TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN HỒNG DÂN

KHOA DƯỢC – TTB – VTYT

BẢN TIN SỐ 1

THÔNG TIN THUỐC & DƯỢC LÂM SÀNG

SỐ 1 - 2021

THÁNG 6/2021

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

&

DƯỢC LÂM SÀNG

LƯU HÀNH NỘI BỘ

BAN BIÊN SOẠN

Tổ DLS & TTT

KHOA DƯỢC

Ds. Lý Đồng Thống

Ds. Khưu Thanh Trang

Ds. Vũ Văn Dương

Ds. Võ Thanh Xuyên

Ds. Danh Hòa Rel

Ds. Nguyễn Minh Tài

Ds. Ngô Minh Khôi

BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC SỐ 01-2021

Trung Tâm Y tế huyện Hồng Dân

Đường số 01, Đ. Trần Hưng Đạo, TT. Ngan Dừa, Hồng Dân, Bạc Liêu

ĐIỂM TIN

Điểm tin cảnh giác dược 1

Colchicin – Độc tính nghiêm trọng khi sử dụng quá liều 12

TẬP HUẤN ĐÀO TẠO

Thuốc giảm đau nhóm I 18

Nguyên tắc sử dụng kali clorid đường tĩnh mạch 26

Ứng dụng PK/PD trong chọn liều và khoảng cách đưa thuốc 28

AN TOÀN THUỐC

Chống chỉ định và thận trọng của thuốc tim mạch 35

Một số tác dụng không mong muốn và cách xử trí khi sử dụng thuốc trong bệnh suy tim mạn tính 37

Khảo sát tình hình sử dụng corticoid tại khoa Nội tổng hợp năm 2020 40

Điểm tin
Cảnh giác dược

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Người thực hiện: Ds. Võ Thanh Xuyên

Giới hạn sử dụng diosmectit (Smecta) trong điều trị tiêu chảy cấp cho trẻ em trên 2 tuổi và người lớn, khuyến cáo không sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú:

Thông tin từ HSA Ngày 09/3/2020, Cơ quan Khoa học Y tế Singapore (HSA) đã thông báo về việc giới hạn sử dụng diosmectit (Smecta) trong điều trị tiêu chảy cấp. Theo đó, các kim loại nặng như chì có mặt trong đất và có thể có một lượng nhỏ trong thức ăn và nước uống. Diosmectit có nguồn gốc tự nhiên - nguyên liệu đất sét được dùng trong quá trình sản xuất chế phẩm Smecta - cũng có chứa một lượng nhỏ chì. Theo khuyến cáo quốc tế, công ty sở hữu chế phẩm Smecta (Ipsen) đã tiến hành rà soát dữ liệu và thực hiện một nghiên cứu lâm sàng về độ an toàn của thuốc. Kết quả cho thấy không ghi nhận bằng chứng về nguy cơ gặp phản ứng có hại liên quan đến chì ở bệnh nhân người lớn sử dụng Smecta điều trị tiêu chảy mạn tính trong 5 tuần. Các dữ liệu khác của công ty cũng xác nhận hồ sơ an toàn của Smecta trên quần thể bệnh nhi với thời gian điều trị tới 7 ngày. Tuy nhiên, do chưa có dữ liệu về độ an toàn trên phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú và như một biện pháp dự phòng, công ty đã quyết định giới hạn chỉ định của chế phẩm Smecta. Theo đó, thuốc chỉ được dùng để điều trị tiêu chảy cấp cho người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên, và không khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú. Giới hạn tương tự cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đưa ra từ tháng 3/2019.

Tăng cường cảnh báo đặc biệt về tác dụng không mong muốn trên tâm thần và giới hạn sử dụng trong điều trị viêm mũi dị ứng của montelukast:

Thông tin từ FDA Hoa Kỳ Cơ quan quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) đang tăng cường một cảnh báo hiện có về thay đổi tâm thần và hành vi nghiêm trọng liên quan đến sử dụng montelukast (Singulair và các thuốc generic), một loại thuốc kê đơn cho hen phế quản và tình trạng dị ứng. Động thái này của FDA Hoa Kỳ được thực hiện sau khi rà soát các thông tin hiện có dẫn đến tái đánh giá cân bằng lợi ích - nguy cơ khi sử dụng montelukast. Thông tin kê đơn montelukast đã có cảnh báo về tác dụng không mong muốn trên tâm thần, bao gồm ý định hoặc hành vi tự tử, tuy nhiên, nhiều cán bộ y tế và bệnh nhân/người chăm sóc không có nhận thức về nguy cơ trên. FDA Hoa Kỳ quyết định tăng cường cảnh báo sau khi thực hiện cuộc rà soát mở rộng trên các thông tin sẵn có và lấy ý kiến một nhóm các chuyên gia bên ngoài, và cơ quan này đã xác định cần bổ sung một cảnh báo đặc biệt (Box Warning). Do nguy cơ tác dụng không mong muốn trên tâm thần, lợi ích của montelukast có thể không vượt trội hơn nguy cơ trên một số bệnh nhân, đặc biệt khi các triệu chứng của bệnh ở mức độ nhẹ và có thể được điều trị bằng thuốc khác. Đối với viêm mũi dị ứng, như sốt mùa hè, FDA Hoa Kỳ quyết định cần dự trữ montelukast cho các trường hợp bệnh không được điều trị hiệu quả hoặc không dung nạp các thuốc điều trị dị ứng khác. Đối với bệnh nhân hen, FDA Hoa Kỳ khuyến cáo cán bộ y tế cân nhắc lợi ích và nguy cơ tác dụng không mong muốn trên tâm thần trước khi kê đơn montelukast. FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung

cảnh báo đặc biệt trong thông tin sản phẩm của montelukast để mô tả các tác dụng phụ nghiêm trọng trên tâm thần và để khuyến cáo montelukast nên được dự trữ trong điều trị viêm mũi dị ứng ở bệnh nhân không được điều trị hiệu quả hoặc không dung nạp các thuốc điều trị dị ứng khác. FDA Hoa Kỳ cũng yêu cầu xây dựng Hướng dẫn dùng thuốc mới cho bệnh nhân để giáo dục các bệnh nhân/người chăm sóc về loại thuốc này. Montelukast là thuốc được FDA Hoa Kỳ phê duyệt điều trị hen phế quản và dị ứng. Đây là thuốc kê đơn dự phòng cơn hen và điều trị dài hạn hen ở người lớn và trẻ từ 1 tuổi trở lên. Thuốc được cấp phép để dự phòng hen do vận động ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên. Montelukast cũng được cấp phép để kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng thời tiết theo mùa ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên và dị ứng quanh năm không theo mùa ở bệnh nhân từ 6 tháng tuổi trở lên. Thuốc cải thiện các triệu chứng hen và viêm mũi dị ứng bằng cách cạnh tranh thụ thể với các chất trung gian gây viêm trong cơ thể.

Phù mạch do bradykinin có thể do thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (các sartan) và các Gliptin:

Cảnh báo từ ANSM Ngày 12/11/2019, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) cảnh báo cần nghĩ ngay đến thuốc ức chế men chuyển (như lisinopril, perindopril), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II - các sartan (như irbesartan, telmisartan, valsartan) và các gliptin (như linagliptin, sitagliptin, vildagliptin) khi xuất hiện phù mạch do bradykinin. Phù mạch bradykinin đã được ghi nhận ở những người bệnh được điều trị với một trong các loại thuốc kể trên và có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng như gây ngạt. Nguyên nhân do giảm giáng hóa bradykinin: có thể liên quan đến di truyền hoặc do sử dụng thuốc ức chế các enzym có vai trò giáng hóa bradykinin (enzym chuyển dạng angiotensin II với

thuốc ức chế men chuyển hoặc các sartan và enzym dipeptidylpeptidase với các gliptin).

Các biểu hiện của phù mạch do bradykinin thường biểu hiện dạng phù nề dưới da, không kèm theo ngứa, khởi phát đột ngột, tập trung chủ yếu ở vùng mặt, lưỡi hoặc đường hô hấp trên (30% có phù thanh môn nếu xuất hiện phù ở mặt) hoặc có thể khi trú ở niêm mạc tiêu hóa và gây đau bụng ở các mức độ khác nhau. Các biểu hiện này xảy ra độc lập và không liên quan đến nổi mề đay hoặc các biểu hiện khác gợi ý đến phản ứng phản vệ xuất hiện và tiến triển trong vài giờ hoặc vài ngày. Sau khi bắt đầu dùng thuốc, thời gian khởi phát phù mạch do bradykinin từ vài giờ đến vài năm. Ở một số người bệnh, phù mạch do bradykinin có thể xảy ra trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Hơn nữa, sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển hoặc sartan với thuốc làm tăng nồng độ bradykinin, như các gliptin sẽ làm tăng nguy cơ phát triển phù mạch do bradykinin. Ngoài ra, hiện vẫn chưa có xét nghiệm giúp xác định nhanh chóng phù mạch do bradykinin. Do đó, chẩn đoán phù mạch do bradykinin nghi ngờ do thuốc gặp nhiều khó khăn. Khuyến cáo bác sĩ: Nếu người bệnh xuất hiện phù mạch do bradykinin sau khi được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, các sartan hoặc các gliptin, cần ngừng thuốc ngay lập tức và chống chỉ định sử dụng lại các thuốc này. Khuyến cáo người bệnh: Liên lạc ngay với bác sĩ nếu xuất hiện dấu hiệu phù bao gồm: sưng mặt, sưng môi lưỡi, sưng cổ họng, khó nuốt, khó thở hoặc đau bụng ở các mức độ khác nhau trong thời gian điều trị với bất kỳ thuốc ức chế men chuyển, các sartan hoặc các gliptin.

