

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Các biện pháp mới dự phòng nguy cơ tử vong do sai sót về liều dùng methotrexat trong điều trị các bệnh lý viêm: Khuyến cáo từ EMA



Nguyễn Thị Tuyền, Lương Anh Tùng

Nội dung bài

Ngày 23/8/2019, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) khuyến cáo áp dụng các biện pháp mới để dự phòng sai sót nghiêm trọng, có thể gây tử vong, liên quan đến liều dùng methotrexat trong điều trị các bệnh lý viêm như viêm khớp dạng thấp, vảy nến và bệnh Crohn. Các khuyến cáo được ra dựa trên kết quả rà soát các báo cáo về việc bệnh nhân sử dụng methotrexat không đúng cách, mặc dù đã thực hiện các biện pháp dự phòng sai sót trước đó.

Đối với bệnh lý viêm, methotrexat cần được sử dụng 1 lần/tuần. Việc sử dụng thuốc thường xuyên hơn có thể dẫn đến các biến cố bất lợi nghiêm trọng. Cuộc rà soát của EMA cho thấy sai sót về số lần dùng thuốc có thể xảy ra trong tất cả các giai đoạn từ khi kê đơn đến khi bệnh nhân sử dụng thuốc.

Các biện pháp dự phòng sai sót mới bao gồm giới hạn các cán bộ y tế được phép kê đơn methotrexat, bổ sung cảnh báo nổi bật hơn trên nhãn thuốc và cung cấp tài liệu giáo dục cho bệnh nhân và nhân viên y tế. Ngoài ra, để hỗ trợ bệnh nhân dùng thuốc 1 lần/tuần, các viên thuốc sẽ được đóng dạng vỉ thay vì đóng vào lọ. Các biện pháp này đã được đồng thuận sau khi tham khảo ý kiến một số đại diện cán bộ y tế và bệnh nhân.

* Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

♦ Methotrexat điều trị các tình trạng viêm thường chỉ sử dụng 1 lần/tuần. Các phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm tử vong, đã xảy ra khi sử dụng thuốc này thường xuyên hơn.

♦ Methotrexat chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có chuyên môn và kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc này.

♦ Cán bộ y tế kê đơn hoặc cấp phát methotrexat để điều trị viêm nên:

✓ Đọc kỹ tài liệu giáo dục về việc sử dụng methotrexat đường uống;

✓ Đảm bảo tuân thủ Hướng dẫn sử dụng thuốc cập nhật của methotrexat khi điều trị các bệnh lý viêm;

✓ Hướng dẫn rõ ràng cho người bệnh dùng liều 1 lần/tuần;

✓ Kiểm tra cẩn thận để đảm bảo bệnh nhân (hoặc người chăm sóc) đã hiểu được thuốc này cần được dùng 1 lần/tuần, và kiểm tra lại điều này mỗi lần kê đơn thuốc mới hoặc khi cấp phát thuốc;

✓ Tư vấn cho bệnh nhân (hoặc người chăm sóc) về các dấu hiệu quá liều methotrexat và hướng dẫn họ tìm kiếm hỗ trợ y tế khẩn cấp trong trường hợp nghi ngờ quá liều.

Thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp và nguy cơ biến cố huyết khối tái phát: Cảnh báo từ TGA



Ngày 26/8/2019, Cơ quan Quản lý các Sản phẩm Điều trị Úc (TGA) đã đưa ra cảnh báo về các thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp (DOAC) và nguy cơ các biến cố huyết khối tái phát. Cán bộ y tế được khuyến cáo rằng Tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc chống đông đường uống tác động

trực tiếp lưu hành tại Úc sẽ được cập nhật thông tin mới về gia tăng nguy cơ biến cố huyết khối tái phát ở bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid (APS).

Các thuốc DOAC lưu hành tại Úc bao gồm apixaban (tên thương mại Eliquis),

dabigatran etexilat (Pradaxa) và rivaroxaban (Xarelto).

Theo kết quả rà soát của EMA, việc sử dụng các thuốc DOAC ở bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid có thể liên quan đến gia tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với việc điều trị bằng thuốc kháng vitamin K. Mức độ bằng chứng tăng nguy cơ này khác nhau giữa các thuốc, nhưng không có đủ bằng chứng cho thấy bất kỳ DOAC nào cũng an

toàn cho bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao như dương tính với cả 3 loại kháng thể lupus anticoagulant, anticardiolipin và anti-beta2-glycoprotein I.

TGA đã rà soát vấn đề an toàn trên và đang làm việc với nhà cung cấp để cập nhật tờ Hướng dẫn sử dụng của apixaban, dabigatran etexilat và rivaroxaban về nguy cơ trên.

Chỉ sử dụng chất ly giải vi khuẩn đông khô (bacterial lysate) để dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát: Khuyến cáo từ EMA



Ngày 28/6/2019, EMA khuyến cáo các thuốc chứa bacterial lysate, được cấp phép điều trị một số bệnh lý hô hấp, chỉ nên được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát ngoại trừ viêm phổi. Khuyến cáo này được đưa ra sau một cuộc rà soát các thuốc chứa bacterial lysate. Kết quả rà soát cho thấy không có đủ bằng chứng chứng minh các thuốc này có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp hoặc dự phòng viêm phổi, do đó không nên sử dụng cho các mục đích này.

Trong cuộc rà soát này, Ủy ban các Sản phẩm thuốc Sử dụng cho người (CHMP) đã cân nhắc kết quả của các nghiên cứu lâm sàng, dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của

thuốc, và khuyến cáo từ một nhóm chuyên gia về các bệnh nhiễm trùng.

Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, cuộc rà soát này đã chỉ ra một số bằng chứng về hiệu quả của thuốc trong dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát và dữ liệu an toàn phù hợp với ý kiến. Do đó, CHMP khuyến cáo có thể tiếp tục sử dụng các thuốc này để dự phòng, tuy nhiên các công ty phải cung cấp thêm dữ liệu về an toàn và hiệu quả từ các nghiên cứu lâm sàng mới vào năm 2026. Hướng dẫn sử dụng của các thuốc này cũng sẽ được cập nhật về chỉ định mới này và cảnh báo không sử dụng thuốc này để dự phòng viêm phổi.

Ngày 05/11/2019, FDA cập nhật cảnh báo nguy cơ biotin gây nhiễu kết quả xét nghiệm

FDA cập nhật thông tin cảnh báo năm 2017 để nhắc lại cho cộng đồng, nhân viên xét nghiệm và cán bộ y tế nguy cơ biotin, một chất thường có trong thực phẩm bổ sung, có thể gây nhiễu đáng kể kết quả xét nghiệm và dẫn đến kết quả xét nghiệm không đúng. FDA muốn cộng đồng và cán bộ y tế nhận thức được vấn đề này để các bên liên quan có thể làm việc cùng nhau nhằm dự phòng biến cố bất lợi.

Như lưu ý từ thông tin truyền thông đầu tiên, biotin trong mẫu dịch từ bệnh nhân có thể làm kết quả cao hơn hoặc thấp hơn giá trị thực, tùy thuộc loại xét nghiệm, FDA đặc biệt quan ngại đến kết quả thấp hơn với troponin, một marker sinh học quan trọng trên lâm sàng

để hỗ trợ chẩn đoán cơn đau thắt ngực, kết quả xét nghiệm không đúng sẽ dẫn đến chẩn đoán sai và nguy cơ gây biến chứng nghiêm trọng trên lâm sàng. FDA tiếp tục nhận được báo cáo biến cố bất lợi liên quan đến biotin có trong mẫu xét nghiệm làm kết quả định lượng troponin thấp hơn thực tế.

*** Khuyến cáo cán bộ y tế**

- Trao đổi với bệnh nhân về tất cả các chế phẩm bổ sung biotin hoặc bổ sung vitamin, gồm có các chế phẩm bổ sung cho tóc, da và móng.

- Biết được biotin có trong các loại multivitamin, gồm có multivitamin cho phụ nữ trước khi mang thai, chế phẩm bổ sung biotin và thực phẩm bổ sung cho tóc, da và

móng ở hàm lượng có thể làm nhiều kết quả xét nghiệm

- Hiểu được rất nhiều xét nghiệm, bao gồm các xét nghiệm chẩn đoán bệnh tim mạch và xét nghiệm hormon, các xét nghiệm sử dụng công nghệ biotin có khả năng bị ảnh hưởng, và làm sai lệch kết quả xét nghiệm nếu biotin có trong mẫu bệnh phẩm.

- Liên hệ với phòng xét nghiệm thực hiện các xét nghiệm cho bệnh nhân đang dùng chế phẩm chứa biotin

- Nếu kết quả xét nghiệm không phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, xem xét liệu kết quả sai lệch có thể do biotin gây nhiều hay không

- Báo cáo cho nhà sản xuất xét nghiệm và FDA nếu bệnh nhân gặp biến cố bất lợi liên quan đến kết quả xét nghiệm sai lệch nghi ngờ do biotin

Nguồn: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-...>

Điểm tin: DS. Nguyễn Thị Tuyền

ANSM: Ngày 12/11/2019, Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp cảnh báo cần nghỉ ngay đến thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (các sartan) và các gliptin khi xuất hiện phù bradykinin

Phù bradykinin đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và cả các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các gliptin. Biểu hiện phù này có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng. Ngoài ra, ANSM cảnh báo các cán bộ y tế và bệnh nhân cần đặc biệt chú ý đến các dấu hiệu gợi ý loại phù này khi dùng các thuốc kể trên.

Thông tin cho các cán bộ y tế

Phù bradykinin xảy ra do giảm thoái hóa bradykinin. Nguyên nhân có thể do di truyền (có hoặc không liên quan đến sự thiếu hụt chất ức chế C1) hoặc từ việc sử dụng thuốc do ức chế các enzym có vai trò gây thoái hóa bradykinin, đặc biệt là các enzym chuyển đổi với các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (các sartan) và enzym dipeptidylpeptidase đối với các gliptin.

Các biểu hiện của loại phù này thường ở dạng phù nề dưới da, không có ngứa, khởi phát đột ngột, tập trung chủ yếu ở vùng mặt, lưỡi hoặc đường hô hấp trên (tổn thương thanh quản 30% nếu phù ở mặt) ở một bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc hiếm hơn bằng các sartan. Phù là biểu hiện độc lập và không liên quan đến nổi mề đay hoặc các biểu hiện khác gợi ý đến sốc phản vệ xuất hiện và tiến triển trong vài giờ hoặc vài ngày.

Phù bradykinin có biểu hiện nặng hơn nhưng ít phổ biến hơn so với phù qua trung

gian IgE. Biểu hiện của loại phù này có thể khu trú ở niêm mạc tiêu hóa và gây biểu hiện đau bụng với cường độ khác nhau. Không giống như phù qua trung gian giải phóng histamin, phù bradykinin thoái lui một cách tự nhiên mặc dù vẫn tiếp tục sử dụng thuốc nghi ngờ, điều này thường dẫn đến việc không đưa ra giả thuyết nguyên nhân do thuốc. Trái ngược với các loại phù bradykinin do di truyền hoặc mắc phải, mức độ ức chế C1 (thực thể hoặc chức năng) và C4 là bình thường.

Thời gian khởi phát dao động từ vài giờ đến vài năm sau khi bắt đầu dùng thuốc và có giât có thể trở nên thường xuyên hơn và/hoặc nghiêm trọng hơn, luôn luôn có xu hướng phổ biến hơn ở vùng tai-mũi-họng. Ở một số bệnh nhân, phù bradykinin có thể xảy ra trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển hoặc các sartan, điều này có thể làm phức tạp thêm chẩn đoán.

Sự kết hợp của một chất ức chế men chuyển hoặc sartan với một số loại thuốc làm tăng nồng độ bradykinin, đặc biệt là thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV (nhóm gliptin), làm tăng nguy cơ phát triển phù bradykinin.

Tóm lại, việc chẩn đoán phù bradykinin khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc sartan rất khó thực hiện vì hiện tại không có phương pháp chẩn đoán sinh học nhanh chóng để xác định. Loại phù này cũng ngày càng có nguy cơ cao gây ngạt trong trường hợp phù khu trú ở thanh quản.

Sự kết hợp của thuốc ức chế men chuyển hoặc sartan với các với gliptin làm tăng nguy cơ xuất hiện phù bradykinin.

Nếu bệnh nhân xuất hiện phù bradykinin khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc sartan, cần ngừng thuốc ngay lập tức và chống chỉ định sử dụng lại các thuốc này.

Thông tin cho bệnh nhân

Nếu bệnh nhân có bất kỳ dấu hiệu lâm sàng nào của phù như sưng mắt, môi lưỡi hoặc cổ họng, khó nuốt hoặc khó thở và/hoặc đau bụng với cường độ khác nhau, biểu hiện này có thể là do việc dùng một số loại thuốc. Trong trường hợp này, bệnh nhân cần tham khảo ý kiến bác sĩ khẩn cấp.

Phù bradykinin đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và cả thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (các sartan) và gliptin. Sự kết hợp của các loại thuốc này với nhau làm tăng nguy cơ phù.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được sử dụng trong điều trị huyết áp cao và các gliptin được sử dụng trong điều trị bệnh tiểu đường.

Nếu bệnh nhân đã có những triệu chứng kể trên với bất kỳ loại thuốc nào trong số này, hãy trao đổi với bác sĩ điều trị.

Các thuốc ức chế men chuyển: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Tanatril, Trandolapril, Zofenopril

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (các sartan): Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan

Các gliptin: Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Alogliptin, Saxagliptin

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/S-informer/>

Điểm tin: Phan Thị Thủy Hằng, Nguyễn Thị Tuyền

Medsafe: Ngày 14/11/2019, Cơ quan quản lý Dược phẩm New Zealand cảnh báo nguy cơ viêm mạch liên quan đến dabigatran (Pradaxa)

Vấn đề an toàn này sẽ được theo dõi đến 14/5/2020.

Medsafe cảnh báo nguy cơ viêm mạch liên quan đến sử dụng dabigatran. Mục đích để khuyến khích báo cáo và tăng cường thông tin về tín hiệu an toàn thuốc này.

