



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC & DƯỢC LÂM SÀNG

Ban hành kèm theo công văn số.....ngày.....tháng.....năm 2024
của Bệnh viện II Lâm Đồng



KHOA DƯỢC - BỆNH VIỆN II LÂM ĐỒNG

Điện thoại: 0263.3865353

Email: duocbenhvien2@gmail.com

SỐ 2

2024



CHỊU TRÁCH NHIỆM NỘI DUNG

BS.CK1 . Lê Khắc Đạo

PĐBV - Trưởng ban biên tập

BAN BIÊN TẬP

BS.CK1 . Lê Khắc Đạo

DS.CK1. Nguyễn Thị Nguyệt

DS. Phạm Thị Bảo Quyên

DS. Phạm Minh Anh

DS. Bùi Văn Cường

DS. Bùi Đỗ Nhật Yên

DS. Nguyễn Tấn Phước

DS. Bùi Phan Thảo Uyên

DS. Nguyễn Xuân Bảo Thy

DS. Huỳnh Thị Thương Thương

KHOA DƯỢC

BỆNH VIỆN II LÂM ĐỒNG

Địa chỉ: 263 Trần Quốc Toản,

Phường B'Lao, TP. Bảo Lộc,

Tỉnh Lâm Đồng

Điện thoại: 0263.3865353

Email: duocbenhvien2@gmail.com

Website: www. bv2ld.vn

LƯU HÀNH NỘI BỘ

TRONG SỐ NÀY

1. Điểm Tin Cảnh Giác Dược

- Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh khi trẻ có cha sử dụng Valproat trước khi thụ tinh.
- Cảnh báo nguy cơ tiềm ẩn hội chứng Pseudo-bartter khi sử dụng Colistin.
- Cảnh báo một số ADR nghiêm trọng trên nhãn thuốc chứa ezetimib.
- JAMA: Sử dụng thuốc ức chế bơm proton có mối liên quan với đợt cấp suy gan mạn trên bệnh nhân xơ gan tiến triển.

2. Một số điểm tin cập nhật từ bản tin WHO

- Nguy cơ tràn dịch và bong mạch mạc khi sử dụng acetazolamid: Thông tin từ Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA)
- Nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp tính khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI)

3. Cập nhật hướng dẫn điều trị

- Các chế phẩm Nitrat trong điều trị hội chứng mạch vành cấp.
- Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc.
- COPD giai đoạn ổn định: Cập nhật chẩn đoán và điều trị theo GOLD 2024.

4. Thông Tin Thuốc

- Thông tin thuốc Ticarcillin + acid clavulanic
- Thông tin thuốc Allopurinol

5. Công tác thông tin thuốc & Dược lâm sàng

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC ĐƯỢC

Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh khi trẻ có cha sử dụng Valproat trước khi thụ tinh

Vào tháng 1/2024, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Được (PRAC) của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã đưa ra khuyến cáo về các biện pháp phòng ngừa khi bệnh nhân nam sử dụng valproat. Biện pháp này nhằm giải quyết sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha dùng valproat trong vòng 3 tháng trước khi thụ tinh.

Để đưa ra kết luận trên, PRAC tiếp tục đánh giá dữ liệu nghiên cứu quan sát hồi cứu của các công ty kinh doanh valproat sau khuyến cáo trước đó về sử dụng valproat trong thai kỳ. Ủy ban cũng xem xét dữ liệu từ nghiên cứu phi lâm sàng, y văn, đồng thời tham khảo ý kiến bệnh nhân và chuyên gia lâm sàng. Nghiên cứu quan sát hồi cứu sử dụng dữ liệu đăng ký ca bệnh đa trung tâm tại Thụy Điển, Phần Lan, Thụy Sĩ và tập trung vào trẻ có cha sử dụng valproat, lamotrigin hoặc

levetiracetam trong khoảng thời gian thụ tinh. Kết quả nghiên cứu chỉ ra sự tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước thụ tinh. Phân tích gộp dữ liệu từ 3 quốc gia Bắc Âu cho thấy tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh cộng gộp là 1,50 (khoảng tin cậy 95%: 1,09-2,07) đối với rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước lamotrigin hoặc levetiracetam. Rối loạn phát triển thần kinh liên quan đến sự phát triển vào những năm đầu sau khi sinh, bao gồm tự kỷ, thiếu năng trí tuệ, rối loạn giao tiếp, rối loạn tăng động giảm chú ý và rối loạn vận động. Dữ liệu cho thấy khoảng 5 trên 100 trẻ rối loạn phát triển thần kinh có cha sử dụng valproat so với khoảng 3 trên 100 trẻ có cha sử dụng lamotrigin hoặc levetiracetam. Nghiên cứu không khảo sát nguy cơ ở trẻ có cha ngừng sử dụng valproat trên 3 tháng trước khi thụ tinh.

Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước khi thụ

trẻ thấp hơn nguy cơ trên trẻ có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ đã được cảnh báo trước đó. Ước tính có từ 30 đến 40 trên 100 trẻ trước độ tuổi đi học (3 - 5 tuổi) có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ có vấn đề về phát triển trong những năm đầu, bao gồm chậm nói và chậm đi, trí tuệ phát triển kém so với lứa tuổi, gặp khó khăn trong ngôn ngữ và ghi nhớ.

Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân nam còn hạn chế, do có sự khác biệt giữa các nhóm về tình trạng bệnh của bệnh nhân và thời gian theo dõi. Do vậy, PRAC không thể khẳng định sự tăng tỷ lệ xuất hiện các rối loạn này có nguyên nhân do valproat hay không. Hơn nữa, cỡ mẫu nghiên cứu không đủ lớn để xác định loại rối loạn thần kinh có nguy cơ mắc phải cao hơn ở trẻ. Tuy nhiên, PRAC vẫn thông báo các biện pháp phòng ngừa để cảnh báo bệnh nhân và nhân viên y tế về nguy cơ này.

Khuyến cáo này của PRAC sau đó đã được chuyển đến Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập

trung và thừa nhận lẫn nhau (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human - CMDh) của EMA và đã được xác nhận đồng thuận để áp dụng trên toàn bộ các quốc gia trong Liên minh Châu Âu.

Nhân viên y tế được khuyến cáo:

Việc kê đơn và sử dụng valproat nên được chỉ định và giám sát bởi các bác sĩ chuyên khoa điều trị bệnh động kinh, rối loạn lưỡng cực hoặc đau nửa đầu.

Nhân viên y tế nên:

Thông báo cho bệnh nhân nam sử dụng valproat về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và cân nhắc liệu valproat có phải thuốc điều trị tối ưu hay không;

Trao đổi với bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc áp dụng các biện pháp tránh thai, cho cả bạn tình của họ trong suốt thời gian sử dụng thuốc và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

Thông báo cho bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc đánh giá điều trị bằng valproat định kỳ, xem đây có phải thuốc điều trị tối ưu không và cân nhắc các thuốc điều trị

thay thế, đặc biệt với bệnh nhân nam đang có kế hoạch sinh con và trước khi ngừng các biện pháp tránh thai; Khuyến cáo bệnh nhân nam không hiến tinh trùng trong quá trình điều trị bằng valproat và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

Cung cấp đầy đủ tài liệu thông tin thuốc cho bệnh nhân và lưu ý bệnh nhân đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Các khuyến cáo trước về việc tránh phơi nhiễm với valproat trên phụ nữ trong thời kỳ mang thai do nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh trên trẻ vẫn được duy trì.

Cảnh báo nguy cơ tiềm ẩn hội chứng pseudo-bartter khi sử dụng colistin

Bộ Y tế Canada đã tiến hành đánh giá các thông tin ghi nhận được từ Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược của Canada, các cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược trên thế giới và tra cứu tài liệu y văn. Tại thời điểm đánh giá, Bộ Y tế Canada chưa nhận được bất kỳ báo cáo nào có liên quan đến hội chứng Pseudo-Bartter khi sử dụng colistin (natri colistimethat)

Bộ Y tế Canada đã xem xét 7 ca lâm sàng trong y văn về hội chứng Pseudo-Bartter ở các bệnh nhân sử dụng colistin. Trong số 7 ca trên, 6 ca có mối quan hệ nhân quả giữa biến cố và việc sử dụng thuốc được đánh giá ở mức độ “có khả năng” và 1 ca được đánh giá ở mức độ “có thể”.

Hạ kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa và mất kali qua nước tiểu được ghi nhận ở tất cả các trường hợp trên. Một số ca có thêm hạ magie máu và hạ canxi máu. Trong tất cả 7 trường hợp, tình trạng rối loạn điện giải đã được xử trí hoặc cải thiện đáng kể sau khi ngừng sử dụng Colostin.

Kết luận và khuyến cáo của Bộ Y tế Canada

Bộ Y tế Canada xác định có mối liên quan giữa việc sử dụng colistin và nguy cơ mắc hội chứng Pseudo-Bartter.

Bộ Y tế Canada đang làm việc với các đơn vị kinh doanh thuốc để cập nhật cảnh báo về hội chứng Pseudo-Bartter trong thông tin sản phẩm của thuốc chứa colistin.

Bộ Y tế Canada khuyến khích

nhân viên y tế báo cáo về các tác dụng không mong muốn có liên quan đến việc sử dụng colistin đến Hệ thống Cảnh giác được Canada.

Bộ Y tế Canada sẽ tiếp tục theo dõi các thông tin an toàn liên quan đến colistin để xác định và đánh giá các nguy cơ tiềm ẩn. Bộ Y tế Canada sẽ thực hiện các biện pháp phù hợp và kịp thời khi phát hiện ra nguy cơ an toàn mới liên quan đến việc sử dụng thuốc này.

JAMA: Sử dụng thuốc ức chế bơm proton có mối liên quan với đợt cấp suy gan mạn trên bệnh nhân xơ gan tiến triển

Một nghiên cứu hồi cứu tại Đức cho thấy việc sử dụng PPI có thể là yếu tố nguy cơ gây đợt cấp suy gan mạn ở bệnh nhân xơ gan tiến triển, đặc biệt trên bệnh nhân có điểm MELD > 12

Bối cảnh

Đợt cấp suy gan mạn (Acute-on-chronic liver failure - ACLF) là một biến chứng của xơ gan có thể gây tử vong. Vì vậy, việc xác định các yếu tố nguy cơ của ACLF rất cần thiết. Những nghiên cứu trước đây đã thể hiện mối liên quan giữa

việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) với các biến chứng của xơ gan, tuy nhiên mối liên hệ giữa PPI và ACLF vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là làm rõ ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc PPI đối với sự xuất hiện biến cố ACLF.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên 642 bệnh nhân nhập viện do các biến chứng của xơ gan và xem xét việc điều trị bằng PPI trong thời gian theo dõi 3 năm kể từ khi nhập viện. Sau đó, 74 bệnh nhân mới bắt đầu sử dụng PPI tại thời điểm nhập viện (nhóm dùng PPI) được ghép cặp điểm xu hướng, theo tỷ lệ 1:1 với 74 bệnh nhân không sử dụng PPI (nhóm không dùng PPI). Tiêu chí chính là xuất hiện ACLF trong thời gian theo dõi, và tiêu chí phụ là tử vong và xuất huyết đường tiêu hóa trên.

Kết quả

Mức độ nghiêm trọng của bệnh gan mạn tính tương đồng giữa bệnh nhân nhóm PPI và không dùng PPI. Tuy nhiên, tỷ lệ khởi phát ACLF tích lũy (khi có tử vong là nguy cơ

ạnh tranh) ở nhóm dùng PPI cao hơn đáng kể so với nhóm không dùng PPI. Nhóm dùng PPI có tỷ lệ tử vong trong 3 năm cao hơn, trong đó, tử vong liên quan đến ACLF chiếm phần lớn. Mô hình hồi quy nguy cơ cạnh tranh đơn biến và đa biến xác định việc dùng PPI là một yếu tố độc lập dự đoán ACLF (tỷ số nguy cơ phân bố dưới nhóm: 1,892; khoảng tin cậy 95% (95% CI): 1,092-3,281; $p = 0.023$). Ảnh hưởng của việc dùng PPI đến sự xuất hiện ACLF thể hiện rõ nhất ở bệnh nhân có điểm số theo mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) lớn hơn 12. Nhóm dùng PPI có tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hoá trên thấp hơn.

Kết luận

Kết quả hiện tại cho thấy sử dụng PPI có thể là yếu tố nguy cơ gây ACLF ở bệnh nhân xơ gan tiến triển.

Cảnh báo một số ADR nghiêm trọng trên nhãn thuốc chứa ezetimib

Đơn vị kinh doanh thuốc chứa ezetimib tại Canada đã thực hiện rà soát dữ liệu cảnh giác dược toàn cầu và tổng quan tài liệu y văn, qua đó,

xác định được 42 trường hợp tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury - DILI) khi dùng ezetimib đơn độc, trong đó có 01 trường hợp xảy ra ở Canada. Kết quả đánh giá cho thấy có đủ bằng chứng về mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng ezetimib đơn độc với DILI. Do đó, nhân viên y tế được khuyến cáo tiến hành xét nghiệm chức năng gan tại thời điểm bắt đầu sử dụng ezetimib, kể cả khi sử dụng thuốc này đơn độc hoặc khi kết hợp với các thuốc kiểm soát lipid máu khác.

