ thể

#### 4.2.1. Cách ly và kiểm soát nhiễm khuẩn

Đây là bước đầu tiên và quan trọng nhất để ngăn chặn bệnh lây lan:

- Nhập viện và cách ly ngay lập tức: Tất cả các ca bệnh nghi ngờ hoặc xác định phải được nhập viện và điều trị tại các phòng cách ly riêng biệt hoặc khu vực chuyên biệt. Không cho phép người nhà hoặc người không có nhiệm vụ vào thăm người bệnh trong khu vực cách ly.

- Phòng ngừa chuẩn: Áp dụng các biện pháp phòng ngừa lây truyền qua đường tiếp xúc và giọt bắn theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

### 4.2.2. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ:

- Sốt: Sử dụng Paracetamol để hạ sốt. Chống chỉ định với NSAID do nguy cơ gây biến chứng chảy máu hoặc hội chứng Reye.

- Điều trị hỗ trợ các cơ quan bị tổn thương:

- + Điều trị hỗ trợ hô hấp: Tùy theo tình trạng người bệnh áp dụng các biện pháp hỗ trợ, hồi sức phù hợp.

- + Điều trị hỗ trợ thần kinh: chống co giật bằng cách sử dụng các thuốc chống co giật như diazepam, phenobarbitone, phenytoin hoặc levetiracetam theo liều lượng khuyến cáo. Kiểm soát tăng áp lực nội sọ bằng nâng cao đầu giường 30 độ, sử dụng mannitol đường tĩnh mạch. Đặt nội khí quản bảo vệ đường thở và thở máy cho người bệnh hôn mê sâu.

- + Chỉ sử dụng kháng sinh nếu có bằng chứng nhiễm khuẩn thứ phát.

- + Cân bằng dịch và điện giải: Cần duy trì cân bằng dịch và điện giải thông qua đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

- + Điều trị các triệu chứng và tình trạng rối loạn chức năng khác theo từng trường hợp bệnh cụ thể.

- Các thuốc kháng vi rút: đang nghiên cứu, chưa có khuyến cáo chuẩn.

## 5. Phòng bệnh

Hiện chưa có vắc-xin phòng bệnh.

Thực hiện các biện pháp phòng bệnh chủ yếu dựa vào ngăn chặn đường lây truyền theo quy định của Bộ Y tế.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. WHO & IEDCR Bangladesh. *National Guideline for Management, Prevention and Control of Nipah Virus Infection (2011, cập nhật 2016)*.
2. Madhukalya R, et al. *Nipah virus: pathogenesis, genome, diagnosis, and treatment. Applied Microbiology and Biotechnology, 2025*.
3. *National Guideline for Clinical Management, Protocol for Nipah Virus Infection Disease* – Ministry of Health and Family Welfare India (2011, cập nhật 2016).
4. Tổ chức Y tế thế giới, Thông tin về vi rút Nipah (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nipah-virus>; <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2025-DON577>);
5. Quyết định 3644/QĐ-BYT ban hành ngày 25/11/2025 bổ sung một số bệnh vào danh mục bệnh truyền nhiễm nhóm A và B theo Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm.

# CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ADA 2026 TRONG QUẢN LÝ ĐƯỜNG HUYẾT Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

(<https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang/cap-nhat-huong-dan-ada-2026-trong-quan-ly-duong-huyet-o-nguoi-benh-dai-thao-duong-typ-2.htm>)

Biên soạn: **ThS.DS. Tống Thanh Huyền, DS. Nguyễn Quỳnh**

Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) vừa chính thức công bố "Tiêu chuẩn Chăm sóc Y tế trong Đái tháo đường năm 2026". Đây là bộ hướng dẫn quan trọng, định hình lại chiến lược điều trị cho người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Hướng dẫn năm 2026 cập nhật theo hướng cá thể hóa mạnh hơn, ưu tiên thuốc có lợi ích đa cơ quan (tim, thận, gan, cân nặng), đặc biệt mở rộng vai trò của GLP-1 RA và thuốc phối hợp GIP/GLP-1 trong HFpEF, CKD và MASH/MASLD.

## 1. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT TRONG QUẢN LÝ NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Khuyến nghị sử dụng các thuốc có hiệu quả đủ để đạt được và duy trì các mục tiêu điều trị đã đặt ra, có cân nhắc đến các tác động lên tim mạch, thận, cân nặng và các bệnh lý đi kèm liên quan khác; nguy cơ hạ đường huyết; chi phí và khả năng tiếp cận; nguy cơ tác dụng không mong muốn, khả năng dung nạp; và sở thích cá nhân (Mức E).

*Bảng 1. Một số đặc điểm của các nhóm thuốc điều trị hạ đường huyết trên người bệnh ĐTĐ type 2*

| Nhóm thuốc                 | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng | Tác động lên tim mạch (CV) |                 | Tác động lên thận |  | Tác động lên MASH | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ   |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|--|-------------------|--|
|                            |                         |                        |                   | Tác động lên MACE          | Tác động lên HF | Tiến triển CKD    | Lưu ý về liều dùng                           |                   |  |
| <b>Metformin</b><br>(uống) | Cao                     | Không                  | Trung tính        | Có lợi ích tiềm năng       | Trung tính      | Trung tính        | CCĐ nếu eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | Trung tính        | - Tác dụng phụ đường tiêu hóa (GI): Giảm thiểu bằng cách chỉnh liều chậm, dùng dạng giải phóng |

| Nhóm thuốc                 | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng | Tác động lên tim mạch (CV)            |   | Tác động lên thận                     |  | Tác động lên MA SH | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ   |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--|--------------------|--|
|                            |                         |                        |                   | Tác động lên MACE                     | Tác động lên HF   | Tiến triển CKD                        | Lưu ý về liều dùng   |                    |  |
|                            |                         |                        |                   |                                       |   |                                       |  |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>kéo dài và uống cùng thức ăn.</li> <li>- Nguy cơ thiếu vitamin B12: Theo dõi và bổ sung nếu cần.</li> </ul>   |
| <b>Ức chế SGLT2 (uống)</b> | Trung bình đến cao      | Không                  | Giảm (trung bình) | Có lợi: canagli flozin, empagliflozin | Có lợi: canagli flozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin | Có lợi: canagli flozin, empagliflozin | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xem nhãn để biết liều theo chức năng thận</li> <li>- Hiệu quả hạ đường huyết tối thiểu khi eGFR &lt; 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; tuy nhiên vẫn tiếp tục hoặc bắt đầu dùng để hưởng lợi ích tim mạch và thận nếu eGFR &gt; 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Có thể dùng đến khi chạy thận hoặc ghép thận</li> </ul> | Chưa rõ            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nguy cơ toan ceton do đái tháo đường: Hiếm gặp; cần ngừng thuốc và điều trị ngay nếu nghi ngờ.</li> <li>- Nhiễm nấm sinh dục: Giữ vệ sinh và tránh dùng cho người nguy cơ cao.</li> <li>- Nhiễm trùng tiểu nặng: Đánh giá và điều trị ngay.</li> <li>- Viêm cân mạc hoại tử vùng tầng sinh môn: Hiếm nhưng cần điều trị kịp thời.</li> <li>- Giảm thể tích tuần hoàn: Chú ý huyết áp, đặc biệt khi đang ốm hoặc nhịn ăn.</li> </ul> |



| Nhóm thuốc  | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng             | Tác động lên tim mạch (CV)   |                                    | Tác động lên thận  |  | Tác động lên MA SH         | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ   |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|--|--|----------------------------|--|
|   |                         |                        |                               | Tác động lên MACE  | Tác động lên HF                    | Tiến triển CKD   | Lưu ý về liều dùng   |                            |  |
| <p><b>Chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA)</b><br/>(tiêm dưới da, semaglutide có dạng đường uống)</p> | Cao đến rất cao         | Không                  | Giảm (trung bình đến rất cao) | <p>- Có lợi: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (cả tiêm dưới da và uống);</p> <p>- Trung tính: exenatide 1 lần/tuần, lixisenatid</p> | Có lợi: semaglutide (tiêm dưới da) | <p>- Có lợi dựa trên kết quả albumin niệu: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (tiêm dưới da);</p> <p>- Có lợi trên tiến triển CKD: semaglutide (tiêm dưới da)</p> | <p>- Xem nhãn từng thuốc.</p> <p>- Không cần chỉnh liều cho dulaglutide, liraglutide hoặc semaglutide.</p> <p>- Theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc tăng liều ở người suy thận có báo cáo tác dụng phụ tiêu hóa (GI) nghiêm trọng</p> | Có lợi: semaglutide (tiêm) | <p>- Ngừng thuốc trước phẫu thuật để giảm nguy cơ hít sặc phổi khi gây mê/an thần mạnh.</p> <p>- Viêm tụy: Hiếm gặp; không bắt đầu dùng nếu có nguy cơ cao viêm tụy; ngừng thuốc nếu nghi ngờ viêm tụy.</p> <p>- Bệnh đường mật: Đánh giá bệnh túi mật (sỏi mật/viêm túi mật); tránh dùng cho người có nguy cơ cao.</p> <p>- Liệt ruột: mức độ nguy cơ chưa rõ ràng.</p> <p>- Bệnh vồng mạc: Theo dõi chặt chẽ ở người có nguy cơ cao.</p> <p>- Bệnh thần kinh thị giác: Hiếm gặp; theo dõi trong quá trình khám mắt.</p> <p>- Hấp thu thuốc: Thuốc uống khác có thể bị chậm hấp thu</p> |
| <p><b>GIP/GLP-1 RA kép</b><br/>(tiêm dưới da)</p>   | Rất cao                 | Không                  | Giảm (rất cao)                | Đang được nghiên cứu   | Có lợi: tirzepatid                 | Lợi ích tiềm năng  | <p>- Xem nhãn từng thuốc.</p> <p>- Không cần chỉnh liều.</p> <p>- Theo dõi chức năng</p>   | Lợi ích tiềm năng          |  |

| Nhóm thuốc                    | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng | Tác động lên tim mạch (CV) |  | Tác động lên thận |   | Tác động lên MA SH | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ   |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|--|-------------------|---|--------------------|--|
|                               |                         |                        |                   | Tác động lên MACE          | Tác động lên HF                                | Tiến triển CKD    | Lưu ý về liều dùng  |                    |  |
|                               |                         |                        |                   |                            |  |                   | thận nếu có tác dụng phụ tiêu hóa nghiêm trọng khi tăng liều ở người bệnh suy thận  |                    | <p>khi đang chỉnh liều.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tác dụng phụ tiêu hóa: Tư vấn thay đổi chế độ ăn để giảm thiểu (chia nhỏ bữa ăn, ăn chậm lại, ngừng ăn khi no, ...).</li> </ul>   |
| <b>Ức chế DPP-4</b><br>(uống) | Trung bình              | Không                  | Trung tính        | Trung tính                 | Trung tính<br>(Nguy cơ tiềm tàng: saxagliptin) | Trung tính        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần chỉnh liều dựa trên chức năng thận (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin).</li> <li>- Không cần chỉnh liều cho linagliptin.</li> </ul> | Chưa rõ            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Viêm tụy: Đã có báo cáo nhưng chưa xác lập quan hệ nhân quả; ngừng nếu nghi ngờ.</li> <li>- Đau khớp: Cần nhắc ngừng nếu đau dữ dội.</li> <li>- Pemphigoid bong nước: Ngừng nếu nghi ngờ (có thể hồi phục)</li> </ul> |
| <b>Pioglitazon</b><br>(uống)  | Cao                     | Không                  | Tăng              | Lợi ích tiềm năng          | Tăng nguy cơ                                   | Trung tính        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Không cần chỉnh liều.</li> <li>- Thường không khuyến cáo cho người suy thận do nguy cơ giữ nước.</li> </ul>                                | Lợi ích tiềm năng  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suy tim: Tăng nguy cơ giữ nước; không dùng cho người bệnh suy tim.</li> <li>- Gãy xương: Tăng nguy cơ.</li> <li>- Ung thư bàng quang: Không dùng, thận trọng</li> </ul>   |

| Nhóm thuốc                              | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng | Tác động lên tim mạch (CV) |                 | Tác động lên thận |   | Tác động lên MA SH | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ  |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|---|--------------------|---|
|   |                         |                        |                   | Tác động lên MACE          | Tác động lên HF | Tiến triển CKD    | Lưu ý về liều dùng  |                    |   |
|   |                         |                        |                   |                            |                 |                   |   |                    | khi có tiền sử; nguy cơ liên quan đến liều cao/thời gian dài.   |
| <b>Sulfonyl-ureas (thế hệ 2) (uống)</b> | Cao                     | Có                     | Tăng              | Trung tính                 | Trung tính      | Trung tính        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glyburid: Thường không khuyến cáo cho người mắc CKD.</li> <li>- Glipizid và glimepirid: Bắt đầu liều thận trọng để tránh hạ đường huyết</li> </ul> | Chưa rõ            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cảnh báo đặc biệt của FDA: Tăng nguy cơ tử vong do CV dựa trên nghiên cứu của một loại sulfonyleurea cũ (tolbutamide; glimepirid được chứng minh an toàn CV.</li> <li>- Thận trọng ở người có nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt khi phối hợp với insulin</li> </ul> |
| <b>Insulin (tiêm dưới da)</b>           | Cao đến rất cao         | Có                     | Tăng              | Trung tính                 | Trung tính      | Trung tính        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần giảm liều insulin khi độ lọc cầu thận (eGFR) giảm.</li> <li>- Điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng lâm sàng thực tế.</li> </ul>                    | Chưa rõ            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phản ứng tại vị trí tiêm.</li> <li>- Nguy cơ hạ đường huyết cao hơn khi dùng insulin người (NPH hoặc các dạng pha sẵn/premixed) so với các dạng insulin analog.</li> </ul>   |

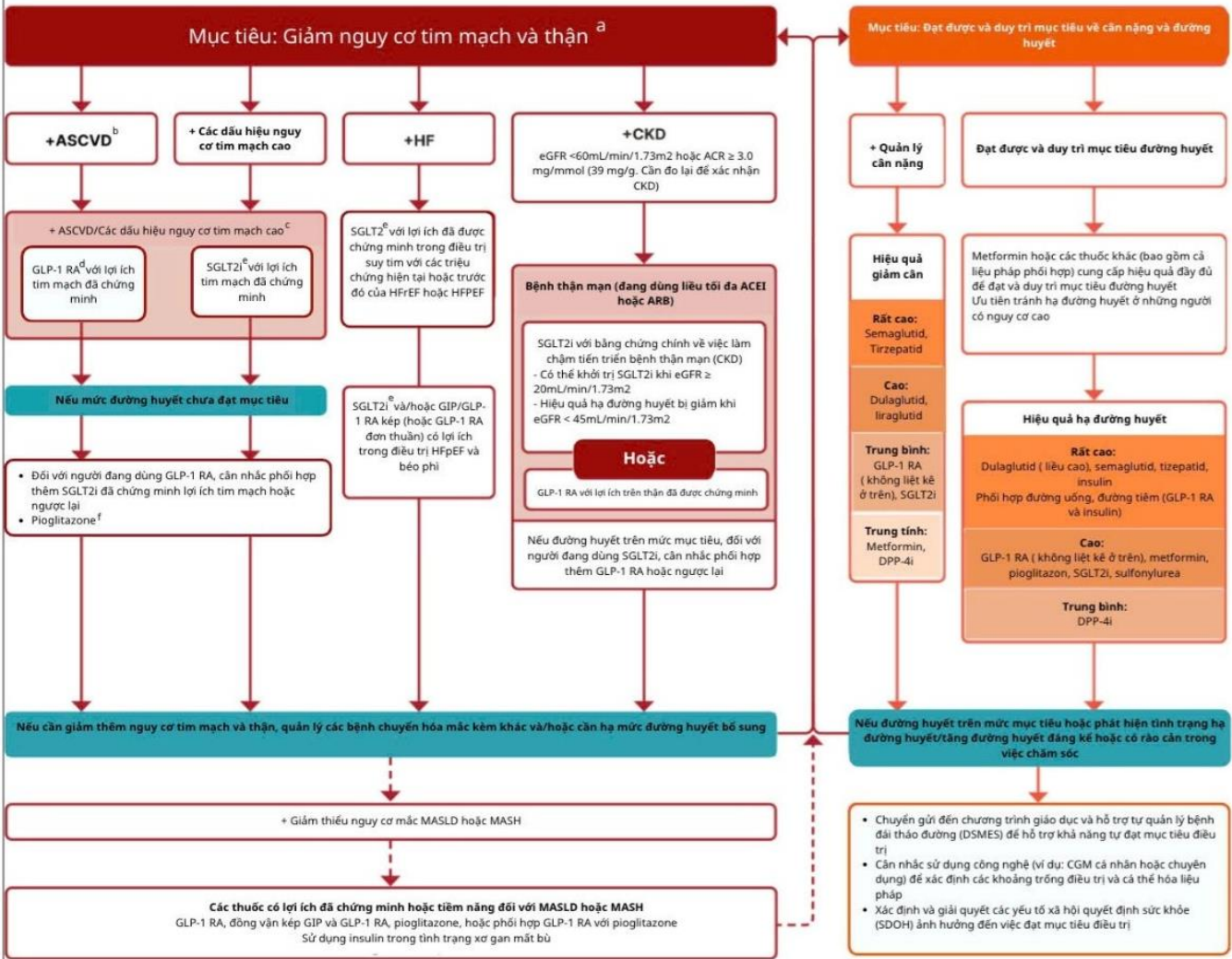
| Nhóm thuốc | Hiệu quả hạ đường huyết | Nguy cơ hạ đường huyết | Thay đổi cân nặng | Tác động lên tim mạch (CV) |                 | Tác động lên thận |                    | Tác động lên MA SH | Lưu ý lâm sàng và tác dụng phụ   |
|------------|-------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|--|
|            |                         |                        |                   | Tác động lên MACE          | Tác động lên HF | Tiến triển CKD    | Lưu ý về liều dùng |                    |  |
|            |                         |                        |                   |                            |                 |                   |                    |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nguy cơ hạ đường huyết và thời gian tác dụng của thuốc tăng lên tỉ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của tình trạng suy thận.</li> <li>- Tham khảo hướng dẫn cụ thể của từng thiết bị đối với các loại insulin tương thích với các hệ thống phân phối khác nhau (ví dụ: bơm tiêm insulin, bút tiêm thông minh, miếng dán insulin)</li> </ul> |

Từ viết tắt: CCD (Chống chỉ định), CKD (Bệnh thận mạn), CV (Tim mạch), DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4), eGFR (Độ lọc cầu thận ước tính), FDA (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ), GIP (Polypeptide kích thích insulin phụ thuộc glucose), GLP-1 RA (Thuốc đồng vận thụ thể peptide giống glucagon 1), HF (Suy tim), MACE (Biến cố tim mạch lớn), MASH (Viêm gan nhiễm mỡ liên quan đến chuyển hóa), SGLT2 (Kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2).

Hình 1 dưới đây minh họa cụ thể lựa chọn và sử dụng thuốc trong quản lý đường huyết ở người bệnh ĐTD type 2.

Hành vi lối sống lành mạnh; giáo dục và hỗ trợ tự quản lý đái tháo đường; các yếu tố xã hội quyết định sức khỏe

Để tránh trì trệ làm sáng, hãy đánh giá lại và điều chỉnh phương pháp điều trị thường xuyên (mỗi 3-6 tháng)



a Những BN HF, CKD, CVD đã xác định, hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, sử dụng thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) hoặc thuốc ức chế SGLT2 (SGLT2i) có lợi ích đã được chứng minh nên được thực hiện bất kể việc có đạt được mục tiêu đường huyết hay không.

b ASCVD (Bệnh tim mạch do xơ vữa): Được định nghĩa khác nhau giữa các thử nghiệm lâm sàng nhưng tất cả đều bao gồm những cá nhân đã xác định có bệnh tim mạch (ví dụ: nhồi máu cơ tim, đột quỵ, và thủ thuật tái thông mạch máu) và các tình trạng khác nhau như cơn thiếu máu não thoáng qua, đau thắt ngực không ổn định, đoạn chi, và bệnh động mạch vành có hoặc không có triệu chứng. Các chỉ số nguy cơ cao: Mặc dù các định nghĩa có sự khác biệt, hầu hết bao gồm độ tuổi ≥ 55 kèm theo hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ bổ sung (béo phì, tăng huyết áp, hút thuốc, rối loạn mỡ máu hoặc có albumin trong nước tiểu).

c Khuyến nghị mạnh mẽ dành cho BN CVD và khuyến nghị yếu hơn cho những người có các chỉ số nguy cơ tim mạch cao. Hơn nữa, mức giảm nguy cơ tuyệt đối cao hơn (và do đó số lượng BN cần điều trị để có lợi thấp hơn) được thấy ở những nhóm có mức độ nguy cơ nền cao hơn; điều này nên được đưa vào quy trình cung ra quyết định với bệnh nhân.

d Đối với GLP-1 RA, các thử nghiệm lâm sàng chứng minh hiệu quả trong việc giảm các biến cố tim mạch chính, tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các tiêu chí ở thận ở những BN ĐTĐ type 2 có bệnh tim mạch xác định hoặc nguy cơ cao. Một thử nghiệm về thận đã chứng minh lợi ích trong việc giảm sự suy giảm eGFR dài hạn và tử vong do tim mạch cho một loại GLP-1 RA ở những BN ĐTĐ type 2 có CKD.

e Đối với SGLT2i, các thử nghiệm về tim mạch và thận chứng minh hiệu quả trong việc giảm biến cố tim mạch chính, tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân, nhồi máu cơ tim, nhập viện do suy tim, và các biến cố trên thận ở BN ĐTĐ type 2 và có bệnh tim mạch hoặc nguy cơ cao.

f Pioglitazone liều thấp có thể được dung nạp tốt hơn và có hiệu quả tương đương với liều cao hơn.

Từ viết tắt:  
BN (Bệnh nhân), HF (Heart Failure); Suy tim, CKD (Chronic Kidney Disease); Bệnh thận mạn, CVD (Cardiovascular Disease); Bệnh tim mạch, T2D (Type 2 Diabetes); Đái tháo đường type 2, eGFR: Tốc độ lọc cầu thận ước tính.

Hình 1. Sử dụng các thuốc hạ đường huyết trong quản lý người bệnh ĐTĐ type 2

## 2. Quản lý đường huyết ở người bệnh đái tháo đường mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ tim mạch

- Các khuyến nghị mới được cập nhật, bổ sung:

+ Ở người lớn mắc đái tháo đường type 2, béo phì và suy tim có triệu chứng với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF), kế hoạch điều trị hạ đường huyết nên bao gồm thuốc đồng vận kép GIP và GLP-1 RA đã được chứng minh có lợi ích trong cải thiện triệu chứng liên quan đến suy tim và giảm các biến cố suy tim (không phụ thuộc vào AIC) (Mức A).