Tín hiệu an toàn này được bắt đầu rà soát từ một báo cáo mà CARM nhận được. Báo cáo này mô tả trường hợp bệnh nhân

nam, 60 tuổi, xuất hiện ban mạch máu ở cả 2 chân khoảng 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng dabigatran. Bệnh nhân cũng uống dài hạn các thuốc khác. Bệnh nhân được xác định viêm mạch tăng bạch cầu đa nhân trung tính. Sau khi ngừng thuốc, phát ban giảm dần và bệnh nhân đã hồi phục.

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

Điểm tin: Nguyễn Thị Tuyền

FDA: Ngày 19/11/2019, Precision Dose Inc. tự nguyện thu hồi toàn quốc dung dịch uống Ranitidine, USP 150 mg/10 mL do có thể chứa tạp chất NDMA vượt ngưỡng cho phép

Precision Dose Inc. đang tự nguyện thu hồi 5 lô dung dịch uống ranitidin, USP 150 mg/10 mL mức độ người sử dụng. Các lô thuốc này bị thu hồi do chứa NDMA vượt ngưỡng cho phép. Việc thu hồi này được bắt đầu kể từ khi nhà sản xuất (Amneal

Pharmaceuticals, LLC) thu hồi thuốc, trong các lô nhà máy này thu hồi có các lô được đóng gói lại bởi Precision Dose Inc.

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

Điểm tin: Nguyễn Thị Tuyền

FDA: Ngày 22/11/2019, Amneal Pharmaceuticals, LLC. Thông báo tự nguyện thu hồi viên nén ranitidin, USP, 150mg and 300mg, và siro ranitidine 15 mg/mL do có thể chứa tạp chất NDMA vượt ngưỡng cho phép

Amneal Pharmaceuticals, LLC. Bridgewater, New Jersey đang tự nguyện thu

hồi viên nén ranitidin 150 mg và 300 mg, siro ranitidin 15mg/mL mức độ người tiêu

dùng. Các lô thuốc của các thuốc trên bị thu hồi do chứa NDMA vượt ngưỡng giới hạn của FDA.

Amneal Pharmaceuticals, LLC. chưa nhận được bất cứ báo cáo biến cố bất lợi nào được xác định có liên quan trực tiếp đến đợt

thu hồi này. Viên nén ranitidin và si rô ranitidin (dung dịch uống), được sản xuất bởi Amneal, là thuốc chỉ được dùng khi có đơn kê.

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

Điểm tin: Nguyễn Thị Tuyền

Health Canada: Ngày 02/12/2019, Cơ quan quản lý Y tế Canada cập nhật đánh giá tạp chất nitrosamin trong một số loại thuốc

Health Canada đang làm việc để giải quyết vấn đề nhiễm tạp chất NDMA và các tạp chất nitrosamin tương tự được tìm thấy trong các thuốc “sartan” từ 2018 và gần đây là một số thuốc ranitidin.

Health Canada đã mở rộng nỗ lực đánh giá nguy cơ nhiễm nitrosamin trong các thuốc khác ngoài các sartan và ranitidin, cùng với các biện pháp giải quyết và dự phòng nhiễm tạp. Health Canada cũng chia sẻ thông tin cho tất cả các công ty dược phẩm tại Canada để tìm ra nguyên nhân chính gây nhiễm tạp. Cơ quan này yêu cầu các công ty:

- Rà soát tất cả các sản phẩm và quy trình sản xuất để phát hiện nguy cơ có mặt tạp chất nitrosamin; Thực hiện tất cả các biện pháp cần thiết để đảm bảo chế phẩm không chứa nitrosamin ở hàm lượng vượt quá ngưỡng cho phép

- Kiểm nghiệm các sản phẩm nếu xác định có nguy cơ nhiễm tạp và báo cáo ngay với Health Canada nếu phát hiện nitrosamin

Ngoài kiểm nghiệm bởi công ty, Health Canada cũng đã tiến hành kiểm nghiệm một

số thuốc sartan và ranitidin, và xây dựng phương pháp kiểm nghiệm để cung cấp các lựa chọn thử nghiệm được sử dụng bởi công ty sản xuất và các cơ quan quản lý khác

Health Canada cũng đang phối hợp với các đối tác quốc tế bao gồm FDA và EMA. Health Canada cũng nắm được rằng FDA đã phát hiện NDMA trong nizatidin, một loại thuốc kê đơn có cấu trúc hóa học tương tự ranitidin. Trước thông tin này và theo yêu cầu của Health Canada, công ty đã tự nguyện ngừng bán loại thuốc này tại Canada trong khi cơ quan quản lý điều tra vấn đề này. Hiện tại, chế phẩm này không bị thu hồi tại Canada.

Health Canada đang tiếp tục làm việc với các công ty và các đối tác quốc tế để tìm hiểu nguyên nhân gốc rễ của vấn đề này. Cơ quan này sẽ có những biện pháp cụ thể nếu xác định nguy cơ gây hại với người dân Canada và sẽ thận trọng trong thông báo cho người dân các thông tin an toàn mới.

Nguồn: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-.....>

Điểm tin: DS. Nguyễn Thị Tuyền

ANSM: Thông tin liên quan đến các thuốc chứa metformin

Tạp chất nitrosamin (NDMA) đã được phát hiện vào đầu tháng 12 trong một vài lô thuốc chứa metformin được lưu hành bên ngoài EU. Theo các dữ liệu hiện có, những dấu vết của tạp chất này xuất hiện ở mức độ thấp hơn so với phơi nhiễm tự nhiên với NDMA (đặc biệt là ở trong thực phẩm và trong nguồn nước)

Tại Pháp, các cơ quan quản lý đang tiến hành kiểm nghiệm chất lượng các thuốc lưu hành tại nước này.

Trong bối cảnh này, Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) khuyến cáo rằng bệnh nhân tiểu đường không nên gián đoạn điều trị các thuốc có chứa metformin vì nguy cơ từ việc gián đoạn điều trị đáng quan ngại hơn so với nguy cơ phơi nhiễm với tạp chất.

Nguồn: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/>

Điểm tin: DS. Phan Thị Thúy Hằng,

ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Thông báo về Kết luận của Hội đồng chuyên môn đánh giá sự cố y khoa tại Bệnh viện Phụ nữ thành phố Đà Nẵng

Ngày 16/12/2019, Sở Y tế thành phố Đà Nẵng đã có Thông báo số 3808/TB-SYT về Kết luận của Hội đồng chuyên môn đánh giá sự cố y khoa tại Bệnh viện Phụ nữ thành phố Đà Nẵng.

Vấn đề này liên quan đến 03 ca sản phụ xảy ra tai biến tại Bệnh viện Phụ nữ thành phố Đà Nẵng sau khi tiêm thuốc gây tê tủy sống Bupivacaine WPW Spinal 0,5% Heavy xảy ra vào ngày 22/10/2019 (01 trường hợp) và 17/11/2019 (02 trường hợp), trong đó có 02 trường hợp tử vong.

Theo Thông báo trên của Sở Y tế thành phố Đà Nẵng, nguyên nhân sự cố được kết luận như sau: Trong 02 trường hợp tử vong, một trường hợp nghi nhiều đến sốc phản vệ hoặc ngộ độc thuốc tê bupivacain, một trường hợp nghi nhiều đến do ngộ độc thuốc tê bupivacain; trong khi đó, 01 trường hợp tai biến còn lại được chẩn đoán xác định ngộ độc thuốc tê bupivacain.

<http://canhgiacduoc.org.vn/Thongtinthuoc/TinYDuoc/1592/bupivacain-syt-da-nang.htm>

TẠP CHẤT NITROSAMIN: Tổng hợp một số vấn đề cần lưu ý từ thông tin của các thuốc bị thu hồi



N-nitrosodimethylamine (NDMA) và N-nitrosodiethylamine (NDEA) là những dẫn chất nitrosamin được phân loại vào nhóm các chất có thể gây ung thư trên người. Tạp chất này được phát hiện lần đầu tiên trong các thuốc thành phẩm chứa valsartan có nguyên liệu được sản xuất bởi Công ty Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ZHP), Linhai, Trung Quốc. Từ đó, hàng loạt lô thuốc valsartan có nguyên liệu được sản xuất tại đây đã bị thu hồi tại nhiều quốc gia trên thế giới và tại Việt Nam.

Việc xuất hiện NDMA và NDEA trong thuốc thành phẩm valsartan được cho rằng có liên quan đến một số giai đoạn nhất định trong quy trình sản xuất nguyên liệu của ZHP. Năm 2012, ZHP tiến hành một số thay đổi trong quy trình tổng hợp vòng tetrazole trong công thức của valsartan để tăng hiệu suất sản xuất nhưng lại dẫn đến hình thành tạp chất NDMA. Tương tự, trong một số điều kiện các phản ứng nhất định, tạp chất NDEA cũng có thể được hình thành. Tetrazole là cấu trúc phổ biến trong công thức hóa học của các hoạt chất thuốc ức chế thụ thể AT1. Vì vậy, không chỉ riêng valsartan, các thuốc khác trong nhóm này như candesartan, irbesartan, losartan và olmesartan có cấu trúc vòng

tetrazole cũng được đưa vào rà soát. Sau đó, một số lô thuốc valsartan, losartan và irbesartan từ các nhà sản xuất khác nhau bị phát hiện nhiễm tạp chất đã bị thu hồi. Không chỉ NDMA và NDEA, việc rà soát losartan tại Hoa Kỳ còn phát hiện thêm một tạp chất mới là N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA). Tạp chất này cũng là một dẫn chất nitrosamin có nguy cơ gây ung thư tương tự NDMA.

Cơ Quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã ước tính nguy cơ mắc ung thư liên quan đến các tạp chất NDMA và NDEA dựa trên dữ liệu ngoại suy từ động vật. Nếu 100.000 bệnh nhân sử dụng valsartan được sản xuất bởi ZHP hàng ngày trong vòng 6 năm ở liều cao nhất (320 mg/ngày) thì phát sinh thêm 22 trường hợp ung thư do NDMA. Còn NDEA có thể dẫn đến có thêm 8 trường hợp ung thư cũng ở liều cao nhất thuốc này khi sử dụng trong 4 năm. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng ước tính, ở mức liều 320 mg/ngày valsartan trong vòng 4 năm, nguy cơ phát sinh thêm ca ung thư mới là 1/8000 bệnh nhân phơi nhiễm.

Để giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới khuyến cáo các nhà sản xuất nên tự nguyện

thu hồi thuốc nếu phát hiện thuốc thành phẩm nhiễm tạp chất nitrosamin. Tuy nhiên, để tránh tình trạng thiếu thuốc, Các Cơ quan Quản lý đã đưa ra đồng thuận về giới hạn tạm thời tối đa cho phép với các chất NDMA và NDEA. Riêng FDA có thêm giới hạn cho NMBA. Các giới hạn này được tính toán dựa trên lượng chất tối đa hấp thu hàng ngày có thể chấp nhận được với mỗi tạp chất: 96 nanogam với NDMA, 26,5 nanogam với NDEA và 96 nanogam với NMBA. Số liệu này sau đó được chia cho liều tối đa hàng ngày của mỗi hoạt chất thuốc để đưa ra mức

giới hạn theo đơn vị ppm (1 ppm = 1/1.000.000). Giới hạn tạm thời cho các tạp chất nitrosamin cho các sản phẩm thuốc ức chế thụ thể AT1 được trình bày trong bảng 1. Các sản phẩm có nồng độ tạp chất vượt quá giới hạn trên sẽ tiếp tục bị thu hồi. Cần lưu ý, đây chỉ là các mức giới hạn tạm thời trong thời gian cho phép các công ty sản xuất tiến hành thay đổi quy trình sản xuất và có các biện pháp kiểm nghiệm nhằm phát hiện hàm lượng tạp chất thấp nhất, tiến tới mục tiêu loại bỏ hoàn toàn các tạp chất nitrosamin trong sản phẩm thuốc.

Bảng 1. Giới hạn tạm thời của tạp chất nitrosamin trong các thuốc ức chế thụ thể AT1

Hoạt chất (liều tối đa hàng ngày)	NDMA		NDEA		NMBA	
	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)
Azilsartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820	96,0	3,000
Eprosartan (800 mg)	96,0	0,120	26,5	0,333	96,0	0,120
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088	96,0	0,320
Losartan (150 mg) (theo EMA)	96,0	0,640	26,5	0,177	96,0	
Losartan (100 mg) (theo FDA)	96,0	0,960	26,5	0,270	96,0	0,960
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663	96,0	2,400
Telmisartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082	96,0	0,300

Hiện nay, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới vẫn đang tiếp tục mở rộng rà soát đến cả các thuốc khác sau bài học về tạp nhiễm NDMA và NDEA từ các thuốc chẹn thụ thể AT1 vượt quá giới hạn cho phép. Gần đây, một số lô thuốc chứa ranitidin đã bị

thu hồi do nguyên nhân này từ nhiều Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới như Singapore, Úc, Hoa Kỳ...Giới hạn cho phép của tạp chất NDMA theo giới hạn chấp nhận quy định tại ICH M7; cụ thể: Giới hạn tạm thời chấp nhận không quá 0,32 ppm (tính trên

liều chấp nhận tối đa của NDMA là 96 nanogam/ngày và liều sử dụng tối đa của ranitidin là 300 mg/ngày). Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược cũng đã có công văn 16814/QLD-CL thông báo thu hồi một số thuốc chứa ranitidin nhiễm tạp chất. Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới và tại Việt Nam đang rất nỗ lực, với những biện pháp tích cực rà soát, phát hiện các thuốc chứa tạp chất NDMA và NDEA để cung cấp thông tin đến cộng đồng. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, không phải toàn bộ các thuốc chứa ranitidin hay các thuốc "sartan" trên thị trường đều nhiễm tạp chất này.

Tổng hợp khuyến cáo dành cho cán bộ y tế và cho người bệnh từ các cơ quan quản lý Dược phẩm trên thế giới đến thời điểm hiện tại như sau:

*** Thông tin dành cho người bệnh**

- Bệnh nhân đang sử dụng thuốc nhóm "sartan" hoặc ranitidin nên kiểm tra thuốc của mình có nằm trong danh sách các sản phẩm chứa ranitidin bị thu hồi hay không.

