

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC



FDA: Ngày 13/7/2020, FDA cập nhật và đưa ra thông báo liên quan đến nhiễm tạp chất NDMA trong các thuốc chứa metformin

FDA cảnh báo người bệnh và các cán bộ y tế về việc một số công ty tự nguyện thu hồi chế phẩm metformin giải phóng kéo dài. Các sản phẩm này có thể chứa NDMA với hàm lượng vượt ngưỡng cho phép.

Các công ty tự nguyện thu hồi gồm:

- Granules Pharmaceuticals - Thu hồi 12 lô thuốc
- Lupin Pharmaceuticals - Thu hồi tất cả các lô
- Avkare (đóng gói lại sản phẩm của Amneal) - Thu hồi tất cả các lô
- PD-Rx Pharmaceuticals (đóng gói lại sản phẩm của Amneal) - Thu hồi tất cả các lô
- PD-Rx Pharmaceuticals (đóng gói lại sản phẩm của Marksans) - Thu hồi tất cả các lô

- The Harvard Drug Group (đóng gói lại sản phẩm của Apotex) - Thu hồi 1 lô (T-02134)

- Preferred Pharmaceuticals (đóng gói lại sản phẩm của Marksans) - Thu hồi 4 lô (J0119M, K1419L, K2719J, A0220H)

Bệnh nhân đang dùng các chế phẩm này có thể tiếp tục sử dụng đến khi bác sĩ/ dược sĩ kê đơn thuốc thay thế. FDA khuyến cáo cán bộ y tế tiếp tục kê đơn các chế phẩm metformin khác; kết quả kiểm nghiệm của FDA không xác định tạp chất NDMA trong các thuốc metformin giải phóng ngay (dạng metformin được kê đơn phổ biến nhất).

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs>

Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Ngày 26/8/2020, FDA thông báo loại bỏ Cảnh báo đặc biệt nguy cơ cắt cụt chi và bàn chân liên quan đến các thuốc điều trị tiểu đường chứa canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)

Dựa trên kết quả rà soát dữ liệu mới từ 3 thử nghiệm lâm sàng, FDA quyết định loại bỏ Cảnh báo đặc biệt về nguy cơ cắt cụt liên quan đến thuốc điều trị tiểu đường canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR).

Năm 2017, FDA đã yêu cầu bổ sung Cảnh báo đặc biệt dựa vào đánh giá cho thấy nguy cơ cắt cụt chi/bàn chân là biến cố nghiêm trọng ảnh hưởng đến lợi ích

khi sử dụng canagliflozin, thuốc được phê duyệt phối hợp sử dụng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục để giảm đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2.

Các đánh giá sau đó của FDA dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng mới đã chứng minh lợi ích bổ sung của thuốc đối với tim và thận, dẫn tới các chỉ định bổ sung được phê duyệt. Cụ thể, năm 2018 canagliflozin được chấp thuận sử

dụng nhằm giảm nguy cơ mắc biến cố lớn liên quan đến tim như cơn đau thắt ngực, đột quỵ, và tử vong ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có tiền sử bệnh tim. Sau đó, vào năm 2019, thuốc tiếp tục được phê duyệt sử dụng để giảm nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối, suy giảm chức năng thận, tử vong liên quan đến tim, và phải nhập viện do suy tim ở một số bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và có bệnh thận do tiểu đường.

Nói chung, các tác động mới được xác định của canagliflozin đối với bệnh lý tim mạch và bệnh lý thận chỉ ra thêm lợi ích đáng kể của thuốc này. Thông tin an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng gần đây

cũng gợi ý rằng nguy cơ cắt cụt chi hoặc bàn chân liên quan đến thuốc thấp hơn so với ghi nhận trước đó, đặc biệt khi bệnh nhân được giám sát phù hợp. Dựa trên đánh giá các dữ liệu mới, FDA kết luận loại bỏ Cảnh báo đặc biệt. Nguy cơ cắt cụt chi/bàn chân vẫn được mô tả trong Mục Cảnh báo và thận trọng của Tờ thông tin sản phẩm. Nhân viên y tế và người bệnh cần tiếp tục nhận thức được tầm quan trọng của chăm sóc bàn chân nhằm dự phòng nguy cơ cắt cụt chi/bàn chân và theo dõi biểu hiện đau mới, đau, loét, và nhiễm trùng ở chi/bàn chân.

Nguồn: <https://www.fda.gov/drug...-canagliflozin>

Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



FDA: Ngày 19/8/2020, Bayshore Pharmaceuticals, LLC thông báo tự nguyện thu hồi viên nén Metformin Hydrochloride USP 500 mg và 750 mg giải phóng kéo dài do phát hiện chứa NDMA

Bayshore Pharmaceuticals, LLC, Short Hills, NJ tự nguyện thu hồi một lô 1000 chai viên nén Metformin hydrochloride USP, 500 mg giải phóng kéo dài và một lô 100 chai hàm lượng 750 mg trong thời hạn sử dụng do phát hiện tạp chất N-nitrosodimethylamine (NDMA) vượt ngưỡng cho phép. Sản phẩm được sản xuất bởi Beximco Pharmaceuticals Limited, Dhaka, Bangladesh vào 06/2019, phân phối tại Mỹ bởi Bayshore.

Bayshore được FDA thông báo kết quả kiểm nghiệm lô 18657 viên nén Metformin hydrochloride, USP 750 mg giải phóng kéo dài cho thấy hàm lượng NDMA vượt ngưỡng cho phép và được khuyến cáo thu hồi lô này.

Bayshore đồng ý thu hồi lô được kiểm nghiệm. Công ty tiến hành kiểm

nghiệm thêm mẫu từ 8 lô viên nén giải phóng kéo dài Metformin hydrochloride cùng tên API với lô bị thu hồi. Trong 8 lô, một lô (số lô 18657) viên nén giải phóng kéo dài Metformin hydrochloride, USP 750 mg và một lô (số lô 18641) viên nén giải phóng kéo dài Metformin hydrochlorid, USP 500 mg cho kết quả nồng độ NDMA vượt ngưỡng cho phép. Bayshore quyết định thu hồi 2 lô (số lô 18641 và số lô 18657). Đến nay, Bayshore và Beximco chưa nhận được bất kỳ báo cáo phản ứng có hại nào liên quan đến sử dụng chế phẩm này.

NDMA là chất có nguy cơ gây ung thư ở người dựa trên kết quả từ phòng thí nghiệm. Chất này được tìm thấy trong nước và thức ăn, bao gồm thịt, sản phẩm từ sữa và rau.

Viên nén giải phóng kéo dài Metformin hydrochloride USP, 500 mg và 750 mg được chỉ định phối hợp với chế độ ăn và luyện tập để cải thiện kiểm soát đường huyết ở người trưởng thành mắc đái tháo đường tuyp 2. Bệnh nhân đang sử dụng thuốc từ các lô bị thu hồi được khuyến cáo tiếp tục dùng thuốc và liên hệ với dược sĩ, bác sĩ khi cần lời

khuyến về biện pháp điều trị thay thế. Theo FDA, bệnh nhân có bệnh lý nặng có thể nguy hiểm nếu dùng metformin đột ngột ở khi không trao đổi trước với bác sĩ điều trị.

Nguồn: <https://www.fda.gov/safety/...>

Điểm tin: CTV. Đỗ Khánh Linh,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Ginkgo biloba L. và nguy cơ loạn nhịp tim

Điểm tin đáng chú ý từ bản tin WHO Pharmaceuticals Newsletter số 3/2020

Phân tích 162 báo cáo từ cơ sở dữ liệu phản ứng có hại của WHO – VigiBase căn cứ vào các thuật ngữ MedDRA liên quan đến loạn nhịp tim (dữ liệu ngày 11/09/2019) và *Ginkgo biloba* (Gb).

Trong đó, có 92 báo cáo ghi nhận Gb là thuốc nghi ngờ duy nhất, 46 báo cáo có thông tin về ngừng thuốc, trong đó có 39 trường hợp cải thiện khi ngừng thuốc. Trong số 25 báo cáo có điểm hoàn thiện (completeness score) cao ($\geq 0,75$), 20 báo cáo ghi nhận Gb là thuốc nghi ngờ duy nhất, trong đó 14 báo cáo có thông tin về ngừng thuốc và đề cập đến thông tin liên quan đến tái sử dụng. Trong 14 báo cáo này, phần lớn đều có thời gian xuất hiện phản ứng xảy ra trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tiền sử loạn nhịp tim trước đó có thể dẫn đến các triệu chứng khác nhau, trong đó có ù tai

(chỉ định của ginkgo trong 18/162 báo cáo), do đó không thể loại trừ nhiều do chỉ định.



Hiện tại, chưa rõ cơ chế làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim của *Ginkgo biloba*, tuy nhiên, số lượng, tính chất và sự đa dạng (về nguồn gốc xuất xứ, các sản phẩm liên quan) trong các báo cáo và các trường hợp đã công bố cho thấy tín hiệu cảnh báo mối liên quan giữa *Ginkgo biloba* và nguy cơ loạn nhịp tim.

Nguồn: <https://apps.who.int/iris/bitstream/...>

Điểm tin: CTV. Võ Thị Thùy,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



MHRA: Các biện pháp mới tăng cường an toàn khi sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích (bisacodyl, senna và sennosides, natri picosulfat) không kê đơn

MHRA đã đưa ra các giới hạn về kích cỡ bao bì, độ tuổi và các cảnh báo an toàn mới đối với thuốc nhuận tràng

kích thích không kê đơn (OTC) sau khi đánh giá an toàn thuốc. Khuyến cáo bệnh nhân về các biện pháp thay đổi

chế độ ăn uống và lối sống được áp dụng trước để giảm táo bón không thường xuyên trong thời gian ngắn và chỉ sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích nếu các biện pháp này, các thuốc nhuận tràng khác không hiệu quả.

♦ Khuyến cáo dành cho các nhân viên y tế:

✓ Các lựa chọn điều trị táo bón

- Đối với táo bón, điều trị nguyên nhân và tư vấn cho bệnh nhân người lớn về các biện pháp ưu tiên hàng đầu trong chế độ ăn uống và lối sống phù hợp, chẳng hạn như tăng chất xơ, uống nhiều nước và tăng cường vận động.

- Chỉ nên sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích khi các thuốc nhuận tràng khác (tạo khối và thẩm thấu) không hiệu quả.

- Không nên sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích ở trẻ dưới 12 tuổi khi không có lời khuyên của bác sĩ và cần tuân theo hướng dẫn điều trị (<https://www.nice.org.uk/guidance/.../Guidance>)

✓ Thay đổi tính sẵn có của thuốc

- Các cửa hàng tạp hóa và siêu thị chỉ còn sẵn có các dạng thuốc đóng gói nhỏ hơn để chữa táo bón ngắn hạn, không thường xuyên ở người lớn.

- Các hiệu thuốc vẫn có thể mua/bán các gói lớn hơn lên đến 100 viên để sử dụng cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên, dưới sự giám sát của dược sĩ.

♦ Khuyến cáo cho bệnh nhân

- Tìm kiếm sự hỗ trợ từ bác sĩ, y tá hoặc dược sĩ khi mắc táo bón liên tục, thay vì tự dùng thuốc nhuận tràng trong thời gian dài.

- Tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng táo bón không cải thiện sau khi thay đổi chế độ ăn uống và lối sống

và điều trị thuốc nhuận tràng ngắn hạn (theo lời khuyên của dược sĩ), hoặc trong trường hợp đau bụng dai dẳng hay đi ngoài ra máu.

- Cha mẹ và người chăm sóc nên tìm kiếm lời khuyên từ nhân viên y tế khi trẻ mắc táo bón - trẻ em dưới 12 tuổi không nên sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích trừ khi được bác sĩ kê đơn.

♦ Đánh giá an toàn thuốc

Sau khi đánh giá an toàn trên cả nước, bao gồm tư vấn từ các nhóm chuyên gia, [Ủy ban về Thuốc dùng cho người \(CHM\)](#) khuyến nghị MHRA đưa ra các biện pháp tăng cường an toàn sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích OTC tại Anh.

Trong đánh giá sâu về lợi ích và nguy cơ của những loại thuốc này, CHM lưu ý thuốc nhuận tràng kích thích có tính an toàn chấp nhận được, đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm và thường được sử dụng có trách nhiệm. Tuy nhiên, CHM cũng xem xét bằng chứng cho thấy các thuốc này có thể bị sử dụng sai cách và lạm dụng. Những trường hợp như vậy chủ yếu liên quan đến những người bị rối loạn ăn uống, mặc dù việc sử dụng sai và lạm dụng có khả năng được báo cáo ít hơn.

Hơn nữa, CHM cũng lưu ý hướng dẫn lâm sàng hiện tại khuyến cáo không nên khởi đầu sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích điều trị táo bón ngắn hạn. CHM kết luận có thể tiếp tục bán loại thuốc này cho bệnh nhân, tuy nhiên, cần áp dụng một loạt các biện pháp để giảm nguy cơ lạm dụng và tăng cường sử dụng đúng cách.

