

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

ANSM: Thuốc chống viêm không steroid và các biến chứng nhiễm khuẩn nghiêm trọng

Tháng 03/2023, các trung tâm cảnh giác dược khu vực (CRPV) tại Pháp đã ghi nhận một số trường hợp xuất hiện biến chứng nhiễm khuẩn, có trường hợp tử vong ở người lớn và trẻ em sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) kê đơn hoặc không kê đơn. Biến chứng nhiễm khuẩn có thể xảy ra ngay cả khi thuốc kháng sinh được kê đơn đồng thời.

Trong bối cảnh bùng phát nhiễm khuẩn do liên cầu nhóm A, ANSM lưu ý các quy tắc sử dụng NSAID hợp lý.

NSAID (như ibuprofen, ketoprofen) là nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất để giảm đau hoặc hạ sốt cho người lớn và trẻ em mà không cần kê đơn. Các thuốc này có thể làm giảm các triệu chứng như sốt hoặc đau, do đó dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán, xử trí và có thể dẫn đến nguy cơ gặp biến chứng nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Nếu có tình trạng đau hoặc sốt, đặc biệt là khi mắc các nhiễm khuẩn thông thường (viêm họng, ho hoặc nhiễm khuẩn răng miệng), khuyến cáo lựa chọn paracetamol (thuốc giảm đau hạ sốt không có tác dụng chống viêm).

Thông tin dành cho bệnh nhân và nhân viên y tế

- Sử dụng paracetamol trong trường hợp đau hoặc sốt, đặc biệt là khi mắc các nhiễm khuẩn thông thường như viêm họng, viêm mũi họng, ho, viêm phổi, viêm tai, nhiễm khuẩn răng miệng, tổn thương da hoặc thủy đậu.

- Lưu ý sử dụng NSAID đúng cách trong trường hợp đau hoặc sốt:

+ Kê đơn và sử dụng NSAID ở liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể (3 ngày trong trường hợp sốt, 5 ngày trong trường hợp đau)

+ Ngừng thuốc ngay khi hết triệu chứng

+ Không dùng đồng thời với NSAID khác

+ Tránh sử dụng NSAID khi bị thủy đậu

- Phụ huynh không cần cho trẻ uống thuốc hạ sốt nếu nhiệt độ của trẻ dưới 38,5°C. Có thể giảm nhiệt độ cho trẻ bằng các phương pháp đơn giản trước khi cân nhắc sử dụng thuốc hạ sốt: mặc quần áo mỏng (không được cởi hết quần áo của trẻ), để trẻ nghỉ ngơi trong phòng thoáng mát (nhiệt độ từ 18 đến 20°C). Cho trẻ uống nước thường xuyên.

Nếu bệnh nhân mắc viêm khớp dạng thấp hoặc các bệnh được điều trị bằng NSAID kéo dài, khuyến cáo không tự ý dừng thuốc và cần liên hệ với bác sỹ khi có nghi ngờ, đặc biệt là trong trường hợp bị sốt.

Chống chỉ định sử dụng tất cả các thuốc NSAIDs ở phụ nữ mang thai từ 6 tháng trở lên. Thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai giai đoạn trước đó.

Nguồn: [Actualité - Anti-inflammatoires ...](#)
Điểm tin: CTV. Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang,
CTV. Phùng Ngọc Mai
Phụ trách: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

ANSM: Dự phòng nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế và bệnh nhân về nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, mắc bệnh về tim mạch hoặc sepsis (nhiễm khuẩn nghiêm trọng).

Nhiễm toan lactic là phản ứng có hại của metformin và có thể dẫn đến tử vong nếu không xử trí kịp thời. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan lactic và có các dấu

hiệu của nhiễm toan lactic cần được tư vấn y tế khẩn cấp.

Metformin là thuốc đào thải qua thận, được chỉ định để điều trị đái tháo đường tuýp 2. **Nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin tăng lên đối với các bệnh nhân suy giảm chức năng thận.** Dưới đây là một số biện pháp nhằm hạn chế nguy cơ nhiễm toan lactic:

- Theo dõi chức năng thận và chỉ định liều metformin phù hợp với chức năng thận.

- Đánh giá nguy cơ suy giảm chức năng thận: sử dụng các thuốc gây độc thận và/hoặc khả năng mất nước có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

- Ngừng sử dụng metformin và tăng cường theo dõi chức năng thận trong trường hợp tiêm thuốc cản quang chứa iod, lưu ý cần đảm bảo cơ thể người bệnh đủ nước.

- Ngừng sử dụng metformin tạm thời khi có tình trạng mất nước cấp tính (do tiêu chảy, nôn mửa dữ dội, sốt hoặc do giảm lượng nước uống vào) và tái sử dụng thuốc khi lượng nước trong cơ thể trở về mức bình thường đồng thời không có tình trạng suy giảm chức năng thận.

- Thận trọng đối với bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát và/hoặc có tình trạng cấp tính và/hoặc có bệnh mạn tính ở trạng thái mất bù (nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim cấp, suy hô hấp, sốc) có khả năng làm thay đổi chức năng thận, dẫn đến nguy cơ nhiễm toan lactic.

THÔNG TIN DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ

- **Các triệu chứng lâm sàng gợi ý tình trạng nhiễm toan lactic ở bệnh nhân:**

- + Nôn nhiều lần
- + Đau bụng
- + Chuột rút và đau cơ lan tỏa
- + Cảm giác khó chịu và mệt mỏi nhiều
- + Khó thở
- + Hạ thân nhiệt và giảm nhịp tim.

- **Chỉ định chế độ liều theo hướng dẫn trong tờ tóm tắt các đặc tính sản phẩm phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân và thường xuyên theo dõi chức năng thận bằng cách tính toán độ thanh thải creatinin.**

- **Chống chỉ định với các trường hợp:**

- + Có bất kỳ tình trạng nhiễm toan chuyển hóa cấp tính nào (nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton)

- + **Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL/phút)**

- + Tiền hôn mê do đái tháo đường;

- + Các tình trạng cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc;

- + Mắc bệnh cấp tính hoặc bệnh mạn tính có tình trạng mất bù của như: nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim mất bù, suy hô hấp, sốc;

- + Suy tế bào gan, ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

- **Lưu ý về nguy cơ xảy ra tương tác thuốc, bao gồm:**

- + Không khuyến cáo sử dụng đồng thời metformin với các thuốc cản quang có chứa iod do có thể gây suy giảm chức năng thận thoáng qua hoặc làm nặng thêm tình trạng suy thận đã có từ trước: **dùng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm chẩn đoán hình ảnh.** Chỉ tái sử dụng thuốc sau tối thiểu 48 giờ, với điều kiện chức năng thận ổn định sau khi đánh giá lại. Trước và sau khi chụp, cần bù nhiều nước (uống ít nhất 2 lít nước), có thể tiêm tĩnh mạch trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn (đái tháo đường kiểm soát kém hoặc glucose niệu do thuốc lợi tiểu thẩm thấu).

- + Một số thuốc có khả năng làm thay đổi chức năng thận: thuốc hạ huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II), thuốc lợi tiểu, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), kháng sinh nhóm sulfonamid và aminosid. Khi các thuốc này được sử dụng đồng thời với metformin, nồng độ

metformin trong huyết tương có thể tăng lên và có thể cần phải hiệu chỉnh liều metformin để giảm nguy cơ nhiễm toan lactic.

- Cần thông báo cho bệnh nhân về:

+ Nguy cơ nhiễm toan lactic có thể xảy ra khi sử dụng metformin

+ Các tình trạng có thể dẫn đến nhiễm toan lactic như nhiễm trùng nặng, mất nước, bệnh đái tháo đường kiểm soát kém hoặc rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, nôn mửa)

+ Cần duy trì uống đủ nước, đặc biệt là trong giai đoạn nhiễm trùng, rối loạn tiêu hóa hoặc trước khi thực hiện chẩn đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang chứa iod.

+ Các triệu chứng của nhiễm toan lactic cần được tư vấn y tế kịp thời.

- Nên tạm thời dừng điều trị bằng metformin:

+ Tại thời điểm sử dụng thuốc cản quang có chứa iod theo khuyến cáo của tờ thông tin sản phẩm

+ Trong trường hợp bệnh nhân bị mất nước (do tiêu chảy, nôn mửa, sốt hoặc do giảm lượng nước uống vào), nên tạm thời ngừng sử dụng metformin và cần liên hệ ngay với nhân viên y tế.