- Nguy cơ gây hại tiềm tàng của tạp chất nhóm nitrosamin liên quan đến sử dụng thuốc trong thời gian dài, do đó bệnh nhân được kê đơn dùng ngắn hạn các thuốc bị ảnh hưởng có thể tiếp tục sử dụng thuốc

- Các bệnh nhân sử dụng các thuốc nhóm "sartan" hoặc thuốc ranitidin theo đơn, bao gồm cả sản phẩm bị thu hồi, không nên tự ý ngừng sử dụng thuốc. Bệnh nhân cần trao đổi với bác sỹ điều trị và thống nhất được phương án điều trị thay thế, vì nguy cơ do dùng điều trị đột ngột có thể lớn hơn rủi ro liên quan đến phơi nhiễm NDMA.

- Bệnh nhân dùng chế phẩm chứa các thuốc nhóm "sartan" hoặc ranitidin theo đơn thuốc nhưng muốn ngừng thuốc nên trao đổi với cán bộ y tế về dùng lựa chọn điều trị thay thế. Nhiều loại thuốc được phê duyệt với chỉ định tương tự như các thuốc này và có thể thay thế được các thuốc này. Người bệnh dùng chế phẩm chứa ranitidin không kê đơn có thể cân nhắc sử dụng các sản phẩm không kê đơn khác thay thế nếu phù hợp.

- Trong khi các cơ quan quản lý đang điều tra nguyên nhân hàm lượng tạp chất NDMA cao hơn giới hạn cho phép và nguy cơ gây hại cho người bệnh, người sử dụng và

bệnh nhân có thể tiếp tục dùng các chế phẩm chứa thuốc nhóm "sartan" và ranitidin không bị thu hồi.

➤ **Lưu ý quan trọng cần nhớ là không phải tất cả các thuốc chứa "sartan" và ranitidin trên thị trường đều bị thu hồi.**

*** Thông tin dành cho cán bộ y tế**

Nồng độ chấp nhận được của nitrosamin được định mức theo đơn vị nanogram (ng). Giá trị này được coi là an toàn nếu bệnh nhân dùng thuốc hàng ngày đến 70 năm. Cho đến nay, hàm lượng NDMA được phát hiện trong các thuốc nhóm "sartan" và ranitidin, nếu dùng trong nhiều thập kỷ, có thể làm tăng nhẹ nguy cơ ung thư cho từng cá thể người bệnh. Hàm lượng ở mức độ chấp nhận được bắt nguồn từ các nghiên cứu gây ung thư trên động vật kết hợp với mức độ an toàn cao, tuy nhiên không thể đưa ra một con số chính xác ước tính mức độ rủi ro gây ung thư liên quan đến tạp chất NDMA dựa vào dữ liệu an toàn hiện có. Mặc dù nguy cơ bổ sung do tạp chất NDMA trong "sartan" và ranitidin ở các nồng độ xác định cho đến nay là thấp, đối với các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chứa tạp chất NDMA nguy cơ trên có thể vượt trội lợi ích khi sử dụng thuốc. Vì lý do này, các bác sỹ đang điều trị cho bệnh nhân nên cân nhắc sử dụng các thuốc thay thế phù hợp. Đối với ranitidin, các thuốc này có thể thay thế bao gồm kháng receptor H2, ức chế bơm proton, và/hoặc thay đổi lối sống và chế độ ăn. Các dược sỹ đang tư vấn cho người bệnh dùng ranitidin không kê đơn nên trao đổi về các lựa chọn điều trị và xem xét liệu phác đồ hiện tại có phù hợp hay không.

*** Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Ngừng phân phối sản phẩm bị thu hồi.
- Kiểm tra hàng còn trong kho và trả lại cho nhà cung cấp.
- Cân nhắc sử dụng các thuốc thay thế phù hợp cho bệnh nhân.
- Nếu nhận được câu hỏi về vấn đề này từ bệnh nhân, khuyến cáo không ngừng sử dụng thuốc vì nguy cơ khi ngừng sử dụng thuốc cao hơn với nguy cơ tiềm tàng do tạp chất gây ra.
- Không cần thiết rà soát lại việc điều trị cho đến lần tái khám tiếp theo.

Tài liệu tham khảo

1. Cục Quản lý Dược, Công văn số 13124/QLD-CL và 13125/QLD-CL ngày 10/7/2018, 16813/QLD-CL, 16814/QLD-CL ngày 02/10/2019.
2. EMA (2019), “Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities”, truy cập ngày 8/10/2019.
3. FDA (2019), “FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs”, truy cập ngày 8/10/2019.
4. Charoo NA et al (2019), “Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities”, AAPS PharmSciTech. 2019 Apr 15;20(5):166. doi: 10.1208/s12249-019-1376-1.

5. FDA (2019), “FDA announces voluntary recall of Sandoz ranitidine capsules following detection of an impurity”, ngày 24/9/2019.
6. Health Canada (2019), “Health Canada requests that companies stop distributing ranitidine drugs in Canada while it assesses NDMA; additional products being recalled”, ngày 26/9/2019.
7. HSA (2019), “HSA Stops Supply of Eight Brands of Ranitidine Products in Singapore”, truy cập ngày 08/10/2019
8. TGA (2019), “TGA investigation - potential contamination with N-nitrosodimethylamine”, ngày 17/9/2019.

**Tổng hợp: DS. Nguyễn Thị Tuyền,
DS. Nguyễn Mai Hoa**

[MHRA] Domperidon: cập nhật giới hạn chỉ định

Domperidon không còn được cấp phép để sử dụng cho trẻ dưới 12 tuổi hoặc trẻ dưới 35 kg. Kết quả từ nghiên cứu so sánh với giả được ở trẻ dưới 12 tuổi mắc viêm dạ dày ruột cấp không chỉ ra sự khác biệt về hiệu quả điều trị nôn, buồn nôn ở nhóm dùng thuốc và nhóm dùng giả được.

Khuyến cáo cán bộ y tế

Thay đổi chỉ định

- Hiện tại, domperidon chỉ được cấp phép để giảm triệu chứng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên và cân nặng từ 35 kg trở lên
- Cần nhắc biện pháp điều trị thay thế domperidon ở trẻ dưới 12 tuổi cần giảm triệu chứng nôn và buồn nôn.

Nhắc lại chống chỉ định

- Các nghiên cứu do cơ quan quản lý dược phẩm tại Châu Âu thực hiện đã chỉ ra rằng một số bác sĩ, trong đó có bác sĩ tại Anh, chưa nắm được thông tin thận trọng quan trọng khi sử dụng domperidon được đưa ra từ 2014
- Chống chỉ định domperidon trong các trường hợp sau:

- + Bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng.
- + Bệnh nhân có tiền sử khoảng thời gian dẫn truyền tim kéo dài (đặc biệt là khoảng QT).

+ Bệnh nhân có bệnh lý tim như suy tim sung huyết, có rối loạn điện giải đáng kể.

+ Dùng đồng thời với thuốc kéo dài khoảng QT, với thuốc có khả năng ức chế CYP3A4.

+ Bệnh nhân quá mẫn với domperidon.

+ Bệnh nhân có khối u tuyến yên giải phóng prolactin.

+ Các bệnh nhân có nhu động dạ dày bị kích thích có thể gặp phản ứng có hại do domperidon (ví dụ, bệnh nhân xuất huyết dạ dày-ruột, tắc ruột hoặc thủng ruột).

Nhắc lại khuyến cáo về liều dùng và thời gian điều trị

- Với bệnh nhân người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên và cân nặng từ 35 kg trở lên, liều khuyến cáo tối đa trong 24 giờ là 30 mg (cách dùng: 10 mg/lần có thể dùng tới 3 lần/ngày).

- Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất và thời gian điều trị không nên quá 1 tuần.

- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ cho cơ quan quản lý.

Nguồn: https://assets.publishing.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/811111/2020-09-24-domperidon-uk-consultation-response.pdf
Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

ĐIỀU TRỊ

SỬ DỤNG HỢP LÝ INSULIN TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



Hoàng Hà Phương

Tóm tắt

Insulin thường được sử dụng trong phác đồ điều trị đái tháo đường (ĐTĐ) typ 1 và typ 2, thay thế quá trình bài tiết insulin sinh lý, nhằm kiểm soát nồng độ đường huyết nhưng cần hạn chế tối đa nguy cơ xảy

ra cơn hạ đường huyết. Hiện nay, trên thị trường có nhiều dạng insulin khác nhau về đặc tính dược động học và thời gian tác dụng.

Nội dung

Ra đời vào năm 1922, insulin đã tạo nên một bước tiến mới trong phác đồ điều trị ĐTĐ. Trong trường hợp thiếu hụt hoặc giảm sản xuất insulin có liên quan đến ĐTĐ typ 1 và ĐTĐ typ 2 ở giai đoạn tiến triển, chiến lược điều trị duy

nhất có thể sử dụng chính là các hoạt chất tương tự insulin. Tuy nhiên, các dạng insulin trên thị trường hiện nay không hoàn toàn giống nhau. Các dạng này được phân loại theo đặc tính dược động học như trong *bảng 1*.

Bảng 1: Một số dạng insulin chính				
Dạng insulin	Biệt dược có số đăng ký lưu hành tại Việt Nam	Nồng độ	Thời gian khởi phát tác dụng	Thời gian duy trì tác dụng
Chất tương tự insulin tác dụng rất nhanh	Apidra	Dung dịch tiêm 100 IU/ml	10-20 phút	2-5 giờ
Insulin tác dụng nhanh	Actrapid HM	Dung dịch tiêm 100 IU/ml	15-30 phút	4-8 giờ
Insulin bán chậm (insulin trung bình hoặc NPH)	Insulatard FlexPen, Insulatard HM	Hỗn dịch tiêm 100 IU/ml	1-2 giờ	10-16 giờ
Chất tương tự insulin tác dụng chậm (insulin glargin hay insulin detemir)	Lantus, Lantus SoloStar	Dung dịch tiêm 100 IU/ml	1,5 giờ	22-24 giờ
Hỗn hợp insulin bán chậm/ chất tương tự insulin	NovoMix 30 Flexpen	Hỗn dịch tiêm 100 IU/ml	15 phút	12 giờ
Hỗn hợp insulin bán chậm/ insulin nhanh	Mixtard 30, Mixtard 30 FlexPen	Hỗn dịch tiêm 100 IU/ml	30 phút	12 giờ

<i>Hiện nay, tất cả các dạng insulin đều được bào chế với nồng độ 100 IU/ml.</i>	Trên bệnh nhân không bị ĐTĐ, insulin được tiết ra liên tục với số lượng phù hợp với lượng thức ăn ăn vào và phù hợp với nhu cầu của cơ thể (hình 1).
<i>Với dạng hỗn hợp insulin, con số sau tên thương mại của thuốc thể hiện tỷ lệ phần trăm insulin tác dụng nhanh trong hỗn hợp.</i> Cơ chế tác dụng - Đặc tính dược lý Insulin là một hormon có bản chất protein, được tiết ra bởi tế bào beta của đảo tụy Langerhans. Insulin có vai trò làm giảm đường huyết thông qua cơ chế tăng khả năng sử dụng glucose của các tế bào, đặc biệt là tế bào cơ.	Hình 1: Thay đổi nồng độ insulin trong máu ở người không bị ĐTĐ
Trong trường hợp giảm sản xuất insulin, cần tiêm một dạng insulin người hoặc một hoạt chất tương tự insulin được sản xuất bằng công nghệ sinh học. Sau khi gắn vào receptor đặc hiệu của insulin, thuốc có tác dụng làm giảm đường huyết. Receptor insulin thể hiện hoạt tính enzym thông qua tyrosin kinase, từ đó, làm tăng hoạt tính của các chất vận chuyển glucose vào tế bào cơ, tế bào gan và mô mỡ để chuyển hóa glucose. Insulin là chất không thể thiếu để vận chuyển glucose qua tất cả các màng tế bào. Insulin làm tăng dự trữ glycogen và kích thích giáng hóa glycose theo chu trình hiệu khí trong tế bào cơ. Ở gan, insulin làm tăng tổng hợp glycogen và các acid béo. Ở mô mỡ, insulin làm tăng dự trữ lipid, tạo điều kiện cho quá trình tổng hợp protein và có tác dụng chống tạo thể ceton do làm giảm quá trình phân giải và oxy hóa các acid béo.	- Insulin tác dụng nhanh. - Insulin tác dụng trung bình hay insulin bán chậm, thường được gọi là NPH. Insulin NPH (Neutre Protamine Hagedorn) là một dạng hỗn dịch thu được khi trộn lẫn insulin người và protamin với một lượng nhỏ kẽm và phenol (hoặc metacresol) để tạo thành hỗn hợp không tan ở pH sinh lý. - Các chất tương tự insulin tác dụng chậm. Insulin glargin (Lantus) là một chất tương tự insulin người ít tan ở môi trường pH trung tính nhưng hoàn toàn tan ở pH acid của dung dịch tiêm Lantus (pH 4). Sau khi tiêm vào mô dưới da, dung dịch acid được trung hòa, làm kết tủa các vi tiểu phân giải phóng insulin glargin từ từ với số lượng nhỏ nhưng kéo dài. Do đó, đường biểu diễn nồng độ theo thời gian ổn định, không nhìn thấy đỉnh nồng độ và thời gian tác dụng của thuốc kéo dài hơn.
<i>“Insulin người” là cách gọi để chỉ dạng insulin có chứa một chuỗi acid amin hoàn toàn tương tự insulin trong cơ thể. “Các chất tương tự insulin” là các hoạt chất đã được thay thế một số nhóm acid amin để thay đổi đặc tính lý hóa và động học của quá trình hấp thu thuốc dưới da.</i>	Hình 2: Mô hình dược động học của các dạng insulin khác nhau

◆ Mục đích của phác đồ điều trị bằng insulin:

➤ Phác đồ insulin được lựa chọn hướng tới nhiều mục đích khác nhau:

- Tái sản xuất lượng insulin mô phỏng phù hợp nhất mức bài tiết insulin sinh lý:

+ Nồng độ insulin nên được duy trì ổn định khi không có năng lượng nạp vào cơ thể.

+ Nồng độ insulin đạt đỉnh sau mỗi bữa ăn.