♦ Các biện pháp tăng cường an toàn thuốc

Hạn chế kích thước đóng gói

Các sản phẩm kích thích đóng gói nhỏ sẽ tiếp tục được bán cho bệnh nhân người lớn mắc chứng táo bón ngắn hạn, không thường xuyên. Các sản phẩm này chỉ được đóng gói đủ hai liệu trình điều trị ngắn (tối đa 20 viên nén hàm lượng tiêu chuẩn, 10 viên nén hàm lượng tối đa hoặc 100ml dung dịch/si-rô).

Giới hạn độ tuổi sử dụng thuốc

Thuốc nhuận tràng kích thích được bán trong cửa hàng tiện lợi và siêu thị chỉ được khuyến cáo sử dụng cho người từ 18 tuổi trở lên. Không được dùng loại thuốc này cho trẻ em dưới 12 tuổi nếu không có lời khuyên từ bác sĩ kê đơn, có thể sử dụng thuốc cho trẻ em từ 12 đến 17 tuổi dưới sự giám sát của dược sĩ.

Cân bằng giữa các chỉ định và cảnh báo an toàn mới

Chỉ định của tất cả các thuốc nhuận tràng kích thích OTC đã được thống nhất

và đã loại bỏ các cách sử dụng không phù hợp. Trong trường hợp cần sử dụng thuốc thường xuyên, lâu dài để điều trị táo bón mãn tính, thuốc sẽ được cấp phát dưới dạng chế phẩm kê đơn.

Cảnh báo trong tờ thông tin sản phẩm của tất cả các thuốc sẽ thống nhất khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ gây hại do mất nước và rối loạn điện giải hoặc rối loạn chức năng ruột nếu lạm dụng thuốc. Cảnh báo cũng đang được bổ sung trên bao bì để tăng cường nhận thức của người dân. Thông tin sản phẩm cũng sẽ đề cập đến các khuyến nghị mới về độ tuổi sử dụng thuốc.

Nguồn: <https://www.gov.uk/...>

Điểm tin: CTV. Nguyễn Thị Huyền Trang,

ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Pegfilgrastim- tăng nguy cơ giảm tiểu cầu

Điểm tin đáng chú ý từ bản tin WHO Pharmaceutical Newsletter số 3/2020

MHLW và PMDA thông báo tờ thông tin sản phẩm của pegfilgrastim sẽ được bổ sung tác dụng không mong muốn làm gia tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

Pegfilgrastim được chỉ định trong trường hợp sốt, giảm bạch cầu do hóa trị liệu.

Trong 3 năm gần đây, có 30 trường hợp liên quan đến giảm tiểu cầu trên các bệnh nhân sử dụng pegfilgrastim được ghi nhận tại Nhật Bản. Trong đó có 1 trường hợp không thể loại trừ được mối quan hệ nhân quả giữa thuốc với tác dụng bất lợi. Không có trường hợp tử vong được báo cáo.

Một nghiên cứu dịch tễ về mối liên quan giữa pegfilgrastim và giảm tiểu cầu được thực hiện tại Nhật Bản. Kết quả chỉ ra bệnh nhân sử dụng pegfilgrastim có nguy cơ giảm tiểu cầu đáng kể so với nhóm bệnh nhân không sử dụng thuốc này. MHLW và PMDA kết luận cần sửa đổi tờ thông tin sản phẩm của pegfilgrastim để bổ sung nguy cơ này.

Nguồn: [https://apps.who.int/iris/bitstream ...](https://apps.who.int/iris/bitstream...)

Điểm tin: CTV. Đồng Thị Thanh Huệ,

ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Ngày 31/07/2020, Medsafe thông tin về báo cáo thiếu hiệu quả điều trị của thuốc tiêm rocuronium bromide 10mg/mL

Medsafe nhấn mạnh rằng bệnh nhân KHÔNG nên ngừng sử dụng bất kỳ loại thuốc hoặc thiết bị y tế nào được truyền thông giám sát an toàn thuốc. Nếu bạn có lo ngại với thuốc hoặc thiết bị y tế đang sử dụng, vui lòng liên hệ cán bộ y tế của bạn. Truyền thông giám sát sử dụng thuốc không có nghĩa là thuốc hoặc thiết bị y tế gây ra biến cố bất lợi.

Thuốc tiêm rocuronium bromid 10 mg/mL là thuốc giãn cơ được sử dụng trong trường hợp:

- Bổ sung cho phác đồ gây mê toàn thân để tạo điều kiện đặt nội khí quản trong quá trình khởi mê thông thường, và trong quá trình khởi mê nhanh khi chống chỉ định sử dụng suxamethonium.

- Bổ sung để tạo điều kiện đặt nội khí quản và thở máy trong Đơn vị điều trị tích cực (ICU).

Lưu ý quan trọng khi sử dụng loại thuốc này là liều lượng và đáp ứng với thuốc phụ thuộc vào cơ địa của từng người bệnh. Tờ thông tin của sản phẩm đã có các khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc như sau:

Liều lượng của rocuronium bromid nên được cá thể hoá ở từng bệnh nhân. Phương pháp gây mê và thời gian phẫu thuật dự kiến, phương pháp an thần và thời gian thở máy dự kiến, tương tác có thể xảy ra với các thuốc khác được sử dụng

đồng thời và tình trạng của bệnh nhân nên được tính đến khi xác định liều dùng của rocuronium. Nên sử dụng kỹ thuật theo dõi thần kinh cơ thích hợp để đánh giá sự phong bế và phục hồi thần kinh cơ.

Tuy nhiên, gần đây Medsafe nhận được một số báo cáo về sự thiếu hiệu quả của chế phẩm này, số lô 11331219A. Hiện tại, sản phẩm chưa bị thu hồi trong khi Medsafe tiếp tục theo dõi vấn đề này.

Nhà cung cấp chế phẩm, Max Health, đã thực hiện cuộc điều tra ban đầu về việc sản xuất và phân phối lô sản phẩm nêu trên nhưng chưa có bằng chứng chỉ ra vấn đề liên quan đến độ an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả của lô hàng này. Tuy nhiên, Medsafe đang yêu cầu báo cáo chi tiết về tất cả các trường hợp tiếp theo có thể xảy ra liên quan đến hiệu quả của sản phẩm này.

Mẫu báo cáo ghi nhận thông tin lâm sàng liên quan đến các vấn đề với chế phẩm đã được thiết kế. Vui lòng báo cáo tất cả các trường hợp liên quan đến thuốc cho Medsafe và công ty bằng cách sử dụng biểu mẫu thu thập thông tin về hiệu quả của các thuốc chẹn thần kinh - cơ.

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

Điểm tin: CTV. Nguyễn Quang Sáng,

ThS. DS. Nguyễn Thị Tuyền



Medsafe: Ngày 21/5/2020, Medsafe cảnh báo tương tác tiềm tàng giữa fluoxetine và levothyroxine

Medsafe cảnh báo tương tác tiềm tàng giữa fluoxetine và levothyroxine dẫn đến giảm nồng độ levothyroxine trong

huyết tương và tăng nồng độ hormone TSH. Thông báo này nhằm khuyến khích

cán bộ y tế gửi các báo cáo tiếp theo để có thêm thông tin.

Cuộc khảo sát về tương tác này được bắt đầu thực hiện sau khi Trung tâm theo dõi phản ứng có hại New Zealand nhận được một báo cáo biến cố bất lợi. Báo cáo này mô tả trường hợp một bệnh

nhân nữ 40 tuổi sử dụng levothyroxine và nồng độ TSH tăng khoảng 2 tháng sau khi bệnh nhân này dùng fluoxetine. Nồng độ TSH của bệnh nhân trở về bình thường sau khi ngừng fluoxetine.

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

Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Aciclovir, valaciclovir- nguy cơ viêm thận kẽ

Điểm tin đáng chú ý từ bản tin WHO Pharmaceutical Newsletter số 3/2020

Bộ Y tế - Lao động - Phúc lợi (MHLW), cơ quan Dược phẩm và thiết bị y tế (PMDA) Nhật bản thông báo tờ thông tin sản phẩm của acyclovir (Zovirax®) và valaciclovir (Valtrex®) sẽ được bổ sung tác dụng không mong muốn viêm thận kẽ.

Aciclovir và valaciclovir được chỉ định để điều trị các tình trạng nhiễm virus herpes simplex và herpes zoster.

Cả 6 trường hợp viêm thận kẽ đều được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng valaciclovir tại Nhật Bản trong vòng 3 vừa qua. Trong đó, có 3 trường hợp

không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả giữa thuốc với tác dụng bất lợi. Không có trường hợp nào tử vong được báo cáo.

MHLW và PMDA đã kết luận việc sửa đổi tờ thông tin sản phẩm của valaciclovir là cần thiết. Không có trường hợp viêm thận kẽ được báo cáo liên quan đến sử dụng aciclovir. Tuy nhiên, valaciclovir là tiền thuốc của aciclovir, do đó tờ thông tin sản phẩm của aciclovir cũng sẽ được sửa đổi.

Nguồn: <https://apps.who.int/iris/...>

Điểm tin: CTV. Đồng Thị Thanh Huế,

ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Ngày 28/7/2020, Health Canada thông báo cấp phép sử dụng remdesivir có điều kiện để điều trị cho bệnh nhân nhiễm Covid-19 có triệu chứng nặng

Health Canada vừa cấp phép sử dụng có điều kiện cho thuốc remdesivir (biệt dược Veklury) do Gilead Science Canada, Inc. sản xuất để điều trị cho bệnh nhân mắc Covid-19 có các triệu chứng nghiêm trọng bị viêm phổi và thở oxy. Đây là loại thuốc đầu tiên được Health Canada cấp phép điều trị Covid-19.

Remdesivir được phép sử dụng ở người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi

trở lên với cân nặng từ 40 kg trở lên), không chỉ định cho trẻ em và phụ nữ có thai.

Health Canada đã phê duyệt sử dụng có điều kiện cho loại thuốc này để đảm bảo an toàn, hiệu quả và chất lượng thuốc. Thuốc được dùng qua đường tĩnh mạch và chỉ được sử dụng trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe nơi mà bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ.

Công ty sản xuất (Gilead Sciences Canada, Inc) sẽ nộp cho cơ quan quản lý dược phẩm:

- Báo cáo giám sát an toàn của thuốc sau khi đưa ra thị trường, cũng như các báo cáo về các phản ứng có hại của thuốc, báo cáo an toàn cho phụ nữ có thai và bất kì hoạt động pháp lý ở nước ngoài nào liên quan đến an toàn của thuốc.

- Tất cả các dữ liệu khác về tính an toàn và hiệu quả của thuốc, bao gồm dữ liệu cuối cùng từ các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra và dữ liệu an toàn bổ sung về bệnh nhân mắc bệnh gan, thận;

- Dữ liệu chất lượng xác nhận các quy trình sản xuất và kiểm soát sẽ liên tục tạo ra sản phẩm có chất lượng phù hợp cho mục đích sử dụng.

Health Canada khẳng định sẽ tiếp tục giám sát độ an toàn của thuốc Remdesivir và sẽ có động thái phù hợp nếu xuất hiện vấn đề về an toàn thuốc

Cơ quan này cũng đã hoàn thành đánh giá nhanh trong sáu tuần về dữ liệu an toàn, hiệu quả và chất lượng có sẵn để xác định lợi ích của thuốc vượt xa nguy cơ của nó khi được sử dụng cho chỉ định được cấp phép. Đánh giá nhanh này được thực hiện một phần thông qua sự hợp tác quốc tế với các cơ quan quản lý khác.

Remdesivir đã được Mỹ, các nước châu Âu và Nhật Bản cấp phép sử dụng có điều kiện hoặc trong trường hợp cấp cứu. Không có ngày hết hạn cấp phép.

Cho đến nay, một số ít bệnh nhân đã hoặc đang được điều trị bằng remdesivir ở Canada theo chương trình cấp phát đặc biệt

Sau khi remdesivir được cấp phép sử dụng, Chương trình cấp phát đặc biệt sẽ không cần được yêu cầu khi sử dụng thuốc. Hai [thử nghiệm lâm sàng](#) hiện tại [được Health Canada ủy quyền](#) để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của remdesivir Canada đang diễn ra. Các thử nghiệm lâm sàng này sẽ tiếp tục thu thập thêm dữ liệu về thuốc.

Cơ quan Y tế Công cộng Canada đang tiếp tục hợp tác với công ty Gilead Science Canada, Inc. để đảm bảo mọi người dân Canada đều có thể sử dụng Remdesivir khi cần thiết.

