



CA LÂM SÀNG DƯỢC LÝ

- Phân Tích ca lâm sàng
- 11 ca về thuốc chống đông đường uống
- Ca quá liều morphin ở bệnh nhân suy thận
- Ca báo cáo ADR:

YhocData.com

Nhịp Cầu

DƯỢC LÂM SÀNG

N°5

04/2016



ĐIỂM TIN

Thông tư mới về kê đơn thuốc
Hướng dẫn sử dụng và
quản lý sử dụng kháng sinh
Hội chứng hủy hoại
ống dẫn mật do meropenem

DƯỢC ĐIỀU TRỊ

Dược lý kháng sinh
Phối hợp kháng sinh
Tình hình kháng thuốc
Ca lâm sàng

THỰC HÀNH DƯỢC

Tài liệu sử dụng thuốc
Kinh nghiệm thực tập
bệnh viên tại Grenoble

YhocData.com

Mục lục

Điểm tin thông tin dược trong và ngoài nước	5
Xem xét sử dụng thuốc.....	13
Xử lý Dị ứng thuốc.....	13
Hướng dẫn về Tư vấn bệnh nhân bởi Dược sĩ.....	13
Hướng dẫn về phương pháp cung cấp thông tin thuốc bởi dược sĩ.	13
Những thay đổi về Hướng dẫn điều trị rung nhĩ	14
Chọn thuốc chống đông đường uống mới (NOAC) theo đặc điểm lâm sàng bệnh nhân thay thế warfarin cho bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	15
Phân tích ca lâm sàng	18
11 ca về thuốc chống đông đường uống.....	18
Ca quá liều morphin ở bệnh nhân suy thận	29
Ca báo cáo ADR: Ceftriaxone gây thương bì nhiễm độc hoại tử tương tự vết thương do bỏng ...	32
Gới thiệu các bài báo nước ngoài.....	36
ADR/Pharmacovigilance.....	36
Medication Evaluation /Optimization	36
Dose adaptation	37
Pharmacy Practice	37
Guideline	37

Chọn thuốc chống đông đường uống mới (NOAC) theo đặc điểm lâm sàng bệnh nhân thay thế warfarin cho bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

Giới thiệu : Thuật ngữ rung nhĩ không do bệnh van tim ("nonvalvular atrial fibrillation" - NVAF) nhằm đề cập đến những ca rung nhĩ mà không có hẹp van hai lá do thấp hoặc van tim nhân tạo. Bệnh nhân bị NVAF có nguy cơ bị đột quỵ và huyết khối, tắc mạch hệ thống (stroke and systematic embolism- SSE), và những nguy cơ này có thể giảm khi dùng warfarin. Tuy nhiên, điều trị bằng warfarin là phức tạp và đòi hỏi theo dõi INR ít nhất hàng tháng. Điều trị bằng ba thuốc chống đông đường uống mới (new oral anticoagulant-NOAC) ít phức tạp hơn và được chứng minh là lựa chọn thay thế cho warfarin để phòng SSE ở bệnh nhân NVAF. Tuy nhiên chọn NOAC nào trong 3 loại trên đối với từng bệnh nhân có thể là quyết định khó khăn của các nhà thực hành lâm sàng và dược sĩ. Bài tổng quan này trình bày chi tiết các đặc điểm lâm sàng cần xem xét khi chọn một thuốc NOAC thay thế cho warfarin đối với một bệnh nhân cụ thể và tóm tắt những thông tin này trong một bảng so sánh (Bảng 1).

Kết quả và thảo luận: Dabigatran, rivaroxaban và apixaban được công nhận là lựa chọn thay thế cho warfarin để phòng sơ cấp và thứ cấp SSE ở bệnh nhân NVAF. Thêm vào đó, apixaban cũng được so sánh với aspirin ở bệnh nhân NVAF và cho thấy không là lựa chọn thay thế thích hợp cho liệu pháp kháng vitamin K (AVK). Cần nhắc các đặc tính lâm sàng quan trọng của bệnh nhân gồm tuổi, cân nặng, chức năng gan, chức năng thận và tương tác thuốc khi lựa chọn một NOAC thay thế cho warfarin.

4. CLOPIDOGREL: BỆNH ỨA CHẢY MÁU MẮC PHẢI

Bệnh ưa chảy máu mắc phải là một bệnh khá hiếm gặp, chiếm khoảng 1-4 bệnh nhân trên 1 triệu người 1 năm, nhất là những người trên 50 tuổi. Nó xuất hiện do sự có mặt của các kháng thể chống lại những tác nhân đông máu, dẫn đến chảy máu nghiêm trọng. Bệnh ưa chảy máu mắc phải xuất hiện đột ngột trong những trường hợp: viêm khớp dạng thấp, ung thư, lupus ban đỏ rải rác, và cả phụ nữ có thai và sau sinh.

12 cas về bệnh ưa chảy máu mắc phải bị quy cho do clopidogrel (Plavix hoặc các thuốc khác) được báo cáo trên thế giới, phần lớn ở những người có tuổi từ 65 trở lên.

Phát hiện này được tiến hành trên cơ sở của một phương pháp đo lường hoạt động cephalin bị rối loạn trong máu theo thời gian, thỉnh thoảng liên quan tới sự chảy máu, với nguy cơ sống còn. Chẩn đoán sau đó được khẳng định bởi liều các tác nhân đông máu. Những triệu chứng xuất hiện trong nhiều ngày tới 4 tháng sau khi bắt đầu dùng clopidogrel. Những bệnh nhân này không có tiền sử trước đó về đông máu bất thường, cũng như các yếu tố nguy cơ chảy máu. Những vấn đề này tồn tại 2 tới 3 tháng sau khi dừng clopidogrel ở 5 trong số 8 bệnh nhân dùng thuốc liên tục.

Cơ chế xuất hiện đột ngột bệnh ưa chảy máu mắc phải này chưa được biết.

Trên thực tế, một số tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhưng hiếm gặp của một thuốc vẫn chưa được biết đến sau một thời gian dài sử dụng. Tốt hơn hãy ghi nhớ điều đó. Clopidogrel tác động tới máu bởi tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Trong trường hợp rất hiếm, nó có thể làm biến đổi các yếu tố đông máu liên quan tới bệnh ưa chảy máu mắc phải, và trong trường hợp đó cần dừng dùng clopidogrel.

Bảng 1: Tóm tắt các biến số lâm sàng quan trọng để lựa chọn thay thế cho việc điều chỉnh liều warfarin để ngừa SSE trong NVAf.

Liều cho người trưởng thành	Dabigatran 150 mg * 2 lần/ngày	Rivaroxaban 20 mg/ngày	Apixaban 5 mg * 2 lần/ngày
Tuổi	Theo thông tin kê đơn tại Mỹ không có khuyến cáo cần điều chỉnh liều dùng đơn thuần theo tuổi. BN ≥ 75 tuổi có xu hướng có nguy cơ xuất huyết nặng Các trường hợp chảy máu đã được ghi nhận khi theo dõi hậu mãi (post-marketing) ở BN ≥ 80 tuổi Các tác giả khuyến cáo tránh sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này.	Theo thông tin kê đơn tại Mỹ, các bệnh nhân >65 tuổi có thể có nồng độ thuốc cao hơn trong máu. Cả nguy cơ huyết khối và xuất huyết đều cao hơn trong nhóm BN này có lẽ vì chức năng thận bị thay đổi do tuổi. Tuy nhiên, tỉ lệ lợi ích/nguy cơ của thuốc vẫn chấp nhận được cho tất cả nhóm tuổi. Các tác giả khuyến cáo cần dùng thận trọng thuốc này cho BN ≥ 65 tuổi. Xem xét chức năng thận để giảm liều.	Dựa vào thử nghiệm ARISTOTLE, giảm liều còn 2.5 mg * 2 lần/ngày được khuyến cáo cho các bệnh nhân có ít nhất hai yếu tố sau: ≥ 80 tuổi; creatinine huyết tương $SCr \geq 1.5$ mg/dL; cân nặng ≤ 60 kg.
Cân nặng	Theo thông tin kê đơn tại Mỹ không có khuyến cáo điều chỉnh liều dùng theo cân nặng. Cân nặng <60 kg là một trong bốn yếu tố lâm sàng có liên quan đến xuất huyết nặng trong những nghiên cứu quan sát.	Theo thông tin kê đơn tại Mỹ không có khuyến cáo về điều chỉnh liều dùng theo cân nặng.	Dựa trên thử nghiệm ARISOTLE, giảm liều còn 2.5 mg * 2 lần/ngày được khuyến cáo cho các bệnh nhân có cân nặng ≤ 60 kg VÀ (≥ 80 tuổi HOẶC lượng creatinine huyết tương $SCr \geq 1.5$ mg/dL
Bệnh gan hoạt động	Thông tin kê đơn tại Mỹ khuyến cáo tránh sử dụng cho suy gan trung bình đến nặng (Child-Pugh mức B và C)	Thông tin kê đơn tại Mỹ khuyến cáo tránh sử dụng cho suy gan trung bình đến nặng (Child-Pugh mức B hoặc C) và các bệnh nhân với bệnh gan bất kì có liên quan đến sự đông máu.	Theo thông tin kê đơn tại Mỹ, không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Theo thông tin kê đơn tại Mỹ, với những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh mức B): dùng thận trọng do ít kinh nghiệm lâm sàng với những bệnh nhân này Không dùng cho những bệnh nhân với suy gan nặng (Child-Pugh mức C)
Chức năng thận	Liều dùng cho thông tin kê đơn tại Mỹ: Clcr > 50 mL/phút: 150 mg * 2 lần/ngày . Clcr 30–50 mL/phút: Không cần chỉnh liều trừ khi bệnh nhân đang dùng kèm dronedarone hoặc	Liều dùng cho thông tin kê đơn tại Mỹ Clcr > 50 : 20 mg * 1 lần/ngày . Clcr 15–50: 15 mg * 1 lần/ngày vào buổi ăn tối.	Liều dùng cho thông tin kê đơn tại Mỹ $SCr \geq 1.5$ mg/dL và (≥ 80 tuổi hoặc cân nặng ≤ 60 kg): 2.5 mg * 2 lần/ngày . Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy

	ketoconazole đường uống, khi đó xem xét giảm liều còn 75 mg * 2 lần/ngày. Clcr 15–30 mL/phút: 75 mg * 2 lần/ngày và bệnh nhân không dùng kèm thuốc ức chế P-gp (bao gồm dronedarone hoặc ketoconazole đường uống). Tránh dùng đồng thời thuốc ức chế P-gp và dabigatran. Các tác giả khuyến cáo cần cực kì thận trọng khi sử dụng dabigatran ở bệnh nhân có Clcr 15–30 mL/ph. Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy thận: đề nghị không sử dụng. Chú ý: ACCP khuyến cáo tránh sử dụng khi Clcr < 30 mL/ph do không có dữ liệu lâm sàng. AHA/ASA khuyến cáo tránh dùng khi Clcr < 15 mL/ph.	Clcr < 15: Tránh dùng. Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy thận: Tránh dùng. Chú ý: AHA/ASA khuyến cáo tránh dùng khi Clcr < 15 mL/phút	thận: 5 mg * 2 lần/ngày; giảm còn 2.5 mg * 2 lần/ngày nếu ≥80 tuổi hoặc cân nặng ≤60 kg. Chú ý: Với bệnh nhân có bệnh thận nặng hoặc giai đoạn cuối, warfarin vẫn là lựa chọn chống đông máu. Các tác giả khuyến cáo cần cực kì thận trọng khi sử dụng apixaban với người có ESRD/ chạy thận nhân tạo. Chú ý: Khi được dùng để phòng đột quỵ ở bệnh nhân NVAf, AHA/ASA khuyến cáo tránh sử dụng khi Clcr ≤ 25 mL/phút.
Tương tác thuốc	Tương tác thuốc theo thông tin kê đơn tại Mỹ.⁹ Thuốc ức chế P-gp: Xem xét giảm liều khi dùng với verapamil, amiodarone, dronedarone, ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole. Thuốc cảm ứng P-gp: Tránh dùng với rifampin, Hypericum perforatum (St John's wort), carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	Tương tác thuốc theo thông tin kê đơn tại Mỹ. Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp: Tránh dùng với ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, indinavir/ritonavir và conivaptan. Thuốc cảm ứng CYP3A4 và P-gp: Tránh dùng với rifampin, St John's wort, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	Tương tác thuốc theo thông tin kê đơn tại Mỹ. Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp: Giảm liều khi dùng với ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole. Thuốc cảm ứng CYP3A4 và P-gp: Tránh dùng chung với rifampin, St John's wort, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital

ClCr (Clairance of Creatinine): Độ thanh thải creatinin. ACCP (American College of Clinical Pharmacy) : Hội các trường về Dược lâm sàng tại Mỹ. ESRD (end-stage renal disease): bệnh thận giai đoạn cuối. AHA (American Heart Association): Hội Tim Mỹ. ASA (American Stroke Association): Hội đột quỵ Mỹ. P-gp: protein vận chuyển thuốc qua màng. Nội dung in đậm thể hiện các liều được khuyến cáo cho người trưởng thành và các điều chỉnh liều cho những biến số lâm sàng đặc biệt. Nguồn: ***Consideration of clinical variables for choosing new anticoagulant alternatives to warfarin for the management of non-valvular atrial fibrillation***. Lu Y1, Branstad R, Karim RM, Asinger RW. J Clin Pharm Ther. 2014 Dec;39(6):628-36. *DS. Nguyễn Phú Lộc. Ths.DS. Võ Thị Hà (dịch). PGS.TS.BS. Tạ Mạnh Cường.*

Phân tích ca lâm sàng

11 ca về thuốc chống đông đường uống

Ca 1: Tác dụng không mong muốn - MỆT MỎI

Bà P, 49 tuổi, đã điều trị bằng Presvican (fluindione) với liều 1 viên nén/ngày để phòng ngừa tắc mạch do rung nhĩ được 1 năm. Bà P có khá tuân thủ điều trị và quá trình điều trị khá ổn định. Hôm nay, bà đến hiệu thuốc vì bà cảm thấy rất mệt và trông rất xanh xao. Bà vừa có một khoảng thời gian làm việc với cường độ cao và bà đề nghị dược sĩ bán cho bà vitamin C để phục hồi.

Việc dùng vitamin C có thích hợp trong trường hợp của bà P.?

Không. Đầu tiên là do vitamin C không có tác dụng trong việc điều trị mệt mỏi. Mặt khác, cần phải chú ý đến sự mệt mỏi và xanh xao quan sát thấy ở một bệnh nhân điều trị bằng một thuốc kháng vitamin K (AVK) có thể là do dấu hiệu lâm sàng liên quan đến chảy máu đường tiêu hóa.

Cần nhớ: Ở những bệnh nhân sử dụng AVK, không có trường hợp chảy máu nào nên xem là bình thường. Mệt mỏi đột ngột thường kèm theo xanh xao nặng có thể là dấu hiệu của chảy máu trong (tác dụng có hại của dùng AVK).

Phân tích ca

Các trường hợp chảy máu khi sử dụng AVK có thể nhẹ và nhìn thấy được (như chảy máu cam, chảy máu chân răng, tụ máu), hoặc là nghiêm trọng và nhìn thấy được (như chảy máu trực tràng, ho ra máu, chảy máu ngoài nghiêm trọng), hoặc là nghiêm trọng và không thấy được (như xuất huyết tiêu hóa không kèm theo nôn mửa, xuất huyết não, xuất huyết trong khớp). Mệt mỏi đột ngột kèm theo xanh xao có thể là dấu hiệu của xuất huyết tiêu hóa âm thầm không biểu hiện ra bên ngoài.

Thái độ xử trí

Điều quan trọng là không làm bệnh nhân lo lắng, lí do mệt mỏi của bệnh nhân có thể gây ra bởi một yếu tố khác ngoài thuốc (như công việc, thay đổi mùa, áp lực, stress ...). Tuy vậy, cần phải giúp cho bệnh nhân hiểu đây là một tình trạng khẩn cấp. Dược sĩ cần đề xuất với bệnh nhân thông báo cho bác sĩ về tình hình. Đề nghị với bác sĩ tiếp bà P trong thời gian gần nhất và tiến hành xác định công thức máu của bệnh nhân cũng như xét nghiệm INR để có thể điều chỉnh liều AVK cho bệnh nhân. Theo nguyên tắc, mọi triệu chứng mới gặp khi sử dụng AVK cần phải được xử trí như là một tác dụng có hại của thuốc.

Ca 2: Tác dụng không mong muốn - ẮN KÉM

Kể từ khi nghỉ hưu, ông V., 70 tuổi đã mất cảm giác ngon miệng. Hôm nay, C. con gái ông vừa mua cho bố một chai nước súc miệng và một bàn chải đánh răng mềm. Cô ấy giải thích rằng kể từ hôm kia, ông V đã bị chảy máu khi đang đánh răng. Cô dược sĩ đã hỏi C. rằng bố cô có dùng thuốc gì không. C. trả lời rằng bố cô đang dùng thuốc điều trị loạn nhịp, nhưng cô không biết tên, nhưng cô có giữ hồ sơ lưu về sử dụng thuốc của bố cô. Dược sĩ phát hiện bệnh nhân đang dùng những thuốc sau: Cordarone (amiodaron), Préviscan (fluindion), Hémigoxine (digoxin) và Aldactazine (spironolacton + altazide). Cô dược sĩ tự hỏi liệu chảy máu lợi có phải là dấu hiệu của quá liều AVK? Thái độ xử trí thế nào?

Phân tích ca

- Trên thực tế, người già, đặc biệt là những người thiếu dinh dưỡng, có nguy cơ bị quá liều AVK. Do những thuốc này có đặc tính dược động học đặc biệt là gắn mạnh với albumin, chúng tồn tại nhiều hơn ở dạng tự do trong trường hợp thiếu protid và do đó tăng tác dụng chống đông máu.
- Như vậy, do sự trầm trọng và thường xuyên xảy ra các biến cố xuất huyết ở những người già, việc sử dụng AVK ở những bệnh nhân này là chủ đề của những khuyến cáo đặc biệt của ANSM (Hội quốc gia an toàn thuốc của Pháp): đánh giá chức năng nhận thức của bệnh nhân, bồi dưỡng tâm lý và xã hội, giảm liều ban đầu một nửa hoặc $\frac{1}{4}$ so với người trưởng thành, những đánh giá về mối tương quan nguy cơ – lợi ích suốt quá trình điều trị, giám sát INR ít nhất 1 lần/tháng và chỉnh liều trong trường hợp: có bệnh mắc kèm, thay đổi về điều trị và chế độ ăn uống, đặc biệt trong trường hợp thiếu protid.
- 2-4% người già từ 60 đến 80 tuổi sống ở nhà bị thiếu dinh dưỡng do sự thay đổi trong chuyển hóa và thói quen ăn uống. Sự đồng hóa protein giảm trong khi sự dị hóa protein vẫn giữ nguyên. Do đó tiêu hao năng lượng ở người già tăng. Hiện tượng này còn trầm trọng hơn nếu có căng thẳng về thể chất hoặc tinh thần.

Thái độ xử trí

Sau khi đã chắc chắn với C. rằng ông V không tự sử dụng NSAID hay aspirin, cô dược sĩ giải thích rằng không nên bỏ qua tình trạng trạng thái tinh thần không tốt của ông V và thực tế rằng ông ấy ăn ít hơn trước do đó có thể là nguyên nhân gây quá liều thuốc chống đông máu, gây ra chảy máu lợi. Cô ấy cho rằng nên tiến hành xét nghiệm INR càng sớm càng tốt trước khi đến tham khảo ý kiến của bác sĩ để điều chỉnh liều Préviscan và để đánh giá tình trạng tâm lý và dinh dưỡng của ông V.

Cần nhớ: AVK có nguy cơ cao gây tác dụng không mong muốn, đặc biệt là ở người trên 65 tuổi. Cần phải tăng cường theo dõi điều trị ở những đối tượng này do có nguy cơ cao bị quá liều, đặc biệt là khi có những thay đổi lớn trong chế độ ăn uống.

MỘT CUỐN SỔ THEO DÕI SỬ DỤNG AVK KHÔNG THÍCH HỢP CHO NGƯỜI GIÀ

- Theo một nghiên cứu đăng trên báo Presse Médicale tháng 9/2011, những người già

Ca 3: Tương tác thuốc- BỆNH NẤM Ở MIỆNG

Ông A, 67 tuổi, đã được thay van tim nhân tạo cơ học. Ông phải dùng Sintrom (acenocoumarol) để ngăn ngừa huyết khối tại van. Vài ngày gần đây, do cảm thấy có vị lạ ở trong miệng, ông đã dùng nước súc miệng kháng khuẩn. Vì không có hiệu quả, ông đã đến khám bác sỹ, bác sỹ đã kê cho ông dùng kem bôi miệng Daktarin 8 thìa/ngày do nghĩ rằng ông đã bị nhiễm nấm miệng. Ông A đã bắt đầu điều trị được 2 ngày. Ông ấy trở lại quầy thuốc vào hôm nay để mua nước súc miệng vì ông bị chảy máu lợi.