- Giảm thiểu các cơn hạ đường huyết: Khi nồng độ đường huyết đã đạt ngưỡng bình thường, việc sử dụng thuốc đôi khi có thể dẫn đến các cơn hạ đường huyết. Cách sử dụng insulin phải hợp lý để tránh được các cơn hạ đường huyết này.

- Phác đồ insulin cần phải phù hợp với:

- + Thể đài tháo đường.
- + Tuổi của bệnh nhân.
- + Mục tiêu điều trị.
- + Mức độ hoạt động thể lực của bệnh nhân.

◆ Dược động học của các dạng insulin:

Các loại insulin khác nhau chủ yếu về đặc tính dược động học và thời gian tác dụng (hình 2), bao gồm:

- Chất tương tự insulin tác dụng rất nhanh.

◆ Chỉ định:

➤ Liều pháp insulin được chỉ định trong các trường hợp sau:

- ĐTĐ typ 1 (phụ thuộc insulin).
- ĐTĐ trong thai kỳ.
- ĐTĐ typ 2 sau khi đã điều chỉnh chế độ ăn, lối sống và sử dụng kết hợp các thuốc hạ đường huyết đường uống mà vẫn không hiệu quả.

◆ Chống chỉ định:

- Chống chỉ định insulin trong trường hợp hạ đường huyết.

- Phụ nữ có thai và cho con bú

Insulin là loại thuốc điều trị đái tháo đường duy nhất có thể sử dụng cho phụ nữ

có thai và cho con bú. Trong thai kỳ, cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ để hạn chế nguy cơ xảy ra các biến chứng trên thai nhi.

◆ Tác dụng không mong muốn

➤ Hạ đường huyết

Tiêm insulin có thể làm giảm mạnh và đột ngột nồng độ đường huyết, thậm chí có thể dẫn đến hôn mê. Hạ đường huyết là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, thể hiện bằng các triệu chứng sau:

- Suy nhược.
- Nhức đầu.
- Cảm giác đói.
- Rối loạn thị giác.
- Vã mồ hôi.
- Lú lẫn.

Trong trường hợp này, nên cho bệnh nhân dùng ngay loại đường phân hủy nhanh (kẹo, viên đường, mứt) để cải thiện nhanh chóng các triệu chứng kể trên. Trong trường hợp nặng hơn hoặc hôn mê, có thể cần tiêm một liều glucagon.

➤ Phản ứng dị ứng

- Phản ứng tại chỗ: xuất hiện các vết mẩn đỏ, phù hoặc ngứa tại vị trí tiêm và sẽ hết sau vài ngày đến vài tuần. Phản ứng này có thể liên quan đến yếu tố khác (các chất sát khuẩn gây kích ứng, tiêm quá nông, dị ứng với các thành phần là chất bảo quản).

- Phản ứng toàn thân: hiếm gặp hơn, có thể liên quan đến insulin hoặc metacresol. Hai chất này có thể gây phản ứng toàn thân, như cơn khó thở, thở khò khè, hạ huyết áp, tăng nhịp tim hoặc vã mồ hôi. Trong một số trường hợp, chỉ cần điều trị bằng thuốc kháng histamin nhưng đa phần cần điều trị bằng adrenalin và glucocorticoid tiêm tĩnh mạch.

➤ Loạn dưỡng lipid

- Có thể hạn chế nguy cơ loạn dưỡng lipid (tăng sinh hoặc teo lớp mỡ dưới da) bằng cách thường xuyên thay đổi vị trí tiêm.

- Tăng cân

- Insulin có thể gây tăng cân do tác dụng kích thích quá trình đồng hóa.

◆ Tương tác thuốc

➤ Nguy cơ hạ đường huyết

Nguy cơ hạ đường huyết có thể tăng lên khi sử dụng insulin đồng thời với các thuốc sau:

- Aspirin và các thuốc khác thuộc nhóm salicylic (đặc biệt khi dùng liều cao).
- Thuốc ức chế men chuyển.
- Rượu ethylic (khuyến cáo không nên dùng đồng thời với insulin) do có nguy cơ cao xảy ra hạ đường huyết. Cần tránh các loại đồ uống có chứa cồn và các dạng thuốc có cồn.
- Các thuốc chẹn beta, nhất là loại không chọn lọc trên tim như propranolol do bản thân các thuốc này cũng gây hạ đường huyết. Ngoài ra, các thuốc chẹn beta còn che lấp các phản ứng thần kinh thực vật trong cơn hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi).

Trong trường hợp phải phối hợp các thuốc trên với insulin, cần dặn dò kỹ bệnh nhân và tăng cường giám sát đường huyết.

➤ Nguy cơ tăng đường huyết

Một số thuốc có thể gây tăng đường huyết:

- Thuốc an thần kinh (clorpromazin): do khi sử dụng liều cao có thể có nguy cơ tăng đường huyết.
- Danazol: không nên dùng cùng insulin do có nguy cơ gây tăng đường huyết và có thể gây nhiễm toan ceton.
- Các thuốc có chứa tá dược là đường (lactose, sacarose...).
- Các hormon bản chất progesteron liều cao.
- Glucocorticoid.
- Các thuốc kích thích beta 2 (salbutamol, terbutalin...).
- Lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai.

Trong các trường hợp này cần giải thích kỹ trước cho bệnh nhân, tăng cường giám sát đường huyết và đường trong nước tiểu để chỉnh liều insulin phù hợp.

◆ Các chế phẩm phối hợp các dạng insulin khác nhau

Hiện nay, hỗn hợp các dạng insulin được đóng trong các lọ thuốc tiêm, ống nạp dùng cho bút tiêm hoặc dạng bút tiêm đã có sẵn insulin. Insulin thuộc nhóm tác dụng chậm trong các dạng phối hợp này luôn là insulin NPH. Tuy nhiên, trong một số trường hợp vẫn cần kết hợp các dạng insulin để hiệu chỉnh liều của từng loại insulin nhanh và chậm. Trong trường hợp này, cần tuân thủ một số nguyên tắc sau:

- Không phối hợp các loại insulin có pH khác nhau và của các hãng sản xuất khác nhau.
- Không pha trộn cồn hoặc các dung dịch sát khuẩn với insulin.
- Không pha insulin với các dung dịch có chứa tác nhân có tính khử (các thiol, muối sulfite, ...) do có thể làm phân hủy insulin.
- Trường hợp pha insulin thủ công bằng bơm kim tiêm, trước tiên, cần lấy loại insulin thuộc nhóm tác dụng nhanh (để tránh đầu bơm kim tiêm bị dính insulin thuộc nhóm tác dụng chậm), sau đó lấy insulin thuộc nhóm tác dụng chậm sau khi đã nạp vào trong ống insulin chậm một lượng khí tương đương với số đơn vị rút ra.

◆ pH và insulin:

- Bản thân insulin có pH trung tính trong khoảng 7 đến 7,8.
- Insulin glargin (Lantus) có pH là 4.
- Insulin mất hoạt tính ở pH > 7,5.
- Tinh thể insulin protamin (NPH) tan ở pH acid.

* Đối với bệnh nhân ĐTĐ typ 2, có thể phải sử dụng thêm insulin nếu việc điều chỉnh chế độ ăn, lối sống và sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống không đảm bảo được nồng độ HbA_{1c} mục tiêu. Có nhiều cách sử dụng insulin trong ĐTĐ typ 2:

- Phác đồ insulin 1 lần tiêm (sơ đồ “Bed-time”): duy trì thuốc điều trị ĐTĐ đường uống và bổ sung thêm một insulin chậm hoặc bán chậm buổi tối. Thuốc sẽ phát

huy hiệu quả trong trường hợp đường huyết lúc đói cao.

- Phác đồ insulin 2 lần tiêm: tiêm dạng hỗn hợp insulin buổi sáng và tối. Trong trường hợp kháng insulin, có thể duy trì metformin. Cách này thường được chỉ định cho người cao tuổi để thuận tiện trong quá trình sử dụng, nhưng thường khó điều chỉnh liều do chế phẩm được kết hợp sẵn.

- *Phác đồ insulin 3 hoặc 4 lần tiêm:*

+ Phác đồ insulin 3 lần tiêm (tiêm dạng hỗn hợp vào buổi sáng và tối, tiêm một chất tương tự insulin tác dụng nhanh vào buổi trưa).

+ Phác đồ insulin 4 lần tiêm, thường được gọi là chế độ “insulin cơ bản - bữa ăn” (basal - bolus) (một chất tương tự insulin tác dụng rất chậm mỗi ngày và một chất tương tự insulin tác dụng nhanh vào mỗi bữa ăn). Cách này được áp dụng trong trường hợp bệnh nhân hoàn toàn thiếu hụt

insulin (cần thiết phải bổ sung insulin vào mỗi bữa ăn).

- Chỉ tiêm một chất tương tự insulin tác dụng chậm: thường dùng cho các trường hợp hạ đường huyết ban đêm và tăng đường huyết sau bữa ăn.

♦ Quy định kê đơn:

Trong ĐTĐ typ 1, phác đồ insulin cần được sử dụng ngay để khắc phục tình trạng thiếu hụt insulin. Sơ đồ insulin cơ bản - bữa ăn mô phỏng tối ưu nhất sự tiết insulin sinh lý trong cơ thể. Chế độ này có thể thực hiện thông qua nhiều lần tiêm hoặc qua một bơm tiêm insulin đặt dưới da.

Bơm insulin là một dạng dự trữ insulin có chứa chất tương tự insulin tác dụng nhanh nối với mô dưới da bằng một catheter hoặc ống dẫn. Việc tiêm insulin được duy trì với tốc độ nền đã được chương trình hóa nhưng cũng có thể bơm theo ý muốn với một liều cao vào thời điểm trước bữa ăn (*bảng 2*).

Bảng 2: Đặc điểm của dạng bơm insulin trong thực tế	
Ưu điểm	Nhược điểm
Cứ 3 ngày lại thay catheter, tránh phải tiêm nhiều lần. Giảm mức dao động đường huyết và nguy cơ hạ đường huyết (ổn định hơn, có thể chương trình hóa với nhiều tốc độ khác nhau, ...).	Nguy cơ nhiễm toan ceton vì không có lượng dự trữ insulin dưới da. Cần định lượng đường huyết ít nhất 4 lần mỗi ngày và phải định lượng ngay ceton khi nồng độ đường huyết ở mức > 13,9 mmol/l. Nguy cơ nhiễm khuẩn ở vị trí đặt bơm (nguy cơ thấp).
Chỉ định	Chống chỉ định
ĐTĐ không ổn định hoặc kém ổn định với chế độ tiêm nhiều lần. ĐTĐ typ 2 với tình trạng kháng insulin nặng. ĐTĐ ở các đối tượng: - Trẻ em, thiếu niên. - Thời gian làm việc thường xuyên thay đổi. - Phụ nữ có thai. - Có biến chứng cấp cần phải ổn định đường huyết một cách tối ưu (bệnh lý thần kinh kèm theo đau, loét lòng bàn chân...).	Bệnh nhân có vấn đề về tâm thần. Bệnh nhân không chú ý đến vấn đề tự giám sát đường huyết.

◆ Các khuyến cáo khác

➤ Bảo quản

- Các lọ insulin chưa mở cần được bảo quản trong ngăn dưới của tủ lạnh, không để ở ngăn đá do có thể làm thay đổi hoạt tính của insulin. Nên đặt nhiệt kế trong tủ lạnh để kiểm soát nhiệt độ.

- Các lọ insulin đã mở cần được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng để đảm bảo insulin tiêm dưới da sẽ gần với nhiệt độ cơ thể, giúp giảm đau và điều hòa quá trình khuếch tán dưới da.

- Thời gian sử dụng một lọ insulin đã mở không nên vượt quá 28 ngày.

➤ Kỹ thuật tiêm:

* Lọ insulin và bơm tiêm insulin:

- Nếu chế phẩm insulin ở dạng hỗn dịch (đục như sữa), cần lắc nhẹ khoảng 10 lần để đưa thuốc trở về dạng hỗn dịch sau khi bị lắng.

- Với loại insulin tác dụng nhanh, không cần lắc do chế phẩm đã ở dạng dung dịch trong suốt.

- Khử trùng nắp lọ insulin với một miếng bông đã nhúng trong dung dịch diệt khuẩn.

- Trước khi rút insulin, hút không khí vào trong bơm kim tiêm một thể tích khí bằng với liều insulin cần lấy.

- Bơm không khí đã hút vào lọ insulin.

- Lấy insulin nhẹ nhàng, tránh làm xoáy dung dịch trong lọ.

- Loại bỏ bọt khí.

* Bút tiêm insulin:

- Với insulin dạng hỗn dịch, cần lắc nhẹ khoảng 10 lần bút tiêm để làm đều hỗn dịch insulin tác dụng chậm.

- Lắp mũi tiêm vào bút tiêm.

- Vặn bút tiêm ở mức 2 đơn vị. Trước tiên, bơm hết 2 đơn vị này để loại bọt khí trong ống tiêm. Nếu nhìn thấy có giọt nước ở đầu bút tiêm là được. Nếu không, làm lại một lần nữa, cho đến khi thấy giọt nước ở đầu mũi tiêm.

- Chọn mức liều insulin tương ứng và tiêm.

* Chọn vị trí tiêm tùy theo tốc độ giải phóng của insulin

- Chú ý phải sử dụng cồn để sát khuẩn da trước khi tiêm.

- Quay vòng các vị trí tiêm (có thể giữ cùng một vị trí tiêm vào một giờ tiêm nhất định).

- Quay vòng trên cùng một vị trí tiêm, tiêm ở các vị trí cách nhau khoảng 2 đến 3cm.

- Có thể rút ngắn thời gian tác dụng của insulin nhanh bằng cách tiêm ở vị trí bụng, kéo dài thời gian tác dụng bằng cách tiêm vào đùi. Tiêm ở cánh tay cho thời gian tác dụng trung bình (hình 3).

- Tiêm một góc 90° hoặc 45°, có thể tiêm tại trạng thái bình thường hoặc kéo nhẹ da ở vùng tiêm.

- Đợi 10 giây trước khi rút mũi tiêm để insulin có thể khuếch tán.

- Rút nhanh kim tiêm để tránh làm cho insulin thoát ra ở vị trí tiêm.

