

PHỤ LỤC 11: DANH SÁCH MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG NGƯỜI BỆNH VÀ THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO XUẤT HIỆN ADR

(Ban hành kèm theo Quyết định số 29/QĐ-BYT ngày 05 tháng 01 năm 2022)

DSCKI. Lâm Trung Cường

1. Một số đối tượng có nguy cơ cao xảy ra ADR

- Người bệnh có tiền sử gặp ADR, dị ứng thuốc.
- Người bệnh có yếu tố cơ địa suy giảm miễn dịch hoặc mắc các bệnh tự miễn.
- Người bệnh mắc đồng thời nhiều bệnh.
- Người bệnh sử dụng nhiều thuốc.
- Người bệnh sử dụng thuốc kéo dài.
- Người bệnh có rối loạn chức năng gan, thận.
- Người bệnh cao tuổi, bệnh nhi.
- Người nghiện rượu.
- Phụ nữ mang thai, cho con bú.
- Người bệnh được điều trị bằng các thuốc có nguy cơ cao xảy ra phản ứng có hại.
- Người bệnh sử dụng thuốc được biết đến có liên quan đến các biến cố bất lợi nghiêm trọng.
- Người bệnh được điều trị bằng các thuốc có phạm vi điều trị hẹp hoặc tiềm ẩn nhiều tương tác thuốc nghiêm trọng.
- Người bệnh có chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng bất thường.
- Người bệnh được chỉ định sử dụng 1 liều thuốc kháng histamin, adrenalin hoặc corticosteroid (là dấu hiệu có thể xuất hiện phản ứng có hại).

2. Một số thuốc có nguy cơ cao gây ADR (theo phân loại của ISMP)

a. Nhóm thuốc

- Thuốc chủ vận adrenergic, dùng đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ: adrenalin, phenylephrin, noradrenalin, dopamin, dobutamin).
- Thuốc chẹn β adrenergic, dùng đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ: propanolol, metoprolol, labetalol).
- Thuốc mê hô hấp và thuốc mê tĩnh mạch (ví dụ: propofol, ketamin).
- Thuốc chống loạn nhịp, dùng đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ: lidocain, amiodaron).
- Thuốc chống đông kháng vitamin K, heparin khối lượng phân tử thấp, heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch, thuốc ức chế yếu tố Xa (fondaparinux), thuốc ức chế trực tiếp thrombin (ví dụ: argatroban, lepiridin, bivalirudin), thuốc tiêu sợi huyết (ví dụ: alteplase, reteplase, tenecteplase) và thuốc chống kết tập tiểu cầu ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa (ví dụ: eptifibatid).
- Dung dịch làm liệt cơ tim.
- Hóa trị liệu sử dụng trong điều trị ung thư, dùng đường tiêm hoặc uống.
- Dextrose, dung dịch ưu trương (nồng độ $\geq 20\%$).
- Dung dịch lọc máu trong thẩm phân phúc mạc hoặc chạy thận nhân tạo.
- Thuốc gây tê ngoài màng cứng (ví dụ: bupivacain).
- Insulin, dùng tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch

- Thuốc tăng co bóp cơ tim, dùng đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ: digoxin, milrinon).
- Thuốc được bào chế dạng liposom và dạng bào chế quy ước tương ứng (ví dụ: amphotericin B dạng liposom và amphotericin B deoxycholat).
- Thuốc an thần, dùng đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ: midazolam, lorazepam).
- Thuốc an thần, dùng đường uống, cho trẻ em (ví dụ: cloral hydrat, midazolam).
- Opioid dùng trong gây mê hoặc giảm đau, dùng đường tiêm tĩnh mạch, hệ trị liệu qua da hoặc dùng đường uống.
- Thuốc phong bế dẫn truyền thần kinh, cơ (ví dụ: succinylcholin, rocuronium, vecuronium).
- Thuốc cản quang, dùng đường tiêm.
- Chế phẩm nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa.
- Natri clorid, dùng đường tiêm, dung dịch ưu trương (nồng độ > 0,9%).
- Nước vô khuẩn để truyền, khí dung và rửa vết thương (không bao gồm dạng chai rót) có thể tích từ 100 mL trở lên.
- Thuốc điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurea, dùng đường uống (ví dụ: glimepirid, glyburid, glipizid).

b. Các thuốc cụ thể

- Adrenalin, dùng đường tiêm dưới da.
- Epoprostenol, dùng đường tiêm tĩnh mạch.
- Insulin U-500 (đặc biệt lưu ý)
- Magie sulfat, dùng đường tiêm.
- Methotrexat dùng đường uống được sử dụng với chỉ định không phải điều trị ung thư.
- Oxytocin, dùng đường tiêm tĩnh mạch.
- Natri nitroprussid, dùng đường tiêm.
- Kali clorid dung dịch đậm đặc, dùng đường tiêm.
- Kali phosphat, dùng đường tiêm.
- Promethazin, dùng đường tiêm tĩnh mạch.
- Vasopressin dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm trong xương.
- Dẫn chất alkaloid Dừa cạn (vinblastin, vinorelbin, vincristin), dùng đường tiêm.

Tài liệu tham khảo

- Quyết định 29/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 05/01/2022 về việc ban hành Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

BA PHẦN MỀM ỨNG DỤNG TRA CỨU THÔNG TIN THUỐC ONLINE PHỔ BIẾN HIỆN NAY

DsCKI. Lâm Thái Hưng

Với sự phát triển của công nghệ thông tin như hiện nay các Bác sĩ, Dược sĩ và Điều dưỡng có thể dễ dàng tra cứu những thông tin thuốc thông qua nhiều ứng dụng phần mềm online từ máy tính,

điện thoại thông minh của mình. Tuy nhiên, mỗi ứng dụng đều có ưu nhược điểm khác nhau về độ tin cậy và tính năng cũng khác nhau. Sau đây Đơn vị thông tin thuốc - Trung tâm Y tế huyện

Phước Long giới thiệu đến quý đồng nghiệp một số ứng dụng tra cứu thông tin thuốc online phổ biến hiện nay:

1. Drug Bank

Ứng dụng Drug Bank là một cơ sở dữ liệu toàn diện, có thể truy cập miễn phí, chứa thông tin về các mục tiêu thuốc và dược liệu.

Ứng dụng là tài nguyên không thể thiếu đối với các Bác sĩ, Dược sĩ, Điều dưỡng và người làm công tác khác có liên quan đến thuốc. DrugBank kết hợp dữ liệu thuốc chi tiết với thông tin thuốc toàn diện để người sử dụng có thể truy xuất nguồn gốc thuốc như: Tên nhà sản xuất, tên nhà phân phối, giá công bố, dược tính, qui cách sản phẩm...

Địa chỉ truy cập:

<https://www.drugbank.vn>

2. Medscape

Medscape có giao diện tương đối thân thiện, giúp quý đồng nghiệp có thể tra cứu những thông tin về thuốc như tên thuốc, tương tác thuốc, liều lượng, cách dùng, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách nhận dạng thuốc.

Ngoài ra, ứng dụng này cũng cập nhật những tin tức y dược hàng ngày và thông báo cho người dùng.

Ứng dụng này còn có thể tra cứu, chuyên đổi các chỉ số sinh học quan trọng của người bệnh từ kết quả cận lâm sàng, giúp cho bác sĩ và dược sĩ lâm sàng kê đơn điều trị hiệu quả.

Địa chỉ truy cập:

<https://www.medscape.com>

3. Drugs.com

Drugs.com là một phần mềm tra cứu thông tin thuốc hữu ích cho quý đồng nghiệp. Với ứng dụng này, bạn có thể dễ dàng tra cứu các thông tin về thuốc như: công dụng, tác dụng phụ, tương tác thuốc, cách nhận biết thuốc, các loại thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, các tài liệu chuyên khảo của FDA...

Địa chỉ truy cập:

<https://www.drugs.com>

Tài liệu tham khảo

- Phần mềm tra cứu thông tin thuốc:

<https://www.drugbank.vn>

<https://www.medscape.com>

<https://www.drugs.com>

DOMPERIDON VÀ TƯƠNG TÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH

DsCK I. Đặng Xuân Đào

Domperidon là một hoạt chất có tác dụng đối kháng thụ thể dopamin với đặc tính chống nôn, tương tự như metoclorpamid. Do thuốc tác động đặc hiệu với thụ thể dopamin ở ngoại biên

nên hầu như tác dụng phụ trên thần kinh như ngoại tháp rất hiếm gặp. Nhờ thúc đẩy nhu động của dạ dày (prokinetic agent), tăng trương lực cơ tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị

sau ăn, domperidon được sử dụng khá phổ biến trong những bệnh lý khó tiêu chức năng ở những bệnh nhân dạ dày-ruột. Ngoài ra, cũng nhờ điều hòa nhu động ống tiêu hóa, domperidon cũng được chỉ định trong các bệnh lý trào ngược dạ dày-thực quản.

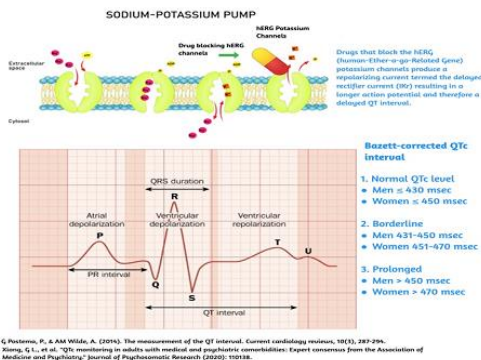
Tuy nhiên, domperidon về mặt dược động học và độc tính là một tác nhân dễ gây tương tác nguy hiểm ở góc độ tim mạch với một số thuốc khác khi dùng đồng thời. Thuốc tiềm ẩn nguy cơ gây các biến cố tim mạch liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, bao gồm loạn xoắn đỉnh, nhồi máu cơ tim, ngừng tim và có thể tử vong. Về cơ chế phân tử giả định, một số nghiên cứu cho thấy hiện tượng thúc đẩy kéo dài QT do domperidon và một số thuốc khác (như amiodaron, terfenadin, macrolid, fluoroquinolon, ondansetron...) là do hiện tượng khử cực sớm (early afterdepolarizations) và hoạt động khởi kích (triggered activity) trong tái cực bị kéo dài. Hầu như các thuốc, bao gồm domperidon, kéo dài thời gian QT bằng cách ngăn chặn dòng kali ra ngoài, qua trung gian bằng kênh kali được mã hóa bằng gen HERG. Tần số tim giảm dẫn đến vận chuyển kali ra ngoài tế bào ít hơn trong quá trình tái cực. Sự giảm xuống này kết hợp trong nồng độ cao kali trong ngoại bào làm gia tăng mức độ ức chế IKr được thúc đẩy do thuốc, làm tăng khoảng thời gian QT.