Nguy cơ rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu liên quan đến vắc-xin Covid-19 AstraZeneca: Kết luận của EMA

Ngày 7/4/2021, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) và Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã cập nhật kết luận về nguy cơ rối loạn đông máu liên quan đến vắc-xin Covid-19 AstraZeneca. Theo đó, EMA và MHRA tìm thấy mối liên quan có thể giữa vắc-xin Covid-19 AstraZeneca với một số trường hợp rất hiếm gặp rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu. Rối loạn đông máu kèm theo giảm

tiểu cầu nên được bổ sung vào danh mục các tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp của vắc-xin Covid-19 AstraZeneca. Kết luận này được các Cơ quan Quản lý Dược phẩm đưa ra dựa trên đánh giá các dữ liệu y văn hiện có bao gồm cả tham vấn chuyên gia.

EMA và MHRA lưu ý các nhân viên y tế và những người được tiêm vắc-xin cần nhận thức được nguy cơ rất hiếm gặp liên quan đến rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu có thể xuất hiện trong vòng 2 tuần sau khi tiêm vắc-xin. Cho đến thời điểm hiện tại, các ca mắc đều có tuổi dưới 60 và xuất hiện trong vòng 2 tuần sau khi tiêm vắc-xin. Dựa trên dữ liệu hiện có, chưa xác định được cụ thể các yếu tố nguy cơ.

Các cơ quan quản lý dược phẩm đều nhấn mạnh với cộng đồng tầm quan trọng đặc biệt của việc đến khám và xử trí y khoa ngay nếu xuất hiện các biểu hiện bất thường để giảm thiểu các biến chứng sau đó. Những người sau khi tiêm vắc-xin cần lưu ý đến ngay cơ sở y tế khám nếu xuất hiện các biểu hiện gợi ý rối loạn đông máu (khó thở, đau ngực, phù chân, đau dai dẳng vùng bụng); các triệu chứng thần kinh (đau đầu nặng và dai dẳng, nhìn mờ); các nốt xuất huyết dưới da ngoài vị trí tiêm.

Giả thuyết đặt ra giải thích cho tình trạng rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu có thể liên quan đến đáp ứng miễn dịch, tạo ra tình trạng một số ca tương tự như hội chứng giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Huyết khối có thể xuất hiện ở mạch não (huyết khối xoang tĩnh mạch não), mạch ổ bụng (huyết khối tĩnh mạch lách) và ở động mạch kèm theo giảm tiểu cầu, trong một số trường hợp có thể có xuất huyết. EMA đã đánh giá cẩn thận 62 ca huyết khối tĩnh mạch não và 24 ca huyết khối tĩnh mạch lách, trong đó có 18 ca tử vong, được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác

Dược châu Âu (EudraVigilance) đến ngày 22/03/2021. Các ca này được ghi nhận tại các nước cộng đồng trong Châu Âu và Anh trên tổng số hơn 25 triệu người đã được tiêm vắc-xin. Còn theo dữ liệu từ MHRA, tính đến ngày 31/3/2021, trong 20,2 triệu liều vắc-xin Covid-19 AstraZeneca đã được tiêm ở Anh, ghi nhận 79 báo cáo biến cố huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu. Trong đó, 44 báo cáo huyết khối tĩnh mạch não và 35 báo cáo huyết khối các mạch máu lớn khác, trong đó có 19 ca tử vong. Ước đoán nguy cơ xuất hiện các biến cố rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu là khoảng 4/1.000.000 người được tiêm chủng.

EMA và MHRA nhận định nguy cơ nhập viện và tử vong do Covid-19 rất quan trọng trong khi nguy cơ liên quan đến xuất hiện rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu khi tiêm vắc-xin rất hiếm gặp. Do đó, lợi ích chung của vắc-xin được đánh giá vẫn vượt trội hơn nguy cơ. Tuy nhiên, MHRA khuyến cáo cần cân nhắc cẩn thận việc tiêm vắc-xin này ở những người có nguy cơ cao xuất hiện huyết khối, trong đó có phụ nữ có thai. Dữ liệu hiện có cho thấy, tỷ lệ các trường hợp xảy ra biến cố trên tăng nhẹ ở nhóm người trẻ tuổi, vì vậy, MHRA cũng khuyến cáo việc quyết định tiêm vắc-xin Covid-19 AstraZeneca nên cân nhắc đến bằng chứng này.

Nguy cơ hở van tim liên quan đến fluoroquinolon đường toàn thân và đường hít; cân nhắc lựa chọn đầu tay khác ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ:

Cảnh báo từ MHRA (Anh)

Chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi đã cân nhắc lựa chọn điều trị khác ở bệnh nhân có nguy cơ hở van tim.

Khuyến cáo nhân viên y tế

- Các kháng sinh fluoroquinolon được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng

- Các kháng sinh fluoroquinolon đường toàn thân (uống hoặc tiêm) và đường hít có liên quan đến nguy cơ nhỏ hở van tim, một nghiên cứu bệnh – chứng hồi cứu gợi ý rằng nguy cơ tương đối tăng 2 lần khi sử dụng fluoroquinolon đường uống so với khi sử dụng amoxicillin hoặc azithromycin
- Chỉ nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi cân nhắc lựa chọn điều trị khác cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ sau:
+ Bệnh nhân bị bệnh van tim bẩm sinh hoặc có tiền sử bệnh van tim
+ Bệnh nhân mắc bệnh rối loạn mô liên kết (như hội chứng Marfan hoặc Ehlers-Danlos)
+ Bệnh nhân có các yếu tố hoặc tình trạng khác dễ bị hở van tim (như tăng huyết áp, hội chứng Turner's, bệnh Behçet's, viêm khớp dạng thấp và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn)
- Khuyến cáo người bệnh, đặc biệt người có các yếu tố nguy cơ trên, cần gọi cấp cứu ngay nếu có biểu hiện:
+ Khó thở khởi phát nhanh, đặc biệt khi nằm ngửa
+ Sưng mắt cá chân, bàn chân, bụng
+ Tim đập nhanh mới khởi phát
- Do các kháng sinh fluoroquinolon liên quan đến tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ với tỷ lệ nhỏ, trước đây MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng các kháng sinh này sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.
- Các kháng sinh fluoroquinolon cũng liên quan đến phản ứng có hại dai dẳng hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh, do đó, nên ngừng điều trị khi xuất hiện dấu hiệu đầu tiên của phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm đau và viêm gân.
- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến fluoroquinolon cho các Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Khuyến cáo trước khi kê đơn các kháng sinh fluoroquinolon

Fluoroquinolon là kháng sinh được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng. Các thuốc được cấp phép lưu hành tại Anh bao gồm ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin. Đối với tất cả các kháng sinh, nên cân nhắc khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị để sử dụng kháng sinh phù hợp với căn nguyên gây bệnh.

Các kháng sinh fluoroquinolon đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ. Trước đây, MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử bản thân hoặc gia đình có bệnh lý phình động mạch chủ hoặc có các yếu tố nguy cơ/tình trạng khác có khả năng dẫn tới phình hoặc bóc tách động mạch chủ.

Các kháng sinh fluoroquinolon cũng đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại kéo dài hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh, tình trạng thường gặp nhất là viêm gân và đứt gân. Tổn thương gân (đặc biệt là gân Achilles) có thể xảy ra trong 48 giờ từ khi khởi đầu điều trị bằng fluoroquinolon, tuy nhiên, các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng có hại có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng sử dụng thuốc.

Sau đánh giá về các phản ứng có hại trên, chỉ định của tất cả các kháng sinh fluoroquinolon được giới hạn và cảnh báo an toàn thuốc mới đã được đưa ra vào năm 2019. Không nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon cho nhiễm khuẩn không nghiêm trọng hoặc nhiễm khuẩn có khả năng tự khỏi, tình trạng căn nguyên gây bệnh không phải vi khuẩn, các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình trừ khi các kháng sinh đầu tay khác được coi là không phù hợp.

Dữ liệu mới gợi ý các kháng sinh fluoroquinolon làm tăng nguy cơ hở van tim

Cuộc rà soát dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ và nghiên cứu phi lâm sàng của Châu Âu đã chỉ ra nguy cơ hở van tim tăng sau khi sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon. Một nghiên cứu dịch tễ gợi ý nguy cơ hở van hai lá và van động mạch chủ liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon. Tại Hoa Kỳ, một nghiên cứu bệnh – chứng hồi cứu 12.502 bệnh nhân hở van tim (sau khi loại trừ bệnh nhân có

tình trạng khác có thể liên quan đến bệnh lý van tim) đã so sánh việc sử dụng fluoroquinolon với amoxicillin trong cùng nhóm bệnh so với 125.020 người nhóm đối chứng (JACC 2019, 74, 1444–50). Nguy cơ hở van hai lá hoặc van động mạch chủ ở bệnh nhân phơi nhiễm với fluoroquinolon cao gấp gần 2 lần so với bệnh nhân phơi nhiễm với amoxicillin (2,4% so với 1,6%). Nghiên cứu này cũng báo cáo nguy cơ tương đối hiệu chỉnh khi sử dụng các fluoroquinolon so với việc sử dụng amoxicillin là 2,4 (95% CI 1,82 - 3,16) và so với azithromycin là 1,75 (95% CI 1,34 - 2,29). Một nghiên cứu phi lâm sàng cũng báo cáo rằng ciprofloxacin làm tăng sự phân giải collagen trong tế bào cơ tim. Những phát hiện này chỉ ra fluoroquinolon đường toàn thân hoặc đường hít có thể góp phần gây ra hiện tượng hở van tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Nguy cơ hở van tim tăng đã được bổ sung vào thông tin sản phẩm của các kháng sinh này và MHRA đã gửi thư thông báo tới các nhân viên y tế có liên quan tại Anh.