- Không xoa bóp ở vùng đã tiêm do có thể làm thay đổi mức độ giải phóng của insulin.

➤ Theo dõi và giám sát

* Theo dõi hàng ngày, thông qua đường huyết mao mạch:

- Bệnh nhân đang điều trị bằng insulin cần định lượng đường huyết ít nhất là một lần trước mỗi bữa ăn.

- Thực hiện trong trường hợp phụ nữ có thai, một mỗi, thường khó tự nhận thấy cơn hạ đường huyết (cần kiểm tra 4 đến 6 lần/ngày).

- Trong trường hợp hoạt động thể lực bất thường và nhịn ăn.

- Mục tiêu đường huyết lúc đói nằm trong khoảng 3,9 đến 6,7 mmol/l và nồng độ 2h sau bữa ăn phải < 7,8 mmol/l. Đối với người cao tuổi, mục tiêu đường huyết là 5,6 đến 8,3 mmol/l lúc đói và < 11,1 mmol/l sau bữa ăn. Đối với phụ nữ có thai, mục tiêu đường huyết là < 5,3 mmol/l trước bữa ăn và < 6,7 mmol/l sau bữa ăn.

* Theo dõi 3 tháng một lần HbA_{1c}

- Chỉ số này phản ánh giá trị trung bình của nồng độ đường huyết trong vòng 3 tháng.

Mục tiêu < 6,5 % đến 7 % trong trường hợp đã kiểm soát tốt đái tháo đường.

** Hiệu chỉnh liều insulin*

- Xem lại quá trình điều trị: hiệu chỉnh liều insulin dựa trên kết quả đường huyết sau khi đã điều trị bằng insulin trong những ngày trước đó.

- Dự đoán các tình huống ảnh hưởng tới đường huyết: hiệu chỉnh liều dựa trên việc dự đoán trước các hoạt động thể lực bất thường hoặc bữa ăn kế tiếp.

- Hiệu chỉnh liều tức thời trong trường hợp mất cân bằng đường huyết:

+ Trong trường hợp tăng đường huyết không giải thích được trong ít nhất 3 ngày.

+ Ngay lần đầu tiên định lượng cho kết quả hạ đường huyết (< 3,9 mmol/l) không giải thích được.

+ Mỗi lần tăng hoặc giảm 1 IU insulin nếu liều insulin hiện tại < 10 IU.

+ Mỗi lần tăng hoặc giảm 2 IU insulin nếu liều insulin hiện tại > 10 IU.

- Hiệu chỉnh liều insulin tùy theo nguyên nhân trong các trường hợp tăng đường huyết hoặc hạ đường huyết khác.

◆ Những điều cần chú ý khi bệnh nhân nhịn ăn

- Dạng insulin hỗn hợp, insulin tác dụng nhanh: ngừng sử dụng.

- Dạng hoạt chất tương tự insulin tác dụng chậm hoặc dạng NPH: tiếp tục sử dụng, nhưng giảm liều khoảng 20 đến 30%, với giả thiết là liều insulin nền có thể quá cao.

- Bơm insulin: duy trì tốc độ tiêm (có thể giảm liều một lượng nhỏ), không tiêm tĩnh mạch nhanh.

Trong mọi trường hợp, đường huyết có thể sẽ tăng vào thời điểm bữa ăn kế tiếp và cần phải tiếp tục hiệu chỉnh liều insulin.

◆ Những điều cần lưu ý khi bệnh nhân bị hạ đường huyết

- Nếu bệnh nhân tỉnh táo: cần bổ sung đường tức thì bằng 15 g đường hấp thu nhanh (có thể là 3 viên đường hoặc một cốc nước cam). Theo dõi đường huyết 30 phút đến 1 giờ sau đó và không để bệnh nhân ở một mình. Tìm các yếu tố gây hạ đường huyết để tránh lặp lại.

- Nếu bệnh nhân có rối loạn ý thức: bổ sung đường tức thì bằng tiêm bắp 1 ống Glucagen (glucagon) hoặc tiêm tĩnh mạch 2 đến 3 ống glucose 30%, sau đó chuyển sang glucose 5-10 % trong vòng 24h.



SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC GIẢM ĐAU
(PHẦN 2: CÁC NHÓM THUỐC GIẢM ĐAU THƯỜNG DÙNG)

Tóm tắt

Đau là một trong những triệu chứng thường gặp nhất, không chỉ với bệnh nhân nội trú mà cả với bệnh nhân ngoại trú. Việc sử dụng thuốc giảm đau hợp lý không chỉ giúp điều trị bệnh lý, cải thiện chất lượng cuộc sống mà còn góp phần giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị. Phần 1 của bài viết này đã đề cập đến các nguyên tắc cơ bản trong việc sử dụng thuốc giảm đau. Một trong những nguyên tắc quan trọng nhất là lựa chọn đúng loại thuốc giảm đau. Phần 2 sẽ tiếp tục trình bày chi tiết hơn về đặc điểm và những điểm cần lưu ý khi sử dụng các nhóm thuốc giảm đau thông thường.

Thuốc giảm đau hiện tại được Tổ chức Y tế Thế giới phân loại thành ba nhóm dựa trên tác dụng dược lý và hiệu quả điều trị:

- Thuốc giảm đau nhóm I: trước đây gọi là thuốc giảm đau ngoại biên, gồm các loại thuốc không opioid như paracetamol, acid acetylsalicylic (aspirin) và thuốc chống viêm không steroid (gọi tắt là các NSAID) như ibuprofen ở liều giảm đau. Các thuốc nhóm này thường được dùng để điều trị cơn đau nhẹ đến trung bình.

- Thuốc giảm đau nhóm II: gồm các thuốc opioid yếu như codein và tramadol, thích hợp điều trị các cơn đau cường độ trung

bình. Thuốc thường được bán trên thị trường kết hợp với một thuốc giảm đau ngoại biên.

- Thuốc giảm đau nhóm III: gồm các thuốc opioid mạnh như morphin, điều trị các

Nội dung

1. Thuốc giảm đau nhóm I

Thuốc giảm đau nhóm I (paracetamol, aspirin và các NSAID) có khả năng dung nạp tương đối tốt. Các thuốc này không gây ra sự phụ thuộc về thể chất hoặc tinh thần và tất cả đều có một tác dụng trần. Đối với các cơn đau cấp tính có cường độ từ nhẹ đến trung bình, hiệu quả giảm đau gần như tương tự. Trong quá trình sử dụng thuốc, cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.

cơn đau nghiêm trọng, dữ dội và/hoặc không có đáp ứng với các thuốc giảm đau nhóm I và nhóm II.

➤ Paracetamol

Paracetamol là thuốc cơ bản trong điều trị các cơn đau từ nhẹ đến trung bình cũng như trong các trường hợp cần hạ sốt. Paracetamol hiện được coi là thuốc giảm đau cơ sở, được sử dụng ưu tiên cho cả người lớn và trẻ em do có cân bằng lợi ích/nguy cơ tốt. Liều dùng của thuốc được trình bày trong *bảng 1*.

Bảng 1: Liều paracetamol

Người lớn	3 g/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, cách nhau ít nhất 4 giờ. Nhìn chung, không nên vượt quá 3 g/ngày. Trong trường hợp đau nặng, liều tối đa có thể được tăng lên đến 4 g/ngày.
Trẻ em	60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ. Trên thực tế, liều sử dụng thường cao hơn, dao động từ 10 đến 15 mg/kg mỗi 4 giờ, đặc biệt là đối với cơn đau sau phẫu thuật. Tổng liều không được vượt quá 80 mg/kg/ngày ở trẻ em có cân nặng dưới 37 kg và 3 g/ngày ở trẻ em có cân nặng trên 37 kg.

Paracetamol có tác động giảm đau theo cả cơ chế ngoại vi và trung ương. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giảm đau nhóm II: paracetamol kết hợp với codein phosphat cho tác dụng giảm đau vượt trội so với việc sử dụng đơn độc từng thành phần, với hiệu quả giảm đau kéo dài hơn.

Paracetamol không được khuyến cáo dùng trong các trường hợp đau do viêm vì thuốc hầu như không có tác dụng chống viêm, ngược lại với aspirin và NSAID. Một số trường hợp hiếm gặp xuất hiện dị ứng trên da và giảm tiểu cầu. Hai chống chỉ định chính của paracetamol là quá mẫn với thuốc và suy giảm chức năng tế bào gan (*chú ý 1*). Rõ ràng, so với NSAID và thuốc giảm đau khác, việc có ít chống chỉ định góp phần làm tăng mức độ tin cậy trong việc sử dụng paracetamol.

♦ Chú ý 1: Thông tin liên quan đến độc tính trên gan của paracetamol

Mức liều nào có thể gây tình trạng ngộ độc paracetamol?

Quá liều, từ 10 g với liều duy nhất ở người lớn và 150 mg/kg khối lượng cơ thể trong một liều duy nhất ở trẻ em (tùy theo khả năng nhạy cảm của bệnh nhân) có thể dẫn đến tăng men gan.

Tuy nhiên, paracetamol có thể gây tổn thương gan ngay cả ở liều điều trị nếu sử dụng trong thời gian dài, đặc biệt trên những bệnh nhân có chức năng gan thay đổi hoặc người cao tuổi.

Paracetamol có mặt trong nhiều loại thuốc, kết hợp dưới nhiều dạng bào chế khác nhau, dẫn đến nguy cơ quá liều không chủ đích khi dùng đồng thời nhiều chế phẩm cùng chứa hoạt

chất này. Cần đọc kỹ thành phần của thuốc trước khi uống để tránh tích lũy paracetamol gây quá liều.

Tại sao paracetamol gây độc?

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Hai con đường chuyển hóa chính là liên hợp glucuronic và sulfat. Con đường liên hợp sulfat nhanh chóng bão hòa ở liều cao hơn liều điều trị. Một con đường khác được xúc tác bởi enzyme cytochrom P450, hình thành chất chuyển hóa trung gian là N-acetyl benzoquinoneimin. Khi sử dụng với liều thông thường, chất này sẽ nhanh chóng được khử độc tính bởi glutathion và thải qua nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi sử dụng liều quá cao, lượng N-acetyl benzoquinoneimin tạo thành tăng lên, tạo ra liên kết cộng hóa trị với tế bào gan, gây hoại tử gan.

Các triệu chứng chính khi quá liều paracetamol:

Tình trạng buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao và đau bụng thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Tiếp đó là tình trạng tăng men gan nhanh chóng, có thể dẫn đến hoại tử hoàn toàn và không thể hồi phục, suy giảm chức năng tế bào gan, nhiễm toan chuyển hóa và hội chứng não - gan bao gồm cả tình trạng hôn mê và tử vong. Đồng thời, có thể ghi nhận sự gia tăng transaminase gan, lactat dehydrogenase, bilirubin và giảm prothrombin xuất hiện trong vòng 12 đến 48 giờ sau khi uống.

Những yếu tố nguy cơ gia tăng độc tính của paracetamol:

Một số yếu tố nguy cơ như suy gan, nghiện rượu mạn tính có thể gây ra viêm gan trong khi sử dụng paracetamol, ngay cả ở liều điều trị. Người cao tuổi, người suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai, bệnh nhân dùng các thuốc có khả năng gây tăng men gan, ... có nguy cơ gặp độc tính cao hơn.

Các biện pháp cần làm khi quá liều:

Cần chuyển ngay bệnh nhân đến bệnh viện để điều trị càng sớm càng tốt, có thể sử dụng các thuốc giải độc đặc hiệu của paracetamol như N-acetylcystein tĩnh mạch hoặc đường uống, nếu có thể trước giờ thứ mười. Cũng

cần tiến hành nhanh chóng các biện pháp điều trị triệu chứng.

Paracetamol ít có nguy cơ tương tác thuốc. Một tương tác thường được nhấn mạnh trong các tờ thông tin sản phẩm là tương tác giữa paracetamol với thuốc chống đông đường uống làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống và nguy cơ chảy máu khi dùng paracetamol với liều tối đa (4 g/ngày) trong ít nhất 4 ngày.

Cần theo dõi thường xuyên giá trị INR để có thể chỉnh liều các thuốc chống đông đường uống trong thời gian điều trị bằng paracetamol và sau khi ngừng thuốc.

Paracetamol có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai và cho con bú ở liều khuyến cáo trong thời gian ngắn. Thuốc cũng có thể được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Tốc độ giảm đau nhanh của thuốc khi sử dụng đường dùng này cho phép điều trị đau cấp tính, đặc biệt đối với các cơn đau hậu phẫu.

➤ **Acid acetylsalicylic (aspirin)**

Acid acetylsalicylic vừa là một thuốc hạ sốt, chống viêm, vừa là một thuốc giảm đau được chỉ định trong các trường hợp đau mức độ nhẹ đến trung bình. Thuốc được sử dụng khá phổ biến trong bệnh thấp khớp để điều trị các triệu chứng viêm và đau (bảng 2).

Aspirin có nhiều chống chỉ định, bao gồm: quá mẫn với thuốc; bệnh nhân có tiền sử hen do sử dụng salicylat hoặc các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự bao gồm NSAID; phụ nữ ở 3 tháng cuối của thai kỳ và đang cho con bú; bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng giai đoạn tiến triển; các bệnh liên quan đến rối loạn yếu tố đông máu; suy gan nặng; suy giảm chức năng thận; suy tim không kiểm soát, bệnh nhân sử dụng methotrexat ở liều cao hơn 15 mg/tuần hoặc các thuốc chống đông đường uống khi đang dùng aspirin liều cao trong các bệnh lý về khớp.

♦ **Aspirin cũng có nhiều tác dụng không mong muốn:**

- Trên tiêu hóa như đau bụng, xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu, đi ngoài ra máu, ...);

- Trên hệ thần kinh trung ương, thường là dấu hiệu của quá liều (nhức đầu, chóng mặt, giảm chức năng thính giác, ù tai).

