

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa chymotrypsin: Khuyến cáo từ Cục Quản lý Dược Việt Nam



Nguồn: canhgiacdruoc.org.vn

Ngày 21/6/2018, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 11615/QLD-TT cung cấp thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin).

Theo đó, trong quá trình tập hợp thông tin và tổng kết dữ liệu theo thời gian từ năm 2010 đến hết tháng 5/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận thấy có sự gia tăng rất lớn các báo cáo về phản ứng có hại, trong đó có nhiều báo cáo nghiêm trọng liên quan đến các chế phẩm khác nhau của hoạt chất chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) tại Việt Nam. Một nghiên cứu đánh giá sự hình thành tín hiệu phản vệ từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2010 - 2014 cho kết quả có tín hiệu phản vệ đối với các chế phẩm chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin). Ngoài ra, theo cập nhật về tín hiệu Cảnh giác Dược từ Trung tâm giám sát thuốc toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (UMC), tín hiệu về sốc phản vệ của chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đã được chú ý. Dược thư Quốc gia Việt Nam 2015 cũng đã có khuyến cáo về khả năng gây dị ứng nặng (bao gồm sốc phản vệ) sau khi tiêm bắp do tính kháng

nguyên của chymotrypsin (alpha-chymotrypsin).

Để đảm bảo sử dụng các thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm an toàn, hợp lý, Cục Quản lý Dược đề nghị các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế; Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương

thông báo cho các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên địa bàn thực hiện các yêu cầu sau:

- Tuân thủ chỉ định, chống chỉ định, thận trọng, liều dùng của thuốc, chú ý tương tác thuốc khi kê đơn thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm;
- Chỉ sử dụng thuốc sau khi đã khám sàng lọc, phân loại bệnh nhân, tránh sử dụng thuốc tiêm có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) cho những đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra phản vệ/sốc phản vệ;
- Tăng cường tuân thủ quy trình tiêm thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin);
- Phối hợp các đơn vị kinh doanh thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc này (nếu có) và gửi báo cáo

phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm DI & ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR Khu vực Tp. Hồ Chí Minh.

Nguy cơ thải ghép tạng liên quan đến lenalidomid: Khuyến cáo từ Health Canada



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Theo Bản tin Health Product InfoWatch tháng 5/2018 của Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada), nguy cơ thải ghép tạng mới được bổ sung vào phần Cảnh báo, Thận trọng và Phản ứng có hại và phần Thông tin dành cho người bệnh trên thông tin sản phẩm của thuốc chứa lenalidomid tại Canada.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Các trường hợp thải ghép tạng đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng lenalidomid, trong đó có một số trường hợp tử vong.
- Phản ứng thải ghép tạng có thể khởi phát cấp tính, xảy ra trong 1-3 đợt điều trị với lenalidomid.
- Lợi ích của việc sử dụng lenalidomid so với nguy cơ thải ghép tạng nên được đánh giá ở bệnh nhân có tiền sử ghép tạng trước khi bắt đầu điều trị với lenalidomid.
- Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng của phản ứng thải ghép tạng nên được giám sát chặt chẽ, bao gồm các triệu chứng giả cúm (sốt, ớn lạnh, đau nhức cơ thể, buồn nôn, ho, nhịp thở ngắn, mệt mỏi), đau ở vùng ghép, nước tiểu ít, tăng cân đột ngột hoặc

các triệu chứng đặc hiệu khác liên quan đến từng loại cấy ghép. Nên ngừng sử dụng lenalidomid trong trường hợp xảy ra thải ghép tạng.

Giới hạn sử dụng Keytruda và Tecentriq trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu: Khuyến cáo từ EMA



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Dữ liệu sơ bộ từ 2 thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân giảm khi sử dụng Keytruda (pembrolizumab) và Tecentriq (atezolizumab) là lựa chọn đầu tay trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu (ung thư bàng quang và đường tiết niệu) trên bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 thấp. Vì vậy, ngày 01/6/2018, EMA đã khuyến cáo giới hạn việc lựa chọn đầu tay các thuốc này trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu. Theo đó, Keytruda và Tecentriq chỉ nên là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô đường niệu có biểu hiện PD-L1 cao.

Đánh giá này được thực hiện bởi Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHMP). Ý kiến của CHMP sẽ tiếp tục được gửi đến Ủy ban châu Âu (EC) để ban hành quyết định pháp lý cuối cùng trên toàn Châu Âu.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Dữ liệu sơ bộ từ 2 thử nghiệm lâm sàng Keynote-361 và IMvigor130 cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân giảm khi sử dụng Keytruda và Tecentriq so với điều trị bằng hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển

tại chỗ mà chưa điều trị trước đó và có khối u có biểu hiện PD-L1 thấp.

- Dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm vẫn đang được tiến hành, chỉ định của Keytruda và Tecentriq được sửa đổi như sau:

Keytruda:

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân đã điều trị hóa trị liệu chứa platinum trước đó.

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân không đủ điều kiện hóa trị liệu chứa platinum và các khối u có biểu hiện PD-L1 với điểm CPS ≥ 10 .

Tecentriq:

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân người lớn sau khi hóa trị liệu chứa platinum trước đó; hoặc ở bệnh nhân không đủ điều kiện trị liệu với cisplatin và các khối u có biểu hiện PD-L1 $\geq 5\%$.

- Không có sự thay đổi nào về việc sử dụng Keytruda hoặc Tecentriq ở bệnh nhân đang điều trị hóa trị liệu ung thư biểu mô đường niệu hoặc ở bệnh nhân điều trị các loại ung thư khác mà 2 thuốc này đã được cấp phép chỉ định.

Nhắc lại: Cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa Domperidon

(Đính kèm theo công văn số 9234/QLD-ĐK ngày 25/5/2015 của Cục Quản lý Dược)

1. Chỉ định

[Cần thay đổi như sau]

{Tên biệt dược} được chỉ định để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn.

2. Liều dùng và cách dùng

[Cần sửa đổi như sau]

<Tên biệt dược> chỉ nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất để kiểm soát nôn và buồn nôn.

[Dạng đường uống] Nên uống <Tên biệt dược> trước bữa ăn. Nếu uống sau bữa ăn, thuốc có thể bị chậm hấp thu.

Bệnh nhân nên uống thuốc vào thời gian cố định. Nếu bị quên 1 liều, có thể bỏ qua liều đó và tiếp tục dùng thuốc theo lịch trình như cũ. Không nên tăng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Thời gian điều trị tối đa không nên vượt quá một tuần.

Người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng từ 35kg trở lên)

[Viên nén (bao phim, bao đường, viên sủi, viên nhai), viên phân tán trong miệng, viên nang]

Viên 10mg, có thể dùng lên đến 3 lần/ngày, liều tối đa là 30mg/ngày.

[Viên phân tán trong miệng]

Viên phân tán trong miệng có thể phân rã nhanh trong miệng với sự trợ giúp của nước bọt và có thể uống cùng hoặc không cùng nước. Khi không uống cùng nước, nên đặt thuốc trên lưỡi để thuốc phân rã trong miệng

trước khi nuốt. Để thuận tiện, có thể uống nước sau đó.

[Hỗn dịch uống/siro]

10ml (hoặc 1mg/ml hỗn dịch uống) lên đến 3 lần 1 ngày với liều tối đa là 30ml/ngày.

[Cốm sủi bọt 5mg]

Một hoặc 2 gói (mỗi gói chứa 5mg domperidon) lên đến 3 lần 1 ngày với liều tối đa là 6 gói mỗi ngày

[Cốm sủi bọt 10mg]

Một gói (mỗi gói chứa 10mg domperidon) lên đến 3 lần 1 ngày với liều tối đa là 3 gói mỗi ngày

[Viên đạn]

Một viên đạn 30mg đặt trực tràng 2 lần mỗi ngày

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em (dưới 12 tuổi) và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 35kg

Hỗn dịch uống/siro

Liều dùng là 0,25 mg/kg. Có thể dùng 3 lần 1 ngày với liều tối đa là 0,75 mg/kg mỗi ngày. Ví dụ, đối với trẻ có cân nặng 10kg, liều dùng là 2,5mg, có thể dùng 3 lần/ngày với liều tối đa là 7,5 mg/ngày.

Nên uống domperidon trước bữa ăn/trước khi cho ăn. Nếu uống sau khi ăn, thuốc có thể bị chậm hấp thu.

Viên nén, viên sủi, viên đạn

Do cần dùng liều chính xác nên các dạng thuốc viên nén, viên sủi, viên đạn không thích hợp cho trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 35kg.

Bệnh nhân suy gan

<Tên biệt dược> chống chỉ định với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (xem phần chống chỉ định). Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ.

Bệnh nhân suy thận

Do thời gian bán thải của domperidon bị kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng nên nếu dùng nhắc lại, số lần đưa thuốc của <Tên biệt dược> cần giảm xuống còn 1 đến 2 lần/ngày và hiệu chỉnh liều tùy thuộc mức độ suy thận.

3. Chống chỉ định

[Cần sửa đổi để bao gồm các nội dung sau đây]

Domperidon cần chống chỉ định trong những trường hợp sau:

- ...
- Bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (xem mục Dược động học).
- Bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt hoặc bệnh nhân đang có bệnh tim mạch như suy tim sung huyết.
- Dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT (xem mục Tương tác thuốc).
- Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (không phụ thuộc tác dụng kéo dài khoảng QT) (xem mục Tương tác thuốc).

4. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc

[Cần sửa đổi để bao gồm các nội dung sau đây]

Suy thận

Thời gian bán thải của domperidon bị kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng. Trong trường hợp dùng nhắc lại, tần suất đưa domperidon cần giảm xuống còn 1 đến 2 lần/ngày tùy thuộc mức độ suy thận. Có thể hiệu chỉnh liều nếu cần.

Tác dụng trên tim mạch

Domperidon làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình giám sát hậu mại, có rất ít báo cáo về kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh liên quan đến sử dụng domperidon. Các báo cáo này có các yếu tố nguy cơ gây nhiều như rối loạn điện giải hay các thuốc dùng đồng thời (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy domperidon có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng hoặc đột tử do tim mạch (xem mục Tác dụng không mong muốn). Nguy cơ này cao hơn đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân dùng liều hàng ngày lớn hơn 30mg và bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả ở người lớn và trẻ em.

Chống chỉ định domperidon cho những bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magesi máu), nhịp tim chậm

hoặc bệnh nhân đang mắc bệnh tim mạch như suy tim sung huyết do nguy cơ rối loạn nhịp thất (xem phần Chống chỉ định). Rối loạn điện giải (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magesi máu) hoặc nhịp tim chậm đã được biết đến là yếu tố làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Cần ngừng điều trị với domperidon và trao đổi lại với cán bộ y tế nếu có bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu nào liên quan đến rối loạn nhịp tim.

Khuyến bệnh nhân nhanh chóng báo cáo các triệu chứng trên tim mạch.

5. Tương tác thuốc

[Cần sửa đổi để bao gồm các nội dung sau đây]

Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT do tương tác dược động học hoặc dược lực học

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau

Các thuốc làm kéo dài khoảng QT

- Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA. (ví dụ: disopyramid, hydroquinidin, quinidin)
- Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (ví dụ: amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ: haloperidol, pimozid, sertindol)
- Một số thuốc chống trầm cảm (ví dụ: citalopram, escitalopram)

- Một số thuốc kháng sinh (ví dụ: erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin)
- Một số thuốc chống nấm (ví dụ: pentamidin)
- Một số thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin)
- Một số thuốc dạ dày-ruột (ví dụ: cisaprid, dolasetron, prucaloprid)
- Một số thuốc kháng histamin (ví dụ: mequitazin, mizolastin)
- Một số thuốc điều trị ung thư (ví dụ: toremifen, vandetanib, vincamin)
- Một số thuốc khác (ví dụ: bepridil, diphemanil, methadon)

(Xem mục Chống chỉ định)

Chất ức chế CYP3A4 mạnh (không phụ thuộc tác dụng kéo dài khoảng QT), ví dụ:

- Thuốc ức chế protease
- Thuốc chống nấm toàn thân nhóm azol
- Một số thuốc nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin và telithromycin)

(Xem mục Chống chỉ định)

Không khuyến cáo dùng đồng thời với các thuốc sau

Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, ví dụ: diltiazem, verapamil và một số thuốc nhóm macrolid.