Việc chảy máu lợi có phải là một dấu hiệu cảnh báo quá liều AVK không? Vì sao? Thái độ xử lý thế nào?

Có, tất cả các trường hợp chảy máu ở người đang dùng AVK đều là dấu hiệu đáng báo động. Trong trường hợp ông A, có thể là do tương tác giữa Daktarin/Sintrom gây ra quá liều AVK.

Phân tích ca

Đối với người mang van tim nhân tạo, nhất là van tim cơ học, việc sử dụng thuốc chống đông là cần thiết để phòng ngừa huyết khối tại van nhân tạo. Mặt khác, ông A đã bị nhiễm nấm miệng. Bác sỹ đã cho rằng cần thiết phải điều trị nấm miệng và đã chọn miconazol dùng tại chỗ, đó là một lựa chọn tốt trong trường hợp này. Miconazol là một chất ức chế enzyme CYP450. Các AVK ít nhạy cảm với enzyme này. Tuy nhiên, tác dụng ức chế này của miconazol lại đủ mạnh làm thay đổi sự thải trừ của các AVK. Một khi đã ở trong vòng tuần hoàn chung, miconazol làm tăng nồng độ của acenocoumarol trong máu và do đó làm tăng tác dụng chống đông (như hình minh họa ở dưới). Điều đó có thể giải thích tình trạng chảy máu ở bệnh nhân này. Dạng dùng tại chỗ của kem miconazol có thể làm ta quên mất khả năng tương tác của thuốc này. Tuy vậy, sự hấp thu vào hệ tuần hoàn chung của kem miconazol khi dùng

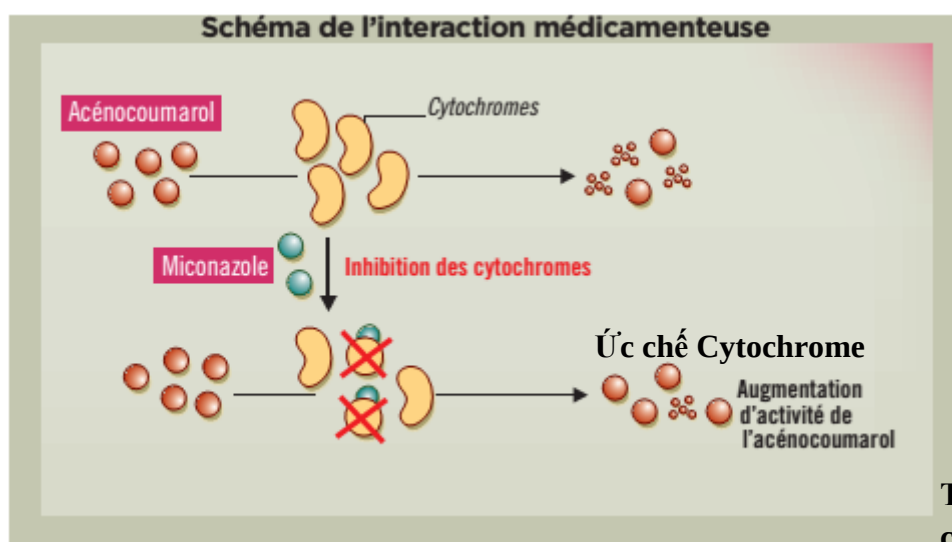
tại chỗ vẫn đáng kể. Dùng thuốc để súc miệng (sau đó bệnh nhân có thể nuốt) có sinh khả dụng tương đương khi dùng thuốc dạng viên nén đường uống.

Thái độ xử trí

Cần phải dừng Dakarin ngay lập tức và kiểm soát nguy cơ chảy máu. Người dược sĩ cần phải báo cho bác sĩ kê đơn và giải thích cho bác sĩ tình hình. Việc kiểm soát nguy cơ chảy máu bao gồm đánh giá lại 1 lần liều AVK và đo nhanh INR để hiểu rõ hơn nguy cơ hiện tại. Khi mà sự xuất huyết đã rõ ràng, việc điều chỉnh liều AVK cần phải làm ngay, thậm chí trước cả khi có kết quả INR. Khi bác sĩ khám lại cho bệnh nhân, nên đề xuất một phương án điều trị thay thế như là Fungizone (Amphoterecin B). Thuốc này không gây ra tương tác với AVK.

Cần nhớ: Việc phối hợp miconazol với một AVK có thể làm tăng tác dụng của AVK. Điều này làm tăng nguy cơ chảy máu. Việc dùng đồng thời 2 thuốc này là chống chỉ định.

Sơ đồ tương tác thuốc



Tăng hoạt động của acenocoumarol

Ca 4: Tương tác thuốc- DÙNG KHÁNG SINH

Ông G. đã bị huyết khối tĩnh mạch sâu. Ông dùng Presvican (fluindion) hàng ngày (3/4 viên/ngày) và việc điều trị khá cân bằng trong vòng 6 tháng qua, INR trong khoảng giới hạn 2-3. Ông G đã ghé hiệu thuốc mấy hôm trước để tìm mua thuốc điều trị đau họng: Clamoxyl 1g (amoxicillin), uống sáng và tối trong vòng 6 ngày. Hôm nay ông ấy quay trở lại vì INR tăng vượt quá 3,8. Ông ấy tự hỏi liệu có phải kháng sinh đã gây ra tình trạng này không? Thái độ xử lý của dược sĩ thế nào?

Có phải amoxicillin là nguyên nhân?

Phải, tất cả kháng sinh đều có khả năng gây tăng INR ở một bệnh nhân đang dùng AVK.

Phân tích ca

Chúng ta đã biết từ lâu rằng các kháng sinh, do làm giảm hệ vi sinh vật đường ruột (nguồn sản sinh vitamin K), có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kháng vitamin K và do đó, làm tăng INR. Tuy vậy, đó không phải là nguyên nhân chính gây ra tăng INR khi dùng đồng thời AVK và kháng sinh trên bệnh nhân này. Trên thực tế, cơ chế chính là sự giảm chuyển hóa của các AVK bởi kháng sinh amoxicillin, cụ thể là amoxicillin làm giảm chuyển hóa AVK qua CYP2C9.

Thái độ xử trí

Ông G có INR nằm ngoài khoảng điều trị (2-3) nhưng vẫn thấp hơn 4. Trước hết, cần phải ưu tiên tìm kiếm các dấu hiệu xuất huyết ngoài hoặc trong (khó thở, đau đầu, mệt mỏi ...). Nếu không có những dấu hiệu trên, không có cơ sở để điều chỉnh liều AVK. Nguyên nhân gây quá liều đã rõ ràng: đó là do việc sử dụng kháng sinh, việc này sẽ kết thúc vào ngày hôm sau (khi hết dùng kháng sinh). Cần khuyến ông G theo dõi INR vào ngày hôm sau.

Cần nhớ : Khi việc quá liều không có biểu hiện gì, kèm theo INR < 4, không cần phải dùng thuốc chống đông AVK. Cần phải đo lại INR vào ngày hôm sau. Nếu INR ≥ 4 (nhưng <6) cần phải thông báo ngay với bác sỹ. Trong trường hợp này, HAS cũng khuyến cáo rằng cần bỏ qua 1 liều thuốc AVK. Nếu INR > 6, cần phải dùng AVK lại ngay và cần phải uống vitamin K.

Ca 5: Tương tác thuốc- DÙNG NHẦM THUỐC

Ông S., 77 tuổi, đã điều trị bằng Presvican được 5 năm. Hôm nay, ông ấy vội vã đến gặp được sĩ kê từ khi mở cửa để nói rằng ông ấy đã dùng Biprofenid (ketoprofen) của vợ ông từ 1 tuần nay thay thế cho Bitildiem (diltiazem) của ông ấy. Ông ấy nhận ra sự nhầm lẫn từ tối qua và còn lo lắng hơn nữa khi sáng nay ông ấy đã nôn ra máu. Tuy nhiên, ông S. đã đo INR hôm qua và kết quả có cao nhưng vẫn nằm trong giới hạn điều trị 2-3. Trường hợp này bệnh nhân có nguy cơ nào không? Thái độ xử trí?

Trường hợp này có nguy cơ nào không?

Có, việc nôn ra máu luôn là một trường hợp khẩn cấp và có nguy cơ cao. Việc INR vẫn ở trong giới hạn cho phép là không đủ để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân này.

Phân tích ca

Ông S. đã vô ý dùng 2 loại thuốc (Biprofenid và Presvican) mà việc dùng chung 2 thuốc này không được khuyến khích. Dạng nhầm lẫn này thường xảy ra với những biệt dược mà tên gần giống nhau (ví dụ như Biprofenid và Bitildiem trong trường hợp này). Rất nhiều cơ chế khác nhau có thể giải thích cho tương tác này. Đầu tiên, các NSAID gây độc trên đường tiêu hóa, có khả năng dẫn đến xuất huyết tiêu hóa, điều này lại càng trầm trọng hơn khi dùng AVK.

Hơn nữa, các AVK được cho là có khả năng liên kết với protein huyết tương mạnh (khoảng 97%). Hầu hết các NSAID có khả năng chiếm chỗ của các AVK ở phần liên kết với các protein và do đó làm tăng lượng AVK tự do trong máu. Điều này dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết, thường là kèm theo tăng INR. Cuối cùng, các NSAID có tác dụng ngăn kết tập tiểu cầu, việc này cũng làm tăng tác dụng của AVK.

Thái độ xử trí

Nôn ra máu là một trường hợp cấp cứu. Bệnh nhân cần phải đến khoa cấp cứu ngay. Dược sĩ cần gọi điện thông báo với bác sĩ điều trị cho ông S.

Cần nhớ: Việc dùng chung một AVK và một NSAID không được khuyến khích do chúng làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Ca 6: Tương tác thuốc-TÁO BÓN TẠM THỜI

Ông C. 74 tuổi, bị viêm khớp nhiều năm nay, có xu hướng ít vận động và hạn chế di chuyển. Ông bị tắc mạch phổi cách đây 1 năm và từ đó được điều trị bằng Presvican (fluindion), $\frac{3}{4}$ viên nén/ngày. Việc điều trị khá cân bằng. Hôm nay ông đến hiệu thuốc do bị táo bón từ 2 ngày nay và thấy đau đầu. Ông muốn mua một hộp Doliprane và một hộp Lansoyl (thuốc nhuận tràng).

Có nên bán thuốc cho ông C. không?

Không có vấn đề gì nếu dùng Doliprane (paracetamol) đúng lúc. Việc dùng Lansoyl không được khuyến khích với người dùng AVK.

Phân tích ca

Trong trường hợp ông C, việc dùng paracetamol không có vấn đề gì. Đó là thuốc giảm đau đầu tay cho những người dùng AVK. Tuy nhiên, một vài ca mất cân bằng trung bình INR đã được báo cáo khi dùng paracetamol lặp đi lặp lại với liều trên 2g/ngày. Sự tương tác này có thể là do sự ức chế nhiều enzyme đích của các AVK gây ra bởi sự chuyển hóa paracetamol, do đó làm tăng tác dụng chống đông của các thuốc này. Tuy nhiên, điều này chỉ liên quan đến một vài trường hợp đặc biệt (dùng liều thuốc tối đa trong thời gian dài, cạn kiệt glutathion, người già) Việc can thiệp bằng thuốc là không cần thiết đối với những bệnh nhân dùng thuốc giảm đau hợp lý.

Parafin có trong Lansoyl có thể tương tác với AVK. Nó hạn chế việc hấp thu của các vitamin tan trong dầu (đặc biệt là vitamin K), điều đó có thể làm tăng tác dụng chống đông. Bên cạnh đó, các AVK cũng tan trong dầu nên việc hấp thu của chúng cũng có thể bị hạn chế. Mặt khác, giống như các chất nhuận tràng khác, parafin làm tăng nhu động ruột có thể làm rối loạn sự hấp thu AVK.

Cuối cùng, việc dùng thuốc này có thể gây hậu quả không đoán trước được lên sự cân bằng của quá trình điều trị.

Thái độ xử trí

Về việc táo bón, dược sĩ có thể đưa ra những lời khuyên về vệ sinh ăn uống.

Dược sĩ có thể đề nghị đổi sang một thuốc nhuận tràng thẩm thấu mà ít có nguy cơ tương tác với AVK hơn.

Cần nhớ: Tất cả các chất nhuận tràng, đặc biệt là parafin, có thể làm mất cân bằng việc điều trị chống đông bằng AVK.

Ca 7: Tương tác thuốc- DỪNG THẢO DƯỢC

Bà H., 70 tuổi, đã được thay van tim nhân tạo cơ học. Bà điều trị bằng Coumadin (warfarin) 6mg/ngày từ 3 năm nay để ngăn các biến cố huyết khối. Bà đến hiệu thuốc hôm nay để mua Midlac 600mg mà bà đã mua tháng trước tại một hiệu thuốc ở nơi bà đi nghỉ mát.

Có nên bán thuốc cho bà H. không?

Không, bởi Midlac có chứa St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) là một loài thảo dược chống chỉ định khi dùng cùng với AVK.

Phân tích ca

St. John's Wort là một loài cây có tác dụng cảm ứng enzyme mạnh. Cảm ứng enzyme là một hiện tượng kém chọn lọc, nó tác dụng lên hầu hết các enzyme gan CYP450. Như vậy, các AVK, do chuyển hóa một phần qua CYP2C9, sẽ bị tăng thải trừ khi dùng cùng với một chất cảm ứng. Do vậy có thể gây hậu quả là tắc mạch. Cảm ứng enzyme là một hiện tượng chậm có thể kéo dài từ 2-3 tuần.

Thái độ xử trí

Cần phải tiến hành đo INR ngay trong ngày. Dược sĩ cần gọi cho bác sĩ kê đơn. Tác dụng cảm ứng có thể kéo dài 2-3 tuần, do đó cần phải tiến hành theo dõi INR nghiêm ngặt trong thời gian này. Bác sĩ sẽ đề xuất một thuốc chống trầm cảm tương thích hơn với việc điều trị AVK. Cần nhớ rằng, tương tác giữa AVK và các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) chiếm đa số trong các trường hợp tai biến do thuốc có liên quan đến AVK (về mặt số lượng)

Cần nhớ: Các chất cảm ứng enzyme mạnh như là St. John's Wort có thể làm giảm tác dụng của các AVK và làm tăng nguy cơ hình thành cục máu đông. Tất cả các trường hợp kê đơn St. John's Wort cần phải xác nhận rằng bệnh nhân đang không đang dùng song song một thuốc khác.

Ca 8: Ca đặc biệt - ĐI NƯỚC NGOÀI

Ông B, 69 tuổi, dùng Presvican (fluindion) được 10 năm nay do bị rung nhĩ. Việc điều trị khá cân bằng. Ông định đến Ấn Độ vào năm sau và bác sĩ của ông kê cho ông vaccin chống virus viêm gan A từ bây giờ. Do đó ông đến nhà thuốc để mua Harvix.

Ông B có thể dùng Harvix không?

Có thể, tuy nhiên, tất cả các hành động gây tổn thương trong quá trình tiêm vaccin đều có thể gây chảy máu nặng ở những bệnh nhân dùng AVK.

Phân tích ca

Vaccin chống virus viêm gan A được dùng theo phác đồ 2 mũi cách nhau 6 đến 12 tháng. Các dùng được khuyến cáo là tiêm bắp ở cơ delta, tuy nhiên việc này không được khuyến khích ở những bệnh nhân đang dùng AVK do nguy cơ chảy máu. Do không có biện pháp thay thế nào khác, cần đánh giá lại sự cân bằng nguy cơ/lợi ích của việc điều trị.

Thái độ xử trí

Dược sĩ cần phải giải thích với ông B rằng việc tiêm bắp có nguy cơ gây chảy máu do ông đang dùng AVK. Việc tiêm do đó cần phải thay thế bằng đường tiêm dưới da khi mà đường dùng thông thường bị cấm chỉ định, giống như trong tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm của Harvix. Nếu không thì ông B cần phải đảm bảo rằng ông có thể tiến hành đo INR khi cần thiết trong khi đi nghỉ ở Ấn Độ.

Cần nhớ: Tiêm bắp không được khuyến khích với những bệnh nhân đang điều trị bằng AVK. Cần phải thay thế bằng đường dùng khác khi cần thiết.

Ca 9: Ca đặc biệt - INR THẤP

Bà G., 75 tuổi, điều trị bằng Sintrom (acenocoumarol) từ nhiều năm nay để phòng ngừa biến chứng huyết khối do bà đã được thay van tim nhân tạo. Việc điều trị rất cân bằng. Hôm nay, bà đến gặp bạn, có vẻ rất lo lắng, do INR đo lần cuối cùng của bà rất thấp (1,9 thay vì 3,5). Điều này chưa từng xảy ra nhiều năm nay. Sau khi hỏi bà về tình hình bệnh lý, dược sĩ biết rằng gần đây bà G bắt đầu một chế độ ăn uống nghiêm ngặt nhằm giảm cân.

Điều gì làm INR của bà G thấp?

Việc thay đổi hoàn toàn chế độ ăn uống của một bệnh nhân đang dùng AVK có thể làm mất cân bằng việc điều trị chống đông máu.

Phân tích ca

Các thuốc kháng vitamin K ức chế các quá trình tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (yếu tố II, VII, IX, X, protein C và S) ở gan. Protein C và S thường được chuyển hóa ở gan bởi phản ứng carboxyl hóa mà cần có sự có mặt của vitamin K. Thực tế, việc bổ sung vitamin K làm giảm hiệu quả điều trị. Một trong những nguồn cung cấp vitamin K chủ yếu là từ thức ăn, đặc biệt là trong một vài loại rau xanh và dầu thực vật. Trong trường hợp bệnh nhân này, sự mất cân bằng có vẻ như gây ra bởi việc dùng một lượng rau xanh lớn mà thường thì bệnh nhân không ăn. Đó là một nguồn cung cấp vitamin K lớn, và do đó làm giảm tác dụng của các AVK và giảm INR.

Thái độ xử trí

Một mặt, dược sĩ cần giai thích với bà G nguyên nhân của vấn đề, đó là do việc dùng không theo thói quen một lượng lớn thực phẩm giàu vitamin K. Việc này không bị cấm, nhưng cần phải được tiến hành thường xuyên và không nên dùng một lượng lớn ngay lập tức. Việc điều trị bằng AVK cân bằng với chế độ ăn uống quen thuộc của bệnh nhân. Bà G không nên thay đổi đột ngột thói quen ăn uống.

Mặt khác, dược sĩ cần phải kiểm soát nguy cơ đông máu khi INR thấp. Cần phải gọi cho bác sĩ kê đơn để điều chỉnh liều AVK. Việc điều chỉnh liều sẽ tiến hành ngay lập tức hay không phụ thuộc vào việc liệu và G có muốn tiếp tục chế độ ăn uống nghiêm ngặt hay không. Bà G sẽ phải theo dõi nghiêm ngặt INR trong một vài ngày nếu muốn tiếp tục chế độ ăn này.

Cần nhớ: Trong một vài trường hợp ăn uống không theo thói quen, thức ăn có thể làm giảm hiệu quả của AVK, đặc biệt là acenocoumarol (thời gian bán thải ngắn).

Ca 10: Tương tác thuốc và thủ thuật chẩn đoán - Phẫu thuật nội soi

Bà T., 45 tuổi, điều trị Préviscan (fluindion) từ nhiều năm nay vì bà thay van tim nhân tạo cơ học. Bà tuân thủ điều trị. Ngoài ra, Bà thường xuyên có những cơn đau do 1 khối u nang lành tính. Cuộc phẫu thuật nội soi dự kiến từ 3 tháng trước và ngày mai sẽ tiến hành.

Hôm nay bà T. đã đến nhà thuốc bởi vì bác sĩ đã yêu cầu bà ngưng sử dụng thuốc AVK (chống đông máu) 5 ngày trước phẫu thuật, và điều trị bằng Fragmin (dalteparine) thay thế.

Nhưng bà đã quên, vẫn tiếp tục điều trị bằng AVK mà không sử dụng heparine thay thế. Vì sao phải thay thế AVK bằng heparine 5 ngày trước phẫu thuật? Nếu bà T. vẫn tiến hành phẫu thuật vào ngày mai, thì việc khuyên bà dùng AVK ngày hôm nay như thế có đủ để phòng biến chứng chảy máu? Thái độ xử lý?

Thời hạn trên có đủ?

Không. Trong trường hợp phẫu thuật trên, việc ngưng sử dụng AVK là hoàn toàn cần thiết, và thời hạn 24h không đủ để bệnh nhân không gặp phải nguy cơ chảy máu.