Thay đổi điều kiện kê đơn và cấp phát nhằm hạn chế lạm dụng pregabalin:

Thông tin từ ANSM (Pháp)

Pregabalin được chỉ định để kiểm soát cơn đau thần kinh, một số dạng động kinh và rối loạn lo âu lan tỏa. Các cuộc khảo sát mới nhất của mạng lưới Trung tâm Cảnh giác các thuốc gây nghiện của Pháp (CEIP-A) cho thấy các trường hợp nghiện và lạm dụng pregabalin cũng như các nguy cơ liên quan gia tăng đáng kể. Để hạn chế tình trạng này và các nguy cơ kèm theo, Cơ quản lý Dược phẩm Pháp đã đưa ra giới hạn thời gian kê đơn thuốc chứa pregabalin (biệt dược Lyrica và các thuốc generic) tối đa trong 6 tháng và yêu cầu sử dụng đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt. Các biện pháp quản lý này có hiệu lực từ ngày 24 tháng 5 năm 2021.

Nguy cơ và biến chứng liên quan đến pregabalin

Các biến chứng chính do lạm dụng pregabalin bao gồm hôn mê, rối loạn ý thức, mất phương hướng và lú lẫn. Ngoài ra, các trường hợp suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin phối hợp với opioid và/hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương khác cũng đã được báo cáo. Pregabalin có thể làm

giảm ngưỡng dung nạp opioid, dẫn đến tăng nguy cơ suy hô hấp và tử vong do opioid.

Thông tin dành cho nhân viên y tế

Từ ngày 24 tháng 5, pregabalin cần phải được kê toa theo đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt. Đơn thuốc chỉ được gia hạn 5 lần tại nhà thuốc theo yêu cầu của người kê đơn, cho phép điều trị tối đa 6 tháng. Nếu cần thiết, bệnh nhân cần tái khám 6 tháng một lần.

Cán bộ y tế cần lưu ý rằng:

- Cần giảm liều pregabalin từ từ trước khi ngừng thuốc để tránh gặp hội chứng cai thuốc.
- Nên cấp phát pregabalin trong các gói nhỏ nhất có thể, phù hợp với đơn thuốc.
- Nên thận trọng khi kê các đơn thuốc phối hợp pregabalin với opioid.
- Ở những bệnh nhân có nguy cơ sử dụng pregabalin sai mục đích, việc chuyển sang gabapentin (Neurontin và thuốc generic), một gabapentinoid khác, nên được theo dõi và báo cáo cho CEIP-A.

Thông tin dành cho bệnh nhân

- Thuốc chứa pregabalin được kê toa theo đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt, và phải được gia hạn 6 tháng một lần với sự đồng ý của bác sĩ.
- Tuân thủ liều dùng và thời gian điều trị trong đơn thuốc.
- Nếu triệu chứng không thuyên giảm nhanh hoặc đáng kể, hãy báo cho bác sĩ. Tuyệt đối không tăng liều hoặc kéo dài thời gian điều trị khi chưa có sự đồng ý của bác sĩ.
- Không được đột ngột ngừng sử dụng thuốc, bác sĩ hoặc dược sĩ sẽ hướng dẫn cách giảm liều từ từ để tránh gặp phản ứng có hại của thuốc.

Tài liệu tham khảo: *Nguồn: canhgiacduoc.org.vn*

COLCHICIN – Độc tính nghiêm trọng khi sử dụng quá liều

Người thực hiện: Ds.CK1. Vũ Văn Dương

Colchicin là alcaloid có nguồn gốc thực vật, chiết xuất từ các loài thực vật Colchium autumnale (tỏi độc, bả chó, thu thủy tiên) và Gloriosa superba (ngọt nghẹo) được dùng để điều trị gút và một số bệnh lý viêm. Colchicin được coi là thuốc có nguy cơ cao do có thể gây độc tính nghiêm trọng nếu không được sử dụng đúng cách.

Từ lâu, colchicin đã được dùng để điều trị đợt gút cấp nhờ đặc tính kháng viêm của thuốc. Mặc dù không phải là chỉ định được phê duyệt (ở New Zealand), colchicin cũng được dùng để dự phòng đợt gút cấp, đặc biệt trong vài tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat (thường là allopurinol). Colchicin ức chế sự di chuyển, hóa ứng động, sự bám dính và thực bào của bạch cầu trung tính tại ổ viêm. Thuốc làm giảm phản ứng viêm với tinh thể urat, tuy nhiên không có tác dụng đối với sự sản xuất hay thải trừ acid uric.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như naproxen) và corticosteroid liều thấp cũng được dùng để điều trị đợt gút cấp và dự phòng đợt gút cấp trong giai đoạn điều trị khởi đầu bằng thuốc hạ urat. Với đa số bệnh nhân, NSAIDs gây ít tác dụng không mong muốn và nguy cơ gây độc thấp hơn colchicin, nên có thể cân nhắc là liệu pháp điều trị ưu tiên. Tuy vậy, colchicin hiện vẫn là lựa chọn quan trọng do thuốc đặc biệt có hiệu quả trên bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm bao gồm đái tháo đường, suy thận, loét tiêu hóa, là đối tượng mà NSAIDs và corticosteroid có thể gây những tác dụng không mong muốn rõ rệt.

Colchicin có thể có độc tính nghiêm trọng và gây tử vong

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, nghĩa là khoảng cách giữa mức liều điều trị và mức liều gây độc rất nhỏ, thậm chí trong một số trường hợp có thể đan xen nhau. Quá liều cấp với mức liều trên 0,5 mg/kg cân nặng thường gây tử vong. Một số ít trường hợp tử vong cũng đã được ghi nhận ở mức liều thấp hơn (7

mg). Colchicin đặc biệt độc với trẻ em, chỉ cần vô tình uống 1 hoặc 2 viên thuốc cũng có thể gây ngộ độc nghiêm trọng.

Rối loạn tiêu hóa thường là dấu hiệu ngộ độc đầu tiên

Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn mửa thường là những triệu chứng đầu tiên của ngộ độc colchicin. Cảm giác nóng rát họng, bụng hoặc trên da cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng này, đặc biệt là tiêu chảy, cũng có thể xảy ra ở liều điều trị. Các biểu hiện tiếp theo của ngộ độc (từ 24 giờ đến 7 ngày sau khi uống) bao gồm thở nhanh, rối loạn điện giải (hạ calci máu, hạ phosphat máu), giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), loạn nhịp, suy thận và tổn thương gan. Tử vong thường do suy đa tạng tiến triển và nhiễm trùng.

Tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện ở liều "an toàn"

Trước năm 2005, hướng dẫn sử dụng colchicin khuyến cáo tiếp tục sử dụng thuốc đến khi kiểm soát được cơn đau hoặc xuất hiện tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa. Hiện nay, hướng dẫn này đã được điều chỉnh để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Theo đó, khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin ngay nếu xuất hiện đau thượng vị, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn, hoặc có cảm giác nóng rát ở họng, dạ dày hoặc trên da.

Liều dùng khuyến cáo hiện nay tại New Zealand của colchicin trong điều trị gút được trình bày trong *bảng 1*. Trên thế giới, đặc biệt ở Úc và Mỹ, còn khuyến cáo sử dụng colchicin với liều thấp hơn. Một nghiên cứu so sánh colchicin liều thấp (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg trong 1 giờ; tổng liều 1,8 mg) với liều cao (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg mỗi giờ trong 6 giờ; tổng liều 4,8 mg) cho thấy hiệu quả tương đương giữa 2 chế độ liều, nhưng tỷ lệ tác dụng không mong muốn giảm đáng kể ở chế độ liều thấp.

Theo hướng dẫn về liều colchicin để điều trị đợt gút cấp trong Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2012 (tập I), tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4-6 mg và cũng không được uống lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày để tránh nguy cơ ngộ độc do tích tụ colchicin. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp năm 2014 (ban hành kèm theo quyết định số

361/QĐ-BYT ngày 25/01/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế) cũng hướng dẫn không nên sử dụng colchicin liều cao để chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn vì có tác dụng không mong muốn. Colchicin cũng được khuyến cáo sử dụng trong phẫu thuật cắt bỏ hạt tôphi nhằm tránh khởi phát cơn gút cấp và cần kết hợp với thuốc hạ acid uric máu.

Bảng 1: Chế độ liều khuyến cáo của colchicin trong điều trị gút ở New Zealand

Chỉ định	Liều dùng
Điều trị đợt gút cấp	1 mg, tiếp đó 500 microgam mỗi 6 giờ đến khi hết triệu chứng đau, đến liều tối đa 2,5 mg (5 viên nén hàm lượng 500 microgam) trong ngày đầu; tối đa 1,5 mg (3 viên nén) trong các ngày tiếp theo; tổng cộng tối đa 6 mg (12 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày. Chú ý: Người cao tuổi, bệnh nhân có suy giảm chức năng gan hoặc thận, hoặc có cân nặng dưới 50 kg, nếu có chỉ định dùng colchicin thì liều khởi đầu không nên vượt quá 1 mg (2 viên nén 500 microgam) trong 24 giờ đầu; tổng cộng tối đa 3 mg (6 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày.
Dự phòng trong thời gian bắt đầu dùng thuốc hạ urat	500 microgam, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày, trong 3-6 tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat như allopurinol.