Kết quả đánh giá cũng đã xác định một số trường hợp gặp phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCARs) với tần suất hiếm gặp khi sử dụng ezetimib, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS). Hiện có đủ bằng chứng cho thấy có khả năng có mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng ezetimib với các biến cố nêu trên.

Ezetimib được chỉ định trong trường hợp các biện pháp không dùng thuốc như thay đổi lối sống và

điều chỉnh chế độ ăn chưa đủ để kiểm soát các tình trạng sau: tăng cholesterol nguyên phát (sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các dẫn chất statin/fenofibrat), tăng cholesterol đồng hợp tử có tính gia đình (kết hợp với các dẫn chất statin), và tăng sitosterol đồng hợp tử. Ezetimib được cấp phép sử dụng ở bệnh nhân người lớn và trẻ từ 10 tuổi trở lên.

Nhân viên y tế được khuyến cáo:

Tham khảo thông tin an toàn liên quan đến ezetimib trong tờ thông tin sản phẩm. Cân nhắc lợi ích và nguy cơ của bệnh nhân trước khi bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị bằng ezetimib.

Cần nhắc thực hiện các xét

nghiệm kiểm tra chức năng gan tại thời điểm bắt đầu dùng ezetimib, dù sử dụng ezetimib đơn độc hay kết hợp với các dẫn chất statin hoặc fenofibrat, xét nghiệm lại trong quá trình sử dụng thuốc trong trường hợp cần thiết.

Hướng dẫn bệnh nhân trao đổi ngay với nhân viên y tế nếu xuất hiện triệu chứng tổn thương gan. Đánh giá chức năng gan cho bệnh nhân nếu nghi ngờ tổn thương gan.

Hướng dẫn bệnh nhân dừng thuốc và đến cơ sở y tế ngay nếu xuất hiện triệu chứng của SCARs.

Thông tin sản phẩm của các thuốc chứa ezetimib tại Canada sẽ được cập nhật những thông tin trên.

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

BỆNH VIỆN II LÂM ĐỒNG

MỘT SỐ ĐIỂM TIN CẬP NHẬT TỪ BẢN TIN WHO

Nguy cơ tràn dịch và bong mạch mạc khi sử dụng acetazolamid: Thông tin từ Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA)

Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) khuyến cáo cập nhật tờ thông tin sản phẩm của acetazolamid thêm nguy cơ tràn dịch và bong mạch mạc (tình trạng giảm thị lực hoặc đau mắt do dịch tích tụ ở lớp mạch máu phía sau võng mạc).

Một số trường hợp tràn dịch hoặc bong mạch mạc đã được báo cáo sau khi sử dụng acetazolamid. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực đột ngột hoặc đau mắt, có thể xảy ra trong vài giờ sau khi bắt đầu sử dụng acetazolamid. Nếu nghi ngờ tràn dịch hoặc bong mạch mạc, cần ngừng acetazolamid ngay lập tức.

Nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp tính khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị y tế Nam Phi (SAHPRA)

Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị y tế Nam Phi (SAHPRA) đã đưa ra cảnh báo cho các cán bộ y tế về nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp tính (TIN) khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI: pantoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol và rabeprazol).

Nhân viên y tế được khuyến cáo:

Ngừng điều trị PPI khi nghi ngờ bệnh nhân có viêm ống kẽ thận cấp tính (TIN).

Chống chỉ định PPI cho những bệnh nhân có tiền sử TIN khi sử dụng PPI trước đây.

Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo khi có bất kỳ thay đổi nào về lượng nước tiểu hoặc nghi ngờ có máu trong nước tiểu trong khi sử dụng PPI.

Nguồn: website.canhgiacduoc.org.vn

CẬP NHẬT - HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ

CÁC CHẾ PHẨM NITRAT TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP

Nitroglycerin là chế phẩm nitrate đầu tiên được William Murrell sử dụng vào năm 1879 để điều trị chứng đau thắt ngực. Các chế phẩm nitrat ngậm dưới lưỡi, tiêm tĩnh mạch và uống được sử dụng trong điều trị hội chứng mạch vành cấp tính. Hầu hết các dữ liệu được công bố đều đến từ bệnh nhân nhồi máu cơ tim (MI), nhưng kết luận sẽ áp dụng cho bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định.

Vai trò của nitrat trong việc kiểm soát hội chứng mạch vành cấp tính, bao gồm nhồi máu cơ tim có ST chênh lên và không ST chênh lên, đau thắt ngực không ổn định,

1. Cơ chế hoạt động

Các cơ chế mà nitrat có thể làm giảm cơn đau do thiếu máu cục bộ bao gồm:

Sự giãn của các động mạch vành và tiểu động mạch lớn (đường kính >100 milimicron [nanomet]), có thể dẫn đến tăng tưới máu cho các vùng thiếu máu cục bộ.

Sự giãn của hệ thống tĩnh mạch với giảm tiền tải, giảm thể tích tâm thất và giảm áp lực mao mạch phổi. Tác dụng này rất hữu ích ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn phổi.

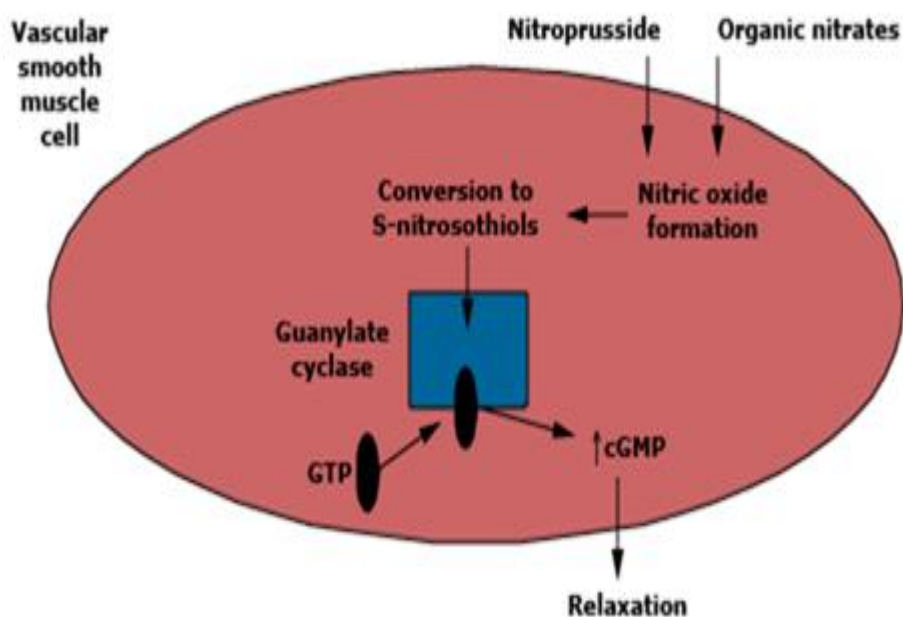
Sự giãn động mạch hệ thống làm giảm hậu gánh cũng xảy ra nhưng ở mức độ thấp hơn. Những thay đổi này làm giảm sức căng thành tim và mức tiêu thụ oxy, đồng thời có thể đảo ngược mô hình đồ đầy hạn chế.

Chấm dứt cơn đau thắt ngực biến thể do co thắt mạch vành.

Tăng cường lưu lượng máu tuần hoàn.

Nitrat tạo ra những tác dụng này bằng cách đi vào tế bào cơ trơn mạch máu và kết hợp với các nhóm sulfhydryl để tạo thành oxit nitric và cuối cùng là S-nitrosothiol (hình 1). Nitrosothiol kích thích guanylate cyclase tạo ra guanosine monophosphate tuần hoàn (cGMP), gây giãn cơ trơn bằng cách giảm

nồng độ canxi nội bào.



Hình 1. Sơ đồ cơ chế mà nitroprusside và nitrat gây ra sự giãn mạch thông qua sự hình thành oxit nitric và sau đó kích hoạt guanylate cyclase và tạo ra guanosine monophosphate tuần hoàn (cGMP). Vascular smooth muscle cell: tế bào cơ trơn. Relaxation: giãn

2. Tác dụng phụ và thận trọng

Các tác dụng phụ chính do điều trị bằng nitrat gồm hạ huyết áp (đặc biệt ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ hoặc giảm thể tích máu tâm thất), đau đầu và nhịp tim nhanh. Giảm thể tích tuần hoàn hoặc hạ huyết áp do nitrat đáp ứng kịp thời với việc bù dịch. Mặc dù được cho là đã điều chỉnh tiền tải bằng cách truyền nước muối, tác dụng chống thiếu máu cục bộ của nitroglycerin vẫn tồn tại.

Truyền nitroglycerin liều cao kéo dài có thể dẫn đến phát triển cả bệnh methemoglobin huyết (có thể điều trị bằng xanh methylene tiêm tĩnh mạch) và kháng heparin. Ngoài ra, các chế phẩm thương mại của nitroglycerin tiêm tĩnh mạch có chứa cồn (0,01 đến 0,14 mL/mg nitroglycerin). Vì vậy, một lượng rượu đáng kể có thể được truyền vào bệnh nhân.

Nên tránh dùng nitrat ở mọi dạng ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

+ Huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg hoặc ≥ 30 mmHg dưới mức cơ bản.

Nitrat có thể gây hạ huyết áp có triệu chứng và có thể dẫn đến mất bù huyết động trong bối cảnh thiếu máu cơ tim.

+ Nhịp tim chậm rõ rệt (nhịp tim dưới 50 nhịp/phút) hoặc nhịp tim nhanh (nhịp tim lớn hơn 100 nhịp/phút). Trong trường hợp này, nitrat có thể gây mất bù huyết động.

+ Đã biết hoặc nghi ngờ nhồi máu thất phải. Nên tránh dùng nitrat vì tăng nguy cơ gây hạ huyết áp.

+ Bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế phosphodiesterase để điều trị rối loạn cương dương trong vòng 24 giờ qua (hoặc có thể kéo dài tới 48 giờ với tadalafil). Nitrat có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng.

+ Bệnh cơ tim phì đại. Nitrat có thể gây ra hoặc làm tăng tắc nghẽn đường ra, ngay cả ở những người không biết có gradient nghi.

+ Hẹp động mạch chủ nặng. Huyết áp giảm đột ngột có thể dẫn đến trụy tim mạch.

Nitrat không nên được ưu tiên sử dụng hơn thuốc chẹn beta để kiểm soát cơn đau ngực mãn tính, dai dẳng. Việc sử dụng nitroglycerin lâu dài không nên loại trừ việc điều trị bằng thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Vì thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển angiotensin cải thiện khả năng sống còn, một lợi ích chưa từng thấy ở nitroglycerin.

3. Liều dùng

Nitroglycerin ngậm dưới lưỡi

Nitroglycerin ngậm dưới lưỡi vẫn là liệu pháp được lựa chọn cho các cơn đau thắt ngực cấp tính và dự phòng cho các hoạt động có thể gây ra chứng đau thắt ngực như các công việc dọn vườn, chơi tennis hoặc đi bộ trong thời tiết lạnh. Cần lưu ý việc sử dụng nitroglycerin để dự phòng chưa được nhấn mạnh đầy đủ đối với bệnh nhân.

Thời gian bắt đầu tác dụng là trong vòng hai đến năm phút và thời gian tác dụng là 15 đến 30 phút. Dung nạp không phải là vấn đề với nitroglycerin ngậm dưới lưỡi vì nó được sử dụng không liên tục, ngay cả ở những bệnh nhân đang điều trị bằng nitrat mãn tính.

Liều nitroglycerin được khuyến nghị là 0,3 mg (1/200 hạt) đến 0,4 mg (1/150 hạt).

Khuyến cáo truyền thống là bệnh nhân nên ngậm một liều nitroglycerin dưới lưỡi cứ sau 5 phút, tối đa ba liều trước khi gọi cấp cứu y tế (emergency medical services: EMS). Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy cách tiếp cận này có thể dẫn đến sự chậm trễ đáng kể trong việc nhận được hỗ trợ EMS. Đối với những bệnh nhân được nhà cung cấp dịch vụ biết là họ bị đau thắt ngực thường xuyên, bác sĩ có thể xem xét một thông điệp được chọn lọc, phù hợp hơn, có tính đến tần suất và đặc điểm cơn đau thắt ngực của bệnh nhân cũng như thời gian đáp ứng điển hình của họ với nitroglycerin.

Nếu nitroglycerin ngậm dưới lưỡi có tác dụng mạnh, bệnh nhân sẽ cảm thấy hơi ngứa ran dưới lưỡi. Không nên sử dụng những viên thuốc dễ vỡ vụn. Niêm mạc dưới lưỡi phải ẩm để viên thuốc hòa tan và hấp thu đầy đủ. Có thể cần uống nước ở những bệnh nhân có niêm mạc dưới lưỡi khô trước khi ngậm viên thuốc.