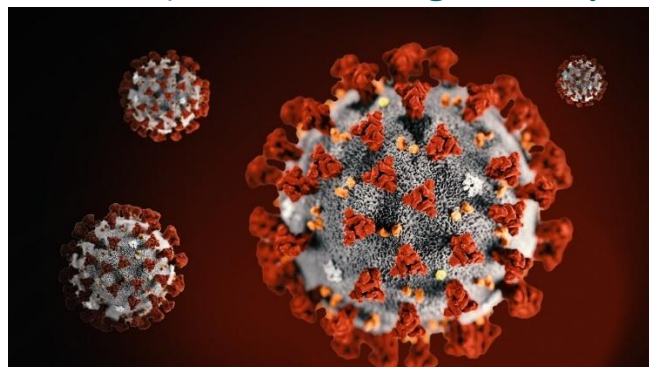
Để biết thêm chi tiết về việc cung cấp Veklury, vui lòng liên hệ với Gilead Science Canada, Inc.

Nguồn: <https://healthycanadians.gc...>

Điểm tin: CTV, Đồng Thị Thanh Huệ,
ThS. DS. Nguyễn Thị Tuyền

ĐIỀU TRỊ

Cập nhật Khuyến cáo về sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân COVID-19 của Viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ



♦ Khuyến cáo đối với bệnh nhân COVID-19

- Trên cơ sở báo cáo sơ bộ từ thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá điều trị COVID-19 (RECOVERY) (được trình bày dưới đây), Hội đồng hướng dẫn điều trị COVID-19 (Hội đồng) khuyến cáo sử dụng **dexamethason** 6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân thở máy (AI) và những bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học (BI).

- **Không nên sử dụng dexamethason** để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân không cần bổ sung oxy (AII).

- Nếu không có sẵn dexamethason, sử dụng glucocorticoid thay thế như **prednison**, **methylprednisolon** hoặc **hydrocortison** (xem phần Cân nhắc bổ sung dưới đây để biết khuyến cáo về liều dùng các thuốc) (AIII).

(Mức khuyến cáo:

A. Khuyến cáo mức độ mạnh,

B. Khuyến cáo mức độ trung bình,

C. Khuyến cáo cân nhắc sử dụng;

Mức độ bằng chứng:

I. Một hoặc một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có tiêu chí lâm sàng và/hoặc tiêu chí xét nghiệm có giá trị,

II. Một hoặc một số thử nghiệm không ngẫu nhiên, được thiết kế tốt hoặc nghiên cứu thuần tập quan sát,

III. Ý kiến chuyên gia)

♦ Cơ sở khuyến cáo

RECOVERY, một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở ở bệnh nhân nhập viện mắc COVID-19, cho thấy tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên sử dụng dexamethason so với những người được chăm sóc tiêu chuẩn (SOC) thấp hơn. Lợi ích này được quan sát trên các bệnh nhân cần bổ sung oxy khi được đưa vào nghiên cứu. Không ghi nhận được lợi ích khi sử dụng dexamethason trên các bệnh nhân không cần bổ sung oxy. Chi tiết về thử nghiệm được trình bày trong phần dữ liệu lâm sàng cập nhật dưới đây.

Cơ chế tác dụng và cơ sở sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân COVID-19

Bệnh nhân COVID-19 nặng có thể hình thành đáp ứng viêm toàn thân dẫn đến tổn thương phổi và suy đa tạng. Tác dụng chống viêm mạnh của corticosteroid

được đề xuất có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu được tình trạng này. Tác động lâm sàng bao gồm lợi ích và nguy cơ khi sử dụng corticosteroid (chủ yếu là prednison hoặc methylprednisolon) ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng phổi căn nguyên khác COVID-19 đã được báo cáo. Ở bệnh nhân viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* và có tình trạng thiếu oxy, điều trị bằng prednisolon làm giảm tỷ lệ tử vong; tuy nhiên, trong các đợt cấp nhiễm trùng do chủng mới của virus corona khác (ví dụ, hội chứng hô hấp cấp Trung Đông (MERS) và hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS), điều trị bằng corticosteroid liên quan đến chậm thải trừ virus. Trong viêm phổi nặng do virus cúm, điều trị với corticosteroid dường như dẫn đến kết quả lâm sàng xấu hơn, bao gồm nhiễm trùng thứ phát và tử vong.

Sử dụng corticosteroid trong các nghiên cứu trên bệnh nhân nặng có hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) ghi nhận kết quả trái ngược nhau. Có bảy thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng bao gồm 851 bệnh nhân được đánh giá về việc sử dụng corticoid trong ARDS. Tuy nhiên, khi tổng hợp kết quả thử nghiệm bằng phân tích meta, liệu pháp corticoid có liên quan đến giảm cả tỷ lệ tử vong (tỷ số nguy cơ RR 0,75; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,59-0,95) và thời gian phải thở máy (chênh lệch trung bình, -4,93 ngày, 95% CI, -7,81 đến -2,06 ngày).

♦ **Giám sát tác dụng không mong muốn và tương tác thuốc - thuốc**

- Bác sĩ lâm sàng nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân COVID-19 đang sử dụng dexamethason do tác dụng không mong muốn (ví dụ, tăng đường huyết, nhiễm

khuẩn thứ phát, ảnh hưởng tâm thần, hoại tử vô khuẩn - avascular necrosis).

- Việc sử dụng corticosteroid toàn thân kéo dài có thể làm tăng nguy cơ tái hoạt động các nhiễm trùng tiềm ẩn (ví dụ, viêm gan B, nhiễm virus herpes, nhiễm giun lươn, lao phổi).

- Dexamethason là một chất cảm ứng cytochrom P450 (CYP) 3A4 trung bình. Do đó, thuốc có thể làm giảm nồng độ và hiệu quả của các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của CYP3A4. Bác sĩ lâm sàng nên xem xét chế độ dùng thuốc của bệnh nhân để đánh giá các tương tác tiềm tàng.

- Việc sử dụng đồng thời remdesivir và dexamethason chưa được nghiên cứu chính thức, nhưng một tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng là không được dự đoán.

♦ **Cần nhắc bổ sung**

- Việc sử dụng các corticosteroid khác (ví dụ, prednison, methylprednisolon, hydrocortison) để điều trị COVID-19 có mang lại lợi ích tương tự như dexamethason hay không hiện chưa rõ ràng. Tổng liều tương đương hàng ngày với dexamethason 6 mg (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) của các thuốc này như sau:

+ Prednison 40 mg

+ Methylprednisolon 32 mg

+ Hydrocortison 160 mg

+ Các corticoid có thời gian bán thải, thời gian tác dụng và tần suất sử dụng khác nhau

+ Corticoid tác dụng dài: Dexamethason; thời gian bán thải: 36 đến 72 giờ, sử dụng một lần mỗi ngày.

+ Corticoid tác dụng trung gian: Prednison và methylprednisolon; thời gian bán thải: 12 đến 35 giờ, dùng 1 -2 lần/ngày.

+ Corticosteroid tác dụng ngắn: Hydrocortison; thời gian bán thải từ 8 đến 12 giờ, dùng 2-4 lần/ngày.

+ Hydrocortison thường được sử dụng để kiểm soát sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân COVID-19; tham khảo phần Chăm sóc đặc biệt để biết thêm thông tin. Không giống như các corticosteroid khác được nghiên cứu trước đây trong ARDS, dexamethason thiếu hoạt tính mineralocorticoid và có tác dụng tối thiểu đối với cân bằng natri và thể dịch.

♦ **Cân nhắc trong thai kỳ**

Sử dụng ngắn hạn betamethason và dexamethason, được biết là qua nhau thai, để giảm các biến chứng sơ sinh của trẻ sinh non ở phụ nữ bị dọa đẻ non.

Do lợi ích tiềm năng của việc giảm tỷ lệ tử vong của mẹ và nguy cơ thấp ảnh hưởng xấu đến thai nhi trong quá trình điều trị ngăn ngừa, Hội đồng khuyến cáo sử dụng **dexamethason** ở phụ nữ có thai mắc COVID-19 phải thở máy (**AIII**) hoặc cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học (**BIII**).

♦ **Cân nhắc trên trẻ em**

Độ an toàn và hiệu quả của dexamethasone hoặc các corticosteroid khác trong điều trị COVID-19 chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân nhi. Điều quan trọng là thử nghiệm RECOVERY không bao gồm một số lượng đáng kể bệnh nhân nhi và tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân mắc COVID-19 thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân trưởng thành. Do đó, cần thận trọng khi ngoại suy kết quả của thử nghiệm này cho bệnh nhân <18

tuổi. Dexamethason có thể có lợi ở bệnh nhân nhi mắc COVID-19 đang thở máy. Sử dụng dexamethason ở những bệnh nhân cần các hình thức bổ sung oxy hỗ trợ nên được xem xét trong từng trường hợp cụ thể, và thường không được khuyến cáo cho những bệnh nhân nhi chỉ cần hỗ trợ oxy ở mức độ thấp (ví dụ, chỉ dùng ống thông mũi). Các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để đánh giá việc sử dụng steroid trong điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhi, kể cả bệnh nhân có Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C).

♦ **Dữ liệu lâm sàng cập nhật**

♦ **Thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên có kiểm soát của dexamethason so với chăm sóc tiêu chuẩn ở bệnh nhân nhập viện (RECOVERY)**

✓ *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu RECOVERY là một thử nghiệm thích ứng đa trung tâm, nhân mở đang thực hiện, được tài trợ bởi Dịch vụ Y tế Quốc gia tại Vương quốc Anh. Bệnh nhân tham gia đủ điều kiện được chọn ngẫu nhiên để nhận một trong một số liệu pháp điều trị COVID-19 tiềm năng bổ sung với chăm sóc tiêu chuẩn (SOC) hoặc chăm sóc tiêu chuẩn đơn độc. Trong một nhóm của nghiên cứu, bệnh nhân được sử dụng dexamethason 6 mg đường uống hoặc IV mỗi ngày trong 10 ngày (hoặc cho đến khi xuất viện, tùy theo điều kiện nào đến trước). Tiêu chí chính của nghiên cứu là tử vong do mọi nguyên nhân sau 28 ngày kể từ khi lựa chọn ngẫu nhiên. Tiêu chí phụ bao gồm thời gian đến khi xuất viện, tử vong do nguyên nhân cụ thể, cần phải điều trị thay thế thận, rối loạn nhịp nghiêm trọng, thở máy và thời gian thở máy.

✓ *Quần thể nghiên cứu*

Bệnh nhân nhập viện tại Anh có biểu hiện lâm sàng và nghi ngờ nhiễm COVID-19 hoặc được xét nghiệm xác định nhiễm SARS-CoV-2 đủ điều kiện được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân không được chọn vào nhóm sử dụng dexamethason (hoặc bao gồm trong phân tích) nếu chắc chắn bệnh nhân cần điều trị bằng corticoid hoặc bác sĩ xác định rằng nguy cơ nếu bệnh nhân tham gia nghiên cứu quá lớn dựa trên tiền sử y khoa. Nghiên cứu đã ngừng thu dung bệnh nhân vào nhóm sử dụng dexamethason từ ngày 8 tháng 6 năm 2020 do đủ số lượng người tham gia để đánh giá lợi ích.

✓ *Kết quả sơ bộ*

◆ Đặc điểm bệnh nhân tham gia:

- Phân tích sơ bộ bao gồm 6425 bệnh nhân, với 2104 bệnh nhân trong nhóm dexamethason và 4321 ở nhóm SOC đơn độc.

- Nhiễm SAR-CoV-2 được xác nhận bằng xét nghiệm ở 89% số bệnh nhân tham gia.

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,1 tuổi, 64% là nam giới, và 56% có ít nhất một bệnh đồng mắc nghiêm trọng, bao gồm 24% có đái tháo đường.

- Tại thời điểm thu dung, 16% bệnh nhân cần phải thở máy xâm nhập hoặc trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể, 60% điều trị oxy bổ sung nhưng không phải thông khí xâm nhập và 24% không cần bổ sung oxy.

- Rất ít bệnh nhân tham gia được sử dụng remdesivir, hydroxychloroquin, lopinavir/ritonavir, hoặc tocilizumab (0% đến 3% số bệnh nhân ở cả hai nhóm); khoảng 8% bệnh nhân tham gia ở nhóm SOC đơn độc được sử dụng

dexamethason sau khi chọn ngẫu nhiên. Sử dụng azithromycin được cân bằng ở cả hai nhóm (24% ở nhóm dexamethason so với 25% ở nhóm SOC đơn độc).

Phân tích tiêu chí nghiên cứu

- Nhìn chung, tỷ lệ tử vong 28 ngày kể từ khi nhận vào nghiên cứu ở nhóm dùng dexamethasone và nhóm SOC đơn độc lần lượt là 22,9% và 25,7% (tỷ số RR hiệu chỉnh theo tuổi 0,83; 95% CI, 0,75 – 0,93, $P < 0.001$).

- Có tương tác giữa mức độ nặng ban đầu của bệnh nhân COVID-19 và hiệu quả điều trị của dexamethason.

- Lợi ích sống sót xuất hiện lớn nhất trên những bệnh nhân tham gia cần thở máy xâm nhập khi lựa chọn ngẫu nhiên: tỷ lệ tử vong trong 28 ngày nhóm sử dụng dexamethasone là 29,3% trong khi tỷ lệ này là 41,4% ở các bệnh nhân nhóm SOC đơn độc (RR 0,64; 95% CI, 0,51–0,81).