+ Trong trường hợp có các triệu chứng lâm sàng gợi ý nhiễm toan lactic: **tạm thời ngừng sử dụng metformin (trong khi chờ tư vấn y tế) là an toàn, do nguy cơ nhiễm toan lactic có thể gây tử vong.**

THÔNG TIN DÀNH CHO BỆNH NHÂN

- Tuân thủ nghiêm ngặt liều lượng theo chỉ định của bác sĩ.

- Thông tin cho bác sĩ về các thuốc đang sử dụng, đặc biệt là thuốc điều trị tăng huyết áp, suy tim, thuốc giảm đau kháng viêm (NSAID) hoặc thuốc lợi tiểu. Điều này sẽ giúp bác sĩ đánh giá liệu sử dụng đồng thời metformin với các thuốc trên có phù hợp hay không.

- Hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ để được tư vấn nếu bạn cần phải thực hiện chẩn

đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang chứa iod.

- Tránh uống quá nhiều rượu và nhịn ăn kéo dài.

- Uống nước thường xuyên (1,5 đến 2 lít mỗi ngày): việc uống đủ nước và theo dõi chức năng thận thường xuyên giúp phòng ngừa nguy cơ nhiễm toan lactic.

- Thận trọng khi cơ thể bị mất nước, có thể do nôn mửa, tiêu chảy, sốt, tiếp xúc với nguồn nhiệt hoặc chỉ là do uống ít nước hơn bình thường.

- Hãy thông báo cho bác sĩ về các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ gặp nhiễm toan lactic: tiêu chảy, bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, nhiễm trùng nghiêm trọng, các vấn đề về gan hoặc bệnh tim, sụt cân nhanh hoặc tình trạng sóng nhiệt tại nơi bạn đang sinh sống.

- Bệnh nhân cần được tư vấn y tế khẩn cấp nếu có các dấu hiệu lâm sàng gợi ý tình trạng nhiễm toan lactic:

- + Nôn nhiều lần
- + Tiêu chảy
- + Đau bụng
- + Chuột rút và đau cơ lan tỏa
- + Cảm giác khó chịu và mệt mỏi nhiều
- + Khó thở

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/actualites/acidos...>

Điểm tin: CTV. Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang,
CTV. Phùng Ngọc Mai

Phụ trách: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

EMA: Nhắc lại về các biện pháp giảm thiểu nguy cơ gặp phản ứng có hại kéo dài, gây tàn tật và không hồi phục của fluoroquinolon

Ủy ban an toàn của EMA (PRAC) khuyến cáo các nhân viên y tế hạn chế sử dụng kháng sinh fluoroquinolon đường uống, tiêm hoặc hít do nguy cơ gặp các phản ứng có hại gây tàn tật, kéo dài và có khả năng không hồi phục.

Các nguy cơ trên đã được công bố vào năm 2019 sau một đánh giá trên toàn EU về các phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng này. Một nghiên cứu

do EMA tài trợ chỉ ra rằng mặc dù việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolon đã giảm nhưng những loại thuốc này vẫn có thể được kê đơn ngoài chỉ định được khuyến cáo.

Hạn chế sử dụng kháng sinh fluoroquinolon có nghĩa là không nên sử dụng trong trường hợp:

- Để điều trị các bệnh nhiễm trùng có thể khỏi mà không cần điều trị hoặc không nghiêm trọng (như viêm họng);

- Để điều trị các bệnh nhiễm trùng không do vi khuẩn, ví dụ, viêm tuyến tiền liệt (mãn tính) không do vi khuẩn;

- Để ngăn ngừa tiêu chảy hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu dưới (nhiễm trùng đường niệu không lan ra ngoài bàng quang) ở người du lịch;

- Để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn nhẹ hoặc trung bình trừ khi không thể sử dụng các loại thuốc kháng sinh thường được khuyến dùng cho những bệnh nhiễm trùng này.

Cần tránh sử dụng fluoroquinolon ở những bệnh nhân đã gặp phản ứng có hại nghiêm trọng với kháng sinh fluoroquinolon hoặc quinolon. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc bệnh thận và ở những người đã ghép tạng vì những bệnh nhân này có nguy cơ bị tổn thương gan cao hơn. Vì việc sử dụng corticosteroid với fluoroquinolon cũng làm tăng nguy cơ này, nên tránh sử dụng kết hợp các loại thuốc này.

Nghiên cứu đánh giá dữ liệu từ cơ sở chăm sóc ban đầu ở sáu quốc gia Châu Âu (Bỉ, Pháp, Đức, Hà Lan, Tây Ban Nha và Vương quốc Anh) từ năm 2016 đến năm 2021 cho thấy rằng các biện pháp được thực hiện để hạn chế sử dụng các loại thuốc này có tác động không đáng kể.

Thư gửi cán bộ y tế (DHPC) sẽ nhấn mạnh rằng các sản phẩm này chỉ nên được kê đơn theo các chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro ở từng bệnh nhân.

Thông tin cho bệnh nhân

Thuốc kháng sinh fluoroquinolon có thể gây ra phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến hệ thần kinh, gân, cơ và khớp. Bác sĩ chỉ nên kê đơn các loại thuốc này theo chỉ định đã được phê duyệt.

- Các phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng bao gồm viêm hoặc rách gân, đau hoặc yếu cơ, đau hoặc sưng khớp, đi lại khó khăn, cảm giác kim châm, đau rát, mệt mỏi, trầm cảm, các vấn đề về trí nhớ, giấc ngủ, thị lực và thính giác, và thay đổi hương vị và mùi.

- Sưng và tổn thương gân có thể xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng fluoroquinolon, tuy nhiên thậm chí có thể xảy ra vài tháng sau khi ngừng điều trị.

- Nếu bạn trên 60 tuổi, có tiền sử bệnh thận hoặc đã từng ghép tạng, hoặc nếu bạn đang dùng corticosteroid (các loại thuốc như prednisolon hoặc hydrocortison), bạn có nguy cơ bị tổn thương gan cao hơn khi dùng fluoroquinolon.

- Nếu bạn gặp các biểu hiện sau đây, hãy ngừng điều trị và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức:

- + Đau hoặc sưng gân, đặc biệt là ở mắt cá chân hoặc bắp chân. Nếu điều này xảy ra, hãy để vùng bị đau nghỉ ngơi;

- + Đau, tê, ngứa ran, sưng hoặc yếu cơ ở các bộ phận khác nhau của cơ thể, thường bắt đầu ở bàn tay hoặc bàn chân, tình trạng này trở nên tồi tệ hơn theo thời gian;

- + Mệt mỏi nghiêm trọng, trầm cảm, trí nhớ kém hoặc khó ngủ nghiêm trọng;

- + Thay đổi về thị giác, thính giác, vị giác và khứu giác;

- + Sưng ở vai, cánh tay hoặc chân, hoặc đau khớp.

Bạn và bác sĩ sẽ quyết định xem bạn có thể tiếp tục điều trị hay thay thế bằng một loại kháng sinh khác

- Bạn không nên dùng thuốc fluoroquinolon nếu đã tiền sử gặp phản ứng có hại nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon.

- Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi hoặc thắc mắc nào về thuốc của mình, hãy nói chuyện với bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

Thông tin cho các nhân viên y tế

- Kết quả của một nghiên cứu do EMA (EUPAS37856) ủy quyền cho thấy rằng fluoroquinolon tiếp tục được kê đơn ngoài chỉ định được khuyến nghị.

- EMA cũng lưu ý rằng nghiên cứu này có những hạn chế và do đó nên thận trọng khi biện giải dữ liệu của nó.

- Nhân viên y tế được nhắc lại về kết quả của một đánh giá trên toàn EU về thuốc kháng sinh quinolon và fluoroquinolon dạng hít và toàn thân đã được EMA tiến hành vào năm 2018. Đánh giá này đã dẫn đến những hạn chế đáng kể trong việc sử dụng các loại thuốc này do nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại hiếm gặp nhưng kéo dài (lên đến hàng tháng hoặc hàng năm), nghiêm trọng, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục ảnh hưởng đến các hệ thống khác nhau trong cơ thể (cơ xương, hệ thần kinh, tâm thần và các giác quan), đôi khi là đồng thời nhiều hệ thống.

- Những phản ứng có hại này có thể được hạn chế bằng cách chỉ kê đơn các loại thuốc này theo chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro ở từng bệnh nhân.

- Cần đặc biệt thận trọng khi kê đơn fluoroquinolon cho bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân suy thận, ghép tạng hoặc dùng corticosteroid toàn thân vì nguy cơ xảy ra một số phản ứng có hại (ví dụ viêm gân, đứt gân) cao hơn. Nên tránh điều trị đồng thời fluoroquinolon và corticosteroid.