Phân tích trường hợp

Bà T. phải ngưng điều trị bằng thuốc chống đông trước 1 cuộc can thiệp phẫu thuật. Đó là sự đề phòng cần thiết cho tất cả tình huống có khả năng gây ra chảy máu khó cầm. Trong trường hợp ngưng sử dụng thuốc chống đông trước phẫu thuật, có 2 khả năng được xem xét. Nếu bệnh nhân giảm nguy cơ kết tập tiểu cầu, thì không cần sử dụng thêm heparine. Nếu bệnh nhân tăng nguy cơ kết tập tiểu cầu, thì cần thiết phải sử dụng thêm heparine tiêm 2 lần/ngày ở liều điều trị. Bà T. mang van nhân tạo, nên sự lựa chọn dùng thêm heparine là phù hợp. Liều AVK cuối cùng sử dụng cần thiết phải vào 5 ngày trước phẫu thuật, điều trị HBPM (heparine trọng lượng phân tử thấp) phải bắt đầu vào ngày thứ 3 trước phẫu thuật (1 lần tiêm vào buổi sáng), sau đó vào ngày thứ 2 trước phẫu thuật (1 lần tiêm vào buổi sáng, 1 vào buổi tối), và vào ngày trước phẫu thuật 1 lần tiêm buổi sáng để hạn chế nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật.

Thái độ xử lý

Dược sĩ phải thông báo với bệnh nhân về nguy cơ chảy máu nghiêm trọng nếu họ phẫu thuật trong trường hợp trên. Và cần báo với bác sĩ phẫu thuật.

Cần nhớ: Khi có can thiệp phẫu thuật, phải đảm bảo ngưng sử dụng AVK trước 5 ngày.

Ca 11: AVK và sự không tuân thủ điều trị

Ông R. đã điều trị Préviscan (fluindione) 3 tháng nay. Bệnh nhân tới nhà thuốc sáng nay bởi ông bị chảy máu lợi. Dược sĩ biết được rằng ông R. đã quên uống thuốc trong 2 ngày đi công tác cuối tuần, và ông đã uống bù liều đã quên. Bệnh nhân có lý khi uống lại liều đã quên? Thái độ xử lý?

Bệnh nhân có lý khi uống lại liều đã quên?

Không có lý, quên uống 1 liều AVK từ hơn 8 tiếng không được uống bù lại.

Phân tích trường hợp

Ông R. là bệnh nhân mới điều trị thuốc chống đông máu. Ông đã uống bù lại 2 liều quên để tránh nguy cơ kết tập tiểu cầu. Điều đó đã dẫn đến hiện tượng quá liều chống đông máu và là nguyên nhân của chảy máu nướu. Bệnh nhân đã không được cán bộ y tế hướng dẫn cần làm gì khi quên sử dụng thuốc AVK. Do đó, trường hợp này là 1 ví dụ về tầm quan trọng cần cung cấp thông tin này khi dùng AVK cho bệnh nhân.

Thái độ xử lý

Cần liên lạc với bác sĩ điều trị của bệnh nhân để kiểm soát tình hình xuất huyết ngay lập tức. Khẩn cấp tiến hành xét nghiệm INR. Tiếp đó, cần nhắc lại những nguyên tắc khi sử dụng

AVK cho bệnh nhân, hoặc phát cho bệnh nhân sổ theo dõi điều trị AVK (có thể tải ở link www.cespharm.fr).

Cần nhớ: Trong trường hợp quên uống AVK hơn 8h, không nên uống bù bất cứ liều nào. Trong trường hợp nghi ngờ, không xác định, tốt hơn hết là bỏ 1 liều đã quên, và uống liều tiếp theo vào giờ đã định.

Ca quá liều morphin ở bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân (BN) nữ 56 tuổi người Mỹ gốc Phi, được điều trị khẩn cấp tình trạng nhiễm khuẩn. Bệnh nhân nuốt khó, ăn uống qua ống PEG (ống xông dạ dày – tá tràng qua da), đau nặng thứ phát do loét vì tư thế nằm độ III- IV. Ngoài ra, BN còn có những triệu chứng đau khác gồm đau bỏng rát, đau nhói từ ngón chân đến đầu gối. Hiện tại BN cảm thấy rất khó chịu trong người, ước tính điểm đau ít nhất là 8-9/10 điểm.

Tiền sử bệnh

Liệt tay chân bên trái do tai nạn ô tô cách đây 1 năm, đái tháo đường type 2, suy thận giai đoạn cuối, đang lọc máu 3 lần/ tuần vào thứ 2/4/6.

Thuốc giảm đau

Duragesic (miếng dán fentanyl) 75 mcg/giờ, 3 ngày/lần.

Dilaudid (hydromorphone) 2 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 3 giờ để giảm đau.

Làm gì để kiểm soát cơn đau?

Tăng liều thuốc giảm đau nhưng tăng như thế nào?

Dùng miếng dán Duragesic 100 mcg/giờ và thay thế Dilaudid bằng Roxanol (morphine) 20 mg/ ml, đặt dưới lưỡi 1.5ml mỗi 3h khi cần thiết để giảm đau. Bệnh nhân cũng được dùng 100mg Neurontin (Gabapentin) 3 lần/ ngày thông qua ống xông PEG.

Điều gì đã xảy ra?

Bệnh nhân giảm đau từ từ. Vào ngày thứ 3, bệnh nhân gần như hôn mê trong quá trình lọc máu, huyết áp tâm thu xuống dưới 80 mm Hg. Bệnh nhân tỉnh trở lại khi được tiêm tĩnh mạch

1 ống Narcan (Naloxone để giải độc khi quá liều morphine) và truyền nước muối đẳng trương.

Chẩn đoán sơ bộ?

Bệnh nhân có những triệu chứng thứ phát do quá liều morphin.

Có phải morphine được thải trừ trong quá trình bệnh nhân đang lọc máu?

Đúng vậy, morphine được thải trừ trong quá trình lọc máu, nhưng các chất chuyển hóa của morphin thì không. 90% morphin chuyển hóa qua gan lần đầu khi dùng đường uống. Thải trừ qua thận chỉ chiếm khoảng 10%. Gần 70% morphine liên hợp với acid glucuronic. Sản phẩm liên hợp với acid glucuronic có 2 dạng chính là M3G và M6G (chất chuyển hóa chính của morphine).

Các dạng chuyển hóa chính của morphin:

Morphin-3- glucuronide (M3G) có ái lực với receptor μ yếu hơn 300 lần so với morphin, tuy nhiên ở nồng độ cao, M3G là chất đối kháng của receptor opioid, có tác dụng kích thích dẫn truyền thần kinh và gây nên triệu chứng giật cơ và dị cảm sau khi dùng morphin liều cao.

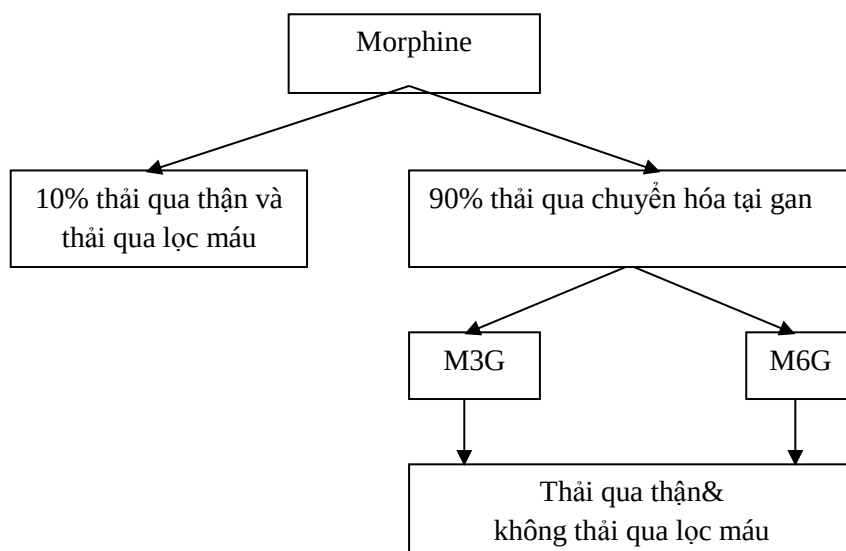
Morphin-6-glucuronide (M6G) có ái lực với receptor μ cao hơn 10 lần so với morphin. M6G chọn lọc hơn trên receptor μ_2 , giúp giảm đau, giảm buồn nôn, nôn, và giảm nguy cơ suy hô hấp. M6G đang được tiến hành thử nghiệm pha III với tác dụng giảm đau sau phẫu thuật.

Dạng liên hợp với glucuronic được bài tiết qua ống thận. Vì vậy, trong trường hợp bị suy thận, các sản phẩm liên hợp này sẽ không được đào thải mà tích lũy lại trong cơ thể và gây độc tính opioid.

Nhưng câu hỏi đặt ra là, các sản phẩm liên hợp glucuronide có bị thải trừ trong quá trình lọc máu không?

Không. Theo 1 nghiên cứu nhỏ trên 2 nhóm bệnh nhân: nhóm không lọc máu gồm 8 người và nhóm lọc máu gồm 9 người, mỗi bệnh nhân được truyền morphine với liều 0,1 mg/kg. Nhóm lọc máu tiến hành lọc máu 2- 4 giờ sau khi truyền. Kết quả thu được: nồng độ dạng liên hợp glucuronide trong máu ở cả hai nhóm cao như nhau, và nồng độ morphin ở dạng tự do trong máu không đo được (Osborn et al.)

Mặc dù đây không phải là thử nghiệm quy mô lớn, nhưng nghiên cứu này đã chỉ ra rằng dạng glucuronide không bị thải trừ trong quá trình lọc máu trong khi morphin tự do có bị thải trừ. Do đó, chất chuyển hoá glucuronide sẽ tích lũy trong cơ thể khi dùng morphin thường xuyên ở cả 2 nhóm bệnh nhân suy thận có lọc máu và không lọc máu, và có thể gây ngộ độc opiate.



Hình 1: Quá trình đào thải của morphine và các chất chuyển hóa chính của nó.

Nhận xét:

- Với bệnh nhân suy gan: nồng độ morphine trong máu sẽ tăng lên, tăng tác dụng và độc tính gây ra do morphine.
- Với bệnh nhân suy thận: nồng độ chất chuyển hóa của morphine là M3G và M6G sẽ tăng lên trong máu, gây tăng độc tính của morphine gây ra do các chất chuyển hóa này bị tích lũy, dù bệnh nhân có lọc máu hay không. (Hình vẽ và Phần nhận xét này được bổ sung bởi người hiệu đính).

Chẩn đoán cuối cùng

Quá liều morphin ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

Bài học rút ra từ bệnh nhân này?

Không dùng morphin sulphat (MS) để giảm đau cho bệnh nhân suy thận, dù bệnh nhân có lọc máu hay không, thận trọng khi dùng MS để giảm đau trong trường hợp đau cấp.

Với bệnh nhân suy thận, cố gắng sử dụng những opiates thải trừ không đáng kể qua thận, ví dụ: fentanyl, hydromorphone hay oxycodone.

Ca báo cáo ADR: Ceftriaxone gây thượng bì nhiễm độc hoại tử tương tự vết thương do bỏng

Tóm tắt

Giới thiệu: Thượng bì nhiễm độc hoại tử là một rối loạn bong tróc da hiếm thấy có tỷ lệ tử vong cao.

Khái quát ca lâm sàng: Một phụ nữ gốc Iran 70 tuổi biểu hiện thượng bì nhiễm độc hoại tử được chẩn đoán ban đầu là bỏng nóng. Tìm hiểu sâu hơn về bệnh sử cho thấy bệnh nhân có biểu hiện tổn thương lan rộng trong thời kỳ nằm viện và đã được sử dụng ceftriaxone trong vài ngày. Theo như kiến thức của chúng tôi thì đây là ca lâm sàng đầu tiên mà ceftriaxone gây bệnh thượng bì nhiễm độc hoại tử trong tài liệu tiếng Anh.

Kết luận: Thượng bì nhiễm độc hoại tử là một rối loạn bong tróc da cấp tính, đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong cao. Nghi ngờ lâm sàng cao, nhanh chóng ghi nhận và chăm sóc hỗ trợ ban đầu là bắt buộc. Điều tra triệt để cơ chế gây bệnh là nguyên tắc cơ bản, vẫn chưa có các hướng dẫn điều trị tối ưu.

Giới thiệu

Thượng bì nhiễm độc hoại tử là một bệnh hiếm thấy có đặc điểm là da hoại tử lan rộng và có thể đe dọa tính mạng [1,2]. Phần lớn các lâm sàng được báo cáo là do phản ứng đặc ứng? của thuốc [3]. Mức độ nghiêm trọng của hội chứng, các báo cáo không chính thống và hàng loạt không được kiểm soát được trình bày trong các tài liệu tiếng Anh gây khó khăn cho việc mô tả chính xác đặc tính của hội chứng, cơ chế gây bệnh cơ bản và các lựa chọn điều trị đầy đủ. Chúng tôi trình bày 1 ca TEN được chẩn đoán ban đầu như là bỏng nóng. Biểu hiện trên da ban đầu giống nhau của những bệnh này có thể gây nhầm lẫn cho bác sĩ lâm sàng, đặc biệt là khi bệnh nhân không tỉnh táo và khó khai thác đúng tiền sử bệnh. Với ca lâm sàng này, thượng bì nhiễm độc hoại tử gây ra bởi ceftriaxon. Theo như kiến thức của chúng tôi thì đây là ca TEN đầu tiên ceftriaxon gây TEN trong tài liệu tiếng Anh.

Nội dung ca lâm sàng

Một phụ nữ gốc Iran được chuyển đến đơn vị chữa thương của chúng tôi do vết thương bỏng lớn. Nguyên nhân vết thương chưa rõ. Bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường type 2, bệnh tim thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp, cường giáp, tăng lipid huyết, viêm phế quản mạn tính, glaucom, và rối loạn trầm cảm nhẹ. Bệnh nhân được điều trị một cách thường xuyên với các thuốc sau: amitriptyline, enalapril, glyburide, verapamil, omeprazole, aspirin, simvastatin, theophylline, furosemide, metformin, citropam, thuốc nhỏ mắt dorzolamide hydrochloride, và latanoprost

Khi nhập viện, bệnh nhân mất phương hướng. Huyết áp 90/60 mmHg. Kiểm tra da thấy vết bỏng độ 2 ở bề mặt cả 2 vú, mặt ngoài của hai sườn, mặt trong của cánh tay, mặt trong bắp

đùi, và khu vực xương bả vai bên phải. Các ban đỏ lan tỏa được lưu ý, đặc biệt là của chi trên và phía trước thân mình (Hình 1,2).

Một chẩn đoán có thể đúng là bỏng bề mặt mức độ 2 ảnh hưởng đến 26% tổng bề mặt cơ thể đã được đưa ra. Bù dịch là điều trị ban đầu theo như công thức Parkland. Một đường truyền tĩnh mạch được thiết lập. Vết thương được xử lý bằng gạc tẩm nước muối. Kết quả kiểm tra các chỗ bỏng của bác sĩ sau 12 giờ nhập viện lưu ý đến các vết rộp da mỏng ở các vị trí mà khi nhập viện không có như: lưng, nách, vùng bẹn, và hai đầu gối (hình 1,2), cuối cùng thì ảnh hưởng tới 35% tổng bề mặt cơ thể. Bong tróc da trở nên nặng nề hơn kèm với dấu hiệu Nikolsky rõ ràng. Dựa trên việc hỏi sâu hơn về bệnh sử, chẩn đoán bỏng được loại trừ. Bệnh nhân kể lại 2 ngày trước khi nhập viện, bệnh nhân đã được chẩn đoán nhiễm pneumonia, được điều trị ceftriaxone trong bốn ngày ở một bệnh viện khác và cho xuất viện sau đó. Kết luận cuối cùng là bệnh thượng bì nhiễm độc hoại tử do dùng ceftriaxone. Các niêm mạc không bị ảnh hưởng. Bắt đầu điều trị với hydrocortisone 500mg tiêm tĩnh mạch. Hạ đường huyết (mức glucose 45mg/dl) được điều trị thành công với truyền tĩnh mạch dextrose 5%, và ngưng uống thuốc hạ đường huyết. Phòng xét nghiệm nhận thấy hạ magie huyết (1,32 mg/dl), vì vậy chỉ định tiêm tĩnh mạch MgSO₄. Điều trị tại chỗ bởi gạc tẩm vaselin được thay một lần một ngày. Ngay thứ hai sau khi nhập viện, thân nhiệt bệnh nhân bắt đầu tăng. Công thức máu cho thấy bạch cầu giảm còn 2.300 mg/dl. Đám sinh thiết da chứng minh đầy đủ độ dày da hoại tử (hình 3). Lớp hạ bì không có các tế bào bị viêm. Kết quả mô bệnh học phù hợp với chẩn đoán bệnh TEN. Bệnh nhân được chuyển đến khoa hồi sức tích cực - chống độc (ICU) của chúng tôi và bắt đầu điều trị với globulin miễn dịch (0,5 g/kg/ngày trong 4 ngày, tổng liều 40g/ngày). Huyết áp động mạch không ổn định đã được điều trị thành công với các tác nhân co mạch và thở máy. Kết quả cấy máu thu được trong khi bệnh nhân nằm tại khoa ICU, dương tính với *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Enterococcus* và *Pseudomonas aeruginosai*. Kháng sinh điều trị bao gồm: vancomycin, levofloxacin, ciprofloxacin, ampicillin - sulbactam, piperacillin tazobactam, and amikacin sulfate. Diễn biến lâm sàng khá phức tạp với hội chứng suy đường hô hấp người lớn, giảm tiểu cầu, và hạ đường huyết. Sau khi lọc máu bằng oxy kéo dài, mở khí quản được thực hiện. Sau 42 ngày điều trị tại khoa hồi sức tích cực, huyết áp của bệnh nhân ổn định, bệnh nhân hết sốt và được xuất viện. Nghiên cứu những tổn thương da chứng minh tái tạo biểu mô chữa vết thương thành công. Sự thay đổi sắc tố nhẹ vẫn có nhưng không để lại sẹo. Mặc dù diễn biến TEN hồi phục thuận lợi trong trường hợp này, bệnh nhân qua đời vì xuất huyết nội sọ 4 tháng sau đó. Kết quả này là hoàn toàn không liên quan đến TEN.

Thảo luận

TEN là một rối loạn da tróc vảy hiếm thấy với tỷ lệ ước tính hàng năm là 1-2 trường hợp/một triệu người [2]. Báo cáo tỷ lệ tử vong biến động từ 20-60% [3]. Nguyên nhân phổ biến nhất của TEN là phản ứng đặc ứng của thuốc, mặc dù nhiễm virus, vi khuẩn, và nấm, cũng như tiêm chủng, đã được mô tả [3]. Các loại thuốc thường gặp nhất là các thuốc kháng viêm không steroid, các chất hóa trị, thuốc kháng sinh, thuốc chống co giật và [3,5]. Trong số các cephalosporin thì ceftazidime [6], cefuroxim [7], cephalixin [7-10], và cephem [11] là cần

chú ý. Với tất cả sự hiểu biết của chúng tôi thì đây là báo cáo đầu tiên của trường hợp TEN gây ra bởi ceftriaxone.

Sinh lý bệnh của TEN vẫn không hoàn toàn rõ ràng. Sự lan rộng thượng bì hoại tử được coi là một hệ quả của tế bào keratin hoại tử hàng loạt [12]. Một vai trò quan trọng của lympho T độc tế bào đã được đề xuất [3]. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng TEN có thể là một MHC lớp 1- giới hạn chuyên biệt độ nhạy của thuốc dẫn đến việc nhân lên vô tính tế bào lympho CD8 + độc tế bào có tiềm năng ly giải tế bào. Các độc tế bào dường như được trung gian bởi granzymes (serine proteinases đó là những thành phần của các tế bào gây độc tế bào và giết tự nhiên hạt tế bào [13].

Diễn biến lâm sàng của TEN được đặc trưng bởi một giai đoạn báo trước với các triệu chứng giống cúm, tiếp theo là ban đỏ, các mảng mảy dày đặc và bóng nước kéo dài một hoặc hai ngày đến khi các mảng biểu bì khô tróc phổ biến [3]. Bề mặt niêm mạc có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Về mặt chức năng, niêm mạc bị ảnh hưởng có thể dẫn đến việc giảm sự nuôi dưỡng và tổn thương cao hơn dẫn đến nhiễm trùng, nên tiên lượng bất lợi. Như vậy, việc niêm mạc không bị ảnh hưởng trong trường hợp bệnh nhân trên có thể đã góp phần để kết quả điều trị khả quan. Tiến trình giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu có thể phát triển trong một vài ngày và, cùng với các biến chứng nhiễm trùng, có thể dẫn đến suy đa phủ tạng và tử vong. Ngoài việc nhanh chóng ngưng thuốc gây bệnh và bắt đầu chăm sóc hỗ trợ, hướng dẫn điều trị chuẩn xác vẫn còn thiếu. Lợi ích của việc lựa chọn điều trị cá nhân là một vấn đề của cuộc tranh luận, độc giả có thể tham khảo thêm các đánh giá toàn diện bởi Chave và cộng sự [1].