- Trong số bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học, 23,3% số bệnh nhân tham gia nhóm dexamethason tử vong trong vòng 28 ngày kể từ khi nhận vào so với 26,2% bệnh nhân ở nhóm SOC (RR 0,82; 95% CI, 0,72–0,94).

- Không quan sát được lợi ích trên các bệnh nhân tham gia không cần điều trị oxy; tỷ lệ tử vong trong 28 ngày của nhóm dùng dexamethasone và nhóm SOC đơn độc lần lượt là 17,8% và 14,0% (RR 1,19; 95% CI, 0,91–1,51).

- Nguy cơ tiến triển cần thở máy xâm nhập ở nhóm dexamethason thấp hơn so với nhóm SOC đơn độc (RR 0,77; 95% CI, 0,62–0,95).

- Kết quả cho một số tiêu chí phụ (ví dụ, tử vong do nguyên nhân cụ thể, cần

phải điều trị thay thế thận, rối loạn nhịp nghiêm trọng) chưa được báo cáo.

✓ *Hạn chế*

- Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhưng nhân mở.

- Tại thời điểm này, kết quả cho các tiêu chí phụ quan trọng, các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn và hiệu quả của dexamethason trong phân tích dưới nhóm (ví dụ: bệnh nhân có bệnh đồng mắc) chưa được báo cáo.

- Bệnh nhân mắc COVID-19 tham gia nghiên cứu cần điều trị oxy nhưng không phải thông khí cơ học là nhóm bệnh nhân không đồng nhất về mức độ nặng của bệnh; không rõ liệu việc sử dụng dexamethason có lợi cho các phân nhóm bệnh nhân tham gia khác hay không (ví dụ, những người cần mức oxy thấp hơn thay vì mức oxy bổ sung cao hơn). Cũng không có tiêu chuẩn hay tiêu chí khách quan để bổ sung oxy.

- Sự phân bố tuổi của những bệnh nhân tham gia khác nhau theo tình trạng hô hấp khi lựa chọn ngẫu nhiên. Bệnh nhân tham gia được thở máy có nhiều khả năng ở độ tuổi dưới 70. Trong số những người tham gia ở độ tuổi > 80, chỉ có 1% được thở máy, trong khi 62% và 37% theo thứ tự ở nhóm bổ sung và không bổ sung oxy. Do đó, chưa rõ lợi ích sống sót của dexamethason đối với bệnh nhân thở máy ở độ tuổi trên 80.

- Remdesivir chỉ được sử dụng ở năm bệnh nhân trong thử nghiệm RECOVERY; do đó, sự an toàn và hiệu quả của việc phối hợp remdesivir và dexamethason còn chưa được xác định.

- Rất ít bệnh nhân nhi hoặc phụ nữ có thai mắc COVID-19 được đưa vào thử nghiệm RECOVERY; do đó, sự an toàn

và hiệu quả của việc sử dụng dexamethason ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định.

✓ *Diễn giải kết quả*

Theo phân tích sơ bộ, việc sử dụng dexamethason 6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày làm giảm tỷ lệ tử vong sau 28 ngày ở các bệnh nhân COVID-19 nặng cần hỗ trợ oxy. Lợi ích của dexamethason được ghi nhận rõ ràng nhất ở nhóm các bệnh nhân nhập viện cần thở máy. Không quan sát được lợi ích của dexamethason ở bệnh nhân không cần hỗ trợ oxy. Sự rõ ràng hơn nữa về lợi ích cải thiện tỷ lệ tử vong của dexamethason theo tình trạng nền độ bão hoà oxy, tuổi, giới tính, bệnh đồng mắc, và/hoặc thời gian xuất hiện các triệu chứng sẽ cung cấp thông tin tốt hơn cho việc áp dụng những kết quả này. Thông tin chi tiết về sự an toàn của dexamethason và việc theo dõi lâu hơn sẽ giúp giải thích nghiên cứu này.

♦ **Các nghiên cứu lâm sàng khác về Corticosteroid trong COVID-19**

Một số nghiên cứu thuần tập và chùm bệnh nhỏ hơn cho kết quả mâu thuẫn về hiệu quả của corticosteroid trong điều trị COVID-19. Một số nghiên cứu đã chứng minh lợi ích lâm sàng khi sử dụng methylprednisolon liều thấp trong giai đoạn đầu bị nhiễm, bao gồm giải quyết tình trạng thiếu oxy nhanh hơn, ít cần phải thở máy hơn, ít phải chuyển đến đơn vị chăm sóc tích cực hơn, và thời gian nằm viện ngắn hơn. Ngoài ra, các nghiên cứu khác cho thấy lợi ích trên tỷ lệ tử vong chung thấp hơn ở các bệnh nhân với tình trạng bệnh trung bình, nặng và ARDS, phù hợp với kết quả từ nghiên cứu RECOVERY.

Ngược lại, kết quả được báo cáo từ các nghiên cứu khác, bao gồm phân tích meta 15 nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu điều trị COVID-19, SARS hoặc MERS) và đánh giá hồi cứu các bệnh nhân COVID-19 nguy kịch, cho thấy gia tăng nguy cơ suy đa tạng và không có lợi ích (có khả năng tăng) đối với nguy cơ tử vong khi sử dụng corticosteroid.

Các kết quả nghiên cứu này nên được diễn giải một cách thận trọng vì đều hồi cứu và có một số vấn đề về phương pháp nghiên cứu.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá corticosteroid trong điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang được phát triển. Vui lòng truy cập [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Nguồn: <https://www.covid19>

Điểm tin: CTV. Nguyễn Quang Sáng,
ThS. DS. Nguyễn Thị Tuyên.

Diễn lại các dấu hiệu tổn thương thận cấp

Tổn thương thận cấp có thể dẫn đến 100.000 ca tử vong mỗi năm. Trong đó, 30% trường hợp tử vong do tổn thương thận cấp có thể phòng tránh được thông qua các biện pháp can thiệp.

65% tổn thương thận cấp bắt nguồn từ cộng đồng, các dược sĩ có thể hỗ trợ phát hiện sớm tổn thương thận cấp và rà soát các thuốc bệnh nhân đang sử dụng trước khi tình trạng này trầm trọng hơn.

Thế nào là tổn thương thận cấp?

Tổn thương thận cấp (AKI) là tình trạng suy giảm chức năng thận đột ngột. Nếu không được điều trị, cân bằng nước-điện giải và cân bằng acid-base sẽ không được duy trì, dẫn đến phù phổi và nhiễm toan chuyển hóa.

AKI thường xuất hiện trong một bệnh cấp tính, như cúm hoặc viêm dạ dày ruột, do nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn, mất muối và nước, hạ huyết áp. Các yếu tố này có thể là hậu quả của việc bệnh nhân sử dụng thuốc để điều trị các bệnh cấp tính trên hoặc các bệnh khác.

Chẩn đoán AKI khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng thêm 26,5 $\mu\text{mol/L}$ trong vòng 48 giờ và lượng nước tiểu $<0,5\text{mL/kg/giờ}$ trong hơn 6 giờ liên tiếp.

Nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận cấp

AKI trước thận xảy ra do hạ huyết áp kéo dài, thường trầm trọng hơn khi sử dụng các thuốc như NSAIDs, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) hoặc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB) trong điều trị bệnh nặng hoặc cấp tính.

AKI tại thận xảy ra do thận bị tổn thương sau khi sử dụng thuốc, sau một đợt hạ huyết áp liên tục hoặc do bệnh thận.

AKI sau thận xảy ra do tắc nghẽn dòng nước tiểu trong lòng ống thận (do phì đại tuyến tiền liệt, thuốc kết tủa thành tinh thể không tan hoặc sỏi thận).

Yếu tố làm tăng nguy cơ mắc tổn thương thận cấp

Tuổi ≥ 65 tuổi hoặc sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức, sử dụng thuốc có khả

năng gây độc tính trên thận, ung thư, bệnh gan, suy tim, bệnh thận mạn hay tiền sử AKI, đái tháo đường

COVID-19

Nguy cơ tổn thương thận cấp thường xảy ra trên bệnh nhân COVID-19 có tiền sử bệnh thận mạn (CKD) do tình trạng sốt, giảm tái hấp thu nước, tiêu chảy và việc sử dụng NSAIDs trong điều trị đau cơ, đau đầu. Bệnh nhân không có tiền sử CKD cũng có thể tiến triển AKI khi mắc COVID-19 và cần thay thế thận.

Dấu hiệu tổn thương thận cấp

Mệt mỏi, lú lẫn, buồn nôn, nổi mẩn, giảm thể tích nước tiểu hoặc nước tiểu sẫm màu, phù chân hoặc bàn chân

Các thuốc cần theo dõi hoặc hiệu chỉnh liều do nguy cơ tích lũy hoặc các tác dụng bất lợi khác trên thận

Thuốc giảm đau: nhóm benzodiazepin, nhóm opioid, tramadol.

Kháng sinh/kháng nấm/kháng virus: acyclovir, nhóm aminoglycosid, amphotericin đường tĩnh mạch, co-trimoxazol, fluconazol, ganciclovir đường tĩnh mạch, penicillin, teicoplanin, tetracyclin, trimethoprim, valganciclovir, vancomycin.

Thuốc chống động kinh: levetiracetam, pregabalin và gabapentin.

Thuốc điều trị tăng huyết áp: thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thiazid và lợi tiểu quai.

Thuốc hạ đường huyết: nhóm ức chế enzym dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), metformin.

Thuốc ức chế miễn dịch: thuốc ức chế calcineurin (VD: ciclosporin, tacrolimus), methotrexat.

Các thuốc khác: Allopurinol, digoxin, lithium, Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH); nhóm biphosphonat; nicorandil, nhóm nitrat

Lưu ý: danh sách này không bao gồm tất cả các thuốc có nguy cơ gây tổn thương thận cấp và chỉ có vai trò như một bản tóm tắt nhằm tối ưu hóa dùng thuốc trên bệnh nhân AKI.

Cần nhắc dùng thuốc sau khi nhập viện do tổn thương thận cấp

- Loại trừ nguyên nhân tiềm ẩn (VD: thuốc có nguy cơ độc trên thận).

- Tránh phối hợp thuốc một cách không phù hợp.

- Đảm bảo các thuốc đều được chỉ định phù hợp về mặt lâm sàng.

- Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận, theo dõi nồng độ thuốc trong máu và điều trị trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể.

- Sau khi ngừng thuốc, khuyến cáo bệnh nhân về thời điểm tái sử dụng thuốc.

Nguồn: <https://www.pharmaceutical->
Điểm tin: CTV. Võ Thị Thùy,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Nguyễn Tiến Pháp, Lương Anh Tùng dịch

(Nguồn: Bản quyền thuộc Trung tâm DI & ADR Quốc gia)

Tóm tắt

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng

rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm

các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số

Nội dung

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

Sử dụng PPI

Việc điều trị các triệu chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị đã bắt đầu từ thời Hy Lạp cổ đại với việc sử dụng bột san hô (calci carbonat) để làm giảm chứng khó tiêu. Trong những năm 1970 và 1980, các thuốc đối kháng thụ thể H_2 , như ranitidin đã ra đời, tiếp đó là các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả cao hơn trong giảm tiết acid dịch vị. Hiện PPI đã thay thế phần lớn các thuốc đối kháng thụ thể H_2 trong thực hành, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân. Lợi ích

bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

này là nguyên nhân khiến PPI được dùng rộng rãi hơn trong chăm sóc sức khỏe ban đầu so với các nhóm thuốc khác trong điều trị các bệnh lý liên quan đến tăng tiết acid dịch vị.

Năm 2013, trong 1000 bệnh nhân đăng ký điều trị, có 428 người được kê đơn omeprazol, khiến omeprazol trở thành thuốc được kê đơn phổ biến thứ ba tại New Zealand. Số bệnh nhân được kê đơn PPI tăng đều đặn trong 5 năm vừa qua. Trong năm 2013, các cơ sở y tế ở New Zealand đã chi 4,28 triệu đô la cho riêng viên nang omeprazol, trong đó, hơn 1/4 chi phí dành cho viên nang omeprazol 40 mg, dạng bào chế có hàm lượng cao nhất có sẵn trên thị trường của hoạt chất này.

Các PPI chính sử dụng trong thực hành lâm sàng

Ở New Zealand, có 3 thuốc PPI được bảo hiểm xã hội chi trả hoàn toàn trong Danh mục thuốc: omeprazol, lansoprazol và pantoprazol. 3 thuốc này cũng có thể mua với số lượng hạn chế, không cần kê đơn tại các hiệu thuốc. Rabeprazol hiện chưa được bảo hiểm chi trả và cần được kê đơn. Bác sĩ và dược sĩ cần tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng thuốc không kê đơn nào không trước khi cho bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế tiết acid.

Các PPI được chỉ định để:

- Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD), bao gồm cả bệnh thực quản Barrett.

- Dự phòng loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAIDs; Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính.

- Diệt *Helicobacter pylori* (phối hợp với kháng sinh).

- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Các thuốc PPI có hiệu quả tương tự nhau khi được dùng ở liều khuyến cáo. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy không có khác biệt về hiệu quả giữa các PPI trong điều trị viêm thực quản. Sự sẵn có của 3 thuốc PPI được bảo hiểm chi trả giúp bệnh nhân có thể chuyển đổi dùng thuốc khác nếu gặp các tác dụng bất lợi với một PPI và có thêm lựa chọn về dạng bào chế, ví dụ: pantoprazol viên nén nhỏ phù hợp hơn cho bệnh nhân khó nuốt.

Đặc tính dược lý của thuốc ức chế bơm proton:

PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, khoảng 1-1,5 giờ. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton H^+/K^+ -ATPase ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H^+ vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn;

khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI.

Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày. Gần đây, một số nghiên cứu gợi ý rằng khi ngừng sử dụng PPI, cơ thể sẽ tiếp tục sản xuất gastrin với lượng cao hơn so với trước khi điều trị, gây hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng.

Kê đơn PPI khi nào, như thế nào được coi là phù hợp?

Khi bắt đầu sử dụng PPI, cần trao đổi với bệnh nhân về liệu trình điều trị dự kiến, nhằm giúp họ hiểu quá trình điều trị không kéo dài vô thời hạn, trừ khi còn có chỉ định tiếp tục dùng thuốc, cũng như giúp trao đổi lại về việc hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị dễ dàng.

Đối với đa số bệnh nhân, liều khởi đầu phù hợp là omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày (tùy thuộc chỉ định). Với một số bệnh nhân, có thể cần tăng liều lên 40 mg (dùng hàng ngày) nếu không kiểm soát được triệu chứng, nhưng liều khởi đầu omeprazol 40 mg (1 lần/ngày) hiếm khi được chỉ định trong chăm sóc sức khỏe ban đầu. Sau đó, tùy theo chỉ định, có thể giảm liều PPI, ví dụ: giảm liều omeprazol từ 20 mg xuống 10 mg (dùng hàng ngày), hoặc dùng “khi cần” nếu các triệu chứng đã được kiểm soát thích hợp.

Lưu ý:

Trước khi kê đơn PPI, cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư dạ dày, do sử dụng PPI có thể che giấu các triệu chứng của bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày tăng đáng kể sau tuổi 55

và có thể sớm hơn 10 năm ở người gốc châu Á.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định để điều trị các trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định GORD. Phác đồ điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng và khả năng xuất hiện biến chứng. PPI có thể được sử dụng để:

- Thiết lập chẩn đoán GORD điều trị theo kinh nghiệm trong vài tuần.

- Giảm nhẹ triệu chứng “khi cần” ở bệnh nhân mắc GORD mức độ nhẹ hơn.

- Giảm nhẹ triệu chứng hàng ngày ở bệnh nhân có các triệu chứng nặng hơn.

Khi điều trị bệnh nhân GORD mức độ nhẹ, cần thống nhất giữa bệnh nhân và bác sĩ rằng chế độ điều trị sẽ được đánh giá định kỳ, với mục tiêu kiểm soát các triệu chứng bằng thay đổi lối sống và phụ thuộc tối thiểu vào thuốc. Liều thấp nhất có hiệu quả của PPI nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Loét liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

PPI được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị loét, loét xức do sử dụng NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ (xem bên dưới) và thường được chỉ định điều trị chứng khó tiêu do NSAID. PPI nên được dùng hàng ngày hơn là “khi cần” để ngăn ngừa phản ứng có hại của NSAID, bởi vì loét hay xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra mà không có biểu hiện khó tiêu.

Các yếu tố nguy cơ tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa (như thủng, loét hay chảy máu) liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm:

- Tuổi cao > 65 tuổi.

- Tiền sử gặp phản ứng có hại với NSAID.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa, như thuốc chống đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid.

- Tiền sử mắc bệnh tim mạch.

- Bệnh gan.

- Bệnh thận mạn tính.

- Hút thuốc

- Nghiện rượu.

Nhiều yếu tố nguy cơ trong số này cũng là các chống chỉ định sử dụng NSAID.

PPI là biện pháp dự phòng phù hợp cho bệnh nhân đang dùng NSAID dài ngày có bất cứ yếu tố nguy cơ nào kể trên. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo bất cứ triệu chứng nào trên đường tiêu hóa (như ợ nóng, đi ngoài phân đen) có thể liên quan đến loét hay trượt xức. Đồng thời, cần nhắc xét nghiệm huyết sắc tố (hemoglobin) sau 1 tháng điều trị với NSAID.

Để dự phòng loét, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong thời gian sử dụng NSAID. Để điều trị loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAID, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong 4 tuần, có thể kéo dài hơn trong trường hợp cần thiết. Pantoprazol là lựa chọn thay thế cho cả 2 phác đồ trên nếu bệnh nhân không dung nạp omeprazol. Lansoprazol không được chỉ định để dự phòng loét ở bệnh nhân đang dùng NSAID, nhưng có thể được dùng để điều trị loét.

Diệt trừ H. pylori

Sử dụng PPI được khuyến cáo trong phác đồ bộ 3 diệt trừ *H. pylori*. Ví dụ, một liệu trình điều trị 7 ngày bao gồm:

- Omeprazol 20 mg, 2 lần/ngày; phối hợp với

- Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày; và Amoxicilin 1 g, 2 lần/ngày (hoặc metronidazol 400 mg, 2 lần/ngày, cho người bệnh dị ứng với penicilin).

Việc khẳng định diệt trừ *H. pylori* sau khi dùng phác đồ bộ 3 không nhất thiết phải làm đối với đa số bệnh nhân. Việc này chỉ nên được cân nhắc nếu các triệu chứng tái phát, có biến chứng loét hoặc khi người bệnh có bệnh lý mắc kèm quan trọng.

Khi nào có thể cân nhắc ngừng sử dụng PPI?

Nhiều bệnh nhân như bệnh nhân thực quản Barrett cần sử dụng PPI kéo dài và sẽ không phù hợp nếu ngừng thuốc. Với các bệnh nhân khác, như có tiền sử viêm loét thực quản nặng, chỉ nên cân nhắc ngừng PPI sau khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể giảm liều PPI đã được kê đơn, như giảm liều omeprazol từ 20 mg (1 lần/ngày) xuống 10 mg (1 lần/ngày) hoặc chuyển sang chế độ điều trị “khi cần”. Với bệnh nhân dùng PPI kéo dài, nên đánh giá lại sự cần thiết phải tiếp tục điều trị trong tất cả các lần tái khám.

Kỳ vọng của bệnh nhân lần đầu được kê đơn PPI đóng vai trò quan trọng trong việc bệnh nhân chấp thuận đề nghị giảm liều hoặc ngừng PPI. Chưa có bằng chứng rõ ràng về chế độ tốt nhất để giảm liều PPI, nhưng nhìn chung, nên cân nhắc giảm liều từ từ khi đã kiểm soát được các triệu chứng. Ví dụ, một bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg, dùng hàng ngày, trong 4-6 tuần để kiểm soát triệu chứng của GORD. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt và triệu chứng được cải thiện. Sau đó, giảm liều xuống còn 10 mg, dùng

hàng ngày, trong 2 tuần, rồi ngừng thuốc. Bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg dùng “khi cần” nếu có triệu chứng tái phát.

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng

Tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy hơn 40 % bệnh nhân không có triệu chứng bị khó tiêu 1 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị 4 tuần với pantoprazol. Định lượng chỉ thị huyết thanh gợi ý có sự tiết acid 1 tuần sau khi ngừng điều trị PPI nhưng sau đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

Các triệu chứng tăng tiết acid hồi ứng, như trào ngược dạ dày - thực quản, cũng là những triệu chứng để chỉ định PPI. Do vậy, có thể điều trị củng cố nếu việc điều trị ban đầu gây ra các triệu chứng yêu cầu phải tiếp tục điều trị. Nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng để bệnh nhân chuẩn bị sẵn sàng sau khi ngừng sử dụng PPI.

Các antacid và chất chống đầy hơi có thể có hiệu quả điều trị tăng tiết acid hồi ứng tốt nhất. Các thuốc này có thể được kê đơn như thuốc “giải nguy” và nếu có tái phát triệu chứng.

Tính an toàn của PPI?

Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến PPI tương đối thấp. Tuy nhiên, cần trao đổi các nguy cơ này với bệnh nhân và cân nhắc giám sát định kỳ đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tất cả các PPI đều có thể gây đau đầu và các biến cố bất lợi trên tiêu hóa, như buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, tiêu chảy hoặc táo bón. Các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của PPI đôi khi có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của GORD, làm cho bác sĩ điều trị tăng liều PPI đang dùng cho bệnh

nhân vì cho rằng thuốc chưa đạt hiệu quả mong đợi. Ở mức độ ít gặp hơn, dùng PPI có thể gây khô miệng, phù ngoại vi, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, mệt, rối loạn cảm giác, đau khớp, đau cơ, phát ban, ngứa và viêm thận kẽ.

Chưa phát hiện mối liên quan giữa PPI và tăng tỷ lệ dị tật thai nhi trên người. Do đó, PPI được coi là an toàn trong thai kỳ. Có thể cân nhắc đến các liệu pháp khác phù hợp cho phụ nữ mang thai cần thuốc ức chế acid bao gồm antacid (calci carbonat, alginat) hoặc ranitidin trước. Nếu những thuốc này không đạt hiệu quả mong muốn thì cân nhắc sử dụng PPI.

Nên tránh dùng PPI liều cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình hoặc nặng, do giảm chuyển hóa ở gan có thể gây tích lũy thuốc.

Tăng nguy cơ nhiễm trùng

Tác dụng ức chế tiết acid dịch vị của PPI làm tăng nguy cơ nhiễm trùng từ các căn nguyên ở đường tiêu hóa hay hô hấp, dù nguy cơ khá thấp. Nguy cơ cao hơn được cho là do giảm tác dụng bảo vệ dạ dày của “bức tường acid”, khiến các mầm bệnh sống có thể di chuyển lên hoặc xuống trong đường tiêu hóa và xâm lấn đường hô hấp dưới.

Nếu có thể, cân nhắc trì hoãn sử dụng PPI cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tăng, như bệnh nhân cao tuổi có người nhà bị cúm, bệnh nhân đang dùng kháng sinh. Chưa rõ việc ngừng sử dụng PPI tạm thời trong thời gian bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao có đem lại lợi ích hay không.

Một phân tích gộp gồm 12 nghiên cứu, bao gồm gần 3000 bệnh nhân cho thấy điều trị ức chế tiết acid làm tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*. Nguy

cơ này tăng 1,7 lần khi dùng PPI 1 lần/ngày và tăng 2,4 lần nếu dùng nhiều hơn 1 lần/ngày. Sáu nghiên cứu đã phát hiện nguy cơ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter* và *Shigella* tăng cao hơn 3 lần ở bệnh nhân dùng PPI.

Một nghiên cứu khác trên 360.000 người phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng PPI và tăng nguy cơ viêm phổi. Nguy cơ này cũng tăng lên khi tăng liều PPI. Tỷ lệ mắc viêm phổi ở bệnh nhân dùng PPI là 2,45 trên 100 bệnh nhân - năm và ở bệnh nhân không dùng PPI là 0,6 trên 100 bệnh nhân - năm. Một nghiên cứu khác phát hiện khả năng bệnh nhân bị viêm phổi tăng 5 lần trong tuần đầu điều trị với PPI, sau đó giảm còn 1,3 lần ở bệnh nhân được điều trị từ 3 tháng trở lên.

Kém hấp thu các chất dinh dưỡng

Acid dịch vị làm tăng độ tan của các chất ở dạng muối không tan (như calci, sắt) và giúp hấp thu các vitamin liên kết với protein (như vitamin B12). Do đó, việc giảm tiết acid dịch vị có thể làm giảm hấp thu một số chất dinh dưỡng, dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh liên quan đến kém hấp thu. Tuy nhiên, mối liên quan này hiện vẫn còn đang tranh cãi. Ở đa số trường hợp, bệnh nhân có thể yên tâm rằng chế độ ăn uống cân bằng, đầy đủ, chứa các chất thiết yếu và chất khoáng (như calci, sắt, folat, magesi) là đủ để loại trừ nguy cơ này.

Dùng PPI kéo dài liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ gãy xương. Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) lưu ý rằng mối liên quan giữa sử dụng PPI và nguy cơ gãy xương trong phần lớn các nghiên cứu là nhỏ và hiện chưa cần có biện pháp can thiệp quản lý nào liên quan đến nguy cơ này. Một

nghiên cứu trên 15.000 trường hợp gãy xương liên quan đến loãng xương phát hiện tăng tỷ lệ gãy xương hông ở bệnh nhân sau 5 năm dùng PPI (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,62) và nguy cơ tăng thêm nếu tiếp tục điều trị trong 7 năm (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 4,55). Bệnh nhân dùng PPI nhiều hơn 7 năm cũng tăng nguy cơ gãy xương không phải xương hông (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,92).