- Bệnh nhân nên được thông báo về những rủi ro liên quan đến fluoroquinolon trước khi bắt đầu điều trị, bao gồm cả tính chất nghiêm trọng và khả năng kéo dài của những tác dụng phụ này, đồng thời khuyến nghị ngừng điều trị và thảo luận với bác sĩ khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của những phản ứng bất lợi này.

- Nên ngừng điều trị bằng fluoroquinolon và cân nhắc điều trị thay

thế khi có dấu hiệu đầu tiên của đau hoặc viêm gân hoặc các triệu chứng của bệnh thần kinh như đau, rát, ngứa ran, tê hoặc yếu, để ngăn ngừa sự phát triển của các phản ứng bất lợi không thể đảo ngược.

Thông tin thêm về thuốc

Fluoroquinolon là một nhóm thuốc kháng sinh phổ rộng có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn và chống nhiễm trùng. Chúng được sử dụng để điều trị một số loại nhiễm trùng nghiêm trọng khi các loại kháng sinh khác không phù hợp.

Đánh giá trên toàn EU, được EMA tiến hành vào năm 2018, liên quan đến các loại thuốc fluoroquinolon được sử dụng toàn thân (bằng đường uống hoặc tiêm) và các loại thuốc dạng hít và các loại thuốc được bảo hiểm có chứa ciprofloxacin, flumequin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin và rifloxacin. Thuốc Fluoroquinolon được cấp phép ở nhiều Quốc gia Thành viên EU dưới các tên thương mại khác nhau

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoro...>

Điểm tin: CTV. Kim Thị Khánh Huyền

Phụ trách: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Medsafe: Sử dụng đồng thời methotrexat và natri valproat có thể làm giảm tác dụng chống động kinh hoặc kiểm soát tâm trạng

Tóm tắt

- Một số báo cáo cho thấy nồng độ natri valproate trong huyết thanh giảm đáng kể ngay sau khi sử dụng methotrexat, dẫn đến các cơn động kinh.

- Nguyên nhân làm giảm nồng độ natri valproat trong huyết thanh có thể là: Liên kết cạnh tranh với protein, chuyển vị từ albumin và chuyển hóa nhanh

- Khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat ở bệnh nhân dùng natri valproate, nên theo dõi phản ứng lâm sàng của bệnh nhân (kiểm soát cơn động kinh hoặc kiểm soát tâm trạng) và nồng độ natri valproat trong huyết thanh khi thích hợp.

Cơ sở

Chuyên luận natri valproat (Epilim) được cập nhật để bổ sung tương tác với methotrexat. Một số báo cáo cho thấy nồng độ natri valproate trong huyết thanh giảm đáng kể ngay sau khi dùng methotrexat, dẫn đến các cơn động kinh.

Bản tin này nhấn mạnh các báo cáo đã công bố, cơ chế và cách quản lý cho tương tác thuốc-thuốc này.

Báo cáo ca

Hai báo cáo trong tài liệu đã ghi nhận tương tác thuốc-thuốc này. Trường hợp đầu tiên liên quan đến việc sử dụng methotrexate liều thấp hàng tuần để điều trị bệnh vẩy nến, trong khi trường hợp thứ hai liên quan đến việc truyền methotrexat liều cao điều trị bệnh bạch cầu ở trẻ em. Trong cả hai trường hợp, nồng độ natri valproat huyết thanh giảm đáng kể đã được ghi nhận ngay sau khi dùng methotrexate, dẫn đến các cơn động kinh.

Kể từ ngày 1 tháng 12 năm 2022, không có trường hợp tương tác thuốc-thuốc nào được báo cáo cho Trung tâm theo dõi phản ứng có hại.

Đề xuất cơ chế tương tác

Methotrexat (một axit yếu và tỷ lệ liên kết với albumin là 75%) cạnh tranh với natri valproat (liên kết với albumin 90%) để liên kết với albumin. Sau khi natri valproat bị dịch chuyển khỏi albumin, nồng độ tự do tăng lên làm tăng chuyển hóa ở gan, dẫn đến giảm nồng độ natri valproate trong huyết thanh.

Quản lý tương tác

Khi chỉ định sử dụng đồng thời natri valproat và methotrexat, các nhân viên y tế phải biết về giảm tác dụng chống động kinh và kiểm soát tâm trạng.

Theo dõi phản ứng lâm sàng của bệnh nhân khi điều trị đồng thời và cân nhắc theo dõi nồng độ natri valproat trong huyết thanh.

Quản lý tương tác này có thể yêu cầu điều chỉnh liều natri valproat. Nên xem xét một phương pháp thay thế không tương tác với methotrexat ở những bệnh nhân dùng natri valproat.

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

Medsafe: Theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh được khuyến cáo trên bệnh nhân có sử dụng đồng thời empagliflozin hoặc dapagliflozin

Empagliflozin và dapagliflozin có thể làm tăng bài tiết lithium qua thận dẫn đến giảm nồng độ lithium trong huyết thanh. Theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh thường xuyên hơn được khuyến cáo kể từ khi bắt đầu dùng thuốc ức chế SGLT2 hoặc sau khi thay đổi liều. Hiệu chỉnh liều lithium nếu cần thiết.

Thuốc ức chế SGLT2 làm tăng bài tiết lithium qua thận

Kênh đồng vận chuyển Na - Glucose 2 chịu trách nhiệm tái hấp thu natri và glucose từ lòng ống thận vào máu.

Thuốc ức chế SGLT2 ức chế kênh đồng vận chuyển này làm giảm khả năng tái hấp thu glucose, do đó được sử dụng trong điều trị đái tháo đường typ 2 nhằm kiểm soát mức độ đường huyết của bệnh nhân.

Lithium có cấu trúc hóa học tương tự natri về mặt nguyên tử, do đó có thể được vận chuyển thông qua kênh natri. Chính vì vậy, việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế SGLT2 và lithium có thể làm tăng bài tiết lithium qua thận dẫn đến giảm nồng độ lithium trong máu.

Định kỳ theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh đóng vai trò quan trọng nhằm đảm bảo nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị

Lithium là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, do đó theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong máu là cần thiết để đảm bảo nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị và tối ưu hóa chế độ liều sử dụng.

Có nhiều thuốc sử dụng đồng thời ảnh hưởng đến độ thanh thải của lithium thông qua thay đổi lưu lượng máu đến thận, tốc độ lọc cầu thận và sự cân bằng natri.

Theo dõi nồng độ lithium trong máu của bệnh nhân thường xuyên hơn được khuyến cáo kể từ khi bắt đầu dùng thuốc ức chế SGLT2 hoặc sau khi thay đổi liều. Hiệu chỉnh liều lithium nếu cần thiết.

Các báo cáo ca ở New Zealand

Cho đến ngày 9/1/2023 Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc (CARM) đã không ghi nhận bất cứ báo cáo nào về tương tác thuốc xảy ra giữa lithium và thuốc ức chế SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin).

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

Điểm tin: CTV. Nguyễn Phương Thảo,

CTV. Đặng Thùy Tiên

Phụ trách: DS. Nguyễn Thị Cúc

HSA: Corticosteroid tác dụng tại chỗ và nguy cơ tổn thương da khi ngừng thuốc

Corticoid tác dụng tại chỗ (TCS) được sử dụng để làm giảm các triệu chứng viêm, ngứa trong nhiều bệnh lý da liễu, trong đó có eczema và vẩy nến. TCS được cấp phép sử dụng ở nhiều nơi bao gồm betamethason, clobetasol, desonid, diflucortolon, fluocinolon, fluticason, hydrocortison, mometason và triamcinolon. Theo HSA, hiện nay đã phát hiện nhiều trường hợp trộn corticoid vào trong các mỹ phẩm làm trắng da lan tràn trên thị trường.

Tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ (TSW)

Tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ (TSW) bao gồm nhiều triệu chứng kết hợp như lệ thuộc vào corticoid, hội chứng đỏ da, viêm da do steroid. Nhiều ý kiến cho rằng TSW phát sinh từ việc lệ thuộc vào corticoid tại chỗ, đặc biệt trong các trường hợp tăng liều, tăng tần suất sử dụng cũng như sử dụng trong thời gian dài. Các biểu hiện trên da sẽ trở nên trầm trọng hơn khi ngừng corticoid tại chỗ và có thể lan rộng với nhiều hình thái tổn thương khác nhau so với tình trạng da ban đầu.