+ Ở người lớn mắc đái tháo đường type 2, béo phì và HFpEF có triệu chứng, kế hoạch điều trị hạ đường huyết nên bao gồm GLP-1 RA đã được chứng minh có lợi ích trong cải thiện triệu chứng suy tim (Mức A) và/hoặc giảm các biến cố suy tim (Mức B), không phụ thuộc vào AIC.

+ Lựa chọn ưu tiên trong quản lý đường huyết ở người bệnh ĐTĐ type 2 đối với nhóm người bệnh đã mắc bệnh tim mạch xơ vữa (ASCVD) hoặc có nguy cơ cao, suy tim (HF): Nên sử dụng GLP-1 RA và/hoặc thuốc ức chế SGLT2, có hoặc không sử dụng metformin, để kiểm soát đường huyết và giảm biến cố tim mạch, không phụ thuộc vào chỉ số A1C.

GLP-1 RA hoặc GIP/GLP-1 RA được khuyến cáo cho người bệnh ĐTĐ type 2 mắc suy tim tâm thu bảo tồn (HFpEF) có triệu chứng kèm béo phì. Những người có các bệnh đồng mắc này đã đạt được mục tiêu kiểm soát đường

huyết cá nhân hóa của họ với các loại thuốc đái tháo đường khác có thể được hưởng lợi từ việc chuyển sang các loại thuốc ưu tiên đã nêu ở trên để giảm nguy cơ ASCVD, suy tim và/hoặc CKD ngoài việc đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết. Điều này đặc biệt quan trọng vì thuốc ức chế SGLT2 và GLP-1 RA có liên quan đến nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn trong khi những người mắc ASCVD, HF và CKD có nguy cơ hạ đường huyết cao hơn những người không mắc các bệnh này.

Người bệnh có nguy cơ tim mạch xơ vữa thấp vẫn có thể hưởng lợi khi sử dụng GLP-1 RA để giảm các biến cố tim mạch trong tương lai. Thử nghiệm GRADE cho thấy liraglutide làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch hơn so với insulin glargin, glimepirid và sitagliptin, dù không có sự khác biệt đáng kể về biến cố tim mạch nghiêm trọng, nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch.

Người bệnh có nguy cơ tim mạch ở mức trung bình, việc ưu tiên sử dụng GLP-1 RA và thuốc ức chế SGLT2 mang lại lợi ích về tim mạch và tỷ lệ tử vong so với sulfonylurea hoặc thuốc ức chế DPP-4.

Tương tự, mặc dù việc sử dụng thuốc ức chế SGLT2 giúp giảm nguy cơ nhập viện do suy tim rõ rệt hơn ở những người có mức nguy cơ suy tim ban đầu cao, nhưng lợi ích nhất định vẫn được ghi nhận trên mọi mức độ nguy cơ suy tim.

## 3. Quản lý đường huyết ở người bệnh đái tháo đường có bệnh thận mạn

- Các khuyến nghị mới được cập nhật, bổ sung:

+ Ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 và bệnh thận mạn giai đoạn tiến triển ( $eGFR < 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ ), nên ưu tiên sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) để kiểm soát đường huyết do nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn và giúp giảm các biến cố tim mạch (Mức B).

+ Ở những người đang chạy thận, có thể bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị bằng thuốc dựa trên GLP-1 (không phụ thuộc vào thải trừ qua thận) một cách an toàn nhằm giảm nguy cơ tim mạch và tử vong (Mức C).

+ Lựa chọn ưu tiên trong quản lý đường huyết ở người bệnh ĐTĐ type 2 có bệnh thận mạn (CKD) là GLP-1 RA và thuốc ức chế SGLT2: Ưu tiên dùng thuốc ức chế SGLT2 hoặc GLP-1 RA ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 có bệnh thận mạn (CKD) (với  $eGFR 20 - 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  và/hoặc có albumin niệu) do đã được chứng minh có lợi ích ở nhóm người bệnh này để kiểm soát đường huyết và làm chậm tiến triển của CKD cũng như giảm các biến cố tim mạch (không phụ thuộc A1C). Lợi ích kiểm soát đường huyết của thuốc ức chế SGLT2 giảm khi  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (Mức A)

+ Các thử nghiệm chuyên biệt về kết cục thận trên người bệnh CKD và ĐTĐ type 2 đã cho thấy các thuốc ức chế SGLT2 bao gồm empagliflozin, canagliflozin, và dapagliflozin có hiệu quả trong việc làm chậm tiến triển của

CKD cũng như cải thiện các kết cục tim mạch (CV) trên nhóm đối tượng này.

+ Một thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy GLP-1 RA semaglutide có hiệu quả tích cực đối với các bệnh tim mạch (CVD), tỉ lệ tử vong và các kết cục thận ở người mắc CKD. Điều này dẫn đến khuyến cáo rằng semaglutide có thể được sử dụng như một thuốc đầu tay (first-line) khác cho người bệnh CKD. Các GLP-1 RA khác (liraglutide, dulaglutide, tirzepatide) cũng có thể có lợi cho CKD, nhưng chưa có các thử nghiệm chuyên biệt về kết cục thận được công bố.

- Một số thuốc cần lưu ý khi sử dụng:

+ Hai thuốc GLP-1 RA lixisenatid và exenatid: Nên tránh sử dụng ở những người có  $eGFR \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (do thuốc đào thải qua thận).

+ Metformin: Không nên bắt đầu điều trị ở những người có  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (do không mang lại lợi ích trực tiếp cho thận.). Đối với những người đã được điều trị bằng metformin, liều metformin nên được giảm khi  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  và nên ngừng khi  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

#### 4. Quản lý chuyển hóa trên người bệnh đái tháo đường

- Các khuyến nghị mới được cập nhật, bổ sung:

+ Ở người lớn mắc đái tháo đường type 2, bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD) và thừa cân hoặc béo phì, cân nhắc sử dụng GLP-1 RA do đã được chứng minh có lợi

ích trong viêm gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa MASH (Mức A) hoặc GIP/GLP-1 RA có tiềm năng mang lại lợi ích trong MASH (Mức B) để kiểm soát đường huyết và như một liệu pháp hỗ trợ cho các biện pháp giảm cân.

+ Ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 và đã được chẩn đoán xác định MASH qua sinh thiết hoặc những người có nguy cơ xơ gan cao (dựa trên các xét nghiệm không xâm lấn), GLP-1 RA được ưu tiên lựa chọn để kiểm soát đường huyết nhờ những tác động có lợi đối với MASH (Mức A). Ngoài ra, Pioglitazon hoặc GIP/GLP-1 RA có thể được cân nhắc để kiểm soát đường huyết do những hiệu quả tiềm năng trên MASH (Mức B).

#### 4.1 Béo phì

Béo phì là một bệnh lý mạn tính, thường có tính chất tái phát và đi kèm với nhiều biến chứng chuyển hóa, thể chất và tâm lý xã hội, trong đó bao gồm nguy cơ đáng kể trong việc khởi phát và tiến triển ĐTĐ type 2.

Béo phì xuất hiện ở hơn 90% người bệnh ĐTĐ type 2, do vậy kiểm soát cân nặng là mục tiêu điều trị chính, cùng với quản lý đường huyết.

ADA 2026 nhấn mạnh vào quản lý mục tiêu đường huyết phải đi kèm với mục tiêu cân nặng. Việc lựa chọn thuốc điều trị hạ đường huyết cần xem xét tác dụng của chúng đối với cân nặng để tối ưu hóa kết quả chuyển hóa, nên ưu tiên các thuốc có xu hướng giảm cân hoặc ít gây tăng cân.

- Lựa chọn ưu tiên với hiệu quả kiểm soát đường huyết và hỗ trợ giảm cân: GLP-1 RA hoặc GIP/GLP-1 RA (đặc biệt là tirzepatid và semaglutide đạt hiệu quả cao nhất ở cả hai phương diện hạ đường huyết và giảm cân, theo sau là dulaglutide, liraglutide và exenatid giải phóng kéo dài).

- Thuốc có nguy cơ gây tăng cân:
- Insulin, sulfonylurea và thiazolidinedion: nên được sử dụng thận trọng và ở liều thấp nhất có thể.

- Thuốc không ảnh hưởng đến cân nặng, có thể phối hợp khi người bệnh cần hạ thêm mức đường huyết hoặc các nhóm thuốc mạnh hơn không dung nạp, bị chống chỉ định hoặc không có sẵn:

- Metformin
- Thuốc ức chế SGLT2
- Thuốc ức chế DPP-4
- Các nhóm khác: thuốc chủ vận dopamin, thuốc gắn axit mật, thuốc ức chế  $\alpha$ -glucosidase).

#### 4.2 Bệnh gan (MASLD/MASH)

Người bệnh ĐTĐ kèm theo béo phì đều có nguy cơ cao mắc bệnh gan nhiễm mỡ liên quan rối loạn chuyển hóa (MASLD) hoặc viêm gan nhiễm mỡ (MASH) cũng như xơ gan do MASH. Do đó, sự hiện diện của MASLD hoặc MASH cần được xem xét khi lựa chọn các thuốc hạ đường huyết.

- Lựa chọn ưu tiên trong quản lý đường huyết ở người bệnh ĐTĐ type 2 có bệnh gan MASLD/MASH:

+ Các dữ liệu tích lũy từ những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy pioglitazon, GLP-1 RA, và GIP/GLP-1 RA mang lại những kết cục thuận lợi trong việc giảm nhiễm mỡ gan và giúp thoái lui tình trạng MASH mà không làm trầm trọng thêm tình trạng xơ hóa ở những người đã được xác định MASH qua sinh thiết hoặc những người có nguy cơ cao bị xơ hóa gan đáng kể trên lâm sàng thông qua các xét nghiệm không xâm lấn.

+ Liệu pháp phối hợp pioglitazone với GLP-1 RA có thể được cân nhắc để điều trị tăng đường huyết ở người lớn mắc đái tháo đường type 2 có MASH xác định bằng sinh thiết hoặc nguy cơ cao xơ hóa gan (xác định bằng các xét nghiệm không xâm lấn), do có tiềm năng mang lại lợi ích đối với MASH (mức B) vì liệu pháp này vừa an toàn, hiệu quả, vừa được chứng minh

là giúp giảm tình trạng nhiễm mỡ gan. Các nghiên cứu trên dựa trên các thử nghiệm lâm sàng pha 2, và chỉ có semaglutide gần đây đã chứng minh được lợi ích trong một thử nghiệm lâm sàng pha 3 với các kết cục về mô học trong điều trị MASH, bao gồm cải thiện tình trạng viêm gan nhiễm mỡ và xơ hóa; điều này sau đó đã giúp semaglutide được FDA phê duyệt để điều trị MASH kèm xơ gan từ mức độ trung bình đến tiến triển, trong khi các liệu pháp khác vẫn đang chờ thêm bằng chứng xác nhận từ các thử nghiệm pha 3. Tuy nhiên, các phương án này vẫn được ưu tiên vì chúng mang lại lợi ích tiềm năng, trái ngược với sự thiếu hụt về lợi ích mô học (hoặc thiếu dữ liệu thử nghiệm lâm sàng) từ các liệu pháp hạ đường huyết khác đối với MASLD.

central pharmacy  
Trung tâm Thuốc.com

**American Diabetes Association®**

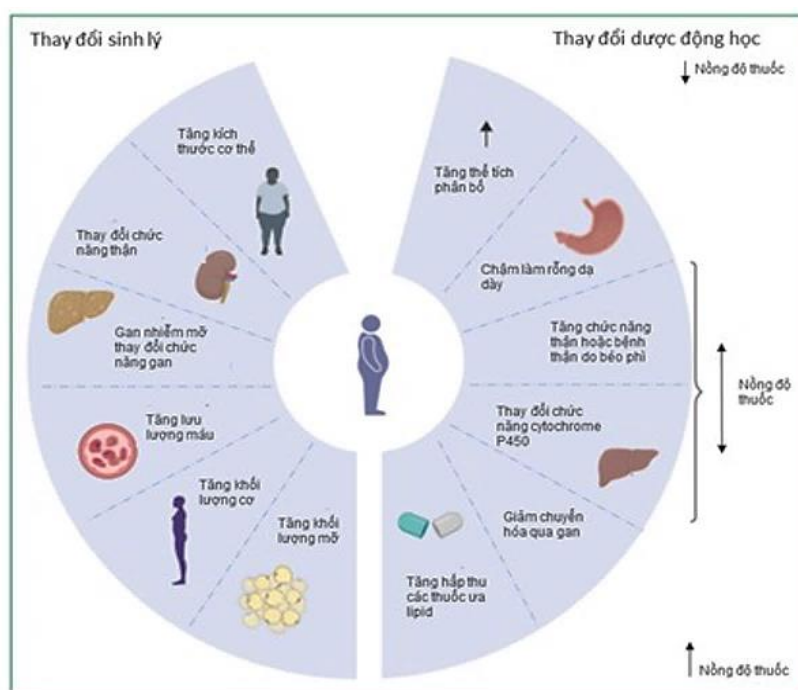
**“TIÊU CHUẨN CHĂM SÓC BỆNH TIỂU ĐƯỜNG”**  
HIỆP HỘI TIỂU ĐƯỜNG HOA KỲ (ADA)

## DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN BÉO PHÌ: TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ KHUYẾN CÁO ĐỒNG THUẬN VỀ HIỆU CHỈNH LIỀU

Nhóm Nghiên cứu Dược động học và Dược lực học của Thuốc Điều trị Nhiễm trùng thuộc Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm Châu Âu (EPASG), Hiệp hội Quốc tế về Dược lý thuốc điều trị nhiễm trùng (ISAP) và Hiệp hội Dược sĩ Bệnh truyền nhiễm (SIDP) đã ban hành tài liệu đồng thuận về hiệu chỉnh liều kháng sinh cho người bệnh trưởng thành ( $\geq 18$  tuổi) bị béo phì ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Bài viết này nhằm tóm lược các bằng chứng hiện có được trình bày trong đồng thuận lần này, cũng như các chế độ liều được khuyến cáo cho nhóm người bệnh này.

### Béo phì và ảnh hưởng đến dược động học của kháng sinh

Béo phì có thể làm thay đổi đáng kể dược động học (pharmacokinetics – PK) của nhiều kháng sinh. Nguyên nhân là do các biến đổi sinh lý học xảy ra khi tăng khối lượng mô mỡ và khi có rối loạn chức năng của một số cơ quan được trình bày trong **Hình 1** dưới đây. Những biến đổi này tác động trực tiếp lên bốn quá trình PK chính: phân bố (Vd), hấp thu, chuyển hóa và thải trừ. Kết quả là nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc tại vị trí nhiễm trùng có thể tăng hoặc giảm so với người không béo phì.



Hình 1. Các thay đổi sinh lý và ảnh hưởng đến dược động học của kháng sinh và nồng độ thuốc ở người bệnh béo phì

Do sự dao động này, chế độ liều kháng sinh trên người bệnh béo phì cần được tính toán thận trọng, có cân nhắc tới cân nặng của người bệnh. Tuy nhiên, mỗi nhóm kháng sinh có thể yêu cầu sử dụng các giá trị chỉ số cân nặng khác nhau để tính liều, bao gồm cân nặng thực (TBW), cân nặng lý tưởng (IBW) hoặc cân nặng hiệu chỉnh (ABW). Bên cạnh đó, mức độ tác động của các thay đổi PK ở người bệnh béo phì lên hiệu quả điều trị còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác thuộc về đặc điểm lâm sàng của người bệnh và tác nhân gây bệnh, chẳng hạn như tình trạng người bệnh (nguy kịch hay ổn định), mức độ nhạy cảm của vi khuẩn, vị trí nhiễm khuẩn và chức năng của các cơ quan thải trừ thuốc. Vì vậy, tối ưu hóa liều kháng sinh ở người bệnh béo phì đòi hỏi sự kết hợp giữa đặc tính thuốc và đặc điểm lâm sàng của từng trường hợp. **Bảng 1** dưới đây tóm tắt kết quả các nghiên cứu về dược động học của từng nhóm thuốc kháng sinh trên người bệnh béo phì, có kèm theo đánh giá mức độ tin cậy của bằng chứng đưa ra.

**Bảng 1. Kết quả tổng hợp nghiên cứu dược động học các nhóm kháng sinh trên người bệnh béo phì**

| Kháng sinh                       | Các nghiên cứu được lựa chọn   | Đối tượng nghiên cứu  | Kết quả và kết luận  | Bằng chứng* |
|----------------------------------|--|---|--|-------------|
| <b><math>\beta</math>-lactam</b> | <b>57 nghiên cứu</b><br>cefazolin (n=16), piperacillin-tazobactam (n=9), meropenem (n=7), cefoxitin (n=4), ertapenem (n=4), amoxicillin $\pm$ clavulanat (n=3), $\pm$ $\beta$ -lactams (n=2), ampicillin (n=1), cefamandol (n=1), cefepim (n=1), cefotaxim (n=1), cefotetan và cefoxitin (n=1), ceftaroline (n=1), doripenem (n=1), henoxymethylpenicillin (n=1), ceftazidim (n=1), ceftazidim, cefepim, meropenem, và piperacillin-tazobactam (n=2), meropenem và | - Người bệnh điều trị trong và ngoài ICU<br>- Người bệnh được sử dụng kháng sinh dự phòng phẫu thuật<br>- Người tình nguyện khỏe mạnh | <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Thay đổi PK:</b> Dược động học của <math>\beta</math>-lactams thường xuyên bị thay đổi ở người bệnh béo phì, bao gồm <b>tăng thể tích phân bố</b> và <b>giảm hấp thu kháng sinh đường uống</b>.</li> <li><b>Liều tiêu chuẩn:</b> Mặc dù sự thay đổi PK dẫn đến phơi nhiễm thuốc thấp hơn, liều tiêu chuẩn trong đa số các nghiên cứu vẫn đủ để <b>đạt được mục tiêu PK/PD</b> đối với các <b>tác nhân gây bệnh nhạy cảm</b>.</li> <li><b>Nồng độ tại mô:</b> Một số nghiên cứu đã ghi nhận <b>nồng độ cephalosporin tại mô thấp hơn</b> khi sử dụng để <b>dự phòng phẫu thuật</b> ở người bệnh béo phì.</li> </ol> | Rất thấp    |

|   |  |  |  |      |
|---|--|--|--|------|
|   | piperacillin–tazobactam (n=1)  |  |  |      |
| <b>Aminoglycosid</b>                                    | <p>11 nghiên cứu gentamicin (n=6), tobramycin (n=2), gentamicin và tobramycin (n=2), gentamicin, tobramycin, và amikacin (n=1)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh điều trị ngoài ICU</li> <li>- Người bệnh được sử dụng kháng sinh dự phòng phẫu thuật</li> <li>- Người tình nguyện khỏe mạnh</li> </ul>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mối liên hệ giữa <b>cân nặng thực (TBW)</b> và <b>thể tích phân bố (Vd)</b> là <b>không tuyến tính</b>; sử dụng cân nặng lý tưởng (IBW) dẫn đến điều chỉnh quá mức xu hướng này.</li> <li>2. <b>Cân nặng hiệu chỉnh (ABW)</b>, với hệ số hiệu chỉnh (<math>\alpha</math>) thường là <b>0,4</b>, được <b>khuyến nghị khi ước tính Vd</b> vì nó cung cấp các giá trị Vd chuẩn hóa nhất quán trên toàn bộ kích thước cơ thể.</li> <li>3. Sau khi đã tính đến chức năng thận (yếu tố quyết định chính), <b>cân nặng không còn là yếu tố dự đoán có ý nghĩa</b> đối với độ thanh thải thuốc.</li> </ol> | Thấp |
| <b>Glycopeptid<br/>Lipoglycopeptid<br/>Oxazolidinon</b> | <p>45 nghiên cứu vancomycin (n=26), linezolid (n=11), tedizolid (n=3), dalbavancin (n=1), daptomycin (n=4)</p>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh điều trị tại khoa ICU và ngoài ICU</li> <li>- Người bệnh được sử dụng kháng sinh dự phòng phẫu thuật</li> <li>- Người tình nguyện khỏe mạnh</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vancomycin:</b> Mối liên hệ giữa <b>cân nặng</b> và <b>biến đổi PK</b> (như tăng thể tích phân bố) là <b>ít tuyến tính</b>, nhưng chưa xác định được thông số cân nặng tối ưu để tính liều duy trì.</li> <li>- <b>Linezolid:</b> <b>Cân nặng cơ thể</b> là yếu tố quyết định <b>tiên lượng PK tốt hơn</b> so với BMI. Xác suất đạt mục tiêu điều trị thấp hơn đã được ghi nhận ở những người bệnh có cân nặng thực &gt;100 kg với chức năng thận bình thường.</li> <li>- <b>Tedizolid:</b> Dữ liệu từ một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy <b>không có</b></li> </ul>  | Thấp |

|                               |   |  |  |                 |
|-------------------------------|---|--|--|-----------------|
|                               |   |  | <p><b>biến đổi dược động học</b> ở người bệnh béo phì.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Daptomycin:</b> Đã ghi nhận các biến đổi dược động học ở người bệnh béo phì, bao gồm <b>tăng thể tích phân bố và độ thanh thải thuốc.</b></li> </ul>  |                 |
| <p><b>Quinolon</b></p>        | <p>9 nghiên cứu<br/>ciprofloxacin (n=5),<br/>levofloxacin (n=3),<br/>moxifloxacin (n=1)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh điều trị tại khoa ICU và ngoài ICU</li> <li>- Người bệnh được sử dụng kháng sinh dự phòng phẫu thuật</li> <li>- Người tình nguyện khỏe mạnh</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ciprofloxacin:</b> Kết quả còn <b>mâu thuẫn</b> với dữ liệu hạn chế.</li> <li>+ Một nghiên cứu ghi nhận tăng thể tích phân bố ở người bệnh béo phì.</li> <li>+ Một nghiên cứu khác không ghi nhận sự khác biệt về sinh khả dụng, thể tích phân bố và độ thanh thải thuốc.</li> <li>+ Việc tính liều theo mg/kg dựa trên <b>cân nặng thực làm tăng nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương</b>, nhưng nồng độ thuốc trong <b>mô mềm lại không khác biệt.</b></li> <li>- <b>Moxifloxacin:</b><br/>Dược động học trong huyết tương <b>không bị thay đổi</b> ở người bệnh béo phì mức độ nặng.</li> <li>- <b>Levofloxacin:</b><br/>+ Ghi nhận mức độ <b>biến thiên cao</b> của diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc - thời gian (AUC).</li> <li>+ Khuyến cáo hiệu chỉnh liều dựa trên <b>độ thanh thải creatinin và cân nặng lý tưởng.</b></li> </ul> | <p>Rất thấp</p> |
| <p><b>Kháng sinh khác</b></p> | <p>6 nghiên cứu<br/>Fosfomycin (n=2),<br/>omadacycline (n=1),<br/>polymyxin B</p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh điều trị ngoài ICU</li> <li>- Người bệnh được sử dụng kháng sinh</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fosfomycin:</b> Diện tích dưới đường cong (AUC) của fosfomycin trong huyết tương <b>tương đương</b> giữa</li> </ul>  | <p>Rất thấp</p> |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | (n=1), tigecycline (n=1), metronidazole (n=1) | dự phòng phẫu thuật<br>- Người tình nguyện khỏe mạnh | người bệnh béo phì và người bệnh không béo phì, nhưng <b>nồng độ trong mô mềm thấp hơn</b> ở nhóm béo phì.<br>- <b>Tigecyclin</b> : Một nghiên cứu cho thấy <b>không có thay đổi được động học</b> ở người bệnh béo phì. |
|--|---|--|--|