Hình 1. Cơ chế ức chế dòng kali thúc đẩy gây tăng QT do thuốc

Nguy cơ gây biến cố tim mạch trên những bệnh nhân sử dụng domperidon tăng lên nếu bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch (suy tim sung huyết, chậm nhịp xoang), hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu hoặc sử dụng liều cao hơn 30mg/ngày; sử dụng đồng thời với những thuốc cùng có nguy cơ gây tăng QT và các thuốc ức chế CYP3A4, bệnh nhân suy gan. Hiện nay, thông tin kê toa các biệt dược chứa domperidon luôn cảnh báo chống chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc khác có nguy cơ gây kéo dài quãng QT bao gồm:

- Thuốc chống loạn nhịp tim (quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol...)
- Thuốc chống loạn thần (như haloperidol, pimozid, sertindol);
- Thuốc chống trầm cảm (như citalopram, escitalopram);
- Kháng sinh (như erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin, ...);
- Kháng nấm (như pentamidin);
- Thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin);
- Thuốc dạ dày – ruột (như cisaprid, dolasetron, prucaloprid);
- Kháng histamin (như mequitazin, mizolastin);
- Thuốc điều trị ung thư (như toremifen, vandetanib, vincamin);
- Một số thuốc khác (như bepridil, diphemanil, methadon, ondansetron)...

Cuối năm 2021, Bộ Y tế ban hành quyết định 5948/QĐ-BYT về Ban hành



© Brugada, D., & AM Wilde, A. (2013). The measurement of the QT interval. Current cardiology reviews, 10(2), 389-394.
Xiang, G. L., et al. "QTc monitoring in adults with medical and psychiatric comorbidities: Expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry." Journal of Psychosomatic Research (2020), 119:198.

danh mục tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện. Trong đó, tương tác giữa domperidon và một số thuốc gây kéo dài QT (Cilostazol, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Cloroquin, Haloperidol, Spiramycin, Moxiofloxacin, Levofloxacin, Fluconazol, Erythromycin, Propofol,

Roxithromycin, Sulpirid..) là những cặp tương tác chống chỉ định bắt buộc. Việc quản lý những tương tác thuốc chống chỉ định là một phần quan trọng trong đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý tại Bệnh viện, tránh làm tăng các biến cố

bất lợi cho người bệnh cũng như giảm thiểu chi phí liên quan đến sử dụng thuốc không hợp lý. Do đó, việc cập nhật kịp thời bằng nhiều hình thức khác nhau các tương tác thuốc nghiêm trọng và chống chỉ định cho bác sĩ kê đơn là rất cần thiết.

Tài liệu tham khảo:

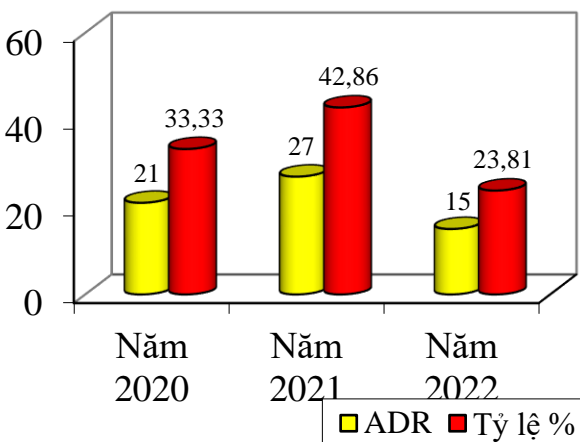
- Quyết định số 5948/QĐ-BYT năm 2021, về Ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định.
- Bệnh viện trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.com (Dược lí-Dược lâm sàng).

KẾT QUẢ KHẢO SÁT ADR

Ds. Ngô Văn Lợi

1. Số lượng báo cáo ADR:

Tổng số báo cáo ADR tính từ ngày 01/10/2019 đến ngày 30/09/2022 là 63 báo cáo được thể hiện qua Hình 1.1



Hình 1.1: Số lượng báo cáo ADR qua từng năm

- Số lượng báo cáo cho ta thấy có khuynh hướng giảm, Năm 2021 số báo cáo cao nhất 27 ca chiếm 42.86%, đến năm 2022 lại có khuynh hướng giảm xuống còn 15 ca chiếm tỷ lệ 23.81%.

2. Đặc điểm báo cáo ADR:

2.1. Báo cáo ADR theo đường dùng của thuốc:

Tổng số thuốc nghi ngờ trong tổng số 63 ca ADR là 82 thuốc nghi ngờ, và có 3 đường dùng chủ yếu được thể hiện bằng 3.2.

Bảng 1.1: Phân loại báo cáo ADR theo đường dùng thuốc

Đường dùng	Tiêm/truyền	Uống	Khác
ADR	30	49	3
Tỷ lệ %	36.59	59.76	3.66

Phản ứng có hại của thuốc (ADR) gây ra tại Trung tâm y tế chủ yếu theo đường uống có 49 ca chiếm (59.76%) và 30 ca theo đường tiêm/truyền chiếm (36.59%), các trường hợp khác (3.66%).

2.2. Báo cáo ADR theo nhóm tác dụng dược lý:

Bảng 1.2: Phân loại nhóm thuốc nghi ngờ ADR theo nhóm dược lý

Nhóm thuốc	Số lượng
Kháng khuẩn beta - lactam	23
Thuốc kháng lao	28
Vacxin	07
Giảm đau, kháng viêm	11
Kháng sinh nhóm quinolon	03
Khác	10

Nhóm thuốc kháng sinh beta lactam và kháng lao là 2 nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất đều có 23 và 28 báo cáo ADR. Tiếp theo là nhóm giảm đau kháng viêm có 11 báo cáo. Các nhóm còn lại thấp hơn được thể hiện bảng 3.3.

Bảng 1.3: Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo

Stt	Tên thuốc	Số ca ADR
1	Cefotaxim 1g	16
2	Ethambutol	13
3	Turbezid	13
4	SAT	6
5	Diclofenac 75mg/3ml	4
6	Paracetamol 650mg	3
7	Celecoxib 200mg	2
8	Levofloxacin viên 500mg	2
9	Pyrazinamid	2
10	Tobramycin 0.3% 15mg/5ml	2
11	VAT	2
12	Amiodaron 150mg/3ml	1
13	Amoxicillin 500mg	1
14	Cefaclor 125mg	1
15	Cefixim 50mg	1
16	Ceftazidim 1g	1

17	Cefuroxim 125mg	1
18	Ciprofloxacin 250mg gói	1
19	Dưỡng cốt hoàn	1
20	Eperison 50mg	1
21	Erythromycin 250mg gói	1
22	Etoricoxib 90mg	1
23	Ibuprofen 200mg	1
24	Ketodolac 30mg/ml,	1
25	Metronidazol 125mg + Spiramycin 100.000UI	1
26	Piperacillin 2g	1
27	Pyrazinamid	1
28	Hydroxypropyl	1

Thuốc được báo cáo ADR nhiều nhất là Cefotaxim có 16 trường hợp Ethambutol 13 trường hợp, tiếp theo là Tubezid (R+H+Z) 13 trường hợp, các thuốc còn lại thì ít hơn thể hiện bảng 3.4.

2.3. Báo cáo ADR theo giới tính

Phân bố về giới của bệnh nhân trong báo cáo ADR được trình bày trong bảng 3.5

Bảng 1.4. Báo cáo ADR theo giới tính

Giới	Nam	Nữ	Tổng
Số lượng	31	32	63
Tỷ lệ (%)	49.21	50.79	100

Nữ giới chiếm tỷ lệ cao nhất trong các báo cáo ADR có 32 ca và chiếm 50.79% trong đó nam giới chỉ có 31 ca và chiếm 49.21%.

2.4. Báo cáo ADR theo độ tuổi.

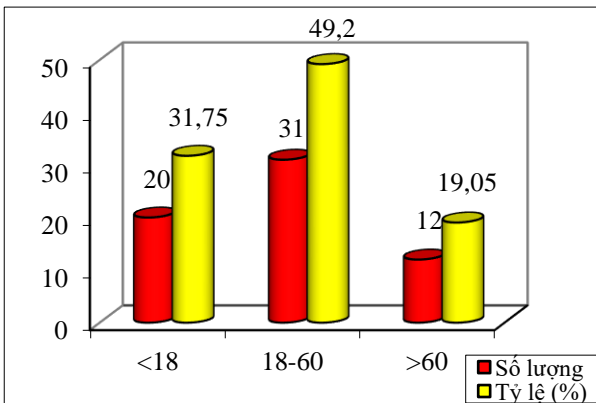
Thông tin phân bố về tuổi của bệnh nhân trong các báo cáo ADR được thể hiện trong hình 3.3

Hình 1.2: Số lượng báo cáo ADR theo độ tuổi

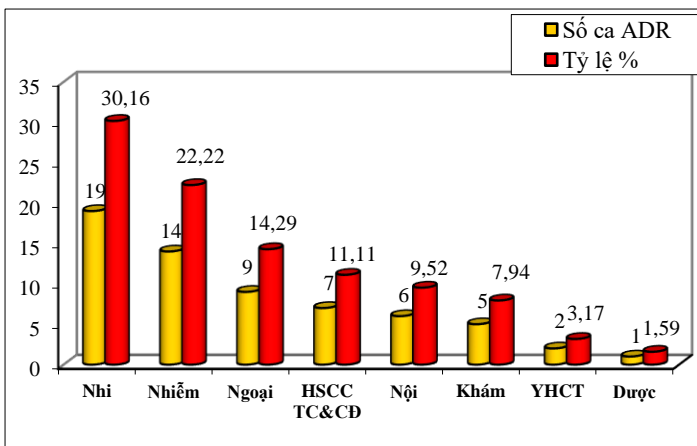
Bệnh nhân trong báo cáo ADR chủ yếu nằm trong độ tuổi từ 18-60, chiếm tỷ lệ 49.2% đây là độ tuổi lao động chính của gia đình và xã hội, nhỏ hơn 18 tuổi có 20 ca chiếm tỷ lệ 31.75%, lớn hơn 60 tuổi chiếm 19.05% báo cáo ADR.