(Xem mục Chống chỉ định)

Sử dụng thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc sau

Thuốc chậm nhịp tim, thuốc làm giảm kali máu và một số thuốc macrolid sau góp phần làm kéo dài khoảng QT: azithromycin và roxithromycin (chống chỉ định clarithromycin do là thuốc ức chế CYP3A4 mạnh)

Danh sách các chất ở trên là các thuốc đại diện và không đầy đủ

6. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai & cho con bú

[Cần sửa đổi để bao gồm các nội dung sau đây]

Phụ nữ cho con bú

Domperidon bài tiết qua sữa mẹ và trẻ bú mẹ nhận được ít hơn 0,1% liều theo cân nặng của mẹ. Các tác dụng bất lợi, đặc biệt là tác dụng trên tim mạch vẫn có thể xảy ra sau khi trẻ bú sữa mẹ. Cần cân nhắc lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho mẹ để quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/tránh điều trị bằng domperidon. Cần thận trọng trong trường hợp có yếu tố nguy cơ làm kéo dài khoảng QT ở trẻ bú mẹ.

7. Tác dụng không mong muốn

[Cần sửa đổi để phản ánh các nội dung sau]

Rối loạn tim mạch

Chưa rõ: loạn nhịp thất, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, đột tử do tim mạch (xem mục Cảnh báo và thận trọng)

Báo cáo phản ứng có hại

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

8. Quá liều và cách xử trí

[Cần sửa đổi để phản ánh các nội dung sau]

Trong trường hợp quá liều, cần thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng ngay lập tức. Nên theo dõi điện tâm đồ do có khả năng kéo dài khoảng QT.

THÔNG TIN THUỐC MỚI



Nguồn: thongtinthuoc.com

Vào 31/05/2016, Allergan đã công bố sự chấp thuận của FDA cho kháng sinh TEFLARO (ceftaroline fosamil) mở rộng trên đối tượng từ 2 tháng tuổi đến 18 tuổi đối với nhiễm trùng da và cấu trúc da cấp do vi khuẩn (ABSSSI) gây ra bởi MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) và viêm phổi cộng đồng (CAPB) gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae* hoặc vi khuẩn nhạy cảm khác được chỉ định.

TEFLARO là cephalosporin đầu tiên và duy nhất được chỉ định ở người lớn và bệnh nhi từ 2 tháng tuổi trở lên để điều trị ABSSSI và CAPB do các tác nhân nhạy cảm, thuốc được dùng dưới dạng tiêm truyền trong 5 phút đến 1 giờ. TEFLARO đã được dùng điều trị cho hơn 350.000 bệnh nhân.

CHỈ ĐỊNH CỦA TEFLARO

Điều trị nhiễm trùng ở người lớn và trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên:

- Nhiễm trùng da và cấu trúc da cấp do vi khuẩn (ABSSSI) gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm gram dương và gram âm sau: *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả chủng nhạy cảm và đề kháng methicillin), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *Klebsiella oxytoca*.
- Viêm phổi cộng đồng (CAPB) gây ra bởi các chủng gram âm và dương nhạy cảm sau: *Streptococcus pneumoniae* (kể cả các ca nhiễm khuẩn đồng thời), *Staphylococcus pneumoniae* (chỉ có chủng nhạy cảm methicillin), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* và *Escherichia coli*.

AN TOÀN CỦA TEFLARO

Chống chỉ định

Bệnh nhân tăng huyết áp nghiêm trọng do ceftaroline hoặc các thuốc khác thuộc nhóm cephalosporin. Sốc phản vệ đã được báo cáo với ceftaroline.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* đã được báo cáo ở gần như tất cả kháng sinh hệ thống: bao gồm cả TEFLARO, với mức độ nghiêm trọng dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng có thể gây tử vong, cần ghi nhận tiền sử bệnh cần thận vì CDAD đã

được báo cáo sau hơn 2 tháng dùng kháng sinh. Nếu đã nghi ngờ hoặc xác định CDAD: nếu có thể, cần ngưng các kháng sinh không chống lại *C. difficile*.

Tác động có hại phổ biến

Người lớn xảy ra trên 2% bao gồm tiêu chảy (5%), buồn nôn (4%) và phát ban (3%).

Trẻ em xảy ra trên 3% bao gồm tiêu chảy (8%), phát ban (7%), nôn mửa (5%), sốt (3%) và buồn nôn (3%).

Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc của TEFLARO. Tương tác thuốc tiềm năng rất nhỏ có thể giữa TEFLARO và các cơ chất, chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4: thuốc sau khi bài tiết qua thận vẫn còn hoạt tính, ngoài ra thuốc còn thay đổi lượng máu qua thận.

Đối tượng đặc biệt

Hiện nay, vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt trên đối tượng phụ nữ mang thai và cho con bú.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên bệnh nhi < 2 tháng tuổi chưa được công bố cũng như không có dữ liệu.

Đối tượng người cao tuổi (65 tuổi trở lên) nhiều khả năng bị giảm chức năng thận, mà cettaroline được bài tiết chủ yếu qua thận. Vì thế, cần thận trọng trong việc chọn lựa liều và theo dõi chức năng thận để điều chỉnh liều cho bệnh nhân.

Cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân tùy theo mức độ suy thận. Chưa có đủ thông tin về liều cho bệnh nhi CrCl < 50 ml/phút/1.73m².

Chưa có thông tin trên đối tượng suy gan.

ĐIỀU TRỊ

Nhiễm khuẩn gram âm đề kháng



Nguồn: thongtinthuoc.com

Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm đã trở thành mối lo ngại trên toàn thế giới. Các vi khuẩn tiết beta-lactamase phổ rộng chỉ còn nhạy cảm với một vài kháng sinh và được Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh nhiễm Hoa Kỳ (CDC) xếp vào nhóm mối đe dọa nghiêm trọng (serious threat). Enterobacteriaceae kháng carbapenem cũng nhạy cảm với rất ít loại kháng sinh và được phân vào nhóm mối đe dọa khẩn cấp (urgent threat). Tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng máu bởi CRE lên đến 50%.^{1,3} Các yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đề kháng có thể dùng để xác định đối tượng nào là phù hợp với chế độ điều trị bằng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm. Thất bại trong điều trị và/hoặc kết quả cấy vi sinh và thử độ nhạy của vi khuẩn đối với kháng sinh có thể giúp xác định được CRE. Đồng thời, liệu pháp kháng sinh có thể được xem xét lên thang khi cần thiết. Những câu hỏi thường gặp trên lâm sàng trong quản lý tình trạng nhiễm trùng liên quan đến ESBL và CRE được trình bày dưới đây.

Viết tắt: CrCL = độ thanh thải creatinin; CRE = Enterobacteriaceae kháng carbapenem; CRRT = liệu pháp thay thế thận liên tục; c&s = cấy vi sinh và thử độ nhạy; ESBL = beta-lactamase phổ rộng; IV = đường tĩnh mạch; KPC = carbapenemase tiết bởi *Klebsiella pneumoniae*; MBL = metallo-beta-lactamase; MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu; PO = đường uống.

1. Yếu tố nguy cơ của sự xâm nhập hoặc nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm đề kháng là gì?

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm đề kháng tương tự với yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng bệnh viện, bao gồm:^{6,7}

- Bệnh nặng
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm/động mạch, đặt ống thông tiểu giữ lưu
- Thông khí cơ học

Ngoài các yếu tố kể trên, một số yếu tố nguy cơ chuyên biệt cho các tình trạng nhiễm trùng liên quan ESBL và CRE, bao gồm:

- ESBL:⁷
 - Thời gian nằm viện và/hoặc nhập ICU
 - Sống trong các cơ sở chăm sóc dài hạn
 - Phẫu thuật cấp cứu tại ổ bụng hoặc có xâm lấn vào đường ruột
 - Sử dụng ống thông dạ dày hoặc ống thông hồng tràng o Thăm phân máu
 - Có sử dụng bất kỳ loại kháng sinh nào trước đó
- CRE:^{10,11}

- Có sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước đó
- Có sử dụng cephalosporin thế hệ III/IV và/hoặc các carbapenem
- Chấn thương
- Đái tháo đường
- Bệnh ác tính
- Cấy ghép cơ quan

2. Vi khuẩn nào có nhiều khả năng sản xuất ESBL nhất ?

Chỉ những vi khuẩn gram âm mới có khả năng sản xuất ESBL: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* và *Escherichia coli* là những vi khuẩn sản xuất ESBL phổ biến nhất; *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* và các loài *Shigella* cũng có thể sản xuất ESBL.^{7,9}

3. Cơ chế đề kháng của vi khuẩn gram âm là gì?

Vi khuẩn hạn chế sự thâm nhập của kháng sinh.^{4,7}

- Màng ngoài giảm tính thấm với kháng sinh.
- Các đột biến di truyền: thay đổi vị trí liên kết với thuốc, mã hóa cho các bơm có nhiệm vụ đẩy thuốc ra khỏi tế bào, làm mất các kênh porin.

Vi khuẩn sản xuất ra các enzym làm phân giải và mất hiệu lực của kháng sinh.^{4,7,9,15,16}

Enzym thủy giải vòng beta-lactam của kháng sinh nhóm beta-lactam. Các vi khuẩn

sản xuất ESBL làm bất hoạt các kháng sinh nhóm penicillin, cephalosporin, aztreonam và còn có thể đề kháng với cả fluoroquinolone và aminoglycoside.

- CRE đề kháng đồng thời các nhóm carbapenem và fluoroquinolone.

Sự đề kháng của CRE VỚI aminoglycoside cũng đã được báo cáo trong 50% các trường hợp.

4. Kháng sinh nào vẫn còn hiệu lực với vi khuẩn gram âm đề kháng

Các vi khuẩn sản xuất ESBL thường vẫn còn nhạy cảm với:^{7,4,17,18}

- Carbapenem (thường dùng trong nhiễm khuẩn ESBL nặng)
- Cefepime liều cao
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Piperacillin/tazobactam IV chậm ở liều cao

Nhiễm trùng đường tiểu dưới (viêm bàng quang) có thể được điều trị hiệu quả với nitrofurantoin, fosfomycin PO, aminoglycoside, fluoroquinolone và sulfamethoxazol/trimethoprim (*Bactrim*) khi kết quả cấy định danh và kháng sinh đồ của vi khuẩn cho thấy có nhạy cảm VỚI kháng sinh. Nồng độ của những kháng sinh này trong nước tiểu cao hơn MIC của vi khuẩn sẽ giúp khắc phục đề kháng kháng sinh một cách hiệu quả.^{7,21,23}

- Nitrofurantoin có thể dùng cho bệnh nhân có CrCl > 30 phút.
- Liều fosfomycin rất khác nhau trong các báo cáo ca, liều lên đến 3 g PO mỗi 48 giờ X 3 liều đã được sử dụng an toàn trên bệnh nhân.

Tình trạng nhiễm trùng liên quan CRE có thể được điều trị với:^{12,19,20}

- Colistin hoặc polymyxin B
- Aminoglycoside
- Tigecycline liều cao
- Ceftazidime/avibactam
 - Ngoại trừ CRE sản xuất MBL có khả năng đề kháng đối với phối hợp này.
- Meropenem hoặc doripenem, IV chậm ở liều cao¹²

Để hạn chế sự phát triển của vi khuẩn đề kháng nên phối hợp ít nhất hai kháng sinh khi điều trị các tình trạng nhiễm trùng liên quan CRE.^{12,24}

5. Kháng sinh nhóm beta-lactam có phù hợp để trị nhiễm trùng do ESBL không

Việc sử dụng piperacillin/tazobactam trong nhiễm trùng liên quan ESBL vẫn còn gây tranh cãi:^{7,24,25,30,44,45}

- Piperacillin/tazobactam đã thành công trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng tiểu do *E.coli* sản xuất ESBL. Tuy nhiên, việc điều trị lại thường thất bại hơn đối với nhiễm trùng máu và/hoặc du khuẩn huyết có nguồn gốc từ đường tiêu,

đặc biệt khi MIC của vi khuẩn > 8 mcg/mL.