\*Mức độ chắc chắn của bằng chứng được phân loại theo hệ thống GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

**Chiến lược điều chỉnh chế độ liều các nhóm kháng sinh trên người bệnh Béo phì (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).**

Dựa trên các dữ liệu đã thảo luận trên và mức độ của bằng chứng, các chiến lược điều chỉnh liều kháng sinh cho người bệnh béo phì (**Bảng 2**) được đề xuất như sau:

**Bảng 2. Một số chiến lược chỉnh liều được đề xuất cho người bệnh Béo phì (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)**

|  |
|--|
| <b>β-lactam</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Không khuyến cáo sử dụng liều cao hơn</b> liều tiêu chuẩn ở người bệnh béo phì có nhiễm trùng nhẹ hoặc trung bình.</li> <li>• Người bệnh béo phì có nhiễm trùng nặng: cân nhắc <b>truyền β-lactam kéo dài hoặc liên tục và theo dõi nồng độ thuốc trong máu</b> để tăng khả năng đạt đích điều trị.</li> <li>• <b>Dự phòng phẫu thuật (Cephalosporin)</b>: Có thể cân nhắc sử dụng cephalosporin <b>liều cao hơn hoặc tăng tần suất đưa liều</b> cho các ca phẫu thuật kéo dài hơn 2 - 3 giờ để đảm bảo nồng độ tại mô.</li> </ul> |
| <b>Aminoglycosid</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Để <b>tối ưu hóa nồng độ đỉnh</b>, khuyến cáo dùng chế độ liều tính theo <b>cân nặng hiệu chỉnh</b> (ví dụ: 5 - 7 mg/kg).</li> <li>• Đối với liều duy trì, việc xác định liều lượng và khoảng cách liều nên dựa trên <b>mức lọc cầu thận ước tính và theo dõi nồng độ thuốc trong máu</b> thay vì cân nặng.</li> </ul>  |
| <b>Glycopeptid (vancomycin)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liều nạp 20 - 25 mg/kg dựa trên cân nặng thực</b> (tối đa 3.000 mg) được khuyến cáo cho người bệnh béo phì và nhiễm trùng nặng.</li> <li>• Liều duy trì nên được <b>cá thể hóa và hướng dẫn bằng cách theo dõi nồng độ thuốc trong máu</b> để tăng khả năng đạt đích điều trị và hạn chế độc tính</li> <li>• Nếu có thể, nên <b>áp dụng các mô hình dược động học quần thể</b> để đề xuất chế độ liều dùng.</li> </ul>   |

### Lipoglycopeptid và oxazolidinon (linezolid, tedizolid và daptomycin)

- **Linezolid:** người bệnh béo phì có chức năng thận bình thường **có thể cần liều cao hơn**, nhưng **chưa có dữ liệu đủ mạnh** để đưa ra khuyến nghị liều lượng cụ thể.
- **Tedizolid:** Hiện tại **không khuyến nghị điều chỉnh liều** cho tedizolid ở người bệnh béo phì
- **Daptomycin:** Chưa có chiến lược điều chỉnh liều được xác nhận. Nên cân nhắc sử dụng các chỉ số thay thế như **cân nặng hiệu chỉnh**.

### Quinolon

- Không khuyến cáo điều chỉnh liều fluoroquinolon dựa trên cân nặng thực, **liều dùng nên được tính dựa trên chức năng thận ước tính**.
- **Nhiễm trùng sâu/nặng:** Nên cân nhắc **liều cao hơn hoặc thường xuyên hơn** (giúp tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân với thuốc cao hơn) cho người bệnh béo phì mắc nhiễm trùng sâu, nghiêm trọng để đạt nồng độ thích hợp tại mô nhiễm trùng.

### Kháng sinh khác

- **Fosfomycin:** Cân nhắc liều tĩnh mạch **cao hơn hoặc tăng tần suất đưa liều** cho người bệnh béo phì cho những phẫu thuật kéo dài hoặc điều trị nhiễm trùng nặng để tăng khả năng đạt được nồng độ thuốc trong mô thích hợp.
- **Tigecycline và tetracyclin khác:** Dữ liệu hiện có cho thấy **không cần điều chỉnh liều**.

**Lưu ý quan trọng:** Độ tin cậy của bằng chứng là thấp hoặc rất thấp đối với tất cả các loại kháng sinh và không thể thực hiện phân tích gộp do tính không đồng nhất của quần thể nghiên cứu và phương pháp trong các nghiên cứu. Do đó, cần phiên giải thận trọng kết quả khi áp dụng trên người bệnh. Theo dõi thuốc điều trị (TDM) có thể được sử dụng để hướng dẫn cá thể hóa liều lượng cho từng người bệnh. Quyết định chế độ liều cần xem xét mức độ nghiêm trọng của bệnh, vị trí nhiễm trùng, độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh và độc tính tiềm ẩn của kháng sinh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

The pharmacokinetics of antibiotics in patients with obesity: a systematic review and consensus guidelines for dose adjustments.

Link: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(25\)00155-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(25)00155-0/abstract)

# ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO MRSA:

## Tiếp cận theo yếu tố độc lực và bằng chứng hiện hành

### 1. Tổng quan về viêm phổi do MRSA

*Staphylococcus aureus*, một tác nhân gây bệnh chính ở người, có một tập hợp các yếu tố độc lực và khả năng kháng hầu hết các loại kháng sinh. Khả năng này càng được tăng cường bởi sự xuất hiện liên tục của các dòng mới, khiến *S. aureus* trở thành một "siêu vi khuẩn". Việc sử dụng methicillin trong lâm sàng đã dẫn đến sự xuất hiện của *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Mặc dù *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA - methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) chiếm tỉ lệ không nhiều, nhưng có khuynh hướng ngày càng gia tăng và đóng vai trò quan trọng trong các bệnh cảnh viêm phổi nặng với nhiều biến chứng và tỷ lệ tử vong cao.

Tại Thành phố Cần Thơ, Việt Nam, một nghiên cứu đoàn hệ đã theo dõi 118 người bệnh được chẩn đoán mắc viêm phổi do *S. aureus* trong giai đoạn từ tháng 5 năm 2021 đến tháng 6 năm 2023. Thời gian theo dõi cho mỗi người bệnh là 30 ngày. Viêm phổi do *S. aureus* có tỷ lệ tử vong trong 30 ngày khoảng 50%, với tỷ lệ biến chứng là 22% đối với hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), 26,3% đối với sốc nhiễm trùng và 14,4% đối với tổn thương thận cấp tính (AKI). Tuy nhiên, mức độ nghiêm trọng của các bệnh cảnh nhiễm MRSA không chỉ xuất phát từ tình trạng kháng kháng sinh mà còn liên quan chặt chẽ đến hệ thống yếu tố độc lực phức tạp của vi khuẩn này.

MRSA sở hữu nhiều cơ chế gây bệnh bao gồm các protein bề mặt giúp bám dính và xâm nhập mô vật chủ, khả năng hình thành màng sinh học (biofilm), các enzyme phá hủy mô và đặc biệt là sự sản xuất đa dạng các độc tố. Những yếu tố này cho phép MRSA né tránh đáp ứng miễn dịch của vật chủ, lan rộng ổ nhiễm và gây tổn thương mô nghiêm trọng, từ đó góp phần làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong ở người bệnh nhiễm trùng nặng. Đặc biệt, một số chủng MRSA mang các gen mã hóa độc tố mạnh như Pantone–Valentine leukocidin (PVL), alpha-toxin và các superantigen đã được chứng minh có liên quan đến các bệnh cảnh lâm sàng nặng như viêm phổi hoại tử, hội chứng suy hô hấp cấp tính và sốc nhiễm trùng.

Do đó, việc hiểu rõ vai trò của các yếu tố độc lực trong cơ chế gây bệnh của MRSA là cơ sở quan trọng để giải thích tính chất xâm lấn, diễn tiến nặng cũng như những thách thức trong điều trị các nhiễm trùng do MRSA gây ra.

## 2. Yếu tố độc lực

### \* Polysaccharide vỏ (Capsular Polysaccharides):

Polysaccharide vỏ là các polymer đường bao quanh thành tế bào của MRSA. Người ta báo cáo rằng 76 - 90% các chủng MRSA lâm sàng sản xuất polysaccharide vỏ, và đã xác định 11 loại polysaccharide vỏ phân biệt về huyết thanh (CP 1- CP11). Polysaccharide vỏ làm tăng độc lực của *S. aureus* bằng cách làm suy yếu opson hóa qua hệ thống bổ thể và kháng thể, đồng thời ức chế quá trình thực bào.

### \* Protein gắn trên bề mặt tế bào (Surface Associated Proteins)

#### - Protein A của *Staphylococcus*:

Là cấu trúc trên thành tế bào gắn vào IgG tuần hoàn, ngăn chặn opson hóa qua hệ thống bổ thể và bảo vệ vi sinh vật khỏi quá trình thực bào.

#### - Yếu tố kết cụm (Clumping Factors):

Fibrinogen là thành phần cơ bản của protein ngoại bào trong cơ thể vật chủ. Sự bám dính của *S. aureus* với fibrinogen được bắt đầu bởi các phân tử clumping factor có trên bề mặt MRSA. MRSA có hai loại protein Clf phân biệt: Clf A và Clf B. Clf A có mặt trên bề mặt MRSA trong tất cả các pha tăng trưởng, trong khi Clf B chủ yếu phát hiện trong pha tăng trưởng sớm.

### \* Độc tố ngoại bào (Extracellular Toxins)

#### - Hemolysin của *Staphylococcus*:

Các chủng MRSA được chứng minh sản xuất các độc tố alpha, beta, gamma và delta, mặc dù mức sản xuất khác nhau giữa các chủng.

Trong số đó, độc tố alpha được sản xuất bởi hầu hết các chủng MRSA gây bệnh và được xem là yếu tố độc lực chính. Alpha toxin có thể gây hoại tử tuyến vú và tăng tỷ lệ tử vong ở động vật bị nhiễm. Enterotoxin do MRSA sản xuất chủ yếu liên quan đến ngộ độc thực phẩm ở người và động vật.

#### - Enterotoxin của *Staphylococcus*:

Enterotoxin là các ngoại độc tố sốt thuộc nhóm siêu kháng nguyên của *S. aureus*. Các loại enterotoxin A, B, C, D và E là các yếu tố độc lực chính liên quan đến ngộ độc thực phẩm, đặc biệt là SEA. Enterotoxin hoạt động như siêu kháng nguyên (SAg) kích thích biểu hiện các gen IL-4 và IL-10, dẫn đến hoạt hóa tế bào TH2 và ức chế loại bỏ vi khuẩn xâm nhập.

#### - Panton-Valentine Leukocidin (PVL):

PVL là một ngoại độc tố mạnh của *Staphylococcus*, hoạt động nhờ hai protein tiết loại F và S. Ở người, PVL phá hủy màng tế bào của bạch cầu đa nhân. PVL còn kích thích giải phóng các chất oxy hóa từ bạch cầu, IL-8, lysozyme và histamine từ bạch cầu ưa basophil. Tiêm PVL vào thỏ gây phản ứng viêm phức tạp, tổn thương hoại tử, giải phóng hạt basophil và xâm nhập bạch cầu. Các gen lukS-PV và lukF-PV mã hóa PVL và có thể truyền qua phage giữa các chủng MRSA.

#### - Độc tố hội chứng sốc nhiễm độc (Toxic Shock Syndrome Toxin - TSST):

TSST là một trong những siêu kháng nguyên mạnh của *S. aureus*, liên quan đến hội chứng sốc nhiễm độc ở người.

Bệnh xảy ra do TSST kích thích sản xuất TNF- $\alpha$ , IL-1 và IL-2. TSST thường ảnh hưởng phụ nữ trong kỳ kinh nguyệt, thường vào ngày thứ 2–3. *S. aureus* phát triển tốt trong âm đạo và sản xuất độc tố, gây các rối loạn toàn thân và tiêu hóa như sốt, nhức đầu, nôn, đau bụng, tiêu chảy, đau cơ toàn thân.

- *Độc tố tẩy da (Exfoliative Toxins - ETs)*: ETs là protease serine, liên quan đến hội chứng bong da *Staphylococcus* (SSSS) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Người lớn có suy giảm miễn dịch hoặc rối loạn thận cũng có thể bị ảnh hưởng. Bệnh biểu hiện bằng sự mất các lớp biểu bì bề mặt, da khô, bóng nước, dễ nhiễm trùng thứ phát. ETs phá hủy protein desmoglein-1 dẫn đến bong tróc biểu bì.

#### \* Enzyme ngoại bào (Extracellular Enzymes)

- *Coagulase của Staphylococcus*:

Coagulase là enzyme do *S. aureus* tiết ra, làm đông máu của người và thú. Coagulase mã hóa trên nhiễm sắc thể, có nhiều isoform khác nhau với sự đa dạng trình tự đáng kể, đặc biệt ở miền N-terminus. Enzyme này có miền D1D2 đặc hiệu gắn prothrombin.

- *Staphylokinase*:

Staphylokinase kích thích plasminogen để phân hủy cục máu đông, hỗ trợ lan truyền vi khuẩn. Enzyme được tiết bởi các chủng MRSA lysogenic, một số prophage mã hóa staphylokinase. Staphylokinase có tác dụng giảm hình thành biofilm, vì vậy các chủng MRSA sản xuất staphylokinase thường phát triển ít biofilm hơn.

- *Nuclease của Staphylococcus*:

DNase được nhận biết lần đầu năm 1956 từ dịch nuôi cấy *S. aureus*. Nuclease chịu nhiệt, phụ thuộc  $\text{Ca}^{2+}$ , có hai loại: endo- và exonuclease phá hủy DNA và RNA.

Hai gen nuc1 (SA0746) và nuc2 (SA1160) mã hóa nuclease, khác nhau về vị trí trong tế bào: nuc ngoại bào với hai isoform NucB và NucA, nuc2 gắn trên bề mặt.

- *Protease của Staphylococcus*:

Có ba loại protease: serine, metalloprotease, cysteine protease. Chúng giúp vi khuẩn tránh hệ miễn dịch và lan truyền. Hiện nay có khoảng 12 loại protease được nhận biết, bao gồm 1 metalloprotease (aureolysin/Aur), 2 cysteine protease (staphopain A và B), và 9 serine protease.

- *Hyaluronidase của Staphylococcus*:

Hyaluronidase phân hủy acid hyaluronic trong mô ngoại bào và biofilm, giúp vi khuẩn lan truyền.

### 3. Phác đồ điều trị viêm phổi do MRSA

#### 3.1. Phác đồ điều trị tiêu chuẩn

Hiện nay có 02 khuyến cáo chính thức về điều trị viêm phổi do MRSA là của Hội truyền nhiễm Hoa Kỳ (2011) và khuyến cáo của Vương Quốc Anh (2021).

Chúng tôi xin trình bày tổng hợp 02 hướng dẫn ở Bảng 1:

Bảng 1. Tóm lược phác đồ điều trị viêm phổi do MRSA theo các khuyến cáo

| Nội dung   | IDSA 2011  | Vương Quốc Anh 2021   |
|--|--|---|
| <b>Chỉ định điều trị theo kinh nghiệm</b>          | Điều trị theo kinh nghiệm MRSA ở CAP nặng (ICU, hoại tử/tạo hang, empyema) (A-III).  | Không nêu CAP nặng; tập trung vào viêm phổi hoại tử và HAP do MRSA  |
| <b>Điều trị viêm phổi MRSA (chung)</b>             | Vancomycin IV (A - II) hoặc Linezolid 600 mg PO/IV q12 h (A - II). Clindamycin 600 mg PO/IV q6 – 8 h nếu chủng nhạy (B - III). Thời gian 7 - 21 ngày.  | Vancomycin IV hoặc Linezolid IV (yếu). Clindamycin hoặc rifampicin được cân nhắc như ức chế độc tố (yếu). |
| <b>Viêm phổi hoại tử</b>                           | Không tách riêng, áp dụng như trên.  | Vancomycin hoặc Linezolid IV (mạnh). Cân nhắc clindamycin hoặc rifampicin nếu chủng nhạy (yếu).           |
| <b>Viêm phổi bệnh viện (HAP/VAP) do MRSA</b>       | Điều trị như viêm phổi MRSA nói chung. Không dùng daptomycin (bất hoạt bởi surfactant).  | Vancomycin hoặc Linezolid IV (yếu). Không dùng daptomycin (mạnh).<br>Không khuyến cáo ceftobiprole.       |
| <b>Trẻ em</b>                                      | - Vancomycin IV (A-II).<br>- Clindamycin 10 - 13 mg/kg mỗi 6 - 8 giờ nếu chủng nhạy và không có nhiễm khuẩn huyết.<br>- Linezolid: > 12 tuổi 600 mg x2; < 12 tuổi 10 mg/kg mỗi 8 h.  |   |
| <b>MRSA giảm nhạy/kháng Vancomycin (VISA/VRSA)</b> | - MIC $\leq 2$ $\mu\text{g/mL}$ : tiếp tục nếu đáp ứng, đổi thuốc nếu không đáp ứng.<br>- MIC > 2: Đổi thuốc thay thế vancomycin (A - III)<br>Thay thế: daptomycin liều cao $\pm$ gentamicin/rifampin/linezolid/TMP-SMX/beta-lactam.<br>Giảm nhạy cả vancomycin & daptomycin: quinupristin-dalfopristin, TMP-SMX, linezolid, telavancin. | Không có hướng dẫn  |
| <b>Dẫn lưu ổ nhiễm</b>                             | Bắt buộc trong viêm phổi hoại tử hoặc empyema hoặc ổ nhiễm khác (A-III).   | Tương tự, yêu cầu dẫn lưu trong viêm phổi hoại tử/empyema.  |

### 3.2. Điều trị theo đích các độc tố

Hiện nay chưa có khuyến cáo điều trị chung cho riêng từng loại độc tố của MRSA. Từ các nguồn tài liệu tiếp cận được chúng tôi xin tóm tắt các phác đồ gợi ý cho điều trị một số loại độc tố theo bảng 2:

**Bảng 2. Khuyến cáo cho một số độc tố**

| Độc tố                                       | Dữ liệu   |
|--|---|
| <b>PVL (Panton–Valentine Leukocidin)</b>     | Viêm phổi hoại tử: Một số phối hợp đã ghi nhận thành công bao gồm clindamycin + rifampicin, linezolid + rifampicin, vancomycin + rifampicin và vancomycin + clindamycin [5].  |
| <b>TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1)</b> | Clindamycin được khuyến nghị để ức chế độc tố. Không nên dùng Clindamycin đơn độc vì nó có tác dụng kìm khuẩn chứ không phải diệt khuẩn [6].  |
| <b>Alpha-toxin</b>                           | Về điều trị theo kinh nghiệm, tiểu ban khuyến cáo sử dụng phối hợp clindamycin 1,2 g IV mỗi 6 giờ, linezolid 600 mg IV mỗi 12 giờ để ức chế PVL và alpha-toxin, và rifampicin 600 mg mỗi 12 giờ nhằm tăng tiêu diệt tụ cầu nội bào [5]. |

#### **Viêm phổi căn nguyên MRSA với PVL (+):**

Giống các chủng *S. aureus* khác, PVL-SA chủ yếu gây nhiễm trùng da – mô mềm (SSTI) nhưng cũng có thể gây nhiễm trùng xâm lấn. Nguy hiểm nhất là viêm phổi hoại tử xuất huyết, có tỷ lệ tử vong cao, thường xảy ra sau triệu chứng giống cúm và có thể gặp ở người trẻ khỏe trong cộng đồng [5].

Nghiên cứu tại Trung Quốc (Zhang et al.) cho thấy sự hiện diện của gen PVL là yếu tố liên quan đáng kể đến mức độ nặng (điểm APACHE II, CRP, WBC) và tử vong 30 ngày của viêm phổi do MRSA [9]. Theo Hướng dẫn chẩn đoán và quản lý nhiễm trùng *Staphylococcus aureus* liên quan độc tố PVL (PVL-SA) tại Anh năm 2008 [5]:

#### **Viêm phổi hoại tử mắc phải cộng đồng**

Hình 1 cho thấy quy trình để xử trí người bệnh nghi ngờ viêm phổi do PVL-SA. Chẩn đoán lâm sàng sớm rất khó nhưng thiết yếu để sống sót, đặc biệt vì chỉ khoảng 25% trường hợp có tổn thương da hiện tại hoặc tiền sử tổn thương da (tuy nhiên có thể có tiền sử gia đình bị nhiễm trùng da do PVL-SA lan rộng hoặc tái phát). Các triệu chứng hô hấp và nhiễm trùng huyết ở một người bệnh trẻ trước đó khỏe mạnh sau một đợt bệnh giống cúm cần được chuyển ngay đến bệnh viện.

#### **Liệu pháp kháng sinh trong viêm phổi hoại tử**

Hiệu quả của nhiều kháng sinh trong viêm phổi hoại tử thường bị hạn chế vì khả năng thẩm

kém vào mô hoại tử và hoạt tính suy giảm trong môi trường kỵ khí. Bằng chứng hiện có còn ít, nhiều báo cáo không ghi rõ liều, và một số thuốc được sử dụng không phải là lựa chọn thường quy tại Anh. Do đó, việc xác định phác đồ tối ưu vẫn đang được nghiên cứu.

Flucloxacillin đường tĩnh mạch không được khuyến cáo, kể cả khi phối hợp với rifampicin hoặc clindamycin. Lý do là ở nồng độ chỉ hơi cao hơn MIC - điều rất dễ xảy ra trong mô hoại tử - flucloxacillin có thể làm tăng sản xuất độc tố PVL theo quan sát in vitro.

Những phác đồ có phối hợp thuốc ức chế độc tố thường cho kết cục tốt hơn, dù số lượng ca quá ít để khẳng định phác đồ vượt trội.

Một số phối hợp đã ghi nhận thành công bao gồm clindamycin + rifampicin, linezolid + rifampicin, vancomycin + rifampicin và vancomycin + clindamycin. Rifampicin không bao giờ được dùng đơn độc do nguy cơ kháng thuốc xuất hiện rất nhanh.

Co-trimoxazole không được khuyến cáo trong điều trị viêm phổi hoại tử; chỉ một báo cáo đơn lẻ ghi nhận thành công trong trường hợp viêm phổi mạn kéo dài, nên không có đủ bằng chứng để sử dụng thường quy.