Viên nitroglycerin nhạy cảm với nhiệt và ánh sáng. Do đó, chúng nên được bảo quản trong chai tối màu có nắp đậy kín trong tủ lạnh và bệnh nhân chỉ mang theo một lượng nhỏ. Viên nitroglycerin trong chai đã mở nắp phải được loại bỏ sau 12 tháng.

Giáo dục bệnh nhân là cực kỳ quan trọng để sử dụng nitroglycerin ngậm dưới lưỡi hợp lý. Một cuộc khảo sát trên 50 bệnh nhân cho thấy sự thiếu hiểu biết đáng ngạc nhiên liên quan đến việc sử dụng, bảo quản và tác dụng phụ của chế phẩm này. Chỉ 12% biết liều tối đa trong khoảng thời gian 15 phút, 28% biết điều kiện bảo quản thích hợp cho viên ngậm dưới lưỡi và 52% biết những tác dụng phụ thường gặp nhất. Điều quan trọng đối với các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe là danh sách thuốc của bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành, đảm bảo rằng bệnh nhân có đơn thuốc nitroglycerin có hiệu lực.

Các quan sát nhận thấy, các thầy thuốc ít khi kê nitroglycerin cho các bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh mạch vành, sau nhồi máu cơ tim, như là những thuốc mang theo để dùng ngay lập tức khi có cơn đau thắt ngực. Điều này

cần khuyến cáo nhắc lại để các thầy thuốc nên ghi nhớ điều này.

Nitroglycerin tiêm tĩnh mạch

Nitroglycerin tiêm tĩnh mạch thường được bắt đầu ở những bệnh nhân bị đau ngực do thiếu máu cục bộ dai dẳng mặc dù đã dùng ba viên nitroglycerin ngâm dưới lưỡi và các liệu pháp hỗ trợ khác.

Liều lượng:

Truyền tĩnh mạch cho phép điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng huyết áp.

Mục tiêu của liệu pháp nitroglycerin tiêm tĩnh mạch là làm giảm các triệu chứng hoặc huyết áp động mạch trung bình thấp hơn 10% so với mức cơ bản ở bệnh nhân có huyết áp bình thường và lên đến 25 đến 30% ở bệnh nhân tăng huyết áp. Việc hạ huyết áp nên được thực hiện từ từ và chú ý cẩn thận đến các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tình trạng giảm tưới máu. Huyết áp tâm thu không được giảm xuống dưới 90 mmHg hoặc hơn 30 mmHg.

Tốc độ truyền ban đầu là 5mcg đến 10 mcg/phút.

Nếu không đạt được các mục tiêu trên, tốc độ truyền sẽ tăng dần trong khoảng thời gian khoảng 10 phút từ 5mcg đến tối đa 20 mcg/phút.

Nói chung, liều lượng không được vượt quá 400 mcg/phút.

Truyền dịch được chỉ định trong 48 giờ đầu tiên đối với thiếu máu cục bộ dai dẳng, suy tim hoặc tăng huyết áp. Nitrat tiêm tĩnh mạch, uống hoặc bôi tại chỗ có thể được dùng sau 48 giờ đối với các chỉ định tái phát hoặc dai dẳng. Tại bất kỳ thời điểm nào, việc sử dụng nitroglycerin không nên loại trừ việc điều trị bằng thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

4. Hiệu quả

Mặc dù được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng, nhưng có rất ít thông tin khách quan chứng minh hiệu quả của nitroglycerin tiêm tĩnh mạch trong điều trị đau thắt ngực không ổn định. Một số thử nghiệm nhỏ đã đánh giá khả năng truyền nitroglycerin nhằm mở để giảm tần suất đau ngực do thiếu máu cục bộ; giảm triệu chứng đã được ghi nhận trong mỗi báo cáo. Một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 167 bệnh nhân cho thấy, so với giả dược, nitroglycerin tiêm tĩnh mạch làm giảm tần suất và thời gian của các cơn thiếu máu cục bộ. Ngoài ra,

một thử nghiệm ngẫu nhiên duy nhất so sánh các chế phẩm nitroglycerin tiêm tĩnh mạch, uống và thấm thấu qua da. Không có sự khác biệt về phản ứng giữa các chế phẩm liên quan đến việc cải thiện triệu chứng. Tuy nhiên, quy mô nhỏ của nghiên cứu này (40 bệnh nhân) gây khó khăn cho việc đưa ra kết luận chắc chắn.

Thử nghiệm GISSI-3 — Trong thử nghiệm thứ ba của Gruppo Italiano per lo Studio dell Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3), 19.394 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính từ năm 1991 đến năm 1993 được phân ngẫu nhiên vào thiết kế giai thừa 2 nhân 2 cho nitroglycerin tiêm tĩnh mạch, sau đó bằng miếng dán nitrat hoặc giả dược, cũng như lisinopril hoặc giả dược. Nitroglycerin tiêm tĩnh mạch được truyền trong vòng 24 giờ đầu, bắt đầu với liều 5 mcg/phút và tăng dần cho đến khi huyết áp tâm thu giảm 10%, tránh huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg. Miếng dán nitrat và lisinopril được duy trì trong 6 tuần và bệnh nhân được theo dõi trong 6 tháng kể từ ngày phân nhóm ngẫu nhiên.

Kết quả được phân tích theo ý định điều trị; tuy nhiên, 57% nhóm dùng giả dược được điều trị bằng nitrat ngắn hạn để điều trị chứng đau thắt ngực hoặc suy tim và khoảng 11% được điều trị bằng nitrat dài hạn. Hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng các liệu pháp thích hợp khác cho bệnh MI tại thời điểm thử nghiệm như thuốc tiêu huyết khối (72%), aspirin (84%) và thuốc chẹn beta (31%).

Kết quả nghiên cứu chính về tỷ lệ tử vong sau 6 tuần cho thấy liệu pháp nitrat không mang lại lợi ích đáng kể. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân dùng lisinopril và nitrat có tỷ lệ tử vong thấp nhất trong thử nghiệm (tỷ lệ chênh lệch 0,83 so với 0,88 đối với chỉ riêng lisinopril), cho thấy tác dụng bổ sung có thể có của nitroglycerin đối với lisinopril.

Miếng dán nitrat đã ngừng sử dụng sau sáu tuần. Theo dõi sáu tháng tiếp tục cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (18,4 so với 18,9%) hoặc rối loạn chức năng tâm thất trái ở những bệnh nhân được điều trị bằng nitrat.

Dung nạp nitrat

Mỗi quan tâm chính khi truyền nitroglycerin liên tục là sự phát triển tình trạng dung nạp nitrat xảy ra ở hầu hết bệnh nhân trong vòng 24 giờ. Ví dụ, trong GISSI-3, tác dụng hạ huyết áp của nitroglycerin tiêm tĩnh mạch đã mất trong vòng 24 giờ. Tuy nhiên, truyền nitroglycerin kéo dài thường không cần thiết trong hội chứng mạch vành cấp tính, vì bệnh nhân có ST chênh lên được điều trị tiêu sợi huyết nhanh chóng hoặc được đưa trực tiếp đến phòng catheter, trong khi nhiều bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính không ST chênh lên sẽ đến phòng catheter trong vòng 48 giờ đầu tiên.

Nitrat đường uống và qua da

Nitrate đường uống và thẩm thấu qua da có vai trò hạn chế trong hội chứng mạch vành cấp tính. Nitrat đường uống dành cho bệnh nhân ngoại trú có thể thích hợp ở một số ít bệnh nhân không giảm được hoàn toàn cơn đau thắt ngực sau khi tái thông mạch máu.

Giống như nitroglycerin tiêm tĩnh mạch, không có bằng chứng nào cho thấy liệu pháp nitrat đường uống sau hội chứng mạch vành cấp làm giảm tỷ lệ tử vong. Vấn đề này đã được đánh giá trong thử nghiệm ISIS-4 [9]. Liệu pháp nitrat dài hạn có thể giúp ngăn ngừa tái cấu trúc tâm thất trái, nhưng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) có thể hiệu quả hơn cho mục đích này.

Liều lượng

Nitrat được sử dụng cho mục đích này bao gồm isosorbide dinitrate (bắt đầu ở mức 10 mg ba lần mỗi ngày và tăng lên 40 mg ba lần mỗi ngày nếu cần, vào lúc 8 giờ sáng, 1 giờ chiều và 6 giờ chiều), isosorbide mononitrate (bắt đầu ở mức 30 mg/ vào buổi sáng và tăng lên 120 mg/ngày nếu cần thiết), hoặc miếng dán Nitroglycerin thẩm thấu qua da (bắt đầu ở mức 0,2 mg/giờ và tăng lên 0,6 mg/giờ khi tháo miếng dán lúc 6 đến 8 giờ tối). Các chế độ điều trị này cung cấp một khoảng thời gian không dùng nitrat thích hợp để ngăn ngừa tình trạng dung nạp nitrat hoàn toàn.

Điều trị dài hạn:

Liệu pháp nitrat dài hạn có liên quan đến lợi ích huyết động khiêm tốn ở

những bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái thấp. Tuy nhiên, trong thời đại của thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, liệu pháp nitrat cho mục đích này sẽ chỉ được xem xét ở những bệnh nhân không thể dùng thuốc ức chế angiotensin.

5. Tóm tắt và khuyến cáo

Liệu pháp nitrat có vai trò quan trọng trong việc quản lý bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tính, mặc dù không có lợi ích về tỷ lệ tử vong. Nó có thể có giá trị trong việc giảm hoặc loại bỏ cơn đau (ban đầu hoặc tái phát) do thiếu máu cơ tim, cải thiện các triệu chứng tắc nghẽn phổi, hạ huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp và hỗ trợ chẩn đoán và quản lý bệnh nhân đau thắt ngực biến thể do co thắt động mạch vành. Nitroglycerin ngậm dưới lưỡi là một liệu pháp không thể thiếu trong cấp cứu bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

Nitrat ngậm dưới lưỡi có thể hữu ích để làm giảm các triệu chứng thiếu máu cục bộ. Tuy nhiên, việc giảm đau ngực sau khi dùng nitroglycerine có thể gây hiệu nhảm và không được khuyến cáo như một thủ thuật chẩn đoán. Việc bình thường hóa hoàn toàn sự chênh lệch của đoạn ST, cùng với việc giảm các triệu chứng, sau khi dùng nitroglycerine là gợi ý về co thắt mạch vành, có hoặc không kèm theo nhồi máu cơ tim. Không nên dùng nitrat cho bệnh nhân bị hạ huyết áp, nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh rõ rệt, nhồi máu thất phải, hẹp động mạch chủ nặng hoặc sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase 5 trong vòng 24–48 giờ trước đó.

Nitrat là một phần của liệu pháp phối hợp điều trị các triệu chứng hoặc dấu hiệu thiếu máu cục bộ cơ tim, suy tim và tăng huyết áp ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính.

Có một số tác dụng phụ quan trọng của liệu pháp nitrat. Tránh dùng nitrat ở những bệnh nhân có huyết áp tâm thu <90 mmHg hoặc ≥ 30 mmHg dưới mức cơ bản, nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh rõ rệt, đã biết hoặc nghi ngờ nhồi máu thất phải, sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase trong vòng 24 đến 48 giờ qua, bệnh cơ tim phì đại hoặc hẹp động mạch chủ nặng.

Sự phát triển hạ huyết áp ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích, nhồi

máu thất phải hoặc sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase gần đây để điều trị rối loạn cương dương (ví dụ, sildenafil).

Ngăn chặn liều lượng tối ưu của thuốc chẹn beta hoặc morphin sulfat do tác dụng hạ huyết áp của nó.

Việc kê thuốc ngậm dưới lưỡi cho các bệnh nhân đã được chẩn đoán nhồi máu cơ tim hoặc cơn đau thắt ngực luôn mang theo người để sử dụng khi có cơn đau cần khuyến cáo với các bác sỹ.

Nguồn: website.timmachhoc.vn



THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC

Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc là biến cố nghiêm trọng, khó chẩn đoán và nhiều trường hợp dẫn đến kết cục xấu như suy đa tạng và tử vong. Mặc dù vậy, biến cố này thực sự rất hiếm gặp, với tần suất khoảng 1 – 2 ca/ 1 triệu bệnh nhân. Tỷ lệ trên có khả năng thấp hơn so với thực tế do nhiều trường hợp không được chẩn đoán và xác định nguyên nhân đầy đủ [1]. Ceftriaxon là một trong những thuốc được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến biến cố này. Nhân hai ca lâm sàng ghi nhận thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR, bài viết dưới đây sẽ tổng quan lại về cơ chế bệnh sinh, các biện pháp xử trí và dự phòng biến cố hiếm gặp trên.

Ca lâm sàng**Ca lâm sàng thứ 1:**

Bệnh nhân nữ, 46 tháng, 7 kg, tiền sử bại não - động kinh, được chẩn đoán viêm phổi và được chỉ định ceftriaxon 700mg x 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 9 xuất hiện da xanh, niêm mạc rất nhợt, refill > 2h, mạch ngoại vi không bắt được, mạch trung tâm bắt yếu. Kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu 1,23 T/L (4,0 - 5,4), hemoglobin 3,6 g/dL (12 - 16), hematocrit 9,5% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán theo dõi cơn tan máu cấp, suy hô hấp. Bệnh nhân được cấp cứu ngưng tuần hoàn, bóp bóng qua nội khí quản, ép tim ngoài lồng ngực, tiêm adrenalin, truyền khối hồng cầu rửa, truyền huyết tương tươi đông lạnh. Tuy nhiên, bệnh nhân tiên lượng rất nặng và người nhà xin về.