3. Đối tượng báo cáo ADR

3.1. Kết quả báo cáo ADR theo khoa/phòng:



Thông tin về khoa báo cáo ADR được thể hiện trong hình 1.3 dưới đây.



Hình 1.3: Số lượng báo cáo ADR theo khoa/phòng

- Trong quá trình khảo sát từ năm 2020-2022 có 08 khoa gửi báo cáo ADR, trong đó báo cáo nhiều nhất là đó là khoa nhi (có 19 ca chiếm 30.16%) tiếp đến là nhiễm có (14 ca chiếm 22.22 % báo cáo) tiếp theo khoa ngoại có (09 ca chiếm 14.29% báo cáo), khoa hồi sức tích cực chống độc (có 07 ca chiếm (11.11%). Một số khoa khác, số lượng báo cáo là rất thấp. Riêng trạm y tế xã, thị trấn chưa có báo cáo ca nào.

- Như vậy trạm y tế chưa thực hiện tốt công tác báo cáo ADR.

3.2. Kết quả báo cáo ADR theo chức danh nghề nghiệp

Bảng 1.5: Báo cáo ADR theo chức danh nghề nghiệp

Chức danh nghề nghiệp	Số ca ADR	Tỷ lệ %
Bác sĩ	1	1.59
Dược sĩ	62	98.41
Khác	0	0.00

Đối tượng tham gia vào công tác báo cáo ADR nhiều nhất là dược sĩ chiếm 98.41% bác sĩ chiếm tỷ lệ 1.59%. Điều này chứng tỏ công tác dược lâm sàng đang phát triển một cách rõ rệt.

Tài liệu tham khảo:

- Số ca ADR thực có tại Trung tâm Y tế huyện Phước Long năm 2022.

SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Ds. Bùi Thị Thuỳ Linh



Ngày nay, nhờ những tiến bộ không ngừng của khoa học kỹ thuật, đặc biệt là y tế và chăm sóc sức khỏe nên tuổi thọ của con người không ngừng được tăng cao. Tuy nhiên, song

song với tuổi thọ tăng cao lại kéo theo những bệnh của người cao tuổi. Đây là bệnh lý có những đặc thù riêng, cả về chẩn đoán, theo dõi và điều trị. Do đặc điểm về tâm sinh lý của người già có nhiều thay đổi so với các lứa tuổi khác. Việc sử dụng thuốc ở người cao tuổi dễ gây nên các tai biến hơn.

Nếu so sánh lứa tuổi 30-40 với lứa tuổi 60-70 người ta thấy tỷ lệ tai biến do thuốc cao gấp đôi ở những người già; 1/20 người bệnh cao tuổi có tai biến do dùng thuốc, nhất là các nhóm thuốc về tim mạch, thần kinh tâm thần, thuốc chữa đái tháo đường, thuốc giảm đau chống viêm, kháng sinh, thuốc ngủ... Chính vì vậy, việc hiểu biết về một số đặc điểm sinh-bệnh lý và một số nguyên tắc chung khi dùng thuốc cho những người cao tuổi là hết sức quan trọng trong cuộc sống thường ngày..

1. Những đặc điểm ảnh hưởng đến việc dùng thuốc.

- Theo thời gian, một số các cơ quan tổ chức đã suy giảm chức năng đáng kể, do vậy dễ dẫn đến hiện tượng chậm đáp ứng rồi lại đáp ứng quá mạnh (nghĩa là liều điều trị rất gần với liều độc, đặc biệt là nhóm các thuốc chống loạn nhịp tim ví dụ thuốc digoxin).

- Thường mắc nhiều thứ bệnh phối hợp; dùng thuốc điều trị bệnh này, có thể làm nặng thêm bệnh kia. Hơn nữa, việc điều trị nhiều loại bệnh sẽ dễ dẫn đến tương tác thuốc có hại. Ví dụ thuốc lợi tiểu chữa tăng huyết áp có thể làm nặng thêm bệnh gút; các thuốc giảm đau chống viêm có thể gây loét và chảy máu đường tiêu hoá, tăng khả năng suy thận....

- Hấp thu thuốc: bộ máy tiêu hoá của người cao tuổi có nhiều thay đổi do giảm số lượng các tế bào hấp thu kèm theo giảm nhu động ruột cũng như giảm

lượng máu tuần hoàn đến ruột dẫn đến việc hấp thu trở nên khó khăn và chậm chạp hơn, trong khi thuốc lưu lại trên đường tiêu hoá lâu hơn lại dễ gây nên các biến chứng trên đường tiêu hoá.

- Phân phối thuốc: người già khối lượng các mô giảm, do vậy khối lượng nước giảm mà khối lượng mỡ nói chung lại tăng lên. Do vậy các thuốc tan trong nước sẽ bị tăng nồng độ; còn các thuốc tan trong mỡ sẽ bị chậm khởi đầu, nhưng lại tăng thời gian tác dụng, dễ dẫn đến tích lũy gây độc.

- Chuyển hoá và thải trừ thuốc: thuốc được thải trừ qua gan và thận là chủ yếu, nhưng ở người già, khối lượng gan và thận đều giảm; lượng máu đến cũng giảm do vậy ảnh hưởng tới chuyển hoá của thuốc; dễ dẫn đến tích lũy và gây độc.

2. Một số nguyên tắc chung dùng thuốc cho người cao tuổi:

- Hạn chế tối đa việc dùng thuốc cho người cao tuổi; tránh lạm dụng thuốc, nhất là các thuốc được cho là “thuốc bổ”, hay thực phẩm chức năng.

- Nếu phải dùng thuốc thì dùng càng ít loại càng tốt, chọn các loại thuốc ít độc với gan – thận và hiệu quả cao.

- Liều dùng phải thích hợp với từng loại bệnh, người bệnh cụ thể và luôn luôn xem xét, cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi và hại; tương tác giữa các loại thuốc; chức năng gan – thận. Tránh tình trạng chữa được bệnh này lại làm nặng thêm bệnh khác.

- Phải theo dõi, kiểm tra, đánh giá thường xuyên về hiệu quả cũng như tác dụng phụ của thuốc, nhất là tác dụng phụ trên gan – thận. Với các loại thuốc phải dùng kéo dài, nếu có thể được nên có thời gian nghỉ thuốc xen kẽ, để tránh hiện tượng tích lũy thuốc.

Nguồn tài liệu: - Theo PGS.TS. Nguyễn Đức Hải; Khoa Nội cán bộ - Bệnh viện TWQĐ 108.

ĐIỀU TRỊ LAO BẰNG ETHAMBUTOL VÀ MỘT SỐ LƯU Ý

Ds. Trần Thanh Điền

1. Dược lý và cơ chế tác dụng

Ethambutol có tác dụng kìm khuẩn. Gần như tất cả các chủng Mycobacterium tuberculosis. Thuốc cũng ức chế sự phát triển của hầu hết các chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid và streptomycin.

Cơ chế tác dụng của ethambutol chưa được biết thật đầy đủ, nhưng cơ chế được biết là ức chế tổng hợp một vài chất chuyển hóa của vi khuẩn lao gây rối loạn chuyển hóa tế bào (đặc biệt ức chế tổng hợp arabinogalactan là chất cơ bản tạo ra thành tế bào vi khuẩn lao), làm cản trở sự nhân lên và làm chết vi khuẩn lao. Ethambutol chỉ có tác dụng ở thời điểm tế bào của vi khuẩn lao đang phân chia.

Dược động học

Sự hấp thu ethambutol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc phân bố vào phần lớn các mô và dịch cơ thể, nồng độ cao nhất ở hồng cầu, phổi, thận và nước bọt. Ethambutol qua nhau thai vào máu dây rốn và nước ối, thuốc còn vào sữa mẹ với nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương.

Nửa đời thải trừ là 3 - 4 giờ, kéo dài hơn ở người bệnh có rối loạn chức năng thận hoặc rối loạn chức năng gan và có **thể kéo dài đến 8 giờ nếu suy thận**. Ethambutol chuyển hóa một phần ở gan bằng quá trình hydroxyl hóa, tạo thành dẫn chất aldehyd và acid dicarboxylic.

Ethambutol thải trừ qua nước tiểu tới **80% trong vòng 24 giờ**

(khoảng 50% ở dạng không chuyển hóa và 15% ở dạng chuyển hóa không có hoạt tính). Khoảng 20 - 22% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không chuyển hóa.

2. Chỉ định

Ethambutol được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao (lao phổi và ngoài phổi) thể hoạt động và lao phổi kháng thuốc. Nhiễm trùng phức hợp Mycobacterium avium, MAC.

3. Chống chỉ định

- Viêm dây thần kinh thị giác, có tiền sử quá mẫn với ethambutol.
- Theo nhà sản xuất, không dùng cho trẻ em **dưới 13 tuổi**.

4. Thận trọng

Với người bệnh giảm chức năng thận phải giảm liều, nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút nên theo dõi nồng độ ethambutol huyết tương trong quá trình điều trị.

Thận trọng khi điều trị ethambutol với **người có bệnh ở mắt** (như đục thủy tinh thể, các tình trạng tái phát viêm mắt, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường), người già và trẻ em, nhất là trẻ em dưới 6 tuổi vì khó phát hiện và đánh giá các biến đổi về chức năng thị giác.

Cần kiểm tra thị lực trước khi điều trị và trong quá trình điều trị, kiểm tra hàng tháng đối với những bệnh nhân dùng liều hàng ngày >15 mg/kg thể trọng.

Thời kỳ mang thai:

Mặc dù ethambutol qua được nhau thai và **có thể gây quái thai** khi dùng liều cao ở động vật

Thời kỳ cho con bú:

Ethambutol vào trong sữa mẹ với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương.

5. Tác dụng không mong muốn (ADR)

- Viêm dây thần kinh thị giác là **ADR quan trọng nhất** (giảm thị lực, hẹp trường nhìn, ám điểm trung tâm hoặc ngoại biên, rối loạn nhận cảm màu sắc), phụ thuộc liều và thời gian điều trị. Chủ yếu gặp ở người bệnh dùng liều **hàng ngày > 25 mg/kg và thời gian dùng thuốc từ 2 tháng trở lên.**

- Viêm dây thần kinh ngoại biên, hay gặp ở chân.