Trong bối cảnh viêm phổi hoại tử, vancomycin không nên dùng đơn trị vì nồng độ trong dịch ngoại bào thấp, khả năng thấm phổi kém và đã có nhiều thất bại lâm sàng, bao gồm

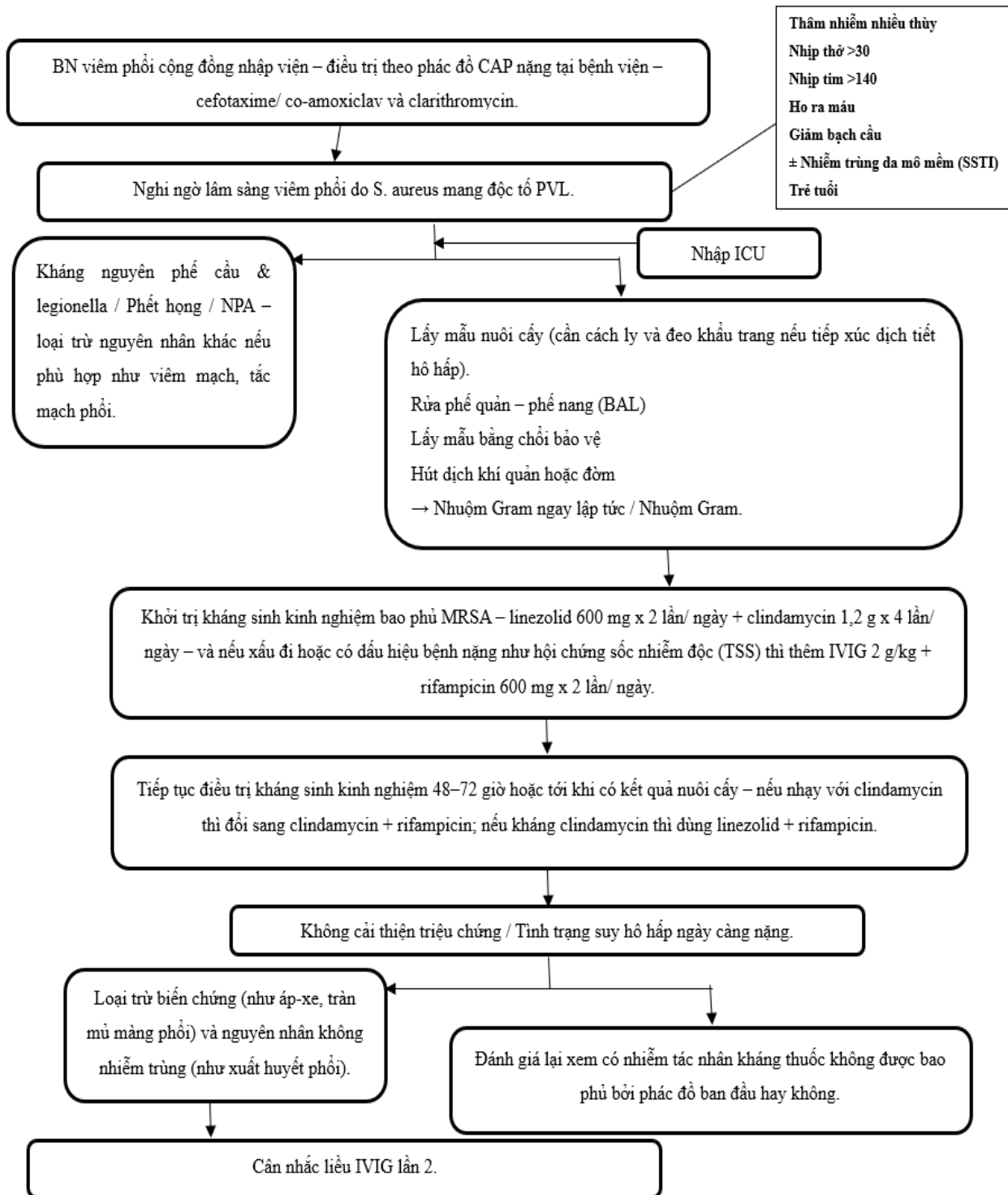
nhiễm khuẩn huyết dai dẳng và không tiết khuẩn dịch tiết phế quản. Dù có đề xuất liều nạp 25 mg/kg và duy trì trough 15–20 mg/dL để cải thiện mức phơi nhiễm, khả năng tiết khuẩn phế nang vẫn hạn chế.

Linezolid, dùng đơn trị hoặc phối hợp rifampicin, đã được báo cáo thành công trong các trường hợp vancomycin thất bại. Rifampicin có khả năng thấm mô rất tốt, đạt nồng độ cao trong tế bào chứa tụ cầu và hiệp đồng với nhiều kháng sinh, đặc biệt linezolid.

Điều trị hỗ trợ: IVIG đã được đề cập như một lựa chọn điều trị hỗ trợ bên cạnh hồi sức tích cực và điều trị kháng sinh liều cao, dựa trên khả năng trung hòa các exotoxin và superantigen, đặc biệt là enterotoxin A, B, C và TSST-1.

Trong bối cảnh bệnh lý có tỷ lệ tử vong rất cao (> 60%), lợi ích tiềm năng của IVIG được cho là có thể vượt trội so với nguy cơ. Liều IVIG 2 g/kg, hiện đang được sử dụng trong hội chứng sốc nhiễm độc do liên cầu, được cho là có thể áp dụng cho các trường hợp nhiễm *Staphylococcus aureus* sinh PVL; liều này có thể được nhắc lại sau 48 giờ nếu vẫn còn bằng chứng nhiễm trùng huyết hoặc không đáp ứng với điều trị.

Ở trẻ em, liều 1 g/kg được xem là một lựa chọn nhằm giảm nguy cơ tăng độ nhớt máu, và có thể được nhắc lại sau 48 giờ.



Hình 1: Xử trí người bệnh nghi ngờ viêm phổi liên quan PVL [5]

### 3.3. Chế độ liều một số kháng sinh

Cách dùng và liều dùng một số kháng sinh trong khuyến cáo được mô tả tại Bảng 3.

Bảng 3. Liều dùng và cách dùng một số kháng sinh điều trị MRSA [7]

| STT | Tên kháng sinh | Liều dùng và cách dùng khuyến cáo  |
|-----|----------------|--|
| 1   | Vancomycin     | Theo quy trình sử dụng vancomycin tại bệnh viện  |
| 2   | Linezolid      | 600 mg IV/PO q12h  |
| 3   | Clindamycin    | <b>Trẻ em:</b> Clindamycin 10–13 mg/kg mỗi 6–8 giờ nếu chủng nhạy và không có nhiễm khuẩn huyết.<br><b>Người lớn:</b> 600mg IV/PO q8h đối với các chủng nhạy. 1200 mg đối với nhiễm MRSA xác định được độc tố alpha-toxin. |
| 4   | Rifampicin     | PO 600 mg q12h   |
| 5   | TMP/SMX        | 5 mg/kg IV q12h  |
| 6   | Gentamicin     | 1 mg/kg IV q8h   |

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ, N.T., et al., *Viêm phổi do tụ cầu kháng methicillin: tổng quan về bệnh học và các lựa chọn thuốc trong điều trị*. Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, 2023(67): p. 105-114.
2. Lakhundi, S. and K. Zhang, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology*. Clin Microbiol Rev, 2018. **31**(4).
3. Vo-Pham-Minh, T., et al., *Staphylococcus aureus Pneumonia in Can Tho, Vietnam: Clinical Characteristics, Antimicrobial Resistance Profile and Risk Factors of Mortality*. Pulm Ther, 2024. **10**(2): p. 193-205.
4. Algammal, A.M., et al., *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact*. Infect Drug Resist, 2020. **13**: p. 3255-3265.
5. Agency, H.P., *Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated Staphylococcus aureus infections (PVL-SA) in England*. 2008, Health Protection Agency London.
6. Ross, A. and H.W. Shoff, *Toxic shock syndrome*. 2017.
7. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. e18-55.
8. Brown, N.M., et al., *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): updated guidelines from the UK*. JAC Antimicrob Resist, 2021. **3**(1): p. dlaa114.
9. Zhang, C., et al., *Presence of the Pantone-Valentine Leukocidin Genes in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Is Associated with Severity and Clinical Outcome of Hospital-Acquired Pneumonia in a Single Center Study in China*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0156704.

# TÍNH THẨM CỦA KHÁNG SINH VÀ KHÁNG NẤM TRONG NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG TIÊU HÓA

## Tóm tắt

Piperacillin, meropenem, ceftriaxone, cefoperazone, imipenem, ciprofloxacin là các thuốc có khả năng thẩm tốt vào đường mật đồng thời được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị BTIs. Trong đó, piperacillin và meropenem thể hiện khả năng thẩm tốt ở cả vào các ổ áp-xe trong ổ bụng và là các lựa chọn hàng đầu trong điều trị hai loại nhiễm trùng trên. Fluconazol và echinocandin với tính thẩm tốt vào ổ áp-xe đồng thời có các vai trò quan trọng trong điều trị các nhiễm trùng ổ bụng do nấm gây ra.

Amoxicillin, cefazolin, ceftolozane/tazobactam, ertapenem, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, vancomycin là các kháng sinh thể hiện khả năng thẩm vào mật kém hoặc không đạt được nồng độ điều trị, tuy nhiên vẫn có vai trò nhất định trong điều trị một số mức độ nhiễm trùng đường mật. Đặc biệt, mặc dù dữ liệu nghiên cứu cho thấy tính thẩm kém vào cả mật và ổ áp-xe, ertapenem vẫn là một trong các lựa chọn hàng đầu trong điều trị IAIs và BTIs. Tương tự, trong điều trị nhiễm trùng trong ổ bụng (IAIs), imipenem vẫn được khuyến cáo sử dụng dù tính thẩm vào ổ áp-xe ổ bụng còn hạn chế. Đối với aminoglycosid, dù chưa có dữ liệu rõ ràng về mức độ thẩm vào ổ áp-xe, nhóm thuốc này vẫn giữ một vai trò nhất định trong phác đồ điều trị IAIs ở trẻ em. Cần cân nhắc dựa trên các dữ liệu cụ thể về tính thẩm và đặc điểm vi sinh trước khi sử dụng các kháng sinh nói trên.

Aminoglycosid, norfloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole là các kháng sinh có tính thẩm kém vào mật đồng thời không được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị BTIs. Bên cạnh đó, ampicillin dù cho thấy tính thẩm đáng kể vào mật và đạt MIC nhưng hiệu quả lâm sàng tương đối kém dẫn đến không được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị:

| Tên kháng sinh    | Tính thẩm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận   |
|-------------------|---|--|--|--|
| <b>Ampicillin</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nồng độ ampicillin trong mật cao hơn huyết thanh từ 3 - 48 lần, với nồng độ trong ống mật chủ cao hơn so với túi mật.</li> <li>Không phát hiện được thuốc trong dịch mật ở người bệnh tắc</li> </ul> | Ampicillin đơn độc hoặc kết hợp amino glycosid chưa chứng minh được hiệu quả khi so sánh với các thuốc chứng khác trong điều trị BTIs. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kháng sinh có tỉ lệ kháng cao với <i>Enterobacteriaceae</i> và hầu như không còn tác dụng đối với <i>Escherichia coli</i>.</li> <li>Thuốc đã bị loại khỏi các hướng dẫn điều trị ở Bắc Mỹ.</li> </ul> | <b>Không khuyến cáo</b> sử dụng ampicillin trong điều trị BTIs theo hướng dẫn điều trị Tokyo 2018 về kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng đường mật |

| Tên kháng sinh      | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận  |
|---------------------|---|--|--|---|
|                     | ống mật chủ hoàn toàn.  | Ngược lại, 2 nghiên cứu khác lại cho thấy phối hợp ampicillin và gentamicin có hiệu quả trong điều trị BTIs.                             |  | cấp tính và viêm túi mật (TOKYO 2018).  |
| <b>Amoxicillin</b>  | - Tính thấm vào mật tốt, tuy nhiên nồng độ đạt được thấp hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của amoxicillin với các chủng <i>Enterobacteriaceae</i> (nhóm vi khuẩn phổ biến nhất trong BTIs).   | Amoxicillin/ Acid clavulanic không phải lựa chọn hợp lý trong điều trị BTIs hoặc để dự phòng phẫu thuật đường mật.                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần thận trọng khi sử dụng ở những người bệnh nguy cơ cao có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng và những trường hợp có nhiễm khuẩn huyết.</li> <li>- <b>Thuốc có sinh khả dụng uống tốt.</b> Dựa trên kết quả kháng sinh đồ, có thể sử dụng amoxicillin/Acid clavulanic đường uống nếu người bệnh ăn uống được, tuy nhiên chỉ nên xem là lựa chọn hàng 2.</li> <li>- Ciprofloxacin được ưu tiên sử dụng hơn trong điều trị đường uống.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nếu người bệnh ăn uống được, có thể chuyển sang kháng sinh đường uống cho người bệnh.</li> <li>- <b>Amoxicillin/ Acid clavulanic là lựa chọn hàng 2 trong điều trị đường uống.</b></li> </ul>  |
| <b>Piperacillin</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacillin được bài tiết đáng kể vào mật, ngay cả khi dùng ở liều thấp 1-2 g.</li> <li>- Trong trường hợp tắc nghẽn đường mật, nồng độ piperacillin trong mật chỉ bằng khoảng 1/3 so với trong huyết thanh.</li> </ul> | Piperacillin/ tazobactam cho thấy hiệu quả điều trị rõ rệt khi được sử dụng trong điều trị theo kinh nghiệm hoặc điều trị đích cho BTIs. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacillin/ Tazobactam là lựa chọn hàng đầu trong nhiễm khuẩn đường mật cộng đồng có sức nhiễm khuẩn hoặc người bệnh có nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng.</li> <li>- Thuốc cũng được khuyến cáo trong điều trị vi khuẩn kỵ khí trong trường hợp người bệnh có phẫu thuật nối mật-ruột dù không phải ưu tiên hàng đầu.</li> </ul>   | Piperacillin/tazobactam <b>có khả năng thấm tốt và được khuyến cáo</b> trong hướng dẫn TOKYO 2018 trong điều trị BTIs, bao gồm: nhiễm khuẩn đường mật cộng đồng có sức nhiễm khuẩn, BTIs có nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng, điều trị vi khuẩn kỵ khí trong trường hợp người bệnh |



| Tên kháng sinh      | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận   |
|---------------------|---|---|---|--|
|                     |   |   |   | phẫu thuật nói mật-ruột.   |
| <b>Piperacillin</b> | Piperacillin có khả năng <b>thấm tốt vào ổ áp-xe ổ bụng</b> , với tỉ lệ nồng độ thuốc trong ổ áp-xe cao gấp 2 lần so với trong huyết tương ứng.   | Thuốc đạt nồng độ điều trị ở 75% số ca, 1 ca thất bại điều trị do nồng độ thuốc thấp hơn ngưỡng mục tiêu.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacillin/Tazobactam là lựa chọn đơn trị thích hợp trong nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại cộng đồng ở người bệnh nhi hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng mức độ nặng/nguy cơ cao (rối loạn chức năng sinh lý nghiêm trọng, tuổi cao, hoặc suy giảm miễn dịch) ở người lớn.</li> <li>- Thuốc cũng là lựa chọn thích hợp trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng bệnh viện phức tạp, tuy nhiên không khuyến cáo nếu người bệnh nhiễm MRSA</li> </ul> | <p>Piperacillin là thuốc có khả năng thấm tốt và cho thấy hiệu quả điều trị trong ổ áp-xe ổ bụng. Thuốc được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị nhiễm trùng ổ bụng phức tạp của IDSA năm 2010 (IDSA 2010) trong điều trị IAIs cộng đồng ở người bệnh nhi, IAIs cộng đồng mức độ nặng hoặc nguy cơ cao ở người lớn, IAIs bệnh viện phức tạp.</p> <p><b>Không khuyến cáo dùng với chủng MRSA.</b></p> |
| <b>Cefazolin</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefazolin có khả năng thấm tốt vào mật, đặc biệt là trong dịch mật ống mật chủ, sau đó là túi mật.</li> <li>- Nồng độ thuốc được ghi nhận thấp hơn ở người bệnh cắt túi mật.</li> <li>- Khi sử dụng nhiều liều (4 liều 500 mg cách nhau 6 giờ), nồng độ cefazolin trung bình trong mật ở người bệnh viêm túi mật nhỉnh hơn so với nồng độ ghi nhận ở người bình thường.</li> </ul> | <p>Cefazolin có khả năng thấm tốt vào mật, trở thành lựa chọn hợp lý để điều trị BTIs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhiều nghiên cứu đã đánh giá cefazolin trong dự phòng phẫu thuật đường mật, cho thấy thuốc có hiệu quả trong ngăn ngừa nhiễm trùng sau mổ và tương đương với các thuốc chứng khác.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefazolin có tỉ lệ kháng cao ở nhóm vi khuẩn <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>- Chỉ được khuyến cáo điều trị BTIs cộng đồng độ I (nhẹ) và cần nhắc tình hình kháng thuốc tại địa phương trước khi sử dụng.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefazolin có khả năng thấm mật rất tốt.</li> <li>- Tuy nhiên, thuốc có tỉ lệ kháng cao với nhóm <i>Enterobacteriaceae</i>, chỉ được khuyến cáo trong hướng dẫn TOKYO 2018 trong điều trị nhiễm khuẩn đường mật cộng đồng độ I và cần nhắc tình hình kháng thuốc tại địa phương trước khi dùng.</li> </ul>   |

| Tên kháng sinh      | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận  |
|---------------------|--|---|---|---|
| <b>Ceftriaxone</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftriaxone cho thấy khả năng thấm rất tốt qua mắt;</li> <li>- Nồng độ thuốc trong dịch mắt ống mật chủ và mô túi mật cao hơn trong túi mật.</li> <li>- Mức độ nhạy cảm: Ceftriaxone có hiệu lực cao đối với các tác nhân BTIs thường gặp như: <i>E.coli</i> và <i>Klebsiella pneumoniae</i>, với độ nhạy còn mức cao 75 - 100%. Tuy nhiên, tỷ lệ nhạy cảm thấp hơn (67%) với <i>Enterobacter cloacae</i>.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tỷ lệ điều trị thành công tương đương ofloxacin trong điều trị BTIs.</li> <li>- Hiệu quả tương tự cũng được ghi nhận khi so sánh ceftriaxone với cefoperazone, cả hai đều có tỷ lệ thành công 85% trên người bệnh mắc viêm túi mật, tuy nhiên ceftriaxone được ưa chuộng hơn do chế độ đưa liều 1 lần mỗi ngày, thuận tiện hơn so với nhiều liều trong ngày của cefoperazone.</li> <li>- Một liều dự phòng trước phẫu thuật duy nhất của ceftriaxone cho hiệu quả tương đương chế độ đa liều cefazolin trong dự phòng nhiễm trùng phẫu thuật đường mật.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftriaxone có tỉ lệ kháng ở nhóm vi khuẩn <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>- Được khuyến cáo trong điều trị BTIs cộng đồng độ I và II theo hướng dẫn TOKYO 2018. Theo Stanford Guide, Ceftriaxone là lựa chọn ưu tiên trong điều trị kinh nghiệm ban đầu BTIs không có sốc nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn huyết.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ceftriaxone có khả năng thấm qua mắt rất tốt.</b></li> <li>- Thuốc có hiệu quả tương đương các thuốc chủng (ofloxaci, cefoperazone, cefazolin) trong điều trị và dự phòng BTIs. Ưu điểm chỉ cần dùng 1 liều tiêm/ngày; có hiệu lực cao với các tác nhân BTIs thường gặp (<i>E.coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>), nhưng thấp hơn với <i>Enterobacter cloacae</i> và đã xuất hiện kháng ở nhóm <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>- Ceftriaxone là lựa chọn ưu tiên trong điều trị kinh nghiệm ban đầu BTIs không có sốc nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn huyết theo Stanford Guide.</li> </ul> |
| <b>Cefoperazone</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefoperazone <b>duy trì nồng độ trong dịch mật cao ngay cả khi có tắc mật</b> sau khi dùng 2g IV mỗi 12 giờ trong 3 ngày.</li> <li>- Với liều 1g</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tỷ lệ điều trị thành công 85% ở 20 người bệnh viêm túi mật và 78% ở 116 người bệnh mắc các loại nhiễm khuẩn</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefoperazone/ sulbactam được khuyến cáo điều trị BTIs cộng đồng độ I và độ II (trung bình) theo hướng dẫn TOKYO 2018.</li> <li>- Thuốc cũng được khuyến cáo trong điều trị vi khuẩn</li> </ul>   | <p><b>Cefoperazone có khả năng thấm rất tốt</b> vào mắt và thành túi mật, đạt nồng độ cao kéo dài kể cả khi có tắc mật.</p> <p><b>Cefoperazone/ sulbactam được</b></p>  |

| Tên kháng sinh                | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận  |
|-------------------------------|---|--|---|---|
|                               | <p>cefoperazone vẫn đạt nồng độ trung bình cao trong dịch mật túi mật, cao hơn so với nồng độ trong mô túi mật.</p> <p>- Ngược lại, nghiên cứu khác trên người bệnh cắt túi mật ghi nhận nồng độ trong mật thấp hơn mô túi mật, sau khi dùng 3 liều 1 g/ngày cho 10 người bệnh.</p>   | đường mật khác nhau.   | ky khí trường hợp người bệnh có phẫu thuật nối mật-ruột dù không phải ưu tiên hàng đầu.   | <b>khuyến cáo theo hướng dẫn TOKYO 2018 trong điều trị BTIs độ I và độ II</b> , cũng như trong <b>điều trị vi khuẩn kỵ khí</b> trường hợp người bệnh phẫu thuật nối mật - ruột.   |
| <b>Ceftolozane/tazobactam</b> | <p>- Không có dữ liệu dược động học được công bố về khả năng thấm vào đường mật của ceftolozane/tazobactam.</p>   | <p>- Các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo ca <b>cho thấy hiệu quả của thuốc trong điều trị</b> nhiễm khuẩn đường mật do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, đặc biệt <i>Pseudomonas aeruginosa</i> đa kháng.</p> | <p>- Mặc dù ceftolozane/tazobactam cho thấy hoạt tính mạnh trên các chủng <i>Pseudomonas aeruginosa</i> đa kháng và một số <i>Enterobacteriales</i> sinh ESBL, <b>bằng chứng lâm sàng còn hạn chế</b> đối với việc sử dụng thuốc này trong điều trị viêm đường mật và viêm túi mật cấp.</p> <p>- Do đó, ceftolozane/tazobactam chỉ nên <b>được cân nhắc</b> trong những trường hợp BTIs do các vi khuẩn đa kháng đã được xác định hoặc nghi ngờ mạnh, đặc biệt <b>khí các lựa chọn khác (như carbapenem hoặc colistin) không phù hợp hoặc thất bại</b>, và nên có ý kiến của bác sĩ chuyên khoa truyền nhiễm khi sử dụng.</p> | <p>- Mặc dù chưa có dữ liệu dược động học về khả năng thấm vào đường mật của ceftolozane/tazobactam, nhưng các bằng chứng lâm sàng và báo cáo ca cho thấy thuốc có thể được sử dụng hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường mật do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là <i>Pseudomonas aeruginosa</i> đa kháng và các chủng <i>E.coli</i>, <i>Klebsiella</i> sinh ESBL.</p> |
| <b>Carbapenem</b>             | <p>- Trường hợp người bệnh <b>có phẫu thuật nối mật - ruột</b>, carbapenem có đủ tác dụng kháng kỵ khí tuy nhiên <b>không thuộc nhóm được khuyến cáo hàng đầu</b>.</p> <p>- Đối với <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, nếu <b>tỷ lệ kháng ceftazidime trên 20%</b>, carbapenem, piperacillin/tazobactam và aminoglycoside được khuyến cáo sử dụng theo kinh nghiệm cho đến khi có kết quả nuôi cấy và kết quả kháng sinh đồ.</p> <p>- Carbapenem thường được xem là <b>lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm hàng đầu</b> để điều trị các người bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn <i>Enterobacteriales</i> sinh ESBL (<math>\beta</math>-</p> |  |   |   |