Các tổng quan hệ thống đã đối chiếu và mô tả các đặc điểm lâm sàng của TSW từ các báo cáo ca, chuỗi ca và nghiên cứu

mô tả cắt ngang đã được công bố. TSW chủ yếu ảnh hưởng đến vùng mặt, bộ phận sinh dục, với các triệu chứng bao gồm ngứa, bỏng rát và châm chích. Thời gian sử dụng TCS trong phần lớn các trường hợp được ghi nhận đều từ 6 tháng trở lên và thời gian khởi phát TSW trong khoảng vài ngày đến vài tháng sau khi ngừng sử dụng TCS. Có hai biểu hiện lâm sàng khác biệt của TSW :

- Tình trạng ban đỏ, phù nề, nóng rát xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân eczema/viêm da cơ địa .

- Tình trạng sẩn mụn xuất hiện ở những bệnh nhân sử dụng TCS với mục đích làm đẹp (VD: các loại kem làm trắng da có trộn corticoid trên thị trường)

Các nghiên cứu kết luận rằng TSW có khả năng là tác dụng không mong muốn của việc sử dụng TCS thường xuyên, kéo dài và không phù hợp. Tuy nhiên, bằng chứng thu nhận được (VD từ các nghiên cứu quan sát) chưa có độ tin cậy cao và có thể có nguy cơ sai lệch, cần có thêm các nghiên cứu được thiết kế tốt hơn để hiểu và xác định rõ vấn đề này.

Việc chẩn đoán xác định TSW vẫn là một thách thức do chưa có sự đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán cho TSW, đồng thời TSW cũng có những đặc điểm chồng lấp với các bệnh lý khác, như viêm da dị ứng do tiếp xúc và đợt bùng phát lại tình trạng viêm hoặc nhiễm khuẩn trên da đã có từ trước). Thêm vào đó, việc chẩn đoán bằng các thủ thuật (VD: sinh thiết da) thường hạn chế trong việc phân biệt TSW và sự bùng phát của các bệnh lý trên da sẵn có. Các cơ chế được đề xuất bao gồm giãn mạch do tăng nồng độ NO, rối loạn điều hòa các thụ cảm thể (receptor) của glucocorticoid và hiện tượng dung nạp thuốc nhanh (tachyphylaxis). Tuy nhiên, bằng chứng hiện tại còn nhiều hạn chế và chưa thực sự thống nhất.

Đánh giá của cơ quan quản lý dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe tại Anh (MHRA)

Năm 2021, MHRA đã thực hiện đánh giá các bằng chứng dựa trên y văn đã được công bố cũng như các ca TSW có liên quan đến sử dụng TCS trong phần lớn các ca bệnh được báo cáo. Cơ quan này đã ghi nhận bằng chứng về TSW có liên quan đến sử dụng TCS liên tục, không hợp lý trong thời gian dài ngày càng gia tăng. Mặc dù MHRA chưa ước tính được tính lệ mắc TSW, tuy nhiên cơ quan này có thể đưa ra đánh giá rằng số lượng báo cáo về các trường hợp bị tổn thương da nghiêm trọng là rất hiếm khi xét đến số lượng bệnh nhân điều trị bằng TCS. Đánh giá này đã đi đến kết luận rằng TCS vẫn là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả cho các rối loạn về da khi được sử dụng đúng cách (liều tối thiểu có tác dụng, thời gian sử dụng ngắn hoặc không liên tục trong thời gian kéo dài).

Thực trạng và tư vấn của HSA

Cho đến nay, HSA đã nhận được ba báo cáo về TSW, tất cả đều có liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm bôi ngoài

da có chứa TCS kéo dài (vài năm). HSA đã đưa ra thông báo nhằm cảnh báo về việc mua và sử dụng các mỹ phẩm (có thể trộn corticoid) trôi nổi trên thị trường và nâng cao nhận thức về nguy cơ của TSW khi sử dụng TCS kéo dài. HSA cũng đề cập đến vấn đề này trong bản tin cảnh giác được đề thông báo cho các nhân viên y tế về những sản phẩm đó và cảnh giác với các triệu chứng của TSW có thể xuất hiện ở những người sử dụng chúng.

Các bác sĩ nên cân nhắc các thông tin trên khi kê đơn TCS cho bệnh nhân và xem xét nguy cơ TSW ở những bệnh nhân có tiền sử sử dụng TCS liên tục kéo dài khi có dấu hiệu lâm sàng. Khuyến khích các nhân viên y tế báo cáo cho HSA về bất kỳ trường hợp nào nghi ngờ TSW liên quan đến việc sử dụng TCS.

Nguồn: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/...>

Điểm tin: CTV. Lê Đình Văn,

CTV. Kim Thị Khánh Huyền

Phụ trách: DS. Nguyễn Thị Cúc

ĐIỀU TRỊ

TỔNG QUAN VỀ TĂNG THANH THẢI THẬN VÀ LIỆU PHÁP KHÁNG SINH Ở NGƯỜI BỆNH CÓ TĂNG THANH THẢI THẬN

Tăng thanh thải thận là một tình trạng có thể gặp phải ở các bệnh nhân điều trị nội trú. Nếu không được phát hiện, đánh giá và điều chỉnh phác đồ (ví dụ, thay đổi liều thuốc) tình trạng này có thể dẫn tới đáp ứng điều trị không tối ưu. Bài viết này tổng quan về tăng thanh thải thận (định nghĩa, cơ chế, tiếp cận đánh giá tăng thanh thải thận) và cung cấp hướng dẫn về chỉnh liều của một số kháng sinh ở người bệnh tăng thanh thải thận.

1. Giới thiệu về hiện tượng tăng thanh thải thận

Tăng thanh thải thận (Augmented Renal Clearance - ARC) là hiện tượng tăng chức năng thận, thường được xác định khi độ thanh thải (Clcr) trên 130/ml/phút/1,73m².

Mặc dù đã xuất hiện từ lâu và thường hiện diện ở 20 - 65% người bệnh nặng nhưng ARC mới được quan tâm trong một thập niên trở lại đây. ARC có thể làm thải trừ thuốc nhanh hơn, đặc biệt đối với các thuốc kháng sinh thân nước như nhóm beta-lactam, aminoglycosid, glycopeptid; các kháng sinh thân nước trung bình như fluoroquinolon. Hệ quả là nồng độ của thuốc dưới ngưỡng trị liệu, tăng nguy cơ thất bại điều trị và phát sinh đề kháng của vi khuẩn.

Các yếu tố nguy cơ của gặp ARC bao gồm:

- + Trẻ tuổi (dưới 50 tuổi)
- + Giới tính nam
- + Chấn thương
- + Bệnh ít nặng hơn (điểm mức độ nghiêm trọng của bệnh thấp hơn, ví dụ đánh giá qua các thang điểm như SOFA, SAPS II, APACHE II).

2. Cách xác định tăng thanh thải thận

Có thể sử dụng các yếu tố nguy cơ và mô hình dự đoán để sàng lọc ra những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp ARC. Tuy nhiên để chẩn đoán ARC chính xác yêu cầu cần đo lường mức lọc cầu thận (GFR). Xác định độ thanh thải inulin là tiêu chuẩn vàng để đo GFR, tuy nhiên phương pháp này cần sử dụng chất ngoại sinh inulin, đắt tiền, không phổ biến, chủ yếu sử dụng trong phạm vi nghiên cứu. Ngoài ra có thể đo lường độ thanh thải creatinin (Clcr) thông qua thu thập nước tiểu 8 giờ đến 24 giờ; đây cũng là phương pháp phổ biến nhất để đo lường chức năng thận tại các cơ sở lâm sàng.

Trên thực tế lâm sàng, việc đo lường GFR một cách thường quy trên các bệnh nhân là bất khả thi. Do vậy, GFR thường được ước tính thông qua các công thức xây dựng dựa trên các thông số học quần thể, từ đó giúp nhanh chóng xác định bệnh nhân có ARC. Các công thức phổ biến được sử dụng để ước tính GFR bao gồm CG (Cockcroft Gault), MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) hay CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology). Khi sử dụng các công thức để ước tính GFR, luôn lưu ý các công thức để ước tính mức lọc cầu thận (eGFR) sẽ không chính xác bằng đo lường mức lọc cầu thận trong việc xác định bệnh nhân có tăng thanh thải thận. Một số nghiên cứu đã chỉ ra khi sử dụng các công thức CG, MDRD hay CKD-EPI để ước tính mức lọc cầu thận (eGFR) có thể không đánh giá được hoặc bỏ sót các trường hợp bệnh nhân ARC.