Bảng 2: Liều dùng aspirin

Người lớn và trẻ em có cân nặng trên 50kg (khoảng 15 tuổi)	<i>Đau và sốt:</i> - 1 g/lần, có thể lặp lại sau mỗi 4 giờ nếu cần, không vượt quá 3 g mỗi ngày (2 g ở người cao tuổi); - Sử dụng thuốc đều đặn, tuân thủ chế độ liều kê trên có thể giúp ngăn chặn tái phát cơn đau hoặc sốt; - Bệnh nhân không nên dùng aspirin kéo dài trên 3 ngày để hạ sốt và trên 5 ngày để giảm đau mà không được tư vấn của bác sĩ. Aspirin có thể được sử dụng như thuốc chống viêm trong viêm khớp dạng thấp với liều tối đa 3-6 g mỗi ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều, cách nhau tối thiểu 4 giờ.
Trẻ em	Cần hiệu chỉnh liều theo cân nặng và chọn dạng bào chế phù hợp. Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là: 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần; tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ.

- Các triệu chứng trên huyết học dai dẳng (rối loạn chảy máu với sự kéo dài thời gian chảy máu) kéo dài 4-8 ngày sau khi ngưng điều trị và có thể gây ra nguy cơ chảy máu trong trường hợp can thiệp bằng phẫu thuật.

- Các phản ứng quá mẫn như nổi mề đay, phản ứng phản vệ, co thắt phế quản và phù Quincke.

♦ **Aspirin cũng có một số tương tác chống chỉ định, bao gồm:**

- Thuốc chống đông đường uống chống chỉ định dùng cùng với aspirin liều cao (trên 3 g/ngày) do tương tác cạnh tranh liên kết với protein huyết tương;

- Methotrexat (liều >15 mg/tuần) do tăng độc tính trên huyết học.

Lưu ý rằng aspirin không nên kết hợp với các thuốc chống đông đường uống (dù ở liều thấp), các NSAID khác, heparin và các thuốc tăng thải acid uric qua nước tiểu.

Chú ý 2: Có nên lo ngại hội chứng Reye?

Hội chứng Reye, tuy rất hiếm gặp nhưng có nguy cơ xuất hiện ở trẻ em có dấu hiệu nhiễm virus (đặc biệt là thủy đậu, cúm) dùng aspirin. Hội chứng này có thể biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau, từ nôn và buồn ngủ đến liệt, thậm chí tử vong. Do đó, aspirin

♦ **Tác dụng không mong muốn của NSAID bao gồm:**

- Trên tiêu hóa: đau thượng vị, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau và rối loạn chức năng

chỉ nên dùng cho những trẻ em với sự tư vấn của bác sĩ khi các biện pháp khác đã thất bại.

Trường hợp xảy ra nôn liên tục, bị mất ý thức hay có hành vi bất thường, cần ngừng điều trị bằng aspirin.

➤ **Các NSAID không phải loại salicylat**

Các thuốc nhóm này được sử dụng đầu tay với liều cao để đạt hiệu quả chống viêm và liều thấp hơn trong các trường hợp đau nhẹ và trung bình: đau răng, đau đầu, đau nửa đầu, chấn thương nhẹ, đau vùng tai mũi họng. Kết hợp các thuốc này với các thuốc giảm đau mạnh thậm chí có thể tăng hiệu quả trong điều trị đau do ung thư.

♦ **Liều dùng cần hiệu chỉnh theo:**

- Tuổi của bệnh nhân, cần cân nhắc đến nguy cơ giảm đào thải thuốc ở người cao tuổi;

- Một số tình trạng sinh lý (chú ý trên phụ nữ có thai và người có tiền sử dị ứng);

- Cường độ và độ lặp lại của cơn đau.

Các thuốc nhóm NSAID có nhiều chống chỉ định cần rà soát và tôn trọng nghiêm ngặt, bao gồm: quá mẫn, dị ứng với các thuốc trong nhóm, loét dạ dày tá tràng tiến triển, suy tể bào gan, suy thận nặng, suy tim, tiền sử mới mắc viêm ruột và chảy máu trực tràng, mất nước hoặc suy dinh dưỡng, trẻ em dưới 15 tuổi, phụ nữ có thai (từ tháng thứ 6) và cho con bú. đường ruột. Tác dụng nghiêm trọng hơn hiếm khi xảy ra: loét và xuất huyết tiêu hóa.

- Trên thận: thuốc có thể gây suy thận cấp trên người bệnh có nguy cơ cao như xơ gan hoặc bệnh thận mạn tính, mất nước hoặc phù

(tăng huyết áp, phù chi dưới), suy tim, đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển và bệnh nhân trên 75 tuổi. Trong những trường hợp này, tốt nhất tránh sử dụng các thuốc NSAID có thời gian bán thải dài và cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Cần lưu ý, độc tính trên thận của các thuốc NSAID có thể là nguyên nhân gây tổn thương cơ quan dẫn đến suy thận không hồi phục (khác với các trường hợp suy thận chức năng).

- Trên hô hấp: cơn hen, co thắt phế quản, suy hô hấp cấp, phù phổi, đặc biệt là ở bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

- Trên tim mạch: có thể làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp đang được điều trị và giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp.

- Trên da: có thể xuất hiện mề đay, phát ban, ngứa, vàng da, hồng ban có mụn nhỏ ở da. Các phản ứng nghiêm trọng xảy ra với tần suất hiếm gặp như hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm mạch. Điều trị bằng NSAID kéo dài có thể xuất hiện các phản ứng nhiễm độc trên da. Đôi khi có thể gặp phù Quincke, sốc phản vệ.

- Trên huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và giảm huyết cầu toàn thể. Điều trị kéo dài có thể dẫn đến tác dụng phụ nghiêm trọng hơn như suy tủy.

- Trên gan: NSAID có thể gây viêm gan và vàng da, gây ra những thay đổi nhẹ có thể hồi phục trên chức năng gan (tăng men gan, tăng bilirubin). Nên ngừng thuốc nếu các bất thường về chức năng gan vẫn dai dẳng hoặc xấu đi, hoặc kèm theo các dấu hiệu lâm sàng của suy gan.

♦ Tương tác thuốc của NSAID gồm:

- Các thuốc khuyến cáo không nên phối hợp: các NSAID khác, aspirin, thuốc chống đông đường uống, heparin không phân đoạn, heparin khối lượng phân tử thấp (ở liều điều trị hoặc sử dụng trên người cao tuổi), lithium, methotrexat sử dụng với liều lớn hơn 20 mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có suy thận trung bình, nặng).

- Các thuốc cần thận trọng khi dùng đồng thời: ciclosporin, tacrolimus, lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II (sartan), methotrexat ở mức

liều ≤ 20 mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường).

- Các thuốc cần lưu ý khi dùng đồng thời: aspirin ở liều chống kết tập tiểu cầu (50-375 mg/ngày), các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, các thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin, deferasirox (một phức hợp tạo chelat với sắt sử dụng trong điều trị thừa sắt), glucocorticoid (trừ hydrocortison dùng trong liệu pháp thay thế thượng thận), heparin khối lượng thấp hay heparin không phân đoạn (liều dự phòng).

♦ Những điều cần lưu ý khi tư vấn cho người bệnh khi sử dụng Aspirin và các NSAID:

Cần lưu ý khi sử dụng aspirin và các NSAID cho phụ nữ có thai và cho con bú.

* Phụ nữ có thai

Khi sử dụng thuốc trong vòng 24 tuần đầu thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ra:

- Độc tính trên tim phổi (đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp động mạch phổi);

- Rối loạn chức năng thận có thể dẫn đến suy thận kèm theo thiếu ối.

Khi sử dụng thuốc vào cuối thai kỳ, người mẹ và trẻ sơ sinh có thể gặp nguy cơ:

- Kéo dài thời gian chảy máu, thậm chí sau khi đã dùng một liều rất thấp;

- Ức chế co bóp tử cung dẫn đến chậm mở cổ tử cung hoặc kéo dài thời gian sinh.

Do đó, nên hạn chế sử dụng aspirin và NSAID trên sản khoa và cần giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Các thuốc này tuyệt đối chống chỉ định sau tuần thứ 24 của thai kỳ (khoảng tháng thứ 5).

* Phụ nữ cho con bú

Aspirin được bài xuất vào sữa mẹ, do đó không nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Lưu ý: Thuốc chống viêm không steroid có thể gây tăng kali máu. Nguy cơ này tăng lên khi sử dụng đồng thời với: muối kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, heparin (khối lượng phân tử thấp hay heparin không phân đoạn), các thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus) và trimethoprim.

➤ Floctafenin

Floctafenin là thuốc được sử dụng thuần túy với tác dụng giảm đau và chỉ dùng theo đường uống dưới dạng viên nén 200 mg. Liều dùng của thuốc là 1 viên/lần, có thể uống liên tiếp theo nếu cần, nhưng không vượt quá 4 viên/ngày. Cần tuân thủ khoảng cách tối thiểu giữa hai lần dùng là 4-6 giờ. Trong trường hợp đau nặng, có thể uống luôn 2 viên, sau đó khi có tiền sử rối loạn co giật, nguy cơ bí tiểu liên quan đến tuyến tiền liệt, glaucom góc đóng và suy mạch vành. Phản ứng bất lợi thường gặp của nefopam là buồn nôn và nôn.

2. Thuốc giảm đau nhóm II:

Các thuốc giảm đau nhóm II bao gồm các thuốc có cơ chế tương tự morphin nhưng tác dụng giảm đau yếu hơn. Đây là các opioid yếu, thường sử dụng kết hợp với paracetamol. Việc kết hợp này đem lại hiệu quả giảm đau tốt nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ tác dụng không mong muốn của cả hai hoạt chất liên quan. Thuốc giảm đau nhóm II được dành riêng cho những cơn đau trung bình đến dữ dội. Thuốc có thể thích hợp trong ít nhất ba tình huống:

- Điều trị thất bại hay không có hiệu quả khi dùng một thuốc giảm đau nhóm I;
- Điều trị tức thì trong các tình huống bệnh lý có cơn đau (sau chấn thương, phẫu thuật, ...);
- Điều trị thay thế bằng đường uống sau khi sử dụng morphin đường tiêm.

➤ Codein

Codein là một opioid yếu, được chuyển hóa nhanh thành morphin trong cơ thể với tỷ lệ 10%. Do vậy, thuốc có thời gian tác dụng tương đối dài với hiệu lực bằng khoảng 1/5 so với morphin. Codein kết hợp với paracetamol hoặc aspirin trong nhiều trường hợp để tăng cường tác dụng giảm đau. Liều lượng sử dụng phải được tuân thủ nghiêm ngặt, đảm bảo khả năng dung nạp thuốc.

* Liều lượng codein:

➤ *Người lớn:* 30-60 mg, lặp lại mỗi 4-6 giờ (với chỉ định điều trị ho, liều 10mg mỗi 3-4 giờ).

➤ *Trẻ em:*

- Codein trong các dạng siro có thể được sử dụng với liều 1-3 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 mg/kg/ngày ở trẻ trên 1 tuổi.

- Khi sử dụng liều trên 10 mg/kg/ngày, trẻ có nguy cơ co giật.

- Opioid yếu này được kết hợp với paracetamol trong một số chế phẩm viên nén, có thể sử dụng cho trẻ ≥ 6 tuổi, cân nặng trên 14 kg.

✓ Ngày 06/10/2015, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 18905/QLD-TT cung cấp thông tin cho cán bộ y tế về việc sử dụng codein theo khuyến cáo gần đây của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu. Theo đó, để điều trị ho và cảm lạnh, chống chỉ định codein cho trẻ dưới 12 tuổi, thận trọng khi sử dụng cho trẻ từ 12 đến 18 tuổi có các vấn đề về hô hấp. Đồng thời, chống chỉ định codein cho bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc nhanh ở tất cả mọi lứa tuổi, phụ nữ cho con bú. Trước đó, theo công văn số 15113/QLD-ĐK ngày 12/9/2013 của Cục Quản lý Dược, codein cũng bị chống chỉ định cho trẻ em dưới 18 tuổi vừa thực hiện cắt amidan và/hoặc thủ thuật nạo V.A.

♦ Một số lưu ý khi sử dụng codein:

- Chống chỉ định codein trong một số trường hợp: quá mẫn với thuốc, ho có đờm, nghiện ma túy, tình trạng phụ thuộc opioid, suy hô hấp, hen, suy tim nặng, thời kỳ mang thai và cho con bú.

- Ở liều điều trị, tác dụng không mong muốn của codein tương tự như các opioid khác, mặc dù hiếm gặp và nhẹ hơn: táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn. Đặc biệt đã ghi nhận được báo cáo về trường hợp co thắt phế quản, dị ứng hoặc suy hô hấp. Ngoài ra, thuốc còn có nguy cơ gây nghiện, hội chứng cai thuốc cho người dùng, kể cả trên trẻ sơ sinh khi sử dụng codein cho người mẹ trong giai đoạn mang thai.

♦ Một số tương tác thuốc liên quan đến codein:

- Các thuốc khuyến cáo không dùng phối hợp: Opioid chủ vận - đối kháng (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin) do làm giảm tác dụng giảm đau thông qua cơ chế cạnh tranh làm phong bế receptor và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc. Tránh sử dụng thuốc cùng với rượu hoặc đồ uống có cồn do tăng tác dụng an thần của thuốc.

- Các thuốc cần lưu ý khi sử dụng đồng thời: thuốc giảm đau khác thuộc nhóm morphin, thuốc ngủ benzodiazepin, barbiturat và các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

➤ Tramadol

Tramadol được chỉ định trong các cơn đau mức độ trung bình đến nặng. Ở liều điều trị, đây

là một thuốc giảm đau trung ương có hiệu quả dựa trên tác dụng hiệp đồng thông qua 2 cơ chế:

- Tác dụng tương tự các opioid thông qua việc gắn vào thụ thể μ của opioid;

- Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương do ức chế tái thu hồi noradrenalin và serotonin, do đó kiểm soát được sự truyền tín hiệu đau về thần kinh trung ương.

Khi sử dụng ở liều điều trị, thuốc ít tác động trên tiêu hóa, ít ức chế hô hấp hơn so với morphin.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc ít gây phụ thuộc hơn so với morphin. Hiệu lực giảm đau của tramadol bằng khoảng 1/10 đến 1/6 morphin.

♦ **Quản lý việc sử dụng tramadol:**

Liều lượng tramadol phụ thuộc nhiều vào bệnh nhân và mức độ đau.