Bảng 2: Hướng dẫn sử dụng colchicin trong điều trị gút trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp của Bộ Y tế năm 2014

Chỉ định	Liều dùng
Chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn	Nên sử dụng liều 1 mg/ngày, nhưng cần dùng càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ đầu khởi phát cơn gút). Phối hợp với một thuốc NSAID (nếu không có chống chỉ định của thuốc này) để tăng hiệu quả cắt cơn gút.

	Trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với NSAIDs, dùng colchicin với liều 1 mg x 3 lần trong ngày đầu tiên (có thể cho 0,5 mg cách nhau 2 giờ một lần, nhưng tối đa không quá 4 mg), 1 mg x 2 lần trong ngày thứ hai, 1 mg từ ngày thứ ba trở đi. Triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh thông thường sau 24-48 giờ sử dụng.
Test colchicin	2 ngày đầu: 1 mg x 3 lần; triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh sau 48 giờ. Tuy nhiên, sau 48 giờ thường có tiêu chảy, cần kết hợp một số thuốc như loperamid 2 mg ngày 02 viên, chia 2 lần để kiểm soát triệu chứng này.
Dự phòng tái phát	0,5-1,2 mg uống 1-2 lần/ngày, trung bình 1 mg/ngày kéo dài ít nhất 6 tháng. Cần chú ý giảm liều ở bệnh nhân có bệnh thận mạn, cao tuổi (trên 70 tuổi), ... Trong trường hợp không sử dụng được colchicin, có thể dự phòng bằng các NSAID liều thấp.

Tương tác làm tăng nguy cơ ngộ độc colchicin

Nguy cơ ngộ độc colchicin tăng khi dùng kèm với chất ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hoặc P-glycoprotein (P-gp) như các thuốc chống nấm nhóm azol (như fluconazol), thuốc chẹn kênh calci (như diltiazem, verapamil) và kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin).

Nếu sử dụng đồng thời các thuốc trên với colchicin, cần giảm liều colchicin và theo dõi bệnh nhân để phát hiện các triệu chứng, dấu hiệu ngộ độc colchicin. Các phối hợp này bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận do tăng nguy cơ ngộ độc thuốc.

Xử trí ngộ độc colchicin

Bệnh nhân đã có chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ quá liều colchicin, hoặc có biểu hiện triệu chứng ngộ độc colchicin, cần được nhập viện ngay. Hiện chưa có

thuốc giải độc đặc hiệu trong trường hợp quá liều colchicin và các biện pháp điều trị còn hạn chế. Thẩm tách máu và lọc máu hấp phụ (haemoperfusion) không hiệu quả do colchicin có thể tích phân bố lớn, liên kết mạnh với protein huyết tương và phân bố nhanh vào mô. Nếu dấu hiệu ngộ độc xuất hiện sớm ngay sau khi uống thuốc, có thể dùng than hoạt lặp lại nhiều lần để giúp loại bỏ colchicin ở đường tiêu hóa. Mặc dù được hấp thu nhanh, việc loại bớt dù chỉ một lượng nhỏ colchicin cũng giúp cải thiện tiên lượng. Bệnh nhân có biểu hiện ngộ độc xuất hiện muộn sau khi uống thuốc hay có suy giảm chức năng gan hoặc thận thường có tiên lượng bệnh kém hơn. Điều trị ngộ độc colchicin chủ yếu là điều trị hỗ trợ.

Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2012 (tập I) mô tả cách xử trí ngộ độc colchicin chi tiết hơn. Cụ thể, mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe dọa tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm co thắt cơ trơn bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thẩm phân máu, lợi niệu cưỡng bức, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

Dự phòng tác dụng bất lợi của colchicin

Kiểm soát bệnh gút chặt chẽ hơn

Bệnh nhân sử dụng colchicin thường xuyên để điều trị đợt gút cấp nên được tư vấn sử dụng dài hạn thuốc hạ urat như allopurinol. Điều trị dự phòng giúp làm giảm tần suất xuất hiện cơn gút cấp, do đó làm giảm nhu cầu sử dụng colchicin cùng nguy cơ ngộ độc. Thuốc hạ urat được chỉ định cho bệnh nhân gút: có các đợt cấp tái phát (≥ 2 lần trong 1 năm), có sạn urat, suy giảm chức năng thận hoặc có hình ảnh tổn thương gút thay đổi trên phim X-quang. Thuốc hạ urat tốt nhất nên được bắt đầu sử dụng sớm trước khi xuất hiện tổn thương ăn mòn khớp hoặc sạn urat.

Tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân

Bệnh nhân có nguy cơ quá liều nếu không hiểu rõ về cách dùng colchicin và các tác dụng không mong muốn có thể gặp của thuốc. Các biện pháp giáo dục bệnh nhân phù hợp bao gồm:

- Hướng dẫn rõ ràng về cách dùng colchicin, đặc biệt là liều tối đa của thuốc.

- Khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin và đến khám bác sĩ nếu có các biểu hiện buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy; chảy máu hoặc có các vết thâm tím bất thường; đau hoặc yếu cơ; tê hoặc đau nhói dây thần kinh ở ngón tay hoặc ngón chân.

- Đảm bảo bệnh nhân nhận thức được rằng colchicin không phải thuốc giảm đau thông thường và không nên dùng để giảm đau không phải do nguyên nhân gút.

- Dặn bệnh nhân thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ tất cả các thuốc đang dùng và kiểm tra lại thông tin về sử dụng colchicin trước khi kê đơn thêm các thuốc mới.

Lời khuyên dành cho bệnh nhân nên được điều chỉnh theo trình độ hiểu biết về y tế của từng người bệnh. Rào cản về ngôn ngữ, khác biệt về văn hóa, khả năng đọc, hiểu thông tin y tế của bệnh nhân có thể là những nguyên nhân vô ý sử dụng quá liều thuốc.

Lời khuyên dành cho cán bộ y tế:

- Cung cấp hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng colchicin cho bệnh nhân, bằng cả lời nói và y lệnh, đồng thời kiểm tra xem bệnh nhân đã hiểu rõ chưa. Cảnh báo bệnh nhân về sự nguy hiểm của việc sử dụng quá liều hoặc lạm dụng colchicin và tầm quan trọng của việc bảo quản thuốc an toàn.

- Giới hạn số thuốc kê đơn đến tối đa 12 viên nén (hàm lượng 500 microgam) cho đợt gút cấp (6 viên nén cho người cao tuổi).

- Kê đơn hàng tháng trong điều trị dự phòng và đảm bảo rằng việc dùng colchicin với mục đích này được ngừng sau 3-6 tháng.

- Luôn thận trọng về các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với colchicin

Nguồn tài liệu tham khảo:

http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Uploads/Magazine/Files/137_bai-1-KE-DON-AN-TOAN.pdf

TẬP HUẤN – ĐÀO TẠO

THUỐC GIẢM ĐAU NHÓM I

Người thực hiện: Ds.Nguyễn Minh Tài

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.

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 enzym 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 50 kg (khoảng 15 tuổi)	*Đau và sốt:* - 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 kể 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 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 được 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 tế 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.

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 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 bao 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).

Khi sử dụng liều thấp, một số NSAID chỉ thể hiện tác dụng giảm đau mà không thể hiện tác dụng chống viêm: ≤1200 mg/ngày (ibuprofen); <300 mg/ngày (ketoprofen); <680 mg/ngày (naproxen); diclofenac liều đơn 12,5 mg; <1500 mg/ngày (acid mefenamic).

Aspirin và các NSAID: Những điều cần lưu ý khi tư vấn cho người bệnh
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 thiểu 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 liều 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 đảm bảo khoảng cách tối thiểu, uống tiếp 1 viên nếu cần và không vượt quá 4 viên/ngày.

Thuốc có một số phản ứng bất lợi với tần suất rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, cần ngừng thuốc ngay. Thực tế đã ghi nhận một số trường hợp xảy ra các phản ứng dị ứng ở các mức độ khác nhau, từ mẩn ngứa trên da đến sốc. Các phản ứng này có thể xuất hiện sau các triệu chứng dị ứng nhẹ: ngứa ran ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, mẩn đỏ đột ngột ở da mặt hoặc cổ, phát ban, ngứa họng, cảm giác mệt mỏi.

Nefopam

Nefopam là một thuốc giảm đau dạng ống tiêm chứa 20 mg để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp để điều trị triệu chứng các cơn đau cấp tính, bao gồm cả đau sau phẫu thuật. Thuốc có cấu trúc hóa học khác với các thuốc giảm đau thông thường, không có tác dụng chống viêm hoặc hạ sốt và không gây ức chế hô hấp. Tuy nhiên, thuốc có hoạt tính kháng acetylcholin nên chống chỉ định cho người bệnh 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.

Nguồn: Trung tâm DI & ADR Quốc gia

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KALI CLORID ĐƯỜNG TĨNH MẠCH

Người thực hiện: Ds.Nguyễn Minh Tài

- ***Khuyến cáo dành cho bác sĩ: Tuân thủ các nguyên tắc kê đơn***

  - *Ưu tiên **dùng dạng uống*** cho bệnh nhân hạ kali máu mức độ nhẹ đến trung bình.
  - Ưu tiên kê đơn ***dạng túi đã được pha loãng trước.***

- Luôn ghi rõ trên đơn thuốc:

+ Liều dùng: **số g KCl** cần truyền cho người lớn và **số mmol/kg** mỗi ngày đối với trẻ em: **1 g KCl = 13,4 mmol** kali.