Ca lâm sàng thứ 2:

Bệnh nhân nữ, 47 tháng, 13 kg, viêm màng não được chỉ định ceftriaxon 1300 mg x 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 15 xuất hiện cơn khóc thét, kích thích, sau đó giật toàn thể, cơn kéo dài 30 giây, tự cắt cơn. Sau đó, trẻ ngủ yên, tím tái trong cơn, da niêm mạc nhợt, tim đều, mạch rõ, chi ấm, tần số 118 chu kỳ/phút, huyết áp 95/68 mmHg. Kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu 0,98 T/L (4,0 - 5,4), hemoglobin 3,8 g/dL (12 - 16),

hematocrit 10,1% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon và ở các ngày thứ 3, ngày thứ 7 và ngày thứ 12 dùng thuốc, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu nặng - tan máu miễn dịch cấp tính do ceftriaxon. Bệnh nhân được truyền khối hồng cầu từ 250 mL máu toàn phần, truyền Ringer lactat, midazolam (truyền tĩnh mạch) và phenobarbital (uống). Sau truyền máu và ngừng ceftriaxon, bệnh nhân hồi phục.

1. Cơ chế bệnh sinh

Trước hết, cần phân biệt phản ứng tan máu do thuốc bao gồm: phản ứng gây độc trực tiếp hồng cầu gây tan máu (như ribavirin) hoặc phản ứng tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc, dẫn đến tan máu nội mạch hoặc ngoại mạch. Tan máu miễn dịch do thuốc có thể xảy ra thông qua cơ chế hình thành kháng thể liên quan đến thuốc hoặc cơ chế hấp phụ protein không phải miễn dịch. Kháng thể liên quan đến thuốc lại được chia thành hai loại: phụ thuộc thuốc và không phụ thuộc thuốc. Kháng thể phụ thuộc thuốc cần sự có mặt của thuốc (hoặc chất chuyển hóa của thuốc) để liên kết và gây ly giải hồng cầu.

Trái lại, kháng thể không phụ thuộc thuốc hoạt động tương tự kháng thể tự miễn, chủ yếu liên kết với cấu trúc màng hồng cầu mà không cần có mặt của thuốc nghi ngờ. Với loại này, thuốc chỉ đóng một phần nhỏ và không đáng kể ở vị trí liên kết. Kháng thể không phụ thuộc thuốc ít gặp hơn so với kháng thể phụ thuộc thuốc. Kháng thể phụ thuộc thuốc thường liên quan đến cefotetan, ceftriaxon và piperacilin. Trong khi đó, fludarabin, methyl dopa và các chất ức chế beta-lactamase và hóa trị liệu chứa platinum thường là nguyên nhân gây kháng thể không phụ thuộc thuốc.

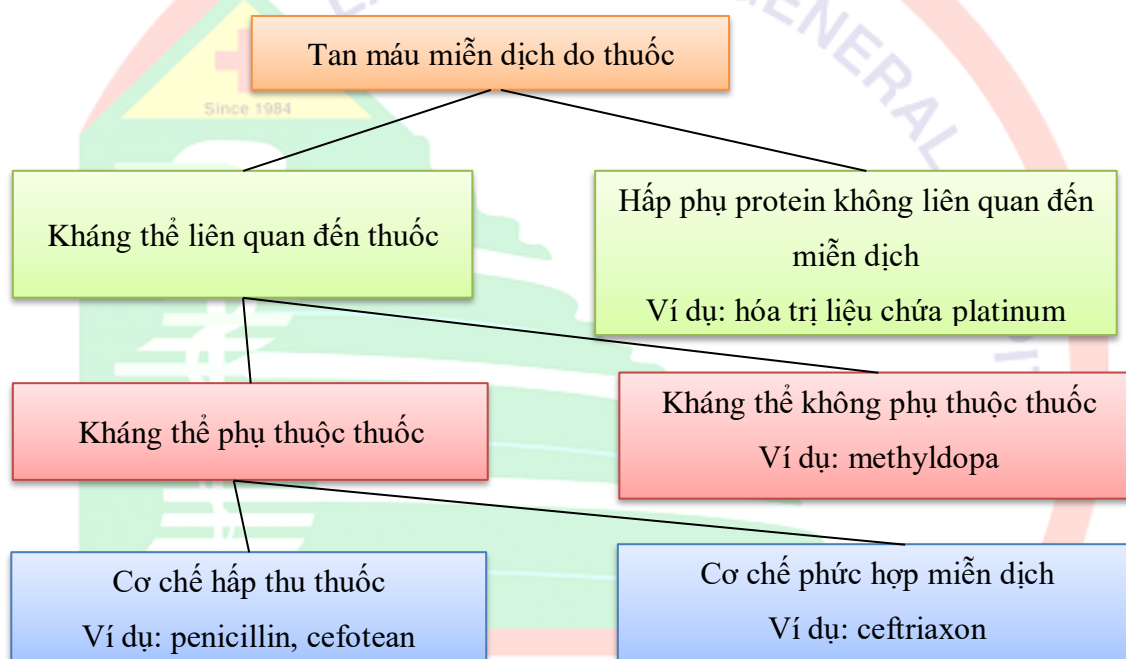
Phân tích sâu hơn nữa, các kháng thể phụ thuộc thuốc lại được phân biệt với nhau dựa trên cơ chế liên kết của thuốc với hồng cầu. Trong đó, nếu thuốc và hồng cầu liên kết theo cơ chế cộng hóa trị, sẽ dẫn đến phản ứng theo cơ chế hấp phụ thuốc hay phản ứng kiểu penicillin; còn nếu thuốc liên kết với hồng cầu bằng một liên kết lỏng kéo hơn sẽ gây phản ứng kiểu phức hợp miễn dịch.

Thiếu máu tan máu do ceftriaxon thường do cơ chế hình thành phức hợp miễn dịch. Ceftriaxon và các chất chuyển hóa có thể liên kết với kháng thể trong

huyết tương hình thành phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch liên kết không đặc hiệu với màng tế bào hồng cầu, kích hoạt bổ thể và gây phá hủy hồng cầu. Các phản ứng ly giải hồng cầu do kích hoạt bổ thể thường xảy ra trong lòng mạch.

Các phản ứng này thường cấp tính, nặng, giải phóng hemoglobin vào huyết tương, xuất hiện hemoglobin trong nước tiểu. Trong những trường hợp nghiêm trọng, có hiện tượng giảm mạnh và đột ngột hemoglobin sau khi sử dụng thuốc. Phản ứng thiếu máu tan máu ở trẻ em thường nặng và diễn tiến xấu, với khoảng 36% trường hợp ghi nhận hậu quả tử vong.

Sơ đồ tóm tắt các loại tan máu miễn dịch do thuốc:



2. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

Thiếu máu tan máu do thuốc thường xuất hiện sau khoảng vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Các triệu chứng có thể bao gồm: mệt mỏi, vàng da, chán ăn, đau bụng. Đa số các triệu chứng này liên quan đến phản ứng tan máu. Với các trường hợp nặng, có thể có các triệu chứng xanh xao, mất ý thức, co giật và hạ huyết áp xảy ra do hiện tượng thiếu máu cấp tính. Một số triệu chứng khác có thể bao gồm đau lưng dưới, giảm trương lực cơ. Trong đó, đau lưng thường liên quan đến sự lắng đọng của các mảnh vỡ hồng cầu bị phá hủy tại thận, còn giảm trương lực cơ thường do oxy không đủ cung cấp đến các mô

khi số lượng hồng cầu giảm nhanh chóng.

Về cận lâm sàng:

Không có một xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu chuyên biệt cho thiếu máu tan máu. Thông thường, bệnh nhân có kết quả thiếu máu, hemoglobin thấp không có nguyên nhân rõ ràng. Bệnh nhân có số lượng hồng cầu lưới tăng không xuất phát từ nguyên nhân tăng sản xuất hồng cầu do gần đây có chảy máu hoặc do bổ sung sắt, vitamin B12, folat, đồng hoặc do sử dụng erythropoietin. Ngoài ra, xét nghiệm máu có thể ghi nhận các kết quả bất thường như haptoglobin thấp, nồng độ lactate dehydrogenase (LDH) cao, nồng độ bilirubin gián tiếp cao là dấu hiệu của hiện tượng phá hủy hồng cầu. Phết máu ngoại vi có thể phát hiện các hình thái hồng cầu bất thường như hồng cầu hình cầu (spherocytes) hoặc mảnh vỡ hồng cầu (schistocytes).

Thiếu máu tan máu miễn dịch được đặc trưng bởi xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (DAT hoặc xét nghiệm Coombs trực tiếp) dương tính và/hoặc xét nghiệm kháng globulin gián tiếp (IAT hoặc xét nghiệm Coombs gián tiếp) dương tính. Các xét nghiệm này giúp xác định tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân có cơ chế miễn dịch hay không liên quan đến miễn dịch. Trong đó, xét nghiệm Coombs trực tiếp dùng để phát hiện các kháng thể được gắn lên bề mặt hồng cầu, còn xét nghiệm Coombs gián tiếp dùng để phát hiện các kháng thể bất thường trong huyết thanh của bệnh nhân.

Biến chứng nặng của thiếu máu tan máu do thuốc bao gồm suy thận cấp, suy đa tạng và ngừng tim đột ngột. Bệnh nhân suy thận không chỉ do giảm tưới máu mà còn do độc tính trên thận của hemin và hemoglobin tự do, đặc biệt trong trường hợp có tắc nghẽn ống thận. Con tan máu cấp là biến cố nguy hiểm có thể xảy ra khi thiếu máu tan máu xảy ra cấp tính, đột ngột cùng với sự gia tăng số lượng hồng cầu lưới.

3. Theo dõi và xử trí

Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Do đó, việc phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng. Ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên.

Đa số các trường hợp phản ứng nhẹ đến trung bình thường cải thiện rõ rệt sau khi ngừng thuốc khoảng 2 tuần mặc dù phản ứng Coombs trực tiếp có thể dương tính hàng tháng. Các trường hợp phản ứng nặng (hemoglobin < 7 g/dL) cần truyền máu. Không nên trì hoãn việc truyền máu ở bệnh nhân nặng mặc dù khó xác định được máu có phản ứng chéo tương thích ở bệnh nhân có test Coombs dương tính. Bệnh nhân có thể cần thực hiện phương pháp trao đổi huyết tương hoặc lọc huyết tương nếu xảy ra sốc, tuy nhiên, các trường hợp này tương đối hiếm gặp.

Việc xác định cơ chế phản ứng thiếu máu tan máu xảy ra theo loại kháng thể phụ thuộc thuốc hay không phụ thuộc thuốc cũng giúp bác sĩ có hướng xử trí phù hợp. Đối với các trường hợp do kháng thể không phụ thuộc thuốc, bên cạnh việc ngừng thuốc, do có tính chất tương tự tự kháng kháng thể, bệnh nhân nên được điều trị như thiếu máu tan máu do kháng thể nóng, cụ thể là sử dụng corticoid và bổ sung immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG) hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nếu phản ứng nặng và dai dẳng. Tuy nhiên, thuốc có thể tạo ra các kháng thể theo nhiều cơ chế trên cùng một cá thể. Vì vậy, bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân để xử trí kịp thời.

Riêng với ceftriaxon, một tổng kết cơ sở dữ liệu EMBASE, MEDLINE và cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược của Hoa Kỳ và Canada đến năm 2014 ghi nhận 37 ca thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon. 70% bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm, trong đó, thiếu máu hồng cầu hình liềm là bệnh mắc kèm thường gặp nhất. Có đến 65% bệnh nhân đã từng sử dụng ceftriaxon trước đó và 59% bệnh nhân có hemoglobin mới phát hiện trong nước tiểu. Điều đó cho thấy tầm quan trọng của việc khai thác tiền sử sử dụng ceftriaxon và sàng lọc hemoglobin trong nước tiểu như một biện pháp giúp phát hiện sớm biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng này. Bên cạnh đó, cần cân nhắc cẩn thận khi kê đơn các kháng sinh cephalosporin khác ở bệnh nhân có tiền sử thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon do nguy cơ xuất hiện phản ứng chéo. Một số kháng sinh trong nhóm cephalosporin đã được ghi nhận có phản ứng chéo in vitro với kháng thể ceftriaxon bao gồm: cefamandol, cefoperazon, cefotaxim.