- Chuyển hóa. **Tăng acid uric máu nhất là trong 2 tuần đầu, có thể đau khớp**, do làm giảm bài tiết acid uric.

- Toàn thân. Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

- Hội chứng da. **Ban đỏ, ngứa**, viêm da.

- Máu. Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

- Tiêu hóa. Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng.

- Gan. Viêm gan (hiếm gặp), hay gặp tăng transaminase tạm thời ở thời gian đầu dùng thuốc.

- Thận. Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi nhiễm độc thị giác được phát hiện sớm và **ngừng ethambutol ngay**, các biến đổi về mắt **thường hồi phục sau vài tuần hoặc vài tháng**, sau đó một số người **có thể dùng lại ethambutol mà không ảnh hưởng thị lực**. Tùy theo mức độ tổn thương, một số rất ít trường hợp tổn thương thị giác

có thể kéo dài đến 1 năm hoặc không hồi phục. Nhưng cũng cần khám mắt cẩn thận để loại trừ tổn thương thị giác do các nguyên nhân khác. Dùng hydroxocobalamin và cyanocobalamin (B12) để điều trị mất thị lực kéo dài có kết quả thất thường.

6. Liều lượng và cách dùng Cách dùng:

Phải uống ethambutol **một lần duy nhất trong ngày**, nếu chia liều uống làm nhiều lần sẽ không đạt nồng độ điều trị trong huyết thanh. Thuốc có thể uống cùng với thức ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.

Liều dùng:

Người lớn. Liều hàng ngày đối với bệnh nhân **lao mới 15 mg/kg (15 - 20 mg/kg)**, đối với bệnh nhân **lao tái trị 25 mg/kg trong 60 ngày đầu** hoặc cho đến khi có kết quả xét nghiệm vi khuẩn lao bằng soi trực tiếp hoặc nuôi cấy trong đờm âm tính thì dùng liều 15 mg/kg/ngày. **Liều tối đa 1,6 g/ngày**. Liều cách quãng 3 lần/tuần. 30 mg/kg (25 - 35 mg/kg).

Trẻ em. Nhà sản xuất không khuyến cáo điều trị bằng ethambutol cho trẻ em < 13 tuổi, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo liều cho trẻ em 20 mg/kg (15 - 25 mg/kg), **tối đa 1 g/ngày**.

Người bệnh suy thận:

Giảm liều và thay đổi khoảng đưa liều tùy theo mức độ suy thận. Một số nhà lâm sàng gợi ý rằng, nếu độ thanh thải creatinin từ 70 - 100 ml/phút thì dùng liều không quá 15 mg/kg/ngày. Nếu độ thanh thải < **70 ml/phút** thì liều dùng phải **giảm hơn nữa** hoặc thay đổi khoảng đưa liều. Một số nhà lâm sàng khác lại gợi ý rằng, khoảng cách giữa các liều thường dùng phải cách nhau từ 24 - 36 giờ nếu người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút, và cách

48 giờ nếu độ thanh thải dưới 10 ml/phút. Nếu thanh thải **creatinin < 30 ml/phút** nên sử dụng liều **3 lần/tuần**.

7. Tương tác thuốc

Với isoniazid và các thuốc độc thần kinh khác (thí dụ disulfiram, cloroquin, hydralazin...): Dùng đồng thời ethambutol với các thuốc đó có thể **tăng nguy cơ độc thần kinh**, như viêm dây thần kinh thị giác và ngoại biên.

Với các antacid: Nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu ethambutol ở một số người bệnh.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng: Không thấy dấu hiệu ngộ độc cấp với liều dùng bình thường. Ngộ độc cấp thường xảy ra khi dùng liều cao hơn 10 g với các triệu chứng thường gặp như: **buồn nôn, đau bụng, sốt, lú lẫn, ảo giác và các bệnh lý khác của thần kinh thị giác**.

Xử trí: Khi ngộ độc ethambutol, phải nhanh chóng rửa dạ dày và tiến hành thẩm phân thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc để giảm nhanh nồng độ thuốc trong máu.

Nguồn tài liệu:

- Dược Thư Quốc Gia 2015.

THÔNG TIN THUỐC NICORANDIL (PECRANDIL 10)

Ds. Võ Kim Tho

Nhóm: Thuốc giãn mạch, chống đau thắt ngực

1. Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicorandil là một dẫn xuất nitrat của nicotinamid, có tác dụng giãn mạch. Nicorandil cũng là một thuốc mở kênh kali nên giãn cả các tiểu động mạch và các động mạch vành lớn, đồng thời nhóm nitrat còn gây giãn tĩnh mạch thông qua kích thích guanylate cyclase

2. Dược động học

Nicorandil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 30 - 60 phút. Chuyển hóa chủ yếu qua khử nitrat, khoảng 20% liều dùng được thải qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Tỷ lệ gắn của nicorandil với protein huyết tương thấp.

3. Chỉ định

Phòng và điều trị đau thắt ngực ổn định (bao gồm giảm nguy cơ hội chứng mạch vành cấp ở những bệnh nhân có nguy cơ cao).

4. Liều lượng và cách dùng

Phòng ngừa biến cố mạch vành cấp: Uống Liều ban đầu: 10 mg, 2 lần/ngày (hoặc 5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân dễ đau đầu), tăng lên nếu thấy cần thiết tới 30 mg, 2 lần/ngày.

Liều thông thường: 10 - 20 mg, 2 lần/ngày.

5. Chống chỉ định

Mẫn cảm với nicorandil, nicotinamid, hoặc acid nicotinic. Sốc tim, suy tim trái có áp lực đầy thất thấp và giảm huyết áp

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng trên người nên chỉ sử dụng nicorandil trên phụ nữ mang thai sau khi đã cân nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ hay không, do đó cần thận trọng khi sử dụng nicorandil cho phụ nữ cho con bú

6. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đau đầu (thường thoáng qua và gặp lúc mới điều trị), giãn mạch dưới da và đỏ mặt, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi.

7. Tương tác thuốc

- Nicorandil không được dùng cùng các thuốc ức chế

phosphodiesterase typ 5 như sildenafil do tăng rõ nguy cơ giảm huyết áp của nicorandil.

- Liều điều trị của Nicorandil có thể làm giảm huyết áp ở bệnh nhân huyết áp thấp.

- Thận trọng khi sử dụng đồng thời Nicorandil với Corticosteroid đã có báo cáo gây thủng đường tiêu hoá.

- Sử dụng đồng thời Nicorandil và NSAIDs sẽ tăng nguy cơ biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết trên đường tiêu hoá.

Nguồn tài liệu:

- Dược Thư Quốc Gia 2018

- Tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC-THUỐC

Ds. Châu Hồng Lợi

Tương tác thuốc ngày càng tăng lên do chúng ta đang sử dụng nhiều thuốc và kết hợp nhiều loại thuốc hơn bao giờ hết. Tương tác thuốc - thuốc và tương tác thuốc và thực phẩm có thể làm giảm hiệu quả của một hoặc nhiều loại thuốc hoặc dẫn đến các biến cố có hại. Dưới đây xin điểm một số cặp tương tác thuốc nghiêm trọng:

1. Hội chứng Serotonin

Thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRI) là những thuốc được kê đơn rộng rãi. Hội chứng serotonin là một hội chứng đe dọa tính mạng gây ra bởi việc sử dụng các loại thuốc serotonergic gây hoạt hóa quá mức thụ thể 5HT-1A và DHT-2A sau synap cả ngoại vi và trung ương. Đặc điểm của hội chứng serotonin bao gồm thay đổi trạng thái tinh thần, thần kinh cơ hoạt động quá mức, và tăng hoạt động của hệ thần kinh thực vật. Một nguyên nhân của

hội chứng serotonin là do tương tác giữa hai loại thuốc serotonin có cơ chế tác dụng khác nhau, chẳng hạn như một SSRI hoặc một thuốc ức chế tái hấp thu serotonin/norepinephrine (SNRI) dùng chung với tramadol, dextromethorphan, trazodone, hoặc linezolid. Liều SSRI càng cao thì khả năng tương tác thuốc sẽ xảy ra càng lớn.

Các bác sĩ thường lo ngại về nguy cơ trên lý thuyết đối với hội chứng serotonin khi kê toa một triptan để phòng ngừa đau nửa đầu ở bệnh nhân đang dùng SSRI hoặc SNRI. Một cảnh báo thường hiện lên trong kê đơn điện tử khi chọn kết hợp các loại thuốc này. Mặc dù thận trọng và cảnh giác được bảo đảm, các bằng chứng không yêu cầu tránh sử dụng các triptan ở những bệnh nhân này, trừ khi họ đang uống thuốc serotonergic khác ngoài các SSRI.

2. Statins và các chất ức chế CYP3A4

Nhóm Statin (chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A reductase) được kê đơn rộng rãi và được ghi nhận có nguy cơ cao gây tương tác thuốc – thuốc. Do các đường chuyển hoá khác nhau nên không phải tất cả các statin đều gây ra những nguy cơ tương tự nhau. Các statin như simvastatin và lovastatin có khả năng tương tác cao với các thuốc khác trong khi pravastatin và rosuvastatin thì khả năng tương tác thấp hơn.

Mặc dù tiêu cơ vân có thể xảy ra khi dùng liều cao statin đơn trị liệu, nguy cơ này bị tăng lên khi sử dụng đồng thời với các loại thuốc nhất định. Chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh ở dạng hoạt tính của simvastatin, lovastatin, và atorvastatin. Các loại thuốc có khả năng tương tác với statin cao nhất bao gồm các fibrate (đặc biệt là gemfibrozil), thuốc kháng nấm nhóm azole, amiodarone, macrolid (đặc biệt là erythromycin và clarithromycin, nhưng không bao gồm azithromycin), thuốc ức chế protease (ví dụ ritonavir) và thuốc chẹn kênh calci (đặc biệt là verapamil và diltiazem).

Việc sử dụng các statin không bị chuyển hóa qua CYP3A4 như pitavastatin thích hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4. Khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, việc phải phối hợp sử dụng thuốc có tương tác với statin là không tránh khỏi thì không dùng cùng một thời điểm thuốc có thể giảm thiểu rủi ro xảy ra các tương tác. Có thể đưa ra những liều thuốc cách nhau 12 giờ sẽ ngăn ngừa nồng độ thuốc đạt đỉnh cùng lúc.