| Tên kháng sinh | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận   |
|----------------|--|---|--|--|
|                | lactamase phổ rộng). Tuy nhiên, để tránh lạm dụng carbapenem, có thể cân nhắc xuống thang sang các kháng sinh khác như piperacillin–tazobactam nếu phát hiện giá trị MIC $\leq 8$ mg/L (theo ngưỡng EUCAST).<br>- Mặc dù nhiều nghiên cứu quan sát cho thấy <b>không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả và tỷ lệ tử vong giữa piperacillin–tazobactam và carbapenem</b> ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn sinh ESBL, việc sử dụng carbapenem (imipenem hoặc meropenem) vẫn được khuyến cáo trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do <i>Enterobacterales</i> kháng cephalosporin thế hệ 3 ở người bệnh nguy kịch. |   |  |  |
| Imipenem       | - Người bệnh sau cắt túi mật: Thuốc thấm được vào mật ở mức trung bình.<br>- Người bệnh có dẫn lưu ống mật chủ: Thuốc đạt nồng độ trong mật cao hơn, cho thấy khả năng bài tiết tốt qua đường mật.<br>- Người bệnh có hoặc không tắc nghẽn đường mật: <b>Tắc nghẽn đường mật không ảnh hưởng đáng kể đến sự bài tiết imipenem vào mật.</b><br>- Mức độ nhạy cảm của các vi khuẩn thường gặp bao gồm <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> với Imipenem/ cilastatin là 100%.  | - Hiệu quả của <b>Imipenem/ Cilastatin tương đương khi so sánh với Ciprofloxacin</b> với tỷ lệ điều trị thành công lần lượt là 94,4% và 100%. | - Imipenem/ cilastatin được khuyến cáo sử dụng trong BTIs cộng đồng mức độ <b>III (nghiêm trọng)</b> và BTIs bệnh viện theo hướng dẫn TOKYO 2018.  | - Mặc dù bài tiết qua mật tương đối thấp, tuy nhiên <b>các dữ liệu lâm sàng vẫn chứng minh Imipenem có hiệu quả trong điều trị BTIs</b> , đồng thời được khuyến cáo sử dụng trong nhiễm trùng đường mật cộng đồng mức độ III và ở bệnh viện theo hướng dẫn TOKYO 2018. |
|                | - Imipenem cho thấy tỉ lệ nồng độ thuốc trong ổ áp-xe so với trong huyết tương tương ứng cực kỳ thấp (< 5% ở tất cả các ca).<br>- Thuốc không đạt MIC cần thiết trong  |   | - Imipenem/ cilastatin là lựa chọn đơn trị thích hợp trong nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại cộng đồng ở người bệnh nhi hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng mức độ nặng/nguy cơ cao ở người lớn. | - Imipenem <b>có khả năng thấm kém</b> vào ổ áp-xe ổ bụng.<br>- Tuy nhiên, trong guideline điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng phức tạp tại Mỹ, <b>imipenem/ci</b>   |

| Tên kháng sinh   | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận   |
|------------------|--|---|--|--|
|                  | ổ áp-xe ở bất kỳ người bệnh nào.   |   | - Thuốc cũng là lựa chọn thích hợp trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng bệnh viện phức tạp, tuy nhiên không khuyến cáo nếu người bệnh nhiễm MRSA.   | <b>lastatin vẫn được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của IDSA 2010 điều trị IAIs cộng đồng ở người bệnh nhi, IAIs cộng đồng mức độ nặng/ nguy cơ cao ở người lớn và IAIs bệnh viện phức tạp.</b>   |
| <b>Meropenem</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh trải qua ERCP (nội soi mật tụy ngược dòng): Thuốc thấm tốt vào dịch mật sau tiêm tĩnh mạch, cho thấy khả năng khuếch tán hiệu quả vào đường mật.</li> <li>- Người tình nguyện khỏe mạnh: Meropenem đạt được nồng độ đáng kể trong mật, chứng minh khả năng thấm qua đường mật tốt ngay cả ở người không có bệnh lý gan mật.</li> <li>- Các tác nhân gây nhiễm khuẩn đường mật thường gặp đều nhạy cảm hoàn toàn với Meropenem</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Một số nghiên cứu lâm sàng trên người bệnh bị nhiễm trùng ổ bụng, bao gồm cả nhiễm trùng đường mật, đã báo cáo thành công lâm sàng với meropenem.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem được khuyến cáo sử dụng trong nhiễm trùng đường mật trong cộng đồng mức độ III và nhiễm trùng đường mật bệnh viện theo hướng dẫn TOKYO 2018.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem cho thấy <b>khả năng thấm tốt vào dịch mật</b>, với nồng độ đạt được cao hơn nhiều lần so với MIC của các vi khuẩn thường gặp trong nhiễm trùng đường mật.</li> <li>- Các bằng chứng lâm sàng ghi nhận tỷ lệ <b>đáp ứng điều trị cao</b> ở người bệnh nhiễm trùng ổ bụng, bao gồm cả nhiễm trùng đường mật.</li> <li>- Đồng thời Meropenem cũng <b>được khuyến cáo trong hướng dẫn TOKYO 2018</b> sử dụng trong nhiễm trùng đường mật cộng đồng mức độ III và ở bệnh viện.</li> </ul> |
|                  | - Meropenem có tỉ lệ nồng độ thuốc trong ổ   | - Không ghi nhận ca thất bại nào quy  | - Meropenem là lựa chọn đơn trị thích hợp trong  | - <b>Meropenem có khả năng thấm</b>  |



| Tên kháng sinh   | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận  |
|------------------|---|--|---|---|
|                  | áp-xe bằng 50% so với nồng độ meropenem trong huyết tương và nồng độ trong ổ áp xe đạt đích trên 80% các ca.  | cho meropenem trong nghiên cứu.<br>- Việc thất bại được quy cho nồng độ thuốc kháng sinh không đủ nếu từ mẫu lấy lại trong lần tái can thiệp phát hiện vi sinh vật vẫn nhạy cảm với kháng sinh đang dùng.  | nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại cộng đồng ở người bệnh nhi hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng mức độ nặng/nguy cơ cao ở người lớn.<br>- Thuốc cũng là lựa chọn thích hợp trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng bệnh viện phức tạp, tuy nhiên không khuyến cáo nếu người bệnh nhiễm MRSA. | <b>tốt</b> vào ổ áp-xe ổ bụng, ghi nhận kết quả điều trị tốt trong nghiên cứu.<br>-Thuốc <b>được khuyến cáo trong hướng dẫn của IDSA 2010</b> trong điều trị IAIs cộng đồng ở người bệnh nhi, IAIs cộng đồng ở người lớn mức độ nặng/ nguy cơ cao và IAIs bệnh viện phức tạp. |
| <b>Ertapenem</b> | - Ertapenem được báo cáo là có tính thấm vào mật kém ngay cả khi ống mật không bị tắc nghẽn, với nồng độ tối đa đạt được là 6,3 µg/mL sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1g. | - Không có dữ liệu lâm sàng nào được công bố về việc sử dụng ertapenem trong các trường hợp viêm đường mật mạn tính (BTIs).<br>- Tuy nhiên, ertapenem đã được FDA Hoa Kỳ chấp thuận sử dụng trong các trường hợp viêm đường mật mạn tính, bao gồm cả BTIs. | - Ertapenem được khuyến cáo sử dụng trong BTIs cộng đồng các mức độ I, II và III, trong BTIs bệnh viện theo hướng dẫn TOKYO 2018.   | - <b>Tính thấm vào mật kém, chưa có hiệu quả trên lâm sàng</b> , do đó không khuyến khích sử dụng ertapenem trong điều trị BTIs. Tuy nhiên, thuốc <b>vẫn có mặt trong khuyến cáo của TOKYO 2010</b> điều trị ở các mức độ nhiễm trùng đường mật.                              |
|                  | - Ertapenem có khả năng thấm tương đối tốt (nồng độ thuốc trong ổ áp-xe bằng 40% huyết tương), nhưng nồng độ thuốc trong ổ áp-xe và trong huyết tương đều thấp, dẫn đến   | - Nghiên cứu ghi nhận 1 trường hợp thất bại điều trị do Ertapenem<br>- Việc thất bại được quy cho nồng độ thuốc kháng sinh không đủ nếu từ mẫu lấy lại trong lần tái can thiệp   | Ertapenem là lựa chọn đơn trị trong trường hợp nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng trên người bệnh nhi hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng trên người lớn mức độ nhẹ đến trung bình (viêm ruột thừa thủng hoặc có áp-xe, các nhiễm khuẩn khác ở mức độ nhẹ đến                               | Ertapenem <b>không ổn định trong môi trường ổ áp-xe</b> . Tuy nhiên, thuốc <b>vẫn có mặt ở khuyến cáo của IDSA 2010</b> trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng trên người  |

| Tên kháng sinh  | Tính thẩm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận   |
|-----------------|---|--|---|--|
|                 | <p>thuốc không đạt nồng độ điều trị.</p> <p>- Nguyên nhân chính có thể do đặc tính hóa học của thuốc hoặc thuốc bị phân hủy trong môi trường pH thấp của ổ áp-xe.</p>   | <p>phát hiện vi sinh vật vẫn nhạy cảm với kháng sinh đang dùng. Tuy nhiên, cỡ mẫu trong nghiên cứu rất nhỏ (chỉ 3 ca dùng Ertapenem) nên thông tin chỉ mang tính chất tham khảo.</p>   | <p>trung bình.) Tuy nhiên, cũng có lo ngại rằng việc sử dụng Ertapenem rộng rãi sẽ thúc đẩy sự xuất hiện của các chủng Enterobacteriaceae, Pseudomonas và Acinetobacter kháng carbapenem.</p> | <p>bệnh nhi hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng cộng đồng trên người lớn mức độ nhẹ đến trung bình.</p>  |
| Amino glycoside | <p><b>Vai trò trong hướng dẫn điều trị:</b> Không được khuyến cáo sử dụng trên người bệnh nhiễm trùng đường mật.</p>  |  |   |  |
|                 | <p><b>Vai trò trong hướng dẫn điều trị của IDSA 2010:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoglycosid được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm nhiễm trùng ổ bụng phức tạp dựa trên dữ liệu vi sinh địa phương ghi nhận tỷ lệ Enterobacteriaceae sinh ESBL và Pseudomonas aeruginosa kháng ceftazidime &gt; 20%.</li> <li>Aminoglycosid chỉ được khuyến cáo trong các phác đồ phối hợp điều trị trên trẻ em (gentamycin + ampicillin + clindamycin)</li> </ul> <p>Ở người lớn, không khuyến cáo sử dụng aminoglycosid hoặc một kháng sinh khác có hiệu quả kháng trực khuẩn Gram âm hiếu khí nếu không có bằng chứng hoặc nghi ngờ lâm sàng/vi sinh cho thấy người bệnh có khả năng mang vi khuẩn kháng thuốc.</p> |  |   |  |
| Gentamycin      | <p>- Gentamycin thẩm kém vào dịch mật và mô túi mật.</p> <p>- Các nghiên cứu trên người bệnh phẫu thuật đường mật hoặc cắt túi mật cho thấy nồng độ thuốc trong mật rất thấp, đôi khi không phát hiện được, dù dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.</p> <p>- Ở người bệnh có dẫn lưu mật, nhiều nghiên cứu ghi nhận nồng độ gentamicin trong mật dưới ngưỡng ức chế tối thiểu (MIC) của các vi khuẩn thường</p>  | <p>- Phác đồ ampicillin + gentamycin đạt tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học lần lượt là 95,7% và 91,5% trong một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 97 người bệnh.</p> <p>- Dùng trong dự phòng nhiễm khuẩn trước phẫu thuật: 80mg gentamycin tiêm tĩnh mạch 30 phút trước và sau phẫu thuật đường mật 8 và 16 giờ không ghi nhận trường</p> |   | <p>- Gentamycin có <b>khả năng thẩm mật kém</b>, trong các phác đồ phối hợp, <b>hiệu quả lâm sàng chủ yếu là nhờ <math>\beta</math>-lactam (cụ thể Ampicillin) hơn là gentamycin.</b></p> <p>- Mặc dù các tác nhân gây BTIs cho thấy tỷ lệ nhạy cảm in vitro cao (67–100%), nhưng nồng độ thuốc đạt được trong mật quá thấp để đảm bảo hiệu quả lâm sàng. Đồng thời thuốc không được</p> |

| Tên kháng sinh         | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline | Kết luận   |
|------------------------|---|---|--|--|
|                        | gặp gây nhiễm khuẩn đường mật.  | hợp nhiễm trùng sau phẫu thuật nào trong số 40 người bệnh.  |  | khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn điều trị. <b>Do đó, gentamycin không khuyến cáo sử dụng trong điều trị BTIs.</b>  |
| <b>Tobramycin</b>      | - Không có nghiên cứu nào đánh giá tính thấm của tobramycin vào mật.  | - Trong một nghiên cứu lâm sàng, phối tobramycin + ampicillin có hoạt tính kém trong diệt trừ các tác nhân gây BTIs so với cefoperazone.<br>- <i>Giải thích rõ cho kết quả này chưa được biết rõ, có thể do tobramycin có trọng lượng phân tử lớn và thân nước.</i> |  | - <b>Không khuyến khích sử dụng Tobramycin</b> cho người bệnh có BTIs do chưa có nghiên cứu về tính thấm, hiệu quả lâm sàng kém và không có vai trò trong các hướng dẫn điều trị nhiễm trùng đường mật.                |
| <b>Amikacin</b>        | - Nồng độ amikacin trong mật thấp hơn nhiều so với MIC $\leq 16$ $\mu\text{g/mL}$ , mặc dù thuốc thể hiện hiệu quả in vitro cao (tiêu diệt 90–100% tác nhân BTIs với độ nhạy 90–100%).  | - Không thể ngoại suy trực tiếp kết quả in vitro sang lâm sàng nếu thiếu dữ liệu về khả năng thấm vào mật và hiệu quả lâm sàng tương ứng.   |  | Amikacin <b>thấm vào mật kém</b> , mặc dù hiệu quả in vitro cao, đồng thời không có vai trò trong hướng dẫn điều trị nhiễm trùng đường mật.<br>- <b>Do đó không khuyến khích sử dụng amikacin cho người bệnh BTIs.</b> |
| <b>Fluoroquinolone</b> | <b>Vai trò trong hướng dẫn điều trị TOKYO 2018:</b><br><b>• Khuyến cáo sử dụng fluoroquinolone nếu đã biết tính nhạy cảm của các chủng vi khuẩn nuôi cấy hoặc đối với người bệnh dị ứng với beta-lactam.</b> Hiện đã có nhiều chủng vi khuẩn Gram âm sinh enzyme beta-lactamase phổ rộng (ESBL) kháng fluoroquinolone. Fluoroquinolon được khuyến cáo sử dụng trong <b> nhiễm trùng đường mật trong cộng đồng mức độ I và II.</b> |   |  |  |

| Tên kháng sinh       | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận |
|----------------------|---|--|---|----------|
| <b>Ciprofloxacin</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciprofloxacin thấm tốt vào dịch mật và mô túi mật, đạt nồng độ cao hơn trong huyết thanh nhiều lần.</li> <li>- Khả năng thấm duy trì tốt cả khi có tắc nghẽn đường mật.</li> <li>- Thuốc thích hợp trong các nhiễm khuẩn đường mật, kể cả sau can thiệp (như ERCP).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong điều trị BTIs, ciprofloxacin cho thấy hiệu quả cao hơn với tỷ lệ khỏi bệnh lâm sàng là 100% so với 94,4% đối với imipenem/cilastatin.</li> <li>- Trong điều trị viêm đường mật, ciprofloxacin 200 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 12 giờ cũng cho thấy hiệu quả tương đương với liệu pháp ba thuốc ceftazidime, ampicillin và metronidazole.</li> </ul> <p>Thuốc được chứng minh là an toàn và hiệu quả trong dự phòng viêm đường mật ở những người bệnh trải qua ERCP.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong một nghiên cứu RCT so sánh tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong trong 30 ngày ở những người bệnh viêm đường mật do Enterobacteriaceae nhạy cảm với Ciprofloxacin đã được dẫn lưu mật thành công và được điều trị bằng liệu pháp tĩnh mạch thông thường hoặc liệu pháp kháng sinh tĩnh mạch 6 ngày, sau đó là liệu pháp đường uống, cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tái phát và tử vong trong 30 ngày.</li> <li>- Chuyển đổi sang kháng sinh đường uống: Thuốc có sinh khả dụng đường uống tốt.</li> <li>- Dựa trên kết quả kháng sinh đồ, Ciprofloxacin thuộc nhóm được ưu tiên sử dụng trong điều trị đường uống, nếu người bệnh có khả năng uống được.</li> </ul> |          |
| <b>Levofloxacin</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nồng độ trong mô túi mật là 16,8 µg/mL sau liều duy nhất tiêm tĩnh mạch hoặc uống 500 mg.</li> </ul>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chuyển đổi sang kháng sinh đường uống:</b> Thuốc có sinh khả dụng đường uống tốt. Dựa trên kết quả kháng sinh đồ, <b>Levofloxacin thuộc nhóm được ưu tiên sử dụng trong điều trị đường uống</b>, nếu người bệnh có khả năng uống được.</li> </ul>   |          |

| Tên kháng sinh      | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận |
|---------------------|---|--|---|----------|
| <b>Ofloxacin</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Người bệnh sau cắt túi mật: Ofloxacin thấm tốt vào mật và thành túi mật sau khi dùng đường uống, cho thấy khả năng khuếch tán hiệu quả qua hệ thống đường mật.</li> <li>- Sau liệu tiêm duy nhất, thuốc đạt nồng độ cao trong mật và mô túi mật, cho thấy khả năng thấm cao.</li> <li>- Những nồng độ như vậy vẫn cao hơn ngưỡng nhạy cảm đối với Enterobacteriaceae và P.aeruginosa.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Áp dụng phát hiện này vào thực tiễn, ofloxacin đã được chứng minh là có hiệu quả lâm sàng trong điều trị viêm túi mật cấp mặc dù nghiên cứu được tiến hành trên một mẫu nhỏ gồm 28 người bệnh.</li> </ul> |   |          |
| <b>Moxifloxacin</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tác nghẽn đường mật làm giảm đáng kể khả năng thấm vào mật.</li> <li>- Thuốc thấm vào mô túi mật ở mức độ đáng kể, cho thấy khả năng khuếch tán tốt vào mô gan mật.</li> </ul>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chuyển đổi sang kháng sinh đường uống: Thuốc có sinh khả dụng uống tốt. Dựa trên kết quả kháng sinh đồ, Moxifloxacin thuộc nhóm được ưu tiên sử dụng trong điều trị đường uống, nếu người bệnh có khả năng uống được.</li> </ul> |          |
| <b>Norfloxacin</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong khi nồng độ trong mật gấp đôi ngưỡng nhạy cảm của norfloxacin đối với Enterobacteriaceae (4 µg/mL), nồng độ trong mô túi mật được coi là thấp.</li> </ul>  |  |   |          |
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sau khi tiêm tĩnh mạch một liệu duy nhất tigecycline 100 mg cho 24 người bệnh, bài tiết qua mật là con đường chính để đào thải thuốc với nồng độ</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong một thử nghiệm lâm sàng trên 69 người bệnh bị viêm túi mật biến chứng,</li> </ul>   |   |          |

| Tên kháng sinh | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận |
|----------------|--|--|--|----------|
|                | <p>đỉnh trung bình trong mật cao vượt trên 1800 lần nồng độ trong huyết thanh.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuy nhiên trong mô túi mật, nồng độ tigecycline ghi nhận thấp hơn đáng kể.</li> </ul>  | <p>so sánh giữa việc sử dụng tigecycline với imipenem/ cilastatin, tỷ lệ hiệu quả trên lâm sàng tương đương nhau ở mức 97,1% so với 94,6%.</p>           |  |          |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nghiên cứu trên 2 người bệnh được đặt stent dẫn lưu đường mật, sử dụng vancomycin 1g mỗi 12 giờ và 1g mỗi ngày, nồng độ trung bình của thuốc trong mật lần lượt là 9,6 µg/mL (ngày 7-9) và 11,6 µg/mL (ngày 17-23).</li> <li>- Những nồng độ này cao hơn MIC của vancomycin đối với tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA).</li> <li>- Tuy nhiên, với lo ngại hiện nay về sự gia tăng MIC của vancomycin đối với MRSA, các nồng độ trong mật này có thể không đủ để đạt hiệu quả điều trị trong nhiễm trùng đường mật.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiện chưa được báo cáo do <i>Staphylococcus spp.</i> hiếm khi là tác nhân gây nhiễm trùng đường mật.</li> </ul> |  |          |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Các nghiên cứu cho thấy Trimethoprim/ Sulfamethoxazol có tính thấm kém vào mật.</li> </ul>  |  |  |          |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazol cho thấy khả năng thấm rất tốt vào ổ áp-xe trong ổ bụng, với tỷ lệ nồng</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Có 2/6 người bệnh thất bại điều trị mặc dù đạt nồng độ mục</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazol là một lựa chọn phù hợp trong điều trị nếu phân lập được <i>Candida albicans</i>.</li> </ul> |          |