+ Tổng thể tích dung môi (NaCl 0,9% hoặc glucose 5%).
+ Truyền tĩnh mạch.
+ Tốc độ truyền: truyền tĩnh mạch chậm ***không vượt quá 1 g KCl/giờ***.
+ Đặc biệt chú ý áp dụng khuyến cáo phù hợp cho các ***bệnh nhân cần hạn chế dịch, bệnh nhi*** và ***bệnh nhân trong hồi sức tích cực.***
+ Kiểm tra tổng lượng KCl và **tương tác** với các thuốc làm tăng kali máu.

- ***Khuyến cáo dành cho điều dưỡng: Thuốc cần được pha loãng, truyền chậm***

- Đọc kỹ thông tin trên nhãn thuốc.
- Không nên bị gián đoạn khi pha chế thuốc và nên kiểm tra lại chế phẩm nếu có thể.
- Luôn pha loãng dung dịch ưu trương (***nồng độ tối đa 4 g/L KCl*** hay ***53,6 mmol/L kali*** với người lớn) hoặc sử dụng một túi pha loãng trước.
- Ghi trên nhãn liều lượng và tổng thể tích.
- Truyền tĩnh mạch chậm có kiểm soát tốc độ (***không vượt quá 1 g KCl/giờ hay 13,4 mmol kali/giờ*** với người lớn).
- Giám sát các thông số lâm sàng và cận lâm sàng khi truyền.
- **Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp** và không bao giờ sử dụng thuốc theo đường **tiêm dưới da hoặc tiêm bắp**.

- ***Khuyến cáo dành cho dược sĩ: Lưu trữ thuốc phù hợp***

- Ưu tiên việc cung cấp dung dịch được pha loãng trước.
- Hạn chế tối đa việc lưu trữ các dung dịch KCl ưu trương tại khoa lâm sàng và thiết kế kế hoạch cung ứng phù hợp khi khẩn cấp.
- **Gắn nhãn cảnh báo** ở nơi lưu trữ và đặt ở khu vực riêng với các dung dịch điện giải khác.

Lượng KCl	Lượng K+	V tối thiểu sau khi đã pha loãng bằng NaCl 0.9% hoặc G5%	Thời gian truyền
1 g	13.4 mmol	250 mL	1 h

2 g	26.8 mmol	500 mL	2 h
3 g	40.2 mmol	1.000 mL	3 h
4 g	53.6 mmol	1.000 mL	4 h

***Tài liệu tham khảo*:** http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chlorure-de-potassium-par-voie-intraveineuse-et-erreurs-medicamenteuses-rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information

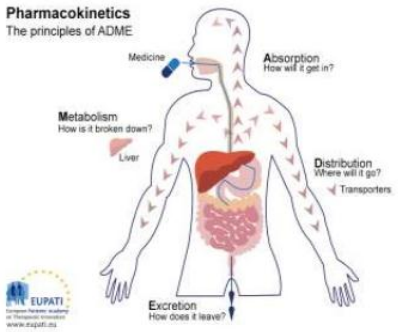
ỨNG DỤNG PK/PD TRONG CHỌN LIỀU VÀ KHOẢNG CÁCH ĐƯA THUỐC

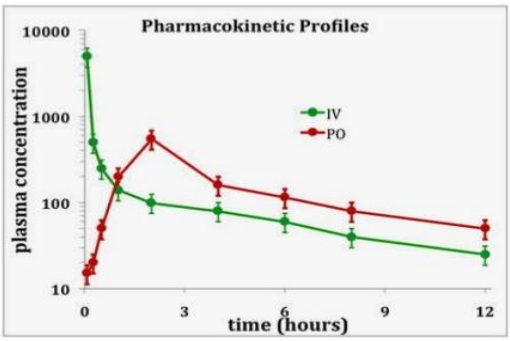
Người thực hiện: Ds. Võ Thanh Xuyên

a/ Khái niệm

Dược động (pharmacokinetic = pK) là sự thay đổi nồng độ của một kháng sinh trong cơ thể theo thời gian do quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc

Dược lực (pharmacodynamic = pD) là mối quan hệ giữa nồng độ với hiệu quả của kháng sinh trên vi khuẩn gây bệnh có mặt trong cơ thể





b/ Các thông số PK/PD

PK (time)	PD (potency)	PK/PD (activity)
C_{max} C_{min} AUC	MIC	C_{max}/MIC ratio T>MIC AUC_{24}/MIC ratio

[a]See list of definitions in box below.

AUC = area under the serum concentration curve, measurement of drug absorbed and persistence

AUC_{24}/MIC ratio = AUC over 24 hours divided by the MIC, predicts efficacy of concentration-dependent antibiotics

C_{max} = peak plasma level, highest concentration of drug in the blood

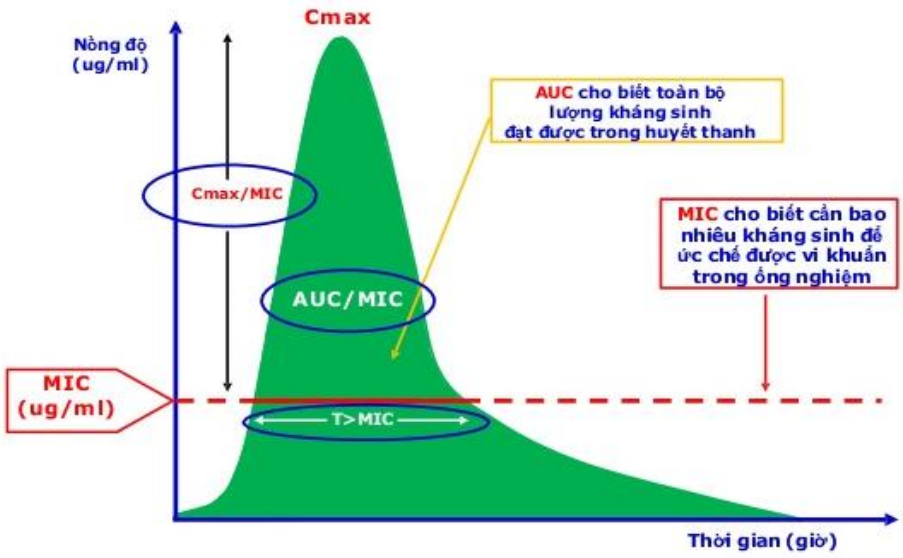
C_{max}/MIC ratio = Peak/MIC ratio, predicts efficacy of concentration-dependent antibiotics

C_{min} = trough level

MIC = minimum inhibitory concentration, lowest concentration of an antibiotic that completely inhibits the growth of bacteria in vitro

T>MIC = time above MIC, percentage of time over 24 hours that drug concentration exceeds the MIC

c/ Thông số PK/PD đánh giá tác động của kháng sinh đối với vi khuẩn trong cơ thể.



PAE là khả năng diệt khuẩn kéo dài của một kháng sinh sau khi thuốc được loại khỏi môi trường *in vivo*.

- PAE dài: kháng sinh ức chế AND/protein như Fluoroquinolon, aminoglycosid, clindamycin.

- PAE không có hoặc rất ngắn: kháng sinh ức chế tổng hợp vách như beta - lactam

Ứng dụng: kháng sinh có PAE dài thì số lần đưa thuốc sẽ ít hơn so với số lần được ước tính dựa trên t1/2.

d/ Ý nghĩa:

Để biết được hoạt tính diệt khuẩn của một kháng sinh

- Có phụ thuộc vào nồng độ tối đa của kháng sinh đó đạt trong dịch cơ thể hay không?
- Có phụ thuộc vào thời gian mà kháng sinh đó tác động được trên vi khuẩn hay không?
- Có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) hay không?

e/ Các nhóm kháng sinh theo hoạt tính diệt khuẩn trong cơ thể

Nhóm hoạt tính	**Kháng sinh**	**Để đạt mục tiêu tối đa**	**Thông số PK/PD**
Nhóm I: Diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ và có PAE dài	Aminoglycosid, Fluoroquinilon, Daptomycin, Ketolides	Tối đa nồng độ	C_{peak}/MIC
Nhóm II: Diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian và có PAE ngắn	Penicillins, Carbapenem, Cephalosporin, Erythromycin, Clindamycin (Hầu hết các Beta- lactam)	Tối đa thời gian	T>MIC
Nhóm III: Diệt khuẩn phụ thuộc vào cả nồng độ và thời gian và có PAE trung bình	Azithromycin, Tetracyclin, Fluoroquinolon, Vancomycin	Tối đa lượng kháng sinh trong dịch cơ thể	AUC/MIC

f/ Ứng dụng cũng như hiệu chỉnh liều theo PK/PD vào thực hành lâm sàng

Quy trình thực hiện chiến thuật PK/PD bao gồm các bước theo thứ tự sau:

1. Lấy mẫu bệnh phẩm (mẫu máu, đờm…) của bệnh nhân trước khi sử dùng liệu pháp kinh nghiệm
2. Dùng liệu pháp kinh nghiệm
3. Phân lập vi khuẩn và xác định MIC

4. Hiệu chỉnh liều dùng theo thông số PK/PD

➢ *Kháng sinh phụ thuộc nồng độ và có PAE trung bình – dài: Aminoglycosid, Fluoroquinolon, Ketolid, Daptomycin*