- Kết quả từ một nghiên cứu đa trung tâm có quy mô lớn cho thấy không có khác biệt có nghĩa thống kê khi phối hợp beta-lactam/thuốc ức chế beta-lactamase (chủ yếu là piperacillin/tazobactam) so với carbapenem (chủ yếu là meropenem) trong điều trị nhiễm trùng máu liên quan ESBL.
- Sử dụng piperacillin/tazobactam, IV chậm trong 3-4 giờ ở liều cao (4,5 g IV mỗi 6 giờ) giúp cải thiện tỷ lệ thành công trong điều trị.

Sử dụng cefepim liều cao trong điều trị nhiễm trùng liên quan ESBL cũng gây ra các tranh cãi tương tự.^{26,28}

- Các trường hợp viêm phổi được điều trị thành công với cefepim 2 g IV mỗi 8 giờ đã được báo cáo.
- Đối với du khuẩn huyết, bệnh nhân điều trị với cefepim cho kết quả kém hơn ngay cả khi MIC của vi khuẩn ≤ 8 mcg/mL.

6. Dùng MIC để chỉnh liều kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng liên quan CRE như thế nào

Giá trị MIC từ kết quả định danh và kháng sinh đồ đối với CRE có thể hỗ trợ điều chỉnh chế độ kháng sinh, giúp tăng khả năng điều trị thành công. Các ngưỡng MIC dưới đây được đề nghị cho *Klebsiella pneumoniae* tiết KPC:¹²

- Nhóm carbapenem IV chậm ở liều cao:

- MIC $\leq$ 16 mcg/mL: vi khuẩn nhạy VỚI kháng sinh,
- MIC >16 mcg/mL: cần đổi sang kháng sinh khác.
- Colistin/Polymyxin B:
 - MIC $\leq$ 2 mcg/mL: vi khuẩn nhạy với kháng sinh,
 - MIC > 2 mcg/mL: cần đổi sang kháng sinh khác.
- Tigecycline liều cao:
 - MIC $\leq$ 1 mcg/mL: vi khuẩn nhạy với kháng sinh,
 - MIC > 1 mcg/mL: cần đổi sang kháng sinh khác.
- Nhóm aminoglycoside:
 - MIC ≤ 2 mcg/mL (gentamicin/tobramycin) hoặc MIC ≤ 4 mcg/mL (amikacin): vi khuẩn nhạy với kháng sinh,
 - MIC > 2 mcg/mL (gentamicin/tobramycin) hoặc MIC > 4 mcg/mL (amikacin): cân nhắc đổi sang kháng sinh khác.

Đối với vi khuẩn CRE kháng tất cả kháng sinh.^{12,31-34}

- Phác đồ gồm carbapenem kép (hai kháng sinh nhóm carbapenem) phối hợp với một kháng sinh khác có thể có hiệu quả: ertapenem đóng vai trò như “vật thể thân” trong phối hợp VỚI meropenem hoặc doripenem, do carbapenemase ưu tiên bất hoạt ertapenem trong khi kháng sinh còn lại vẫn giữ được hoạt tính.

- Phác đồ phối hợp mới đang được áp dụng thành công trên số ít bệnh nhân: phối hợp aztreonam + ceftazidime/avibactam đã điều trị thành công trên hai bệnh nhân du khuẩn huyết có liên quan CRE. Một giả thuyết cho rằng carbapenemase ưu tiên tấn công trên aztreonam; nhờ đó, ceftazidime/avibactam tránh được sự bất hoạt.

7. phối hợp kháng sinh có là một lựa chọn để điều trị nhiễm trùng liên quan CRE không

Nên tránh dùng phác đồ đơn trị cho những trường hợp nhiễm CRE vì nguy cơ gia tăng đề kháng kháng sinh.^{12,24}

Lựa chọn phối hợp kháng sinh theo kinh nghiệm đối với *Klebsiella pneumoniae* tiết KPC căn cứ vào vị trí nhiễm trùng:¹²

- Máu:
 - Carbapenem + Colistin hoặc Polymyxin B
 - +/- Aminoglycoside hoặc Tigecycline hoặc Rifampin
- Phổi:
 - Meropenem + Colistin hoặc Polymyxin B
 - +/- Tigecycline hoặc Aminoglycoside hoặc Rifampin
- Đường tiêu hóa:
 - Carbapenem + Colistin hoặc Polymyxin B hoặc Tigecycline
 - +/- Rifampin
- Đường tiểu:

- Carbapenem + Fosfomycin PO hoặc Aminoglycoside
 - +/- Colistin hoặc Polymyxin B hoặc Aminoglycoside

Ceftazidime/avibactam cũng được sử dụng phối hợp với các kháng sinh khác như một cách thức “để dành” carbapenem (xem ví dụ ở mục trên).^{12,34}

8. Dùng chế độ liều như thế nào để trị nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm đề kháng

Đối với bất kỳ phối hợp kháng sinh và vị trí nhiễm trùng nào, đều cần kháng sinh liều cao để khắc phục đề kháng và cải thiện tỷ lệ thành công trong điều trị nhiễm trùng liên quan CRE và ESBL.¹²

Nhóm carbapenem:¹²

- Meropenem 2 g mỗi 8 giờ, IV trong hơn 3-4 giờ.
- Doripenem 1-2 g mỗi 8 giờ, IV trong hơn 4 giờ.
- Meropenem và doripenem được ưu tiên sử dụng do nguy cơ gây co giật của imipenem/cilastatin liều cao.
- Ertapenem được dùng trong phác đồ carbapenem kép, liều 1 g IV mỗi 24 giờ.

Nhóm Polymyxin:^{12,35-40}

- Colistimethate (CMS) là một tiền chất của colistin. Có nhiều bằng chứng ủng hộ dùng CMS trong điều trị nhiễm trùng CRE hơn là polymyxin B. Liều tính theo mg, dựa trên liều colistin dạng base (CBA).

- Colistin đạt nồng độ cao trong nước tiểu nên được ưu tiên dùng trong những trường hợp nhiễm trùng tiểu, o 30 mg CBA = 80 mg CMS
- Nguy cơ độc thận là 50-60% với liều tiêu chuẩn và có thể cao hơn nữa ở phác đồ dùng liều cao. o Liều nạp: 5 mg CBA/kg (tối đa 300 mg). Liều nạp = nồng độ đích trung bình ở trạng thái ổn định của colistin (mg/mL) X 2 X cân nặng (kg) [dùng cân nặng lý tưởng nếu nhỏ hơn cân nặng thật], 270 mg CBA IV X 1. o Liều duy trì: dùng sau liều nạp 12-24 giờ.
- Bệnh nhân không thẩm phân:
 - 75-337,5 mg CBA IV mỗi ngày, chia 2-3 lần (mỗi 8-12 giờ), tùy theo CrCl.
 - Liều duy trì = nồng độ đích trung bình ở trạng thái ổn định của colistin (mg/mL) X (1,5 X CrCl + 30).
 - 135 mg CBA IV mỗi 12 giờ.
- Thẩm phân máu ngắt quãng: 97,5 mg CBA IV vào những ngày có thẩm phân và 75 mg CBA IV vào những ngày không thẩm phân,
- CRRT:
 - 192 mg CBA IV mỗi 8-12 giờ (dựa trên 4 bệnh nhân)
 - 135 mg CBA IV mỗi 8 giờ
 - 2,5 mg/kg CBA mỗi 12 giờ (dựa trên từng bệnh nhân)
- Polymyxin B:^{12,28,40}
 - Cấu trúc tương tự colistin, chỉ khác một amino acid.

- Có thể đạt được nồng độ cao trong huyết thanh nhanh hơn so với colistin vì không cần chuyển từ dạng tiền chất sang dạng có hoạt tính.
- Không cần thiết chỉnh liều theo chức năng thận dù được khuyến cáo bởi nhà sản xuất, 10.000 IU = 1 mg o Liều nạp:
 - 2-2.5 mg/kg, dùng cân nặng thật o
- Liều duy trì:
 - Dùng sau liều nạp 12 giờ
 - 1,5-2,5 mg/kg/ngày chia 2 lần (mỗi 12 giờ) đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc ít hơn 1,5 mg/kg/ngày chia 2 lần (mỗi 12 giờ) đối với bệnh nhân suy thận
 - MIC < 1 mcg/mL: 2,5 mg/kg/ngày chia 2 lần (mỗi 12 giờ)
 - MIC = 1 -2 mcg/mL: 3 mg/kg/ngày chia 2 lần (mỗi 12 giờ)
 - MIC s 4 mcg/mL: cân nhắc đổi sang kháng sinh khác

Tigecycline:¹²

- Liều nạp: 200 mg, sau đó dùng 100 mg IV mỗi 12-24 giờ.
- Khả năng cao sẽ có hiệu quả khi phối hợp với các kháng sinh khác khi MIC i 1 mcg/mL và điều trị nhiễm trùng ổ bụng hoặc mô mềm.
- Không hiệu quả đối với nhiễm trùng đường tiểu do nồng độ đạt được trong nước tiểu thấp.
- Gây tác động phụ trên tiêu hóa, đặc biệt là buồn nôn và nôn, có thể nghiêm trọng

hơn khi dùng liều cao và có thể bị giới hạn liều.

Nhóm aminoglycoside:^{1,12,41,42}

- Gentamicin hoặc tobramycin 7-10 mg/kg IV hoặc amikacin 15 mg/kg IV X 1 lần/ngày.
- Phác đồ nên được điều chỉnh theo nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của thuốc trong huyết thanh.
- Liều cao làm tăng nguy cơ độc tính trên thận và tai. Do đó, liệu pháp này nên được sử dụng trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể.
- Gentamicin có thể hiệu quả hơn đối với các loài *Klebsiella* và amikacin hiệu quả hơn các thuốc khác trong điều trị CRE.

Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. (Accessed March 6, 2017).
2. CDC. Antibiotic/antimicrobial resistance. September 8, 2016. http://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html. (Accessed March 6, 2017).
3. CDC. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 update, <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>. (Accessed March 6, 2017).
4. CDC. Vital signs. March 2013. <http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/index.html>. (Accessed March 6, 2017).
5. Thaden JT, Fowler VG, Sexton DJ, Anderson DJ. Increasing incidence of extended-spectrum- beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community hospitals throughout the Southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:49.
6. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gramnegative organisms extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc* 2011;86:250-9.
7. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380.

8. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
9. Thomson KS. Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. *Emerg Infect Dis* 2001;7:333-6.
10. Schvavber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents and Chemother* 2008;52:1028-33.
11. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:817-30.
12. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050.
13. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53:60-7.
14. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1684-92.
15. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin* 2011;27:163-205.
16. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:128-32.
17. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6305-10.
18. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. Beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015;15:475-85.
19. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, et al. Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:833-8.
20. Metan G, Akova M. Reducing the impact of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on vulnerable patient groups: what can be done? *Current Opin Infect Dis* 2016;29:555-60.
21. Salvatore DJ, Resman-Targoff BH. Treatment options for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Acad Hosp Med* 2015;7:1-4.
22. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:62-5.
23. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
24. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multi-drug resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:583-94.
25. Retamar P, Lopez-Cerero L, Muniain MA, et al. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3402-4.
26. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442-7.
27. Lee NY, Lee CC, Huang WH, et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013;56:488-95.
28. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3936-42.
29. Product information for Polymyxin B for Injection, USP. Sagent Pharmaceuticals. Schaumburg IL 60195. January 2013.
30. Ng TM, Khong WX, Harris PN, et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE* 2016; 11:e0153696.
31. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2388-90.
32. Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2900-1.
33. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:333-53.
34. Case Western Reserve University School of Medicine. Novel antibiotic combination therapy overcomes deadly drug-resistant bacteria. March 9, 2017. http://casemed.case.edu/newscenter/news-release/newsrelease.cfm?news_id=525. (Accessed March 9, 2017).
35. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:213-23.
36. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis* 2014;58:139-41.
37. Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;56:398-404.
38. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879-84.

39. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. Clin Infect Dis 2012;54:1720-6.
40. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3284-94.
41. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. J Antimicrob Chemother 2011;66:48-53.
42. Castanheira M, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility patterns of KPC-producing or CTX-M-producing Enterobacteriaceae. Microb Drug Resist 2010;16:61-5.
43. CDC. Tracking CRE. Last update January 10, 2017. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/trackingcre.html>. (Accessed March 20, 2017).
44. Gutierrez-Gutierrez B, Perez-Galera S, Salamanca E, et al. A multinational, preregistered cohort study of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4159-69.
45. Patel GW, Patel N, Lat A, et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented gram negative infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:236-40.
46. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4814-15.
47. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Continuous renal replacement therapy allows higher colistin dosing without increasing toxicity. J Transl Int Med 2013;1:6-8.