Mặc dù hiệu quả của tiêm tĩnh mạch globulin và corticosteroids vẫn còn tranh cãi, bệnh nhân của chúng tôi được điều trị với cả hai loại này. Tuy nhiên diễn biến lâm sàng của bệnh nhân đã được cải thiện và chúng tôi không biết là do tác động của loại thuốc nào.

Kết luận

Thượng bì nhiễm độc hoại tử là một rối loạn bong tróc da cấp tính, đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong cao. Nghi ngờ lâm sàng cao, nhanh chóng ghi nhận và chăm sóc hỗ trợ ban đầu là bắt buộc. Điều tra triệt để cơ chế gây bệnh là nguyên tắc cơ bản, vẫn chưa có các hướng dẫn điều trị tối ưu. Nỗ lực hợp tác đa tổ chức để phát triển chiến lược điều trị tốt hơn được chúng nhận.

Từ viết tắt

TEN: toxic epidermal necrolysis (thượng bì nhiễm độc hoại tử)

MHC: major histocompatibility complex (phức hợp tương thích mô chính)

DƯỢC ĐIỀU TRỊ	11
Bệnh học tăng huyết áp	11
Điều trị tăng huyết áp	15
Cập nhật Hướng dẫn điều trị tăng huyết áp JNC8 mới	22
Tăng huyết áp kháng trị: tổng quan về chẩn đoán và điều trị	26
Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường: sinh lý bệnh và ý nghĩa trong kiểm soát bệnh	27
Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị tăng huyết áp	35
Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị nhóm thuốc lợi tiểu thiazid	36
PHÂN TÍCH CA LÂM SÀNG	37
Ca 1. Một ca phân tích đơn thuốc tăng huyết áp chi tiết	37
Ca 2. ADR - Sưng bàn chân, mắt cá và Chẹn kênh canxi	42
Ca 3. ADR - Chảy máu chân răng và Chẹn kênh canxi	43
Ca 4. ADR - Ho và Ức chế men chuyển (1)	44
Ca 5. ADR - Ho và Ức chế men chuyển (2)	44
Ca 6: ADR - Tiêu chảy và aliskiren	46
Ca 7. ADR - Cơ ác mộng khi ngủ và Chẹn beta (1)	47
Ca 8. ADR - Cơ ác mộng khi ngủ và Chẹn beta (2)	48
Ca 9. ADR - Phát ban bất thường và Chẹn beta	49
Ca 10. ADR - Trầm cảm nghi ngờ do dùng thuốc chẹn beta giao cảm	50
Ca 11. ADR - Hạ đường huyết và Chẹn beta	52
Ca 12. ADR - Hạ đường huyết và Chẹn beta ở bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường	53
Ca 13. ADR - Nguy cơ ngã vào ban đêm do hạ huyết áp tư thế đứng	55
Ca 14. ADR - Lú lẫn và furosemid	56
Ca 15. Tương tác thuốc-bệnh - NSAID và THA (1)	57
Ca 16. Tương tác thuốc-bệnh - NSAID và THA (2)	58
Ca 17. Tương tác thuốc - Nguy cơ xoắn đỉnh	60
Ca 18. Tương tác thuốc - Muối ăn kiêng	62
Cas 19: Tương tác thuốc - Tình trạng hưng cảm nhẹ	64
Ca 20. Tương tác thuốc - Tiền sử sốc phản vệ	66
Ca 21. Chống chỉ định - Thuốc tác dụng lên hệ renine-angiotensine ở phụ nữ mang thai	67
Ca 22: Chống chỉ định - Chẹn beta giao cảm và Tăng huyết áp, COPD	68
Ca 23. Chống chỉ định - Chẹn beta và THA, Hen phế quản	70

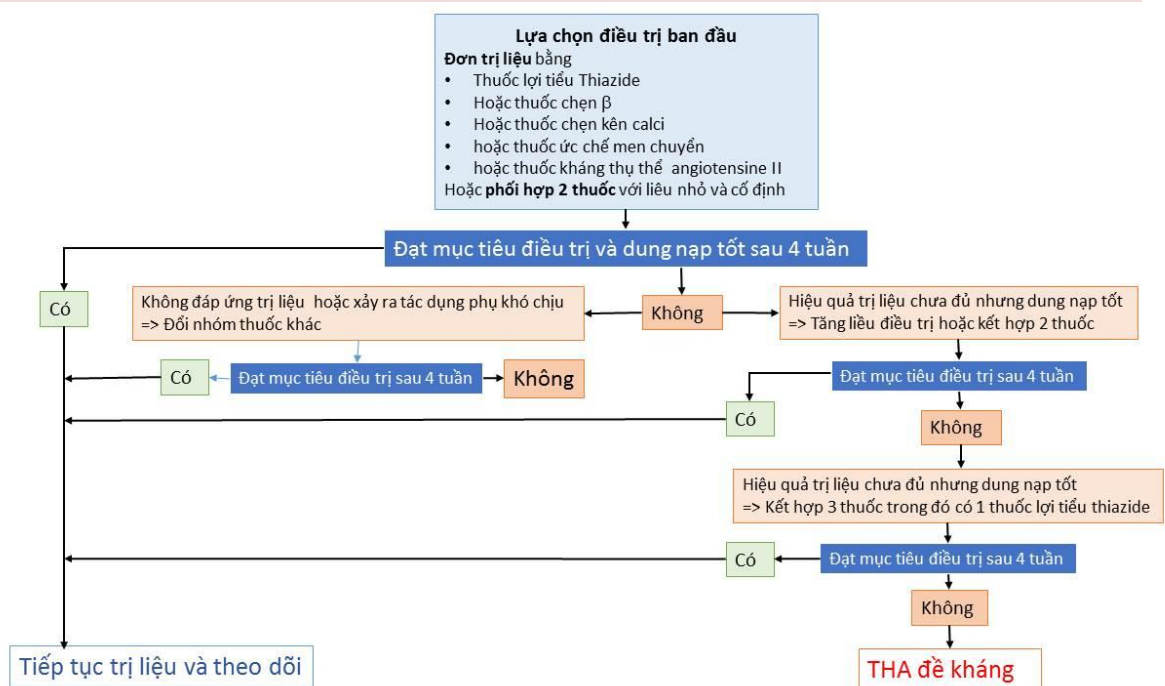
Lựa chọn thuốc điều trị THA

- 5 nhóm thuốc được chứng minh là có hiệu quả trong tác dụng làm giảm tỷ lệ thương tật và tử vong gồm: Thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh Canxi, thuốc ức chế men chuyển và thuốc kháng thụ thể angiotensin II (ARA).

- Tiêu chuẩn lựa chọn thuốc dựa trên tình huống lâm sàng cụ thể, hiệu quả điều trị và sự dung nạp của thuốc trên bệnh nhân, những bệnh kèm theo có thể dẫn đến chống chỉ định trong một số trường hợp và chi phí điều trị. Nhằm tăng sự tuân thủ sử dụng thuốc, những thuốc có tác dụng kéo dài dùng 1 viên/ngày thường được ưu tiên.

- Aliskiren (Biệt dược Rasilez), thuốc duy nhất có tác dụng ức chế renine, được chỉ định thay thế vì nó không chứng minh được sự giảm tỷ lệ thương tật và tử vong ở bệnh nhân, và so các thuốc khác nó không cho thấy ưu việt hơn.

- Các nhóm thuốc khác như thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương, thuốc chẹn alpha cũng không chứng minh được tác dụng làm giảm tỷ lệ thương tật và tử vong. Tuy nhiên các thuốc này cho phép đạt được HA mục tiêu trong trường hợp xảy ra tác dụng phụ với các thuốc THA thông thường và có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc khác.



Phối hợp trị liệu

- Khi phối hợp trị liệu 2 thuốc, cần chọn lựa hai thuốc có tác dụng hiệp đồng và dung nạp tốt. Những phối hợp đã được chứng minh như:

- Lợi tiểu thiazide và thuốc chẹn β / ức chế men chuyển / chẹn calci / kháng thụ thể angiotensine II
- Chẹn kênh calci + ức chế men chuyển / kháng thụ thể angiotensine II
- Chẹn kênh calci loại dihydropyridine + chẹn β

- Việc lựa chọn liệu pháp phối hợp 3 thuốc bắt buộc phải có thuốc lợi tiểu thiazide.

Tăng huyết áp trên những bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân lớn tuổi:

Việc giảm mức huyết áp có thể giảm tỷ lệ phát sinh các biến cố tim mạch, suy tim, các bệnh mạch máu não và mất trí nhớ trong độ tuổi 60-80. Bệnh nhân được khuyến cáo giữ mức huyết áp < 140/90 mmHg, và mức độ giảm 20-30 mmHg vẫn được chấp nhận. Ở những bệnh nhân > 80 tuổi, mức huyết áp mục tiêu là < 150 mmHg mà không hạ huyết áp thể đứng. Những nhóm thuốc được ưu tiên trong chỉ định ban đầu là lợi tiểu thiazide hoặc dihydropyridine tác dụng kéo dài. Khởi đầu với 1 thuốc và liều thấp, tối đa là 3 thuốc ở bệnh nhân > 80 tuổi. Lưu ý nguy cơ hạ huyết áp và té ngã. Trường hợp có sốt và tiêu chảy, cần xem xét lại thuốc điều trị.

THA và tiểu đường

Giảm huyết áp kèm theo kiểm soát đường huyết chặt chẽ giúp cho những bệnh nhân giảm được những biến chứng vi mạch và mạch máu lớn.

5 nhóm thuốc trên đều có thể sử dụng trên bệnh nhân tiểu đường type II. Ngoài ra thuốc ức chế men chuyển trên bệnh nhân type I, thuốc ARA II trên bệnh nhân type II cho thấy tác động bảo vệ cầu thận từ giai đoạn microalbumine niệu.

THA và bệnh lý tim mạch

Ở những bệnh nhân THA mạch vành ổn định, khuyến cáo trị liệu hàng đầu là thuốc chẹn beta và chẹn kênh calci tác dụng kéo dài.

Trong trường hợp suy tim do rối loạn chức năng tâm thu bởi THA, thuốc được ưu tiên là thuốc ức chế men chuyển và ARA II, thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazide và một vài thuốc chẹn beta với liều tăng dần.

THA và bệnh thận

Trong trường hợp bệnh nhân bệnh thận hoặc suy thận với độ thanh thải < 60ml/phút, việc kiểm soát huyết áp là không thể thiếu nhằm đạt mức huyết áp mục tiêu $\leq 130/80$ mmHg và mức protein niệu < 0.5 g/ngày. Nên phối hợp trị liệu: một ACEI hoặc ARA II kết hợp với lợi tiểu thiazide và lợi tiểu quai khi bệnh nhân bị suy thận nặng, độ lọc cầu thận < 30 ml/phút.

Theo dõi trị liệu

Việc theo dõi trị liệu ở bệnh nhân bao gồm: theo dõi huyết áp, đáp ứng liều điều trị, phản ứng phụ của thuốc, đánh giá tuân thủ điều trị ở bệnh nhân, tìm những yếu tố nguy cơ mới và mức độ nghiêm trọng của các biến chứng tim mạch. Đánh giá theo dõi được tiến hành mỗi 3 tháng trên những bệnh nhân có nguy cơ cao và mỗi 6 tháng trên bệnh nhân khác. Những thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển hoặc ARA II cần có sự theo dõi kali huyết và creatinine trước khi điều trị và hoặc sau khi thay đổi liều. Xét nghiệm này và xét nghiệm protein niệu được thực hiện hàng năm hoặc 2 năm/lần đối với các thuốc khác.

Điều trị không dùng thuốc

Điều trị không dùng thuốc được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân, dựa trên thói quen ăn uống lành mạnh, thay đổi lối sống:

- Giảm ăn mặn <5-6g muối/ngày
- Giảm béo phì: duy trì BMI < 25 kg/m² hoặc giảm 10% trọng lượng cơ thể ban đầu
- Thường xuyên hoạt động thể chất 30 phút x 3 lần mỗi tuần
- Ngưng hút thuốc và giảm các đồ uống chứa cồn.
- Chế độ ăn ít chất béo bão hòa, nhiều trái cây, rau quả.

Điều trị với thuốc

Thuốc lợi tiểu Thiazide:

Hydrochlorothiazide, indapamide, chlortalidone, altizide, bendrofluméthiazide, ciclétanine, méthyclothiazide, clopamide đều được chứng minh có tác dụng hạ huyết áp, làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch và tử vong. Các thuốc này đều được sử dụng ở liều nhỏ trong những trường hợp phối hợp thuốc.

Tác dụng phụ thường gặp là giảm kali huyết, giảm natri huyết hiếm khi nghiêm trọng, gặp ở người lớn tuổi gây ra những triệu chứng trên hệ thần kinh (ví dụ như nhầm lẫn) và hồi phục khi ngưng thuốc. Tăng acid uric huyết, tăng cholesterol và triglycerid, kháng insulin hoặc không dung nạp glucose đều có thể xảy ra.

Thuốc chẹn β

Trong số những thuốc chẹn β, có những thuốc chọn lọc trên β₁ (tác động chọn lọc trên tim), có những thuốc chẹn cả β₁ và β₂ (khí quản và mạch máu).

Tác dụng phụ thường gặp là suy nhược và mỏi cơ, tim đập chậm, đau đầu, lạnh chi, liệt dương, rối loạn tiêu hóa. Những phân tử thân dầu có thể dẫn đến rối loạn giấc ngủ và gây ra ác mộng. Ngoài ra thuốc còn là nguyên nhân cản trở chuyển hóa đường và lipid, khiến tình trạng kháng insulin nghiêm trọng hơn và kéo theo tăng nồng độ LDL-cholesterol và triglycerid. Hơn nữa thuốc còn che dấu các dấu hiệu của hạ đường huyết. Do tác dụng phụ thường gặp là rối loạn chuyển hóa nên việc ưu tiên sử dụng các thuốc này cần được xem xét kỹ. Việc ngưng đột ngột thuốc có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc.

Thuốc chẹn kênh calci

Những thuốc chẹn kênh calci bao gồm những thuốc dihydropyridine, diltiazem hoặc verapamil. Những thuốc dihydropyridine có tác dụng chọn lọc trên mạch, các thuốc khác có tác dụng chọn lọc trên cơ tim.

Việc giảm tính kháng thành mạch do các thuốc này gây ra tạo ra sự điều chỉnh phản xạ ngược với áp lực thành mạch khi kích thích thụ thể alpha-adrenergic của hệ thần kinh giao cảm.

Tác dụng: Thuốc chẹn kênh calci có thể làm giảm 10-20% chỉ số huyết áp, mang lại hiệu quả tương đương với thuốc lợi tiểu, ACEI, và chẹn β .

Tác dụng phụ: Thuốc có tác dụng giãn mạch mạnh, đặc biệt là dihydropyridine, có thể là nguyên nhân của chứng đau đầu, đỏ bừng mặt, đánh trống ngực. Ngoài ra thuốc còn gây phù chi dưới và việc sử dụng ở phụ nữ mang thai vẫn còn đang tranh cãi. Nifedipine còn gây tăng sản lợi và verapamil gây táo bón trên bệnh nhân.

Thuốc ức chế men chuyển:

Đa số các thuốc ức chế men chuyển (tận cùng bằng -pril) đều là những tiền thuốc (prodrug).

Tác dụng:

Những thuốc này có tác dụng bảo vệ tim mạch, đặc biệt trong các bệnh như suy mạch vành hay suy tim, các bệnh về thận có hoặc không kèm theo bệnh tiểu đường. Khác với các thuốc lợi tiểu hoặc chẹn β , thuốc có tác dụng phục hồi tình trạng kháng insulin và giảm nguy cơ mắc bệnh tiểu đường.

Tác dụng phụ:

Thuốc gây ra ho khan và tác động lên phế quản do tích tụ bradykinine. Phản ứng này xảy ra ở 10-12% bệnh nhân và biến mất sau khi ngưng thuốc. Những rối loạn vị giác, nổi mẩn đỏ ở da, rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra trong khoảng 4 tuần đầu điều trị. Các thuốc này đều nhạy cảm với ánh sáng.

Cần theo dõi nồng độ kali huyết (do nguy cơ tăng kali huyết của thuốc), và creatinine huyết trước và sau 7-15 ngày bắt đầu điều trị. Nếu creatinine huyết tăng khoảng 20-30% thì nên ngưng thuốc ức chế men chuyển và đổi sang ARA II.

Thuốc kháng thụ thể Angiotensin II (ARA II)

Tác dụng:

Thuốc kháng angiotensin II và ức chế men chuyển đều có hiệu quả điều trị tương đương nhau.

Tác dụng phụ:

Tác dụng phụ của thuốc kháng angiotensin cũng tương tự như thuốc ức chế men chuyển, ngoại trừ việc không gây ra ho khan. Thuốc kháng angiotensin đắt tiền hơn thuốc ức chế men chuyển nên thường được kê toa cho những bệnh nhân ho khan nhiều khi dùng ACEI. Việc theo dõi các chỉ số lâm sàng cũng tương tự như ACEI.

Thuốc kháng renin

Do thời gian bán thải dài nên thuốc Aliskiren (Rasilez) có thể được chỉ định 1 liều/ngày.

Tác dụng phụ: Tác dụng phụ thường gặp là tiêu chảy và mẩn đỏ trên da.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác:

Các thuốc chống tăng huyết áp trung ương như clonidine, methyldopa, rilmenidine, moxonidine tác dụng ức chế hệ thống thần kinh giao cảm do làm cạn kiệt chất dẫn truyền thần kinh noradrenaline. Thuốc có tác dụng hạ huyết áp nhưng lại không mang đến lợi ích lâu dài trên tim mạch hoặc bảo vệ thận.

Tác dụng phụ thường là hạ huyết áp thể đứng, khô miệng, ngủ gật, táo bón, tim đập chậm (clonidine và guanfacine), liệt dương, rối loạn hệ thống miễn dịch (methyldopa).

Thuốc chẹn alpha (prazosine và urapidil): Có tác dụng kháng noradrenaline do chẹn thụ thể alpha 1 noradrenaline gây giãn các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch. Thuốc có tác dụng tương đương với thuốc lợi tiểu, chẹn β , ACEI và ARA II, thường được sử dụng trong THA nặng. Điều trị bắt đầu bằng liều thấp và tăng liều dần dần, ưu tiên sử dụng dạng thuốc tác dụng kéo dài cho bệnh nhân lớn tuổi. Tác dụng phụ là hạ huyết áp tư thế đứng và giữ nước.

Thuốc lợi tiểu quai (furosemide, piretanide, bumetanide) có tác dụng nhanh và mạnh hơn so với các thuốc lợi tiểu khác. Liều thuốc không cần điều chỉnh khi suy thận, nên được sử dụng ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy tim. Tác dụng phụ bao gồm hạ kali huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng đường huyết và ure huyết, mất nước do tiểu nhiều.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (amiloride, triamterene, eplerenone), trừ spironolactone-thuốc đối kháng thụ thể aldosterone, các thuốc trên không tác động lên thụ thể aldosterone. Tác dụng phụ thường gặp của thuốc như rối loạn tiêu hóa, tăng kali huyết, chứng vú to ở nam giới, liệt dương (spironolactone). Các thuốc trên chủ yếu để bù trừ hiện tượng cường aldosterone gây ra bởi thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide.

Triển vọng điều trị.

Các nhóm thuốc đang được phát triển chủ yếu là thuốc kháng chọn lọc receptor endotheline được sử dụng trong bệnh tăng huyết áp động mạch phổi. Các thử nghiệm, ở những bệnh nhân có chỉ số huyết áp tăng cao mặc dù đã được đa trị liệu, đã cho thấy những kết quả rất khả quan.