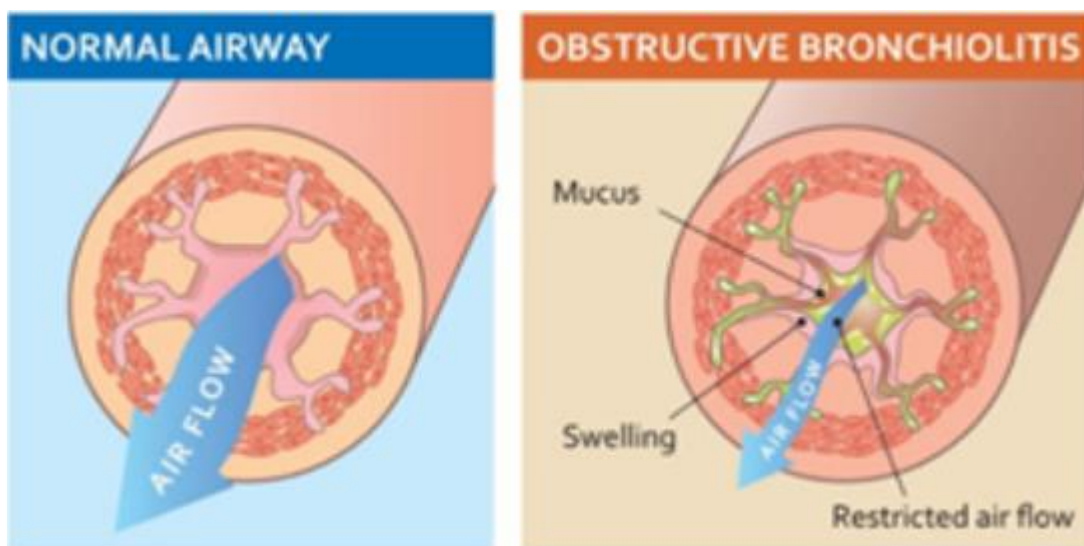
Tóm lại, thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon nói riêng và thuốc nói chung là biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có nguy cơ tử vong cao. Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng, trong đó, ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên.

Nguồn: canhgiacduoc.org.vn



COPD GIAI ĐOẠN ỔN ĐỊNH: CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THEO GOLD 2024

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hay còn được viết tắt là COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng như khó thở, ho khạc đờm và tắc nghẽn đường dẫn khí do phản ứng bất thường của đường thở với khói, bụi hoặc khí độc hại.



1. Biểu hiện lâm sàng:

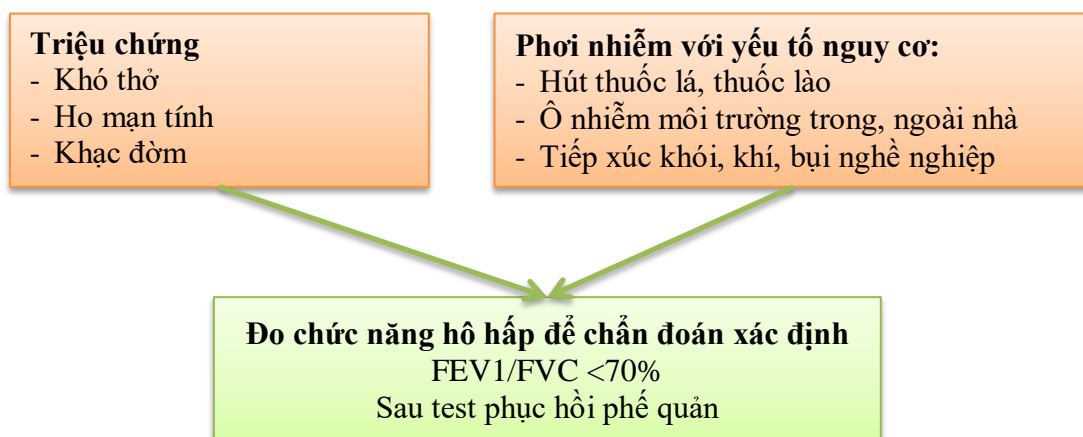
- Khó thở: tăng dần theo thời gian, nặng hơn khi tập thể dục và diễn ra liên tục.
- Khò khè tái phát
- Ho mạn tính: có thể không liên tục hoặc chỉ ho khan
- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới tái phát

Có các yếu tố nguy cơ: Tiền sử hút thuốc lá, hút thuốc lò, tiếp xúc khói bụi (gồm cả bụi từ đốt nhiên liệu, bụi liên quan đến nghề nghiệp và các chất hóa học khác), các yếu tố liên quan đến bản thân bệnh nhân (gen, bất thường phát triển, sinh non, cân nặng khi sinh thấp, &hellip).

2. Chẩn đoán:

Xác định COPD khi kết quả đo chức năng hô hấp có tình trạng rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục sau nghiệm pháp hồi phục phế quản.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định theo GOLD

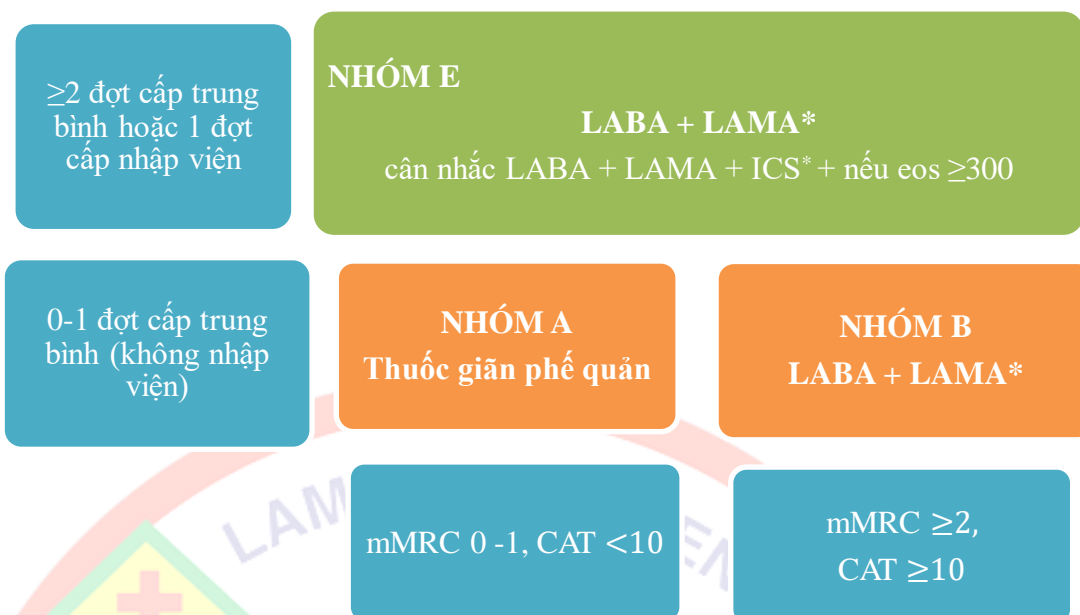


GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) là chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hàng năm đưa ra những hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị COPD dựa trên những bằng chứng khoa học tin cậy. Năm 2024, GOLD cũng đưa ra những cập nhật trong chẩn đoán và điều trị COPD.

Về phân loại giai đoạn COPD, tương tự như GOLD các năm trước đó, GOLD 2024 vẫn đánh giá mức độ tắc nghẽn đường thở gồm 4 mức độ từ nhẹ (GOLD 1) đến rất nặng (GOLD 4) dựa trên chỉ số FEV1 sau nghiệm pháp hồi phục phế quản. Về phân nhóm COPD, GOLD 2024 gồm 3 nhóm: A, B, E giống như GOLD 2023.

3. Điều trị

Mục tiêu điều trị COPD nhằm: giảm triệu chứng (giảm nhẹ các triệu chứng, tăng khả năng gắng sức và nâng cao tình trạng sức khỏe) và giảm nguy cơ (bảo vệ khỏi các đợt cấp, ngăn bệnh tiến triển và giảm thiểu tử vong). Các phương pháp điều trị gồm điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc cùng với tránh tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ (khói bụi, thuốc lá …. GOLD 2024 đề xuất khởi trị COPD dựa trên đánh giá qua phân nhóm ABE như sau:



Phác đồ dùng một thiết bị hít có thể thuận tiện và hiệu quả hơn phối hợp nhiều thiết bị LABA: cường β 2 tác dụng kéo dài; LAMA: kháng muscarinic tác dụng kéo dài; ICS: corticosteroid dạng hít; eos: số lượng bạch cầu ái toan trong máu, mMRC: bộ câu hỏi sửa đổi của Hội đồng Nghiên Cứu Y khoa Anh; CAT: bộ câu hỏi đánh giá COPD

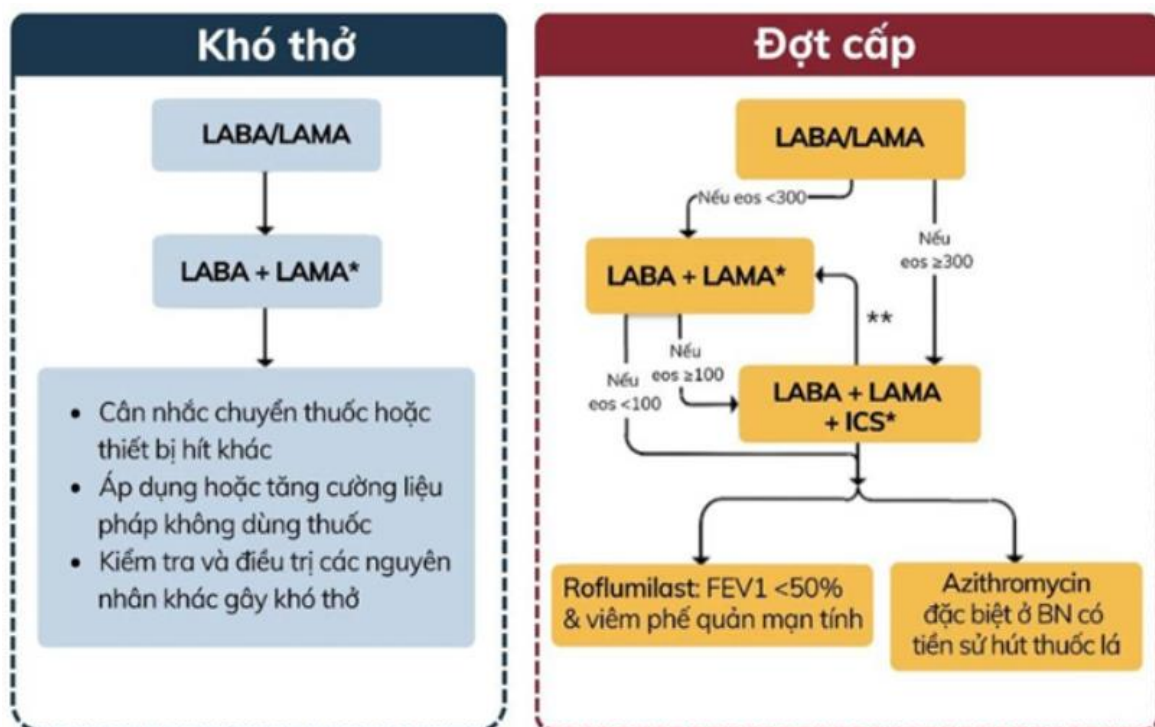
Sau đó các bệnh nhân sẽ được tiếp tục đánh giá tại các lần tái khám dựa trên triệu chứng, mức độ khó thở và số đợt cấp cũng như kỹ thuật sử dụng các dụng cụ phân phối thuốc và các điều trị không dùng thuốc để từ đó cân nhắc tăng, giảm mức điều trị hay thay đổi thuốc hoặc dụng cụ hít khác. Biểu đồ theo dõi điều trị bằng thuốc của GOLD 2024 sau đây hướng dẫn sự thay đổi trong phác đồ điều trị của các bệnh nhân với các biểu hiện lâm sàng cụ thể:

Nếu có đáp ứng thích hợp, duy trì điều trị ban đầu.

Nếu không:

- Kiểm tra tuân thủ điều trị, kỹ thuật hít và bệnh mắc kèm có thể ảnh hưởng.
- Cân nhắc xu hướng điều trị chính (khó thở hay đợt cấp): điều trị theo hướng đợt cấp nếu cả đợt cấp và khó thở đều cần giải quyết.
- Đưa bệnh nhân vào ô tương ứng với phác đồ hiện tại và chỉ định theo dõi điều trị.

- Xem xét đáp ứng, điều chỉnh và đánh giá
- Các khuyến cáo này không phụ thuộc vào phân loại ABE của bệnh nhân



*Phác đồ dùng một thiết bị hít có thể thuận tiện và hiệu quả hơn phối hợp nhiều thiết bị

** Cân nhắc xuống thang ICS nếu có viêm phổi hoặc tác dụng phụ. Trong trường hợp eos ≥ 300, xuống thang có khả năng cao liên quan đến sự tiến triển các đợt cấp.

LABA: cường β_2 tác dụng kéo dài; LAMA: kháng muscarinic tác dụng kéo dài; ICS: corticosteroid dạng hít; eos: số lượng bạch cầu ái toan trong máu; FEV1: thể tích khí thở ra gắng sức trong giây đầu tiên

Điều trị không dùng thuốc trong COPD giai đoạn ổn định cũng được nhắc lại trong GOLD 2024 bao gồm: giáo dục và tập phục hồi chức năng hô hấp, tiêm phòng vaccine, chế độ dinh dưỡng hợp lý, chăm sóc giảm nhẹ, điều trị thiếu oxy máu, điều trị tăng CO_2 máu và phẫu thuật.