Giảm thiểu biến cố tim mạch liên quan đến các thuốc chống tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường

Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

TÓM TẮT: Bệnh tim mạch tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Hoa Kỳ. Đái tháo đường (typ 1 và typ 2) làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch, tử vong do tim mạch và tử vong do ung thư. Có nhiều biện pháp giúp cải thiện kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường đã được áp dụng, bao gồm kiểm soát tăng huyết áp, điều trị rối loạn lipid máu, sử dụng thuốc

chống kết tập tiểu cầu và kiểm soát đường huyết. Việc xác định nồng độ đường huyết mục tiêu hợp lý nhất dựa trên bằng chứng vẫn còn gây tranh cãi. Hiện nay đã có thêm nhiều bằng chứng và các phê duyệt gần đây của FDA Hoa Kỳ cho một số thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm các thuốc ức chế SGLT-2 và thuốc chủ vận GLP-1, với mục đích cải thiện kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Bệnh tim mạch tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả nam và nữ giới ở Hoa Kỳ. Một nghiên cứu về nguyên nhân tử vong trên bệnh nhân đái tháo đường đã đánh giá 123.205 ca tử vong trong số 823.900 người và phát hiện tử vong do mọi nguyên nhân tăng 1,8 lần (95% CI: 1,71-1,90); tử vong liên quan đến mạch máu tăng 2,32 lần (95% CI: 2,11-2,56); tử vong do ung thư tăng 1,25 lần (95% CI: 1,19-1,31); và tử vong do nguyên nhân khác tăng 1,73 lần (95% CI: 1,62-1,85). Các vấn đề tim mạch là một trong những biến chứng của đái tháo đường typ 1 và typ 2 không được điều trị hoặc được kiểm soát kém.

Năm 2014, Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) và Hội Tim Hoa Kỳ (AHA) đã công bố một báo cáo chung về kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (T1DM). Theo đó, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ lớn đối với bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, và là yếu tố nguy cơ trung bình với đái tháo đường typ 2 (T2DM); tăng lipid máu và kháng insulin cũng là các yếu tố

đáng kể góp phần gây ra các bệnh tim mạch với T2DM, và là tác nhân trung bình với T1DM. Albumin niệu vi thể và kiểm soát đường huyết kém là các yếu tố liên quan chặt chẽ nhất với bệnh tim mạch ở cả T1DM và T2DM. Các thuốc đóng vai trò quan trọng trong điều chỉnh các yếu tố nguy cơ cũng được đề cập trong báo cáo của ADA/AHA. Bài viết này sẽ tập trung trao đổi về việc kiểm soát đường huyết và sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường để giảm thiểu các kết quả bất lợi trên tim mạch.

Một nghiên cứu tiến cứu về đái tháo đường tại Anh (UKPDS 33) cho thấy kiểm soát đường huyết tích cực (thường với insulin hoặc một sulfonylure) dẫn đến giảm đáng kể (12%; $p < 0,03$) tất cả các tiêu chí liên quan đến đái tháo đường ở bệnh nhân T2DM. Phần lớn tác dụng là góp phần làm giảm các biến chứng mạch máu. Đáng chú ý, các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến đái tháo đường giảm 24% ($p < 0,005$) được ghi nhận khi huyết áp được kiểm soát tích cực. Lợi ích đáng kể tiếp tục tồn tại trong 10 năm sau khi kết thúc thử nghiệm - giảm 9% các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến đái tháo đường - trong nhóm điều trị tích cực, trên những đối tượng ban đầu được phân ngẫu nhiên sử dụng liệu pháp hạ glucose máu.

MỤC TIÊU ĐƯỜNG HUYẾT VÀ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT

Việc xác định mục tiêu đường huyết chính xác để giảm thiểu các biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường còn gặp khó khăn,

đồng thời giá trị HbA1c mục tiêu đề xuất còn gây tranh cãi. Trong một số thử nghiệm về đái tháo đường (UKPDS, DCCT), các biện pháp can thiệp tích cực hơn và mức HbA1c thấp hơn đã cho thấy sự cải thiện các kết cục trên bệnh nhân. Tuy nhiên, với mục tiêu HbA1c thấp hơn nhiều (dưới 6%), kết cục tim mạch và tử vong lại trầm trọng hơn so với mục tiêu ở mức độ vừa phải (7,0-7,9%). Trong thử nghiệm ACCORD, sự gia tăng tỷ lệ tử vong có thể liên quan đến gia tăng tỷ lệ hạ đường huyết nặng trong nhóm điều trị tích cực, vẫn chưa xác định được liệu các mục tiêu HbA1c thấp hơn có đem lại lợi ích hay không trong trường hợp không xuất hiện hạ đường huyết quá mức. Mục tiêu HbA1c được chấp nhận phổ biến nhất với hầu hết các bệnh nhân T1DM và T2DM là $< 7,0\%$ trong trường hợp có thể giảm thiểu hạ đường huyết.

INSULIN VỚI T1DM

T1DM không được điều trị sẽ dẫn đến tử vong. Chỉ có insulin ngoại sinh mới có thể duy trì cuộc sống ở những bệnh nhân này, trong khi các liệu pháp khác cũng có thể đem lại lợi ích nhưng chỉ có tính bổ trợ. Một số vấn đề chính từ công bố của ADA/AHA liên quan đến kiểm soát đường huyết và tác dụng của insulin ở bệnh nhân T1DM bao gồm:

- Kiểm soát đường huyết tối ưu sớm ở bệnh nhân T1DM đem lại những lợi ích lâu dài đối với bệnh tim mạch.

- Tình trạng béo phì và kháng insulin liên quan ở bệnh nhân T1DM đang gia tăng.
- Dữ liệu về những thay đổi của béo phì hoặc kháng insulin trên bệnh nhân T1DM còn hạn chế.
- Một số bằng chứng cho thấy tăng cân trong trường hợp có cải thiện kiểm soát đường huyết liên quan đến giảm nguy cơ tim mạch.

Có thể nói, việc sử dụng insulin ở bệnh nhân T1DM hợp lý nhất (cũng như tất cả các thuốc điều trị T1DM hoặc T2DM) khi đạt được kiểm soát đường huyết phù hợp trong khi vẫn giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết. Với mục đích này, liệu pháp bơm insulin (insulin-pump) gần đây tỏ ra vượt trội hơn so với insulin tiêm dưới da (sc insulin) do có tỷ lệ hạ đường huyết nặng và nhiễm toan ceton thấp hơn. Điều này rất đáng chú ý do bơm insulin có thể giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở trẻ em, thanh thiếu niên và người trưởng thành trẻ tuổi mắc T1DM. Trong khi đó, với T2DM, bằng chứng lớn nhất về điều trị đặc hiệu làm thay đổi kết cục tim mạch dựa trên những thử nghiệm

lâm sàng gần đây liên quan đến các thuốc tương đối mới.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU CHO T2DM

Khác với T1DM, T2DM không hoàn toàn bắt buộc bệnh nhân sử dụng insulin và T2DM có nhiều lựa chọn điều trị khác nhau. Một số thuốc điều trị T2DM mới nhất, bao gồm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT-2) và thuốc tương tự peptid-1 giống glucagon (GLP-1), đã chứng minh khả năng làm giảm các biến chứng tim mạch trong T2DM; trong đó, một số thuốc đã có chỉ định trong bảo vệ tim mạch được FDA Hoa Kỳ phê duyệt. Do sự gia tăng liên tục dữ liệu trên tim mạch từ các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến các thuốc điều trị T2DM, có thể sẽ có thêm các thuốc được công nhận khả năng làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch trong tương lai. Các thuốc được rà soát về biến chứng tim mạch dưới đây bao gồm metformin, thuốc ức chế SGLT-2, thuốc chủ vận GLP-1, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) và các thiazolidinedion (TZD) (bảng 1).

Bảng 1: Một số thuốc và nhóm thuốc chống tăng đường huyết			
Tên thuốc	Nhóm	Cơ chế tác dụng	Thử nghiệm lâm sàng/Lợi ích trên tim mạch và lợi ích khác
Insulin	Hormon peptid	Chất điều phối chính của quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào, bao gồm gan, mỡ và mô cơ. Có nhiều tác dụng đồng hóa bổ sung.	Đây là hormon bổ sung cần thiết cho bệnh nhân T1DM.
Metformin	Biguanid	Chủ yếu làm giảm quá trình hình thành glucose ở gan, kết hợp với các tác dụng khác ở mức độ khiêm tốn nhưng có thể đem lại lợi ích.	UKPDS 34: Có liên quan đến giảm đột quỵ, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến đái tháo đường. Một số nghiên cứu cho thấy có cải thiện kết cục tim mạch, đặc biệt khi so sánh với các sulfonylure.
Glipizid và một số thuốc khác	Sulfonylure	Tăng tiết insulin nội sinh từ tế bào beta tuyến tụy.	UKPDS 33: Giảm 12% mọi chỉ tiêu liên quan đến đái tháo đường (so với liệu pháp không sử dụng thuốc); chủ yếu góp phần giảm thiểu biến cố mạch máu nhỏ.
Empagliflozin, canagliflozin và một số thuốc khác	Thuốc ức chế SGLT-2	Giảm ngưỡng bài tiết qua thận của glucose và bài tiết đồng thời natri và nước.	EMPA-RED OUTCOME: Giảm 14% các trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong. CANVAS: Giảm tử vong do tim mạch, nhưng có thể tăng nguy cơ cắt cụt chi.
Liraglutid, exenatid, semaglutid và một số thuốc khác	Thuốc tương tự GLP-1	Bài tiết insulin phụ thuộc glucose từ các tế bào beta tuyến tụy, giảm bài tiết glucagon, chậm tháo rỗng dạ dày, gây chán ăn.	LEADER: Làm giảm đáng kể tử vong do tim mạch. SUSTAIN-6: Làm giảm nhồi máu cơ tim không gây tử vong lần đầu và đột quỵ không gây tử vong lần đầu.
Sitagliptin, saxagliptin, alogliptin và một số thuốc khác	Thuốc ức chế DPP-4	Tăng nồng độ GLP-1 nội sinh; có tác dụng tương tự như các thuốc tương tự GLP-1 nhưng với mức độ yếu hơn.	Theo dữ liệu hiện có, lợi ích trên tim mạch hạn chế, nhưng không tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim; có thể liên quan đến gia tăng nhập viện do suy tim.
Pioglitazon và một số thuốc khác	Thiazolidinedion	Hoạt hóa thụ thể tăng sinh peroxisom, tăng nhạy cảm với insulin.	Chống chỉ định với suy tim; chưa ghi nhận lợi ích đặc hiệu trên tim mạch và có lo ngại liên quan đến rosiglitazon.
Ghi chú: DPP-4: dipeptidyl peptidase 4; GLP-1: peptid-1 giống glucagon; SGLT-2: kênh đồng vận chuyển natri - glucose 2.			

METFORMIN

Trong các hướng dẫn điều trị, metformin được coi là thuốc đầu tay (trong trường hợp không cần điều trị bằng insulin ngay lập tức) phối hợp với điều chỉnh lối sống ở hầu hết các bệnh nhân T2DM không có rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận ước tính >45 mL/phút) và không có các chống chỉ định khác. Thuốc thường được dung nạp tốt, chi phí điều trị tương đối thấp, ít có nguy cơ hạ đường huyết và có tác dụng làm giảm nồng độ HbA1c tương tự các thuốc khác ngoài insulin. Một số lo ngại đáng lưu ý liên quan đến việc sử dụng metformin bao gồm nhiễm toan lactic và rối loạn tiêu hóa do không dung nạp.