Phối hợp chống chỉ định:

Hoạt chất	Thuốc kèm theo	Nguy cơ	Cần ghi nhớ
Diltiazem (do Diltiazem)	Dantrolène*	Nguy cơ rung nhĩ	Không phối hợp với các
	Dihydroergotamine	Nguy cơ ngộ độc ergotoin, có khả năng	

là thuốc ức chế chuyển hóa CYP 3A4)	et ergotamine	hoại tử đầu chi	thuốc trên.
	Cisapride (H) et pimozide	Nguy cơ loạn nhịp tâm thất (xoắn đỉnh)	
	Nifedipine	Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp => Huyết áp thấp	
Chẹn beta	Floctafenine	Giảm các phản ứng bù trừ tim mạch trong trường hợp shock hoặc hạ huyết áp do Floctafenine	Chọn một thuốc giảm đau khác
Các thuốc lợi tiểu giữ kali	Các thuốc lợi tiểu giữ kali và muối kali	Nguy cơ tử vong tăng do kali huyết, trừ trường hợp bệnh nhân bị hạ kali huyết	Không phối hợp với các thuốc trên.
Aliskiren	Ciclosporine, quinidine, verapamil	Tăng nồng độ aliskiren trong huyết tương và làm tăng các phản ứng phụ của aliskiren	
Dantrolene cũng chống chỉ định phối hợp với verapamil			

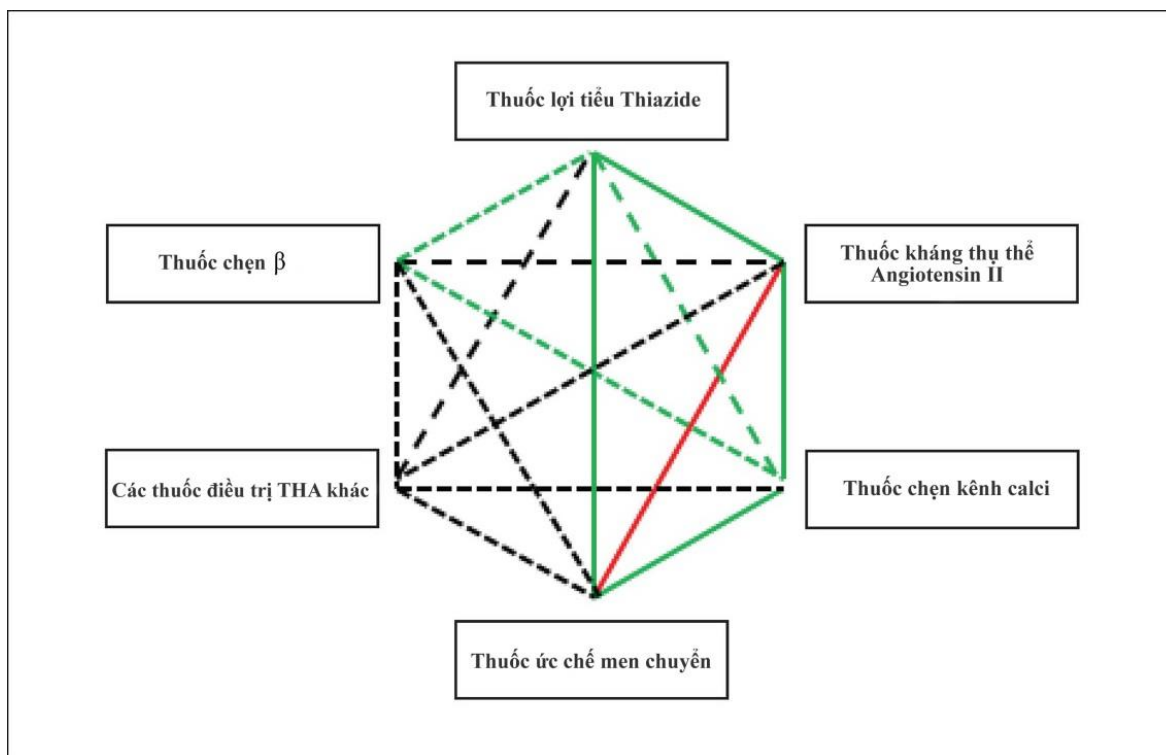
Cảnh giác dược

Một vài chống chỉ định trong điều trị THA mà Dược sĩ phải biết:

Thuốc	Bệnh
Lợi tiểu Thiazide	Suy thận nặng
Chẹn beta	Chậm nhịp tim nặng, hen suyễn, COPD, suy tim không kiểm soát được, hội chứng Raynaud
Chẹn calci	Suy tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định
Ức chế men chuyển và ARA II	Suy thận nặng, thiếu thể tích tuần hoàn, mất nước nghiêm trọng, mang thai
Kháng renin	Phụ nữ có thai
Thuốc tác động lên hệ TK trung ương	Trầm cảm nặng, suy thận nặng
Chẹn alpha	Suy tim, phù phổi
Lợi tiểu quai	Suy thận cấp, hạ kali huyết và natri huyết nghiêm trọng, thiếu thể tích tuần hoàn
Lợi tiểu giữ kali	Suy thận, suy gan nặng

Nguồn: Le Moniteur des Pharmacies -Cahier II du n°2860 du 18 décembre 2010.

PHỐI HỢP TRỊ LIỆU 2 LOẠI THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP



Hình 1. Phối hợp ưu tiên: Đường nét liền màu xanh lá. Phối hợp được chấp thuận: Đường đứt quãng màu xanh lá. Phối hợp ít thông dụng: Đường đứt quãng màu đen. Phối hợp không thông dụng: Đường màu đỏ. Modified from Mancia et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

DS. CKI. Nguyễn Thế Sơn, BV Đa Khoa Sài Gòn

Nguồn tham khảo: Rui Póvoa et al. Arq. Bras. Cardiol. vol.102 no.3 São Paulo Mar. 2014

Cập nhật Hướng dẫn điều trị tăng huyết áp JNC8 mới

Những thay đổi quan trọng so với JNC 7

- Với bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên không có đái tháo đường hay bệnh thận mạn, huyết áp mục tiêu là <150/90 mmHg

- Với bệnh nhân từ 18 đến 59 tuổi không có bệnh nghiêm trọng mắc kèm và bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên có bệnh đái tháo đường, bệnh thận mạn hoặc cả hai, huyết áp mục tiêu là <140/90 mmHg

- Điều trị đầu tay và điều trị sau đó nên giới hạn trong 4 nhóm thuốc: lợi tiểu thiazide, chẹn kênh calci (CCB), ACEI, ARB.

- Điều trị thay thế thứ hai và thứ ba bao gồm việc sử dụng liều cao hay kết hợp các nhóm ACEI, ARB, lợi tiểu thiazide và CCB.

- Nhiều thuốc được chỉ định như là thuốc thay thế tiếp theo, bao gồm:

- + Chẹn beta
- + Chẹn alpha
- + Chẹn alpha 1/beta (như carvedilol)
- + Chẹn beta có tính giãn mạch (như nebivolol)
- + Chủ vận alpha 2 trên thần kinh trung ương (như clonidine)
- + Giãn mạch trực tiếp (như hydralazine)
- + Lợi tiểu quai (như furosemide)
- + Đối kháng aldosterone (như spironolactone)
- + Đối kháng hoạt tính adrenergic ngoại biên (như reserpine)

- Khi khởi đầu điều trị, bệnh nhân gốc Phi không có bệnh thận mạn nên sử dụng CCB và thiazide thay vì ACEI

- Sử dụng ACEI và ARB được khuyến cáo ở mọi bệnh nhân có bệnh thận mạn bất kể dân tộc nào, kể cả điều trị đầu tay hay bổ sung cho điều trị đầu tay

- ACEI và ARB không nên sử dụng đồng thời trên một bệnh nhân

- CCB và lợi tiểu thiazide nên được sử dụng thay thế ACEI và ARB ở bệnh nhân trên 75 tuổi có suy giảm chức năng thận do nguy cơ tăng kali huyết, giảm creatinin và suy thận nặng hơn.

Sự thay đổi mục tiêu về huyết áp tâm thu ít chặt hơn có thể gây lo lắng cho những bệnh nhân đang tuân theo mục tiêu thấp hơn của JNC 7, bao gồm mục tiêu <140/90 mmHg cho phần lớn bệnh nhân và <130/80 mmHg cho bệnh nhân tăng huyết áp và các bệnh nghiêm trọng kèm theo

Kết quả từ 5 thử nghiệm quan trọng – HDFP, Hypertension-Stroke Cooperative, MRC, ANBP và VA Cooperative – đã đưa ra bằng chứng cho những thay đổi trong phác đồ mới. Trong các thử nghiệm này, bệnh nhân trong độ tuổi 30 đến 69 được sử dụng thuốc để hạ huyết áp tâm trương tới mức dưới <90 mmHg. Kết quả cho thấy sự giảm biến cố mạch máu não, suy tim và tỉ lệ tử vong chung ở bệnh nhân được điều trị đến mức huyết áp tâm trương mục tiêu.

Dữ liệu thu được đã thuyết phục một số thành viên của Ủy ban JNC 8 muốn giữ mức huyết áp tâm trương <90 mmHg như là mục tiêu duy nhất ở các bệnh nhân trẻ, đồng thời chỉ ra việc thiếu bằng chứng về lợi ích của mục tiêu huyết áp tâm thu dưới 140 mmHg ở bệnh nhân dưới

60 tuổi. Tuy nhiên, nhiều thành viên bảo thủ đề nghị giữ mục tiêu huyết áp tâm thu cũng như mục tiêu huyết áp tâm trương.

Ở các bệnh nhân trẻ không có bệnh nặng mắc kèm, tăng huyết áp tâm trương là một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch quan trọng hơn tăng huyết áp tâm thu. Những thành viên của JNC 8 không phải là tác giả đầu tiên nhận ra mối quan hệ này. Tác giả phác đồ JNC 7 cũng thừa nhận rằng kiểm soát huyết áp tâm trương quan trọng hơn việc kiểm soát huyết áp tâm thu trong việc giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân <60 tuổi. Tuy nhiên, ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, việc kiểm soát huyết áp tâm thu vẫn đóng vai trò quan trọng nhất.

Các bằng chứng gần đây cho thấy mục tiêu huyết áp tâm thu <140 mmHg được khuyến cáo bởi JNC 7 cho phần lớn bệnh nhân là thấp một cách không cần thiết. Các tác giả JNC 8 đã dẫn chứng 2 thử nghiệm cho thấy không có sự cải thiện hiệu quả tim mạch với mục tiêu huyết áp tâm thu <140 mmHg so với mục tiêu huyết áp tâm thu <160 mmHg hay <150 mmHg. Mặc dù với kết quả này, phác đồ mới không phản đối điều trị đến mục tiêu huyết áp tâm thu <140 mmHg nhưng khuyến cáo nên thận trọng để đảm bảo rằng huyết áp tâm thu thấp không ảnh hưởng chất lượng cuộc sống hay dẫn đến biến cố có hại.

Sự điều chỉnh sang mục tiêu dựa trên huyết áp tâm trương có thể dẫn đến việc sử dụng ít thuốc hơn ở bệnh nhân trẻ có chuẩn đoán tăng huyết áp mới và có thể cải thiện sự tuân thủ và giảm tối thiểu biến cố có hại liên quan đến huyết áp tâm thu thấp, chẳng hạn như rối loạn chức năng sinh dục.

Đối với bệnh nhân bị bệnh thận

Mặc dù 1 phân tích hậu định cho thấy lợi ích có thể có đối với hiệu quả trên thận với mục tiêu thấp ở mức 130/80 mmHg do JNC 7 khuyến cáo, 2 phân tích ban đầu lại không ủng hộ kết quả này. Hơn nữa, 3 thử nghiệm khác không cho thấy lợi ích của mục tiêu <130/80 mmHg so với mục tiêu <140/90 mmHg trên bệnh nhân có bệnh thận mạn. Kết quả là phác đồ mới khuyến cáo bệnh nhân có bệnh thận mạn nên dùng thuốc đầy đủ để đạt mức mục tiêu <140/90 mmHg.

Tuy nhiên, có một ngoại lệ đối với mức mục tiêu này, phác đồ khuyến cáo rằng bệnh nhân có bệnh thận mạn hay bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên có albumin niệu nên điều trị dựa trên bệnh mắc kèm, tình trạng suy yếu và các yếu tố khác đặc trưng của bệnh nhân. Bằng chứng chưa đủ để ủng hộ huyết áp mục tiêu <140/90 mmHg ở bệnh nhân trên 70 tuổi có bệnh thận mạn hay albumin niệu.

Đối với bệnh nhân bị Đái tháo đường

Người lớn bị đái tháo đường và tăng huyết áp đồng thời có thể giảm tỉ lệ tử vong cũng như cải thiện hiệu quả trên tim mạch và mạch máu não khi điều trị với mục tiêu huyết áp tâm thu <150 mmHg, nhưng không có nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) nào ủng hộ mục tiêu <140/90 mmHg. Mặc dù vậy, ủy ban đã chọn một khuyến cáo thận trọng cho bệnh nhân đái tháo đường và tăng huyết áp, lựa chọn mục tiêu <140/90 mmHg cho người lớn có đái tháo đường và tăng huyết áp hơn là một mục tiêu thực chứng <150/90 mmHg.

Theo dõi

Các tác giả của JNC 8 đơn giản hóa khuyến cáo phức tạp cho việc theo dõi bệnh nhân tăng huyết áp. Hội đồng JNC 7 khuyến cáo rằng sau khi đo huyết áp cao ban đầu thì tiếp tục theo dõi để khẳng định huyết áp cao trong 7 ngày đến 2 tháng tùy vào chỉ số ban đầu là bao nhiêu và bệnh nhân có bệnh thận hay tổn thương cơ quan đích do huyết áp cao hay không? Theo JNC 7, trong mọi trường hợp, huyết áp mục tiêu nên đạt được trong vòng một tháng từ khi bắt đầu điều trị bằng cách tăng liều của một thuốc khởi đầu hay dùng phối hợp thuốc.

Điều trị

Giống như JNC 7, hội đồng JNC 8 khuyến cáo sử dụng lợi tiểu thiazid như là liệu pháp khởi đầu cho mọi bệnh nhân. Mặc dù ACEI, ARB và CCB là sự thay thế chấp nhận được nhưng lợi tiểu thiazide vẫn có bằng chứng tốt nhất về hiệu quả.

Hội đồng JNC 8 không khuyến cáo liệu pháp đầu tay bằng chẹn beta và chẹn alpha. Điều này là dựa trên kết quả của 1 thử nghiệm, trong đó chỉ ra tỉ lệ cao các biến cố tim mạch khi sử dụng chẹn beta so với dùng ARB, và một thử nghiệm khác với chẹn alpha so với 4 liệu pháp đầu tay với carvedilol, nebivolol, clonidin, hydralazin, reserpin, furosemid, spironolacton và các thuốc tương tự khác cho thấy không nên dùng bất kỳ thuốc nào khác ACEI, ARB, CCB và lợi tiểu thiazid cho phần lớn các bệnh nhân.

Theo JNC 8, trước khi dùng chẹn alpha, chẹn beta hay bất kỳ phối hợp nào, bệnh nhân nên được điều chỉnh liều và sử dụng phối hợp trong 4 liệu pháp đầu tay. Liệu pháp 3 thuốc với một ACEI/ARB, CCB và lợi tiểu thiazide được ưu tiên trước khi sử dụng chẹn alpha, chẹn beta hay bất kỳ thuốc nào khác.

Phác đồ mới này ngăn việc sử dụng chẹn beta (bao gồm cả nebivolol), chẹn alpha, lợi tiểu quai, chẹn beta/alpha₁, chủ vận alpha₂-adrenergic trung ương, giãn mạch trực tiếp, đối kháng aldosteron và đối kháng hoạt tính adrenergic ngoại biên ở bệnh nhân mới được chẩn đoán tăng huyết áp. Thận trọng với các bệnh nhân đã ổn định với các liệu pháp này.

Cần nhắc điều trị đặc biệt

ACEI và ARB có lẽ không phải là lựa chọn lý tưởng cho bệnh nhân gốc Phi. Thử nghiệm điều trị tăng huyết áp và hạ lipid máu để phòng suy tim) cho thấy rằng ACEI đưa đến hậu quả tim mạch tệ hơn so với lợi tiểu thiazid hay CCB ở bệnh nhân gốc Phi. Mặc dù thế, kết quả của nghiên cứu AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension – Nghiên cứu Mỹ Phi về bệnh thận và tăng huyết áp) ủng hộ dùng ACEI đầu tay hay bổ sung để cải thiện hiệu quả trên thận ở bệnh nhân tăng huyết áp gốc Phi có bệnh thận mạn và đái tháo đường.

Tóm lại, thành viên hội đồng JNC 8 khuyến cáo rằng tất cả các bệnh nhân có bệnh thận mạn và tăng huyết áp bất kể dân tộc nào cũng nên điều trị bằng ACEI hay ARB để bảo vệ chức năng thận trong cả liệu pháp khởi đầu hay bổ sung.

Một ngoại lệ trong sử dụng ACEI hay ARB để bảo vệ chức năng thận là áp dụng với bệnh nhân trên 75 tuổi. Hội đồng dẫn theo tiềm năng của ACEI và ARB làm tăng creatinin huyết thanh và tăng Kali huyết. Tóm lại, với bệnh nhân trên 75 tuổi có giảm chức năng thận, lợi tiểu thiazid hay CCB có thể thay thế hợp lý cho ACEI hay ARB.

Thay đổi lối sống

Tương tự JNC 7, JNC 8 cũng khuyến cáo thay đổi lối sống như là một phần quan trọng của liệu pháp. Can thiệp lối sống bao gồm việc sử dụng kế hoạch ăn uống DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), giảm cân, giảm natri dưới 2,4 gam mỗi ngày và hoạt động thể dục ít nhất 30 phút trong phần lớn các ngày trong tuần. Hơn nữa, để làm chậm tiến triển của tăng huyết áp, cải thiện ảnh hưởng hạ huyết áp của các thuốc và giảm nguy cơ tim mạch, đồ uống có cồn nên giới hạn ở mức 2 ly mỗi ngày ở nam và 1 ly mỗi ngày với nữ. Lưu ý rằng 1 ly tương đương 340 gam bia, 140 gam rượu vang, 42 gam rượu 40 độ. Ngưng hút thuốc cũng làm giảm nguy cơ tim mạch.

Kết luận

JNC 8 đã chuyển từ giả thiết rằng mức huyết áp thấp sẽ cải thiện hiệu quả bất kể loại thuốc nào được sử dụng để đạt mức thấp hơn, thay vào đó JNC 8 khuyên dùng những thuốc có bằng chứng tốt nhất trong việc giảm nguy cơ tim mạch. Ngoài ra, phác đồ cũng hướng đến việc sử dụng ít hơn các thuốc chống tăng huyết áp ở bệnh nhân trẻ, điều này cho thấy hiệu quả tương đương trong biến cố tim mạch và giảm nguy cơ biến cố không mong muốn đi kèm.

Tăng huyết áp kháng trị: tổng quan về chẩn đoán và điều trị

Tăng huyết áp kháng trị hay tình trạng tăng huyết áp không được kiểm soát ngay cả khi dùng 3 loại thuốc hạ áp trở lên đang trở thành một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Bác sĩ cần loại trừ các trường hợp tăng huyết áp kháng trị giả do bệnh nhân không tuân thủ điều trị hoặc tăng huyết áp liên quan tới hiệu ứng áo choàng trắng. Đối với các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị, thuốc lợi tiểu thiazide đặc biệt là chlorthalidone là thuốc được lựa chọn đầu tiên. Hai loại thuốc hạ áp khác gồm nhóm chẹn kênh calci và chất ức chế men chuyển bảo vệ tim mạch. Các bằng chứng gần đây cho thấy, các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid như eplerenone và spironolactone có hiệu quả kiểm soát huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị, không phụ thuộc vào nồng độ aldosterone tự do. Vì vậy, nhóm thuốc này nên được cân nhắc sử dụng ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp sau khi dùng phác đồ 3 thuốc hạ áp liều tối đa. Tăng huyết áp kháng trị có thể do một số nguyên nhân thứ phát của

chứng tăng huyết áp bao gồm ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc cường aldosterone tiên phát. Điều trị các rối loạn trên có thể cải thiện đáng kể mức huyết áp ở bệnh nhân so với việc chỉ điều trị bằng thuốc. Vai trò của các thiết bị trị liệu dùng trên một số bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị hiện hay vẫn chưa rõ ràng.

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch
- Tiền sử gia đình có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim - Hút thuốc lá - Đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose - Bất thường lipid và lipoprotein - Tăng cholesterol toàn phần - Tăng lipoprotein tỷ trọng thấp-cholesterol (LDL-C) - Tăng triglycerid - Giảm lipoprotein tỷ trọng cao-cholesterol (HDL-C)

Bảng 2. Phân loại tăng huyết áp trong ĐTĐ
- <i>ĐTĐ phụ thuộc insulin (Type 1)</i> - Tăng huyết áp kèm bệnh thận - Tăng huyết áp nguyên phát (vô căn) - Tăng huyết áp thứ phát - <i>ĐTĐ không phụ thuộc insulin (Type 2)</i> - Tăng huyết áp kèm béo phì - Tăng huyết áp kèm bệnh thận - Tăng huyết áp nguyên phát (vô căn) - Tăng huyết áp thứ phát - <i>Các nguyên nhân liên quan đến nội tiết của tăng huyết áp và rối loạn dung nạp glucose</i> - U tủy thượng thận - Hội chứng Cushing - Liệu pháp steroid - Bệnh to cực (to đầu chi)

Sinh lý bệnh tăng huyết áp trong đái tháo đường

Béo phì

Có mối liên hệ giữa tăng khối lượng cơ thể và tăng huyết áp, đồng thời việc giảm cân cũng làm huyết áp giảm (3). Tuy nhiên, mối tương quan giữa rối loạn dung nạp glucose và tăng huyết áp đã được chứng minh là không phụ thuộc vào béo phì trong ít nhất 1 nghiên cứu dịch tễ (4). Hơn nữa, tăng huyết áp xuất hiện với tần suất cao ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 1, điều này cho thấy rằng béo phì không phải là lý do duy nhất giải thích cho tình trạng tăng tỷ lệ cao huyết áp.