Khi bệnh nhân có eGFR trong khoảng cho phép thì vẫn chưa loại trừ hoàn toàn ARC do sai số của phương pháp ước tính GFR.

Bên cạnh đó, các công thức như CG và MDRD chỉ được đánh giá và thẩm định trên những đối tượng có chức năng thận ổn định và suy thận mạn; do đó các công thức này bị hạn chế trong trường hợp người bệnh chức năng thận không ổn định (thay đổi liên tục). Các công thức này cũng có độ nhạy thấp ở người bệnh giảm dự trữ protein và suy dinh dưỡng. Nồng độ creatinin huyết thanh do có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, giới tính, chủng tộc, sự trao đổi chất, chế độ ăn uống và mức độ hydrat hóa nên ảnh hưởng đến tính chính xác của hai công thức này. Ở người bệnh ổn định lâm sàng, ước lượng Clcr dựa trên công thức CG có thể dự đoán chính xác chức năng thận. Tuy nhiên ở bệnh nhân nặng, dữ liệu cho thấy Clcr ước tính tương quan kém với Clcr đo bằng cách thu thập nước tiểu 24 giờ. Theo y văn, CrCl ước tính thấp hơn đáng kể so với CrCl đo được ở các người bệnh tại khoa hồi sức tích cực; do vậy ở bệnh nhân nặng, cân nhắc ưu tiên phương pháp đo nước tiểu thu thập trong khoảng thời gian 8-24 giờ để sàng lọc người bệnh ARC.

Công thức tính độ thanh thải creatinin thận bằng dữ liệu thu thập nước tiểu:

$$ClCr \left(\frac{ml}{phút} \right) = \frac{Nồng\ độ\ creatinin\ nước\ tiểu \left(\frac{mg}{dL} \right) \times Thể\ tích\ nước\ tiểu\ (mL)}{Nồng\ độ\ Creatinin\ huyết\ thanh \left(\frac{mg}{dL} \right) \times T\ (phút)} \times \frac{1,73}{BSA}$$

Trong đó:

$$BSA = 0,007184 \times \text{chiều\ cao}^{0,725} \times \text{cân\ nặng}^{0,425}$$

T: Thời gian thu thập nước tiểu

Giá trị ngưỡng ClCr để xác định bệnh nhân có tăng thanh thải thận hay không hiện nay còn chưa có quy định chính thống. Tuy nhiên các nghiên cứu thường lấy giá trị lớn hơn 130ml/phút/1,73m² là giá trị “điểm cắt” để xác định bệnh nhân ARC. Tuy nhiên một số y văn có thể lấy giá trị điểm cắt là 120 ml/phút.

3. Cơ chế và hệ quả tăng thanh thải thận

Cơ chế chính xác của ARC vẫn còn chưa rõ. Một mô hình nghiên cứu đề xuất rằng phản ứng viêm hệ thống ở người bệnh nặng dẫn đến sự gia tăng các chất trung gian gây viêm. Các chất trung gian này làm giảm sức cản mạch máu ngoại biên và tăng cung lượng tim, dẫn đến tăng lưu lượng máu đến thận và tăng mức lọc cầu thận, biểu hiện là ARC. Ngoài ra người bệnh tại khoa hồi sức tích cực thường được điều trị bằng phương pháp truyền dịch và sử dụng thuốc vận mạch, do đó làm tăng cung lượng tim, góp phần dẫn đến tình trạng trên (hình 1).



Hình 1. Nguyên nhân và hệ quả của ARC

4. Tiếp cận tầm soát tăng thanh thải thận

Để tầm soát các bệnh nhân tăng thanh thải thận các bác sĩ có thể sử dụng sơ đồ gợi ý trong hình 2. Trên thực hành lâm sàng, tốt nhất là đo lường chức năng thận để chẩn đoán chính xác ARC. Có thể thực hiện đo lường chức năng thận qua đo lường Clcr sử dụng nước tiểu thu thập trong 8 – 24 giờ. Tuy nhiên, trong trường hợp không thể đo lường Clcr, bác sĩ có thể đánh giá nguy cơ gặp ARC dựa trên các yếu tố trên bệnh nhân, các thang điểm đánh giá nguy cơ. Để xác định bệnh nhân có ARC một cách hiệu quả và nhanh chóng, hiện nay có hai thang điểm phổ biến nhất là thang điểm ARC và ARCTIC (Bảng 1). Thang điểm ARC tính phức tạp hơn vì phải tính điểm SOFA, nhưng có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn so với dùng thang điểm đơn giản ARCTIC. Sau khi đo lường chức năng thận và/hoặc đánh giá nguy cơ trên bệnh nhân, bác sĩ cần nhắc đến tình trạng lâm sàng và các thuốc bệnh nhân đang sử dụng để tối ưu hóa phác đồ, bao gồm: thay đổi điều trị, thay đổi liều, thực hiện giám sát nồng độ thuốc (nếu có thể).

Bảng 1. Hệ thống tính điểm nguy cơ ARC của bệnh nhân

	Thang điểm ARC [2, 3]	Thang điểm ARCTIC [4]
Tiêu chí	Tuổi $\leq 50 = 6$ điểm Chấn thương = 3 điểm Điểm SOFA $\leq 4 = 1$ điểm	SCr $< 62 \mu\text{mol/l} = 3$ điểm Giới tính nam = 2 điểm Tuổi $< 56 = 4$ điểm Tuổi: $56 - 75 = 3$ điểm
Diễn giải	0 - 6 điểm: nguy cơ ARC thấp 7 - 10 điểm: nguy cơ ARC cao	< 6 điểm: Nguy cơ ARC thấp > 6 điểm: Nguy cơ ARC cao
Độ nhạy	100%	84%
Độ đặc hiệu	71%	68%
Chú thích	ARC (augmented renal clearance): Tăng thanh thải thận ARCTIC (augmented renal clearance in trauma intensive Care): Tăng thanh thải thận ở người bệnh hồi sức tích cực chấn thương SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): Đánh giá suy chức năng đa cơ quan (phụ lục 1) SCr (Serum creatinin): Nồng độ creatinin huyết thanh	

5. Tầm soát tăng thanh thải thận ở người bệnh nặng



Hình 2. Đánh giá tăng thanh thải (ARC) ở người bệnh tại khoa hồi sức tích cực

Đối với người bệnh được xác định tăng thanh thải, cần cân nhắc theo dõi nồng độ thuốc và hiệu chỉnh liều đối với các thuốc thải trừ qua thận. Ngoài ra, nên xem xét các liệu pháp thay thế không ảnh hưởng bởi chức năng thận thay đổi, chẳng hạn thuốc chuyển hóa qua gan là chủ yếu chứ không phải thải trừ qua thận. Tuy nhiên, tình trạng lâm sàng và kết cục của người bệnh mới là điểm mấu chốt để đưa ra quyết định điều trị.

Đối với kháng sinh, các chiến lược để tối ưu đạt được đích dược động học/dược lực học (PK/PD) cho bệnh nhân ARC là tăng liều, truyền kéo dài hoặc liên tục, đặc biệt đối với các kháng sinh phụ thuộc thời gian như beta-lactam. Ngoài ra việc xác định nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn (MIC) của vi khuẩn cũng là một yếu tố ảnh hưởng quan trọng trong việc xác định liều của kháng sinh đối với vi khuẩn đó, cũng như dữ liệu vi sinh tại địa phương.

6. Kết luận

ARC là một tình trạng phổ biến ở những bệnh nhân nặng, đặc biệt là ở những người trẻ tuổi. Cần cân nhắc để tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trên nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là đối với các nhóm thuốc thân nước như một số nhóm kháng sinh, beta-lactam, glycopeptid, aminoglycosid... Trái ngược với tình trạng suy thận, việc sử dụng kháng sinh trên các đối tượng bệnh nhân ARC phần lớn cần tăng liều sử dụng, việc sử dụng liều thấp, không tối ưu PK/PD có thể làm dưới ngưỡng nồng độ thuốc dẫn đến thất bại điều trị. Vì vậy trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ có thể tham khảo và cân nhắc các chế độ liều đối với bệnh nhân tăng thanh thải thận để tối ưu phác đồ kháng sinh điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Thông tin thuốc, Bệnh viện trung ương quân đội 108
2. Bộ Y tế (2022), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19, Bộ Y tế, Theo quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28/01/2022.
3. Akers, K. S., et al. (2014), "Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients", J Trauma Acute Care Surg. 77(3 Suppl 2), pp. S163-70.
4. Baptista, J. P., et al. (2014), "Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram", Crit Care. 18(6), p. 654.
5. Barletta, J. F., et al. (2017), "Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system", J Trauma Acute Care Surg. 82(4), pp. 665-671.
6. Bilbao-Meseguer, Idoia, et al. (2018), "Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review", Clinical Pharmacokinetics. 57(9), pp. 1107-1121.
7. Hobbs, A. L., et al. (2015), "Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics", Pharmacotherapy. 35(11), pp. 1063-75.
8. Mahmoud, S. H. and Shen, C. (2017), "Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing", Pharmaceutics. 9(3).
9. Silva, C. M., et al. (2022), "Recommended Antibiotic Dosage Regimens in Critically Ill Patients with Augmented Renal Clearance: A Systematic Review", Int J Antimicrob Agents. 59(5), p. 106569.
10. Sime, F. B., Udy, A. A., and Roberts, J. A. (2015), "Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization", Curr Opin Pharmacol. 24, pp. 1-6.
11. Baptista, J. P., et al. (2011), "A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance", Crit Care. 15(3), p. R139.