Trong nghiên cứu UKPDS 34, những ưu điểm và nhược điểm của metformin trong kiểm soát đường huyết tích cực trên các bệnh nhân thừa cân mới được chẩn đoán mắc T2DM đã được đánh giá. So với điều trị thông thường, liệu pháp metformin ở những bệnh nhân này đạt được kết quả ấn tượng, làm giảm 32% ($p=0,002$) về bất kỳ chỉ tiêu nào liên quan đến đái tháo đường. Metformin có thể làm giảm đột quỵ ($p=0,032$), giảm tử vong do mọi nguyên nhân ($p=0,021$) và giảm 42% tử vong do đái tháo đường ($p=0,017$). So với các thuốc khác, bao gồm các sulfonylure và insulin, metformin gây tăng cân ít hơn và ít có nguy cơ hạ đường huyết hơn. Có một lo ngại trên những bệnh nhân đã dùng sulfonylure với liều tối đa được phân ngẫu nhiên sử dụng

metformin sớm (bệnh nhân chưa có triệu chứng tăng đường huyết); tỷ lệ tử vong do đái tháo đường trong nhóm này tăng 96% ($p=0,039$). Tiếp tục phân tích không phát hiện nguy cơ đáng kể tử vong do đái tháo đường liên quan đến phối hợp thuốc. Tóm lại, metformin làm giảm đột quỵ, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến đái tháo đường so với điều trị thông thường.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng khác liên quan đến metformin và các sulfonylure cũng đã được đánh giá. Đây là nghiên cứu tiền cứu, mù đôi, tiến hành trên 304 bệnh nhân mắc T2DM và bệnh động mạch vành. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên sử dụng metformin hoặc glipizid trong 3 năm. Các nhóm bệnh nhân này đạt kết quả kiểm soát đường huyết tương tự nhau (HbA1c trung bình tương ứng 7,0% và 7,1%). Nhóm bệnh nhân sử dụng metformin xuất hiện ít hơn đáng kể các biến cố tim mạch (bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc thủ thuật tái thông động mạch). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm. Tỷ số nguy cơ (hazard ratio) với các biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi trung bình 5 năm là 0,54 (95% CI: 0,30-0,90, $p<0,03$).

THUỐC ỨC CHẾ SGLT-2

Thuốc ức chế SGLT-2 được chỉ định cho bệnh nhân T2DM không đạt được nồng độ HbA1c mục tiêu thông qua điều chỉnh lối

sống. Hầu hết các hướng dẫn điều trị khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 như là liệu pháp bổ sung cho metformin, mặc dù sử dụng đơn độc loại thuốc này có thể đem lại hiệu quả. Việc sử dụng nhóm thuốc này liên tục gia tăng kể từ khi được đưa ra thị trường do có nhiều tác dụng tích cực, bao gồm nguy cơ hạ đường huyết thấp; mức độ giảm HbA1c đáng chú ý; bài tiết thẩm thấu glucose tại thận và mất calo tương ứng; và giảm huyết áp vừa phải. Tuy nhiên, các thuốc này có nguy cơ gây nhiễm toan ceton (nồng độ đường huyết bình thường), tổn thương thận cấp, nhiễm trùng tiết niệu - sinh dục và có chi phí điều trị cao. Các báo cáo gần đây cho thấy có hiện tượng tăng cắt cụt chi dưới, đặc biệt với canagliflozin. Do đó, cần sử dụng thuốc thận trọng hoặc tránh sử dụng trên các bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên.

Thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME cho thấy empagliflozin làm giảm nguy cơ tương đối của tử vong do tim mạch 38% so với giả dược ($p < 0,001$) với thời gian theo dõi trung bình 3,1 năm. Nói cách khác, thuốc này làm giảm chung 14% chỉ tiêu bất lợi chính trên tim mạch bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong. Kết quả này nên được giải thích một cách thận trọng và có thể không phù hợp cho tất cả các bệnh nhân T2DM, vì trên 99% các bệnh nhân tham gia nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME có bệnh tim mạch.

Gần đây, thử nghiệm CANVAS cho thấy canagliflozin làm giảm các biến cố tim mạch, nhưng có thể tăng nguy cơ cắt cụt chi. Nhánh dự phòng tiên phát của nghiên cứu CANVAS cho thấy mức giảm vừa phải (và không có ý nghĩa thống kê) các biến cố tim mạch; những bệnh nhân này có nguy cơ mắc bệnh tim mạch nhưng thấp hơn so với các bệnh nhân trong thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME. Nhánh dự phòng thứ phát của CANVAS cho thấy mức giảm mạnh hơn nguy cơ tương đối ở bệnh nhân đã gặp biến cố tim mạch trước đó. Cuối cùng, CANVAS cho thấy canagliflozin làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong so với giả dược (26,9 so với 31,5 trên 1.000 bệnh nhân-năm; tỷ số nguy cơ [HR]: 0,86; 95% CI: 0,75-0,97; $p < 0,001$ với so sánh không kém hơn; $p = 0,02$ với so sánh vượt trội hơn). Nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME không được thiết kế để đánh giá nguy cơ cắt cụt chi, do đó không thể so sánh trực tiếp nguy cơ cắt cụt chi của empagliflozin với canagliflozin từ kết quả của 2 nghiên cứu này.

THUỐC TƯƠNG TỰ GLP-1

Các thuốc GLP-1, bao gồm liraglutid, exenatid, semaglutid và các thuốc khác, làm tăng tiết insulin phụ thuộc glucose từ các tế bào beta tuyến tụy. Việc sử dụng các thuốc này có liên quan đến giảm cân nặng từ 1 kg đến khoảng 3,5 kg trong các thử nghiệm khác nhau. Mặc dù kết quả của các thử

nghiệm có sự khác biệt đáng kể nhưng đều thể hiện xu hướng cho thấy, các thuốc chủ vận GLP-1 làm giảm đáng kể HbA1c. Đặc biệt, thử nghiệm DURATION-1 cho thấy HbA1c giảm 1,8% khi sử dụng exenatid 1 lần/tuần và giảm 1,4% với chế độ liều exenatid 2 lần/ngày. Việc sử dụng các thuốc này bị hạn chế do chi phí điều trị cao và tỷ lệ cao xuất hiện tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa, bao gồm buồn nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, viêm tụy cấp, viêm tụy cận lâm sàng và ung thư tuyến tụy cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng exenatid.

Thử nghiệm LEADER cho thấy liraglutid làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong trong 3,8 năm; thử nghiệm này đáp ứng tất cả các chỉ tiêu chính được đặt ra. Lợi ích trên tim mạch thể hiện rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch so với nhóm không có bệnh lý này. Tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa và hạ đường huyết cao hơn đáng kể ở nhóm điều trị so với nhóm dùng giả dược. Thử nghiệm LEADER chỉ bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, do đó lợi ích trên tim mạch đã được ghi nhận có thể giảm đáng kể trong quần thể bệnh nhân T2DM nói chung.

Thử nghiệm SUSTAIN-6 cho thấy semaglutid làm giảm đáng kể kết quả chính của nhồi máu cơ tim không gây tử vong lần đầu và đột quỵ không gây tử vong lần đầu. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do tim mạch tương

đương nhau giữa nhóm điều trị và nhóm dùng giả dược. SUSTAIN-6 có hạn chế đáng kể là không được thiết kế để xác định tính vượt trội và có thời gian tương đối ngắn (trung bình 2,1 năm).

THUỐC ỨC CHẾ DPP-4

Các thuốc ức chế DPP-4, bao gồm saxagliptin và alogliptin, có tác dụng làm giảm glucose hiệu quả, ít có nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân. Lợi ích trên tim mạch của các thuốc này có thể được kỳ vọng, do có cơ chế tác dụng tương tự một phần với thuốc tương tự GLP-1. Cả 2 nhóm thuốc này đều thể hiện tác dụng thông qua thụ thể incretin. Mục đích chính của các thử nghiệm của FDA Hoa Kỳ gần đây là phát hiện sự gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch; trong đó SAVOR-TIMI 53 và EXAMINE cho thấy không giảm và cũng không tăng tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Tuy nhiên, trong nghiên cứu SAVOR-TIMI 53, saxagliptin làm tăng tỷ lệ nhập viện do suy tim so với nhóm dùng giả dược, với tỷ lệ cao nhất được ghi nhận trong nhóm bệnh nhân có tiền sử suy thận mạn và suy tim. Có thể có cơ chế chưa rõ ràng dẫn đến ổn định xơ vữa động mạch; lợi ích này đã được ghi nhận trong các thử nghiệm được thực hiện trước đó. Nhóm thuốc chống tăng đường huyết này có thể không phù hợp cho bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. FDA Hoa Kỳ hiện khuyến

cáo ngừng sử dụng saxagliptin trong trường hợp bệnh nhân có suy tim tiến triển.

CÁC THIAZOLIDINEDION

Các TZD (pioglitazon, rosiglitazon) làm tăng tính nhạy cảm với insulin ở mô ngoại biên, một phần thông qua hoạt hóa các thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom. TZD bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, rối loạn chức năng gan và có các tác dụng không mong muốn kéo dài đáng lưu ý. Từ những phát hiện ban đầu trong thử nghiệm RECORD, FDA Hoa Kỳ đã đưa ra những hạn chế về kê đơn và phân phối rosiglitazon, do lo ngại về nguy cơ tim mạch. Vài năm sau, FDA Hoa Kỳ đã loại bỏ yêu cầu thực hiện Chiến lược Đánh giá và Giảm thiểu Nguy cơ (REMS) đối với thuốc này. Mặc dù thường ghi nhận sự cải thiện về lipoprotein máu khi dùng TZD và không có bằng chứng về lợi ích trên tim mạch cụ thể trên các bệnh nhân sử dụng TZD, nhưng các thuốc này có thể đem lại lợi ích cho bệnh nhân thông qua giúp đỡ bệnh nhân đạt được kiểm soát đường huyết. Việc phân tích một nghiên cứu cũ hơn gợi ý rằng pioglitazon có lợi ích cho tim mạch đáng kể so với rosiglitazon. Tuy nhiên, khả năng ứng dụng, sức thuyết phục và chất lượng của so sánh này còn chưa đầy đủ so với dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có chất lượng cao hơn liên quan đến một số thuốc ức chế SGLT-2 đặc hiệu và thuốc chủ vận GLP-1.

VAI TRÒ CỦA DƯỢC SĨ

Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong việc giáo dục bệnh nhân, tư vấn cho cán bộ y tế và đưa ra khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc. Dược sĩ có thể:

- Nhận biết dấu hiệu hạ đường huyết trên bệnh nhân, giúp bệnh nhân kiểm soát hạ đường huyết và khuyến khích bệnh nhân trao đổi về các biện pháp phòng tránh với bác sĩ, bao gồm sử dụng thuốc có ít nguy cơ hạ đường huyết hơn.
- Giúp bệnh nhân đạt được kiểm soát đường huyết thông qua hỗ trợ lựa chọn thuốc hợp lý nhất và quyết định mức HbA1c mục tiêu phù hợp với từng người bệnh để giảm thiểu vấn đề tim mạch trong bệnh đái tháo đường.
- Xác định và giảm thiểu nguyên nhân dẫn đến không tuân thủ điều trị với các thuốc điều trị đái tháo đường.
- Đưa ra khuyến cáo về các thuốc điều trị đái tháo đường có bằng chứng đầy đủ nhất, có các chỉ định đã được phê duyệt để cải thiện các vấn đề tim mạch trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch, hoặc với bệnh nhân muốn giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

KẾT LUẬN

Bằng chứng về lợi ích liên quan đến mạch máu của các thuốc điều trị đái tháo đường đã được tích lũy trong nhiều năm. Quy định mới của FDA Hoa Kỳ được đưa ra nhằm đảm bảo các thuốc điều trị đái tháo đường mới không liên quan đến gia tăng nguy cơ tim mạch đã dẫn đến những phát hiện đáng

chú ý. Không chỉ một số thuốc mới chứng minh được mức độ an toàn tương đối trên tim mạch, một vài thuốc khác cũng đã cho thấy sự cải thiện đáng kể về kết cục tim mạch. Việc áp dụng các thông tin này một cách hợp lý trên các đối tượng bệnh nhân phù hợp với các quần thể trong các nghiên cứu đóng vai trò quan trọng. Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu đem lại thêm hy vọng trong cải thiện biến chứng trên các bệnh nhân đái tháo đường và khuyến khích bệnh nhân sử dụng thuốc đúng theo khuyến cáo.