3. Clarithromycin và thuốc chẹn kênh Calci

Dùng đồng thời clarithromycin với thuốc giãn mạch chẹn kênh calci như amlodipine và felodipin có thể gây tụt huyết áp và suy thận cấp. Clarithromycin làm tăng tác dụng của nifedipine bằng cách ức chế sự chuyển hóa qua CYP3A4 dẫn đến hạ huyết áp, một nguy cơ nghiêm trọng nhưng chưa được đánh giá đúng mức. Các thuốc macrolide khác cũng có thể có tương tác này khi được dùng đồng thời với thuốc chẹn kênh calci, trong đó có erythromycin. Tuy nhiên azithromycin (không ức chế CYP3A4) là thuốc ưu tiên khi phải phối hợp một nhóm macrolide và thuốc chẹn kênh calci.

Các tương tác thuốc nghiêm trọng có thể xảy ra khi clarithromycin được dùng với colchicine và nhóm thuốc statin (đặc biệt simvastatin, lovastatin). Dùng chung clarithromycin với nhóm thuốc glipizide hoặc glyburide có thể dẫn đến hạ đường huyết. Trong thực tế có 82 tương tác thuốc quan trọng đã được báo cáo khi dùng clarithromycin.

4. TMP/SMX và các thuốc trị tăng huyết áp

Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến tăng kali máu những bệnh nhân lớn tuổi và những người có bệnh thận mãn tính, đặc biệt là với việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEIs) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Với sự xuất hiện của chủng Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) ở cộng đồng, và gia tăng nỗi lo sợ về bệnh này, các toa thuốc kê TMP/SMX cũng ngày càng tăng lên. Phối hợp trimethoprim cùng với amiloride (thuốc lợi tiểu giữ kali) có thể làm tăng kali huyết đến mức đe dọa tính mạng. Trường hợp đột tử đã được báo

cáo ở những bệnh nhân dùng TMP/SMX cùng với thuốc ức chế men chuyển (ACEIs) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Nguy cơ dường như chỉ giới hạn với TMP/SMX. Trong một nghiên cứu dân số, không có kháng sinh khác được dùng đồng thời với một thuốc ức chế men chuyển hoặc ARB có liên quan với tăng kali máu.

5. Warfarin và paracetamol

Những bệnh nhân đang dùng warfarin thường được khuyến nên chọn paracetamol để giảm đau vì thuốc chống viêm nonsteroid (NSAID) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa. Tuy nhiên, sự tương tác giữa warfarin và paracetamol vẫn đang là một ẩn số. Nhiều người kể đơn không nhận thức được những dữ liệu đáng kể cho thấy rằng việc sử dụng thường xuyên paracetamol làm tăng INR (International Normalized Ratio - tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - xét nghiệm đánh giá mức độ hình thành các cục máu đông, biểu thị thời gian đông máu của bệnh nhân xét nghiệm). Những bệnh nhân đang dùng warfarin cần được theo dõi chặt chẽ, và INR nên được đánh giá sau 3-5 ngày khi bệnh nhân bắt đầu dùng hàng ngày paracetamol. Điều này là không cần thiết nếu chỉ dùng một liều paracetamol. Vì vậy, khi một bệnh nhân đang dùng warfarin có các thay đổi đáng kể INR mà không giải thích được thì nên hỏi về việc bệnh nhân có đang sử dụng acetaminophen hay không.

Ngoài ra, prednisone thường làm tăng INR và có thể là một nguyên nhân bị bỏ qua gây tăng INR ở những bệnh nhân đang điều trị với warfarin. Chú ý INR có thể tăng nhẹ trong một đợt ngắn dùng prednisone, có thể tránh được sự điều chỉnh không cần thiết liều warfarin

cho bệnh nhân. Một sự gia tăng nhẹ INR, trong thời gian ngắn, có thể bỏ qua mà không cần điều chỉnh liều warfarin, nhưng các bác sĩ cũng nên thận trọng, đặc biệt là nếu bệnh nhân đang dùng một loại thuốc làm tăng INR (ví dụ TMP / SMX).

6. Thuốc hạ huyết áp và nhóm NSAID

Nhóm NSAID là những thuốc sử dụng rộng rãi nhất và thường có liên quan gây huyết áp cao. Nhóm NSAID ức chế cả COX-1 và COX-2, làm giảm tổng hợp prostaglandin. Ức chế prostaglandin làm tăng sức bền cơ trơn động mạch thận và gây tác dụng giữ natri và giữ nước phụ thuộc liều.

Bằng những cơ chế này, NSAID có thể làm giảm hiệu quả của một số thuốc hạ huyết áp thường được sử dụng nhiều nhất (thuốc lợi tiểu, ACEIs và ARBs). Do NSAID là thuốc không cần kê đơn, bệnh tăng huyết áp của bệnh nhân có thể bị trầm trọng thêm khi sử dụng các loại thuốc này. Các NSAID có ảnh hưởng nghiêm trọng nhất đến huyết áp là indomethacin, piroxicam và naproxen. Các NSAID có tác dụng trung bình trên huyết áp bao gồm ibuprofen, rofecoxib, và celecoxib, mặc dù mức độ tác động này vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu. Aspirin không làm tăng đáng kể huyết áp, thậm chí ở những bệnh nhân đang bị tăng huyết áp.

Ngoài làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu, NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp khi dùng chung với ACEIs và ARBs. Phác đồ 3 thuốc phổ biến (ACEI hoặc ARB, thuốc lợi tiểu và một NSAID) đã được chứng minh làm tăng nguy cơ suy thận cấp khoảng 31%. Các bác sĩ và dược sĩ nên hỏi bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp về việc họ sử dụng NSAIDs, đặc biệt

là những người có tăng huyết áp không đáp ứng với điều trị khác.

7. Hormone tuyến giáp và thuốc ức chế bơm proton

Dùng thuốc bổ sung hormone tuyến giáp là rất phổ biến. Một số loại thuốc thường được sử dụng bao gồm thuốc ức chế bơm proton (PPI), statin, sắt, calci, magie, raloxifene, và estrogen có thể cản trở sự hấp thu hormon tuyến giáp, sẽ khiến cho các bệnh nhân vốn trước đó đã được kiểm soát tốt khi dùng thuốc bổ sung hormone tuyến giáp có thể bị nhược giáp. Estrogen dùng kèm đòi hỏi tăng liều hormone tuyến giáp.

Sự tương tác giữa levothyroxin và omeprazole đòi hỏi tăng liều của thyroxine đường uống do bệnh nhân giảm tiết acid dạ dày khi dùng omeprazole. Điều này cho thấy rằng sự tiết acid bình thường là cần thiết để tăng hiệu quả hấp thu thyroxine đường uống. Những bệnh nhân chức năng giáp bình thường nhờ dùng levothyroxin, cần phải xét nghiệm chức năng tuyến giáp sau khi dùng PPI, đặc biệt là nếu các triệu chứng của suy tuyến giáp xuất hiện. Và những người bị giảm chức năng tiết acid dạ dày có thể tăng liều levothyroxin để giữ hormone kích thích tuyến giáp trong khoảng điều trị.

Các sản phẩm levothyroxin nên ghi rõ khuyến cáo rằng nó không được dùng đồng thời với các thuốc kháng acid vì tác dụng gấn của calci hoặc magie thể angiotensin II. Nửa đời thải trừ của

osartan khoảng 2 giờ, và của trong thành phần thuốc kháng acid. Nếu cần phải sử dụng thì nên dùng các thuốc cách nhau 4 h.

8. Nước ép bưởi và tương tác thuốc

Một tổng quan về các tương tác thuốc nghiêm trọng sẽ không hoàn chỉnh nếu không nhắc đến nước ép bưởi, loại nước ép có thể làm tăng nồng độ thuốc do cản trở chuyển hóa thuốc, chủ yếu do các chất trong nước ép bưởi làm ức chế enzym CYP3A4 chuyển hóa thuốc ở ruột non. Chất ức chế làm giảm chuyển hóa lần đầu của các loại thuốc sử dụng hệ thống CYP3A4 ở đường ruột, do đó làm tăng sinh khả dụng và nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương của các cơ chất chuyển hóa của CYP3A4. Tác dụng của nước ép bưởi lên quá trình chuyển hóa thuốc đáng kể nhất đối với các loại thuốc bị chuyển hóa lần đầu qua gan cao (ví dụ: felodipin, amiodarone). Các thuốc quan trọng khác cũng bị ảnh hưởng bởi nước ép bưởi như một số thuốc nhóm statin (simvastatin và lovastatin là nhiều nhất, atorvastatin thì ở một mức độ nào đó, nhưng không ảnh hưởng nếu là pravastatin), cyclosporine, amlodipine và nifedipine. Tương tác giữa simvastatin, verapamil và nước ép bưởi cũng là một tương tác nghiêm trọng.

Tài liệu tham khảo:

- Trường Đại học Y Dược Huế (Bản tin thông tin thuốc-Dược Lâm Sàng).

CORTICOID VÀ CÁCH CHUYỂN ĐỔI LIỀU DÙNG CORTICOID TRÊN LÂM SÀNG

Ds. Nguyễn Khả Minh Hương

I. TỔNG QUAN VỀ CORTICOID

1. Dược lực học

Các Corticoid có tác dụng tương tự như các hormon steroid nội sinh, tuy nhiên cường độ tác dụng có thể mạnh và chọn lọc hơn nhiều.

Các tác dụng điển hình của một Glucocorticoid:

- Chuyển hoá:

+ **Glucid:** Glucocorticoid làm tăng quá trình tân tạo glucose tại gan từ các acid amin và protein, tăng quá trình tạo glycogen tại gan. Ngoài ra, nó còn kích thích tăng tổng hợp hormon glucagon và giảm tổng hợp hormon insulin của tuyến tụy, từ đó làm tăng đường huyết. Sử dụng thuốc trong thời gian dài có thể gây ra đái tháo đường.

+ **Protid:** Glucocorticoid ức chế quá trình tổng hợp và kích thích dị hóa protein thành các acid amin để chuyển chúng vào con đường tân tạo glucose tại gan. Sử dụng thuốc trong thời gian dài có thể gây ra teo cơ, xốp xương, yếu tố chức liên kết.