Giáo dục, tự quản lý và phục hồi chức năng Hô hấp:

Giáo dục là cần thiết để thay đổi kiến thức của bệnh nhân nhưng không có bằng chứng nào cho thấy chỉ sử dụng nó sẽ thay đổi hành vi của bệnh nhân.

Tự quản lý giáo dục với sự hỗ trợ của chuyên gia có hoặc không sử dụng kế hoạch hành động bằng văn bản được khuyến nghị để ngăn ngừa các biến chứng trầm trọng như nhập viện (Bảng chứng B).

Phục hồi chức năng được chỉ định ở tất cả bệnh nhân có các triệu chứng

liên quan và/hoặc có nguy cơ đợt cấp (Bằng chứng A).

Hoạt động thể chất là một yếu tố dự báo chắc chắn về tỷ lệ tử vong (Bằng chứng A). Những người bị COPD nên được khuyến khích tăng mức độ hoạt động thể chất mặc dù chúng ta vẫn chưa biết làm thế nào để đảm bảo tốt nhất khả năng thành công.

Tiêm phòng

Tiêm phòng cúm được khuyến cáo ở những người bị COPD

WHO và CDC khuyến nghị tiêm vắc-xin SARS-CoV-2 (COVID-19) cho những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Bằng chứng B).

CDC khuyến nghị một liều vắc-xin liên hợp phế cầu khuẩn 20 (PCV20); hoặc một liều vắc-xin liên hợp phế cầu khuẩn 15 (PCV15) sau đó là vắc-xin polysaccharit phế cầu khuẩn 23 (PPSV23) ở những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Bằng chứng B).

Vắc-xin phế cầu khuẩn đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi mắc phải trong cộng đồng và các đợt cấp ở những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Bằng chứng loại B)

CDC khuyến nghị tiêm vắc-xin Tdap (dTdap/dTPa) để bảo vệ khỏi bệnh ho gà cho những người mắc bệnh COPD chưa được tiêm vắc-xin ở tuổi thiếu niên và vắc-xin Zoster để bảo vệ chống lại bệnh zona cho những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên 50 tuổi.

Dinh dưỡng

Bổ sung dinh dưỡng nên được xem xét ở bệnh nhân suy dinh dưỡng với COPD (Bằng chứng loại B)

Chăm sóc giảm nhẹ và chăm sóc cuối đời

Tất cả các bác sĩ lâm sàng quản lý bệnh nhân COPD nên nhận thức được hiệu quả của các phương pháp giảm nhẹ để kiểm soát triệu chứng và sử dụng chúng trong thực hành của họ (Bằng chứng D)

Chăm sóc cuối đời nên bao gồm các cuộc thảo luận với bệnh nhân và gia đình của họ về quan điểm của họ đối với hồi sức, chỉ dẫn trước và nơi mất.

Điều trị giảm oxy máu

Ở những bệnh nhân bị giảm oxy máu nghiêm trọng khi nghỉ ngơi, liệu pháp oxy dài hạn được chỉ định (Bảng chứng A)

Ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ổn định và giảm độ bão hòa vừa phải do nghỉ ngơi hoặc tập thể dục, không nên chỉ định điều trị oxy dài hạn một cách thường xuyên. Tuy nhiên, các yếu tố của từng bệnh nhân có thể được xem xét khi đánh giá nhu cầu bổ sung oxy của bệnh nhân (Bảng chứng A)

Mức bão hòa oxy khi nghỉ ngơi không loại trừ sự tiến triển của tình trạng thiếu oxy nghiêm trọng khi di chuyển bằng đường hàng không. (Bảng chứng C)

Điều trị tăng CO₂ máu

Những bệnh nhân bị tăng CO₂ máu mạn tính nghiêm trọng, có tiền sử nhập viện vì suy hô hấp cấp tính, có thể xem xét thông khí không xâm nhập dài hạn

Nội soi phế quản can thiệp và phẫu thuật

Phẫu thuật giảm thể tích phổi nên được xem xét ở những bệnh nhân chọn lọc với khí phế thũng thùy trên (Bảng chứng A)

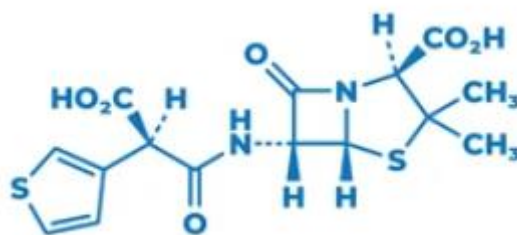
Phẫu thuật cắt bỏ bóng nước lớn có thể được xem xét ở những bệnh nhân được chọn lọc (Bảng chứng C)

Ở một số bệnh nhân bị khí phế thũng tiến triển, can thiệp nội soi phế quản làm giảm thể tích phổi cuối thì thở ra và cải thiện khả năng chịu đựng gắng sức, chất lượng cuộc sống và chức năng phổi sau 612 tháng điều trị. Van nội phế quản (Bảng chứng A); Coil phổi (Bảng chứng B); Cắt bỏ phổi (Bảng chứng B)

Ở những bệnh nhân bị COPD rất nặng (bệnh tiến triển, điểm BODE từ 7 đến 10 và không phải là đối tượng để giảm thể tích phổi), ghép phổi có thể được xem xét với ít nhất một trong các điều kiện sau: (1) tiền sử nhập viện vì đợt cấp liên quan với tăng CO₂ cấp tính (PCO₂ > 50 mmHg); (2) tăng áp lực động mạch phổi và/hoặc tâm phế mạn, mặc dù đã điều trị bằng oxy; hoặc (3) FEV₁ < 20% và DLCO < 20% hoặc khí phế thũng phân bố đồng nhất (Bảng chứng C).

Tài liệu tham khảo: website.copd-giai-doan-on-dinh-cap-nhat-chan-doan-va-dieu-tri-theo-gold-2024.

THÔNG TIN THUỐC

I. Thông tin thuốc Ticarcillin + acid clavulanic**1. Thành Phần:**

Ticarcillin (dưới dạng ticarcilin dinatri)

Acid clavulanic (dưới dạng clavulanat kali)

2. Loại thuốc: Thuốc kháng sinh; penicilin bán tổng hợp.**3. Dược Lực Học**

Ticarcilin là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc nhóm penicilin. Thuốc tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm, Gram dương hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên nó dễ bị phá hủy bởi các enzym beta-lactamase và do đó phổ kháng khuẩn không bao gồm những vi khuẩn sinh enzym beta-lactamase.

Acid clavulanic là một beta-lactam có cấu trúc gần giống với các penicilin, có khả năng bất hoạt các enzym beta-lactamase thường gặp ở những vi khuẩn đề kháng với những kháng sinh thuộc nhóm penicilin và cephalosporin. Đặc biệt, nó có tác dụng ức chế mạnh các beta-lactamase truyền qua plasmid gây kháng các penicilin và cephalosporin.

Ticarlinat là công thức kết hợp của ticarcilin với acid clavulanic. Sự kết hợp này có tác dụng bảo vệ ticarcilin khỏi sự thoái biến bởi các men beta-lactamase, đồng thời, mở rộng thêm phổ kháng khuẩn của ticarcilin một cách hiệu quả.

Phổ kháng khuẩn của Ticarlinat

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

+ *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Staphylococcus epidermidis* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí:

+ *Citrobacter spp.*

+ *Enterobacter spp.* kể cả *E.cloacae* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Escherichia coli* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Klebsiella spp.* kể cả *K.pneumoniae* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Pseudomonas spp.* kể cả *P. aeruginosa* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

+ *Serratia marcescens* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase).

Vi khuẩn kỵ khí

+ *Bacteroides fragilis* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase).

+ *Bacteroides melaninogenicus* (bao gồm các chủng tạo và không tạo ra men β -lactamase)

Các chủng vi khuẩn đề kháng: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus spp.* đề kháng với methicilin.

Cơ chế đề kháng:

+ Cơ chế kháng thuốc không chỉ do vi khuẩn sản sinh *beta-lactamase*, mà còn do biến đổi protein gắn với penicilin và giảm sự thâm nhập của kháng sinh.

+ Acid clavulanic là một chất ức chế *beta-lactamase*. Khi kết hợp với ticarcilin, phổ diệt khuẩn của ticarcilin được mở rộng hơn, đối với cả các chủng

vi khuẩn tiết beta-lactamase như *Staphylococci*, nhiều loài *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* và *Bacteroides spp.*, tuy nhiên đối với *P.aeruginosa* hoạt tính diệt khuẩn không tăng lên khi kết hợp với acid clavulanic. Đã có báo cáo về sự kháng thuốc ticarcilin kết hợp với acid clavulanic và có sự kháng chéo giữa carbenicilin và ticarcilin.

4. Dược Động Học

Ticarcilin dinatri được hấp thu không đáng kể qua đường tiêu hóa nên phải được sử dụng dưới dạng tiêm.

Sau khi truyền tĩnh mạch (30 phút), nồng độ đỉnh trong huyết thanh của cả ticarcilin và acid clavulanic đạt được ngay sau khi kết thúc tiêm truyền.

Dược động học của hai thành phần được kết hợp chặt chẽ và các thành phần đều được phân phối tốt trong dịch cơ thể và các mô. Khoảng 45 - 65% ticarcilin và 22 - 30% acid clavulanic gắn kết với protein huyết thanh. Cả hai thành phần đều qua được nhau thai và tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Một lượng nhỏ ticarcilin phân bố vào dịch não tủy và hàm lượng này tăng lên khi màng não bị viêm.

- Thời gian bán thải của ticarcilin là khoảng 1,2 - 1,4 giờ và acid clavulanic là khoảng 1,1 giờ. Khoảng 65 - 89% ticarcilin và 30 - 40% acid clavulanic được thải trừ qua nước tiểu. Có thể loại bỏ ticarcilin và acid clavulanic ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

5. Chỉ Định

Ticarcilin được chỉ định trong các nhiễm khuẩn gây ra do các chủng vi khuẩn nhạy cảm như:

- + Nhiễm khuẩn huyết
- + Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
- + Nhiễm khuẩn xương khớp
- + Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da
- + Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- + Nhiễm khuẩn phụ khoa
- + Viêm phúc mạc

- + Nhiễm trùng ổ bụng
- + Nhiễm khuẩn tai mũi họng
- + Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật.

5. Chống Chỉ Định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam.

6. Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: Đau, rát, hoặc viêm tĩnh mạch tại vùng tiêm, phát ban, ngứa, nổi mề đay, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng bạch cầu ưa axit, tăng AST và ALT

Ít gặp: Viêm đại tràng màng giả, giảm kali huyết, co giật (đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc dùng liều cao), giảm tiểu cầu, bạch cầu và hemoglobin.

Hiếm gặp: Vàng da ứ mật, viêm gan, viêm bàng quang xuất huyết, thiếu máu tan huyết, sốc phản vệ và hội chứng Stevens-Johnson.

Hướng dẫn xử trí ADR: Ngừng điều trị bằng Ticarlinat. Tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp nếu cần (dùng epinephrin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid hô hấp hỗ trợ, ...)

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

7. Liều lượng cách dùng

Liều lượng: Liều dùng được tính dựa theo lượng ticarcilin chứa trong thuốc.

Người lớn (bao gồm cả người cao tuổi). 3g ticarcilin (tương đương 3,2 g Ticarlinat) mỗi 6-8 giờ. Tối đa 3g ticarcilin (tương đương 3,2 g Ticarlinat) mỗi 4 giờ.

Trẻ em trên ba tháng tuổi:

+ Nặng > 2 kg: 75 mg ticarcilin/kg (tương đương 80 mg Ticarlinat/kg) mỗi 8 giờ. Liều tối đa là 75 mg ticarcilin/kg (tương đương 80 mg Ticarlinat/kg) mỗi 6 giờ, nhưng không vượt quá liều tối đa dành cho người lớn.

+ Nặng < 2 kg: 75 mg ticarcilin/kg (tương đương 80 mg Ticarlinat/kg) mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân suy thận (người lớn và trẻ em trên 40 kg): Sau liều đầu tiên 3g ticarcilin (tương đương 3,2 g Ticarlinat), các liều duy trì cần được điều chỉnh tùy theo độ thanh thải creatinin và loại thâm phân:

Độ thanh thải Creatinin (ml/phút)	Liều (Ticarcilin)
>60	3g/lần mỗi 4 giờ
30 - 60	2g/ lần mỗi 4 giờ
10 - 29	2g/ lần mỗi 8 giờ
<10	2g mỗi 12 giờ hoặc tiêm bắp 1g/lần mỗi 6 giờ
<10 có kèm rối loạn chức năng gan	2g/lần cứ 24 giờ/lần (hoặc tiêm bắp 1g/lần, cứ 12 giờ/lần)
Thâm phân máu	2g/ lần cứ 12 giờ/lần và cộng thêm 3g, sau mỗi lần thâm phân máu
Thâm phân màng bụng	3g mỗi 12 giờ

Bệnh nhân suy thận (trẻ em dưới 40 kg): Sau liều đầu tiên 75 mg ticarcilin/kg (tương đương 80 mg Ticarlinat/kg), các liều duy trì cần được điều chỉnh tùy theo độ thanh thải creatinin:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều (Ticarcilin)
>30	75 mg/kg (80 mg Ticarlinat/kg) mỗi 8 giờ.
10-30	37,5 mg/kg (40 mg Ticarlinat/kg) mỗi 8 giờ.
< 10	37,5 mg/kg (40 mg Ticarlinat/kg) mỗi 12 giờ

Cách dùng:

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Không được dùng tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp.