Phản ứng có hại của thuốc cản quang chứa iod



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Trong giai đoạn từ năm 2012 đến nay, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một số báo cáo điển hình liên quan đến phản ứng dị ứng với thuốc cản quang chứa iod, bao gồm các báo cáo phản ứng từ mức độ nhẹ (ban đỏ, mề đay, mẫn ngứa, sốt, rét run) cho đến mức độ nghiêm trọng đe dọa tính mạng như sốc phản vệ, ngừng tim, ngừng thở. Số lượng báo cáo nghiêm trọng qua các năm có xu hướng liên tục tăng cho thấy cần có biện pháp tích cực hơn nữa để giám sát và quản lý các yếu tố nguy cơ trong quá trình sử dụng thuốc cản quang nhằm phòng ngừa những hậu quả đáng tiếc có thể xảy ra.

Các phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang có chứa iod

Có nhiều cách phân loại phản ứng có hại của thuốc cản quang, bao gồm phân loại dựa trên cơ chế sinh lý bệnh (phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn và phản ứng dạng độc tính hóa học), dựa trên hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (phản ứng liên quan đến thận và phản ứng không liên quan đến thận) và dựa trên thời gian khởi phát (phản ứng cấp tính và phản ứng xuất hiện muộn) [1]. Áp suất thẩm thấu là một trong những tác nhân chính liên quan đến phản ứng quá mẫn cấp tính (immediate hypersensitivity reactions - IHR) [2]:

- Phản ứng IHR mức độ từ nhẹ đến trung bình xảy ra trong khoảng từ 5% đến 13% lượt tiêm thuốc cản quang ion hóa có áp suất thẩm thấu cao và từ 0,2% đến 3% lượt tiêm thuốc cản quang không ion hóa có áp suất thẩm thấu thấp [2].

- Phản ứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng cấp tính xuất hiện với tỷ lệ từ 0,04% đến 0,22% lượt tiêm thuốc cản quang ion hóa có áp suất thẩm thấu cao và từ 0,004% đến 0,04% lượt tiêm thuốc cản quang không ion hóa có áp suất thẩm thấu thấp [2].

Chi tiết những phản ứng thường gặp và các yếu tố nguy cơ được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1: Phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang có chứa iod [1]

Phản ứng có hại không liên quan đến thận			
Mức độ nặng	Phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn	Phản ứng dạng độc tính hóa học	Nguy cơ
Phản ứng cấp tính (xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng thuốc)			
Nhẹ	Phản ứng trên da. Nổi mẩn nhẹ. Ngứa nhẹ. Ban đỏ.	Buồn nôn/nôn nhẹ. Nóng bừng/ớn lạnh. Bồn chồn/lo lắng. Phản ứng thần kinh phế vị có thể tự hồi phục.	- Trẻ em, người cao tuổi. - Bệnh nhân có tiền sử: + Dị ứng với thuốc cản quang. + Hen phế quản. + Viêm da atopy. + Bệnh tự miễn. + Bệnh lý thận/tim mạch. + Bệnh huyết học/chuyển hóa.
Trung bình	Nổi mẩn nhiều. Co thắt phế quản nhẹ. Phù mắt/phù thanh quản.	Phản ứng thần kinh phế vị. Thoát mạch: Loét da, sưng phồng, hoại tử mô mềm và hội chứng chèn ép khoang.	- Sử dụng thuốc cản quang dạng ion hóa có áp suất thẩm thấu cao. - Thuốc sử dụng đồng thời: Thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế bơm proton, interleukin-2, metformin.
Nặng	Sốc tụt huyết áp. Ngừng hô hấp. Ngừng tim.	Loạn nhịp tim. Co giật.	- Thuốc sử dụng đồng thời: Thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế bơm proton, interleukin-2, metformin. - Tốc độ tiêm/truyền thuốc.
Phản ứng xuất hiện muộn (xảy ra từ sau 1 giờ cho đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc)			
Phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn trên da (ban đỏ, mề đay, dát sần), trên hệ tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị), trên thần kinh trung ương (chóng mặt, đau đầu), rối loạn toàn thân (rét run, sốt) được ghi nhận với tần suất từ 0,5% đến 14% [3].			
Nhiễm độc tuyến giáp		Bệnh nhân có tiền sử: Bệnh Graves. Bướu giáp đa nhân và bệnh lý tuyến giáp tự miễn, đặc biệt là người cao tuổi/ hoặc sống trong vùng dịch tễ thiếu iod.	

Phản ứng có hại liên quan đến thận

****Tổn thương thận cấp** sau khi dùng thuốc cản quang:

+ *Định nghĩa theo Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục châu Âu (ESUR) [1]:*

Nồng độ creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3$ mg/dl (hoặc $\geq 26,5$ micromol/l), hoặc tăng $\geq 1,5$ lần so với giá trị ban đầu trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang.

+ *Định nghĩa theo Hội đồng thuốc và thuốc cản quang của Trường môn Chẩn đoán hình ảnh Hoa Kỳ [3]:*

Trong vòng 48 giờ sau khi sử dụng thuốc cản quang xuất hiện một trong những biến cố sau:

1. Nồng độ creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3$ mg/dL ($>26,4$ micromol/L) hoặc tăng 1,5 lần so với giá trị ban đầu.

2. Lượng nước tiểu giảm $\leq 0,5$ mL/kg/giờ trong ít nhất 6 giờ.

****Tần suất xuất hiện:** Từ 3,3% [4] đến 13,1% [5] tùy thuộc cách định nghĩa tổn thương thận trong từng nghiên cứu.

- Thận phơi nhiễm với thuốc lần đầu:

+ Bệnh nhân có MLCT <45 ml/phút/1,73 m² trước khi dùng thuốc cản quang qua đường động mạch.

+ Tiềm động mạch liễu cao.

- Thận phơi nhiễm với thuốc lần thứ hai:

Bệnh nhân có MLCT <30 ml/phút/1,73 m² trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc động mạch.

- Bệnh nhân nằm ở khoa ICU.

- Nghi ngờ có tổn thương thận, mất nước, bệnh lý tim mạch.

- Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao.

- Tiêm thuốc cản quang nhiều lần trong 48-72 giờ.

Lưu ý [1]:

- Ở thời điểm mới xuất hiện, phản ứng có thể chỉ ở mức độ nhẹ, tuy nhiên sau đó có thể tiến triển nặng thêm.

- Sự lo lắng của bệnh nhân có thể gây ra một số triệu chứng sau khi sử dụng thuốc cản quang (hiệu ứng Lalli). Khi thuốc cản quang lần đầu được sử dụng trong khoa phòng, các phản ứng có hại thường được báo cáo nhiều hơn so với thực tế (hiệu ứng Weber).

MLCT: Mức lọc cầu thận

Trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ năm 2006 đến hết năm 2017 có tổng số 1037 báo cáo liên

quan đến thuốc cản quang chứa iod, thông tin được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Số báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu quốc gia từ năm 2006 đến năm 2017				
Năm	Số lượng báo cáo ADR liên quan tới thuốc cản quang có chứa iod	Tổng số báo cáo ADR	Số lượng ADR liên quan tới thuốc cản quang chứa iod	Tỷ lệ số báo cáo thuốc cản quang chứa iod / tổng số báo cáo (%)
2006 - 2011	135	10777	282	1,25
2012 - 2017	902	49990	1333	1,80
Tổng	1037	60767	1615	1,70

Số lượng báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang giai đoạn 2012-2017 gấp 6,68 lần số lượng báo cáo giai đoạn 2006-2011. Tỷ lệ báo cáo về thuốc cản quang trong cơ sở dữ liệu qua hai giai đoạn này tăng từ 1,25% lên 1,80%.

Trong giai đoạn 2006-2011, biệt dược Telebrix (acid ioxitalamic) được báo cáo nhiều nhất (chiếm 54,81%), sau đó là Xenetic (iobitridol) chiếm 24,44% và

Ultravist (iopromid) chiếm 17,04%. Sang đến giai đoạn 2012-2017, Xenetic (iobitridol) và Ultravist (iopromid) có số lượng báo cáo lớn nhất (lần lượt chiếm 39,14% và 23,50%), sau đó là Omnipaque (iohexol) chiếm 15,30%. Cơ sở dữ liệu cũng đã ghi nhận báo cáo với các thuốc cản quang khác như Pamiray (iopamidol), Iopamiro (iopamidol), Visipaque (iodixanol) và Hexabrix (acid ioxaglic) (bảng 3).

Bảng 3: Số lượng báo cáo ADR liên quan đến các loại thuốc cản quang khác nhau					
T	Tên thuốc	Số báo cáo (2006-2011)	Tỷ lệ % (n= 135)	Số báo cáo (2012-2017)	Tỷ lệ % (n= 902)
1	Telebrix (acid ioxitalamic)	74	54,81	69	7,65
2	Xenetix (iobitridol)	33	24,44	353	39,14
3	Ultravist (iopromid)	23	17,04	212	23,50
4	Pamiray (iopamidol)	4	2,96	0	0,00
5	Iopamiro (iopamidol)	1	0,74	45	4,99
	Iopamidol (iopamidol)	0	0	5	0,55
	Lopamiro (iopamidol)	0	0	4	0,44
6	Omnipaque (iohexol)	0	0	138	15,30
7	Visipaque (iodixanol)	0	0	2	0,22
8	Hexabrix (acid ioxaglic)	0	0	73	8,09
9	Không rõ thông tin về thuốc	0	0	1	0,11
	Tổng	135	100,00	902	100,00

Trong giai đoạn 2006-2017, rối loạn toàn thân được báo cáo nhiều nhất với tỷ trọng ngày càng tăng lên (từ 35,11% lên 43,89%), trong đó tần suất của phản ứng phản vệ/sốc phản vệ đã tăng từ 9,57% lên 24,83%. Rối loạn da và mô dưới da là ADR phổ biến thứ hai sau rối loạn toàn thân, chiếm từ 25,18%

(2006-2011) đến 27,46% (2012-2017) tổng số báo cáo liên quan đến thuốc cảm quang. Rối loạn tiêu hóa và rối loạn hô hấp lần lượt chiếm các vị trí tiếp theo. Cơ sở dữ liệu cũng ghi nhận một số phản ứng ít gặp khác như hạ calci huyết, tăng men gan, ù tai, ... (bảng 4).

Bảng 4: Các hệ cơ quan bị ảnh hưởng bởi ADR liên quan đến thuốc cảm quang					
STT	Hệ cơ quan bị ảnh hưởng	Tần số (2006- 2011)	Tỷ lệ % (n=282)	Tần số (2012- 2017)	Tỷ lệ % (n=1066)
1	Rối loạn toàn thân (phản vệ/sốc phản vệ, sốt, rét run, kích thích,...)	99	35,11	585	43,89
	<i>Phản vệ/sốc phản vệ</i>	27	9,57	331	24,83
2	Rối loạn da và mô dưới da (ban da, mề đay, mẩn ngứa, dát sần, ...)	71	25,18	366	27,46
3	Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau thượng vị, ...)	35	12,41	161	12,08
4	Rối loạn hô hấp (khó thở, nóng họng, co thắt phế quản, ho, ...)	16	5,67	92	6,90
5	Rối loạn thần kinh trung ương và ngoại biên (đau đầu, chóng mặt, liệt chi dưới, ...)	19	6,74	58	4,35
6	Rối loạn mạch (viêm tắc tĩnh mạch, thoát mạch ngoại vi, vỡ ven, sưng phồng nơi tiêm, ...)	3	1,06	32	2,40
7	Rối loạn tim mạch (tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mạch nhanh, ...)	31	10,99	25	1,88
8	Rối loạn thị giác (đỏ mắt, chảy nước mắt)	0	0,00	4	0,30
9	Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng (hạ calci huyết)	3	1,06	0	0,00
10	Rối loạn thính giác và tiền đình (ù tai)	1	0,35	1	0,08
11	Rối loạn gan mật (tăng enzym gan)	1	0,35	1	0,08
12	Rối loạn tiết niệu (vô niệu)	0	0,00	1	0,08
13	Thiếu thông tin về ADR	3	1,06	7	0,58
	Tổng	282	100,00	1210	100,00

Trong khi tổn thương thận là phản ứng có hại đã được ghi nhận trong y văn thì hệ thống báo cáo tự nguyện chỉ thu được 01 trường hợp vô niệu. Để tìm hiểu rõ hơn về tần suất xuất hiện của phản ứng này, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã phối hợp với 2 cơ sở điều trị thực hiện hoạt động giám sát tích cực tổn thương thận liên quan đến thuốc cản quang trên bệnh nhân. Kết quả cho thấy tổn thương thận xảy ra trong khoảng từ 6,1% [6] đến 7,1% [7] số bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang, trong đó tỷ lệ bệnh thận do thuốc cản quang có ý nghĩa lâm sàng là 1,1% [7].