➤ **Dạng viên:**

Con đau cấp: liều tấn công 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

Con đau mạn: liều tấn công 50 hoặc 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

➤ **Dạng dung dịch tiêm:**

Tramadol có thể tiêm tĩnh mạch chậm (2-3 phút) hoặc pha trong dịch truyền.

Con đau nặng: liều tấn công 100 mg. Trong vòng 1 giờ sau liều tấn công, bổ sung 50 mg mỗi 10-20 phút, không vượt quá tổng liều 250 mg (bao gồm cả liều tấn công). Sau đó, có thể sử dụng 50 hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 600 mg/ngày.

Con đau trung bình: 50 hoặc 100 mg trong giờ đầu tiên.

➤ **Trường hợp đặc biệt:**

Khi sử dụng cho bệnh nhân trên 75 tuổi (dạng viên nang hoặc dung dịch tiêm), cần kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng (9 giờ đối với dạng viên nang).

Trường hợp suy gan, cần giảm liều mỗi lần đi một nửa hoặc tăng khoảng cách đưa liều lên 2 lần (12 giờ).

Trường hợp suy thận, cần tăng khoảng thời gian giữa các lần dùng lên 2 lần (12 giờ) với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút và tránh sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải < 10 ml/phút.

Tramadol có một số chống chỉ định, bao gồm: tiền sử quá mẫn với tramadol, các opioid, ngộ độc cấp tính hoặc dùng quá liều các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau khác), suy hô hấp nặng, suy tế bào gan nặng, trẻ em dưới 15 tuổi (viên nang và tiêm), phụ nữ cho con bú trong trường hợp điều trị kéo dài, động kinh mất kiểm soát, kết hợp với các thuốc ức chế men mono-aminooxidase (IMAO) không chọn lọc (iproniazid), IMAO chọn lọc nhóm A (moclobemid, toloxaton), IMAO chọn lọc nhóm B (selegilin), kháng sinh linezolid.

Tramadol chỉ nên sử dụng sau khi được đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ dựa trên bản chất cơn đau và đặc điểm bệnh nhân.

Cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng áp lực nội sọ, chấn thương sọ não, hôn mê chưa xác định nguyên nhân rõ ràng, rối loạn trung tâm hô hấp hoặc rối loạn chức năng hô hấp.

Tramadol có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn: rối loạn thần kinh - tâm thần (tùy thuộc vào đáp ứng cá thể, thường gặp ở người cao tuổi), có thể gây lảo đảo, ảo giác, hoang tưởng, cơn co giật khi sử dụng liều cao hoặc đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng kích thích gây động kinh. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, vã mồ hôi, mệt mỏi, khô miệng, táo bón khi sử dụng kéo dài.

Các phản ứng hiếm gặp bao gồm: đau thượng vị, phát ban, suy nhược, giảm thị lực và rối loạn tim mạch (nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, đánh trống ngực, tăng huyết áp). Các phản ứng rất hiếm gặp bao gồm: phản ứng phản vệ (mề đay, phù mạch, co thắt phế quản) đôi khi dẫn đến sốc có thể gây tử vong; rối loạn tiết niệu (tiểu khó và/hoặc bí tiểu); rối loạn hô hấp hoặc suy hô hấp nếu sử dụng liều vượt quá liều khuyến cáo hoặc dùng đồng thời với thuốc giảm đau khác; lệ thuộc thuốc, hội chứng cai thuốc sau khi sử dụng một thời gian dài, với các triệu chứng kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run rẩy và triệu chứng trên tiêu hóa. Tăng enzym gan đã được ghi nhận trong một số ca sử dụng tramadol.

♦ **Tương tác thuốc có thể xảy ra khi sử dụng tramadol:**

- Chống chỉ định dùng đồng thời: tất cả các IMAO;

- Khuyến cáo không dùng đồng thời: opioid chủ vận và đối vận (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin), rượu, carbamazepin và naltrexon;

- Cần nhắc khi dùng đồng thời: thuốc giảm đau cùng tác dụng lên thụ thể morphin, các thuốc giảm ho tương tự morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), các thuốc giảm ho morphin (codein, ethylmorphin), benzodiazepin, barbiturat, các thuốc an thần khác, thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin, venlafaxin, thuốc giảm ngưỡng co giật (bao gồm các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin), thuốc an thần kinh (phenothiazin và butyrophenon), mefloquin và bupropion.

Việc sử dụng tramadol thời kỳ mang thai và cho con bú cần được theo dõi. Không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Từ tháng thứ 4, có thể sử dụng thuốc một cách thận trọng. Trong 3 tháng cuối thai kỳ, việc sử dụng tramadol kéo dài (ở tất cả các mức liều) có thể gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Đặc biệt, vào cuối thai kỳ, khi sử dụng liều cao, kể cả trong thời gian ngắn, có thể dẫn đến suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Đối với phụ nữ cho con bú, nếu cần sử dụng tramadol dài ngày, cần ngừng cho con bú.

3. Thuốc giảm đau nhóm III

Trong một thời gian dài, các opioid mạnh, đặc biệt là morphin không được sử dụng đúng mức trong thực hành do lo ngại suy hô hấp và gây nghiện. Khi sử dụng theo đơn và với mục đích giảm đau, nguy cơ dung nạp và nguy cơ gây nghiện của các thuốc này được hạn chế.

Các thuốc nhóm III, còn gọi là opioid mạnh, chia thành 3 nhóm: chất chủ vận toàn phần (morphin), chất chủ vận từng phần (buprenorphin) và chất đối kháng (nalbuphin). Nguyên tắc chung: không bao giờ kết hợp chất chủ vận từng phần và chất đối vận với chất chủ vận toàn phần do tác dụng đối kháng của thuốc.

➤ Morphin

Morphin được coi là thuốc tham chiếu trong nhóm thuốc giảm đau mạnh, mặc dù cường độ tác dụng của morphin không phải là mạnh nhất. Morphin thích hợp cho các trường hợp đau dai dẳng, dữ dội hay khó điều trị (đặc biệt là đau ung thư). Cần thay đổi một số quan niệm thường gặp về morphin, gây ra nỗi sợ hãi vô cơ cho bệnh nhân và cản trở tiếp cận điều trị. Thực tế, trong

bối cảnh điều trị, thuốc không gây ảo giác, không gây phụ thuộc và không cần hạn chế sử dụng trên các bệnh nhân giai đoạn cuối. Tuy nhiên, sử dụng thuốc không hợp lý luôn kèm theo nguy cơ lệ thuộc thuốc.

Liều khởi đầu thông thường là 60 mg/ngày, tiếp theo cần dò liều để xác định mức liều thấp nhất có hiệu quả. Cách đơn giản nhất là sử dụng morphin dạng tác dụng nhanh mỗi 4 giờ và chỉnh liều mỗi 8 giờ bằng cách tăng liều từ 30% đến 50%. Giữa các lần dùng thuốc theo giờ cố định, có thể bổ sung liều trung gian hay liều dự phòng nếu vẫn có yêu cầu giảm đau. Ví dụ: trong thời gian đầu tiên, có thể đưa thuốc mỗi giờ. Liều dự phòng tương đương 10%-15% tổng liều 24 giờ.

Tổng liều hàng ngày đã sử dụng là cơ sở tính liều cho ngày hôm sau và cho 2-3 ngày tiếp theo cho đến khi ổn định. Khi đạt liều ổn định, nên chuyển đổi sang sử dụng dạng giải phóng kéo dài (LP). Không có giới hạn tối đa liều morphin cho tất cả các đường dùng.

Chống chỉ định sử dụng morphin trong trường hợp: quá mẫn với thuốc, trẻ em dưới 6 tuổi, suy hô hấp mất bù, suy gan nặng (có hội chứng não gan), bệnh cấp tính (chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ, không có thông khí kiểm soát), động kinh không kiểm soát, phụ nữ cho con bú và khi khôi phục hoặc tiếp tục một phác đồ điều trị kéo dài sau khi sinh con.

Phản ứng bất lợi của thuốc có thể xảy ra lúc khởi đầu điều trị: táo bón dai dẳng, buồn ngủ, buồn nôn và nôn. Các phản ứng khác có thể bao gồm: hưng phấn, ác mộng, đặc biệt ở người cao tuổi, lú lẫn, ảo giác; suy hô hấp, có thể ngừng thở do quá liều; tăng áp lực nội sọ; bí tiểu và ứ đọng nước tiểu trong trường hợp ung thư tiền liệt tuyến hoặc hẹp niệu đạo; hội chứng cai thuốc khi ngừng đột ngột. Ở người già hay bệnh nhân suy thận, có nguy cơ co giật khi dùng quá liều hoặc tăng liều quá nhanh.

Trường hợp quá liều opioid có thể xảy ra suy hô hấp với dấu hiệu nhận biết là tình trạng lơ mơ. Nếu xảy ra tình trạng này, cần thông khí hỗ trợ và sử dụng naloxon.

Morphin tiềm ẩn nhiều nguy cơ tương tác thuốc. Do đây là một thuốc gây ức chế mạnh trên hệ thần kinh trung ương, không nên kết hợp với các thuốc tác dụng tương tự opioid, thuốc an thần, barbiturat, thuốc ngủ (benzodiazepin), thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin H1,

thuốc hạ huyết áp trung ương (methyldopa), baclofen và thalidomid. Trong khi dùng morphin, không nên uống rượu.

- Các thuốc chống chỉ định dùng đồng thời: buprenorphin và nalbuphin do cạnh tranh với morphin, làm mất tác dụng của thuốc và có thể gây ra hội chứng cai thuốc.

- Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp: naltrexon, rifampicin, thuốc giảm đau opioid khác (alfentanil, codein, dextromoramid, dihydrocodein, fentanyl, oxycodon, phenoperidin, remifentanil, sufentanil, tramadol), các thuốc giảm ho giống morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), thuốc giảm ho có bản chất morphin (codein, ethylmorphin), barbiturat, benzodiazepin, các thuốc an thần khác.

♦ Tác dụng không mong muốn của morphin cần lưu ý:

- Táo bón là tác dụng không thể tránh khỏi và cần được dự phòng và điều trị bằng cách thay đổi chế độ ăn uống, sinh hoạt và sử dụng thuốc nhuận tràng.

- Buồn nôn (thường xuất hiện khi mới điều trị), buồn ngủ, khó tiêu, đồ mồ hôi và ngứa (những rối loạn này thường thoáng qua).

- An thần quá mức và khó thở là dấu hiệu quá liều cần được xử trí bằng cách ngừng điều trị hoặc tiêm mạch naloxon.

Sử dụng morphin trong thời kì mang thai hoặc cho con bú:

- Nếu có thai hoặc cho con bú, morphin có thể kê cho người mẹ nếu cần thiết. Tuy nhiên, cần lưu ý hội chứng cai thuốc có thể xuất hiện ở trẻ em khi sử dụng lâu dài.

- Liều cao, thậm chí trong điều trị ngắn ngay trước hoặc trong khi sinh, có thể gây ra suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

➤ Fentanyl

Đây là thuốc giảm đau mạnh có cơ chế tác dụng tương tự như morphin nhưng tác dụng nhanh và kéo dài. Tác dụng giảm đau của fentanyl mạnh hơn morphin 100 lần. Fentanyl được chỉ định cho cơn đau mạn tính và nghiêm trọng không thể giải quyết được bằng thuốc giảm đau opioid khác. Một số chế phẩm fentanyl giải phóng kéo dài từ dạng bào chế hấp thu qua da đã được phát triển để thay thế cho đường uống khi

cơn đau ổn định và có ít tác dụng phụ hơn so với morphin.

Khi bắt đầu sử dụng fentanyl, phải cần nhắc đến phác đồ opioid trước đó. Cần xem xét khả năng xuất hiện nguy cơ lệ thuộc thuốc, tình trạng bệnh nhân, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Do đó, liều lượng không nên cố định mà được tính toán dựa vào tất cả các tiêu chí trên.

Chống chỉ định dùng fentanyl trong các trường hợp: quá mẫn cảm, đau cấp tính ngắn sau phẫu thuật (do không thể chỉnh liều trong một thời gian ngắn), rối loạn nghiêm trọng hệ thần kinh và người bệnh chưa bao giờ dùng opioid.

Fentanyl có nhiều tác dụng không mong muốn, bao gồm: trên tim (nhịp tim nhanh/nhịp tim chậm, thậm chí loạn nhịp); trên thần kinh (bao gồm nhức đầu và chóng mặt thường xuyên); trên da và mô dưới da (ngứa, ra mồ hôi, phản ứng da tại chỗ); trên tiêu hóa (buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng, rối loạn tiêu hóa); trên tâm thần (buồn ngủ, chán ăn, căng thẳng).

♦ Một số điểm lưu ý khi sử dụng thuốc:

- Cần điều trị bằng dạng giải phóng tức thì khi xuất hiện cơn đau đột ngột;

- Chú ý nguy cơ suy hô hấp, có thể tồn tại dai dẳng kể cả sau khi ngừng thuốc giải phóng kéo dài (miếng dán) và thường gặp ở các bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính. Tình trạng giảm thông khí nặng, đe dọa tính mạng, có thể xảy ra trên trẻ nhỏ chưa bao giờ sử dụng opioid;

- Nguy cơ tăng áp lực nội sọ, có thể dẫn đến mất ý thức, hoặc hôn mê;

- Nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn;

- Nguy cơ co giật không do động kinh ở bệnh nhân nhược cơ;

- Suy gan và suy thận;

- Hấp thu fentanyl có thể tăng lên ở bệnh nhân tiếp xúc với nhiệt;

- Thời gian bán thải của fentanyl kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi;

- ♦ Lưu ý khi sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai và cho con bú:

- Không nên dùng cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu về độ an toàn.

- Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú vì thuốc vào được sữa mẹ.