+ **Lipid:** Glucocorticoid làm thay đổi phân bố mỡ trong cơ thể, mỡ sẽ tập trung nhiều ở thân, mặt (vùng trung tâm) và giảm tổng hợp ở các chi. Sử dụng thuốc trong thời gian dài có thể gây ra tăng nồng độ các acid béo tự do trong cơ thể, rối loạn lipid máu, hội chứng giả Cushing, khuôn mặt hình trăng tròn (moon face) hay gù trâu (buffalo hump).

+ **Muối nước:** Thuốc gây tích trữ natri và tăng thải kali ra khỏi cơ thể, dẫn đến tích nước, phù, tăng huyết áp. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng ức chế

sự tái hấp thu calci tại ruột và tăng thải calci qua thận, từ đó làm giảm calci máu, khi đó tuyến cận giáp sẽ điều hòa nồng độ calci máu bằng cách tăng cường tiết PTH (parathyroid hormon) huy động calci từ xương ra, từ đó làm xốp xương, còi xương, xương dễ gãy.

- Cơ quan và tuyến:

+ **Tiêu hóa:** Glucocorticoid kích thích tăng tiết dịch vị, giảm sản xuất chất nhầy bảo vệ niêm mạc dạ dày. Tuy nhiên, nguy cơ loét dạ dày – tá tràng không tăng lên khi sử dụng thuốc đơn độc.

+ **Thần kinh trung ương:** Thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương, gây bồn chồn, mất ngủ, ảo giác...

+ **Hệ tạo máu:** Glucocorticoid làm tăng quá trình đông máu, tăng tạo hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu đa nhân trung tính nhưng làm giảm bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu lympho.

+ **Tổ chức hạt:** Quá trình tái tạo tổ chức hạt và nguyên bào sợi bị ức chế, dẫn đến chậm lên sẹo và chậm lành vết thương.

- Chuyển hóa: Glucocorticoid có tác dụng trên chuyển hóa glucid, protid, lipid và muối nước.

Chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch

2. Dược động học

- Hấp thu: Các Corticoid có hấp thu theo đường uống tốt và sinh khả dụng cao.

- Phân bố: Tỷ lệ liên kết với các protein huyết tương nhìn chung cao. Corticoid chủ yếu được liên kết với globulin hoặc albumin. Thuốc có khả năng qua được hàng rào nhau thai và vào được sữa mẹ. Thể tích phân bố (Vd) rất thay đổi, có thể khá nhỏ (10L) nhưng cũng có thể khá lớn (lớn hơn tổng tổng lượng nước trong cơ thể).

- Chuyển hóa: Các Corticoid được chuyển hóa chủ yếu ở gan, thông qua hệ enzyme gan CYP450. Sau quá trình chuyển hóa, hoạt tính của Corticoid giảm và độ tan trong nước tăng. Sau khi trải qua phản ứng khử hoặc oxy hóa, chất chuyển hóa trung gian của Corticoid sẽ được liên hợp (glucuronic hoặc sulfate).

- Thải trừ: Thời gian bán thải (t_{1/2}) thường ngắn (thường không quá 2 giờ). Phần lớn Corticoid được thải trừ qua đường nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp tan trong nước. Dạng tự do được bài xuất qua nước tiểu rất ít, lý do là bởi dạng này sẽ được tái hấp thu 80-90% ở ống thận.

3. Tác dụng- Chỉ định

Corticoid được chỉ định trong nhiều trường hợp y khoa. Các chỉ định có thể kể đến của Corticoid bao gồm:

- Suy hô hấp cấp, sốc nhiễm trùng, phản ứng phản vệ.

- Các bệnh lý liên quan đến dị ứng và tự miễn: Hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng thận hư, bệnh viêm đường ruột, viêm gan tự miễn, viêm da tiếp xúc, mày đay, phù mạch...

- Phù não, đa xơ cứng.

- Chống thải ghép ở bệnh nhân ghép tạng.

- Một số dạng ung thư như bệnh bạch cầu cấp, lymphoma.

- Thiếu máu tan máu, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn.

- Suy thượng thận, tăng sản thượng thận bẩm sinh.

- Hạ đường huyết bệnh lý.

- Chẩn đoán hội chứng Cushing.

- Kích thích trưởng thành phổi ở trẻ có nguy cơ đẻ non.

Ngoài ra còn một số chỉ định khác. Các chỉ định trên hầu hết là của Glucocorticoid.

4. Tác dụng không mong muốn

- Loãng xương, gãy xương và hoại tử xương.

- Ức chế tuyến thượng thận.

- Hội chứng giả Cushing.

- Tăng đường huyết và đái tháo đường.

- Bệnh cơ.

- Tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể.

- Rối loạn tâm thần.

- Ức chế miễn dịch

- Tim mạch: Corticoid có liên quan đến béo phì và tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ gặp phải các biến cố tim mạch như suy tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ.

- Tiêu hóa: sử dụng Corticoid đơn độc ít làm tăng nguy cơ loét dạ dày – tá tràng. Tuy nhiên, khi phối hợp với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), nguy cơ này có thể tăng lên tới bốn lần.

- Tác dụng phụ ngoài da: Corticoid có thể gây ra teo da, mỏng da, rạn da, dễ gặp phải các ban xuất huyết, suy giảm khả năng lành vết thương trên da

- Ức chế tăng trưởng.

II. CÁCH CHUYỂN ĐỔI LIỀU

5. Về liều dùng của CS:

- Liều sinh lý: prednisolon 5 mg

- Liều trên sinh lý trung bình: 0,5 mg/kg/ngày

- Liều trên sinh lý cao: 1-3 mg/kg/ngày

- Liều trên sinh lý rất cao: 15-30 mg/kg/ngày

- Nguyên tắc sử dụng corticosteroid là dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

6. Về cách chuyển đổi liều dùng CS trên lâm sàng

Chuyển đổi giữa các CS khác nhau

- Các corticosteroid khác nhau về hiệu lực chống viêm, tác dụng giữ muối nước, thời gian tác dụng. Những yếu tố này quyết định hiệu quả và việc lựa chọn liều corticosteroid để điều trị cho bệnh nhân. Liều tương đương kháng viêm của corticosteroid toàn thân (IV hoặc đường uống) được trình bày trong Bảng 1. Liều tương đương có tác dụng kháng viêm đường IV và đường uống của mỗi corticosteroid là bằng nhau.

Ví dụ: 5mg prednisolone đường uống có tác dụng kháng viêm tương đương với 0,75mg dexamethasone (IV hoặc đường uống).

- Prednisone có lẽ được sử dụng rộng rãi nhất trong số các loại Corticosteroid dùng đường toàn thân. Do hoạt tính chống viêm cao hơn so với hoạt tính giữ muối nước (mineralocorticoid) và thường được sử dụng như một chất chống viêm và ức chế miễn dịch.

- Methylprednisolone mặc dù tương tự như prednisone và prednisolone nhưng có hoạt tính giữ muối nước ít hơn và do đó, có thể được ưu tiên hơn khi tác dụng giữ muối nước là đặc biệt không mong muốn.

- Dexamethasone có hoạt tính giữ muối nước rất ít, hoạt tính chống viêm mạnh hơn nhiều và có thời gian tác dụng lâu hơn prednisone và prednisolone nên

rất hữu hiệu trong các liệu pháp đòi hỏi liều dùng cao GC. Tuy nhiên, do hiệu lực cao, việc điều trị lâu dài với dexamethasone có liên quan đến khả năng ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận nghiêm trọng. Do đó, dexamethasone thường được dùng ngắn hạn trong các điều kiện cấp tính, rất nghiêm trọng. Ngoài ra, thời gian tác dụng kéo dài làm cho dexamethasone không phù hợp với liệu pháp thay thế trong ngày.

- Cortisone và hydrocortisone là những CS kém hiệu quả nhất, có nguồn gốc thiên nhiên, thời gian tác dụng ngắn, hiệu lực chống viêm thấp, liều dùng cao và thường được ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân suy tuyến thượng thận.

- Fludrocortisone có hiệu lực giữ muối nước cao hơn nhiều so với chống viêm và do đó, thường được sử dụng để thay thế aldosterone trong bệnh Addison (suy tuyến thượng thận nguyên phát) và bệnh tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (CAH – Congenital Adrenal Hyperplasia).

Bảng 1. Tính chất, liều tương đương và chỉ định điều trị của corticosteroid toàn thân.

		Liều tương đương (mg)	Kháng viêm	Giữ muối nước	Thời gian tác dụng	Chỉ định
Tác dụng ngắn	Hydrocortisone	20	1	1	8-12	Suy thượng thận
	Cortisone	25	0.8	0.8	8-12	
Tác dụng trung bình	Prednisone	5	4	0.8	12-36	Chống viêm
	Prednisolone	5	4	0.8	12-36	
	Methylprednisolone	4	5	Rất ít	12-36	Ức chế miễn dịch
	Triamcinolone	4	5	0	12-36	
Tác dụng kéo dài	Dexamethasone	0.75	30	Rất ít	36-72	Chống viêm/ Ức chế miễn dịch
	Betamethasone	0.6	30	Gần 0	36-72	
Tác dụng giữ muối nước	Fludrocortisone	-	10-15	125-150	12-36	Điều trị thay thế aldosterone

Dạng chuyển đổi trong bảng 1 là dạng CS base.

Các công cụ giúp chuyển đổi liều kháng viêm corticosteroid:

- MDCalc: <https://www.mdcalc.com/steroid-conversion-calculator>
- ClinCalc: <https://clincalc.com/corticosteroids/>
- Omni Calculator: <https://www.omnicalculator.com/health/steroid>
- MedCalc: <http://www.medcalc.com/steroid.html>

Chuyển đổi liều CS giữa dạng base và các dạng muối

Lưu ý chuyển đổi liều lượng giữa các dạng base và các dạng muối của cùng một corticosteroid.

Ví dụ về trường hợp của Dexamethasone:

Hàm lượng và liều lượng của dexamethasone natri phosphat được tính theo dexamethasone phosphat (4mg dexamethasone phosphat tương ứng với 4,37 mg dexamethasone sodium phosphate hoặc 3,33mg dexamethasone base).

Hàm lượng và liều lượng của dexamethasone acetat được tính theo dexamethasone base (1,1mg

dexamethasone acetat tương ứng với 1mg dexamethasone base).

Ví dụ: Nếu dùng 6mg dexamethasone base thì sẽ tương đương với 7,21mg dexamethasone phosphat.