Bệnh thận trong đái tháo đường

Suy thận giai đoạn cuối chiếm khoảng 40% tổng số bệnh nhân tử vong do ĐTD typ 1. Protein niệu dai dẳng báo hiệu sự khởi phát của bệnh thận. Điều này cùng với tăng huyết áp dẫn đến suy giảm chức năng thận một cách nhanh chóng. Ở giai đoạn hình thành protein niệu (xét nghiệm Albustix dương tính), việc làm giảm huyết áp có ý nghĩa quan trọng nhất (và có thể là cách duy nhất) trong việc duy trì chức năng thận (6). Việc phát hiện vi đạm niệu (albumin bài tiết cao bất thường nhưng dưới ngưỡng phát hiện của xét nghiệm Albustix) có thể giúp chúng ta tiên đoán được những diễn biến tiếp theo của bệnh thận (7); những can thiệp khác chẳng hạn như kiểm soát tốt đường huyết, chế độ ăn giảm protein (9) có thể hiệu quả hơn trong giai đoạn này.

Tuy nhiên, tăng huyết áp có vai trò nào trong khởi phát bệnh thận hay nó chỉ là hệ quả của những rối loạn và gây nên các tổn thương cho mạch máu hiện vẫn còn nhiều tranh cãi. Những dữ liệu gần đây cho thấy rằng ngay cả khi huyết áp hệ thống không tăng, các yếu tố di truyền dẫn đến tăng huyết áp vẫn có thể song hành cùng với bệnh thận trong đái tháo đường. Các yếu tố đó được mô tả bởi sự hiện diện bệnh tăng huyết áp ở đời bố mẹ và làm tăng đáng kể nguy cơ bệnh thận (10). Những yếu tố này cũng đồng thời được chỉ ra bởi sự xuất hiện kênh natri-lithi đồng vận chuyển nghịch trên hồng cầu, vốn xuất hiện rất ít trong các nghiên cứu theo gia đình (10, 11). Như vậy, các bệnh nhân ĐTD typ 1 có tiền sử gia đình tăng huyết áp rõ ràng sẽ có nguy cơ tăng các diễn biến của bệnh thận.

Một vấn đề nữa là sự tăng áp lực máu trong các cầu thận có thể là một yếu tố quyết định tổn thương thận do ĐTD. Sự tăng mức lọc cầu thận (GFR) và áp lực trong cầu thận có liên quan đến tiến triển sớm của bệnh thận trên các bệnh nhân ĐTD typ 1(12). Trên những bệnh nhân ĐTD có bệnh thận với những mức độ khác nhau, nghiên cứu ở động vật và người cho thấy thuốc ức chế men chuyển (ACEI) có những tác dụng có lợi đối với chức năng thận.

Trong một nghiên cứu về ACEI kéo dài 12 tuần, người ta sử dụng Captopril cho những bệnh nhân ĐTD typ 1 đã khởi phát bệnh thận. Kết quả có 32% bệnh nhân giảm albumin niệu (13). Mức GFR giảm khoảng 6% là không đủ để giải thích sự giảm albumin niệu này mà có lẽ yếu tố cốt lõi ở đây là sự giảm áp suất thủy tĩnh trong mao mạch cầu thận. ACEI tác động thông qua sự kết hợp: giảm áp lực trong các động mạch lớn và giảm sức cản tại các động mạch đi, mà hai yếu tố này vốn dĩ phụ thuộc vào tác động của angiotensin II. Như vậy bên cạnh việc giảm huyết áp (vốn là yếu tố chính trong diễn tiến của bệnh thận), ACEI có thể có một tác động chuyên biệt đến huyết động bên trong thận.

Một nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên so sánh với giả dược, kéo dài 6 tháng, sử dụng *enalapril* (một ACEI) cho thấy sự giảm huyết áp hệ thống, giảm đào thải albumin và cải thiện được sự suy giảm GFR trên những bệnh nhân có protein niệu dai dẳng nhưng mức huyết áp bình thường (14). Như vậy đối với những bệnh nhân này, nghiên cứu đã cho thấy rằng nếu giảm huyết áp thì có thể làm chậm tiến triển của bệnh thận. Nghiên cứu cũng đặt ra vấn đề vấp phải

nhiều tranh luận, đó là trong trường hợp này, điều gì đã tạo nên huyết áp bình thường hay bất thường? Nhiều tác giả cho rằng, mức huyết áp ở các bệnh nhân ĐTĐ nên dưới ngưỡng khuyến cáo của WHO, tức là 160/95 mmHg, đặc biệt là trong giai đoạn sớm. Vấn đề này đang còn nhiều tranh cãi và chưa có hướng dẫn chính thức nào tồn tại.

Một nghiên cứu khác sử dụng *metoprolol* hoặc *enalapril* cho những bệnh nhân ĐTĐ typ 1 có bệnh thận, người ta thấy rằng: khi huyết áp hạ xuống tới cùng một giá trị, những bệnh nhân dùng *enalapril* có mức albumin niệu thấp hơn (15). Điều này ủng hộ giả thuyết cho rằng ACEI làm giảm protein niệu thông qua một cơ chế độc lập với tác động trên huyết áp, có thể là một tác động nào đó vào huyết động học bên trong cầu thận. Tác động đặc biệt này của ACEI giúp ích cho việc bảo tồn chức năng thận hay không vẫn cần phải được kiểm chứng qua những nghiên cứu lâu dài.

Đề kháng insulin và huyết áp ở các bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Bảng 3. “Hội chứng X”

Kháng insulin
Tăng insulin máu
Tăng huyết áp
Tăng triglyceride máu
Bệnh động mạch vành

Mặc dù một số giả thuyết đã được đưa ra, song không có một cơ sở chắc chắn nào cho thấy mối liên hệ giữa tăng insulin máu và huyết áp.

Đối với những bệnh nhân này, có bằng chứng cho thấy sự gia tăng việc tái hấp thu natri ở ống thận, ví dụ như insulin có thể điều tiết mạnh việc giữ muối và nước ở thận chẳng hạn (19). Như một hệ quả tất yếu, tổng lượng natri trao đổi cũng tăng trên các bệnh nhân ĐTĐ và khi điều trị

Các yếu tố gây bệnh khác

Ngoài những cơ chế đã nêu, các yếu tố khác có thể có vai trò trong bệnh sinh của tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ, bao gồm những bất thường của peptid natri lợi niệu tâm nhĩ (Atrial Natriuretic Peptide), của hệ renin-angiotensin-aldosteron, độ nhớt máu và biến dạng hồng cầu. Các rối loạn nội tiết (Bảng 2) cũng có thể là nguyên nhân của cả tăng huyết áp và rối loạn dung nạp glucose.

Ý nghĩa đối với điều trị

Những bàn luận ở trên đã tập trung vào các cơ chế khác nhau dẫn đến sự khởi phát và tiến triển của tăng huyết áp ở các bệnh nhân ĐTĐ. Những cơ chế này có thể cho chúng ta một nền tảng hợp lý trong việc lựa chọn cách kiểm soát huyết áp. Vì vậy, *chế độ ăn giảm muối (21), dùng lợi tiểu thiazid (20) có thể là những mục tiêu hợp lý trong điều trị tăng huyết áp trên các bệnh nhân ĐTĐ typ 2; trong khi ACEI (14, 15) được dùng cho các bệnh nhân trẻ mắc ĐTĐ typ 1 – những bệnh nhân này vốn có mối liên hệ chặt chẽ giữa tăng huyết áp và bệnh thận.*

Lợi tiểu Thiazid

Các thuốc lợi tiểu Thiazid có thể làm rối loạn dung nạp glucose và có những bằng chứng cho thấy nó làm tăng nguy cơ dẫn đến ĐTĐ trên những bệnh nhân không mắc bệnh (24). Cơ chế chính của vấn đề này chưa được khẳng định mặc dù các lợi tiểu làm giảm kali máu có thể có tác động trên sự phóng thích insulin. Các lợi tiểu Thiazid cũng có ảnh hưởng bất lợi trên lipid và lipoprotein khi làm tăng các lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) cholesterol và giảm các lipoprotein tỉ trọng cao có hoạt tính bảo vệ như HDL cholesterol, mặc dù chưa rõ các tác động này có kéo dài hay không. Có thể rằng chính những tác động bất lợi đồng thời trên chuyển hóa khi sử dụng thuốc (đặc biệt với thuốc lợi tiểu thiazid) trong điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến trung bình đã dẫn đến kết quả đáng thất vọng về tỷ lệ tử vong liên quan đến tim mạch. *Những báo cáo gần*

đây đã nhấn mạnh rằng khi tăng liều thuốc lợi tiểu thiazid thì tác động chống tăng huyết áp không đổi, nhưng các tác dụng bất lợi sẽ tăng lên (26). Mặc dù vậy, thuốc vẫn thường xuyên được kê với liều cao bất hợp lý, do đó, các kết quả thử nghiệm lâm sàng trước đây cần được xem xét lại để tránh tình trạng này.

Các thuốc chẹn beta giao cảm

Một trong những mối lưu tâm chính khi sử dụng các thuốc chẹn beta cho các bệnh nhân ĐTD là khả năng làm chậm quá trình hồi phục về mặt sinh lý cũng như làm giảm khả năng nhận biết được tình trạng hạ đường huyết. Mặc dù bệnh nhân cần được cảnh báo các triệu chứng hạ đường huyết thông thường, chẳng hạn như run, sẽ khó nhận biết hơn khi dùng chung với thuốc chẹn beta, *tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, đây có thể không phải là vấn đề đáng quan ngại* (27). Về lý thuyết, các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim (ví dụ như *atenolol, metoprolol,...*) ít có khả năng gây ra tình trạng này cho dù tác dụng chọn lọc có thể sẽ mất nếu tăng liều. Các thuốc chẹn beta cũng có thể gây ra những tác động bất lợi trên lipid và lipoprotein, ít nhất là trong một thời gian ngắn. Lượng triglycerid có thể tăng đến 50% trong khi HDL-cholesterol giảm 20% (28).

Những thuốc chẹn beta với hoạt tính giao cảm nội tại (ví dụ như *acebutalol, pindolol,...*) có thể ít tác động bất lợi trên lipid hơn do các thuốc này ít ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase.

Mặc dù có những tác động bất lợi trên chuyển hóa, *lợi ích bảo vệ tim mạch lâu dài của các thuốc chẹn beta đã được chứng minh, đặc biệt là trên các bệnh nhân đã bị nhồi máu cơ tim* (29, 30). Điều này có thể do một số cơ chế khác, trong đó có hoạt tính chống loạn nhịp.

Các thuốc chẹn kênh canxi và thuốc giãn mạch

Dữ liệu hiện tại cho thấy rằng các thuốc chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridin, chẳng hạn như *nifedipin*, không có tác động bất lợi nào trên chuyển hóa lipid và các bằng chứng cũng chỉ ra rằng thuốc này không gây rối loạn dung nạp glucose (31).

Các chất giãn mạch khác gồm thuốc chẹn α_1 giao cảm như *terazosin* và *doxazosin* cũng cho thấy tác dụng tích cực trên chuyển hóa bên cạnh tác động điều trị tăng huyết áp.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm gần đây ở Phần Lan, 77 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị trong 26 tuần với *doxazosin* và nhận thấy LDL-cholesterol trong huyết thanh giảm khi so với giả dược trong giai đoạn đầu (32). Bên cạnh đó người ta cũng nhận thấy có sự giảm glucose máu và giảm đáng kể insulin huyết tương sau 26 tuần khi dùng *doxazosin*, điều này có thể có liên hệ nào đó trong việc kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân ĐTD typ 2.

Tuy nhiên, các nghiên cứu dài hạn đối với thuốc chẹn canxi và thuốc giãn mạch hiện chưa có trong các chuyên luận về đái tháo đường và cũng chưa có bằng chứng nào chứng minh các chất trên có tác dụng bảo vệ tim mạch.

Các thuốc ức chế men chuyển

Như đã đề cập ở trên, bên cạnh tác động giảm huyết áp, thuốc ức chế men chuyển có thể có tác động đặc hiệu đối với huyết động bên trong thận – vốn dĩ có liên quan đến bệnh sinh của

thận. Vì thế các ACEI có thể là một lựa chọn hợp lý đối với những bệnh nhân trẻ tuổi mắc ĐTD typ 1, đặc biệt khi có sự hiện diện của protein niệu và microalbumin niệu. Hơn nữa, những thuốc này không có tác động bất lợi nào đối với quá trình chuyển hóa lipid. Một số dữ liệu cho thấy rằng, nhóm thuốc này làm tăng tính nhạy cảm đối với insulin (33), điều này càng củng cố thêm tính hợp lý khi ứng dụng ACEI trong điều trị.

Một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xảy ra khi sử dụng ACEI bao gồm hạ huyết áp mạnh sau liều dùng đầu tiên và suy giảm chức năng thận trên những bệnh nhân có lưu lượng máu tới thận không đảm bảo. Tác dụng hạ huyết áp có thể tiên đoán được trên những bệnh nhân có nồng độ renin máu cao; sự tăng nồng độ renin máu hầu hết là do giảm natri huyết và thể tích máu vì sử dụng lợi tiểu trước đó. Khi sử dụng ACEI cho các bệnh nhân ĐTD kèm tăng huyết áp với liều lượng thích hợp và theo dõi lâm sàng chặt chẽ, những thuốc này có rất ít tác dụng phụ, tuy nhiên cũng cần phải theo dõi thường xuyên chức năng thận, ít nhất là trong vài tháng đầu điều trị.

Nếu như tiếp tục chọn lựa lợi tiểu thiazid thì nên sử dụng liều nhỏ nhất sao cho đạt được lợi ích tốt nhất và bất lợi thấp nhất. Trong tương lai, vai trò của thuốc chẹn canxi và đặc biệt là các thuốc ức chế men chuyển có thể quan trọng hơn, tuy vậy cũng cần những nghiên cứu về lâu về dài để xác định một cách đầy đủ nguy cơ tử vong do tim mạch của những thuốc này. Việc sử dụng các thuốc chẹn beta không chọn lọc và lợi tiểu thiazid có thể sẽ giảm, mặc dù thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim có thể được tiếp tục sử dụng vì làm giảm tỷ lệ tử vong do thiếu máu cục bộ cơ tim.

Ca 1. Một ca phân tích đơn thuốc tăng huyết áp chi tiết

Trường hợp:

Ông A, 55 tuổi, tài xế xe tải, là khách quen của nhà thuốc từ khi được chẩn đoán bệnh tăng huyết áp khoảng 2 năm nay. Vào tháng trước, do huyết áp tăng cao, bác sĩ điều trị của ông đã thêm Rasilez vào phác đồ điều trị.

Đơn thuốc gồm:

Amlor (amlodipine) 10 mg 1 viên vào buổi sáng

Esidrex (hydrochlorothiazide) 25 mg: 1/2 viên vào buổi sáng

Rasilez (aliskiren) 150 mg 1 viên vào buổi sáng

Liệu pháp điều trị cho 1 tháng, đơn thuốc có thể mua lặp lại 1 lần, sau đó phải tái khám.

Thường xuyên kiểm tra huyết áp bằng huyết áp kế tự động tại nhà.

Tái khám sau 2 tháng để đánh giá hiệu quả trị liệu.

+ Về bệnh nhân: Ông A. được điều trị tăng huyết áp bằng nhiều liệu pháp khác nhau. Ông ấy có tăng cân nhẹ do chế độ ăn thiếu cân bằng, ít tập thể dục và không hút thuốc.

+ Lý do của buổi tư vấn: Cách đây 1 tháng, ông A đã hẹn với bác sĩ điều trị để kê toa thuốc trị tăng huyết áp.

+ Bác sĩ đã nói gì: Huyết áp khi đo ở phòng khám vẫn cao nên bác sĩ đã thêm thuốc thứ 3 vào phác đồ điều trị: Rasilez (aliskiren). Bác sĩ đã nhắc nhở ông A. rằng huyết áp cao ảnh hưởng xấu đến hệ tim mạch và các cơ quan khác, phải sử dụng thuốc thường xuyên và có chế độ ăn lành mạnh. Bác sĩ đề nghị ông mua máy đo huyết áp tự động và tự kiểm tra huyết áp ở nhà. Tuy nhiên bệnh nhân A. nói rằng cần có thời gian để suy nghĩ nên chưa mua máy đo HA. Hôm nay, ông ta đến gặp bác sĩ để được kê toa lần tiếp theo.

+ Bệnh sử: ông A. không đang điều trị bệnh nào khác.

Đơn thuốc có phù hợp ?

Toa thuốc bao gồm:

+ Amlor (amlodipine) là chất đối kháng kênh canxi (nhóm dihydropyridin). Tác dụng hạ huyết áp do tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu.

+ Esidrex (hydrochlorothiazide) là thuốc lợi tiểu thiazid. Thuốc có tác dụng ức chế tái hấp thu Natri ở ống lượn xa, giúp lợi tiểu và làm hạ HA.

+ Ralisez (aliskiren) là chất ức chế renin. Ralisez hạ huyết áp bằng cách ức chế chuyển hóa angiotensinogen thành angiotensine trong hệ thống renin-angiotensin.

Sự kết hợp này nhằm đưa huyết áp về mức bình thường và giảm nguy cơ thương tật và tử vong do bệnh tim mạch về lâu dài.

Đơn thuốc có phù hợp không?

Sự phối hợp thuốc ức chế kênh calci và thuốc lợi tiểu thiazid, mặc dù không có tác dụng hiệp đồng, nhưng vẫn được khuyến cáo bởi Cơ quan quản lý cấp cao về y tế HAS của Pháp.

Trong trường hợp thất bại, có thể thêm một thuốc thứ 3 với điều kiện liệu pháp phối hợp 3 thuốc này phải có một thuốc lợi tiểu thiazid.

Có thuốc nào có khoảng trị liệu hẹp không?

Không có thuốc có khoảng trị liệu hẹp trong đơn thuốc này.

Có trường hợp chống chỉ định đối với bệnh nhân này không?

Bệnh nhân không bị suy thận (bệnh nhân suy thận chống chỉ định với Esidrex và Amlor).

Liều lượng thuốc có phù hợp chưa?

+ Liều Esidrex đúng (tối đa 12,5mg/ngày trong trường hợp phối hợp thuốc)

+ Liều Amlor đúng (tối đa 10mg/ngày).

+ Ralisez có thể kê đơn lên đến 300mg/ngày (trường hợp này là 150mg).

Có tương tác thuốc không? Không.

Cần thiết kiểm soát Na và K khi điều trị với Esidrex, kiểm soát định kì trong suốt khoảng thời gian điều trị.

Đơn thuốc đặt ra vấn đề đặc biệt gì?

Bằng cách kiểm tra tiền sử dùng thuốc, dược sĩ nhanh chóng nhận ra khoảng thời gian giữa những lần nhận thuốc xa hơn chỉ định (6-7 tuần giữa các lần nhận một hộp Amlor gồm 30 viên, trong khi đáng lý ra theo đơn thuốc 1 viên/ngày, ông ấy phải dùng hết sau 4 tuần).

Dược sĩ hỏi ông A. về liệu pháp điều trị của ông ấy. Bệnh nhân tự nhận thấy ông không tuân thủ liệu dùng vì cho rằng thuốc không có tác dụng. BN tự cảm thấy sức khỏe tốt và BN đã nhận quá nhiều thuốc. BN cũng gặp nhiều khó khăn trong việc tuân thủ chế độ ăn lành mạnh theo chỉ định của bác sĩ. Ngoài ra, ông A. nói đôi khi bị tiêu chảy từ khi bắt đầu sử dụng Ralisez, điều này có thể hạn chế sự tuân thủ liệu pháp điều trị.

Dược sĩ giải thích với ông A. rằng bác sĩ điều trị sẽ thay đổi thuốc chỉ còn uống 1 viên vào buổi sáng. Trong khi chờ đơn thuốc của bác sĩ, ông ta chỉ phải uống Amlor và Esidrex.