| Tên kháng sinh     | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận  |
|--------------------|---|---|--|---|
|                    | <p>độ thuốc tại vị trí nhiễm khuẩn so với nồng độ trong huyết tương khá cao (89%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nồng độ fluconazol đo được trong ổ áp-xe trung bình là 12,7 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>, cao gấp nhiều lần so với ngưỡng nồng độ cần thiết để ức chế các chủng Enterobacterales nhạy cảm (2 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>).</li> <li>- Các mẫu đo đều đạt mức nồng độ mong muốn tại vị trí nhiễm, đảm bảo hiệu quả kháng nấm với tỷ lệ 100%.</li> </ul> | <p>tiêu tại vị trí ổ áp xe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nguyên nhân thất bại được xác định là do vi khuẩn gây bệnh không phải vi nấm, cho thấy rằng liệu pháp fluconazol có hiệu quả.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong trường hợp trẻ sơ sinh, nếu phân lập được <i>Candida albicans</i>, fluconazol là lựa chọn điều trị phù hợp.</li> <li>- Không khuyến cáo dùng Fluconazol trong các trường hợp phân lập được <i>Candida albicans</i> kháng fluconazol, và khởi đầu điều trị trên người bệnh có tình trạng nguy hiểm đến tính mạng.</li> </ul> |   |
| <b>Tigecycline</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất tigecycline 100mg cho 24 người bệnh, bài tiết qua mật là con đường chính để đào thải thuốc với <i>nồng độ đỉnh trung bình trong mật cao vượt trên 1800 lần nồng độ trong huyết thanh</i>.</li> <li>- Tuy nhiên trong <i>mô túi mật, nồng độ tigecycline ghi nhận thấp hơn đáng kể</i>.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trong một thử nghiệm lâm sàng trên 69 người bệnh bị viêm túi mật biến chứng, so sánh giữa việc sử dụng tigecycline với imipenem/cilastatin, tỷ lệ hiệu quả trên lâm sàng tương đương nhau ở mức 97,1% so với 94,6%.</li> </ul> |  | Tigecycline thải trừ chủ yếu qua mật, đạt nồng độ cao và cho hiệu quả tương đương imipenem/cilastatin, do đó là một lựa chọn trong viêm túi mật biến chứng. |
| <b>Vancomycin</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nghiên cứu trên 2 người bệnh được đặt stent dẫn lưu đường mật, sử dụng vancomycin 1g mỗi 12 giờ và 1g mỗi ngày, nồng độ trung bình của thuốc trong mật lần lượt là 9,6</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiện chưa được báo cáo do <i>Staphylococcus spp.</i> hiếm khi là tác nhân gây nhiễm trùng đường mật.</li> </ul>  |  | -Vancomycin <b>thấm được vào mật với nồng độ vượt ngưỡng nhạy cảm của MRSA</b> , nhưng có thể không đủ hiệu quả do MIC                                      |

| Tên kháng sinh                       | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận   |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
|                                      | <p>µg/mL (ngày 7-9) và 11,6 µg/mL (ngày 17-23).</p> <p>- Những nồng độ này cao hơn MIC của vancomycin đối với tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA).</p> <p>- Tuy nhiên, với lo ngại hiện nay về sự gia tăng MIC của vancomycin đối với MRSA, các nồng độ trong mật này có thể không đủ để đạt hiệu quả điều trị trong nhiễm trùng đường mật.</p> |  |  | <p>của MRSA ngày càng tăng.</p> <p>- Do <i>Staphylococcus spp.</i> hiếm khi gây BTIs, vai trò của vancomycin trong điều trị nhiễm trùng đường mật <b>chưa được chứng minh rõ ràng.</b></p>   |
| <b>Trimethoprim/sulfamethoxazole</b> | <p>- Các nghiên cứu cho thấy Trimethoprim/Sulfamethoxazole có tính thấm kém vào mật.</p>   |  |  | <p>- Cotrimoxazol có tính thấm kém vào đường mật.</p> <p>- Hiệu quả lâm sàng chưa được đánh giá do vẫn còn nghi vấn về tính thấm, không đáp ứng hiệu quả điều trị.</p> <p>- Do đó, <b>không khuyến khích sử dụng Trimethoprim/sulfamethoxazole trong điều trị nhiễm trùng đường mật.</b></p> |
| <b>Fluconazole</b>                   | <p>- Fluconazol cho thấy khả năng thấm rất tốt vào ổ áp-xe trong ổ bụng, với tỷ lệ nồng độ thuốc tại vị trí nhiễm khuẩn so với</p>   | <p>- Có 2/6 người bệnh thất bại điều trị mặc dù đạt nồng độ mục tiêu tại vị trí ổ áp xe.</p> | <p>- Fluconazol là một lựa chọn phù hợp trong điều trị nếu phân lập được <i>Candida albicans</i>.</p> <p>- Trong trường hợp trẻ sơ sinh, nếu phân lập được <i>Candida lbicans</i>,</p> | <p>Fluconazole thấm tốt vào ổ áp-xe trong ổ bụng, đồng thời đạt hiệu quả điều trị trên lâm sàng.</p>   |

| Tên kháng sinh           | Tính thấm  | Hiệu quả lâm sàng  | Vai trò của kháng sinh trong guideline   | Kết luận   |
|--------------------------|--|--|--|--|
|                          | <p>nồng độ trong huyết tương khá cao (89%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nồng độ fluconazol đo được trong ổ áp-xe trung bình là 12,7 µg/mL, cao gấp nhiều lần so với ngưỡng nồng độ cần thiết để ức chế các chủng Enterobacterales nhạy cảm (2 µg/mL).</li> <li>- Các mẫu đo đều đạt mức nồng độ mong muốn tại vị trí nhiễm, đảm bảo hiệu quả kháng nấm với tỷ lệ 100%.</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nguyên nhân thất bại được xác định là do vi khuẩn gây bệnh không phải vi nấm, cho thấy rằng liệu pháp fluconazol có hiệu quả.</li> </ul>  | <p>fluconazol là lựa chọn điều trị phù hợp.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Không khuyến cáo dùng Fluco nazol trong các trường hợp phân lập được <i>Candida albicans</i> kháng fluconazol, và khởi đầu điều trị trên người bệnh có tình trạng nguy hiểm đến tính mạng.</li> </ul> | <p>Thuốc cũng được khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn điều trị của IDSA 2010 là một lựa chọn phù hợp khi phân lập được <i>Candidaalbicans</i>, kể cả trẻ sơ sinh.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuy nhiên thuốc không thích hợp sử dụng trên các tình trạng nhiễm <i>Candida albicans</i> kháng thuốc và những người bệnh có tình trạng nguy hiểm đến tính mạng.</li> </ul> |
| <b>Nhóm Echinocandin</b> | <p>Vai trò trong guideline IDSA 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Khi <i>Candida</i> <b>kháng fluconazol</b>, khuyến cáo điều trị bằng echinocandin.</li> <li>• Đối với người bệnh có <b>tình trạng nặng nguy hiểm đến tính mạng</b>, khuyến cáo khởi đầu bằng echinocandin thay vì triazol.</li> </ul>   |  |  |  |
| <b>Caspofungin</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caspofungin cho thấy khả năng thấm vào ổ áp-xe trong ổ bụng, với nồng độ tại vị trí nhiễm đạt khoảng 11% so với huyết tương, cho thấy thuốc vẫn khuếch tán được vào mô nhiễm nhưng mức độ còn hạn chế.</li> <li>- Nồng độ trung bình tại ổ áp-xe (0,3 µg/mL) chỉ nhỉnh hơn ngưỡng nhạy cảm lâm sàng (0,25 µg/mL), nên tỉ lệ đạt mục tiêu diệt vi nấm</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hai trong số những người bệnh được điều trị bằng phối hợp với kháng sinh với caspo fungi, được coi là thất bại điều trị do không đạt đủ nồng độ kháng nấm trong ổ áp xe và kết quả nuôi cấy <i>Candida</i> dương tính dai dẳng trong các mẫu dẫn lưu sau đó.</li> </ul> |  |  |

| Tên kháng sinh                            | Tính thấm   | Hiệu quả lâm sàng   | Vai trò của kháng sinh trong guideline  | Kết luận |
|---|---|---|---|----------|
|   | chỉ đạt 56%, cho thấy khả năng bao phủ chưa hoàn toàn tại vị trí nhiễm.   |   |   |          |
| <b>Anidulafungin</b>                      | - Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thấm vào ổ áp-xe trong ổ bụng trung bình là 0 so với nồng độ trong ổ áp-xe trung bình là 0,3 $\mu\text{g/mL}$ , cho thấy thuốc không có khả năng thấm được vào ổ áp-xe trong ổ bụng.  | - Không đạt mục tiêu điều trị do thuốc không thấm vào ổ áp-xe dẫn tới thất bại trên lâm sàng. |   |          |
| <b>So sánh fluconazol và echinocandin</b> | - Fluconazol có tỷ lệ thấm vào ổ áp-xe trong ổ bụng cao hơn rõ rệt so với hai thuốc nhóm echinocandin là caspofungin và anidulafun gin (lần lượt 0,85 và 0,08; $p < 0,01$ ), cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.<br>- Tuy nhiên, kết quả lâm sàng giữa các nhóm kháng nấm không khác biệt đáng kể.<br>- Trên thực tế, echinocandin có phổ kháng nấm rộng hơn và hoạt tính diệt nấm mạnh hơn trên <i>Candida spp.</i> , có thể bù đắp cho khả năng thấm vào ổ áp-xe thấp hơn so với fluconazol, do đó giải thích việc hiệu quả điều trị không khác biệt về mặt lâm sàng giữa 2 thuốc này. |   | - Không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa 2 nhóm kháng nấm fluconazol và echinocandins (Caspofungin). |          |

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thabit AK. Antibiotics in the Biliary Tract: A Review of the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Antibiotics Penetrating the Bile and Gallbladder Wall. *Pharmacotherapy*. 2020 Jul;40(7):672-691. doi: 10.1002/phar.2431. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32485056.
2. Cancela Costa A, Grass F, Andres Cano I, Desgranges F, Delabays C, Kritikos A, Glampedakis E, Buclin T, Duran R, Guery B, Pagani J-L, Uldry E, Decosterd LA, Lamoth F. Antibacterial and antifungal drug concentrations in intra-abdominal abscesses: a prospective clinical study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025 Jan 31;69(1):e0117824. doi: 10.1128/aac.01178-24. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39636126; PMCID: PMC11784227.
3. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3–16. doi:10.1002/jhbp.518. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29090866.
4. Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program. (2024, May 7). *SHC Intra-Abdominal Infections Empiric Antibiotics Guidance* [PDF]. Stanford Health Care. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Intra-abdominal-Guidelines.pdf>
5. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K.A., Goldstein E.J.C., Baron E.J., O’Neill P.J., Chow A.W., Dellinger E.P., Eachempati S.R., Gorbach S., Hilfiker M., May A.K., Nathens A.B., Sawyer R.G., Bartlett J.G., & the Expert Panel of the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15;50(2):133-64. doi:10.1086/649554.
6. Sartelli M, Tascini C, Coccolini F, Dellai F, Ansaloni L, Antonelli M, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian Council for the Optimization of Antimicrobial Use. *World J Emerg Surg*. 2024;19(1):23. doi:10.1186/s13017-024-00551-w. PMID: 38851757.

# SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU AN TOÀN Ở NGƯỜI BỆNH XƠ GAN

Nguồn: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12560>

Lược dịch: Nguyễn Anh Dũng

Khoa Dược

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là triệu chứng phổ biến ở người bệnh xơ gan. Do những thay đổi tiềm tàng trong chuyển hóa thuốc, nguy cơ tác dụng phụ và biến chứng từ xơ gan. Kiểm soát cơn đau ở người bệnh xơ gan là một thách thức thực sự cho các bác sĩ, thường phải đối mặt với những lựa chọn khó khăn khi chọn thuốc giảm đau phù hợp cho người bệnh. Trọng tâm điều trị khác nhau tùy thuộc vào việc cơn đau là cấp tính hay mãn tính và liên quan đến việc hiểu cơ chế bệnh sinh gây ra. Thuốc giảm đau nên được bắt đầu với liều hiệu quả tối thiểu và điều chỉnh từ từ, tránh dùng nhiều loại thuốc cùng lúc. Các tình huống lâm sàng bao gồm phụ thuộc opioid, kiểm soát đau sau phẫu thuật, chăm sóc giảm nhẹ trong ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn cuối và hội chứng đau thần kinh có thể là một thách thức lâm sàng ngay cả đối với bác sĩ giàu kinh nghiệm nhất. Cần theo dõi các tác dụng phụ, đặc biệt là buồn ngủ và táo bón, vì chúng làm tăng nguy cơ phát triển bệnh não gan.

Các nhóm thuốc giảm đau chính, bao gồm thuốc giảm đau không cần kê đơn (OTCA) như acetaminophen và thuốc chống viêm không steroid (NSAID), cũng như thuốc ức chế cyclooxygenase 2 (COX-2), thuốc chống co giật, thuốc chống trầm cảm và opioid, phần lớn được chuyển hóa bởi gan.

### \* Chuyển hóa thuốc trong bệnh xơ gan

Gan đóng vai trò chính trong việc phân phối và thải trừ hầu hết các loại thuốc (Bảng 1) và bệnh xơ gan càng tiến triển thì quá trình chuyển hóa thuốc càng suy giảm. Điều này xảy ra do giảm lưu lượng máu đến gan, shunt cửa chủ - hệ thống và giảm số lượng cũng như chức năng của các tế bào gan hiện có. Sự gắn kết protein của một số loại thuốc bị giảm do nồng độ albumin trong máu thấp, do đó làm tăng sinh khả dụng của thuốc. Bệnh gan mất bù và sự hiện diện của các triệu chứng lâm sàng như phù nề và cổ trướng, bệnh não gan và hội chứng gan thận sẽ ảnh hưởng hơn nữa đến dược động học của hầu hết các loại thuốc.

Bảng 1. Chuyển hóa và dược động học của các thuốc giảm đau

| Thuốc  | CYP450      | Glucuronidation | Bài tiết            | Liên kết protein (%) |
|--|-------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| Paracetamol                                    | CYP2E1      | Đúng            | Thận                | 25                   |
| <i>Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)</i> |             |                 |                     |                      |
| Aspirin  | KHÔNG       | Đúng            | Thận                | 99                   |
| Ibuprofen                                      | CYP2C9      | Đúng            | Thận                | 99                   |
| Celecoxib                                      | CYP2C9/3A4  | Đúng            | Phân/thận           | 97                   |
| Diclofenac                                     | CYP2C9      | Đúng            | Thận/mật            | 99                   |
| Meloxicam                                      | CYP2C9/3A4  | KHÔNG           | Đường mật/Thận      | 99                   |
| Indomethacin                                   | CYP2C9/2C19 | Đúng            | Thận/mật/phân       | 97                   |
| Naproxen                                       | CYP2C9/1A2  | Đúng            | Thận                | 99                   |
| <i>Nhóm Opioid</i>                             |             |                 |                     |                      |
| Codein   | CYP2D6      | Đúng            | Thận/phân           | 7                    |
| Oxycodone                                      | CYP3A4/2D6  | KHÔNG           | Thận                | 45                   |
| Morphine                                       | KHÔNG       | Đúng            | Thận/phân           | 35                   |
| Tramadol                                       | CYP3A4/2B6  | Đúng            | Thận                | 20                   |
| Hydromorphone                                  | KHÔNG       | Đúng            | Thận                | 15                   |
| Fentanyl                                       | CYP3A4      | KHÔNG           | Thận/phân           | 80                   |
| Pethidine                                      | CYP2B6/3A4  | Đúng            | Thận                | 70                   |
| Methadone                                      | CYP3A4/2D6  | KHÔNG           | Đường mật/thận/phân | 80                   |
| Buprenorphine                                  | CYP3A4      | Đúng            | Đường mật           | 96                   |
| <i>Thuốc giảm đau bổ trợ</i>                   |             |                 |                     |                      |
| Amitriptyline                                  | CYP2D6/2C19 | Đúng            | Thận/mật            | 96                   |

| Thuốc         | CYP450     | Glucuronidation | Bài tiết  | Liên kết protein (%) |
|---------------|------------|-----------------|-----------|----------------------|
| Nortriptyline | CYP2D6/3A4 | Đúng            | Thận/mật  | 94                   |
| Gabapentin    | KHÔNG      | KHÔNG           | Thận      | < 3                  |
| Pregabalin    | KHÔNG      | KHÔNG           | Thận      | 0                    |
| Carbamazepine | CYP3A4     | Đúng            | Thận/phân | 76                   |

**Xơ gan làm thay đổi đáng kể dược động học và dược lực học của nhiều thuốc, thông qua các cơ chế:**

- Quá trình chuyển hóa thuốc bởi các enzyme oxy hóa như cytochrome P450 (CYP450) cần oxy để hoạt động và bị giảm trong các tình trạng thông nối cửa chủ - hệ thống và giảm tưới máu gan, quá trình này giảm khi chức năng gan suy giảm. Một số isoenzyme CYP450 có thể được bảo tồn tương đối khi chức năng gan suy giảm, chẳng hạn như CYP2E1, trong khi những isoenzyme khác như CYP2C19 lại tương đối nhạy cảm với rối loạn chức năng gan.

- Thông nối cửa chủ - hệ thống, cả nội sinh và do can thiệp y tế (thông nối cửa chủ - hệ thống trong gan qua tĩnh mạch cảnh [TIPS]), trong xơ gan có thể làm tăng sinh khả dụng đường uống do giảm chuyển hóa qua gan lần đầu.

- Suy thận do hội chứng gan thận làm phức tạp quá trình chuyển hóa thuốc, đặc biệt là với các thuốc như paracetamol, codeine, oxycodone và morphine, chủ yếu được thải trừ qua thận.

Giảm độ thanh thải thuốc qua thận cũng có thể xảy ra ở người bệnh mắc bệnh gan có nồng

độ creatinine huyết thanh bình thường vì creatinine thấp có thể phản ánh sự giảm khối lượng cơ và giảm chuyển hóa creatine thành creatinine.

Dược động học của thuốc giảm đau cũng có thể bị thay đổi ở bệnh xơ gan với tác dụng lên hệ thần kinh trung ương tăng lên của thuốc phiện, thuốc an thần và thuốc giải lo âu, có thể gây ra bệnh não. Nguyên nhân chính xác của hiện tượng này vẫn chưa được biết nhưng được cho là do sự thay đổi tính thấm của hàng rào máu não, tăng cường dẫn truyền thần kinh qua trung gian axit gamma-aminobutyric và/hoặc tăng mật độ nhạy cảm thụ thể hoặc ái lực của thụ thể thuốc.

- Không giống như bệnh thận, trong đó ước tính tốc độ lọc cầu thận và độ thanh thải creatinine tương quan với độ thanh thải thận, không có thước đo chính xác nào về mức độ nghiêm trọng của bệnh gan có thể được sử dụng để hướng dẫn điều chỉnh liều lượng. người bệnh mắc bệnh gan mất bù có nguy cơ cao nhất gặp các tác dụng phụ của thuốc, đặc biệt là với thuốc phiện, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ về

tình trạng bệnh não và tăng liều dần dần theo đáp ứng và sự hiện diện của tình trạng an thần.

Dược động học của thuốc giảm đau phụ thuộc rất nhiều vào chức năng gan và thận. Những thay đổi này làm tăng nguy cơ tích lũy thuốc và xuất hiện tác dụng không mong muốn, ngay cả khi sử dụng liều điều trị thông thường. Khả năng thanh thải các chất chuyển hóa của thuốc giảm đi khi chức năng gan suy giảm, dẫn đến sinh khả dụng của thuốc gốc hoặc chất chuyển hóa bị thay đổi và độc tính tăng lên ở người bệnh xơ gan. Do đó, nếu các thuốc này được dùng cho người bệnh xơ gan, liều lượng nên được giảm và/hoặc tần suất sử dụng thuốc nên ít hơn.

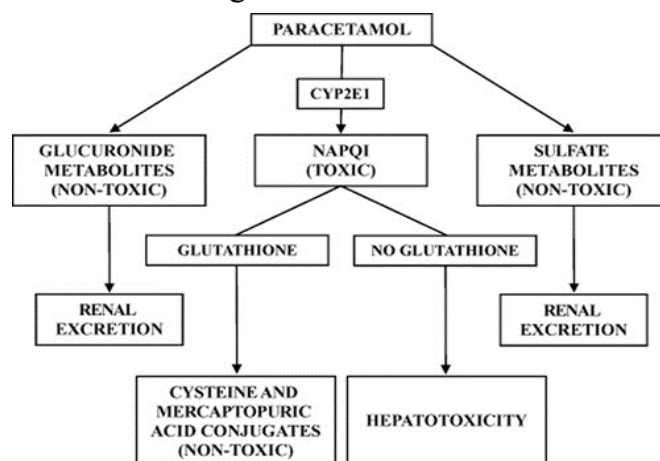
## 2. SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU Ở NGƯỜI BỆNH XƠ GAN

### 2.1. Paracetamol

Paracetamol ở liều điều trị 4 gam mỗi ngày hoặc ít hơn là thuốc giảm đau an toàn và hiệu quả cho các cơn đau nhẹ đến trung bình ở người bệnh mắc bệnh gan mãn tính. Paracetamol được chuyển hóa bởi gan thông qua quá trình glucuronidation và sulfation thành các chất chuyển hóa không độc hại, được bảo tồn tốt ở bệnh xơ gan, chỉ một tỷ lệ nhỏ (< 10%) được chuyển hóa bởi CYP2E1 tạo ra chất trung gian gây độc cho gan N-acetyl-p-benzoquinone imine được liên hợp với glutathione (Hình 1). Tổn thương gan có thể xảy ra do quá liều paracetamol và trong những trường hợp hiếm gặp do dùng liều điều trị lặp lại ở người bệnh có các yếu tố nguy cơ thiếu hụt glutathione như suy

dinh dưỡng, bệnh mãn tính hoặc uống rượu mãn tính. Mặc dù thời gian bán thải của paracetamol có thể kéo dài ở người bệnh mắc bệnh gan mãn tính, nhưng hàm lượng CYP450 không tăng và lượng glutathione dự trữ thường đủ để tránh độc tính gan do paracetamol. Cũng không có bằng chứng nào cho thấy paracetamol góp phần gây suy giảm chức năng gan.

Mặc dù các khuyến nghị hiện tại đề xuất liều tối đa hàng ngày là 2-3 gam paracetamol cho người bệnh xơ gan, nhưng hầu hết người bệnh xơ gan đều dung nạp tốt liều đến 4 gam mỗi ngày trong thời gian ngắn, kể cả những người thường xuyên uống rượu. Do tính an toàn đã được chứng minh và không gây buồn ngủ cũng như không gây độc cho thận, paracetamol là thuốc giảm đau được ưu tiên sử dụng ở người bệnh mắc bệnh gan.