Khi tra cứu cơ sở dữ liệu phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đặt tại Trung tâm giám sát thuốc quốc tế UMC - WHO tính đến 10/6/2018, khả năng gây ra ADR sốc phản vệ của thuốc cản quang Xenetix (iobitridol), Ultravist (iopromid) và Telebrix (ioxitalamat), Omnipaque (iohexol), Hexabrix (acid ioxaglic) và Iopamiro (iopamidol) so với các thuốc khác là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($IC_{025} > 0$) (bảng 5).

Bảng 5: Dữ liệu về thuốc cản quang từ cơ sở dữ liệu WHO-UMC (ngày truy cập: 10/6/2018)						
TT	Tên biệt dược	Tổng số báo cáo	Số lượng báo cáo phản vệ	IC_{025} của phản vệ	Số lượng báo cáo sốc phản vệ	IC_{025} của sốc phản vệ
1	Telebrix (acid ioxitalamic)	956	64	3,19	86	3,06
2	Xenetix (iobitridol)	11023	128	0,84	195	1,61
3	Ultravist (iopromid)	37783	425	1,69	815	2,02
4	Omnipaque (iohexol)	26033	543	1,38	798	2,08
5	Hexabrix (acid ioxaglic)	2947	146	3,86	176	3,53
6	Iopamiro (iopamidol)	3853	474	1,65	941	2,80

Các yếu tố nguy cơ

Có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng tần suất xuất hiện ADR liên quan đến thuốc cản quang đã được ghi nhận trong y văn, bao gồm các yếu tố về đặc điểm thuốc cản quang, các yếu tố về cơ địa người bệnh, các yếu tố về bệnh lý mắc kèm và thuốc dùng

kèm, các yếu tố về thực hành lâm sàng của cán bộ y tế. Chi tiết yếu tố nguy cơ của từng loại phản ứng xin xem bảng 1.

Xử trí và dự phòng ADR do thuốc cản quang chứa iod gây ra

Để phòng ngừa các phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang, cần thận trọng

khi sử dụng thuốc trên các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ, đặc biệt đối với bệnh nhân nghi ngờ có bệnh lý thận. Bên cạnh đó, cần khai thác kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân và luôn chuẩn bị trang thiết bị để sẵn sàng xử trí các phản ứng cấp tính.

Hiện nay có nhiều protocol dự phòng phản ứng có hại của thuốc cản quang sử dụng các

thuốc chống dị ứng như corticoid, kháng histamin nhưng hiệu quả của chúng vẫn còn đang tranh cãi. Để giảm thiểu tác hại trên bệnh nhân thì việc xử trí kịp thời sốc phản vệ đóng vai trò rất quan trọng. Năm 2018, Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục châu Âu (ESUR) đã có cập nhật về hướng dẫn xử trí cho các trường hợp phản vệ với thuốc cản quang chứa iod (bảng 6) [1].

Bảng 6: Hướng dẫn xử trí sốc phản vệ của ESUR năm 2018

1. Gọi nhóm hồi sức.
2. Làm thông thoáng đường thở nếu cần thiết.
3. Nâng cao chân bệnh nhân nếu bị tụt huyết áp.
4. Thở oxy (6-10 L/phút).
5. Tiêm bắp adrenalin (epinephrin) [1:1000], 0,5 ml (0,5 mg) với người lớn, nhắc lại nếu cần.
Đối với trẻ nhỏ từ 6-12 tuổi: 0,3 ml (0,3 mg), tiêm bắp.
Đối với trẻ nhỏ dưới 6 tuổi: 0,15 ml (0,15 mg), tiêm bắp.
6. Truyền dịch tĩnh mạch (ví dụ: dung dịch muối sinh lý, dung dịch Ringer Lactat).
7. Thuốc kháng histamin H1 (ví dụ: tiêm tĩnh mạch diphenhydramine (Dimedrol) 25-50 mg).

Tại Việt Nam, Bộ Y tế cũng đã cập nhật phác đồ xử trí cấp cứu sốc phản vệ (Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017) với các biện pháp cơ bản là ngừng dùng thuốc, cho bệnh nhân nằm tại chỗ, tiêm bắp adrenalin dung dịch 1/1000 và các thuốc chống dị ứng đặc hiệu khác; thở oxy, bù nước, chất điện giải (nếu cần).

Kết luận

Trong vòng 6 năm trở lại đây, các báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, đặc biệt là các báo cáo nghiêm trọng có xu hướng tăng lên. Tín hiệu nguy cơ và mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc cản quang và phản ứng sốc phản vệ trên bệnh nhân đã được ghi nhận từ cơ sở dữ liệu của Việt Nam cũng như từ cơ sở dữ liệu của Tổ chức

Y tế Thế giới. Do vậy, việc xây dựng và triển khai quy trình quản lý và sử dụng thuốc cản quang tại các cơ sở khám, chữa bệnh cũng như cập nhật hướng dẫn xử trí sốc phản vệ đóng vai trò quan trọng giúp giảm thiểu các tai biến liên quan đến thuốc cản quang trong thực hành.

Trong khi hiệu quả của việc dự phòng các ADR do thuốc cản quang vẫn chưa được chứng minh rõ ràng, cán bộ y tế cần chú ý khai thác tiền sử, thận trọng với các đối tượng có nguy cơ cao, đồng thời chuẩn bị sẵn sàng bộ cấp cứu sốc phản vệ cũng như kỹ năng xử trí sốc phản vệ trước khi sử dụng các thuốc này.

Phân loại thông tin dị ứng thuốc dựa trên bộ câu hỏi và phỏng vấn



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Tiền sử dị ứng thuốc không chính xác, không đầy đủ hoặc không rõ ràng có thể gây bất lợi cho an toàn của bệnh nhân, ảnh hưởng đến việc chăm sóc bệnh nhân và cản trở quy trình điều trị của bác sĩ. Do đó, tài liệu chuẩn về thông tin dị ứng thuốc trên bệnh nhân là cần thiết đối với tất cả cơ sở chăm sóc sức khỏe. Tuy nhiên, hiện chưa có phương pháp nào được coi là tiêu chuẩn vàng để thu thập thông tin về dị ứng và có thể là một thách thức để có được thông tin về tiền sử dị ứng của bệnh nhân.

Một nghiên cứu đã được triển khai tại một số cơ sở y tế để xác định xem việc sử dụng bộ câu hỏi và phỏng vấn dị ứng thuốc được chuẩn hóa có mang đến nhiều thông tin lâm sàng hữu ích hơn so với phương pháp tiếp cận hiện dùng để thu thập thông tin dị ứng không. Bộ câu hỏi và phỏng vấn này được triển khai từ tháng 11/2014 đến tháng 02/2015. Các bệnh nhân được nhập viện trong vòng 48 giờ trước khi được can thiệp y khoa/phẫu thuật có ít nhất một bệnh dị ứng được xác định hàng ngày bởi một phần mềm hỗ trợ đưa ra quyết định lâm sàng. Nhóm

nghiên cứu sử dụng thuật toán tạo số ngẫu nhiên để lựa chọn bệnh nhân giúp làm giảm sai số. Sau đó, người phỏng vấn sẽ sàng lọc để loại trừ bệnh nhân dựa trên việc xem xét bệnh án. Tiếp theo, người phỏng vấn sẽ đến phòng của bệnh nhân, thông báo cho bệnh nhân về thời gian, địa điểm phỏng vấn.

Bộ câu hỏi bao gồm 7 câu hỏi (bảng 1) giúp khai thác bệnh nhân về tiền sử phản ứng thuốc, thuốc đã dùng, đường dùng, mô tả chi tiết phản ứng, điều trị và thời điểm xảy ra phản ứng. Nếu bệnh nhân không nhớ đầy đủ thông tin để trả lời các câu hỏi này, bệnh nhân có thể được gợi ý bởi các gợi ý định trước (ví dụ thời điểm xảy ra phản ứng: Trong vòng 5 năm trở lại đây, 5 đến 10 năm trước, hoặc hơn 10 năm trước).

Thời gian trung bình để hoàn thành một lượt hỏi và phỏng vấn theo bộ câu hỏi này là khoảng 10 phút. Tiền sử dị ứng thuốc của bệnh nhân sẽ được cập nhật nếu cần, dựa trên các thông tin thu thập từ buổi phỏng vấn. Điều quan trọng là phải trao đổi với bác sĩ điều trị cho bệnh nhân trước khi quyết định xóa dữ liệu về một bệnh dị ứng của bệnh nhân.

Bảng 1: Bộ câu hỏi đánh giá dị ứng thuốc trên bệnh nhân				
1. Bạn đã từng dùng thuốc nào mà đã từng gây ra phản ứng chưa?				
☐ Có		☐ Không		
☐ Cần gợi ý:		☐ Có ☐ Không		
2. Mô tả phản ứng bạn gặp phải				
☐ Dị ứng thật sự:				
☐ Phản vệ		☐ Khó thở		
☐ Khác:				
☐ Mề đay		☐ Phù mạch		
☐ Ngứa		☐ Ban da/phản ứng trên da nghiêm trọng khác		
☐ Không dung nạp/Tác dụng bất lợi:				
☐ Chóng mặt		☐ Đau cơ/đau nhức		☐ Tức bụng/đau bụng
☐ Ngủ gà		☐ Buồn nôn		☐ Nôn
☐ Đau đầu		☐ Sưng (khác)		☐ Tiêu chảy
☐ Yếu		☐ Khác		
☐ Không rõ ràng				
☐ Cần gợi ý:		☐ Có ☐ Không		
3. Đường dùng của thuốc mà bạn dùng?				
☐ Hít		☐ Tiêm	☐ Uống	☐ Dùng trên da
☐ Khác				
☐ Cần gợi ý:		☐ Có	☐ Không	☐ Không rõ ràng
4. Sau bao lâu bắt đầu dùng thuốc thì phản ứng xuất hiện?				
☐ __ giờ	☐ __ ngày	☐ __ tuần	☐ __ tháng	☐ __ năm
☐ Cần gợi ý:		☐ Có	☐ Không	☐ Không rõ ràng
5. Phản ứng đã xuất hiện cách đây bao lâu?				
☐ <5 năm trước		☐ 5-10 năm trước		☐ >10 năm trước
☐ Cần gợi ý:		☐ Có	☐ Không	☐ Không rõ ràng
6. Bạn có cần thăm khám bác sĩ khi có xuất hiện phản ứng?				
☐ Có		☐ Không		
6a. Nơi bạn đã đến khám để xử trí phản ứng?				
☐ Phòng cấp cứu		☐ Phòng khám		
☐ Đang ở bệnh viện		☐ Nhập viện để xử trí		
6b. Bác sĩ có chỉ định ngừng thuốc nghi ngờ gây phản ứng không?				
☐ Có		☐ Không		☐ Không rõ ràng
7. Bạn đã từng dùng lại chính thuốc này hoặc các chế phẩm tương tự chưa?				
☐ Có		☐ Không		☐ Không rõ ràng
7a. Nếu có, bạn có gặp phải vấn đề tương tự không?				
☐ Có		☐ Không		

Trong nghiên cứu này, tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc có thay đổi liên quan đến lâm sàng sau khi hoàn thành bộ câu hỏi và phỏng vấn. Thay đổi liên quan đến lâm sàng này được định nghĩa là một bệnh lý dị ứng và/hoặc có phản ứng liên quan được thêm vào hoặc bớt đi sau khi phỏng vấn từ dữ liệu tiền sử dị ứng của bệnh nhân.

Một số tiêu chí phụ cũng được xem xét. Phản ứng của bệnh nhân được báo cáo đối với mỗi thuốc được phân loại bởi nghiên cứu viên theo các loại: “Dị ứng thật sự”, “tác dụng bất lợi” hoặc “không rõ ràng” (bảng 2).