Các tác dụng phụ:

- Esidrex có thể gây ra hạ natri và hạ kali máu. Những hiện tượng rối loạn điện giải có thể theo dõi bằng những xét nghiệm sinh học.
- Ông A không nhức đầu, không thấy nóng ở mặt và không phù nề chân khi dùng Amlor.
- Giống như tất cả các liệu pháp điều trị tăng huyết áp, Amlor có thể gây hạ huyết áp tư thế đứng, mệt mỏi và cảm giác chóng mặt. Lời khuyên cho bệnh nhân là không ngồi dậy đột ngột

Theo dõi chức năng sinh học

- + Dược sĩ phải kiểm tra xem có sự kiểm soát thường xuyên nồng độ kali và natri máu.
- + Cần thiết kiểm soát creatinin và đánh giá các yếu tố nguy cơ (glucose máu, cholesterol, thuốc lá, rượu) 2 lần mỗi năm.

Sự tuân thủ điều trị

- + Ông A. phải đo huyết áp ít nhất 3 ngày trước buổi tái khám: buổi sáng và buổi tối lặp lại phép đo 3 lần cách nhau 2 phút. Điều này giúp kiểm soát huyết áp về đêm và khi thức dậy trước khi uống thuốc để cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân trong liệu pháp điều trị.

+ Trong trường hợp quên dùng thuốc, KHÔNG được dùng liều gấp đôi vào ngày hôm sau.

Dạng liều:

Ông A. phải dùng 2 viên nén thường xuyên đúng giờ vào buổi sáng để tránh thay đổi nồng độ trong huyết tương.

Những dấu hiệu phải liên lạc bác sĩ ?

Nếu huyết áp tăng cao (các dấu hiệu: đau đầu vùng sau gáy vào cuối đêm hoặc buổi sáng khi thức dậy, chóng mặt, ù tai, nhòe mắt) mặc dù có dùng thuốc thường xuyên bệnh nhân phải tham khảo ý kiến của bác sĩ.

Lời khuyên bổ sung:

- Điều trị tăng huyết áp phải uống thuốc vào sáng sớm trước khi ăn sáng để tránh tương tác với thức ăn.

- Nhắc lại cho bệnh nhân về những lời khuyên kết hợp với đo huyết áp tự động: ngồi 5 phút, đặt tay lên bàn bằng chiều cao ngang với tim, kích hoạt máy, không di chuyển, không nói chuyện, ghi lại các kết quả trong một sổ tay và thông báo các kết quả này với bác sĩ và/ hoặc dược sĩ thường xuyên.

- Để ngăn ngừa các biến chứng, phải:

+ Có lối sống hợp lý.

+ Thử giảm cân bằng 1 chế độ ăn đa dạng và cân bằng (ít chất béo, ít đường, nhiều trái cây và rau củ)

+ Hạn chế lượng muối ăn.

+ Tập thể dục thường xuyên, 30 phút 3 lần mỗi tuần.

+ Hạn chế uống rượu, tối đa 3 ly rượu vang mỗi ngày.

- Nhắc nhở bệnh nhân phải cung cấp thông tin có hệ thống cho cán bộ y tế về tình hình điều trị đặc biệt trong trường hợp hỏi ý kiến về bệnh hô hấp (chứng sổ mũi..).

Kế hoạch dùng thuốc

Thuốc	8 giờ sáng
Amlor 10mg	1 viên nang vào buổi sáng
Esidrex 25mg	Nửa viên nén vào buổi sáng

Ca 2. ADR - Sưng bàn chân, mắt cá và Chẹn kênh canxi

Bà A., 71 tuổi, đã được điều trị bằng Célectol 200 (celiprolol hydrochloride) và Hyperium (rilmenidine) 5 năm nay. Ngoài ra bà còn thường xuyên dùng Daflon 500 (vitamine P). Trong lần thăm khám gần nhất, huyết áp của bà đã tăng lên: 160/100. Bác sĩ điều trị đã thêm Loxen LP (nicardipine hydrochloride) vào đơn thuốc của bệnh nhân. Sau năm ngày, bà A. trở lại hiệu thuốc để mua Doliprane (paracetamol 500mg) vì bị nhức đầu và chỉ cho được sĩ thấy mắt cá chân của bà đang bị sưng phồng. Theo lời khuyên của dược sĩ, bà trở lại gặp bác sĩ của mình. Bác sĩ điều trị thường xuyên của bà đang đi nghỉ phép, vì vậy bà đã tới 1 phòng khám gần đó. Bà quay lại hiệu thuốc vào ngày hôm sau với toa thuốc có Lasilix 20 (furosemide).



Phối hợp Loxen (nicardipine) và Lasilix (furosemide) có hợp lý ?

Vấn đề của ca lâm sàng này là không biết liệu Lasilix được kê là để thay thế hay bổ sung cho Loxen? Bà A. không biết câu trả lời do không được bác sĩ giải thích.

Phân tích ca

Nicardipine là một thuốc chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridin. Những tác dụng phụ chung của các thuốc chẹn canxi xuất phát từ chính cơ chế tác dụng dược lý của nó: giãn mạch quá mức dẫn đến hạ huyết áp, mặt đỏ bừng, nhức đầu, chóng mặt, phù chi dưới và nhịp tim nhanh. Nguyên nhân của sự xuất hiện tình trạng phù nề trong trường hợp này là do sự thay đổi tính thấm thành mạch hơn là do giữ nước. Do đó, việc chỉ định một thuốc lợi tiểu là **không thích hợp** cho trường hợp này. Thường tình trạng phù được quan sát thấy khi bắt đầu liệu trình điều trị và có thể mất đi khi ngừng thuốc.

Xử trí

Bác sĩ (kê Lasilix) khi được liên hệ đã thừa nhận không nắm được hết tình trạng của bệnh nhân này, ông không biết rằng bệnh nhân đã dùng Loxen gần đây.

Do bệnh nhân bị đau đầu và phù chi dưới, bác sĩ muốn thay đổi phác đồ điều trị. Ông quyết định kê đơn Micardis 40 (telmisartan) một lần/ngày thay cho Loxen, đồng thời cũng bỏ Lasilix. Tình trạng phù và đau đầu hết sau 4-5 ngày. Bác sĩ điều trị cũ của bệnh nhân cũng được thông báo về việc này ngay khi trở về.

Lưu ý: Phù do các thuốc chẹn Canxi thường cần phải thay đổi nhóm thuốc điều trị khác.

Ca 3. ADR - Chảy máu chân răng và Chẹn kênh canxi

Ông L., một bệnh nhân thường xuyên của nhà thuốc, phải sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp kể từ khi bị nhồi máu cơ tim. Thuốc điều trị của ông gồm: Tenormine 50 (atenolol) 2 lần/ngày, Triatec 5 (ramipril) 1 lần/ngày, Tahor 80 (atorvastatin) 1 lần/ngày, Plavix 75 (clopidogrel) 1 lần/ngày và Adalate LP 20 (nifedipine) 2 lần/ngày. Hôm nay, ông đến mua bàn chải đánh răng và kem đánh răng sử dụng cho nướu nhạy cảm vì ông bị chảy máu chân răng.

Có thể giải thích nguyên nhân do thuốc?

Dược sĩ nhà thuốc nghi ngờ rằng 2 trong số những thuốc mà ông L. đang điều trị có thể là nguyên nhân gây chảy máu chân răng.

Phân tích tình huống

Thuốc điều trị của bệnh nhân bao gồm 1 thuốc điều trị tăng lipid máu, 1 thuốc ức chế men chuyển, 1 thuốc chẹn thụ thể beta, 1 thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin và 1 thuốc chống kết tập tiểu cầu. Trong số đó, thuốc chống kết tập tiểu cầu, với tác động lên huyết động, có thể giải thích cho hiện tượng chảy máu chân răng của ông.

Tuy nhiên, nifedipin, thông thường trong khoảng từ tháng đầu tiên đến tháng thứ 9 của quá trình điều trị, có thể gây ra sự tăng sinh nướu, ở vị trí chân răng phía trước rồi lan dần đến sau hàm. Sự tăng sinh quá mức này có thể làm nặng thêm tình trạng viêm, chảy máu chân răng và gây đau khi nhai. Tác dụng không mong muốn này dường như không phụ thuộc vào liều và sẽ giảm đi khi ngừng điều trị bằng nifedipin. Cần phải vệ sinh răng miệng đúng cách.

Thái độ xử lý

Khi được hỏi, ông L. không cho biết thêm gì về tình trạng chảy máu khác, kể cả chảy máu cam, có thể gây ra bởi thuốc chống kết tập tiểu cầu Plavix. Ông cho biết vài tuần nay, ông gặp khó khăn khi nhai. Dược sĩ khuyên ông nên đi khám lại bác sĩ sớm hơn so với ngày quy định. Vài ngày sau đó, ông L. quay lại với đơn thuốc mới, trong đó, nifedipin đã ngừng sử dụng và thay thế bằng nicardipin.

Ghi nhớ

Một vài thuốc chẹn kênh canxi, đặc biệt là nifedipin, amlodipin, nitrendipin, diltiazem, verapamil có thể gây ra sự tăng sinh nướu và gây ra các bệnh về nướu, khi đó phải ngừng điều trị.

Ca 4. ADR - Ho và Ức chế men chuyển (1)

Ông Đ., 62 tuổi, đến mua thuốc theo đơn như thường lệ gồm: Tahor 10 (atorvastatine), Coveram 5/10 (perindopril và amlodipine), và Fludex LP 1,5 (indapamide). Vào tháng 12 năm ngoái, ông Đ. thường bị ho khan và ngứa rát cổ ảnh hưởng tới giấc ngủ, nên người dược tá đã tư vấn cho ông dùng siro trị ho có chứa codein. Tuy nhiên, tính đến đầu tháng này, tình trạng ho khan của ông Đ. không hề được cải thiện, do đó ông đã đi khám một bác sĩ đa khoa và được kê đơn 2 thuốc mới: Toplexil (oxomemazine, thuốc trị ho) và Aerius (desloratadine, thuốc kháng histamin). Đến ngày hôm nay, bệnh nhân đã uống thuốc mới được một tuần nhưng tình trạng ho khan vẫn không hề thuyên giảm.

Quan điểm về tình trạng ho khan của ông Đ.?

Nếu tình trạng ho khan kéo dài, dai dẳng kể cả khi đã dùng thuốc trị ho và chống dị ứng thì nguyên nhân của tình trạng này có thể bắt nguồn từ việc sử dụng các thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp.

Phân tích ca

Các thuốc ức chế men chuyển thường gây ra các tác dụng không mong muốn như: ngứa họng, ho không đờm đặc trưng, rát và kéo dài dai dẳng. Biểu hiện ho khan thường gặp ở 10-12% bệnh nhân. Nó có thể xuất hiện sau vài tuần đến vài tháng khi bắt đầu dùng thuốc và có thể tự hết khi ngừng thuốc. Nguyên nhân của tình trạng này là do sự tích lũy bradykinin ở đường hô hấp do tác dụng ức chế men chuyển. Do đó nó là tác dụng phụ thường gặp của cả nhóm thuốc ức chế men chuyển chứ không riêng một thuốc đặc biệt nào trong nhóm.

Xử trí

Trên cơ sở biểu hiện ho kéo dài và việc thuốc trị ho không có tác dụng ở bệnh nhân, dược sĩ giải thích cho ông Đ. rằng một hoạt chất, thành phần trong Coveram, có thể là nguyên nhân của tình trạng ho này. Một vài ngày sau, ông Đ. quay trở lại hiệu thuốc với một đơn thuốc mới: bác sĩ tim mạch đã thay Coveram (perindopril và amlodipine) bằng Exforge (valsartan và amlodipine). Valsartan là thuốc thuộc nhóm kháng thụ thể angiotensin II, có cơ chế tác động gần với các thuốc ức chế men chuyển nhưng nguy cơ gây ho khan ít hơn. Tình trạng ho của bệnh nhân sẽ được cải thiện sau 3 tới 5 ngày.

Ca 5. ADR - Ho và Ức chế men chuyển (2)

Bệnh nhân nam 65 tuổi, được theo dõi tim mạch định kỳ (1 lần/năm) bởi 1 bác sĩ tim mạch. Trong các đợt thăm khám, bác sĩ điều trị sẽ kiểm tra và cho tiếp đơn thuốc cho giai đoạn tiếp theo: Tahor 40 (atorvastatine), Coversyl 4 (perindopril) và Lodoz 2.5/6.25 (2,5 mg bisoprolol/6,25 mg hydrochlorothiazide). Vào tháng 2, bệnh nhân bắt đầu phàn nàn về những cơn ho khan xuất hiện về đêm khiến bệnh nhân khó ngủ kéo dài khoảng một tháng gần đây. Bệnh nhân đã sử dụng Aerius (desloratadin – kháng H1), sau đó là Xyzall (levocetirizin – kháng H1 thế hệ mới) và Helicidine (thuốc giảm ho) nhưng tình trạng ho không có nhiều cải thiện. Bệnh nhân quay trở lại nhà thuốc với 1 đơn thuốc gồm: Solupred 20 (prednisolone) và Hexapneumine (pholcodin – thuốc ho opiat phối hợp chlorphenamin – kháng H1).

Lưu ý về đơn thuốc mới của bệnh nhân

Để giảm ho, bác sĩ đã kê cho bệnh nhân các thuốc điều trị dị ứng, tuy nhiên trong trường hợp này, cần thiết phải xác định rõ nguyên nhân gây ho cho bệnh nhân.

Phân tích ca

Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) từ lâu đã được biết đến về tác dụng phụ thường gặp là gây ho khan, cơn ho dai dẳng, vào ban ngày hoặc ban đêm, các biểu hiện này sẽ hết sau khi dừng thuốc một vài ngày. Ho có thể xuất hiện trong khoảng thời gian từ 1 vài tuần đến vài tháng, sau khi bắt đầu điều trị. Ho được cho là hệ quả của tác dụng dược lý của thuốc, do gây tăng nồng độ, tác động của bradykinin trên đường hô hấp (bởi tác dụng ức chế men chuyển angiotensin). Một số bệnh nhân dễ bị ho hơn khi sử dụng các thuốc ACEI so với các đối tượng khác, ví dụ trên những phụ nữ không hút thuốc lá.

Một số thuốc có thể gây ho	
Ức chế men chuyển	Acide mycophenolic
Đối kháng thụ thể angiotensin II	Isoflurane
Morphine	Desflurane
Fentanyl	Propofol
Sufentanyl	Nitrofurantoin
Paroxetine	Nhóm sulfonamide
Sertraline	Dirithromycine
Methotrexate	

Xử trí

Bác sĩ điều trị của bệnh nhân đã được liên hệ để đề xuất thay thế thuốc Coversyl bằng một thuốc hạ áp nhóm khác, ví dụ: nhóm đối kháng thụ thể angiotensin II (sartan) ít có khả năng gây ho hơn (thường gặp ở 2-4% bệnh nhân). Thông tin này cũng đã được ghi rõ trong hồ sơ bệnh án để tránh việc sử dụng ACEI cho bệnh nhân này trong những lần tiếp theo.

Lưu ý

Các thuốc ACEI gây ho ở khoảng 10% bệnh nhân được điều trị. Cần cân nhắc, phân tích, rà soát một cách có hệ thống các thông tin khi gặp một trường hợp ho khan không rõ nguyên nhân.

Ca 6: ADR - Tiêu chảy và aliskiren

Bà L. thường trông nom đứa con trai nhỏ H. của bà mỗi tối sau khi nó học từ nhà trẻ về. Đầu tuần này, bà đã đến hiệu thuốc với đơn thuốc gồm: Rasilez 150mg (aliskiren, một thuốc ức chế renine) 1 lần/ngày, đây là thuốc mới được bổ sung vào đơn thuốc thường lệ gồm Amlor 10mg (amlodipine, một thuốc chẹn calci) 1 lần/ngày và Tenstaten 50mg (cicletanin, một thuốc lợi tiểu nhóm thiazide) 2 lần/ngày để điều trị bệnh tăng huyết áp của mình. Bà cũng đã mua đơn thuốc gồm: Vogalène (metopimazine, một thuốc thuộc nhóm phenothiazine) để trị nôn và Smecta (diosmectite) để trị tiêu chảy cho H. Hôm nay, bà quay trở lại quầy thuốc vì bà ấy bị tiêu chảy. Bà ấy nghĩ rằng mình bị lây bệnh từ H. và muốn biết rằng liệu bà ấy có thể dùng Smecta vẫn còn ở nhà được không?

Dược sĩ trả lời bà L. thế nào?

Vào thời tiết mùa đông như hiện tại, có thể bà Liên bị nhiễm virus, và là nguyên nhân của bệnh tiêu chảy. Tuy nhiên, không nên loại trừ nguyên nhân tiêu chảy có thể do tác dụng có hại của thuốc gây ra.

Phân tích ca

Theo Cơ quan Y tế khuyến cáo, việc xuất hiện những triệu chứng mới sau khi dùng một loại thuốc mới thì cần phải điều tra xem liệu đó có phải là tác dụng có hại do thuốc mới gây ra hay không. Ở đây, bệnh tiêu chảy của bà L. xảy ra ngay sau khi dùng Rasilez. Theo tờ thông tin sản phẩm, aliskiren thực sự có thể gây rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy thường xuyên và đau bụng (gặp ở 1-10% bệnh nhân). Những tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều lượng sử dụng thuốc.

Thái độ xử lý

Rối loạn điện giải và mất nước là mối lo ngại có thể xảy ra ở bệnh nhân bị tiêu chảy và đặc biệt ở bệnh nhân này còn đang được điều trị thêm bằng thuốc lợi tiểu thiazide. Do đó, dược sĩ cần

nói rõ cho bệnh nhân tầm quan trọng của việc bù nước. Đồng thời, nên khuyên bệnh nhân ăn cơm và tránh các thực phẩm giàu chất xơ. Để trị tiêu chảy, dược sĩ khuyên bà L. dùng Smecta (uống cách xa ít nhất 2h với thuốc trị tăng huyết áp) và cuối cùng là dùng loperamide.

Tuy nhiên, dược sĩ cũng nên tính đến khả năng những rối loạn tiêu hóa bắt nguồn từ việc sử dụng Rasilez. Nên khuyên bệnh nhân nếu tình trạng tiêu chảy vẫn tái diễn trên 3 ngày, cần phải báo ngay cho bác sĩ.

Điều cần nhớ

Aliskiren có thể gây tiêu chảy phụ thuộc vào liều sử dụng (tác dụng có hại phụ thuộc liều).

Ca 7. ADR - Cơn ác mộng khi ngủ và Chẹn beta (1)

Cách đây 2 tháng, chị S., 36 tuổi, đã than phiền với dược sĩ vì chị bị sụt cân và rối loạn giấc ngủ. Sau khi đo huyết áp cho kết quả 160/95 mmHg, chị S được khuyên đi khám chuyên khoa và được chẩn đoán bệnh basedow. Từ đó, chị S. được theo dõi và điều trị nội tiết bằng Neo-Mercazole 20 (carbimazol), Lexomil (bromazepam) và Avlocardyl 40 (propranolol) 2 lần/ngày. Nhưng hôm nay chị lại than phiền với dược sĩ rằng chị vẫn khó ngủ và thường xuyên gặp ác mộng.

Cần nhắc gì về vấn đề giấc ngủ của chị S?

Cường giáp thường kèm theo rối loạn giấc ngủ. Tuy nhiên, quá trình điều trị sẽ giúp cải thiện triệu chứng.

Phân tích tình huống

Các thuốc chẹn beta có bản chất thân lipid có khả năng đi qua hàng rào máu não và gây rối loạn hệ thần kinh trung ương. Trong trường hợp này, Avlocardyl được chỉ định cho chị S để điều trị triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh cường giáp (tăng huyết áp thứ cấp và nhịp tim nhanh). Propranolol là thuốc chẹn beta đặc biệt tan được trong lipid và phân bố tốt trong cơ thể, với nồng độ cao trong hệ thần kinh trung ương. Theo tờ thông tin sản phẩm của thuốc, triệu chứng mất ngủ và gặp ác mộng thường được báo cáo trên các bệnh nhân sử dụng propranolol.

Thái độ xử lý

Dược sĩ quyết định trao đổi với bác sĩ nội tiết về tác dụng không mong muốn này của propranolol. Qua nói chuyện điện thoại, bác sĩ cho biết, ông tương đối hài lòng với kết quả xét nghiệm của chị S. và lẽ ra, các triệu chứng lâm sàng do cường giáp phải được cải thiện. Với

thông tin được cung cấp từ dược sĩ, bác sĩ quyết định giảm liều Avlocardyl xuống còn 1 lần/ngày dùng vào buổi sáng nhằm hạn chế việc gặp ác mộng cho bệnh nhân vào ban đêm.