Hình 1. Cơ chế ngộ độc paracetamol

### 2.2. Thuốc chống viêm không steroid

Mối lo ngại chính đối với thuốc NSAID ở người bệnh mắc bệnh gan là nguy cơ gây suy thận do co thắt các tiểu động mạch cầu thận hướng tâm, dẫn đến giảm tưới máu thận. Suy

giảm chức năng thận từ trước khá phổ biến ở người bệnh mắc bệnh gan do giảm bài tiết natri và nước, giảm tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng huyết tương thận hiệu quả, do đó những người bệnh này đặc biệt dễ bị tổn thương. Hầu hết các thuốc NSAID cũng liên kết mạnh với protein, do đó làm tăng thành phần tự do của NSAID trong huyết thanh và cần giảm liều ở người bệnh xơ gan. Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt ở người bệnh có tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

### 2.3. Thuốc giảm đau Opioid

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc giảm đau Opioid ở người bệnh mắc bệnh gan vì chúng được biết là gây buồn ngủ, táo bón và làm trầm trọng thêm bệnh não. Chúng chủ yếu được chuyển hóa qua CYP450 (CYP2D6 và CYP3A4) và quá trình glucuronidation, và cả hai đều bị ảnh hưởng bởi bệnh gan. Quá trình chuyển hóa morphin bị suy giảm đáng kể ở bệnh gan nặng với độ thanh thải huyết tương giảm, thời gian bán thải kéo dài và sinh khả dụng đường uống tăng so với người bệnh có chức năng gan bình thường. Tương tự, hydromorphone có sinh khả dụng tăng lên trong trường hợp bệnh gan. Opioid nội sinh có thể được điều hòa tăng lên trong tình trạng ứ mật và làm tăng tác dụng an thần của opioid ngoại sinh.

Việc sử dụng codeine và oxycodone ở người bệnh mắc bệnh gan có thể dẫn đến tác dụng giảm đau không ổn định do chất chuyển hóa hoạt tính không được tạo ra một cách đáng tin cậy, và quá trình thải trừ chậm có thể gây tích tụ thuốc và suy giảm thông khí. Nên tránh sử

dụng các công thức giải phóng chậm ở người bệnh mắc bệnh gan vì thời gian bán thải đã kéo dài. Các thuốc mới hơn kết hợp oxycodone giải phóng kéo dài và naloxone (Targin®, Mundipharma International Ltd., Cambridge, UK) có thể làm giảm nguy cơ táo bón do opioid gây ra và bệnh não ở người bệnh xơ gan. Tuy nhiên, vì các thuốc này chứa oxycodone tác dụng chậm, nên vẫn cần sử dụng thận trọng.

Tramadol là một thuốc giảm đau tổng hợp tác dụng trung ương, có cấu trúc liên quan đến codein và morphin, được chuyển hóa bởi cả CYP3A4 và CYP2D6. Cần thận trọng khi sử dụng ở người bệnh động kinh vì tramadol có liên quan đến các cơn co giật, và ở những người đang dùng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng do nguy cơ hội chứng serotonin.

Mặc dù được cho là ít gây táo bón hơn các opioid khác, nhưng nó vẫn có thể gây táo bón do tác dụng phụ kháng cholinergic, vì vậy cần kê đơn thuốc nhuận tràng đồng thời và tránh các dạng bào chế giải phóng chậm.

Buprenorphine là chất chủ vận một phần thụ thể mu-opioid, được chuyển hóa chủ yếu qua gan bởi CYP450 bao gồm CYP3A4 thành chất chuyển hóa hoạt tính norbuprenorphine và được thải trừ qua quá trình glucuronidation và bài tiết vào mật. Fentanyl có thể được dung nạp tốt hơn ở người bệnh xơ gan vì thời gian bán thải không bị thay đổi. Methadone thường được sử dụng ở người bệnh mắc bệnh gan mãn tính kèm theo nghiện opioid. Các chỉ số dược động học của

methadone ở người bệnh mắc bệnh gan ổn định tương tự như ở nhóm đối chứng khỏe mạnh, cho thấy liều duy trì không cần phải thay đổi, mặc dù ở người bệnh mắc bệnh gan nặng, thời gian bán thải dài hơn. Cả fentanyl và methadone đều liên kết mạnh với protein và cần giảm liều ở người bệnh bị hạ albumin máu. Pethidine nói chung nên tránh sử dụng ở người bệnh xơ gan vì nó được chuyển hóa bởi CYP2B6 và CYP3A4 thành chất chuyển hóa norpethidine, có thể gây độc thần kinh bao gồm co giật nếu tích tụ, đặc biệt nếu có suy thận đồng thời.

Đối với người bệnh xơ gan ngoại trú bị đau nhẹ không kiểm soát được bằng paracetamol, phương pháp điều trị tốt nhất có thể là dùng tramadol hoặc oxycodone liều thấp (không phải dạng giải phóng chậm) kết hợp với tăng liều thuốc nhuận tràng. Đối với cơn đau dữ dội hơn ở người bệnh nội trú, nên dùng fentanyl hoặc morphine mỗi 6-8 giờ khi cần thiết, cũng kết hợp với thuốc nhuận tràng bổ sung.

#### 2.4. Thuốc giảm đau hỗ trợ

Đôi khi cần dùng thuốc giảm đau hỗ trợ cho chứng đau thần kinh do bệnh lý thần kinh ngoại biên thứ phát do đái tháo đường, rượu, thiếu thiamine hoặc chứng tăng globulin miễn dịch liên quan đến viêm gan C.

- Thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm amitriptyline, từ lâu đã là phương pháp điều trị đầu tiên cho chứng đau thần kinh mặc dù thiếu bằng chứng khách quan về hiệu quả có lợi. Sự thải trừ của thuốc chống trầm cảm ba vòng chủ yếu qua CYP450, bao gồm CYP2D6, và có sự liên kết

protein rộng rãi, cả hai đều có thể làm tăng nguy cơ độc tính ở người bệnh xơ gan. Tác dụng phụ của liệu pháp sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm kháng cholinergic như khô miệng, táo bón, nhìn mờ, bí tiểu và an thần. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc này ở người bệnh xơ gan dường như an toàn mà không gây buồn ngủ hoặc bệnh não đáng kể, ít nhất là trong ngắn hạn. Nortriptyline, một chất chuyển hóa hoạt động của amitriptyline, cũng có hiệu quả đối với các hội chứng đau thần kinh và có thể có ít tác dụng phụ kháng cholinergic hơn. Nên bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng với liều thấp nhất và tăng dần từ từ, kết hợp với thuốc nhuận tràng để ngăn ngừa bệnh não do táo bón.

- Các thuốc chống co giật có vai trò đã được chứng minh trong điều trị đau dây thần kinh tam thoa và các bệnh lý thần kinh khác, mặc dù cơ chế chính xác của tác dụng giảm đau của chúng vẫn chưa rõ ràng. Carbamazepine được chuyển hóa chủ yếu qua gan thông qua CYP3A4 nhưng có liên quan đến suy gan cấp tính như một phần của hội chứng DRESS và có thể ít được ưa chuộng hơn so với các thuốc khác. Các thuốc chống động kinh thế hệ thứ hai, bao gồm gabapentin và pregabalin, là những thuốc đã được phê duyệt với hiệu quả đã được chứng minh đối với các bệnh lý thần kinh gây đau và gây ít buồn ngủ hơn cũng như có ít tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương hơn so với các thuốc thế hệ đầu tiên.

Gabapentin và pregabalin không trải qua quá trình chuyển hóa gan hoặc liên kết protein

rộng rãi và được thải trừ nguyên vẹn qua thận. Tác dụng phụ của gabapentin và pregabalin có thể bao gồm buồn ngủ, chóng mặt và phù nề.

- Desvenlafaxine có thể được dung nạp tốt hơn ở người bệnh mắc bệnh gan so với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenaline khác như duloxetine và venlafaxine vì nó không được chuyển hóa bởi CYP450. Ketamine đường uống đã được sử dụng ở người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan bị đau do ung thư dữ dội không đáp ứng với morphine, nhưng nó được chuyển hóa bởi CYP2B6 và có thể tích lũy trong xơ gan. Tóm lại, việc cung cấp thuốc giảm đau an toàn và hiệu quả cho người bệnh mắc bệnh gan mãn

tính có thể là một thách thức lâm sàng, và hiện có rất ít bằng chứng để hướng dẫn các bác sĩ. Cần bắt đầu sử dụng thuốc với liều thấp, theo dõi cẩn thận và phối hợp dùng thuốc nhuận tràng. Một số thuốc giảm đau phụ thuộc vào gan để chuyển hóa thông qua CYP450 và có khả năng tích lũy khi dùng lặp lại. người bệnh suy gan đang dùng thuốc giảm đau nên được kê đơn thuốc với khoảng thời gian giữa các liều dài hơn và có thể với liều thấp hơn, cùng với việc điều chỉnh liều riêng cho từng người bệnh để đạt được hiệu quả giảm đau tối ưu mà không gây ra tác dụng phụ đáng kể.

# CẬP NHẬT THỰC TIỄN LÂM SÀNG CỦA AGA VỀ VIỆC NGỪNG SỬ DỤNG THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Nguồn: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183361>

Lược dịch: **Trần Thị Quy**

Khoa dược

## 1. Đại cương

Thuốc ức chế bơm proton (PPI - Proton pump inhibitor) là một trong những loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất trên thế giới. Các nghiên cứu quan sát đã chứng minh rằng việc sử dụng PPI đã tăng lên theo thời gian, 7-15% người bệnh sử dụng các loại thuốc này tại bất kỳ thời điểm nào, tỷ lệ này tăng lên 40% đối với người bệnh từ 70 tuổi trở lên. Khoảng một phần tư số người bệnh được kê đơn PPI sẽ tiếp tục sử dụng chúng trong ít nhất 1 năm. Với mục đích điều trị và phòng ngừa các bệnh lý đường tiêu hóa trên do acid gây ra, các thuốc này đang được sử dụng ngày càng nhiều cho các chỉ định mà lợi ích của chúng chưa được chắc chắn. Việc kê đơn PPI quá mức gây gia tăng chi phí điều trị và góp phần vào tình trạng đa thuốc. Ngoài ra, việc sử dụng PPI cũng dẫn đến gia tăng một số tác dụng phụ. Do đó, việc giảm kê đơn PPI là một chiến lược quan trọng để giảm gánh nặng thuốc uống đồng thời giảm chi phí thực tế. Mục đích của bản cập nhật lâm sàng này là cung cấp các

tư vấn thực hành tốt nhất (BPA - Best Practice Advice) về cách tiếp cận việc giảm kê đơn PPI ở người bệnh ngoại trú.

## 2. Các thông tin về cập nhật

**2.1. Tất cả người bệnh đang dùng thuốc ức chế bơm proton (PPI) nên được xem xét định kỳ về các chỉ định sử dụng hiện tại, ghi chép lại các chỉ định đó. Việc xem xét này nên là trách nhiệm của bác sĩ chăm sóc chính (PCP) của người bệnh.**

Hiện nay, hầu hết các thuốc ức chế bơm proton (PPI) được kê đơn bởi bác sĩ đa khoa. Mặc dù có thể tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa, nhưng họ thường không theo dõi lâu dài cho người bệnh sử dụng PPI cho các chỉ định thông thường (ví dụ: bệnh trào ngược dạ dày thực quản không biến chứng (GERD - Gastroesophageal reflux disease) và chứng khó tiêu). Bác sĩ đa khoa cũng có thể là điểm tiếp xúc đầu tiên của người bệnh với các thuốc PPI không cần kê đơn. Do đó, họ nên chịu trách nhiệm chính trong việc xem xét các chỉ

định đang tiếp diễn của việc sử dụng PPI và xác định những người có thể ngừng sử dụng thuốc. Khi có sự tham gia của bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa trong việc chăm sóc người bệnh, khuyến khích việc ghi chép về các chỉ định sử dụng PPI kéo dài và các điểm kết thúc lâm sàng báo hiệu việc ngừng sử dụng PPI.

## 2.2. Tất cả người bệnh không có chỉ định rõ ràng về việc sử dụng PPI mãn tính nên được xem xét thử nghiệm ngừng thuốc.

Các chỉ định chắc chắn và có điều kiện cho việc sử dụng PPI dài hạn và ngắn hạn được trình bày trong Bảng 1. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng người bệnh thường dùng PPI khi không có chỉ định tiếp tục sử dụng. Phần lớn các thử nghiệm chứng minh hiệu quả đã thử nghiệm thời gian sử dụng từ 4-12 tuần, hoặc không quá 6-

12 tháng đối với liệu pháp duy trì. Việc sử dụng PPI mãn tính có thể là ngoài ý muốn. Ví dụ, PPI được bắt đầu sử dụng tại bệnh viện cho một chỉ định cấp tính (ví dụ: dự phòng loét do căng thẳng) có thể được tiếp tục sử dụng khi xuất viện mà không cần xem xét lại chỉ định và nhu cầu tiếp tục sử dụng như đề xuất trong BPA 1. Ngoài ra, PPI thường được bắt đầu sử dụng mà không có chỉ định rõ ràng, đặc biệt là để điều trị theo kinh nghiệm các triệu chứng thanh quản họng như ho, khạc đờm, cảm giác vướng ở cổ họng và khàn giọng. Vì một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT- randomized controlled trial) đã chứng minh chắc chắn rằng PPI không có lợi ích trong việc điều trị theo kinh nghiệm các triệu chứng này, nên xem xét việc ngừng sử dụng thuốc cho những người bệnh này.

**Bảng 1. Chỉ định sử dụng thuốc ức chế bơm proton**

| Chắc chắn cần dùng trong thời gian dài (> 8 tuần)   | Được chỉ định sử dụng lâu dài trong một số trường hợp nhất định.   | Không thích hợp để sử dụng lâu dài.  | Chỉ định rõ ràng cho sử dụng cấp tính/ngắn hạn (≤ 8 tuần)  | Chỉ định có điều kiện cho sử dụng cấp tính/ngắn hạn.   | Không thích hợp để sử dụng trong thời gian ngắn/cấp tính   |
|---|--|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh thực quản Barrett;</li> <li>- Viêm thực quản ăn mòn có ý nghĩa lâm sàng (phân loại LA cấp độ C/D);</li> <li>- Hẹp thực</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh trào ngược dạ dày thực quản đáp ứng với PPI nhưng tái phát khi ngừng PPI;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Các triệu chứng của bệnh trào ngược nhẹ, không đáp ứng bền vững với liệu pháp PPI liều cao;</li> <li>- Rối loạn tiêu hóa chức năng không đáp ứng bền vững với liệu pháp PPI;</li> <li>- Dùng corticoid</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diệt trừ vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>;</li> <li>- Phòng ngừa loét do stress ở người bệnh hồi sức tích cực ICU có yếu tố nguy cơ;</li> <li>- Điều trị trào ngược dạ dày thực quản/khó tiêu chưa được chẩn đoán xác định nguyên</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị khởi đầu hoặc theo yêu cầu đối với bệnh trào ngược dạ dày thực quản; không phát</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị theo kinh nghiệm các triệu chứng vùng thanh quản họng;</li> <li>- Đau bụng cấp tính không rõ nguyên</li> </ul> |

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
| <p>quản do trào ngược dạ dày thực quản (ví dụ: hẹp do loét);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hội chứng Zollinger-Ellison;</li> <li>- Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan;</li> <li>- Bảo vệ dạ dày ở người dùng ASA/ thuốc chống viêm không steroid có nguy cơ cao bị chảy máu đường tiêu hóa;</li> <li>- Ngăn ngừa sự tiến triển của xơ phổi vô căn.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chứng khó tiêu đáp ứng với PPI, tái phát khi ngừng PPI;</li> <li>- Các triệu chứng đường hô hấp trên do trào ngược thanh quản họng đáp ứng với PPI, tái phát khi ngừng PPI;</li> <li>- Suy tụy mạn tính kèm theo hội chứng kém hấp thu men tiêu hóa;</li> <li>- Phòng ngừa thứ phát loét dạ dày tá tràng và loét dạ dày tá tràng mà không dùng đồng thời thuốc chống kết tập tiểu cầu.</li> </ul> | <p>đơn thuần, không kèm aspirin/NSAIDs;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phòng ngừa xuất huyết tiêu hóa tái phát do các nguyên nhân không phải: Bệnh loét dạ dày tá tràng, bao gồm loét dạ dày - tá tràng; Viêm thực quản ăn mòn...</li> </ul> | <p>nhân;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị loét dạ dày tá tràng do thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs);</li> </ul> | <p>hiện qua nội soi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị ban đầu chứng khó tiêu chức năng ;</li> <li>- Chứng khó tiêu chưa được chẩn đoán xác định;</li> <li>- Dự phòng loét sau điều trị xơ hóa hoặc thắt vòng tĩnh mạch thực quản;</li> <li>- Dự phòng chảy máu tái phát từ vết rách niêm mạc Mallory-Weiss.</li> </ul> | <p>nhân;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buồn nôn và nôn cấp tính không được cho là liên quan đến trào ngược dạ dày thực quản/viêm thực quản;</li> <li>- Bất kỳ triệu chứng đơn độc nào ở đường tiêu hóa dưới.</li> </ul> |
|--|--|--|--|---|--|

### **2.3. Hầu hết người bệnh có chỉ định sử dụng PPI mãn tính và dùng liều hai lần mỗi ngày nên được xem xét giảm liều xuống còn một lần mỗi ngày.**

Liều gấp đôi PPI (liều tiêu chuẩn hai lần mỗi ngày hoặc liều gấp đôi một lần mỗi ngày) chưa được nghiên cứu trong bất kỳ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào và chưa được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt. Tuy nhiên, có tới 15% người sử dụng PPI đang dùng liều cao hơn liều tiêu chuẩn.

Liều PPI cao làm tăng chi phí chăm sóc và có liên quan chặt chẽ hơn đến một số biến chứng nhất định, bao gồm viêm phổi mắc phải trong cộng đồng, gãy xương hông và nhiễm trùng *Clostridium difficile*.

### **2.4. người bệnh mắc GERD phức tạp, chẳng hạn như những người có tiền sử viêm thực quản ăn mòn nặng, loét thực quản hoặc hẹp thực quản do loét, nói chung không nên xem xét việc ngừng sử dụng PPI.**

Hầu hết người bệnh mắc GERD đều không gây loét. Tuy nhiên, khoảng 20% người bệnh mắc GERD không được điều trị có viêm thực quản ăn mòn. Viêm thực quản ăn mòn có thể dẫn đến các biến chứng liên quan đến GERD, chẳng hạn như chảy máu đường tiêu hóa hoặc hình thành hẹp thực quản. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc chữa lành viêm thực quản ăn mòn và

ngăn ngừa sự phát triển và tái phát các biến chứng của GERD ở những người sử dụng lâu dài. Tiền sử viêm thực quản ăn mòn cũng phổ biến hơn ở những người được phát hiện mắc bệnh thực quản Barrett. Ngoài ra, viêm thực quản tái phát thường xảy ra sau khi ngừng điều trị, đặc biệt ở những người mắc bệnh có ý nghĩa lâm sàng hơn (ví dụ: phân loại Los Angeles cấp độ C hoặc D có triệu chứng).

Do đó, ở những người bệnh có tiền sử viêm thực quản ăn mòn nặng hơn (phân loại Los Angeles độ C/D) hoặc những người có biến chứng liên quan đến GERD, nhìn chung không nên xem xét ngừng sử dụng PPI trừ khi đã cân nhắc và thảo luận về lợi ích và tác hại với người bệnh. Vì nhiều người bệnh GERD được điều trị theo kinh nghiệm, và ngay cả viêm thực quản ăn mòn nặng cũng thường khỏi khi sử dụng PPI mà không để lại di chứng lâu dài, nên không thể biết liệu người sử dụng PPI có bị viêm thực quản ăn mòn nặng hay không, hoặc có khuynh hướng phát triển viêm thực quản ăn mòn nặng hơn khi không tiếp tục sử dụng PPI. Ở những người bệnh này, có thể xem xét ngừng sử dụng, nhưng nên nhanh chóng bắt đầu lại việc sử dụng PPI ở những người xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu gợi ý sự xuất hiện của GERD biến chứng, đồng thời xem xét nội soi đường tiêu hóa trên để xác nhận sự hiện diện của viêm thực quản ăn mòn nặng.

### **2.5. Nói chung, không nên xem xét thử nghiệm giảm liều thuốc đối với người bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh thực quản Barrett, viêm thực quản tăng bạch cầu ái eosin hoặc xơ phổi vô căn.**

Có một số trường hợp việc thử nghiệm giảm liều thuốc có khả năng gây hại nhiều hơn lợi và do đó không nên được thực hiện. Thứ nhất, một biến chứng dài hạn quan trọng của GERD là ung thư biểu mô tuyến thực quản. Ở những người bệnh có tổn thương tiền ung thư đã biết, thực quản Barrett, có bằng chứng từ cả các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy PPI làm giảm nguy cơ ung thư biểu mô tuyến thực quản. Do đó, người bệnh mắc thực quản Barrett đã biết không nên được xem xét thử nghiệm giảm liều thuốc.

Ở những người bệnh bị viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, thuốc ức chế bơm proton (PPI) thường là liệu pháp dược lý đầu tiên được sử dụng. Với liệu pháp PPI, đáp ứng lâm sàng và thuyên giảm mô học đã được quan sát thấy ở 61% và 51% người bệnh bị tăng bạch cầu ái toan thực quản có triệu chứng. Nhưng không phải mọi người bệnh bị viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan đều cần PPI, đặc biệt là những người đáp ứng với các liệu pháp dược lý khác (steroid tại chỗ) hoặc liệu pháp không dùng thuốc. Tuy nhiên, việc ngừng sử dụng PPI ở người bệnh đã từng đáp ứng trước đó có thể dẫn đến tỷ lệ tái phát triệu chứng cao.

Trong bệnh xơ phổi vô căn, bằng chứng chất lượng thấp cho thấy PPI làm giảm khả năng tiến triển của bệnh. Cho đến khi có bằng chứng chứng minh chắc chắn rằng PPI không hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh xơ phổi vô căn thì việc duy trì sử dụng PPI ở những người bệnh này là hợp lý.

### **2.6. Người dùng PPI nên được đánh giá nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa trên bằng chiến lược dựa trên bằng chứng trước khi ngừng sử dụng thuốc.**

Các nguy cơ bao gồm:

- Tiền sử xuất huyết tiêu hóa trên;
- Dùng  $\geq 2$  thuốc chống huyết khối (thuốc + thuốc kháng tiểu cầu);
- Dùng NSAIDs/ Aspirin kèm yếu tố nguy cơ ( $\geq 60$  tuổi, bệnh nền nặng, dùng kèm corticosteroid/kháng đông/NSAID thứ hai...).

### **2.7. Không nên xem xét việc ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) cho người bệnh có nguy cơ cao bị xuất huyết đường tiêu hóa trên.**

- Một trong những lợi ích chính của thuốc ức chế bơm proton (PPI) là chúng làm giảm đáng kể khả năng chảy máu đường tiêu hóa trên. Vì các yếu tố nguy cơ gây chảy máu đường tiêu hóa trên (chẳng hạn như sử dụng đồng thời aspirin không kê đơn) thường “bị che giấu”, nên điều bắt buộc là trước khi ngừng thuốc, người bệnh cần được đánh giá cẩn thận về các yếu tố

nguy cơ đó và nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa trên nói chung để tránh các kết quả bất lợi.