NHÓM THUỐC ỨC CHẾ SGLT2 TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN MẠN

Nhóm thuốc SGLT2i ra đời với chỉ định đầu tiên điều trị đái tháo đường type 2. Sau đây, do có các lo ngại về an toàn tim mạch, FDA đã yêu cầu thực hiện các thử nghiệm lâm sàng với tất cả thuốc điều trị ĐTĐ mới. Tuy nhiên, kết quả lại cho thấy lợi ích vượt trội trên tim mạch và bước đầu cho thấy hiệu quả bảo vệ trên thận. Những nghiên cứu tiếp theo về sau đã ngày càng củng cố những tác động tích cực trên thận của nhóm thuốc SGLT2i này.

1. Giới thiệu chung

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2 (SGLT2i) ra đời với cơ chế tác động đường huyết độc lập với insulin đã mở ra cơ hội trong quản lý bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Trong đó, hoạt chất đầu tiên được FDA phê duyệt là canagliflozin vào tháng 3/2013, sau đây lần lượt là dapagliflozin và empagliflozin (1/2014 và 8/2014).

Năm 2008, do có sự xuất hiện của các lo ngại liên quan đến an toàn tim mạch của các thuốc SGLT2i, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã yêu cầu thực hiện các thử nghiệm lâm sàng lớn để chứng minh tính an toàn trên tim mạch với tất cả các thuốc điều trị ĐTĐ mới. Đáng chú ý là, khi ba nghiên cứu bản lề EMPAREG-OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin) và DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) công bố kết quả, nhóm thuốc SGLT2i không chỉ chứng minh được nhiều lợi ích vượt trội trên tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ, mà còn bước đầu cho thấy hiệu quả bảo vệ trên thận. Và những nghiên cứu tiếp theo như DAPA-HF và EMPAROR-Reduced đã ngày càng củng cố những tác động tích cực trên thận của nhóm thuốc SGLT2i.

2. Cơ chế tác dụng của nhóm thuốc ức chế SGLT2 trong điều trị bệnh thận mạn

Trên bệnh nhân có hoặc không có ĐTĐ, một số cơ chế bảo vệ - ngăn ngừa tiến triển bệnh thận của nhóm ức chế SGLT2 được đề xuất như [3] [4] [5]:

- Thông qua phục hồi phản xạ cầu - ống thận và sản xuất adenosine, SGLT2i làm giảm huyết áp nội cầu thận và hiện tượng siêu lọc;
- Cải thiện thần kinh thể dịch: giảm hoạt tính hệ RAAS và hoạt động hệ giao cảm;
- Giảm viêm, giảm xơ hóa;
- Tăng sản xuất prostaglandin giúp giãn tiểu động mạch đi;
- Tăng khả năng cung cấp oxy và giảm nhu cầu sử dụng oxy ở thận nhờ giảm stress tái hấp thu glucose ở tế bào ống thận và hồi phục sản xuất erythropoietin;
- Lợi niệu thẩm thấu và natri niệu dẫn đến giảm huyết áp, giảm thể tích ngoài lòng mạch và bảo tồn thể tích nội mạch;
- Cân bằng calo âm giúp giảm cân, đồng thời cơ thể thiếu năng lượng khiến thúc đẩy ly giải mô mỡ và oxy hóa acid béo;
- Tương tác giữa SGLT2i và NHE-3 có thể là cơ chế tiềm năng bảo vệ thận;
- Giảm HbA1c và hiện tượng ngộ độc đường;
- Tăng thải acid uric.

3. Các nghiên cứu chứng minh lợi ích của nhóm thuốc ức chế SGLT2 trong điều trị bệnh thận mạn

3.1 Nghiên cứu DAPA-CKD (dapagliflozin)

Đây là thử nghiệm đầu tiên nghiên cứu chuyên biệt bệnh thận mạn có hoặc không có ĐTĐ trong nhóm ức chế SGLT2. Đáng chú ý, trong nghiên cứu này có 282 bệnh nhân Việt Nam [6]. Qua 2,4 năm theo dõi, kết quả cho thấy dapagliflozin:

- Giảm 39% biến cố chính (giảm eGFR $\geq 50\%$, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do thận hay tim mạch)
- Giảm 29% nguy cơ tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim, đặc biệt giảm 31% tử vong do mọi nguyên nhân [2]. Đây là một bước tiến vì trong tất cả liệu pháp điều trị bệnh thận mạn hiện tại, dapagliflozin là thuốc đầu tiên chứng minh được khả năng giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân. Nhóm thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc chẹn thụ thể (ARB), các thuốc điều trị bệnh thận mạn hiện tại, chưa cho thấy lợi ích giảm tử vong do mọi nguyên nhân qua các thử nghiệm RENAAL, IDNT hay phân tích gộp từ 119 thử nghiệm lâm sàng [10] [11].
- Giảm 50% nguy cơ gặp biến cố chính ở nhóm bệnh nhân không mắc ĐTĐ [2] [1].

3.2 Nghiên cứu EMPA-KIDNEY (empagliflozin)

Kết quả của nghiên cứu EMPA-KIDNEY đã củng cố thêm bằng chứng cho thấy lợi ích bảo vệ thận của nhóm thuốc SGLT2i. Trong nghiên cứu này, empagliflozin:

- Giảm 28% nguy cơ tiến triển bệnh thận hoặc tử vong tim mạch
- Giảm 14% nhập viện do mọi nguyên nhân [9].
- Empagliflozin chưa chứng minh được lợi ích giảm tử vong do mọi nguyên nhân qua nghiên cứu EMPA-KIDNEY [1].

4. Cập nhật chỉ định điều trị bệnh thận mạn của các thuốc SGLT2i:

4.1. Chỉ định: cập nhật đến 27/06/2023

Hoạt chất	Chỉ định cập nhật tại Dược thư Quốc gia xuất bản lần ba
Dapagliflozin	Chỉ định điều trị bệnh thận mạn ở người trưởng thành
Empagliflozin	Chưa được cấp chỉ định bệnh thận mạn

4.2. Liều dùng, cách dùng Dapagliflozin

Cách dùng: Dapagliflozin có thể uống 1 lần/ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày cùng với thức ăn hoặc không.

Liều lượng:

Đái tháo đường typ 2: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5mg, uống 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 10mg uống 1 lần/ngày để tăng hiệu quả kiểm soát đường huyết.

Khi dapagliflozin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylure, cần nhắc liều insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim: Liều khuyến cáo là 10mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác.

Bệnh thận mạn: Liều khuyến cáo là 10mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị bệnh thận mạn khác.

5. Lưu ý trong thanh toán bảo hiểm nhóm thuốc ức chế SGLT2 trong bệnh thận mạn

Ngày 31/12/2022, Bộ Y tế ban hành thông tư 20/2022/TT-BYT, trong đó quy định nguyên tắc chung về thanh toán chi phí thuốc đối với người bệnh tham gia bảo hiểm y tế. Cụ thể, **Dapagliflozin và Empagliflozin được Quỹ Bảo hiểm Y tế thanh toán 70%** [12] trong trường hợp chỉ định thuốc phù hợp với chỉ định của một trong số các tài liệu sau:

- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế cấp phép;
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc của thuốc biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu đã được Bộ Y tế cấp phép;
- Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế;
- Dược thư Quốc gia Việt Nam phiên bản mới nhất.