<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn>

Dương Thị Thanh Mai, Lâm Hoàng Anh,
Trần Phương Thảo, Hoàng Hà Phương

QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM

- Căn cứ Công văn số 2745/SYT-NVD ngày 08/10/2019 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng;

- Căn cứ Công văn số 2744/SYT-NVD ngày 08/10/2019 của Sở Y tế An Giang về việc thu hồi thuốc Ranitidine có chứa tạp chất NDMA vượt giới hạn cho phép;

- Căn cứ Công văn số 2935/SYT-NVD ngày 28/10/2019 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng;

- Căn cứ Công văn số 3277/SYT-NVD ngày 02/12/2019 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành và thu hồi thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng;

- Căn cứ Công văn số 3427/SYT-NVD ngày 17/12/2019 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

TT	Tên thuốc	Số đăng ký	Cơ sở SX thuốc	Số công văn
1	Desratel (Desloratadin 5mg)	VD-28452-17	Cty CP Dược phẩm Đạt Vi Phú	2745/SYT-NVD
2	Cetirizin (Cetirizine 2HCl 10mg)	VD-19303-13	Cty CP Dược phẩm 3/2	2745/SYT-NVD
3	Aciloc (Ranitidine HCl 150mg)	VN-17188-13	Cadila Pharmaceuticals Ltd, India	2744/SYT-NVD
4	Aciloc (Ranitidine HCl 300mg)	VN-17848-14	Cadila Pharmaceuticals Ltd, India	2744/SYT-NVD
5	Apo-Ranitidin (Ranitidine HCl 150mg)	VN-3366-07	Apotex Lnc, Canada	2744/SYT-NVD
6	Zantac Tablets (Ranitidine HCl 150mg)	VN-10264-10; VN-20764-17	Glaxo Wellcome	2744/SYT-NVD
7	Zantac Injection (Ranitidine 25mg/ml)	VN-10265-10; VN-20516-17	GlaxoSmithKline Manufacturing S. p. A. , Italy	2744/SYT-NVD
8	Ratylno-150 (Ranitidine 150mg)	VN-18567-14	Micro labs Ltd, India	2744/SYT-NVD
9	Hyzan Tablet 150mg (Ranitidine 150mg)		Xepa-Soul Pattinson (Malaysia) Sdn Bhd, Malaysia	2744/SYT-NVD
10	Neoceptin R-150 Tablet 150mg (Ranitidine 150mg)		Beximco Pharmaceuticals Ltd	2744/SYT-NVD
11	Vesyca film coated tablet 150mg (Ranitidine 150mg)		Y.S.P. Industries (M) Sdn. Bhd, Malaysia	2744/SYT-NVD
12	Xanidine tablet 150mg (Ranitidine 150mg)		Berlin Pharmaceutical Industry Co.Ltd, Thailand	2744/SYT-NVD
13	Zantac Syrup 150 mg/10ml (Ranitidine 150 mg/10ml)		Aspen Bad Oldesloc GmbH, Germany Glaxo Wellcome Operations, UK	2744/SYT-NVD

14	Halaxamus (Acetylcystein 200mg)	VD-25911-16	Cty CP Dược phẩm Đạt Vi Phú	2935/SYT-NVD
15	LIV-Z (Levocetirizine dihydrochloride 5mg)	VN-18014-14	Cty Maxtar Bio-Genics-India	2935/SYT-NVD
16	Melocen 7,5 (Meloxicam 7,5mg)	VD-20132-13	Cty CP Dược TW 3	3277/SYT-NVD
17	Captopril Tablet (Captopril 25mg)	VN-20970-18	Cty Young IL Pharm, Co., Ltd. (Korea)	3277/SYT-NVD
18	LIV-Z Tablets (Levocetirizine dihydrochloride 5mg)	VN-18014-14	Cty Maxtar Bio-Genics-India (India)	3427/SYT-NVD
	Tổng cộng: 18 khoản			

I. TỔNG KẾT CÔNG TÁC ADR NĂM 2019

Trong năm 2019, khoa Dược đã nhận được tổng cộng 181 báo cáo ADR từ các khoa lâm sàng gửi về và đã tổng hợp gửi báo cáo về Trung tâm DI & ADR khu vực phía Nam.

Bảng 1. Số lượng báo cáo năm 2019 theo quý

TT	Quý	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Quý 4.2018	45	24,9
2	Quý 1.2019	39	21,5
3	Quý 2.2019	40	22,1
4	Quý 3.2019	57	31,5
Tổng		181	100

1. Tình hình báo cáo từ các Khoa

Bảng 2. Danh sách các Khoa gửi báo cáo

TT	Khoa lâm sàng	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Nội tổng hợp	22	12,2
2	Ngoại tổng hợp	17	9,4
3	Khoa Nhiễm	17	9,4
4	Ngoại thận - Tiết niệu	15	8,3
5	Chấn thương chỉnh hình	12	6,6
6	Hồi sức cấp cứu	12	6,6
7	Khám cấp cứu	12	6,6
8	Nội thần kinh	12	6,6
9	Khoa Dược	11	6,1
10	Nội tiêu hóa huyết học	11	6,1
11	Nội tiết	11	6,1
12	PTGMHS	9	5,0
13	Liên chuyên khoa	8	4,4
14	Tim mạch lão học	4	2,2
15	Chẩn đoán hình ảnh	3	1,7
16	Ung bướu	2	1,1
17	Khoa Lao	1	0,6
18	Nội A	1	0,6
19	Nội thận	1	0,6
Tổng		181	100

Khoa Nội tổng hợp là khoa gửi báo cáo nhiều nhất 22 ca (chiếm 12,2%), đứng hàng thứ hai là khoa Ngoại tổng hợp, khoa Nhiễm 17 ca (9,4%), Ngoại thận tiết niệu 15 ca (8,3%), kế đến là các khoa Chấn thương chỉnh hình, Hồi sức cấp cứu, Khám cấp cứu và Nội thần kinh mỗi khoa báo cáo 12 ca (chiếm 6,6%).

2. Các nhóm thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo

Bảng 3. Danh sách các nhóm thuốc nghi ngờ được báo cáo

TT	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Kháng sinh	120	66,3
2	Para & NSAID	17	9,4
3	Điện giải	16	8,8
4	Cản quang	6	3,3
5	Thuốc tê, mê	3	1,7
6	Giảm co thắt	2	1,1
7	Giãn cơ	2	1,1
8	Hô hấp	2	1,1
9	Khác	2	1,1
10	Máu	2	1,1
11	Cầm máu	1	0,6
12	Chống nôn	1	0,6
13	Chống rối loạn tâm thần	1	0,6
14	Histamin	1	0,6
15	Kháng nấm	1	0,6
16	PPI	1	0,6
17	Tiêu hóa	1	0,6
18	Tim mạch	1	0,6
19	Vac xin	1	0,6
Tổng		181	100

Tổng số thuốc nghi ngờ gây ADR là 181. Đứng đầu các thuốc nghi ngờ gây ADR là các thuốc nhóm kháng sinh chiếm khoảng 66,3%, nhóm Paracetamol và Nsaid chiếm 9,4%, điện giải chiếm 8,8%.

3. Các hoạt chất nghi ngờ được báo cáo

Bảng 4. Danh sách các hoạt chất nghi ngờ được báo cáo

TT	Hoạt chất	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Ciprofloxacin	37	20,4
2	Ceftriaxon	16	8,8
3	Ceftazidim	14	7,7
4	NaCl	12	6,6
5	Cefepim	10	5,5
6	Levofloxacin	9	5,0
7	Paracetamol	9	5,0
8	Amoxicilin + Acid clavulanic	7	3,9
9	Cefoperazol	6	3,3
10	Cefotaxim	5	2,8

11	Diclofenac	4	2,2
12	Iobitridol	4	2,2
13	Vancomycin	4	2,2
14	Metronidazol	3	1,7
15	Drotaverin	2	1,1
16	Kaliclorid	2	1,1
17	Moxifloxacin	2	1,1
18	Nefopam	2	1,1
19	Acid tranexamic	1	0,6
20	Amoxicilin + Sulbactam	1	0,6
.....			
Tổng		181	100

Năm 2019 gồm 181 báo cáo ADR, hoạt chất nghi ngờ xảy ra ADR nhiều nhất là Ciprofloxacin với 37 báo cáo chiếm tỉ lệ 20,4%.

4. Các kháng sinh nghi ngờ ADR được báo cáo

Bảng 5. Danh sách hoạt chất kháng sinh nghi ngờ ADR

TT	Hoạt chất	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Ciprofloxacin	37	30,8
2	Ceftriaxon	16	13,3
3	Ceftazidim	14	11,7
4	Cefepim	10	8,3
5	Levofloxacin	9	7,5
6	Amoxicilin + Acid clavulanic	7	5,8
7	Cefoperazol	6	5,0
8	Cefotaxim	5	4,2
9	Vancomycin	4	3,3
10	Metronidazol	3	2,5
11	Moxifloxacin	2	1,7
12	Amoxicilin + Sulbactam	1	0,8
13	Cefoxitin	1	0,8
14	Cefuroxim	1	0,8
15	Ciprofloxacin, Metronidazol	1	0,8
16	Imipenem + Cilastatin	1	0,8
17	Ticarcilin + Acid clavulanic	1	0,8
18	Vimotram, Ciprofloxacin	1	0,8
Tổng		120	100

Trong các hoạt chất kháng sinh: Ciprofloxacin là thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất với tỉ lệ 30,8%, Ceftriaxon là 13,3%, Ceftazidim là 11,4%, Cefepim là 8,3%, Levofloxacin là 7,5%, còn lại các kháng sinh khác từ 5,8% đến 0,8%.

5. Các biệt dược kháng sinh nghi ngờ ADR được báo cáo

Bảng 6. Danh sách kháng sinh (biệt dược) nghi ngờ gây ADR

TT	Biệt dược	Hoạt chất	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Proxacin 1%	Ciprofloxacin	28	23,3
2	Ceftrione 1g	Ceftriaxon	8	6,7
3	Ceftriaxon EG 1g	Ceftriaxon	7	5,8
4	Bicefzidim 1g	Ceftazidim	6	5,0
5	Levofloxacin 750mg	Levofloxacin	6	5,0
6	Cipromax 0,4g	Ciprofloxacin	5	4,2
7	Verapime 1g	Cefepime	5	4,2
8	Ceftazidim 1g Kabi	Ceftazidim	4	3,3
9	Zidimbiotic 1g	Ceftazidim	4	3,3
10	Bifopezon 1g	Cefoperazon	3	2,5
11	Levofloxacin Cooper 0,5g	Levofloxacin	3	2,5
12	Metronidazol Kabi 500mg	Metronidazol	3	2,5
13	Ofmantin 1g	Amoxicilin + Acid clavulanic	3	2,5
14	Vancomycin 500mg	Vancomycin	3	2,5
15	Cefepim 1g	Cefepim	2	1,7
16	Cefotaxim 1g	Cefotaxim	2	1,7
17	Ciprofloxacin Polpharma 400mg	Ciprofloxacin	2	1,7
18	Getmoxy 400mg	Moxifloxacin	2	1,7
19	Ofmantin 625mg	Amoxicilin + Acid clavulanic	2	1,7
20	Pencefax 1g	Cefotaxim	2	1,7
.....				
Tổng			120	100

Có tổng cộng 16 hoạt chất kháng sinh, với 120 biệt dược được nghi ngờ gây ra ADR. Trong đó, Proxacin 1% chiếm 23,3%, Ceftrione 1g chiếm 6,7%, Ceftriaxon EG 1g chiếm 5,8%.

6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng thuốc gây ADR

Bảng 7. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

TT	Mức độ nghiêm trọng của phản ứng	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Không nghiêm trọng	141	77,9
2	Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện	33	18,2
3	Đe dọa tính mạng	7	3,9
Tổng		181	100

Trong 181 báo cáo ADR, có 7 trường hợp nghiêm trọng đe dọa tính mạng của người bệnh (3,9%), 33 trường hợp kéo dài thời gian nằm viện (18,2%) và 141 trường hợp không nghiêm trọng (77,9%).

7. Kết quả sau xử trí

Bảng 8. Kết quả sau xử trí

TT	Kết quả sau xử trí	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Hồi phục không có di chứng	135	74,6
2	Đang hồi phục	45	24,9
3	Không rõ	1	0,6
Tổng		181	100

Kết quả sau xử trí của các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại của thuốc: hồi phục không di chứng là 135 báo cáo (chiếm tỉ lệ 74,6%), đang hồi phục là 45 báo cáo (chiếm tỉ lệ 24,9%) và không rõ 01 báo cáo (0,6%).

8. Đối tượng làm báo cáo:

Bảng 9. Đối tượng báo cáo

TT	Đối tượng báo cáo	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Điều dưỡng	144	79,6
2	Bác sĩ	26	14,4
3	Dược sĩ	11	6,1
Tổng		181	100

Đối tượng gửi báo cáo nhiều nhất là điều dưỡng với 144 báo cáo (chiếm tỉ lệ 79,6%), kế đến là bác sĩ với 26 báo cáo (chiếm tỉ lệ 14,4%), còn lại là dược sĩ với 11 báo cáo (2,99%).

II. KẾT LUẬN

Trong năm 2019, khoa Dược đã nhận được 181 báo cáo từ 18 khoa lâm sàng. Các khoa Nội tổng hợp, Ngoại tổng hợp, Nhiễm là những khoa có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất. Nhóm thuốc nghi ngờ báo nhiều nhất là kháng sinh chiếm 66,3%. Kết quả sau xử trí là hồi phục không có di chứng chiếm 74,6%.

Đối tượng thực hiện báo cáo chủ yếu điều dưỡng 79,6%. Thông tin trong mẫu báo cáo điền từ 18 - 22/23 mục chiếm 99,4%.

Số lượng báo cáo hàng năm tăng cao là do các đồng nghiệp đã chú ý đến việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Khoa Dược đã lưu và gửi đến các khoa lâm sàng thư cảm ơn từ trung tâm ADR đầy đủ.

Trong năm 2019, đơn vị TTT – DLS đã tiến hành công tác tập huấn về phản ứng có hại của thuốc cho nhân viên khoa dược và bệnh viện.

III. KIẾN NGHỊ

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

- ✓ Các đồng nghiệp tiếp tục gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc đến Khoa Dược.
- ✓ Những thuốc được báo cáo ADR đề nghị quý đồng nghiệp lưu ý trong công tác điều trị.
- ✓ Các khoa lâm sàng tăng cường công tác giám sát ADR tại đơn vị và báo cáo kịp thời, đầy đủ đến Khoa Dược.
- ✓ Các báo cáo của các đồng nghiệp sẽ được chuyển về trung tâm ADR khu vực phía Nam./.