Tăng nguy cơ loãng xương nên được cân nhắc ở phụ nữ sau mãn kinh sử dụng PPI kéo dài, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, như tiền sử gia đình có người bị loãng xương hoặc sử dụng corticoid kéo dài. Khi đó, có thể làm giảm nguy cơ này bằng cách dùng PPI ở liều thấp nhất có hiệu quả, hoặc dùng “khi cần” nếu phù hợp.

Hạ magesi máu nặng liên quan đến việc sử dụng PPI trên một số ít bệnh nhân, có thể cải thiện khi ngừng PPI. Năm 2012, Cơ quan Quản lý an toàn Thuốc và Thiết bị y tế New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo rằng hạ magesi máu, và có thể giảm calci máu, là tác dụng bất lợi hiếm gặp của PPI. Omeprazol, ở mức liều 10-40 mg/ngày, là liều thường gặp nhất liên quan đến các thiếu hụt trên. Magesi được biết đến có tác động ổn định nội môi của calci bằng cách giảm tiết hormon tuyến cận giáp, giảm đáp ứng của thận và xương với hormon tuyến cận giáp.

Bệnh nhân đang sử dụng PPI, có tiền sử nghiện rượu, có nguy cơ hạ magesi máu tăng lên do tác dụng hiệp đồng của sử dụng ethanol mạn tính đến chức năng chuyển hóa. Sử dụng thuốc lợi tiểu, ciclosporin hoặc kháng sinh aminoglycosid đồng thời với PPI làm

tăng nguy cơ hạ magesi máu. Các triệu chứng của hạ magesi máu thường không rõ ràng, có thể bao gồm chuột rút, yếu cơ, dễ bị kích thích hoặc lú lẫn.

Không khuyến cáo xét nghiệm magesi định kỳ ở bệnh nhân dùng PPI. Trong trường hợp bệnh nhân đang sử dụng PPI kéo dài và có các triệu chứng không rõ nguyên nhân, tương tự các triệu chứng của hạ magesi máu thì nên cân nhắc xét nghiệm magesi máu. Tăng sử dụng đồ ăn giàu magesi, ví dụ các loại hạt, rau mồng tơi, lúa mì, hoặc thực phẩm bổ sung có chứa magesi có thể giúp cải thiện nồng độ magesi máu trong quá trình điều trị bằng PPI.

Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến sử dụng PPI ở bệnh nhân cao tuổi. Một số nghiên cứu cho thấy PPI làm giảm hấp thu vitamin B12 trong thức ăn. Ở bệnh nhân cao tuổi có chế độ dinh dưỡng kém, đang dùng PPI kéo dài, cần cân nhắc xét nghiệm vitamin B12 định kỳ.

Giảm natri máu liên quan đến việc sử dụng PPI gặp ở rất ít bệnh nhân, và thường gặp hơn ở người cao tuổi.

Viêm thận kẽ cấp tính liên quan đến PPI

Tính đến tháng 6/2011, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã ghi nhận 65 trường hợp viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng PPI. Viêm thận kẽ có thể dẫn đến tổn thương thận vĩnh viễn. Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm thận kẽ bao gồm: sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ái toan, khó chịu, đau cơ, đau khớp, giảm cân, thay đổi lượng nước tiểu, đái ra máu hoặc mủ có kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp. NSAID cũng được biết đến khá rõ về nguy cơ gây độc thận, do đó, nên chú ý nghi ngờ hơn

khả năng viêm thận kẽ ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID có xuất hiện các triệu chứng này. Các yếu tố nguy cơ gây viêm thận kẽ khác bao gồm kháng sinh beta lactam (penicilin, cephalosporin), sulfonamid, thuốc lợi tiểu, bệnh lý nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hoặc ung thư. Trong trường hợp nghi ngờ viêm thận kẽ, cần soi nước tiểu và kiểm tra chức năng thận. Bệnh nhân cũng nên được gửi khám chuyên khoa thận. Để chẩn đoán xác định viêm thận kẽ, bắt buộc phải sinh thiết thận.

Tương tác thuốc

Quan ngại về khả năng tương tác giữa omeprazol và clopidogrel không chắc chắn có ý nghĩa lâm sàng. MARC đã đánh giá bằng chứng về tương tác giữa PPI và clopidogrel và kết luận rằng bằng chứng hiện có cho thấy PPI có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của clopidogrel *in vitro*, nhưng điều này chưa ngoại suy được có dẫn đến hậu quả bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết phải thay đổi chế độ điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng đồng thời một thuốc PPI và clopidogrel. Tuy nhiên, nếu bác sĩ đang cân nhắc kê đơn PPI và clopidogrel, thì khuyến cáo nên chọn pantoprazol do ít có tác dụng ức chế enzyme CYP2C19 hơn so với omeprazol và lansoprazol.

PPI có thể làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của warfarin hoặc giảm tác dụng này khi ngừng PPI. Bệnh nhân đang

dùng warfarin nên được đánh giá trị số INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, hoặc ngừng PPI để đảm bảo không gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Những điểm cần lưu ý về PPI:

- Rà soát toàn bộ các bệnh nhân đang dùng PPI kéo dài và đánh giá xem có nên tiếp tục sử dụng hay có thể giảm liều PPI hay không.

- Với bệnh nhân lần đầu dùng PPI, cần trao đổi với người bệnh về thời gian điều trị dự kiến và có kế hoạch giảm liều hoặc ngừng điều trị.

- Đa số bệnh nhân trong chăm sóc sức khỏe ban đầu không cần dùng omeprazol với liều khởi đầu 40 mg/ngày (hoặc tương đương).

- Rất ít bệnh nhân cần phải dùng omeprazol với liều 40 mg, hàng ngày, kéo dài.

- Cân nhắc chế độ liều “khi cần” có phù hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng PPI hàng ngày hay không.

- Tư vấn để bệnh nhân nắm được về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Trong trường hợp đó, có thể dùng thuốc kháng acid như một thuốc “giải nguy” để làm giảm các triệu chứng.



Lựa chọn đường dùng kháng sinh hợp lý: đường uống và đường tĩnh mạch

Võ Thị Thùy, Nguyễn Phương Thúy, Lương Anh Tùng

Tóm tắt

Tóm tắt: Kháng sinh đường tĩnh mạch hiện đang được sử dụng phổ biến và có thể bị lạm dụng tại các bệnh viện trong khi nhiều loại nhiễm khuẩn có thể

điều trị bằng kháng sinh đường uống. Sử dụng kháng sinh đường uống giúp hạn chế các tác dụng bất lợi của kháng sinh đường tĩnh mạch. Bên cạnh đó, điều trị

bằng kháng sinh đường uống thường có chi phí thấp hơn. Sau một thời gian ngắn điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch, có thể cân nhắc chuyển sang kháng sinh đường uống nếu phù hợp. Hiện đã có các hướng dẫn hỗ trợ bác sĩ về thời gian chuyển đổi nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị khi chuyển từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống. Một số loại nhiễm khuẩn có thể phù hợp với điều trị ngắn hạn bằng kháng sinh đường tĩnh mạch bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn

tiết niệu phức tạp, một số nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram (-), đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhiễm khuẩn da và mô mềm. Nhiễm khuẩn xương khớp và nhiễm khuẩn nội tâm mạc hiện được điều trị dài ngày bằng kháng sinh đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, tính khả thi của việc chuyển đổi sớm sang kháng sinh đường uống trong các loại nhiễm khuẩn này đang được nghiên cứu.

Nội dung

Giới thiệu

Lựa chọn đường dùng tối ưu là một khía cạnh quan trọng trong sử dụng thuốc hợp lý. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cần được điều trị bằng kháng sinh, đường uống là lựa chọn tối ưu cho nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên, trên thực tế, bệnh nhân nội trú thường được chỉ định kháng sinh đường tĩnh mạch. Trong khi đó, với một số nhiễm trùng được chỉ định kháng sinh đường tĩnh mạch, liệu pháp kháng sinh đường uống có thể đem lại hiệu quả tương đương.

Kháng sinh đường tĩnh mạch

Phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch được khuyến cáo trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng đe dọa tính mạng và nhiễm khuẩn ở vị trí sâu do lo ngại về nguy cơ không đạt nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn khi dùng đường uống. Bệnh nhân không dung nạp thuốc hoặc không thể sử dụng thuốc đường uống (ví dụ: nôn) sẽ được chỉ định phác đồ đường tĩnh mạch. Phác đồ đường tĩnh mạch cũng được khuyến cáo trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch do suy giảm cơ chế phòng ngự chống nhiễm khuẩn.

Theo nghiên cứu, lượng kháng sinh sử dụng ngoài cộng đồng và trong bệnh viện tại Úc cao hơn một số nước. Tại Úc, theo Khảo sát Kê đơn Kháng sinh Quốc gia (NAPS) năm 2017, gần 1/3 (32,7%) trong 21.034 đơn thuốc (bao gồm cả đường uống và đường tĩnh mạch) không tuân thủ hướng dẫn điều trị của bệnh viện hoặc Hướng dẫn Điều trị Quốc gia (eTG). Một nghiên cứu tiến cứu trên tất cả các kháng sinh đường tĩnh mạch được sử dụng tại một bệnh viện đại học cho thấy khoảng 1/3 trên gần 2000 ngày sử dụng kháng sinh là không cần thiết.

Sử dụng kháng sinh đường uống thay cho đường tĩnh mạch

Các ưu điểm chính của việc sử dụng thuốc đường uống so với đường tĩnh mạch bao gồm tránh được các nhiễm khuẩn hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối liên quan đến tiêm truyền, giá thành thuốc thấp hơn, giảm khối lượng công việc dành cho nhân viên y tế và thiết bị phục vụ việc tiêm truyền tĩnh mạch. Phác đồ đường uống có thể tạo điều kiện cho bệnh nhân xuất viện sớm hơn. Ví dụ, một liều duy nhất kháng sinh đường tĩnh mạch

trên bệnh nhi nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp không làm giảm tỷ lệ tái phát hoặc tái nhập viện. Điều này cho thấy hầu hết các bệnh nhi có nhiễm khuẩn đường tiết niệu có thể điều trị bằng kháng sinh đường uống.

Vấn đề quan trọng cần được xem xét là sinh khả dụng của kháng sinh

đường uống, thường khác biệt so với đường tĩnh mạch (bảng 1 và bảng 2). Một số kháng sinh đường uống có sinh khả dụng tương đương khi dùng qua đường tĩnh mạch. Tùy thuộc tình trạng nhiễm khuẩn và vị trí cần hấp thu thuốc, có thể cân nhắc thay thế kháng sinh đường tĩnh mạch bằng các thuốc này.

Bảng 1: Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống với kháng sinh có sinh khả dụng trên 90%

Kháng sinh đường tĩnh mạch	Lựa chọn kháng sinh đường uống	Dạng bào chế đường uống
Lincomycin hoặc clindamycin	Clindamycin	Hỗn dịch (có thể có vị khó chịu) và viên nang
Fluconazol	Fluconazol	Hỗn dịch và viên nang
Metronidazol	Metronidazol	Hỗn dịch và viên nang
Sulfamethoxazol/trimethoprim	Sulfamethoxazol/trimethoprim	Hỗn dịch và viên nén
Doxycyclin	Doxycyclin	Viên nén và viên nang

Bảng 2: Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống với kháng sinh có sinh khả dụng từ 50%-90%

Kháng sinh đường tĩnh mạch	Lựa chọn kháng sinh đường uống	Dạng bào chế đường uống
Ampicilin hoặc amoxicilin	Amoxicilin	Hỗn dịch và viên nang
Benzylpenicilin	Amoxicilin	Hỗn dịch và viên nang
Azithromycin	Azithromycin	Hỗn dịch và viên nén
Amoxicilin/clavulanat	Amoxicilin/clavulanat	Hỗn dịch và viên nén
Flucloxacilin	Flucloxacilin	Hỗn dịch (có thể có vị khó chịu) và viên nang
	Hoặc: Cefalexin	Hỗn dịch và viên nang
Cefazolin	Cefalexin	Hỗn dịch và viên nang
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin	Viên nén

Trong một nghiên cứu tiền cứu ở quy mô nhỏ, các bệnh nhân viêm mô tế bào mức độ trung bình được ngẫu nhiên chỉ định cefalexin đường uống hoặc cefazolin đường tĩnh mạch. Việc dùng thuốc qua đường tĩnh mạch được chuyển đổi sang đường uống khi viêm mô tế bào ngừng tiến triển và bệnh nhân đã cắt sốt. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, tuy nhiên chỉ có khoảng

20 bệnh nhân trong mỗi nhóm. Cần tiến hành những nghiên cứu lớn hơn nhằm xác minh kết quả này.