Ngày 23/12/2022, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 3445/QĐ-BYT về việc ban hành Dược thư Quốc gia Việt Nam, xuất bản lần thứ 3. Nội dung bao gồm 743 chuyên luận thuốc và 25 chuyên luận chung. Trong chuyên luận dapagliflozin, nhóm thuốc này đã được cấp chỉ định điều trị bệnh thận mạn ở người lớn [8].

Tài liệu tham khảo

1. Thông tin thuốc Bệnh viện TWQĐ 108
 2. Patel, Ankit B., Kavita Mistry, and Ashish Verma. "DAPA-CKD: Significant Victory for CKD with or without Diabetes." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 32.6 (2021): 335-337.
 3. Heerspink, Hidde JL, et al. "Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors." *Kidney international* 94.1 (2018): 26-39.
 4. Tamargo, Juan. "Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments." *N European Cardiology Review* 14.1 (2019): 23.
 5. Shin, Seok Joon, et al. "Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes." *PloS one* 11.11 (2016): e0165703.
 6. Sano, Motoaki. "A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity." *Journal of Cardiology* 71.5 (2018): 471-476.
 7. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020.
 8. Bộ Y tế, Dược thư Quốc gia Việt Nam, xuất bản lần thứ 3, kèm quyết định số 3445/QĐ-BYT, 2022.
 9. Group, E. K. C., et al. "Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease." *N. Engl. J. Med.* (2022).
 10. Lewis, Edmund J., et al. "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 345.12 (2001): 851-860.
 11. Xie, Xinfang, et al. "Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials." *American Journal of Kidney Diseases* 67.5 (2016): 728-741.
 12. Thông tư 20/2022/TT-BYT do Bộ Y tế ban hành ngày 31/12/2022 về việc ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.
-

QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM

I. THUỐC ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH, RÚT SỐ ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM:

Căn cứ Công văn số 670/SYT-NVD ngày 28/03/2023 của Sở Y tế tỉnh An Giang về việc tạm ngừng nhập khẩu, phân phối, lưu hành và sử dụng các thuốc do cơ sở Arena Group S. A. (Romania) sản xuất;

Căn cứ Công văn số 979/SYT-NVD ngày 27/04/2023 của Sở Y tế tỉnh An Giang về việc cảnh báo đối với một số sản phẩm siro ho bị cấm sử dụng;

Đơn vị TTT – DLS thông báo đến các khoa/phòng như sau:

STT	Tên thuốc	Tên đơn vị sản xuất	Số đăng ký, số lô, hạn dùng	Lý do thu hồi
1	-	Do cơ sở Arena Group S.A. (Romania) sản xuất.	-	Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) có thông báo thu hồi giấy chứng nhận GMP của cơ sở sản xuất Arena Group S. A. (Romania), do cơ sở này vi phạm về việc không tuân thủ nguyên tắc GMP và quy định về sản xuất thuốc.
2	Promethazine Oral Solution 	Maiden Pharmaceuticals Limited	ML21-202	14 sản phẩm siro ho có chứa Diethylene có thể dẫn đến tổn thương sức khỏe nghiêm trọng hoặc tử vong cho người sử dụng.
3	Kofexmalin Baby Cough Syrup	Maiden Pharmaceuticals Limited	ML21-199	

				
4	Makoff Baby Cough Syrup 	Maiden Pharmaceuticals Limited	ML21-203	
5	Magrip N Cold Syrup 	Maiden Pharmaceuticals Limited	ML21-198	
6	Termorex Syrup 	Pt Konimex	AUG22A06	
7	Flurin DMP Syrup 	Pt Yarindo Farmatama	Tất cả các lô	

8	Unibebi Cough Syrup	Pt Universal Pharmaceutical Industries	Tất cả các lô
			
9	Unibebi Demam paracetamol Drops	Pt Universal Pharmaceutical Industries	Tất cả các lô
			
10	Unibebi Demam Paracetamol Syrup	Pt Universal Pharmaceutical Industries	Tất cả các lô
			
11	Paracetamol Drops	PT Afi Farma	Tất cả các lô
			
12	Paracetamol Syrup (bạc hà)	PT Afi Farma	Tất cả các lô

				
13	Vipcol Syrup 	PT Afi Farma	Tất cả các lô	
14	DOK-1 Max Syrup 	PT FARMA AFI	DXS2104 P/DXS- H/ 2101 DXS2105 DXS2106 DXS2107 DXS2108 DXS2109 DXS2201 DXS2202 DXS2203 DXS2205 DXS2206 DXS2207 DXS2208 DXS2209 DXSH2201 DXSH2202	

	Ambrolol Syrup 	MARION BIOTECH PVT. LTD	AAS2103 AAS2202 AAS2201 AAS2204	
--	---	-------------------------------	--	--

II. TĂNG CƯỜNG CÔNG TÁC PHÒNG CHỐNG NGỘ ĐỘC DO CLOSTRIDIUM BOTULINUM:

Căn cứ Công văn số 790/SYT-NVD ngày 10/04/2023 của Sở Y tế tỉnh An Giang về việc tăng cường công tác phòng chống ngộ độc do Clostridium botulinum. Đơn vị TTT – DLS thông tin đến các khoa/phòng như sau:

Trong thời gian vừa qua trên phạm vi cả nước đã xảy ra một số vụ ngộ độc thực phẩm do độc tố vi khuẩn Clostridium botulinum, làm một số người ngộ độc phải nhập viện điều trị, trong đó đã có trường hợp tử vong. Để chủ động bảo đảm an toàn thực phẩm, phòng chống ngộ độc do vi khuẩn Clostridium botulinum trong thời gian tới trên địa bàn tỉnh An Giang, Sở Y tế đề nghị các đơn vị triển khai các nội dung sau:

1. Đẩy mạnh công tác tuyên truyền, giáo dục kiến thức an toàn thực phẩm và biện pháp phòng chống ngộ độc thực phẩm do vi khuẩn Clostridium botulinum cho cộng đồng; đặc biệt chú ý hướng dẫn biện pháp chế biến, bảo quản đảm bảo an toàn đối với các thực phẩm truyền thống hoặc theo tập quán của địa phương, nhằm nâng cao nhận thức, thay đổi hành vi, thói quen không bảo đảm vệ sinh an toàn thực phẩm trong lựa chọn, chế biến, bảo quản và sử dụng thực phẩm.

2. Trong sản xuất, chế biến phải dùng những nguyên liệu bảo đảm an toàn thực phẩm, tuân thủ theo đúng yêu cầu quy định về vệ sinh trong quy trình sản xuất. Trong sản xuất đồ hộp, phải chấp hành chế độ khử khuẩn một cách nghiêm ngặt; Chỉ sử dụng các sản phẩm thực phẩm, nguyên liệu thực phẩm có nguồn gốc, xuất xứ rõ ràng, tuyệt đối không sử dụng các sản phẩm đóng hộp đã hết hạn sử dụng, bị phồng, bẹp, biến dạng, hoen gỉ, không còn nguyên vẹn hoặc có mùi vị, màu sắc thay đổi khác thường. Không nên tự đóng gói kín các thực phẩm và để kéo dài trong điều kiện không đông đá.

3. Tổ chức cấp cứu, điều trị kịp thời đối với các bệnh nhân bị ngộ độc thực phẩm, điều tra xác định nguyên nhân vụ ngộ độc theo quy định và công khai kết quả để kịp thời cảnh báo cho cộng đồng. Trong trường hợp cần thiết cần kết nối hội chẩn liên viện, bệnh viện tuyến trên để nhận được sự hỗ trợ kịp thời.

4. Các đơn vị y tế trên địa bàn chuẩn bị sẵn sàng các phương án, lực lượng thường trực, phương tiện, vật tư, hóa chất để kịp thời khắc phục, giảm thiểu ảnh hưởng khi có ngộ độc xảy ra.

III. THUỐC NGHI NGỜ GIẢ MẠO:

Căn cứ Công văn số 1539/SYT-NVD ngày 23/06/2023 của Sở Y tế tỉnh An Giang về việc thực hiện quy định kinh doanh dược. Đơn vị TTT – DLS thông báo đến các khoa/phòng như sau:

Theo đó, Cục Quản lý Dược nhận được các báo cáo về việc phát hiện các mẫu sản phẩm nghi ngờ là thuốc giả, thuốc không rõ nguồn gốc tên nhãn ghi “IMPLANON NXT” kèm các thông tin đăng bán trên trang thương mại điện tử Shopee và Lazada.