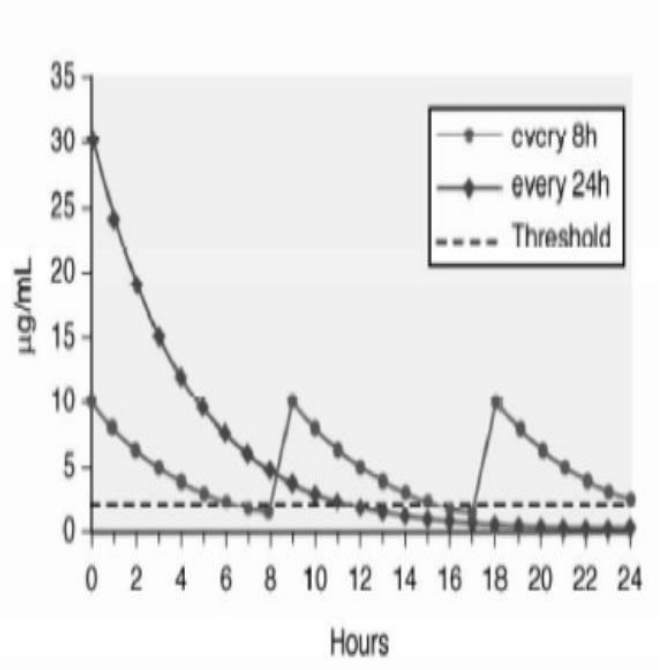
Ứng dụng PK/PD để điều chỉnh liều Aminoglycosid

❖ Liều cải tiến (1 lần/ngày): Gentamycin 7mg/kg/ngày

Nhiễm khuẩn Gr (-) và Clcr > 60ml/phút

❖ Liều truyền thống (nhiều lần/ngày) Gentamycin 1,5mg/kg/8h

- NK Gr (-) và Clcr < 60ml/phút
- NK Gr (-) nghiêm trọng đang dùng aminoglycosid và betalactam để hiệp đồng
- NK Gr (+) dùng thêm aminoglycosid để tăng hiệp đồng
- Phụ nữ có thai
- Bỏng (> 20% diện tích)
- Cổ trướng
- Trẻ em < 16 tuổi



Liều khởi đầu tính theo kg cân nặng:

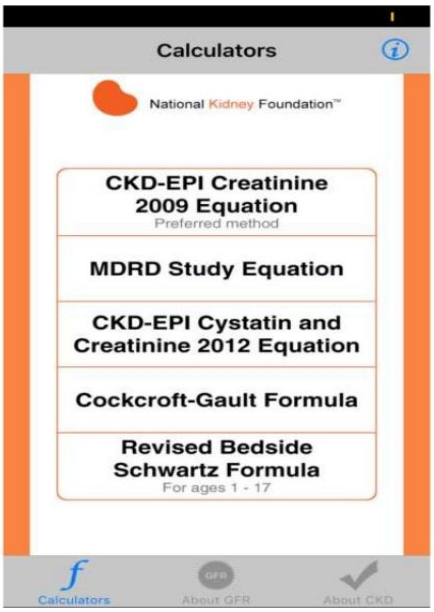
❖ Gầy: dùng cân nặng thực tế

❖ Vừa (gấp 1 – 1,2 lần cân nặng lý tưởng): dùng cân nặng lý tưởng: chiều cao (cm) – 100 đối với nam; - 105 đối với nữ

❖ Béo phì (gấp >1,2 lần cân nặng lý tưởng: dùng cân nặng hiệu chỉnh = cân nặng lý tưởng + 0,4 x (cân nặng thực tế - cân nặng lý tưởng)

Khoảng cách liều phụ thuộc vào chức năng thận.

Điều chỉnh liều theo chức năng thận (phần mềm điện tử đánh giá chức năng thận)



Phone App: eGFR calculator

Độ lọc cầu thận (eGFR)

Độ thanh thải Creatinine (CrCl)

Trẻ em: < 18 tuổi

eGFR: estimated glomerular filtration rate

FQ

Tốc độ diệt khuẩn tăng khi nồng độ tăng

PAE dài: do ức chế AND

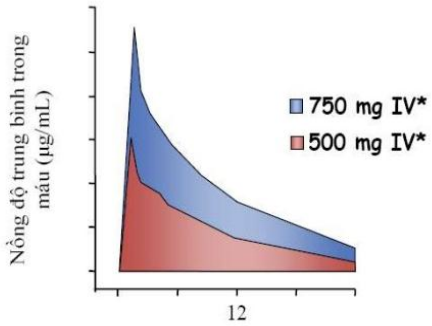
Chế độ liều cao 1 hoặc 2 lần/ngày

Gr(+) như *S. pneumoniae*: AUC/MIC>33,7 hoặc Cmax/MIC > 10

Gr(-): AUC/MIC >125 hoặc Cmax/MIC > 10

Ứng dụng: levofloxacin điều trị CAP

- Liều cao (750mg) trong thời gian ngắn (5 ngày) được FDA phê duyệt: hiệu quả hơn
- Liều chuẩn: 500mg/ngày dùng trong 10 ngày



*Ở bệnh nhân khỏe mạnh sử dụng liều duy nhất.

➢ *Kháng sinh phụ thuộc thời gian và không có PAE hoặc ngắn như: Penicillins, Carbapenem, Cephalosporin, Erythromycin, Clindamycin*

Thông số PK/PD tiên đoán hiệu quả điều trị: T>MIC

Mục tiêu điều trị cần đạt: T > MIC ≥ 46-60%

Ứng dụng: khi nồng độ thuốc đạt 4 -5 lần MIC thì tốc độ diệt khuẩn bão hòa, mức độ diệt khuẩn phụ thuộc thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh.

Tối ưu hóa thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh bằng cách:

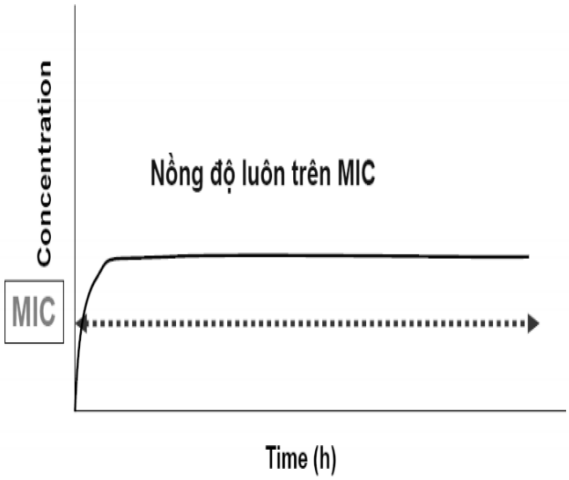
- ❖ Khảng cách liều ngắn, tăng số lần/ngày
- ❖ Tiêm truyền kéo dài.

Ứng dụng PK/PD để điều chỉnh chế độ liều Beta-lactam

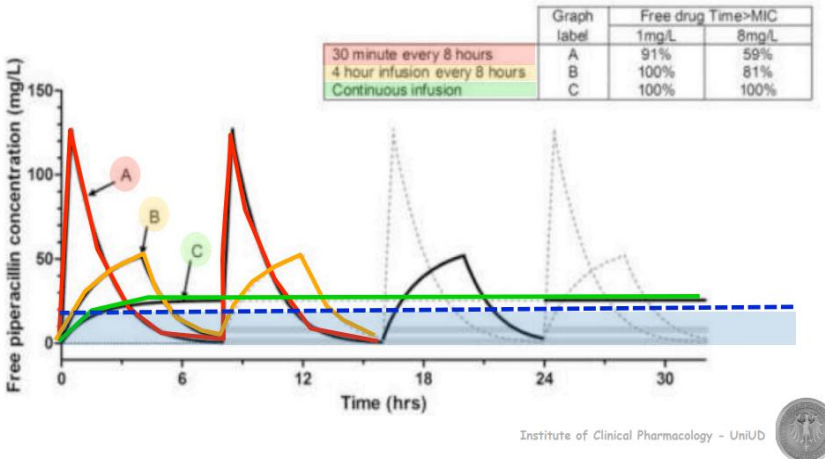
Mục tiêu điều trị cần đạt: T > MIC ≥ 40-60%

Chức năng thận bình thường:

- Tiêm truyền kéo dài
- Tiêm truyền liên tục
- Cho thuốc nhiều lần / ngày.