Hình 1. Dexamethasone IV dạng muối dexamethason phosphate 4mg/ml (hình trên) tương đương 3,3mg/ml dexamethasone base (hình dưới)

Kết luận

Cần lưu ý chuyển đổi liều tương đương kháng viêm giữa các GC và giữa các dạng muối khác nhau của cùng một GC.

Tài liệu tham khảo

- *Nhịp cầu dược lâm sàng: Chuyển đổi liều Corticosteroid - Nhịp cầu dược lâm sàng (nhipcauduoclamsang.com)*
- *Thongtinthuoc.com*

Bản tin cảnh giác dược

MHRA: Metformin và nguy cơ thiếu hụt vitamin B12

Thiếu hụt vitamin B12 là một tác dụng không mong muốn thường gặp sử dụng metformin, đặc biệt là khi sử dụng metformin liều cao hoặc kéo dài, bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Do đó, khuyến cáo theo dõi nồng độ vitamin B12 huyết thanh trên bệnh nhân đang được điều trị bằng metformin và có biểu hiện gợi ý thiếu vitamin B12. Ngoài ra, nên theo dõi định kỳ những bệnh nhân

có các yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Metformin thường làm giảm nồng độ vitamin B12 của bệnh nhân, có khả năng dẫn đến thiếu hụt vitamin B12.
- Liều metformin càng cao, thời gian điều trị càng dài, và người có nhiều

yếu tố nguy cơ thì khả năng thiếu hụt vitamin B12 càng lớn.

- Xét nghiệm nồng độ vitamin B12 huyết thanh nếu nghi ngờ có sự thiếu vitamin B12 (ví dụ, người bị bệnh thiếu máu hồng cầu khổng lồ hoặc có bệnh lý thần kinh mới khởi phát) và tuân theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành về theo dõi và xử trí tình trạng thiếu hụt vitamin B12.

- Cân nhắc theo dõi định kỳ vitamin B12 ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ.

- Bắt đầu điều trị tình trạng thiếu hụt vitamin B12 phù hợp theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành; tiếp tục điều trị bằng metformin nếu dung nạp được và không có chống chỉ định.

Khuyến cáo dành cho bệnh nhân và người chăm sóc:

- Khi đang sử dụng metformin, hãy trao đổi với các nhân viên y tế nếu xuất hiện các triệu chứng mới hay có tình trạng xấu đi của các triệu chứng như mệt mỏi nhiều, lưỡi đỏ và đau, cảm giác kim châm, da nhợt nhạt hoặc vàng – đây có thể là các dấu hiệu của nồng độ vitamin B12 thấp.

- Có thể cần xét nghiệm máu để xác định nguyên nhân gây ra các triệu chứng; các triệu chứng này cũng có thể do bệnh đái tháo đường hoặc các vấn đề sức khỏe khác.

- Có thể tiếp tục sử dụng metformin trong khi điều chỉnh nồng độ vitamin B12.

- Không ngừng điều trị metformin trước khi thảo luận với bác sĩ.

Metformin và nguy cơ thiếu hụt vitamin B12

Metformin là thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 và dự phòng trên bệnh nhân có nguy cơ cao (tiền đái tháo đường). Metformin có dạng bào chế viên nén giải phóng ngay, viên nén giải phóng có kiểm soát và dạng dung dịch uống.

Vitamin B12 (cobalamin) là một vitamin thiết yếu của cơ thể, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sản xuất tế bào máu và tế bào thần kinh. Vitamin B12 được tìm thấy trong thực phẩm có nguồn gốc động vật (sữa, pho mát, sữa chua, trứng...), và cũng được thêm vào một số thực phẩm như ngũ cốc ăn sáng... Các nguyên nhân phổ biến gây thiếu hụt vitamin B12 bao gồm nhiễm trùng, hội chứng kém hấp thu, do bệnh lý (bệnh Crohn, thiếu máu ác tính), cắt bỏ dạ dày và ăn uống không đủ chất.

Nếu sự thiếu hụt vitamin B12 ở mức độ nhẹ thì bệnh nhân thường không có triệu chứng gì, nếu không điều trị, thì sự thiếu hụt tăng lên với các triệu chứng của bệnh thiếu máu hồng cầu khổng lồ hoặc/và các bệnh lý thần kinh. Các triệu chứng khác như rối loạn tâm thần (trầm

cảm, khó chịu, suy giảm nhận thức), viêm lưỡi (lưỡi sưng và viêm), loét miệng, rối loạn thị giác và vận động. Để tránh những triệu chứng mạn tính, cần chẩn đoán và điều trị những bệnh nhân bị thiếu máu hoặc mắc các bệnh lý thần kinh do thiếu vitamin B12 càng sớm càng tốt.

Thiếu hụt vitamin B12 là một tác dụng phụ đã biết khi sử dụng metformin dài ngày. Có nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm thay đổi nhu động ruột, sự phát triển quá mức của vi khuẩn và giảm hấp thu vitamin B12 ở ruột non.

Cập nhật thông tin thuốc

Gần đây, tác dụng phụ thiếu hụt vitamin B12 đã được MHRA đánh giá lại đối với Glucophage (metformin). Kết quả đánh giá cho thấy thông tin về tác dụng phụ của các thuốc có metformin cần được cập nhật.

Y văn hiện hành cho thấy tần suất xảy ra tác dụng phụ trên của metformin cao hơn so với trước đây. Tờ thông tin sản phẩm của Glucophage đã cập nhật thiếu hụt vitamin B12 là một phản ứng có hại của thuốc thường gặp và có thể ảnh hưởng đến 1/10 người dùng thuốc.

Tờ thông tin sản phẩm cũng đã được cập nhật để lưu ý nguy cơ xảy ra tác dụng phụ này tăng lên khi tăng liều metformin, kéo dài thời gian điều trị và ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.

Tờ thông tin sản phẩm đã cập nhật bao gồm khuyến cáo mới cho nhân viên y tế, gồm xét nghiệm nồng độ vitamin B12 ở những bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu hoặc mắc các bệnh lý thần kinh, và xem xét theo dõi định kỳ nồng độ vitamin B12 ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ thiếu vitamin B12. Thông tin sản phẩm cho các thuốc khác có metformin sẽ được cập nhật, bao gồm các chế phẩm kết hợp có chứa metformin liều cố định.

Các yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin B12

Các yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin B12 rất đa dạng, bao gồm:

- Nồng độ vitamin B12 ban đầu thấp hơn giới hạn dưới ngưỡng bình thường

- Các tình trạng liên quan đến giảm hấp thu vitamin B12 (người cao tuổi; mắc các bệnh lý đường tiêu hóa như cắt bỏ một phần/toàn bộ dạ dày, bệnh Crohn và các rối loạn viêm ruột khác; hoặc các tình trạng tự miễn)

- Chế độ ăn kiêng có ít vitamin B12 (chế độ ăn thuần chay nghiêm ngặt và một số chế độ ăn chay)

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có khả năng giảm hấp thu vitamin B12 (thuốc ức chế bơm proton hoặc colchicin)

- Thiếu hụt vitamin B12 di truyền, chẳng hạn như thiếu hụt yếu tố nội tại dạ

dày (hội chứng Imerslund-Gräsbeck) và thiếu hụt transcobalamin II.

ANSM: Độc tính nghiêm trọng của colchicin – Lưu ý sử dụng thuốc đúng cách

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

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

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

THÔNG TIN CHO NGƯỜI KÊ ĐƠN VÀ DƯỢC SĨ

- Tuân thủ chế độ liều được khuyến cáo trong tờ Thông tin Sản phẩm.
- Giảm liều trên bệnh nhân lớn tuổi (đặc biệt ở bệnh nhân trên 75 tuổi), bệnh nhân suy giảm chức năng gan, suy giảm chức năng thận, bệnh nhân có nguy cơ suy giảm chức năng thận (mất nước, sử dụng thuốc đồng thời),

và theo dõi sát những bệnh nhân này.

- Tuân thủ các chống chỉ định sau:

+ Bệnh nhân suy giảm chức năng thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).

+ Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.

- Kiểm tra nguy cơ tương tác thuốc.

+ Không phối hợp colchicin cùng với pristinamycin hoặc các kháng sinh macrolid (ngoại trừ spiramycin) do có tương tác thuốc chống chỉ định.

- Tư vấn bệnh nhân:

+ Luôn tuân thủ chế độ liều.

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

Thông tin bổ sung

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

FDA: Khuyến cáo tránh sử dụng các NSAID cho phụ nữ mang thai từ 20 tuần tuổi trở lên vì có thể dẫn đến thiếu ôi

FDA cảnh báo rằng việc sử dụng các thuốc chống viêm nonsteroid cho phụ nữ mang thai từ 20 tuần tuổi có thể dẫn tới các vấn đề trên thận hiếm gặp nhưng nghiêm trọng cho thai nhi. Tình trạng này có thể gây ra thiếu ôi và các biến chứng sau đó. Các NSAID là thuốc được sử dụng phổ biến để giảm đau và hạ sốt. Các thuốc này bao gồm aspirin, ibuprofen, naproxen, diclofenac và celecoxib. Ở phụ nữ mang thai từ 20 tuần trở lên, nước ôi chủ yếu do thận của thai nhi tạo ra, do vậy các vấn đề trên thận có thể làm giảm lượng nước ôi. Nước ôi tạo ra lớp đệm bảo vệ và giúp phổi, hệ tiêu hóa và cơ của thai nhi phát triển.

Mặc dù vấn đề an toàn thuốc này đã được nhiều chuyên khoa biết đến, FDA muốn truyền thông các khuyến cáo rộng rãi hơn để giáo dục cho các nhân viên y tế khác và phụ nữ mang thai. Thông tin an toàn này liên quan đến tất cả các thuốc NSAID kê đơn và không kê đơn (OTC).

Đối với NSAID cần kê đơn trước khi sử dụng, FDA yêu cầu thay đổi thông tin kê đơn để mô tả các vấn đề trên thận của thai nhi có thể dẫn tới thiếu ôi. FDA khuyến cáo tránh sử dụng NSAIDs ở phụ nữ mang thai từ 20 trở lên thay vì 30 tuần như trong tờ thông tin sản phẩm hiện tại. Từ khoảng 30 tuần tuổi trở đi, NSAID có thể gây ra vấn đề trên tim ở thai nhi. Trong trường hợp cần sử dụng NSAID ở phụ nữ mang thai từ 20-30 tuần, cần sử dụng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Thông tin kê đơn cũng được thay đổi để bổ sung việc cân nhắc

siêu âm theo dõi nước ôi nếu sử dụng NSAID dài hơn 48 giờ.