Bảng 2: Phân loại dị ứng trong nghiên cứu	
Dị ứng thật sự	Bệnh nhân báo cáo các triệu chứng phù hợp với dị ứng thuốc thông qua cơ chế miễn dịch, bao gồm nhưng không giới hạn trong các triệu chứng sau: Phản vệ, mề đay, ngứa, khó thở, sưng, phát ban/các phản ứng trên da nghiêm trọng khác, hoặc bất kỳ phản ứng nghiêm trọng nào khác mà thuốc hoặc nhóm thuốc được quyết định không được sử dụng lại theo nhận định của nghiên cứu viên.
Tác dụng bất lợi	Bệnh nhân báo cáo các triệu chứng không tương ứng với các triệu chứng của dị ứng thuốc thông qua cơ chế miễn dịch, bao gồm nhưng không giới hạn trong các triệu chứng sau: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chóng mặt, đau đầu, ngủ gà, yếu, đau ngực, kích động, hoặc bất kỳ phản ứng khác mà thuốc hoặc nhóm thuốc vẫn có thể được sử dụng lại nếu cần theo nhận định của nghiên cứu viên.
Không rõ ràng	Bệnh nhân không thể cung cấp đầy đủ thông tin về phản ứng hoặc các triệu chứng để có thể phân loại, do đó không thể loại trừ trường hợp dị ứng thật sự.

Bộ câu hỏi và phỏng vấn này có thể hữu ích cho cán bộ y tế xác định các bệnh nhân được phát hiện có nguy cơ có tiền sử dị ứng thuốc không chính xác cao hơn và cho phép thu thập thông tin đầy đủ hơn.

QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH THUỐC KHÔNG ĐẠT TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Căn cứ Công văn số 17253/QLD-MP ngày 07/09/2018; 17572/QLD-CL ngày 13/09/2018; 399/QĐ-QLD ngày 26/06/2018; 395/QĐ-QLD ngày 21/06/2018 và Công văn số 459/QĐ-QLD ngày 18/07/2018 của Cục Quản lý Dược về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất.

1. Cục Quản lý Dược thông báo đình chỉ lưu hành trên toàn quốc:

STT	Tên thuốc	Tên đơn vị SX	Số ĐK, số lô, hạn dùng	Lý do đình chỉ lưu hành
1	Nước muối sinh lý SAT BB	Công ty Cổ phần Quốc tế Đại Lợi	Số lô: ĐL 109 1940/17/CBM P-HN	Không đáp ứng yêu cầu về giới hạn vi sinh vật trong sản phẩm.
2	Thuốc Koreamin tiêm	Do Công ty cổ phần dược phẩm Vĩnh Phúc sản xuất.	SĐK: VN-14104-11 Số lô: 160378 NSX: 19/9/2016 HD: 18/9/2019	Không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định lượng Ginkgo Flovon Glycosid toàn phần và không tiến hành lấy mẫu bổ sung thuốc nêu trên để kiểm tra chất lượng.
1	Vesanoid (Tretinoin 10mg)	Catalent Germany Eberbach GmbH. Cơ sở đóng gói: F.Hoffmann-La Roche Ltd.	SĐK: VN-19646-16	Cơ sở đăng ký thuốc tự nguyện rút số đăng ký lưu hành thuốc do không có nhu cầu kinh doanh.
2	Cathy-K (Anastrozole 1mg)	Eirgen Pharma Limited	SĐK: VN-20681-17	Cơ sở đăng ký thuốc tự nguyện rút số đăng ký lưu hành thuốc do không có nhu cầu kinh doanh.

3	PEGASYS (Peginterferon alfa 2a 135 mcg/0.5ml)	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	QLSP-958-16	Cơ sở đăng ký thuốc tự nguyện rút số đăng ký lưu hành thuốc do không có nhu cầu kinh doanh.
4	ACIGMENTIN 312,5	CTCPDP Minh Hải	SĐK: VD-21217-14	Thu hồi giấy ĐKLH Lý do: Trong thời hạn 60 tháng có 02 lô thuốc bị thu hồi bắt buộc do vi phạm chất lượng mức độ 2. Đình chỉ lưu hành trên toàn quốc và thu hồi toàn bộ các lô thuốc.

2. Cục Quản lý yêu cầu:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương thông báo cho các cơ sở kinh doanh, sử dụng mỹ phẩm trên địa bàn tiến hành thu hồi lô sản phẩm vi phạm nêu trên; kiểm tra, giám sát các đơn vị thực hiện Thông báo này; xử lý các đơn vị vi phạm theo quy định hiện hành.

BỔ SUNG QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Căn cứ Công văn số 16438/QLD-ĐK ngày 23/08/2018, 16441/QLD-ĐK ngày 23/08/2018 của Cục Quản lý Dược về việc thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng, bổ sung quy cách đóng gói. Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

STT	Tên thuốc	SĐK	Quy cách đóng gói đã duyệt	Quy cách đóng gói bổ sung
1	Agichymo	VD-24701-16	Hộp 2 vỉ x 10 viên	Hộp 4 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên.
2	Agibromhexine	VD-19310-13	Hộp 1 chai 30ml, 60ml; Hộp 30 gói x 5ml	Hộp 10 gói, 20 gói, 30 gói x 10ml.

NHẮC LẠI: THỐNG NHẤT THÔNG TIN CHỈ ĐỊNH

Thực hiện sự chỉ đạo của Giám đốc Bệnh viện.

Căn cứ Thông báo ngày 05/01/2018 và Thông báo ngày 15/01/2018 của Khoa Dược-BV ĐKTT về việc thống nhất thông tin chỉ định đối với thuốc có chứa Alpha chymotrypsin và Citicolin đường tiêm. Khoa Dược gửi đến các khoa, phòng nội dung thông tin:

STT	Hoạt chất	Tên thương mại	Chỉ định	Ghi chú
1	Alpha chymotrypsin (uống)	Statripsine 4.2mg	Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.	Công văn 22098/QLD-ĐK ngày 26.12.2017
		Alfachim 4.2mg		Công văn 13/SYT-NVD ngày 04.01.2018
2	Citicolin (tiêm)	Difosfocin 1000mg/ 4ml	Giai đoạn cấp của chấn thương sọ não kèm rối loạn tri giác ở người lớn	Công văn 18583/QLD-ĐK ngày 13.11.2017
		Somazina 500mg/4ml		Công văn số 13/BHXXH- GĐBHYT ngày 09.01.2018

THÔNG TƯ

Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 52/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 quy định về đơn thuốc và kê đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú

Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06 tháng 04 năm 2016;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh;

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 52/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 quy định về đơn thuốc và kê đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú.

Điều 1. Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 52/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 quy định về đơn thuốc và kê đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú

1. Sửa đổi khoản 3 Điều 6 như sau:

“3. Đối với trẻ dưới 72 tháng tuổi ghi số tháng tuổi, cân nặng, tên bố hoặc mẹ của trẻ hoặc người đưa trẻ đến khám bệnh, chữa bệnh.”

2. Sửa đổi đoạn “ban hành kèm theo Thông tư này, kèm theo bản tóm tắt hồ sơ bệnh án theo quy định tại Điểm c Khoản 4 Điều 59 Luật khám bệnh, chữa bệnh của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh cuối cùng điều trị để làm căn cứ cho bác sỹ tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh có giường bệnh điều trị nội trú kê đơn thuốc; mỗi lần kê đơn, số lượng thuốc sử dụng không vượt quá 10 (mười) ngày.” tại khoản 2 Điều 8 như sau:

“ ban hành kèm theo Thông tư này (xác nhận có giá trị cho một lần kê đơn thuốc), kèm theo tóm tắt bệnh án. Tóm tắt bệnh án thực hiện theo mẫu bản tóm tắt hồ sơ bệnh án quy định tại Phụ lục 6 Thông tư số 14/2016/TT-BYT ngày 12 tháng 5 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Bảo hiểm xã hội thuộc lĩnh vực y tế.

Trường hợp cơ sở khám bệnh, chữa bệnh cuối cùng điều trị kê đơn thuốc cho người bệnh thì không cần có tóm tắt bệnh án.

Việc kê đơn thuốc gây nghiện phải do bác sỹ tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh có giường bệnh điều trị nội trú thực hiện. Số lượng thuốc mỗi lần kê đơn tối đa là 10 (mười) ngày sử dụng.”

3. Bổ sung điểm c vào khoản 2 Điều 14 như sau:

“c) Thông báo cho các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ quan đơn vị có liên quan trên địa bàn về danh sách các cơ sở cấp, bán thuốc gây nghiện.”

4. Bổ sung điểm đ vào khoản 3 Điều 14 như sau:

“đ) Đối với những quận, huyện, thị xã, thành phố thuộc tỉnh không có cơ sở bán thuốc gây nghiện thì khoa dược của bệnh viện phải cung ứng thuốc gây nghiện cho người bệnh ngoại trú trên địa bàn theo giá mua vào của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh theo quy định của pháp luật về quản lý giá thuốc để bảo đảm cung cấp đủ thuốc cho người bệnh.”

5. Thay thế Mẫu đơn thuốc quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư số 52/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về đơn thuốc và kê đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú bằng Mẫu đơn thuốc được ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 2. Hiệu lực thi hành

Thông tư này có hiệu lực kể từ ngày 15 tháng 10 năm 2018.

Điều 3. Trách nhiệm thi hành

Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Thủ trưởng các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế, Sở Y tế tỉnh/thành phố trực thuộc Trung ương, các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, các cơ quan, tổ chức, cá nhân khác có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Thông tư này.

Trong quá trình thực hiện nếu có khó khăn, vướng mắc, các đơn vị, địa phương phản ánh bằng văn bản về Bộ Y tế để xem xét, giải quyết./.

Nơi nhận:

- Ủy ban các VDXH của QH (để giám sát);
- Văn phòng Chính phủ (Vụ KGVX, Công báo, Công TTĐT Chính phủ);
- Các Bộ, cơ quan ngang Bộ, cơ quan thuộc Chính phủ;
- HĐND, UBND các tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
- Bộ Tư pháp (Cục Kiểm tra văn bản QPPL);
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thủ trưởng BYT;
- Sở Y tế các tỉnh, TP trực thuộc TƯ;
- Y tế các Bộ, Ngành;
- Bảo hiểm xã hội Việt Nam;
- VP Bộ, TTrà Bộ, các Vụ, Cục, Tổng cục thuộc BYT;
- Các đơn vị trực thuộc BYT;
- Công TTĐT BYT;
- Lưu: VT, PC, KCB (02).

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**



Nguyễn Việt Tiến

MẪU ĐƠN THUỐC

(Ban hành kèm theo Thông tư số 18 /2018/TT-BYT ngày 22 tháng 8 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

ĐƠN THUỐC

Tên đơn vị.....
Điện thoại.....

Họ tên Tuổi..... Cân nặng..... nam/nữ.....
Mã số thẻ bảo hiểm y tế (nếu có).....
Địa chỉ liên hệ.....
Chẩn đoán.....
Thuốc điều trị:

Lời dặn:

Ngày tháng..... năm 20.....
Bác sỹ/Y sỹ khám bệnh
(Ký, ghi rõ họ tên)

- Khám lại xin mang theo đơn này.
- Tên bố hoặc mẹ của trẻ hoặc người đưa trẻ đến khám bệnh, chữa
bệnh.....

HƯỚNG DẪN GHI ĐƠN THUỐC

1. Giấy trắng, chữ Time New Roman cỡ 14, màu đen.
2. Đơn được sử dụng kê đơn thuốc (trừ thuốc gây nghiện, thuốc hướng thần).
3. Điện thoại: ghi điện thoại của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh hoặc của khoa hoặc của bác sỹ/y sỹ kê đơn thuốc.
4. Tuổi: ghi tuổi của người bệnh, với trẻ < 72 tháng tuổi ghi số tháng tuổi
5. Cân nặng (phải ghi đối với trẻ dưới 72 tháng tuổi): có thể cân trẻ hoặc hỏi bố hoặc mẹ của trẻ hoặc người đưa trẻ đến khám bệnh, chữa bệnh.
6. Tên bố hoặc mẹ của trẻ hoặc người đưa trẻ đến khám, chữa bệnh (chỉ ghi đối với trẻ dưới 72 tháng tuổi): hỏi người đưa trẻ đến khám.
7. Địa chỉ liên hệ: ghi địa chỉ của người bệnh để cơ sở khám bệnh, chữa bệnh có thể liên hệ, trao đổi thông tin khi cần thiết.
8. Lời dặn:
 - Chế độ dinh dưỡng và chế độ sinh hoạt làm việc
 - Hẹn tái khám (nếu cần).

Chữ ký