Rối loạn chức năng thận trung bình – nặng: Nếu dùng chế độ liều ngắt quãng cần giảm liều hoặc giảm khoảng cách liều



Cách dùng kháng sinh phụ thuộc thời gian

- ❖ Các kháng sinh Beta-lactam thường có thời gian bán thải ngắn, ngoại trừ trện bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng
- ❖ Dùng thuốc nhiều lần sẽ tốt hơn so với dùng ít lần trong ngày (ngoại trừ Ceftriaxon)
- ❖ Có thể truyền chậm không kiên tục các thuốc này, truyền trong 3 giờ (cách mỗi 6-8 giờ)
- ❖ Có thể truyền liên tục các thuốc này (trong vòng 24 giờ)

Vấn đề khi dùng thuốc thường xuyên (cách dùng thông thường)

- Bất tiện cho điều dưỡng

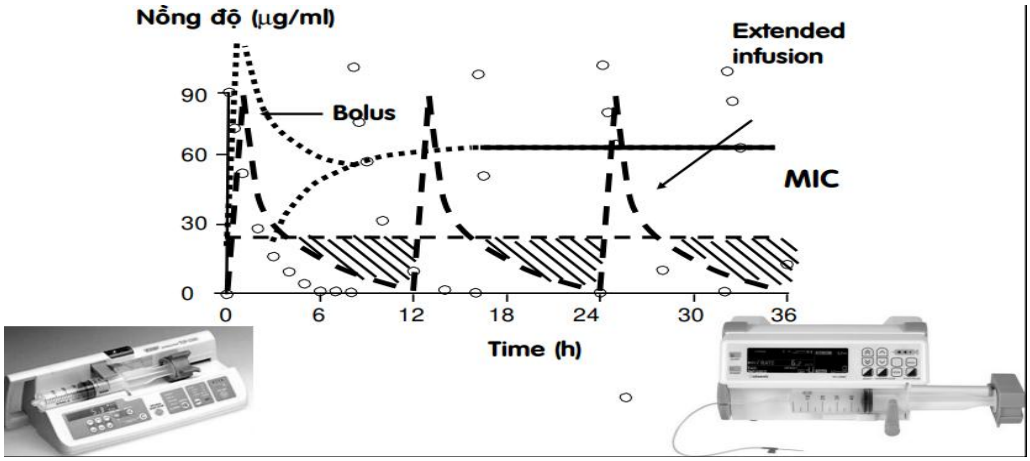
- Liệu có tìm được đủ vị trí để tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân khi tiêm thuốc nhiều lần cùng với các thuốc điều trị khác.
- Tốn kém hơn cho bệnh nhân vì phải dùng nhiều liều thuốc hơn.

Vấn đề khi truyền chậm không liên tục (truyền gián đoạn)

- Cách truyền thuốc trong vòng 3 giờ x 3-4 lần/ngày gây khó khăn khi bệnh nhân dùng chung với các thuốc khác không tương hợp qua đường tĩnh mạch
- Độ ổn định của thuốc cũng có thể là vấn đề cần lưu ý
- Kích thước dây truyền và vị trí truyền tĩnh mạch có thể ảnh hưởng đến thời gian truyền thuốc.

Vấn đề khi truyền kháng sinh liên tục

- Cần sử dụng các dây truyền dịch riêng biệt
- Nếu không sử dụng các dây truyền dịch riêng thì phải đảm bảo kháng sinh tương hợp với các thuốc và dịch truyền khác.
- Kháng sinh cần ổn định ở nhiệt độ phòng trong suốt thời gian truyền.
- Sự khác biệt về dược động học của thuốc có thể ảnh hưởng đến nồng độ thuốc.
- Hiệu quả của việc truyền kháng sinh nhóm Beta-lactam kéo dài hoặc liên tục: Đạt được hiệu quả tốt hơn.
- Các thông số dược động học đáng tin cậy hơn ở những bệnh nhân nặng.



Tờ thông tin nhà sản xuất hướng dẫn như sau: hòa tan 1 lọ thuốc bột với 10 ml nước cất pha tiêm. Lắc đều. Pha loãng tiếp với 100ml dung dịch NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch chậm hơn 30 phút. Vậy tốc độ truyền thuốc là bao nhiêu giọt/phút?

Hệ số giọt của các dây truyền dịch khác nhau thường khác nhau:

- Dây truyền máu: hệ số giọt = 10 giọt/ml
- Dây truyền bình thường: hệ số giọt = 15 giọt/phút
- Dây truyền siêu nhỏ giọt: hệ số giọt = 60 giọt/ml

Tốc độ giọt/phút = Thể tích (ml) x hệ số giọt (giọt/ml)/thời gian (phút) = 110ml x 15 giọt/ml / 30 phút = 55giot5/phút

Phần mềm tính tốc độ truyền giọt/phút:

https://www.thecalculator.co/health/IV-Flow-Rate-Calculator-677.html

Tài liệu tham khảo:

1/ TS. DS. Võ Thị Hà, *"Tối ưu hóa sử dụng kháng sinh: ứng dụng dược động học/ dược lực học"*

2/ PGS.TS. Phạm Thành Suôl, *"Tối ưu hóa sử dụng kháng sinh"*

AN TOÀN THUỐC

Chống chỉ định và thận trọng của thuốc tim mạch

Người thực hiện: Ds.CK1. Vũ Văn Dương

Nhóm thuốc	Chống chỉ định	Thận trọng
LT	Gút	Hội chứng chuyển hóa Không dung nạp glucose Mang thai Tăng canxi máu, hạ kali máu
CB	Hen Block xoang nhĩ hoặc AV cao độ. Nhịp tim chậm (<60 lần phút)	Hội chứng chuyển hóa Không dung nạp glucose Vận động viên
CKCa nhóm dihydropyridin		Nhịp tim nhanh Suy tim (EF giảm, độ II, III) Phù chân nặng trước đó
CKCa nhóm non - dihydropyridin (verapamil, diltiazem)	Block xoang nhĩ hoặc block nhĩ thất cao độ Rối loạn chức năng thất trái (EF < 40%) Nhịp tim chậm (<60 lần phút)	
UCMC	Mang thai, tiền sử phù mạch Tăng kali máu (> 5,5mmol/L) Hẹp động	PNCCB không có biện pháp ngừa thai tin cậy

	mạch thận bên	
CTTA	Mang thai Tăng kali máu Hẹp động mạch thận bên	PNCCB không có biện pháp ngừa thai tin cậy
Đối kháng thụ thể mineralocorticod	Suy thận cấp hoặc nặng (MLCT<30 mL/phút) Tăng kali máu	

Tài liệu tham khảo: Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm *(Ban hành kèm theo Quyết định số 3809/QĐ-BYT ngày 27/08/2019)*

MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁCH XỬ TRÍ KHI SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN TÍNH

Người thực hiện: Ds.CK1. Vũ Văn Dương

Một số tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA và cách xử trí:

- Tăng kali máu (K+ > 5,0 mmol/L) và suy giảm chức năng thận (creatinin máu > 221 µmol/L hoặc MLCT < 30 mL/phút/1,73 m2).

+ Tăng kali máu và creatinin máu là những tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng các thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA. Trường hợp mức tăng kali, creatinin máu tăng không đáng kể và bệnh nhân không có triệu chứng thì không cần thay đổi phác đồ thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA.

+ Ngưỡng tăng kali máu ≤ 5,5 mmol/L; creatinin máu tăng tới 266 µmol/L (MLCT < 25 mL/phút/1,73 m 2) hoặc tăng 50% so với thời điểm trước khi sử dụng thuốc (tùy theo giá trị nào nhỏ hơn) có thể được chấp nhận khi sử dụng thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA.

+ Trong trường hợp bệnh nhân tăng kali và creatinin trong máu, cân nhắc dừng sử dụng các thuốc có độc tính trên thận (ví dụ: NSAIDs), các thuốc dùng kèm làm tăng kali máu hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu nếu không có dấu hiệu của quá tải dịch. Nếu kali và creatinin trong máu của bệnh nhân vẫn tăng mặc dù đã hiệu chỉnh liều các thuốc dùng kèm, thì cân nhắc giảm một nửa liều thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA đang dùng và kiểm tra lại kết quả sinh hóa sau 1 – 2 tuần.

+ Trong trường hợp kali máu > 5,5 mmol/L; creatinin máu tăng > 100% so với thời điểm trước khi sử dụng thuốc hoặc creatinin máu > 310 µmol/L (MLCT < 20 mL/phút/1,73 m2), nên ngừng sử dụng thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA.

- Huyết áp thấp:

+ Thông thường, bệnh nhân sử dụng thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA có HA thấp nhưng không có triệu chứng thì không cần thay đổi liều thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA. Tuy nhiên, trong trường hợp bệnh nhân có dấu hiệu tụt HA (chóng mặt, đau đầu) hoặc HATT < 90 mmHg, cần phải đánh giá lại phác đồ thuốc ƯCMC hoặc thuốc CTTA.

+ Xem xét nhu cầu sử dụng các thuốc nitrat, thuốc CKCa và các thuốc giãn mạch khác; giảm liều hoặc dừng sử dụng các thuốc này nếu được.

+ Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu và triệu chứng của quá tải dịch thì có thể cân nhắc giảm liều lợi tiểu.

Một số tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc chẹn beta và cách xử trí:

- Triệu chứng suy tim nặng lên:

+ Nếu bệnh nhân có dấu hiệu của sung huyết hay quá tải dịch, có thể tăng liều thuốc lợi tiểu hoặc giảm một nửa liều thuốc CB nếu bệnh nhân không đáp ứng khi đã tăng liều thuốc lợi tiểu.

+ Nếu bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, có thể giảm nửa liều thuốc CB và đánh giá lại bệnh nhân sau 1 – 2 tuần. Trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng suy tim mức độ nghiêm trọng, có thể ngừng sử dụng thuốc CB và tham khảo ý kiến của chuyên gia.

- Nhịp tim chậm:

+ Nếu nhịp tim < 50 lần/phút và các triệu chứng suy tim nặng lên, có thể giảm một nửa liều thuốc CB.

+ Đánh giá lại nhu cầu sử dụng các thuốc làm chậm nhịp tim khác của bệnh nhân như: digoxin, amiodaron, diltiazem hay verapamil.

+ Đánh giá điện tâm đồ để loại trừ block tim.

+ Tham khảo ý kiến chuyên gia.