FDA cũng cập nhật nhãn của các thuốc NSAID không kê đơn sử dụng ở người lớn. Hiện tại, nhãn của các thuốc này đã cảnh báo tránh sử dụng NSAID trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây ra các vấn đề trên thai nhi hoặc các biến chứng trong quá trình chuyển dạ. Nhãn các thuốc đã khuyến cáo phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú cần hỏi ý kiến nhân viên y tế trước khi sử dụng thuốc.

Khuyến cáo này không bao gồm aspirin liều thấp 81 mg được chỉ định trong một số tình trạng của phụ nữ mang thai ở mọi thời điểm của thai kỳ dưới sự chỉ định của bác sĩ điều trị.

Thông tin dành cho nhân viên y tế

FDA khuyến cáo nhân viên y tế nên hạn chế kê đơn NSAID cho phụ nữ mang thai từ 20-30 tuần và tránh kê đơn sau 30 tuần. Trong trường hợp cần chỉ định, nên sử dụng thuốc với liều thấp có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Cân nhắc siêu âm theo dõi nước ôi nếu thời gian điều trị dài hơn 48 giờ và ngừng NSAID nếu phát hiện thiếu ôi.

Thông tin dành cho phụ nữ mang thai

Phụ nữ mang thai từ 20 tuần trở lên không nên sử dụng NSAIDs trừ trường hợp đặc biệt được bác sĩ khuyến cáo vì các loại thuốc này có thể gây ra hại cho thai nhi. Trao đổi với bác sĩ điều trị về nguy cơ và lợi ích của các thuốc này trước khi sử dụng, đặc biệt từ tuần 20 trở lên. Vì nhiều loại thuốc không kê đơn có chứa NSAID, cần đọc kỹ nhãn

thuốc để biết chế phẩm đó có chứa NSAID hay không. Nếu không chắc chắn, hãy nhờ nhân viên y tế giúp đỡ.

Các loại thuốc khác như paracetamol đều có sẵn để hạ sốt và giảm đau trong thời kỳ mang thai. Trao đổi với dược sĩ hoặc bác sĩ để được hỗ trợ lựa chọn điều trị tốt nhất.

Các thuốc NSAID được FDA cấp phép lưu hành trên thị trường gồm có:

aspirin, celecoxib, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamate, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin.

Các thuốc NSAID không được FDA cấp phép bao gồm salsalate và cholin magie trisalicylate.

Dịch truyền hydroxyethyl starch (HES): Cập nhật thông tin từ một số Cơ quan quản lý dược phẩm trên thế giới và việc sử dụng dịch truyền trong điều trị sốt xuất huyết

Ngày 24/5/2022, Ủy ban Châu Âu đã có quyết định pháp lý cuối cùng về việc đình chỉ lưu hành dịch truyền hydroxyethyl starch (HES) tại thị trường Châu Âu [1]. Cơ quan này cũng đề xuất trong trường hợp vì lý do sức khỏe cộng đồng, từng quốc gia thành viên tại liên minh Châu Âu có thể trì hoãn việc đình chỉ lưu hành các chế phẩm chứa HES nhưng không quá 18 tháng kể từ sau thông báo của Ủy ban Châu Âu và trong thời gian đó cần đảm bảo áp dụng các biện pháp giảm thiểu nguy cơ với dịch truyền HES còn trên thị trường [1], [2].

Sau biện pháp quản lý của EMA, Cơ quan quản lý Dược phẩm một số nước tại Châu Âu như Anh và Pháp đã đưa thông tin liên quan đến quyết định của EMA. Trong đó, Cơ quan quản lý Dược phẩm Anh đề cập hiện không còn chế phẩm chứa HES lưu hành tại nước này [3]. Hiện tại, Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chưa có động thái quản lý mới. Thông tin cảnh báo gần nhất được FDA đưa ra vào tháng 7/2021 [4]. Cơ quan này thông báo đã hoàn thành việc đánh giá dữ liệu và thông tin về độ an toàn của

các chế phẩm chứa HES. Kết quả cho thấy các nguy cơ nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm HES, gồm có:

1. Tử vong, tổn thương thận cấp cần điều trị thay thế thận, chảy máu kéo dài ở những bệnh nhân phẫu thuật được điều trị bằng các chế phẩm chứa HES.
2. Tử vong và tổn thương thận cấp ở những bệnh nhân chấn thương kín được điều trị bằng chế phẩm chứa HES.

FDA yêu cầu thay đổi thông tin trong mục “cảnh báo được đóng khung” để làm nổi bật nguy cơ gây tử vong, tổn thương thận và chảy máu kéo dài, đồng thời đi kèm khuyến cáo không nên sử dụng các sản phẩm chứa HES trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế thích hợp.

Các chế phẩm chứa HES được chỉ định trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp tính khi việc sử dụng dịch truyền đơn thuần không mang lại hiệu quả đầy đủ. Theo Hướng dẫn điều trị sốt xuất huyết của Tổ chức y tế thế giới (WHO) (2009) có thể sử dụng các dịch truyền cao phân tử chứa gelatin,

dextran hoặc starch [5]. Hướng dẫn dự phòng và kiểm soát sốt xuất huyết của WHO khu vực Đông Nam Á (2011) đưa ra một số nguyên tắc chung với truyền dịch trong sốt xuất huyết như sau [6]:

- Nên sử dụng dịch truyền tinh thể đẳng trương trong suốt giai đoạn nặng của bệnh, trừ trẻ nhỏ <6 tháng tuổi có thể sử dụng natri clorid 0,45%.

- Có thể sử dụng dịch keo có áp suất thẩm thấu cao (>300 mOsm/l) như dextrans 40 và starch ở bệnh nhân bị thoát huyết tương nặng và bệnh nhân sử dụng dịch truyền tinh thể đơn độc không có hiệu quả đầy đủ. Các dung dịch keo áp suất thẩm thấu tương đương như huyết tương và dịch thay thế huyết tương có thể không hiệu quả.

- Bổ sung dịch truyền với thể tích cao hơn 5% (tính lượng mất nước) để duy trì thể tích và tuần hoàn nội mạch.

- Thời gian điều trị bằng dịch truyền tĩnh mạch không quá 24-48 giờ đối với bệnh nhân bị sốc. Thời gian truyền dịch cho bệnh nhân không bị sốc có thể kéo dài từ 60-72 giờ.

- Ở bệnh nhân béo phì, cần áp dụng cân nặng lý tưởng để tính toán thể tích dịch truyền.

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết Dengue (2019) của Bộ Y tế Việt Nam cũng khuyến cáo sử dụng các dung dịch cao phân tử như dextrans 40 hoặc 70, hydroxyethyl starch (HES 200.000 dalton) trong điều trị sốt xuất huyết nặng [7].

NEJM Journal Watch: Có nên sử dụng các thuốc mới thay thế metformin trong liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 hay không?

Mặc dù hầu hết các hướng dẫn điều trị đều khuyến cáo metformin là liệu pháp đầu tay trong điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 2, nhưng hiện nay một số chuyên gia y tế đã ủng hộ việc khởi đầu điều trị với các thuốc mới (ví dụ các thuốc ức chế thụ thể SGLT-2 và các thuốc đồng vận GLP-1). Trong phân tích chi phí và hiệu quả liên quan đến điều trị, các nhà nghiên cứu đã thực hiện các thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng trên một cơ sở dữ liệu lớn bệnh nhân nhằm ước tính tuổi thọ trung bình cũng như chi phí điều trị nếu bệnh nhân sử dụng các thuốc đái tháo đường mới như thuốc ức chế SGLT-2 hoặc thuốc đồng vận GLP-1 như liệu pháp điều trị đầu tay thay vì metformin.

Việc khởi đầu điều trị với thuốc ức chế SGLT-2 hoặc thuốc đồng vận GLP-1 có liên quan đến giảm 5% tỷ lệ biến chứng mạch máu lớn (suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, hoặc đột quỵ) so với sử dụng metformin. Đồng thời các thuốc mới này được ghi nhận làm tăng tuổi thọ trung bình khoảng 3 tháng. Tuy nhiên, so với metformin, các thuốc ức chế SGLT-2 và các thuốc đồng vận GLP-1 đường uống này có chi phí lần lượt lên tới hơn 500 và 800 ngàn đô la trên mỗi QALY đạt được (chỉ số QALY là số năm sống điều chỉnh theo chất lượng cuộc sống – bằng tích hệ số chất lượng sống nhân số năm sống) (Lưu ý: Thuốc đồng vận GLP-1 đường tiêm có thể kém hiệu quả hơn metformin, chủ

yếu do giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sử dụng thuốc đường tiêm).

Bình luận thêm:

Chi phí sử dụng các thuốc ức chế SGLT-2 và thuốc đồng vận GLP-1 cần giảm 80% để các thuốc này có thể trở thành liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh đái tháo đường type 2 (với khả năng sẵn sàng chi trả là 150 ngàn đô la/1 QALY

đạt được (số năm sống điều chỉnh theo chất lượng). Cho đến khi chi phí điều trị của các thuốc này giảm xuống, metformin vẫn nên giữ là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới chẩn đoán,

trừ khi bệnh nhân có bệnh suy tim.

WHO: Metronidazol - Nguy cơ kéo dài khoảng QT và nhịp nhanh thất

Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi Nhật Bản (MHLW) và Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thiết bị y tế Nhật Bản (PMDA) đã khuyến cáo bổ sung nguy cơ kéo dài khoảng QT và nhịp nhanh thất (bao gồm xoắn đỉnh) trên tờ thông tin sản phẩm có chứa metronidazol.

Metronidazol là một loại thuốc kháng sinh và kháng sinh vật nguyên

sinh. Khuyến cáo bổ sung nguy cơ trên được áp dụng cho dạng chế phẩm đường uống và tiêm. Các báo cáo liên quan đến kéo dài khoảng QT và/hoặc nhịp nhanh thất (bao gồm xoắn đỉnh) ở Nhật Bản và trên thế giới đã được đánh giá. Trong một báo cáo, mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng có hại được đánh giá là có thể.