Dung dịch Ticarlinat nên được tiêm truyền trong khoảng 30 phút. Tránh truyền liên tục kéo dài vì có thể gây ra nồng độ thấp dưới nồng độ điều trị.

Thời gian điều trị: Nên tiếp tục dùng Ticarlinat tối thiểu 48 giờ sau khi bệnh nhân đã hết triệu chứng nhiễm khuẩn hoặc sau khi có dấu hiệu vi khuẩn đã bị loại trừ.

8. Hướng Dẫn Cách Pha Thuốc Tiêm

Cách pha thuốc:

Để tránh biến chứng nhiễm khuẩn khi tiêm, phải thực hiện thao tác vô trùng khi pha thuốc. Dung dịch nên được dùng ngay sau khi pha.

Thuốc chỉ dùng một lần, dung dịch thuốc còn thừa phải loại bỏ.

Bột thuốc trong 1 lọ Ticarlinat 3,2 g được hòa tan trong khoảng 10 ml dung môi, sau đó tiếp tục pha loãng trong dung dịch tiêm truyền với thể tích thích hợp:

+ Nước cất pha tiêm: 100 ml

+ Glucose 5%: 100 -150 ml

Độ ổn định của dung dịch sau khi pha: Khi Ticarlinat hoà tan sẽ sinh nhiệt. Dung dịch thuốc thường chuyển màu vàng nhạt.

Độ ổn định lý hoá của Ticarlinat trong các dung dịch truyền tĩnh mạch:

Dung dịch truyền tĩnh mạch	Nhiệt độ phòng (21-24°C)
Nước cất pha tiêm	24 giờ
Glucose 5%	12 giờ

Dung dịch sau khi pha phải dùng ngay để ngăn ngừa nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu dung dịch sau khi pha không được sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch là trách nhiệm của người sử dụng.

Tương kỵ:

Ticarlinat không nên thêm vào các dung dịch chứa protein, natri bicarbonat, nhũ dịch lipid truyền tĩnh mạch và các chế phẩm máu.

Dung dịch Ticarlinat trong lidocain hydroclorid không dùng cho đường tiêm tĩnh mạch.

Không trộn lẫn thuốc với các aminoglycosid do có thể làm mất tác dụng của các aminoglycosid. Nếu cần dùng đồng thời, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau ít nhất 1 giờ.

9. Thận Trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Ticarlinat, phải hỏi kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với các kháng sinh nhóm *beta-lactam* (penicilin và cephalosporin). Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các kháng sinh nhóm *beta-lactam*. Nếu phản

ứng dị ứng xảy ra trong khi điều trị bằng Ticarlinat, phải ngừng thuốc và có các biện pháp xử trí thích hợp.

Các kháng sinh beta-lactam có thể gây các rối loạn chảy máu (rối loạn kết tập tiểu cầu, kéo dài thời gian prothrombin, ...), đặc biệt khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận hoặc có tiền sử rối loạn chảy máu. Nếu các rối loạn chảy máu xảy ra trong khi điều trị bằng Ticarlinat, phải ngừng thuốc và có các biện pháp xử trí thích hợp.

Ticarlinat có thể làm thay đổi chức năng gan của bệnh nhân. Vì vậy, nên sử dụng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan.

Ticarlinat hiếm khi gây hạ kali máu. Tuy nhiên, vấn đề này nên được lưu ý đặc biệt ở những bệnh nhân bị mất cân bằng nước và các chất điện giải

Mỗi gram Ticarlinat chứa khoảng 103,6 mg natri và 11,9 mg kali, cần lưu ý điều này trong chế độ ăn hàng ngày của bệnh nhân đang kiểm soát natri và kali nghiêm ngặt.

Các kháng sinh có thể gây viêm đại tràng giả mạc mức độ từ nhẹ đến nặng. Do đó, nên đề nghị các chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng kháng sinh. Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy nhiều, kéo dài hoặc thường xuyên bị đau bụng, cần ngưng ngay thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Phải thường xuyên đánh giá chức năng tim, gan, thận, máu, theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh khi điều trị dài ngày bằng Ticarlinat.

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm truyền Ticarlinat 3,2g chứa 360mg ion Na và 36,87mg ion K. Do đó, thận trọng khi dùng thuốc cho người suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân cần hạn chế muối trong bữa ăn.

Trẻ em: Tính an toàn của thuốc trên trẻ em dưới 3 tháng tuổi và hiệu quả của thuốc trong điều trị nhiễm trùng huyết và các nhiễm khuẩn do H. influenzae nhóm p trên trẻ em chưa được biết rõ. Vì vậy nếu phải dùng Ticarlinat cho các đối tượng này, cần cân nhắc giữa lợi ích của thuốc và nguy cơ có thể xảy ra khi dùng thuốc.

Phụ nữ có thai: Chỉ sử dụng Ticarlinat khi lợi ích điều trị vượt trội các

nguy cơ có thể xảy ra.

Phụ nữ cho con bú: Một lượng nhỏ Ticarlinat qua được sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc này ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Chưa có bằng chứng cho thấy thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương Tác Thuốc

Ticarlinat trộn lẫn với các aminoglycosid có thể làm bất hoạt tác dụng của các aminoglycosid, do đó phải tránh sử dụng đồng thời. Nếu cần dùng đồng thời, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau ít nhất 1 giờ.

Các thuốc tránh thai uống bị giảm hiệu lực khi dùng đồng thời với các penicilin. Vì vậy, nên khuyên bệnh nhân dùng các biện pháp tránh thai không có nội tiết tố thay thế trong thời gian sử dụng Ticarlinat.

Sử dụng đồng thời với probenecid làm chậm bài tiết ticarcilin qua ống thận nhưng không làm chậm bài tiết acid clavulanic.

Việc sử dụng đồng thời liều lớn Ticarlinat với thuốc chống đông hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Acid clavulanic trong Ticarlinat có thể gây ra sự gắn kết không đặc hiệu của IgG và albumin trên màng hồng cầu dẫn đến phản ứng dương tính giả trong nghiệm pháp Coombs.

Ticarcilin làm giảm sự bài tiết của methotrexat (tăng nguy cơ độc tính).

Nồng độ cao ticarcilin trong nước tiểu có thể gây ra phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm protein nước tiểu bằng các nghiệm pháp: thử nghiệm acid sulfosalicylic và đun sôi, thử nghiệm acid acetic, phản ứng Biure, thử nghiệm acid nitric. Trong trường hợp này, xét nghiệm bằng dãy thuốc thử bromphenol xanh đã được báo cáo là đáng tin cậy.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Ảnh hưởng trên đường tiêu hoá (buồn nôn, nôn, tiêu chảy...)

Các phản ứng gây độc thần kinh có thể xảy ra khi dùng liều rất cao Ticarlinat, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy thận.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, cần ngưng thuốc, điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Có thể loại bỏ Ticariinat ra khỏi vòng tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

12. Bảo quản

Dưới 30 độ C, tránh ẩm và ánh sáng

13. Tài liệu tham khảo: Tờ hướng dẫn sử dụng Ticarlinat 1,6g.

II. Thông tin thuốc Allopurinol

Tên chung quốc tế: Allopurinol

Mã ATC: M04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống gút.

1. Chỉ định

Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gút mạn tính. Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gút).

Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.

Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư trong bệnh bạch cầu, lympho, u ác tính đặc.

2. Chống chỉ định

Gút cấp (nếu có đợt gút cấp xảy ra trong khi đang dùng alopurinol, vẫn tiếp tục dùng alopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).

Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.

Mẫn cảm với alopurinol.

3. Liều dùng và cách dùng

Cách dùng:

Alopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi không dung nạp được bằng đường uống. Liều dùng của alopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Liều lượng:

Bệnh gút: Liều khởi đầu mỗi ngày 100 mg, uống ngay sau khi ăn, tăng

dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/lít (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200 - 300 mg/ngày, gút có sạn urat (tophi) trung bình là 400 - 600 mg/ngày. Liều đến 300 mg uống một lần trong ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Duy trì uống đủ nước để phòng ngừa lắng đọng xanthin ở thận. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100 - 200 mg/ngày. Phải dùng alopurinol liên tục, ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng nồng độ urat huyết thanh.

Khi alopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, thuốc bài acid uric niệu, và/hoặc thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp vài tháng trước khi các thuốc đó có thể ngừng. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và liều lượng alopurinol được điều chỉnh cho tới khi nồng độ urat trong huyết thanh bình thường và không còn cơn gút cấp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.

Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư: Phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng alopurinol mỗi ngày 600 - 800 mg, trong 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của alopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em: Sử dụng alopurinol ở trẻ em chủ yếu là trong tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư hoặc rối loạn enzym, hội chứng Lesch - Nyhan (hội chứng rối loạn chuyển hoá purin). Trẻ em dưới 15 tuổi: Mỗi ngày uống 10 - 20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh. Truyền tĩnh mạch: Alopurinol natri pha trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 200 - 400 mg/m²/ngày, tối đa 600 mg/m²/ngày (liều cao hơn 600 mg cũng không có tác dụng hơn). Trẻ em từ 10 tuổi trở xuống: 200 mg/m²/ngày.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ bột alopurinol natri 500 mg pha trong 25 ml nước cất pha tiêm, thành dung dịch chứa 20 mg alopurinol/ml. Hòa loãng tiếp với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để đạt nồng độ cuối cùng không quá 6 mg alopurinol/ml.

Sỏi thận calci oxalat tái phát: Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200 - 300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.

Người suy thận: Phải giảm liều alopurinol theo độ thanh thải creatinin (creatinin clearance)

Đường uống: Liều khởi đầu: Clcr: 10 - 20 ml/phút: 200 mg mỗi ngày; Clcr < 10 ml/phút: không quá 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân suy thận nặng: 100 mg mỗi ngày hoặc mỗi lần 300 mg, hai lần mỗi tuần (có thể dùng liều thấp hơn và/ hoặc khoảng cách liều dài hơn).

Liều duy trì

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
0	100 mg mỗi 3 ngày
10	100 mg mỗi 2 ngày
20	100 mg mỗi ngày
40	150 mg mỗi ngày
60	200 mg mỗi ngày
80	250 mg mỗi ngày

Đường truyền tĩnh mạch

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
10 – 20	200 mg mỗi ngày
3 - 10	100 mg mỗi ngày
< 3	100 mg, khoảng cách liều dài hơn (cách 2 -3 ngày/lần)

4. Thận trọng

Điều trị nên ngừng ngay lập tức nếu có bất kỳ phản ứng nào ở da hoặc các dấu hiệu khác của sự mẫn cảm. Không dùng lại thuốc ở những bệnh nhân đã

mẫn cảm với thuốc.

Theo dõi thường xuyên chức năng gan, thận, máu. Giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Lưu ý những bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim hoặc đái tháo đường, người cao tuổi vì cũng có thể có suy thận.

Để giảm nguy cơ lắng đọng xanthin ở thận, phải đảm bảo uống mỗi ngày 2 - 3 lít nước.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

Lúc đầu nồng độ urat và acid uric trong huyết tương có thể tăng do hòa tan các tinh thể lắng đọng, điều này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm đợt gút cấp, do đó không bắt đầu dùng alopurinol cho đến khi đợt gút cấp đã giảm hoàn toàn. Điều trị nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ. Dùng colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid (nhưng không dùng aspirin hoặc salicylat) từ khi bắt đầu dùng alopurinol và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi tình trạng tăng acid uric máu đã được điều chỉnh về bình thường, thường là trong 3 tháng.

5. Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất của alopurinol là nổi ban trên da. Các ban thường là dát sần hoặc ngứa, thỉnh thoảng là ban xuất huyết. Các phản ứng mẫn cảm trầm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm ban tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy, phải ngừng alopurinol ngay lập tức nếu ban xảy ra. Phản ứng quá mẫn có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân gút có thể bị tăng các đợt gút cấp khi bắt đầu điều trị bằng alopurinol, thường giảm sau vài tháng.

Thường gặp, $ADR > 1/100$ Các phản ứng ngoài da: Ban, dát sần, ngứa, viêm da tróc vảy, mày đay, ban đỏ, eczema, xuất huyết.

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Gan: Tăng phosphatase kiềm, AST, ALT, gan to có hồi phục, phá hủy tế bào gan, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin máu, vàng da.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\ 000$

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn nặng, sốt, ớn lạnh, toát mồ hôi, khó chịu, bong móng, liken phẳng, phù mắt, phù da, rụng tóc, chảy máu cam.