- HA thấp

+ Nếu bệnh nhân có HA thấp nhưng không xuất hiện triệu chứng thì không cần thay đổi phác đồ thuốc chẹn beta. Trong trường hợp bệnh nhân có HA thấp kèm theo triệu chứng (ví dụ: đau đầu, chóng mặt):

+ Xem xét nhu cầu sử dụng các thuốc nitrat, thuốc CKCa và các thuốc giãn mạch khác; giảm liều hoặc dừng sử dụng các thuốc này nếu được.

+ Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu và triệu chứng của quá tải dịch, có thể cân nhắc giảm liều thuốc lợi tiểu

***Tài liệu tham khảo*:** Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm *(Ban hành kèm theo Quyết định số 3809/QĐ-BYT ngày 27/08/2019*

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG CORTICOID TẠI KHOA NỘI TỔNG HỢP, TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN HỒNG DÂN NĂM 2020

Người thực hiện: Ds. Võ Thanh Xuyên

TÓM TẮT:

Đặt vấn đề: *Corticoid được sử dụng rộng rãi và chỉ định trong nhiều loại bệnh từ đơn giản đến phức tạp có hiệu quả lâm sàng . Nhưng bên cạnh hiệu quả điều trị tốt, corticoid cũng nổi bật với những phản ứng có hại. Các tác dụng phụ nguy hiểm có thể xảy ra nếu bị lạm dụng, ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe người bệnh. Ngay cả khi dùng ở liều điều trị các thuốc corticoid này cũng gây ảnh hưởng không tốt đến những bệnh nhân có các bệnh nền như tăng huyết áp, đái tháo đường, loãng xương,…* ***Mục tiêu:*** *Khảo sát tình hình sử dụng corticoid tại khoa Nội tổng hợp Trung tâm Y tế huyện Hồng Dân.* ***Phương pháp:*** *Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp hồi cứu với 224 bệnh án được khảo sát có sử dụng corticoid từ tháng 04/2020 đến tháng 08/2020.* ***Kết quả:*** *74/224 trường hợp ghi nhận có ADR trong khi sử dụng corticoid, xảy ra chủ yếu từ 7 – 14 ngày khi sử dụng liều trung bình.*

Đặt vấn đề:

Corticosteroid hay còn gọi corticoid gồm 2 nhóm: mineralocorticoid có tác dụng chuyển hóa nước, các chất điện giải và glucocorticoid có tác dụng chuyển hóa đường [1]. Việc sử dụng corticoid còn nhiều tranh cãi và được xem là con dao hai lưỡi khi được chỉ định. Các tác dụng không mong muốn tăng lên theo thời gian sử dụng và liều dùng [2]. Việc phối hợp corticoid với các thuốc khác cần hết sức cẩn trọng, vì nếu phối hợp không đúng sẽ gây ra những tác dụng bất lợi, làm giảm hiệu quả điều trị, gây ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân [4].

Được sử dụng với nhiều chế phẩm, biệt dược và nhiều dạng bào chế phong phú. Do hiểu biết về cách sử dụng của từng dạng bào chế nói chung còn nhiều hạn chế dẫn đến hiệu quả điều trị nhiều khi không đạt được như mong muốn. Vì vậy, vấn đề sử dụng thuốc corticoid trong điều trị như thế nào để đạt hiệu quả điều trị tốt và hạn chế các tác dụng phụ của thuốc là một vấn đề luôn được quan tâm.

Tại Trung tâm Y tế huyện Hồng Dân, việc sử dụng corticoid cũng khá phổ biến và chiếm tỷ lệ cao trong các bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tổng hợp. Việc kê

đơn, chỉ định đúng, tránh những tương tác bất lợi, theo dõi và giám sát các tác dụng phụ…giúp cho việc điều trị hiệu quả, an toàn cho bệnh nhân.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành đề tài "Khảo sát tình hình sử dụng corticoid tại khoa Nội tổng hợp, Trung tâm Y tế huyện Hồng Dân" với những mục tiêu sau:

❖ Khảo sát tình hình sử dụng corticoid tại khoa Nội tổng hợp trung tâm Y tế huyện Hồng Dân.

❖ Đánh giá phản ứng có hại khi sử dụng corticoid tại khoa Nội tổng hợp Trung tâm Y tế huyện Hồng Dân.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Nội tổng hợp Trung tâm Y tế huyện Hồng Dân có sử dụng corticoid trong khoảng thời gian từ 04/2020 đến 08/2020

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: phương pháp hồi cứu

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân điều trị tại khoa Nội tổng hợp có sử dụng corticoid trong khoảng thời gian từ 04/2020 đến 08/202

- Phương pháp thu thập dữ liệu: thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu có sẵn.

- Xử lý số liệu: Số liệu được tổng hợp, phân tích thống kê, bảng đồ và biểu đồ, được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010

Kết quả và bàn luận

1. Thực trạng sử dụng corticoid

Các bệnh được chỉ định sử dụng corticoid

Bảng 1. Các bệnh được chỉ định sử dụng corticoid

Bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hen	11	4,9
COPD	51	22,8
Viêm họng	6	2,7

Viêm phổi	13	5,8
Viêm phế quản	63	28,1
Phản vệ	62	27,7
Suy thượng thận	2	0,9
Hội chứng thận hư	4	1,8
Gout	1	0,4
Cushing do thuốc	1	0,4
Chỉ định khác	10	4,5
Tổng số	224	100

Bệnh viêm phế quản được chỉ định sử dụng corticoid nhiều nhất với 63 trường hợp

Tỷ lệ chỉ định corticoid

Bảng 2. Tỷ lệ chỉ định corticoid

Tổng số bệnh án tại Khoa	**Số bệnh án được chỉ định corticoid**	**Số bệnh án được chỉ định**		**Tỷ lệ**	
		Đúng	**sai**	**Đúng**	**Sai**
1.627	224	160	64	71,4	28,6

Có 224/1627 bệnh án đủ điều kiện lựa chọn, chỉ định đúng là 71,4%, chỉ định sai là 28,6%

Số ngày điều trị có sử dụng corticoid

Bảng 3. Số ngày điều trị có sử dụng corticoid

	Trung bình (ngày)	Khoảng dao động
Thời gian sử dụng	6,4	Thời gian ngắn nhất: 01 ngày
		Thời gian dài nhất: 21 ngày

Thời gian sử dụng trung bình là 6,4 ngày

Liều dùng corticoid được chỉ định

Bảng 4. Liều dùng corticoid được chỉ định

Liều dùng	**Số lượng**	**Tỷ lệ (%)**
Liều thấp	1	0,5
Liều trung bình	194	97,5

Liều cao	4	2,0

Liều dùng của các corticoid chủ yếu ở liều trung bình 97,5%

2. Đánh giá phản ứng có hại khi sử dụng corticoid

Loại ADR gặp khi sử dụng corticoid

Bảng 5. Loại ADR gặp khi sử dụng corticoid

Loại ADR	**Bắt đầu nhập viện**		**Trong thời gian điều trị**	
	Tần số	**Tỷ lệ %**	**Tần số**	**Tỷ lệ %**
Hội chứng cushing	9	4,0	0	0,0
Hạ K^+ huyết	34	15,2	29	12,9
Phù, tăng Na^+ huyết	0	0,0	2	0,9

Có 74/224 trường hợp ghi nhận có ADR khi sử dụng corticoid, ADR gặp nhiều nhất là rối loạn điện giải (hạ kali máu)

Liên quan giữa ADR và thời gian sử dụng

Bảng 6. Liên quan giữa ADR và thời gian sử dụng

Thời gian dùng	**Số lượng bệnh án**	**Tần số xuất hiện ADR**	**Tỷ lệ**
≤ 3 ngày	59	10	5,0
4 – 7 ngày	76	25	12,6
> 7 ngày	64	26	13,1

Các ADR xảy ra trong quá trình điều trị chủ yếu từ 4 – 7 ngày (12,6%) và trên 7 ngày (13,1%).

Liên quan giữa ADR và liều dùng

Bảng 7. Liên quan giữa ADR và liều dùng

Liều dùng	**Số lược sử dụng**	**Tần số xuất hiện ADR**	**Tỷ lệ xuất hiện ADR**
Liều thấp	1	0	0
Liều trung bình	194	60	30,2
Liều cao	4	1	0,5

Các ADR xảy ra chủ yếu ở liều trung bình có 60/61 trường hợp

ĐỀ XUẤT

- Cần theo dõi các chỉ số điện giải trước, trong và sau quá trình điều trị bằng corticoid, nhất là khi dùng liều cao và kéo dài, phối hợp với các thuốc làm rối loạn điện giải.
- Cần theo dõi chặc chẽ các chỉ số huyết áp, đường huyết khi chỉ định corticoid mà có các bệnh này đi kèm.
- Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng đúng, hợp lý các thuốc corticoid để hạn chế các tác dụng không mong muốn, hướng dẫn sử dụng corticoid tại chổ (phun khí dung) đúng cách.
- Chỉ định đúng corticoid theo các hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế và tại đơn vị.

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y Tế (2012), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hô hấp*, NXB Y học, Hà Nội
2. Bộ Y Tế (2017), *Thông tư 51/2017/TT-BYT Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ*
3. Bộ Y Tế (2018), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, NXB Y học, Hà Nội
4. Bộ Y tế (2015), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học
5. ThS. Ds. Trần Thị Thu Hằng (2015), *Dược lực học*, NXB Phương Đông.
6. Phạm Thành Suôl (2015), *Khảo sát tình hình sử dụng thuốc corticoid tại các khoa điều trị nội trú bệnh viện đại học Y Dược Cần Thơ,* Tạp chí Y học Việt Nam, số 2 – 2016 tr. 201-207