- Lợi ích của PPI ở người bệnh ngoại trú có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa cao đã được chứng minh trong cả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) và các nghiên cứu quan sát được thiết kế tốt. Mặc dù có những dữ liệu này, việc xác định chính xác những người bệnh nào có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa trên đủ cao để cần điều trị phối hợp bằng PPI vẫn chưa chắc chắn.

Rõ ràng, những người mắc các tình trạng tăng tiết, chẳng hạn như hội chứng Zollinger-Ellison, không nên ngừng sử dụng PPI. Nhưng đối với những người khác, nhiều hướng dẫn đưa ra các khuyến nghị khác nhau. Mặc dù các hướng dẫn này có sự khác biệt, nhưng nhìn chung chúng đều chỉ ra rằng người bệnh có nguy cơ cao bị xuất huyết đường tiêu hóa trên nếu họ có tiền sử xuất huyết đường tiêu hóa trên, đang dùng nhiều thuốc chống đông máu (bao gồm cả thuốc chống đông máu và thuốc chống kết tập tiểu cầu), hoặc đang dùng aspirin hoặc thuốc chống viêm không steroid kèm theo yếu tố nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên khác (ví dụ: trên 60 tuổi, bệnh lý kèm theo nghiêm trọng, đang dùng thuốc chống viêm không steroid thứ hai hoặc aspirin, đang dùng thuốc chống đông máu, hoặc đang dùng corticosteroid đường uống). Ở những người bệnh như vậy, không nên ngừng sử dụng PPI chỉ vì khả năng xảy ra các

biến cố xuất huyết đường tiêu hóa trên trong tương lai đã tăng lên đáng kể.

**2.8. Người bệnh ngừng điều trị PPI dài hạn nên được thông báo rằng họ có thể xuất hiện các triệu chứng đường tiêu hóa trên thoáng qua do hiện tượng tăng tiết acid hồi phục.**

Tăng tiết acid dạ dày trở lại (RAHS - Rebound acid hypersecretion) là một hiện tượng sinh lý có thể xảy ra khi ngừng điều trị PPI kéo dài. PPI ức chế sản xuất acid dạ dày, dẫn đến tăng độ pH trong dạ dày. Ở mức độ pH cao, nồng độ gastrin trong huyết thanh tăng lên, vì sự ức chế tiết dịch vị thường chỉ xảy ra khi có acid dạ dày. Ngược lại, tăng gastrin huyết thanh thúc đẩy sự tăng sinh của các tế bào thành và các tế bào giống enterochromaffin; điều này làm tăng khả năng sản xuất acid của dạ dày. Chừng nào còn tiếp tục sử dụng PPI, sự tiết acid dạ dày được kiểm soát. Tuy nhiên, một khi ngừng sử dụng PPI, tiềm năng tạo acid của khối lượng tế bào thành tăng lên sẽ được giải phóng, có khả năng gây ra sự suy giảm đáng kể độ acid dạ dày, điều này có thể thúc đẩy sự phát triển các triệu chứng đường tiêu hóa trên. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi tuyển chọn những người không có tiền sử các triệu chứng đường tiêu hóa trên, Reimer và cộng sự đã chứng minh rằng việc ngừng sử dụng PPI sau một liệu trình 8 tuần sử dụng PPI dẫn đến tỷ lệ mắc các triệu chứng đường tiêu hóa trên cao hơn so với những người bệnh tiếp tục sử dụng PPI.

Mặc dù độ pH trong dạ dày không được đo trong nghiên cứu này, nhưng các phát hiện phù hợp với vai trò của RAHS trong các triệu chứng sau khi ngừng sử dụng PPI. Thời gian dự kiến của RAHS sau khi ngừng sử dụng PPI chưa được xác định rõ, mặc dù các nghiên cứu sinh lý đã gợi ý rằng các tế bào giống enterochromaffin và khối tế bào thành vẫn có thể hiện diện 8 tuần sau khi ngừng sử dụng PPI chúng thường thoái triển sau 6 tháng kể từ khi ngừng sử dụng.

Do đó, người bệnh ngừng sử dụng PPI nên được khuyên rằng họ có thể gặp các triệu chứng ở đường tiêu hóa trên, ít nhất là trong thời gian ngắn, và điều này không nhất thiết có nghĩa là họ phải ngay lập tức quay lại sử dụng PPI liên tục. Việc sử dụng PPI theo nhu cầu, thuốc đối kháng thụ thể histamine loại 2, hoặc thuốc kháng acid trung hòa khi cần thiết có thể hữu ích trong việc kiểm soát các triệu chứng trong thời gian ngắn mà không cần phải điều trị bằng PPI liên tục. Các triệu chứng dai dẳng nghiêm trọng kéo dài hơn 2 tháng sau khi ngừng PPI có thể cho thấy cần tiếp tục điều trị bằng PPI do nguyên nhân không phải do acid gây ra.

**2.9. Khi ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI), có thể xem xét giảm liều từ từ hoặc ngừng đột ngột.**

Do lo ngại rằng các triệu chứng phát sinh do RAHS có thể là rào cản đối với việc ngừng điều trị PPI thành công, một số người đã đề xuất sử dụng phác đồ giảm liều dần để giảm dần mức

độ ức chế acid, từ đó cho phép thoái lui dần chứng tăng sản tế bào thành dạ dày trong khi vẫn kiểm soát được phần nào sự tiết acid. Có một thử nghiệm đã được công bố so sánh việc ngừng PPI đột ngột với phác đồ giảm liều dần trong 3 tuần (từ dùng PPI hàng ngày sang dùng PPI cách ngày trong 3 tuần, sau đó ngừng hẳn), cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm nghiên cứu về khả năng không cần dùng PPI và không có triệu chứng sau 6 tháng (31% so với 22% đối với phác đồ giảm liều dần so với ngừng đột ngột). Tuy nhiên, do quá trình thoái lui của chứng tăng sản tế bào thành dạ dày và tế bào giống tế bào nội tiết có thể mất từ 2 đến 6 tháng để hoàn tất, nên có thể phác đồ giảm liều này quá nhanh để có hiệu quả. Đề xuất rằng việc giảm liều dần dần hoặc ngừng thuốc đột ngột là hợp lý; trong cả hai trường hợp, người bệnh nên được khuyên nên lưu ý đến nguy cơ tái phát các triệu chứng đường tiêu hóa trên do RAHS gây ra, và nên cố gắng kiểm soát triệu chứng bằng các phương pháp có hiệu lực thấp hơn.

**2.10. Quyết định ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) chỉ nên dựa trên việc không có chỉ định sử dụng PPI, chứ không phải vì lo ngại về các tác dụng phụ liên quan đến PPI. Sự hiện diện của PAAE (Proton pump inhibitor-associated adverse event) hoặc tiền sử PAAE ở người đang sử dụng PPI không phải là chỉ định độc lập để ngừng sử dụng PPI. Tương tự, sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ**

*tiềm ẩn dẫn đến tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng PPI cũng không nên là chỉ định độc lập để ngừng sử dụng PPI ( lời khuyên về thực hành tốt nhất).*

Phần lớn mối lo ngại ngày càng tăng về việc lạm dụng PPI và nhu cầu giảm liều thuốc này xuất phát từ mối lo ngại về các tác dụng phụ liên quan đến PPI (PAAE), bao gồm một số tác dụng phụ có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh hoặc tử vong đáng kể. Phần lớn bằng chứng liên kết việc sử dụng PPI với PAAE xuất phát từ các nghiên cứu hồi cứu. Tuy nhiên, những mối liên hệ này không nhất thiết là mối quan hệ nhân quả, và chúng có thể được giải thích bởi các yếu tố gây nhiễu còn sót lại và các sai lệch phân tích khác.

Nhiều mối liên hệ giữa việc sử dụng PPI và PAAE thiếu cơ chế hoạt động hợp lý. Hơn nữa, chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào chứng minh được rằng người sử dụng PPI có tỷ lệ mắc bất kỳ PAAE nào cao hơn.

Mặc dù vậy, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng mối lo ngại của người bệnh về các biến chứng liên quan đến PPI là phổ biến, với gần 40% đã cố gắng ngừng sử dụng PPI, trong đó 83% làm như vậy mà không được bác sĩ khuyên. Việc ngừng sử dụng PPI ở những người bệnh có chỉ định rõ ràng dựa trên mối lo ngại về nguy cơ chưa được chứng minh có thể dẫn đến cả các triệu chứng tái phát và các biến chứng nghiêm trọng ở những người có chỉ định rõ ràng cần điều

trị bằng PPI. Do đó, các bác sĩ không nên sử dụng mối lo ngại về các biến chứng chưa được chứng minh của việc sử dụng PPI làm lý do để ngừng kê đơn PPI nếu vẫn còn các chỉ định hợp lệ cần sử dụng PPI.

### **Kết luận:**

Các quyết định về việc ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) rất phức tạp và cần cân nhắc kỹ lưỡng, và hậu quả của việc ngừng thuốc không phù hợp hoặc thiếu cân nhắc có thể rất nghiêm trọng. Ngược lại, việc sử dụng PPI một cách bừa bãi trong những trường hợp không có chỉ định hoặc chỉ định không rõ ràng là nguyên nhân chính làm tăng chi phí chăm sóc sức khỏe, và ngay cả một nguy cơ nhỏ gây hại về mặt y tế cũng rất đáng kể khi hoàn toàn không có lợi ích nào được ghi nhận.

Nhận thấy rằng việc ngừng sử dụng PPI đòi hỏi một phương pháp tiếp cận có hệ thống, và người bệnh cùng các bác sĩ chăm sóc chính của họ có thể không có đủ công cụ hoặc nguồn lực để thực hiện nhiệm vụ này khi phải đối mặt với nhiều mối quan tâm y tế khác. Hy vọng rằng những tuyên bố BPA này sẽ có giá trị đối với các bác sĩ lâm sàng và người bệnh trong việc cung cấp hướng dẫn về phương pháp tiếp cận và ra quyết định liên quan đến vấn đề này.

Khuyến khích các bác sĩ hợp tác với dược sĩ để triển khai những tuyên bố BPA này trong môi trường lâm sàng của họ.

*Báo cáo ca bệnh*

# **NẤM DA SẮC TỔ NGHI NGỜ LAN TỚI CỘT SỐNG**

Nguồn: [https://journals.lww.com/ijdv/fulltext/2024/06000/ibuprofen\\_induced\\_toxic\\_epidermal\\_necrolysis\\_a.8.aspx](https://journals.lww.com/ijdv/fulltext/2024/06000/ibuprofen_induced_toxic_epidermal_necrolysis_a.8.aspx)

Lược dịch: **Hà Bá Tiên**  
Khoa Dược

## **Tóm tắt**

### **Giới thiệu:**

Bệnh nấm da sắc tố là một bệnh nhiễm nấm mạn tính ở mô dưới da, do sự xâm nhập của các nấm sắc tố (dematiaceous fungi). Thể lan tỏa của bệnh là rất hiếm, có thể lan tới xương, hạch bạch huyết hoặc đường hô hấp và có tiên lượng xấu.

Trong bài này, chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nấm da sắc tố nghi ngờ lan tới cột sống.

## **I. TRÌNH BÀY CA BỆNH**

Một người bệnh nam 67 tuổi đến khám với than phiền chính là các khối cứng, có vảy, ngứa ở vùng thắt lưng, vùng mông và chi dưới trái. Các tổn thương này dày lên và có mùi hôi trong 4 tuần gần đây.

Khám một mảng ở chi dưới trái cho thấy các chấm đỏ-đen rải rác.

Xét nghiệm mô bệnh học từ sinh thiết da và soi từ mẫu cạo da.

Hình thái khuẩn lạc nuôi cấy phù hợp với *Phialophora verrucosa* Medlar.

Xét nghiệm sinh học phân tử tìm *Mycobacterium tuberculosis* trong đờm và mô da âm tính.

Chụp MRI cho thấy hình ảnh viêm cột sống do lao, khó phân biệt với sự lan tới cột sống của nhiễm nấm.

### **Bàn luận:**

Tổn thương ban đầu trong ca này được ghi nhận là một mảng sùi nhỏ ở vùng trước đùi trái trên và lan chậm trong 48 năm, ảnh hưởng toàn bộ chi dưới trái và các vùng lân cận, nghi ngờ lan tới cột sống. người bệnh than đau lưng và khó đi lại, được chẩn đoán liệt hai chi dưới bởi khoa thần kinh, sau đó được chuyển đến phòng khám da liễu do tổn thương da lan rộng. Biểu hiện lâm sàng gợi ý chẩn đoán phân biệt gồm bệnh nấm da sắc tố, lao da và ung thư da. Chẩn đoán được xác nhận bằng mô bệnh học, và người bệnh được điều trị kháng nấm đường uống, nhưng tổn thương lan rộng khiến điều trị không hiệu quả.

### **Kết luận:**

Bệnh nấm da sắc tố lan tỏa có tỷ lệ bệnh tật và tử vong cao. Chẩn đoán và điều trị phức

tạp, đặc biệt khi có tổn thương cột sống, cần phối hợp đa chuyên khoa và điều trị kéo dài.

Giới thiệu:

Bệnh nấm da sắc tố là bệnh nhiễm nấm mạn tính ở mô dưới da do sự xâm nhập sâu của các tế bào nấm sắc tố vào da.

Các tác nhân thường gặp nhất là:

- *Fonsecaea spp.* (80,9%)
- *Cladophialophora spp.* (14,5%)
- *Phialophora spp.* (1,5%)

Bệnh hiếm gặp, khó chẩn đoán và thường xuất hiện ở các nước nhiệt đới.

Từ năm 1914 đến 2020, có 1.390 ca được báo cáo tại châu Á, trong đó Indonesia có 13 ca.

Nhóm nguy cơ cao gồm:

- Nông dân;
- Thợ mỏ;
- Người khai thác gỗ;

Chủ yếu là nam giới từ 20-60 tuổi.

Vị trí thường gặp là các chi, với thời gian trung bình từ khi xuất hiện tổn thương đến khi chẩn đoán là 9,2 năm.

Tại bệnh viện Dr. Mohammad Hoesin (Indonesia), từ 2019-2022 chỉ ghi nhận 3 ca. Bệnh nấm da sắc tố lan tỏa là thể rất hiếm, có thể lan đến xương, hạch bạch huyết hoặc đường hô hấp. Tiên lượng xấu với tỷ lệ khỏi bệnh chỉ khoảng 30% dù điều trị đầy đủ.

## II. TRÌNH BÀY CA BỆNH

Một người bệnh nam 67 tuổi đến khám vì các khối cứng có vảy ở vùng thắt lưng, hông và chi dưới trái, dày lên, ngứa và có mùi hôi trong 4 tuần. Tổn thương đầu tiên xuất hiện 48 năm trước (1975), dạng khối nhỏ như hạt ngô ở vùng trước đùi trái. Khi đó người bệnh làm nghề làm vườn và chăm sóc ao cá. Năm 2012, tổn thương

lan toàn bộ chi dưới trái, được nghi là lao da và điều trị lao 7 tháng nhưng không cải thiện. Sau đó người bệnh xuất hiện đau lưng và khó đi lại, được chẩn đoán liệt hai chi dưới tại khoa thần kinh. Do tổn thương da lan rộng, người bệnh được chuyển đến phòng khám da liễu.

### Khám lâm sàng:

Biến dạng gù cột sống tại đốt sống ngực 4

Tổn thương da đa dạng:

- Mảng sùi;
- Nốt sẹo;
- Tăng/giảm sắc tố;
- Nhiều tổn thương hình đồng xu;
- Vảy dày trắng-vàng;
- Chấm đỏ-đen;
- Một số vùng loét, đóng vảy nâu-đỏ.

### Dermoscopy:

- Vảy vàng trắng;
- Nhiều chấm đỏ-đen;
- Vùng hồng và trắng.

### Xét nghiệm:

- Soi KOH 10%: tế bào muriform, sợi nấm có vách.

- Xét nghiệm lao (GeneXpert): âm tính

### MRI cột sống:

- Chèn ép;
- Hẹp đĩa đệm;
- Hẹp ống sống tại T9-T10.

→ gợi ý viêm cột sống do lao nhưng khó phân biệt với nấm.

### Mô bệnh học:

- Tăng sừng;
- Tế bào khổng lồ đa nhân chứa tế bào muriform;
- PAS dương tính;
- xác nhận chromoblastomycosis.

**Điều trị:**

- Itraconazole 200 mg/ngày

**Phẫu thuật:**

- Laminectomy để cố định và lấy mẫu.

**Mô bệnh học tủy sống:**

- Có bào tử nấm và viêm mạn.  
- PAS âm tính.

**Nuôi cấy nấm:**

- Khuẩn lạc phát triển chậm, màu xanh ô-liu đến đen.

- Hình thái phù hợp *Phialophora verrucosa*  
Không thực hiện nuôi cấy dịch não tủy.

**Diễn biến:**

Ngày thứ 16 nhập viện, người bệnh xấu đi do nghi nhiễm trùng huyết và tử vong.

**BÀN LUẬN**

Biểu hiện lâm sàng của Bệnh nấm da sắc tố rất đa dạng (nốt, u, sùi, mảng, sẹo), khiến chẩn đoán sớm khó khăn.

Trong ca này, bệnh có thể bắt đầu từ chấn thương khi làm vườn 48 năm trước.

Bệnh lan chậm qua nhiều năm.

Bệnh nấm da sắc tố có thể lan qua:

- Hệ bạch huyết;
- Phổi;
- Xương.

Lan qua đường máu rất hiếm nhưng có thể gây nhiễm não.

Trong ca này:

- Nghi ngờ lan từ chi dưới trái lên cột sống
- Gây đau lưng, mất vững tư thế, liệt hai chi dưới.
- Không có dấu hiệu tổn thương não.

**Điều trị:**

- Itraconazole là lựa chọn hàng đầu

- Sau đó là terbinafine.

- Tỷ lệ khỏi 15–80% khi dùng đơn trị

Nếu không đáp ứng:

- Phối hợp terbinafine + amphotericin B

Có thể kết hợp:

- Áp lạnh;
- Phẫu thuật;
- Nhiệt trị;
- Laser;
- Quang động học.

Trong ca này, itraconazole đơn trị không đủ hiệu quả.

Hình ảnh cột sống nhiễm nấm:

- Không đặc hiệu;
- Khó phân biệt với lao.

MRI:

- Không tăng tín hiệu T2 (khác với lao) người bệnh ban đầu bị chẩn đoán nhầm là lao ngoài phổi.

**Hạn chế**

- Không có nuôi cấy dịch não tủy.
- Không đánh giá được đáp ứng điều trị do người bệnh tử vong.

**KẾT LUẬN**

Chúng tôi báo cáo một ca bệnh nấm da sắc tố do *Phialophora verrucosa* ở người bệnh 67 tuổi, nghi lan tới cột sống gây liệt hai chi dưới.

Điều trị kháng nấm đơn trị không hiệu quả do tổn thương lan rộng và có tổn thương thần kinh trung ương, dẫn đến tiên lượng xấu.

# HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC DO IBUPROFEN

Nguồn: [https://journals.lww.com/ijdv/fulltext/2025/09000/chromoblastomycosis\\_with\\_suspected\\_dissemination.10.aspx](https://journals.lww.com/ijdv/fulltext/2025/09000/chromoblastomycosis_with_suspected_dissemination.10.aspx)

Lược dịch: **Hà Bá Tiến**

Khoa Dược

## Giới thiệu:

Hoại tử thương bì nhiễm độc là một phản ứng da nghiêm trọng do thuốc, có tỷ lệ tử vong cao nếu không được xử trí kịp thời. Bệnh thuộc cùng phổ với hội chứng Stevens–Johnson nhưng mức độ nặng hơn, đặc trưng bởi bong tróc thương bì lan rộng và tổn thương niêm mạc.

## Trình bày ca bệnh:

Người bệnh nam, 41 tuổi, không có bệnh lý nền, nhập viện với biểu hiện sốt, đau toàn thân, đỏ mắt và chảy dịch mắt. người bệnh được kê ibuprofen để giảm đau cơ.

Sau khi dùng một liều duy nhất, người bệnh xuất hiện:

- Ban dát sần đỏ lan toàn thân
- Sưng lưỡi
- Tổn thương niêm mạc miệng và mũi

## Khám lâm sàng:

- Ban đỏ không mất màu khi ấn
- Lan toàn thân
- Sốt
- Cận lâm sàng
- Giảm bạch cầu
- Tăng protein phản ứng C
- Tăng men gan
- Tổn thương thận cấp

- Rối loạn chức năng tuyến giáp
- Tràn dịch màng tim
- Tổn thương da tiến triển nhanh:
- Bong tróc da toàn thân ( $\approx 90\%$  diện tích cơ thể)

- Dấu hiệu Nikolsky dương tính

## Chẩn đoán:

Hoại tử thương bì nhiễm độc do thuốc (nghi do ibuprofen).

## Điều trị:

- Người bệnh được chuyển khoa hồi sức tích cực và điều trị:

- Ngừng ngay ibuprofen
- Corticosteroid (dexamethason)
- Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch
- Cyclosporin
- Kháng sinh điều trị nhiễm trùng

## Chăm sóc hỗ trợ:

- Thở máy và mở khí quản
- Chăm sóc da vô khuẩn (dung dịch muối sinh lý, dung dịch sát khuẩn, dầu parafin)
- Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch
- Theo dõi chức năng gan, thận

## Biến chứng

- Nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn đa kháng
- Nguy cơ suy đa cơ quan

- Diễn biến và kết quả
- Điểm đánh giá mức độ nặng: 4 (nguy cơ tử vong khoảng 58%)
- Sau điều trị tích cực:
- Tổn thương da cải thiện
- Kiểm soát được nhiễm trùng
- Chức năng cơ quan hồi phục
- Người bệnh xuất viện sau 2 tháng điều trị.

#### **Bàn luận:**

Hoại tử thượng bì nhiễm độc là biến chứng hiếm nhưng nguy hiểm của ibuprofen. Bệnh diễn tiến nhanh, có thể gây bong tróc da diện rộng và tổn thương đa cơ quan.

#### **Nguyên tắc điều trị:**

- Ngừng thuốc gây bệnh
- Chăm sóc hồi sức tích cực
- Điều trị ức chế miễn dịch
- Phòng và kiểm soát nhiễm trùng

#### **Kết luận:**

Chẩn đoán sớm và điều trị tích cực đa chuyên khoa đóng vai trò quyết định trong cải thiện tiên lượng bệnh. Trường hợp này cho thấy dù nguy cơ tử vong cao, người bệnh vẫn có thể hồi phục nếu được xử trí kịp thời và toàn diện.

# TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC

## BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

Đường Nguyễn Tất Thành - Phường Việt Trì - Tỉnh Phú Thọ

[www.benhviendakhoatinhphutho.vn](http://www.benhviendakhoatinhphutho.vn) - Hotline: 1800.888.989