Để đảm bảo các hoạt động kinh doanh được đúng quy định, tránh việc sử dụng thuốc không rõ nguồn gốc xuất xứ, không đảm bảo chất lượng và an toàn cho người sử dụng. Sở Y tế đề nghị:

1. Phòng Y tế các huyện, thị xã, thành phố tăng cường phối hợp thực hiện việc thanh tra, kiểm tra các cơ sở kinh doanh, bán buôn, bán lẻ thuốc trên địa bàn đảm bảo kinh doanh thuốc có đầy đủ hóa đơn, chứng từ hợp lệ; kịp thời phát hiện và ngăn chặn các hành vi kinh doanh thuốc không rõ nguồn gốc xuất xứ, thuốc nhập lậu. Xử lý nghiêm trường hợp vi phạm (nếu có);

- Phối hợp với các cơ quan truyền thông, thông tin đến người dân biết để không mua thuốc qua các thông tin trên mạng internet, chỉ mua thuốc tại các cơ sở kinh doanh Dược hợp pháp, có đầy đủ hóa đơn, giấy tờ chứng minh nguồn gốc xuất xứ, chất lượng của thuốc.

2. Thủ trưởng các đơn vị y tế trong tỉnh thông tin cho tất cả các nhân viên y tế trong đơn vị biết để thực hiện.

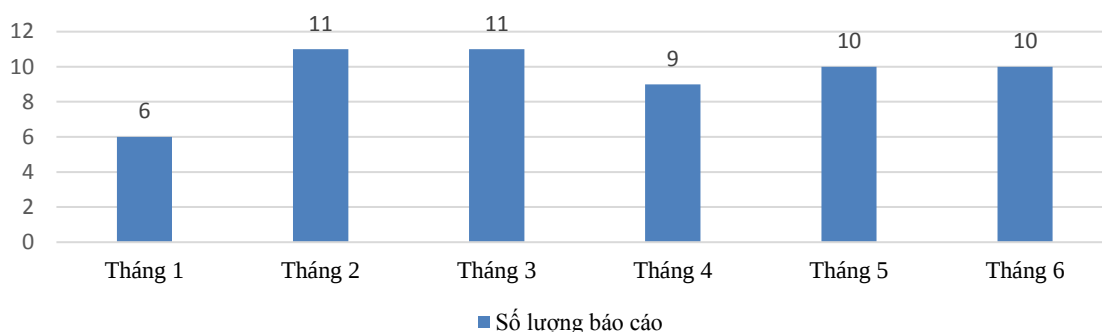
3. Thanh tra Sở Y tế phối hợp với các cơ quan chức năng có liên quan tiến hành kiểm tra các cơ sở kinh doanh thuốc trên địa bàn; xác minh thông tin và truy tìm nguồn gốc về sản phẩm “IMPLANON NXT” nghi ngờ giả nêu trên, xử lý các tổ chức, cá nhân vi phạm theo quy định hiện hành.

ADR

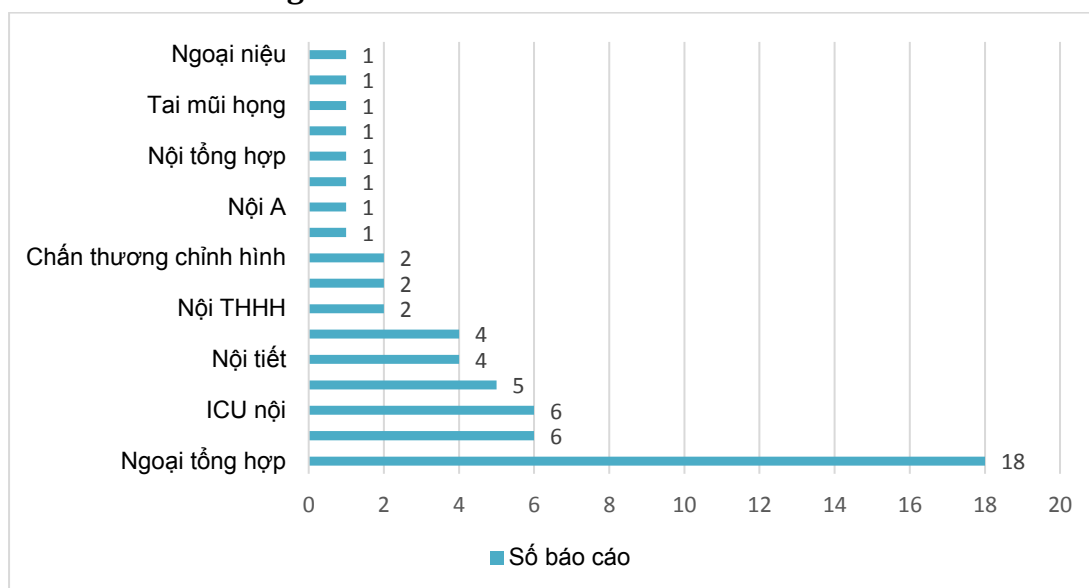
TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR TẠI BVĐKTT AN GIANG 06 THÁNG ĐẦU NĂM 2023

Trong 06 tháng đầu năm 2023, Khoa Dược Bệnh viện ĐKTT An Giang đã gửi về trung tâm DI & ADR khu vực phía Nam 57 trường hợp nghi ngờ thuốc xảy ra phản ứng có hại của thuốc.

Biểu đồ 1: Số lượng báo cáo 06 tháng đầu năm 2023 theo tháng



1. Khoa lâm sàng báo cáo:



Biểu đồ 2: Số lượng báo cáo các khoa lâm sàng trong 06 tháng đầu năm 2023

2. Nhóm thuốc nghi ngờ xảy ra ADR

Bảng 1: Nhóm thuốc liên quan đến ADR

STT	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Kháng sinh	40	70.2
2	Điện giải	6	10.5

3	Kháng viêm	4	7.0
4	Cản quang	3	5.3
5	Chống co giật	2	3.5
6	Giảm đau, hạ sốt	1	1.8
7	Tiêu hóa	1	1.8
Tổng cộng		57	100

Nhóm thuốc kháng sinh được báo cáo nhiều nhất là 40 ca nghi ngờ xảy ra phản ứng có hại của thuốc (chiếm 70,2%). Nhóm điện giải được ghi nhận 06 ca báo cáo (chiếm 10,5%). Nhóm thuốc kháng viêm được báo cáo 04 ca (chiếm 7%). Kể đến, nhóm cản quang và chống co giật được báo cáo lần lượt 03 và 02 ca mỗi nhóm (chiếm lần lượt 7% và 5,3%) Các nhóm giảm đau, hạ sốt và tiêu hóa cùng được ghi nhận là 01 ca mỗi nhóm (1,8%).

3. Kháng sinh nghi ngờ xảy ra ADR

Bảng 2: Tỷ lệ các hoạt chất kháng sinh xảy ra ADR

STT	Hoạt chất	Số ca báo cáo ADR
1	Ceftriaxone	20
2	Ciprofloxacin	6
3	Ceftazidim	4
4	Levofloxacin	3
5	Cefuroxim	3
6	Cefoperazone	1
7	Spiramicin + Metronidazol	1
8	Piperacilin + tazobactam	1
9	Vancomycin	1
Tổng cộng		40

4. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

Bảng 3: Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

STT	Mức độ nghiêm trọng của phản ứng	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Không nghiêm trọng	42	73.7
2	Đe dọa tính mạng	9	15.8
3	Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện	6	10.5
Tổng cộng		57	100

5. Kết quả sau xử trí:

Bảng 4: Kết quả sau xử trí

STT	Kết quả sau xử trí	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Hồi phục không di chứng	38	66.7
2	Đang hồi phục	18	31.6
3	Không rõ	1	1.8
Tổng cộng		57	100

6. Kết luận:

Công tác giám sát ADR tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang hiện đang được các nhân viên thực hiện khá tốt, nhiều ca báo cáo ADR được quý đồng nghiệp gửi đến Khoa Dược. Sau đó, Khoa Dược gửi đến trung tâm DI & ADR khu vực phía Nam.

Nhằm góp phần nâng cao hiệu quả công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc, tổ giám sát ADR tại Bệnh viện ĐKTT An Giang xin kiến nghị:

- ✓ Các đồng nghiệp tiếp tục gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc đến Khoa Dược.
- ✓ Những thuốc được báo cáo ADR đề nghị quý đồng nghiệp lưu ý trong công tác điều trị.
- ✓ Các khoa lâm sàng tăng cường công tác giám sát ADR tại đơn vị và báo cáo kịp thời, đầy đủ đến Khoa Dược.
- ✓ Các khoa nên thường xuyên kiểm tra hộp thuốc chống sốc, kịp thời bổ sung thuốc theo đúng danh mục qui định của thông tư 51/2017/TT-BYT do Bộ Y tế ban hành.