Máu: Giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, xuất huyết, ức chế tủy xương, đông máu trong mạch rải rác, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, tắc nghẽn ruột, viêm trực tràng, rối loạn vị giác, viêm miệng, khó tiêu, chán ăn, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tụy xuất huyết, sưng tuyến nước bọt, phù lưỡi.

Xương khớp: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm dây thần kinh thị giác, rối loạn thị giác.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh, dị cảm, đau đầu, cơn co giật, động kinh, giật cơ, giảm trương lực, kích động, thay đổi tình trạng tâm thần, nhồi máu não, hôn mê, loạn trương lực cơ, liệt, run, ngủ gà, chóng mặt, trầm cảm, lẫn lộn, mất ngủ, suy nhược.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Tiết niệu: Suy thận.

6. Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay alopurinol khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là ở người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Khi dùng alopurinol lâu dài phải chú ý đến tương tác thuốc.

Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay lập tức và vĩnh viễn nếu phản ứng xuất hiện lại.

7. Dược lý và cơ chế tác dụng

Alopurinol và chất chuyển hóa oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển

xanthin thành acid uric. Do đó alopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng alopurinol kéo dài. Alopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế ngược lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần. Lượng purin nước tiểu bình thường hầu như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng alopurinol, nước tiểu thải ra acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất này có độ tan riêng rẽ. Như vậy nguy cơ bài niệu tinh thể giảm, nguy cơ này càng giảm nếu kiềm hoá nước tiểu.

Do làm giảm nồng độ của acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, alopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, alopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình thành sạn urat (hạt tophi) và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.

Alopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp. Alopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải cho colchicin liều dự phòng đồng thời trong 3 - 6 tháng đầu liệu pháp alopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn hơn và nhẹ hơn. Vẫn phải tiếp tục điều trị alopurinol, không thay đổi liều. Alopurinol không được dùng trong tăng acid uric máu không có triệu chứng.

Gần đây, alopurinol được dùng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxid (stress oxy hoá) trong một số phẫu thuật về tim, đã có một số kết

quả. Alopurinol liều thấp cũng đã được đưa vào một số phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận. Alopurinol được phối hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh leishmania nội tạng. Alopurinol có tác dụng chống đơn bào và được dùng trong bệnh Leishmania và bệnh do trypanosoma châu Mỹ.

8. Dược động học

Sau khi uống, khoảng 80 - 90% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng. Khoảng 70 - 76% alopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol. Alopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.

Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của alopurinol khoảng 2 - 3 microgam/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 microgam/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 microgam/ml ở bệnh nhân suy thận. Nửa đời trong huyết tương của alopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả alopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.

Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70% liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10% là alopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỉ lệ này, vì alopurinol ức chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả alopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

9. Thời kỳ mang thai

Mặc dù không có những nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ về sử dụng alopurinol ở phụ nữ có thai nhưng đã thấy quái thai trên chuột khi dùng alopurinol tiêm màng bụng liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào các ngày 10 hoặc 13 của thời kỳ có thai. Alopurinol chỉ nên dùng trong thời kỳ có thai khi thật sự cần thiết.

10. Thời kỳ cho con bú

Alopurinol và oxipurinol được phân bố vào trong sữa mẹ, phải dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú. Mặc dù oxipurinol được tìm thấy trong huyết tương

của trẻ bú mẹ, nhưng không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà người mẹ đã được điều trị bằng alopurinol trong 6 tuần. Alopurinol được xem như dùng được ở những người mẹ cho con bú.

11. Tương tác thuốc

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ acid uric như aspirin và các salicylat, có thể làm giảm tác dụng của alopurinol, tránh dùng khi có tăng acid uric máu và gút.

Dùng alopurinol cùng các thuốc làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh như một số thuốc lợi niệu, pyrazinamid, diazoxid, rượu và mecamlamin có thể phải tăng liều alopurinol.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ức chế ACE): Tăng phản ứng quá mẫn và có thể cả các tác dụng không mong muốn khác khi dùng cùng alopurinol, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Thuốc chống ung thư: Alopurinol ức chế chuyển hóa của azathioprin và mercaptopurin, làm tăng độc tính của những thuốc này, đặc biệt ức chế tủy xương. Liều khởi đầu của các thuốc chống ung thư phải giảm từ 25 - 33% so với liều dùng thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc.

Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ức chế tủy xương của cyclophosphamid.

Dùng đồng thời alopurinol với tamoxifen có thể tăng độc với gan. Khi dùng alopurinol với pentostatin, có thể gây viêm mạch dị ứng, dẫn đến tử vong, vì vậy không dùng phối hợp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời alopurinol và cyclosporin gây tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin.

Các thuốc chống đông máu: Alopurinol ức chế chuyển hóa qua gan của dicumarol, làm tăng thời gian bán thải của thuốc này. Phải theo dõi tác dụng chống đông máu và thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và dicumarol. Ampicilin hoặc amoxicilin dùng đồng thời với

alopurinol làm tăng tỉ lệ ban ngoài da.

Các thuốc chống gút: Benzbromaron khi dùng với alopurinol làm giảm khoảng 40% nồng độ oxipurinol trong huyết tương, có thể do tăng thải trừ oxipurinol qua thận, mặc dù nồng độ của alopurinol không bị ảnh hưởng. Phối hợp 2 thuốc trên sẽ làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh tốt hơn khi dùng alopurinol riêng rẽ. Probenecid làm giảm thanh thải của alopurinol ribosid đường uống. Sự phối hợp 2 thuốc này có tác dụng làm hạ acid uric máu tốt hơn dùng các thuốc riêng rẽ.

Thuốc lợi niệu: Thiazid và acid ethacrynic dùng cùng alopurinol có thể làm tăng nồng độ oxipurinol trong huyết thanh, do đó làm tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng của alopurinol, bao gồm các phản ứng quá mẫn (đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận). Tuy nhiên alopurinol được dùng an toàn với thiazid để làm giảm sự tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi niệu. Theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều alopurinol ở bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và thiazid.

Clopropamid: Allopurinol và clopropamid gây ra tác dụng không mong muốn ở gan - thận, lưu ý khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid, phải quan sát các dấu hiệu của hạ glucose huyết quá mức (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận).

Dùng đồng thời cotrimoxazol với allopurinol có thể gây giảm số lượng tiểu cầu.

12. Tương kỵ

Allopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustin, cefotaxim natri, clormethin hydroclorid, clorpromazin hydroclorid, cimetidin hydroclorid, clindamycin phosphat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diphenhydramin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, doxycyclin hyclat, droperidol, floxuridin, gentamicin sulfat, haloperidol lactat, hydroxyzin hydroclorid, idarubicin hydroclorid, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolon, natri succinat,

metoclopramid hydroclorid, minocyclin hydroclorid, nalbuphin hydroclorid, netilmicin sulfat, ondansetron hydroclorid, pethidin hydroclorid, prochlorperazin edisilat, promethazin hydroclorid, natri bicarbonat, streptozocin, tobramycin sulfat và vinorelbin tartrat.

13. Quá liều và xử trí

Ngừng thuốc ngay lập tức. Rửa dạ dày nếu uống lượng thuốc lớn. Có thể thâm phân máu hoặc thâm phân màng bụng.

Theo dõi chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu nếu nghi ngờ ngộ độc mạn (hình thành sỏi). Chỉ điều trị triệu chứng khi có phản ứng có hại của thuốc.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Chăm sóc hỗ trợ, duy trì đủ nước.

14. Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30°C, chỗ khô, tránh ánh sáng.

Bột allopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25°C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

15. Tài liệu tham khảo

Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ 3 do Bộ Y tế ban hành quyết định số 3445/QĐ-BYT ngày 23 tháng 12 năm 2022.

BỆNH VIỆN II LÂM ĐỒNG

CÔNG TÁC THÔNG TIN THUỐC & DƯỢC LÂM SÀNG**1. Phản ứng có hại của thuốc (ADR):***A. Tổng kết công tác báo cáo ADR*

Quý II năm 2024 (01/04/2024 - 25/6/2024) bệnh viện II Lâm đồng ghi nhận có 7 báo cáo ADR xảy ra tại các khoa: Chấn thương chỉnh hình (01 ca); hồi sức tích cực chống độc (01 ca); ngoại TK-CTCH (01 ca); phẫu thuật gây mê hồi sức (01 ca); khoa nhi (01 ca); nội tổng quát (01 ca); khoa sản (01 ca).

Tất cả báo cáo ADR đều được dược sĩ lâm sàng thẩm định các thông tin và báo cáo kịp thời về trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Thông tin về thuốc nghi ngờ báo cáo ADR

STT	Nhóm thuốc	Hoạt chất	Tên thuốc	Báo cáo
1	Kháng sinh nhóm cephalosporin	Cefoperazon + sulbactam*	Metmintex	02
2		Cefazolin	Cephazomid 2g	01
3		Ceftriaxon	Ceftriaxone 1000	01
4	Kháng sinh Nhóm beta-lactam	Ampicilin + sulbactam	Visulin 2g/1g	01
5	Kháng sinh	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Cotrimoxazol 480mg	01
6	Giảm đau	Diclofenac 75mg/3ml	Diclofenac	01

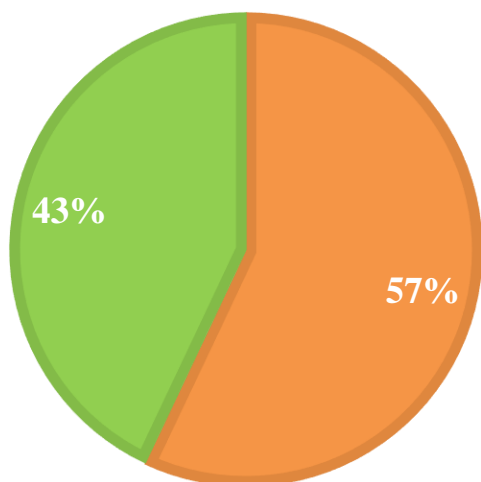
Thông tin về bệnh nhân trong các báo cáo ADR

Hầu hết các ADR được ghi nhận ở nhóm người trưởng thành, trong đó tỉ lệ Nam chiếm tỷ lệ 57%, Nữ chiếm 43%.

Các ca ADR chủ yếu xảy ra trên đường tiêm (chiếm tỷ lệ 86%; tiêm tĩnh mạch chiếm 5/6 ca); đường uống 01 ca chiếm tỷ lệ 14%.

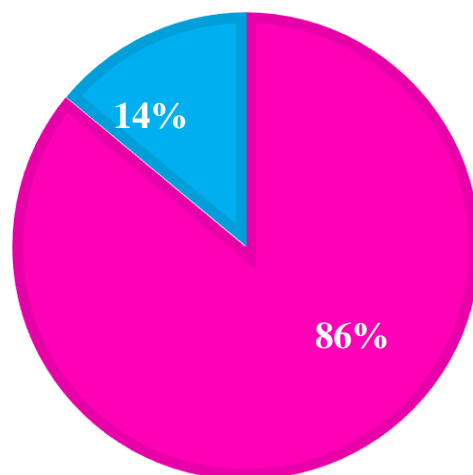
PHÂN BỐ THEO GIỚI TÍNH

■ Nam ■ Nữ



ĐƯỜNG DÙNG

■ Tiêm tĩnh mạch ■ Đường uống



Tiền sử dị ứng thuốc/ dị nguyên khác



■ không có tiền sử dị ứng ■ Không rõ tiền sử dị ứng ■ Có tiền sử dị ứng

Các phản ứng có hại của thuốc được ghi nhận ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc hay dị nguyên chiếm tỉ lệ còn thấp. Do đó, việc khai tiền sử dị ứng thuốc hay dị nguyên đóng vai trò quan trọng trong việc theo dõi, phát hiện và kịp thời xử trí các phản ứng có hại của thuốc.

B. Phản hồi các khoa lâm sàng về chất lượng thuốc: Không ghi nhận

2. Tổng kết công tác giám sát và can thiệp dược lâm sàng:

Công tác giám sát được thực hiện chủ yếu trên toa thuốc ngoại trú.

Quý II năm 2024, đơn vị Dược lâm sàng tiến hành can thiệp được 215 can thiệp lâm sàng. Trong đó:

- 28 ca: Kê đơn thuốc trùng lặp trên hệ thống;
- 48 đơn sai số lượng, liều dùng chưa phù hợp;
- 79 đơn thiếu mã ICD, thiếu chữ ký bác sỹ;
- 22 đơn thuốc kê cùng hoạt chất, cùng nhóm tác dụng trên cùng 1 đơn thuốc;
- 30 đơn thuốc bị chống chỉ định, bị tương tác thuốc và kê đơn chưa phù hợp với bệnh.
- 8 đơn kê không có trên hệ thống, sai kho, sai bảng kê.

Trong các ca can thiệp đa phần có sự thống nhất ý kiến giữa dược lâm sàng và bác sỹ điều trị. Qua đó, Dược lâm sàng cần tăng cường can thiệp, sâu sát hơn khi duyệt y lệnh.

BỆNH VIỆN II LÂM ĐỒNG