Điều trị đợt ngắn kháng sinh đường tĩnh mạch

Các nghiên cứu đang đánh giá về khả năng xử trí các nhiễm khuẩn thường được điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch dài ngày bằng phác đồ kháng sinh

đường tĩnh mạch ngắn hạn. Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng đã được kiểm soát đầy đủ nguồn gây nhiễm khuẩn, đã được thực hiện so sánh tiêu chí gộp của nhiễm khuẩn vết mổ, tái phát nhiễm khuẩn ổ bụng hoặc tử vong trong 30 ngày cho thấy kết quả tương đương ở nhóm bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch 3-5 ngày và nhóm bệnh nhân được chỉ định phác đồ kéo dài hơn sau khi các triệu chứng và xét nghiệm cận lâm sàng trở về bình thường. Điều này cho thấy sau khi kiểm soát đầy đủ nguồn gây nhiễm khuẩn, lợi ích của kháng sinh đường tĩnh mạch chỉ giới hạn trong vài ngày đầu của đợt điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý không có nhiều bệnh nhân suy giảm miễn dịch được đưa vào nghiên cứu này.

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng đã nghiên cứu về các loại nhiễm khuẩn khác và độ dài của đợt điều trị. Đợt điều trị ngắn có thể đem lại hiệu quả tương đương với điều trị dài ngày trong các trường hợp: viêm phổi mắc phải tại cộng đồng hoặc viêm phổi liên quan đến thở máy, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram (-), đợt cấp bệnh phổi mạn tính, hoặc nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống

Nhằm phát triển các hướng dẫn điều trị, một nghiên cứu về việc chuyển đổi kháng sinh sang phác đồ đường uống sau 48-72 giờ dùng đường tĩnh mạch đã được tiến hành. Các loại nhiễm khuẩn chính được nghiên cứu bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết

niệu, viêm đường mật, áp xe ổ bụng và viêm quầng. Trong 6 tuần sau khi kết thúc phác đồ kháng sinh, không ghi nhận trường hợp nào tái phát nhiễm khuẩn hoặc tái nhập viện do tái nhiễm khuẩn. Việc chuyển đổi phác đồ sang đường uống được ước tính làm giảm hơn 6000 liều kháng sinh đường tĩnh mạch.

Một nghiên cứu hồi cứu về nhiễm khuẩn da và mô mềm do *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA) đã đánh giá việc điều trị bệnh nhân nội trú tại 12 nước châu Âu. Theo kết quả ước tính, hơn 1/3 số bệnh nhân có thể chuyển đổi từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống sớm hơn thời điểm được chuyển đổi trên thực tế.

Nghiên cứu tại một bệnh viện đã sử dụng một bảng kiểm với mục đích khuyến khích việc chuyển đổi từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống vào ngày điều trị thứ 3 trên các bệnh nhân có nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn ổ bụng. Trong số các bệnh nhân phù hợp để chuyển đổi sang kháng sinh đường uống, 61,4% bệnh nhân được đã chuyển đổi nhờ đáp ứng các tiêu chí trong bảng kiểm. Không ghi nhận sự gia tăng biến chứng trên nhóm bệnh nhân này.

Các nhà nghiên cứu đã tiến hành một tổng quan hệ thống các bằng chứng về thời gian điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch tối thiểu và tổng thời gian điều trị kháng sinh tối thiểu ở bệnh nhân dưới 18 tuổi có nhiễm khuẩn. Tổng quan này đã so sánh các đợt điều trị ngắn với các đợt điều trị dài ngày thường được áp dụng. Trong một số trường hợp như nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn tiết niệu - sinh

dục, điều trị kéo dài bằng kháng sinh đường tĩnh mạch có thể không cần thiết và có thể chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống sớm hơn.

Khi cân nhắc chuyển sang phác đồ đường uống, việc đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng. Các tiêu chí đánh giá bao gồm khả năng đáp ứng điều trị, tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, các bệnh lý nền mắc kèm, tiền sử dị ứng, khả năng hấp thu và dung nạp với thuốc đường uống. Việc xác định tác nhân gây bệnh, kiểu kháng thuốc và kết quả xét nghiệm vi sinh của bệnh nhân (nếu có) cũng cần thiết. Khi lựa chọn kháng sinh, cần cân nhắc các yếu tố

bao gồm phổ tác dụng, sinh khả dụng, khả năng xâm nhập vào vị trí nhiễm khuẩn và các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Hướng dẫn điều trị của Úc

eTG có hướng dẫn về việc chuyển đổi kháng sinh đúng thời điểm từ dạng dùng qua đường tĩnh mạch sang đường uống. Thời điểm chuyển đổi được cân nhắc khi bệnh nhân có cải thiện về lâm sàng, hết sốt và không có bất thường về huyết động chưa giải thích được nguyên nhân (bảng 3).

Bảng 3: Hướng dẫn chuyển đổi kháng sinh từ đường tĩnh mạch sang đường uống

Việc chuyển đổi kháng sinh từ đường tĩnh mạch sang đường uống thường tỏ ra phù hợp trong trường hợp đáp ứng tất cả các tiêu chí sau*: - Bệnh nhân có cải thiện về mặt lâm sàng; - Bệnh nhân hết sốt hoặc đỡ sốt; - Bệnh nhân không có bất thường về huyết động chưa giải thích được nguyên nhân; - Bệnh nhân dung nạp thuốc đường uống và không có lo ngại về khả năng kém hấp thu; - Kháng sinh đường uống thay thế có phổ tác dụng trùng hoặc tương tự thuốc dùng đường tĩnh mạch, hoặc có sẵn dạng bào chế đường uống của thuốc dùng qua đường tĩnh mạch. Với bệnh nhi, cần có sẵn dạng bào chế phù hợp cho trẻ em. Lưu ý: * Không bao gồm các loại nhiễm khuẩn cần đạt được nồng độ kháng sinh cao tại mô hoặc điều trị kéo dài bằng phác đồ đường tĩnh mạch (như viêm màng não, viêm nội tâm mạc).

Các nhà nghiên cứu về bệnh nhiễm khuẩn trên bệnh nhi Úc đã tiến hành một tổng quan hệ thống các bằng chứng về việc chuyển đổi từ phác đồ đường tĩnh mạch sang đường uống đối với 36 loại nhiễm khuẩn ở trẻ em. Mục đích của tổng quan là cung cấp các bằng chứng tin cậy giúp bác sĩ đưa ra quyết định về việc chuyển đổi sang kháng sinh đường uống trên bệnh nhi và cho phép bệnh nhi xuất viện sớm hơn. Kết quả tổng quan cho thấy đối với một số bệnh nhiễm khuẩn, việc chuyển đổi có thể được tiến hành

sớm hơn thời điểm được khuyến cáo trước đó.

Phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch kéo dài

Một số tình trạng như nhiễm khuẩn xương khớp, viêm nội tâm mạc, thường được điều trị bằng phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch kéo dài. Bằng chứng về độ dài đợt điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch và khả năng sử dụng kháng sinh đường uống còn hạn chế.

Nhiễm khuẩn xương khớp

Thử nghiệm so sánh kháng sinh đường uống với kháng sinh đường tĩnh mạch trong nhiễm khuẩn xương khớp (OVIVA) đã được tiến hành đa trung tâm ở Anh. Nghiên cứu này so sánh việc chuyển đổi sớm (trong vòng 1 tuần) từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống với việc tiếp tục phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch trong ít nhất 6 tuần. Nghiên cứu thu nhận tất cả bệnh nhân người lớn nghi ngờ nhiễm khuẩn xương khớp được lên kế hoạch điều trị bằng kháng sinh trong ít nhất 6 tuần, không phụ thuộc vào chỉ định can thiệp phẫu thuật hay các kháng sinh được sử dụng. So sánh các kết quả trong vòng một năm cho thấy hiệu quả của phác đồ kháng sinh đường uống được lựa chọn hợp lý không thua kém so với phác đồ đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, cần lưu ý:

- Nghiên cứu này không đủ hiệu lực thống kê đánh giá kết cục giữa các loại nhiễm khuẩn khác nhau;

- Nhiễm khuẩn do Gram (-) chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ;

- Đa số bệnh nhân được phẫu thuật để kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn;

- Rifampicin được sử dụng trong phác đồ kháng sinh ở khoảng 1/3 số bệnh nhân trong nghiên cứu;

- **Bác sĩ điều trị cho bệnh nhân là các chuyên gia đầu ngành.**

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (có thể liên quan đến kháng sinh) được ghi nhận ở khoảng 1/4 số bệnh nhân trong nghiên cứu. Điều này cho thấy việc tiếp tục theo dõi bệnh nhân là cần thiết, kể cả với kháng sinh đường uống. Cần tiến hành những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá một cách chặt chẽ về các loại nhiễm

khuẩn và các phác đồ kháng sinh khác nhau trong các hệ thống y tế sát với thực hành lâm sàng tại cơ sở điều trị.

Viêm nội tâm mạc

Nghiên cứu kết hợp kháng sinh đường uống đã được tiến hành trong viêm nội tâm mạc (POET) đối với viêm nội tâm mạc trái do liên cầu (*Streptococci*), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* hoặc tụ cầu không sinh men coagulase (coagulase-negative staphylococci). Bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên kháng sinh qua đường tĩnh mạch trong suốt đợt điều trị hoặc trong ít nhất 10 ngày, sau đó sử dụng thuốc đường uống. Các bệnh nhân đều ổn định về mặt lâm sàng trước khi chuyển đổi và được siêu âm tim qua thực quản để theo dõi đáp ứng điều trị. Phác đồ đường uống được thiết kế bao gồm ít nhất hai thuốc với cơ chế tác dụng khác nhau, có thể có tác dụng hiệp đồng và làm giảm nguy cơ kháng thuốc dựa trên kết quả phân tích PK/PD.

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt trên tiêu chí gộp bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, cần phẫu thuật tim không theo chương trình, biến cố tắc mạch hoặc tái phát nhiễm khuẩn huyết do căn nguyên đã phân lập được ban đầu. Phân tích tiếp theo sau 3,5 năm cũng ghi nhận các kết quả tương tự.

Cần lưu ý, nghiên cứu này có hạn chế liên quan đến thiếu tính đồng nhất giữa 2 nhóm điều trị về tác nhân vi khuẩn, phác đồ phối hợp kháng sinh được sử dụng và chưa có mặt các nhiễm khuẩn do căn nguyên vi khuẩn đa kháng. Rất ít các bệnh nhân được thu dung được đặt thiết bị trên tim hoặc là đối tượng nghiên cứu chích thuốc qua đường tiêm. Nghiên cứu

này cũng được thực hiện tại các trung tâm chuyên khoa tim.

Tình trạng kháng kháng sinh

Việc lạm dụng kháng sinh dẫn đến sự xuất hiện và lan rộng của các tác nhân kháng thuốc trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Giảm sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch và rút ngắn độ dài đợt điều trị giúp làm giảm lượng kháng sinh tiêu thụ, từ đó hạn chế gia tăng kháng thuốc. Việc sử dụng hợp lý các kháng sinh đường uống, đặc biệt với thuốc có sinh khả dụng cao, là cần thiết để duy trì hiệu quả của kháng sinh.

Kết luận

Trong nhiều nhiễm khuẩn, kháng sinh đường uống có thể có hiệu quả tương đương kháng sinh đường tĩnh mạch. Cần nhắc rút ngắn thời gian điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch và chuyển đổi sang phác đồ đường uống là vấn đề cần được chú ý khi điều trị cho bệnh nhân, giúp cải thiện kết quả điều trị, phòng tránh các tác dụng bất lợi khi dùng qua đường tĩnh mạch và tạo điều kiện cho bệnh nhân xuất viện sớm hơn.

QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM

THUỐC BỊ ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH, RÚT SỐ ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM

Căn cứ công văn số 11996/QLD-CL ngày 31/7/2020 của Cục Quản lý Dược về việc công bố đợt 32 danh sách công ty nước ngoài có thuốc vi phạm chất lượng.

Căn cứ công văn số 1889/SYT-NVD ngày 03/8/2020 của Sở Y tế An Giang về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 2.

Căn cứ công văn số 2354/SYT-NVD ngày 21/9/2020 của Sở Y tế An Giang về việc thông báo thu hồi thuốc Trimoxstal, SDK: VD-20158-13.

1. Danh sách các công ty nước ngoài có thuốc vi phạm chất lượng:

STT	Tên công ty có thuốc vi phạm	Số công văn
1	Bal Pharma Ltd. - INDIA	11996/QLD-CL
2	Flamingo Pharmaceuticals Ltd. – INDIA	11996/QLD-CL
3	Windlas Biotech Private limited – INDIA	11996/QLD-CL
4	Industria Farmaceutica Nova Argentia S.p.A (Italy)	11996/QLD-CL
	Danh sách cập nhật Đợt 32 các công ty nước ngoài có thuốc vi phạm (http://www.dav.gov.vn – Mục: Quản lý chất lượng thuốc)	

2. Danh sách thuốc thu hồi có vi phạm chất lượng:

Stt	Tên thuốc	Tên đơn vị SX	Số ĐK, số lô, hạn dùng	Lý do	Số công văn
1	Genpharmason	Công ty TNHH MTV 120 Armephaco	VD-16741-12 Số lô: 022020 NSX: 02/6/2020 HD: 02/6/2023	Mẫu thuốc vi phạm mức độ 2.	11924/QLD-CL 1889/SYT-NVD
2	Trimoxstal 500/250	Công ty cổ phần Dược Minh Hải	VD-20158-13 Số lô: 0040518 NSX: 08/5/2018 HD: 08/5/2021	Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Định tính Sulbactam natri.	2354/SYT-NVD



Nội dung

Tháng 5/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được báo cáo ADR về một trường hợp sốc phản vệ xảy ra trên bệnh nhân nữ, 43 tuổi, được nghi ngờ là phản ứng 2 pha.

Theo thông tin trong báo cáo, lúc 7 giờ 50 phút sáng ngày 13/5/2020, bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch chậm cefotaxim 1 g để điều trị bướu bã lung bội nhiễm. Sau tiêm 10 phút, bệnh nhân mệt, da nổi mẩn đỏ, ngứa, vã mồ hôi, mạch nhẹ, huyết áp 60/40 mmHg. Sau khi xử trí bằng phác đồ chống sốc phản vệ, phản ứng được cải thiện và bệnh nhân tỉnh táo, ổn định lúc 9 giờ cùng ngày. Tuy nhiên, một giờ sau, tình trạng bệnh nhân bắt đầu xấu dần với các triệu chứng mệt, vã mồ hôi, chân tay lạnh, huyết áp 60/40 mmHg, sau đó hôn mê, mạch và huyết áp không đo được, tiên lượng nặng.

Mặc dù phản vệ là phản ứng dị ứng đã được ghi nhận nhiều trong y văn và thực hành lâm sàng, nhưng trường hợp phản vệ 2 pha tương tự trường hợp nêu trên ít được ghi nhận. Do đó, chúng tôi đã tiến hành tra cứu một số tài liệu để tìm hiểu rõ hơn về loại phản ứng này.

Theo Uptodate [1], có 3 loại phản vệ đã được ghi nhận, bao gồm phản vệ một pha (uniphasic), phản vệ 2 pha (biphasic) và phản vệ trơ (protracted). Trong đó:

- Phản vệ một pha là dạng phản vệ phổ biến nhất, chiếm khoảng 80%-90% các trường hợp phản vệ. Phản vệ một pha thường đạt đỉnh trong một vài giờ sau khi

xuất hiện triệu chứng. Sau đó, một số trường hợp có thể tự hồi phục hoặc hồi phục sau khi xử trí, thường trong vòng vài giờ.

- Phản vệ trơ kém đáp ứng với xử trí có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày mà không có biểu hiện hồi phục hoàn toàn và rõ ràng. Phản vệ trơ tỏ ra hiếm gặp, mặc dù tỷ lệ chính xác chưa được xác định rõ.

- Phản vệ 2 pha được đặc trưng bởi một phản ứng ban đầu, sau đó là giai đoạn không triệu chứng kéo dài từ 1 giờ hoặc lâu hơn, tiếp đó các triệu chứng tiếp tục xuất hiện mà không có phơi nhiễm với kháng nguyên. Phản ứng 2 pha đã được ghi nhận liên quan đến nhiều tác nhân, bao gồm cả thuốc được dùng qua đường uống, đường tiêm, hoặc trường hợp phản vệ không rõ nguyên nhân.

Tỷ lệ phản ứng 2 pha [1]

Tỷ lệ phản ứng 2 pha trong các nghiên cứu tiến cứu và hồi cứu dao động trong khoảng 0,4%-23% tất cả các trường hợp phản vệ. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở khoa cấp cứu. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp đưa ra kết quả ước tính với tỷ lệ phản ứng khoảng 5% và thời gian trung bình từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng là 11 giờ. Tổng quan này ghi nhận các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ban đầu là hạ huyết áp, hoặc bệnh nhân gặp phản ứng với một tác nhân chưa xác định, có nguy cơ gặp phản ứng 2 pha tăng lên. Một số ca tử vong cũng đã được ghi nhận. Một

tổng quan y văn sau đó phân tích các trường hợp xảy ra tại khoa cấp cứu phát hiện tỷ lệ phản ứng thấp hơn so với các báo cáo trước đó, và nhiều phản ứng 2 pha không có ý nghĩa lâm sàng.

Một số nghiên cứu khác đánh giá tỷ lệ phản vệ 2 pha trong một số cơ sở điều trị và đưa ra kết quả:

- Phản ứng 2 pha xuất hiện ở khoảng 10%-23% các trường hợp trong 2 nghiên cứu trên các bệnh nhân được sử dụng liệu pháp miễn dịch. Các nghiên cứu được tiến hành trên cả đối tượng người lớn và trẻ em.

- Tỷ lệ phản vệ 2 pha thấp hơn nhiều trong một nghiên cứu về thử thức ăn qua đường miệng trên trẻ em (1,5%-2%).

- Các biến cố 2 pha xuất hiện ở 10,3% các trường hợp trong một nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang.

Độ nặng của các triệu chứng tái phát [1]

Trong phản ứng 2 pha, không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát, và các triệu chứng ở pha thứ 2 không nhất thiết giống như pha đầu tiên. Đa số các nghiên cứu phát hiện rằng các triệu chứng tái phát thường ít nghiêm trọng như triệu chứng ban đầu. Mày đay tỏ ra đặc biệt phổ biến ở pha thứ 2 và thường là triệu chứng duy nhất. Tuy nhiên, pha thứ 2 của một trường hợp phản vệ có thể có mức độ nặng hơn, thậm chí gây tử vong.

Thời gian xuất hiện triệu chứng tái phát [1]

Có sự dao động lớn về khoảng thời gian giữa thời điểm hồi phục các triệu chứng ban đầu và thời điểm xuất hiện các

triệu chứng tái phát. Trong một nghiên cứu trên 103 bệnh nhân được liên lạc trong vòng 72 giờ sau khi nhập viện khoa cấp cứu do phản vệ, thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng tái phát là 10 giờ. Tuy nhiên, 40% bệnh nhân trong các trường hợp này có các triệu chứng tái phát xuất hiện hơn 10 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu. Một số nghiên cứu khác cũng phát hiện khoảng thời gian không triệu chứng kéo dài từ 1-30 giờ. Có một nghiên cứu mô tả một ca phản ứng 2 pha xuất hiện 72 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu và đây được coi là một trường hợp ngoại lệ.

Nguyên nhân

Nguyên nhân của phản vệ 2 pha còn chưa được biết rõ, mặc dù có một số cơ chế đã được gợi ý, bao gồm [1]:

- Sự tập trung của các tế bào viêm;
- Đợt thoát bọt thứ 2 của tế bào mast;
- Tổng hợp muôn yếu tố hoạt hóa bạch cầu;
- Tác dụng của các biện pháp xử trí “biến mất dần”;
- Hấp thu kháng nguyên không đồng đều.

Phản vệ 2 pha có thể xuất hiện với nhiều tác nhân khác nhau, bao gồm thuốc (như thuốc cản quang [2], thuốc chống viêm không steroid [3], kháng sinh [4]), thức ăn, côn trùng cắn hoặc nọc độc [5]. Phản ứng này có thể xuất hiện trên cả đối tượng trẻ em và người lớn [6].

Yếu tố nguy cơ [1]

Dựa trên dữ liệu hiện có, không thể dự đoán chắc chắn các bệnh nhân nào sẽ xuất hiện phản ứng 2 pha. Một tổng quan hệ thống tạo nền tảng cho bản cập nhật

chỉ số thực hành năm 2020 về phản vệ tại Hoa Kỳ đã xác định được 32 nghiên cứu, hầu hết là nghiên cứu quan sát hoặc hồi cứu, đánh giá các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha. Kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha bao gồm:

- Các triệu chứng ban đầu nặng: tổng quan trên phát hiện nhu cầu sử dụng >1 liều adrenalin (OR 4,82; 95% CI 2,70-8,58) và các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp) (OR 2,11; 95% CI 1,23-3,61) là các yếu tố nguy cơ của phản ứng 2 pha.

- Sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ: sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ có liên quan đến các biến cố 2 pha.

- + Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 430 lần thăm khám tại khoa cấp cứu do phản vệ, khoảng 5% bệnh nhân có phản ứng 2 pha có ý nghĩa lâm sàng. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện phản vệ đến thời điểm lần đầu sử dụng adrenalin ở bệnh nhân gặp phản vệ 2 pha dài hơn so với ở bệnh nhân gặp phản ứng một pha (78 phút so với 45 phút).

- + Trong tổng quan hệ thống năm 2020 nêu trên, khoảng thời gian >60 phút tính đến liều adrenalin đầu tiên được sử dụng cũng được phát hiện có liên quan đến phản vệ 2 pha. Kết quả này được rút ra từ 8 nghiên cứu hồi cứu (mức độ bằng chứng rất thấp).

Dự phòng

Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được coi là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha [1]. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư

số 51/2017/ TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế [7].

Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, không cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát [1].

Theo dõi và nhập viện [1]

Các nguy cơ không rõ ràng của phản vệ 2 pha dẫn đến khó khăn trong thực hành lâm sàng. Bản cập nhật năm 2020 của các chỉ số thực hành Hoa Kỳ gợi ý rằng bệnh nhân có các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp), hoặc cần sử dụng nhiều hơn một liều adrenalin để xử trí các triệu chứng ban đầu, nên được theo dõi lâu hơn do có thể tăng nguy cơ gặp phản ứng 2 pha. Tuy nhiên, độ dài khoảng thời gian theo dõi chưa được nêu cụ thể. Nên cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi và bệnh nhân thường được nằm viện ít nhất 24 giờ, mặc dù thời gian theo dõi có thể thay đổi dựa trên các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân và khoảng cách đến khoa cấp cứu. Nếu có thể, bệnh nhân nên được cấp phát bút tiêm adrenalin tự động khi xuất viện.

Hiện chưa có đồng thuận về khoảng thời gian theo dõi tối ưu sau khi xử trí thành công phản vệ. Một số nghiên cứu gợi ý rằng cần theo dõi bệnh nhân trong vòng 12 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu.

Chăm sóc khi xuất viện [1]

Nếu có thể, khi bệnh nhân được xuất viện sau khi gặp phản vệ, cần cấp phát cho bệnh nhân bút tiêm adrenalin tự động và đảm bảo bệnh nhân hiểu được cách sử dụng và thời điểm cần sử dụng bút tiêm này.

Bệnh nhân cần được tư vấn rằng các triệu chứng có thể xuất hiện lại trong

vòng 3 ngày sau khi xuất hiện lần đầu. Trong một số trường hợp, các triệu chứng tái phát có thể nặng hơn các triệu chứng ban đầu.

Kết luận

- Có 3 loại phản vệ đã được ghi nhận, bao gồm phản vệ một pha, phản vệ 2 pha và phản vệ trở. Hầu hết bệnh nhân gặp phản ứng một pha, trong khi ít gặp phản ứng 2 pha và hiếm gặp phản ứng trở.

- Thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng tái phát là 11 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu.

- Không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát trong phản vệ 2 pha. Ở một số ít bệnh nhân, triệu chứng tái phát có mức độ nặng, thậm chí gây tử vong.

- Bằng chứng hiện có gợi ý rằng các triệu chứng ban đầu ở mức độ nặng (như hạ huyết áp), và sự cần thiết phải dùng >1 liều adrenalin để xử trí, có thể là các yếu tố nguyên nhân gây phản ứng 2 pha. Nên

cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi.

- Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được cho là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế [7]. Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, chưa cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát.

- Với bệnh nhân được xuất viện sau khi gặp phản vệ, bệnh nhân cần được tư vấn rằng các triệu chứng có thể xuất hiện lại trong vòng 3 ngày sau khi xuất hiện các triệu chứng ban đầu. Trong một số trường hợp, triệu chứng tái phát có thể nặng hơn triệu chứng ban đầu. Nếu có thể, nên cấp phát cho bệnh nhân bút tiêm adrenalin tự động và đảm bảo bệnh nhân hiểu được cách sử dụng và khi nào cần sử dụng bút tiêm này.

Tài liệu tham khảo

1. Phillip L Lieberman (2020). Biphasic and protracted anaphylaxis. Uptodate. Retrieved 13 August 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis>.
2. Tae-Hyung Kim et al (2018). Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated contrast media. Eur Radiol. 28(3): 1242-1252.
3. Kevin W Chamberlin, Adam R Silverman (2009). Celecoxib-associated anaphylaxis. Ann Pharmacother. 43(4): 777-81.
4. G Zisa et al (2009). A case of protracted hypotension as unique symptom of a biphasic anaphylaxis to amoxicillin. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 41(2):60-1.
5. Tae-Hyung Kim et al (2019). Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. Int Arch Allergy Immunol. 179(1):31-36.
6. Karen S. Farbman and Kenneth A. Michelson (2016). Anaphylaxis in Children. Curr Opin Pediatr. 28(3): 294-297.
7. Bộ Y tế (2017). Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 về việc hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.