Ca 8. ADR - Cơn ác mộng khi ngủ và Chẹn beta (2)

Bệnh nhân nữ 58 tuổi được điều trị tăng huyết áp khoảng 4-5 năm nay. Ba tháng trước, bác sĩ tim mạch của bệnh nhân đã đổi đơn thuốc của bà từ thuốc lợi tiểu sang dùng Avlocardyl LP 160 (propranolol). Hôm nay, bệnh nhân đến khám bác sĩ do bệnh eczema và được kê một chế phẩm corticoid dùng ngoài da cùng với Alprazolam 0.25mg, 1 viên trước khi ngủ (uống khi cần) do bệnh nhân phàn nàn gần đây mình ngủ không yên giấc và thường thức giấc giữa đêm do gặp phải ác mộng.

Kê một thuốc thuộc nhóm benzodiazepin có phải là giải pháp hợp lý cho bệnh nhân này ?

Alprazolam là một thuốc an thần nhóm benzodiazepin có tác dụng giúp bệnh nhân không bị thức giấc về đêm nhưng bản thân nó lại có thể hình thành các cơn ác mộng trong giấc ngủ. Cần luôn ghi nhớ rằng điều trị bằng thuốc này nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể do khả năng gây ra hiện tượng phụ thuộc thuốc tương đối nhanh.

Phân tích ca

Có nhiều loại thuốc có thể gây ra cơn ác mộng cho bệnh nhân, đặc trưng là các thuốc có tác dụng loại trừ giai đoạn « giấc ngủ nghịch đảo » hay các thuốc kích thích hệ dopaminergic. Trong số các thuốc này, những thuốc hay gây ra tác dụng này nhất là các thuốc an thần/gây ngủ, một vài các thuốc thuộc nhóm dopaminergic và một số thuốc chẹn beta giao cảm, đặc biệt là các thuốc có cấu trúc phân tử thân dầu (như propranolol và oxprenolol) do dễ đi qua hàng rào máu não.

Một số thuốc có thể gây cơn ác mộng

- **Thuốc trị rối loạn tăng động giảm chú ý:** methylphenidate, lisdexamfetamine, amphetamine + dextroamphetamine.
- **Thuốc trị AIDS:** efavirenz
- **Thuốc an thần:** duloxetine, venlafaxine
- **Kháng sinh:** ciprofloxacin
- **Thuốc trị trầm cảm:** nhóm ba vòng; ức chế tái thu hồi serotonin; ức chế MAO
- **Kháng histamin**
- **Thuốc trị động kinh:** phenobarbital, clonazepam
- **Thuốc trị lú lẫn (Alzheimer):** donepezil, risperidone, rivastigmine

- **Thuốc tim mạch:** chẹn beta giao cảm thân dầu (atenolol, nadolol, propranolol và oxprenolol); digoxin, coumadin
- **Thuốc trị tăng huyết áp:** ACE-inhibitors; nhóm chẹn calci; chẹn beta giao cảm ; clonidine, losartan
- **Thuốc giảm đau:** naproxen, ketamine, morphine
- **Thuốc trị Parkinson:** amantadine, ropinirole
- **Thuốc trị tâm thần phân liệt :** clozapine, risperidone, olanzapine
- **Thuốc gây ngủ:** temazepam, triazolam, zolpidem, eszopiclone
- **Thuốc giúp cai thuốc lá:** varenicline, miếng dán chứa nicotine, bupropion
- **Thuốc nhóm statin:** atorvastatin, simvastatine, rosuvastatine

Xử trí

Do bệnh nhân đã gặp tác dụng không mong muốn khi mới bắt đầu sử dụng benzodiazepin nên cần phải trao đổi với bác sĩ về khả năng gặp tác dụng không mong muốn của Avlocardyl. Bác sĩ tim mạch đã quyết định thay Avlocardyl bằng Célectol (celiprolol), có cấu trúc ít thân dầu hơn. Hai tuần sau, bệnh nhân B. khẳng định đã không còn gặp các rối loạn về giấc ngủ nữa.

Lưu ý

Các thuốc chẹn beta có thể gây ra các rối loạn thần kinh trung ương và tâm thần kinh. Rối loạn thường gặp nhất là các bất thường về giấc ngủ (mất ngủ, gặp ác mộng).

*Dịch : SVD5. Dương Khánh Linh, ĐH Dược Hà Nội
Hiệu đính. DS. Lê Bá Hải, ĐH Dược Hà Nội*

Ca 9. ADR - Phát ban bất thường và Chẹn beta

Ông K., 59 tuổi, đã điều trị nhiều năm nay bằng Adalate LP 20 (nifedipin). Tuy nhiên, bác sĩ điều trị ghi nhận tình trạng huyết áp vẫn tăng cao trong nhiều lần kiểm tra. Vì vậy, tháng trước, bác sĩ thay Aldalate bằng Tenordate (20 mg nifedipine + 50 mg atenolol). Hôm nay, ông K đến gặp dược sĩ và chỉ cho dược sĩ thấy những mảng đỏ mới xuất hiện bất thường trên đầu gối và hỏi mua một loại kem bôi để hết những mảng đó.

Cần nhắc gì khi gặp tình trạng của ông K.?

Ông K. chỉ những mảng đỏ có ranh giới trên đầu gối, hơi lan rộng ra bên cạnh. Một số vết được bao bởi lớp vảy trắng dày, tương tự như bệnh vẩy nến.

Phân tích tình huống

Những tổn thương của bệnh vẩy nến là đặc trưng và một số yếu tố truyền nhiễm hoặc tâm lý có thể gây khởi phát bệnh. Hút thuốc lá cũng là một yếu tố góp phần thúc đẩy bệnh.

Tuy nhiên, ông K. nhấn mạnh là không hút thuốc lá và cũng không gặp căng thẳng trong thời gian gần đây. Do đó phải tìm nguyên nhân khác gây ra tình trạng này. Thật vậy, một số thuốc

có thể gây ra hoặc làm trầm trọng hơn bệnh vẩy nến. Đặc biệt là trường hợp của thuốc chẹn beta (mặc dù hiếm khi xảy ra). Việc sử dụng atenolol ở những bệnh nhân vẩy nến là một vấn đề cần lưu ý đã ghi trong tờ tóm tắt đặc tính của sản phẩm.

Thái độ xử lý

Dược sĩ hướng dẫn ông K. đến một bác sĩ da liễu xác nhận chẩn đoán bệnh vẩy nến, có thể là do tác dụng không mong muốn của thuốc. Bác sĩ đa khoa của ông K. quyết định cho ông K. dùng lại Adalate và thay thế nhóm thuốc chẹn beta bằng nhóm thuốc ức chế men chuyển. Dược sĩ đã ghi lại phản ứng này trong phiếu thông tin của ông K.

Dịch: SVD4. Trần Phương Trinh, ĐH Y Dược Tp HCM

Hiệu đính: DS. Hoàng Hà Phương, ĐH Dược Hà Nội

Ca 10. ADR - Trầm cảm nghi ngờ do dùng thuốc chẹn beta giao cảm

Bệnh nhân C. nam 81 tuổi điều trị bệnh tăng huyết áp hơn 15 năm nay bằng Lopril 25mg (captopril - ức chế men chuyển), 2 viên/ngày. Tháng 10 năm ngoái, bác sĩ chẩn đoán bệnh nhân bị viêm khớp cần điều trị bằng corticosteroid cho đến khi hết đau. Bệnh nhân do vậy được chỉ định Medrol 16mg (methylprednisolone), 2 viên/ngày trong vòng 1 tháng, sau đó chuyển sang chế độ 1 viên/ngày. Kể từ tháng 1, bệnh nhân vẫn dùng Medrol 16mg liều 1 viên/ngày. Cơn đau của bệnh nhân đã được cải thiện đáng kể. Cùng với đó, liều thuốc điều trị tăng huyết áp của bệnh nhân đã được thay đổi: tăng liều của Lopril lên 75 mg/ngày, sau đó là 100 mg/ngày chia 2 lần. Tháng trước, chỉ số huyết áp của bệnh nhân vẫn ở mức cao và bác sĩ đã kê thêm thuốc Tenormine (atenolol, nhóm chẹn beta) để kiểm soát tình trạng này. Hôm nay, vợ bệnh nhân khi đến mua thuốc mới theo đơn cho chồng: Medrol 16 mg, 1 viên/ngày; Lopril 50, 3 viên/ngày và Tenormine 100, 1 viên/ngày. Bà có cho biết dạo này tinh thần của chồng bà không tốt. Ông thường hay lo lắng, bồn chồn và không hiểu lý do tại sao thuốc được kê không thể kiểm soát tình trạng tăng huyết áp. Thêm nữa, bệnh nhân còn rất mệt mỏi và cảm thấy khó khăn khi đi bộ mỗi sáng theo thói quen. Thời gian gần đây, bệnh nhân còn thấy chán ăn do không cảm thấy ngon miệng. May mắn là bên cạnh đó, tình trạng đau do viêm khớp của bệnh nhân đã được cải thiện tốt hơn rất nhiều.

Liệu có phải bệnh nhân C. bắt đầu có dấu hiệu trầm cảm?

Những biểu hiện được mô tả ở bệnh nhân (tinh thần kém, mệt mỏi và chán ăn) phải được đánh giá thận trọng vì đó có thể là dấu hiệu của hội chứng trầm cảm. Tuy nhiên, các dấu hiệu này xuất hiện sau khi thay đổi đơn điều trị nên cũng cần phải cân nhắc đến những phản ứng có hại của thuốc.

Phân tích ca

Liều Medrol bệnh nhân đang dùng để điều trị là tương đối cao đối với phác đồ điều trị kéo dài trong nhiều tháng và thường dễ gây ra các phản ứng bất lợi, bao gồm tác dụng giữ nước là nguyên nhân gây tăng huyết áp của bệnh nhân. Chính do sự tăng chỉ số huyết áp này mà bác sĩ đã phải:

- Thêm vào phác đồ điều trị bệnh tăng huyết áp ở bệnh nhân một thuốc chẹn beta-giao cảm atenolol, gây chậm nhịp và giảm cung lượng tim, có thể là nguyên nhân khiến bệnh nhân mệt mỏi trong một, hai tháng đầu tiên dùng thuốc.

- Tăng liều của Lopril, có thể dẫn đến thay đổi vị giác, làm bệnh nhân thấy chán ăn. Đây là tác dụng phụ đặc trưng của captopril liều cao.

Một số tác dụng có hại của nhóm chẹn beta giao cảm

- Trầm cảm
- Mệt mỏi, khả năng vận động giảm
- Bất thường về giấc ngủ, ác mộng
- Táo bón
- Tay chân lạnh
- Làm trầm trọng bệnh hen hay COPD (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
- Gây tăng đường huyết, làm che giấu dấu hiệu cơn hạ đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ
- Rối loạn cương dương (sinh dục)
- Ngừng thuốc đột ngột gây phản ứng dội ngược với tăng huyết áp và đau thắt ngực

Xử trí

Bệnh nhân C. cần được giải thích về sự cần thiết phải tăng liều, thay đổi phác đồ điều trị tăng huyết áp của mình. Đối với đối tượng bệnh nhân trên 80 tuổi, việc điều trị tăng huyết áp đem lại nhiều lợi ích, đặc biệt trong việc ngăn ngừa tai biến mạch máu não. Đích kiểm soát huyết áp trong trường hợp này là huyết áp tâm thu dưới 150 mmHg và không có hạ huyết áp tư thế đứng.

Khi đã hết triệu chứng của bệnh viêm khớp, liệu pháp corticosteroid sẽ được ngừng dùng, huyết áp động mạch của bệnh nhân nên được kiểm soát, tái thiết lập lại ở những giá trị trước đó.

Sự mệt mỏi bệnh nhân đang gặp sẽ biến mất sau khi tiếp tục điều trị bằng thuốc chẹn beta một thời gian. Đối với chứng rối loạn vị giác, bệnh nhân cần nói chuyện với các bác sĩ để giảm liều của Lopril hoặc đổi sang một ACEI khác. Việc thay thế Lopril bằng Triatec (ramipril) giúp làm giảm các rối loạn vị giác trong một vài ngày và bệnh nhân sẽ có lại cảm giác ngon miệng sau đó.

Lưu ý

Bắt đầu điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể gây ra mệt mỏi trong một hoặc hai tháng đầu. Sự mệt mỏi này sẽ biến mất khi tiếp tục liệu pháp điều trị ở những tháng sau đó.

*Dịch : SVD5. Dương Khánh Linh, ĐH Dược Hà Nội
Hiệu đính. DS. Lê Bá Hải, BM Dược lâm sàng, ĐH Dược Hà Nội*

Ca 11. ADR - Hạ đường huyết và Chẹn beta

Ông F., 68 tuổi, mắc bệnh đái tháo đường type 2, kèm tăng huyết áp. Ông được điều trị bằng Avlocardyl 160 LP (propranolol) 1 viên/ngày vào buổi sáng và Briem 10 (benazepril) 1 viên/ngày. HbA1C của ông giữ ở mức khoảng 7,5% mặc dù tuân thủ chế độ ăn và điều trị bằng metformin. Vì vậy, tháng trước, bác sĩ chỉ định thêm Novonorm (repaglinid) 0,5 mg trước bữa ăn chính trong 2 tuần, sau đó là 1 mg trước bữa ăn. Vào một buổi chiều, nhà thuốc đang rất đông bệnh nhân khi ông F. chờ toa thuốc mới. Bình thường ông F. rất nhã nhặn và lịch sự, lần này ông thấy khó chịu và mất kiên nhẫn, ông đổ mồ hôi và phàn nàn là buồn nôn.

Điều gì đã dẫn đến thái độ của ông F.?

Triệu chứng bức bối, cáu gắt bất thường của ông F. kết hợp với đổ mồ hôi, buồn nôn có thể gợi lên một biểu hiện không điển hình của chứng hạ đường huyết.

Phân tích tình huống

Repaglinid mới được bổ sung vào phác đồ điều trị cho ông F., là thuốc điều trị đái tháo đường dùng đường uống, có cơ chế tác động thông qua tụy, cụ thể là kích thích tụy tiết insulin. Do đó, thuốc có thể thường xuyên gây hạ đường huyết.

Hạ đường huyết khi dùng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống với cơ chế làm tiết insulin chắc chắn ít gặp hơn khi sử dụng insulin, nhưng hậu quả có thể nghiêm trọng, nhất là khi việc chẩn đoán muộn do các dấu hiệu lâm sàng không điển hình.

Các triệu chứng cảnh báo điển hình của cơn hạ đường huyết thấp là hệ quả của việc hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm khi hệ thần kinh trung ương bị thiếu hụt glucose. Do đó, đây chính là dấu hiệu của tình trạng hoạt hóa hệ giao cảm: mồ hôi, lo lắng, nhịp tim nhanh, run, cảm giác đói, buồn nôn, rối loạn tâm trạng và hành vi, nhầm lẫn hoặc hôn mê.

Thực tế, ông F. được điều trị cao huyết áp với một thuốc chẹn beta, Avlocardyl 160 LP. Tác động đối kháng tại thụ thể beta-adrenergic của thuốc chẹn beta làm che giấu một số dấu hiệu hạ đường huyết như run, tim đập nhanh. Hơn nữa, propranolol chống lại phản ứng của các catecholamin nội sinh có tác dụng làm hạ đường huyết và đảm bảo tỷ lệ glucose trong não (do kích thích thụ thể beta 2 và thúc đẩy quá trình đường phân). Ảnh hưởng bất lợi này ngày càng quan trọng với các thuốc ức chế beta không chọn lọc trên tim như propranolol nhưng dường như ít được chú ý với atenolol hay metoprolol.

Thái độ xử lý

Dược sĩ đề nghị ông F. đến ngồi đợi trong quầy thuốc và gợi ý khéo léo với ông rằng đây có thể là dấu hiệu của cơn hạ đường huyết. Dược sĩ cũng đề nghị ông kiểm tra đường huyết để xác định chính xác tình trạng này. Sau khi ăn một vài viên đường, ông F. thực sự cảm thấy tốt hơn. Trước khi ông F. rời khỏi nhà thuốc, dược sĩ giải thích cho ông biết dấu hiệu của cơn hạ đường

huyết, nhắc ông không được bỏ qua các bữa ăn sau khi uống Novonorm và nếu các cơn hạ đường huyết lặp lại nhiều lần thì cần báo cho bác sĩ.

Hạ đường huyết do thuốc và các thuốc hạ huyết áp

Theo quy tắc chung, hạ đường huyết được xác định khi nồng độ đường huyết $< 0,5$ g/l. Nguyên nhân thường gặp nhất gây hạ đường huyết là do các thuốc điều trị đái tháo đường: insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống có cơ chế làm tăng tiết insulin (sulfamid, glinid). Một số thuốc khác có thể có tác dụng hạ đường huyết và làm tăng nguy cơ hạ đường huyết khi kết hợp với thuốc trị đái tháo đường trong thời gian dài. Trong trường hợp này, điều quan trọng là cảnh báo bệnh nhân đái tháo đường, hướng dẫn họ biết cách nhận biết các dấu hiệu lâm sàng của cơn hạ đường huyết và tăng cường việc kiểm tra đường huyết, điều chỉnh liều dùng của các thuốc điều trị đái tháo đường.

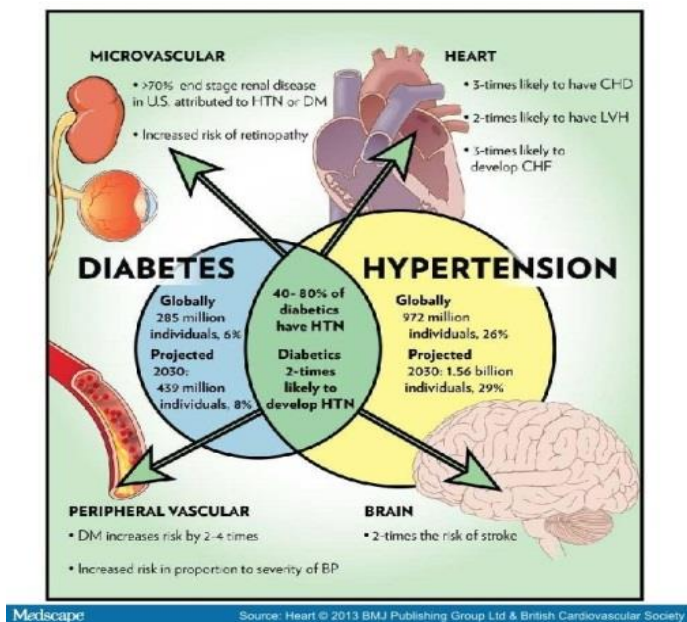
Nhiều loại thuốc có thể gây hạ đường huyết là: disopyramid, tramadol, norfloxacin, một số thuốc chống trầm cảm (thuốc ức chế tái thu hồi serotonin ...), clonidin (thuốc hạ huyết áp tác động lên thần kinh trung ương), thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể beta (bao gồm cả thuốc nhỏ mắt)...Các thuốc này có thể làm trầm trọng thêm hậu quả của cơn hạ đường huyết do làm che giấu các dấu hiệu lâm sàng và trì hoãn chẩn đoán. Do đó, việc kết hợp insulin (hoặc sulfonylurea) với các thuốc chẹn beta được phân loại là tương tác cần thận trọng khi dùng: Cần tăng cường tự theo dõi đường huyết mao mạch.

Dịch: SVD4. Trần Phương Trinh, ĐHY Dược TP HCM

Hiệu đính: DS. Hoàng Hà Phương, ĐHY Dược Hà Nội

Ca 12. ADR - Hạ đường huyết và Chẹn beta ở bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường

Ông M., 42 tuổi nặng 60kg, bị đái tháo đường (ĐTĐ) typ 1. Ông thường xuyên tiêm insulin 4 lần/ngày, HUMALOG (insulin lispro - insulin tác dụng nhanh) 7UI/lần, tiêm 10 phút trước bữa ăn sáng, trưa, tối (7h, 12h, 19h); và LANTUS (insulin glargine - insulin có tác dụng kéo dài) 10UI/lần vào 20h. Ông hay gặp những cơn hạ đường huyết vào buổi tối, được ông ghi lại cẩn thận trong sổ theo dõi đường huyết. Vài năm trước, bác sĩ phát hiện ông bị tăng huyết áp nhẹ và đã cho dùng RENITEC (enalapril). Hai năm lại đây, ông dùng CO-RENNITEC (enalapril + hydrochlorothiazide) và trong lần khám cuối, huyết áp của ông là 140/85, khiến bác sĩ phải kê đơn thêm thuốc hạ huyết áp thứ ba: bisoprolol (chẹn beta).



Có thể bán thuốc theo đơn thuốc này không ?

Các thuốc chẹn beta không có chống chỉ định ở những bệnh nhân tiểu đường, nhưng phải được tư vấn cụ thể.

Phân tích ca

Các dấu hiệu lâm sàng của hạ đường huyết thay đổi tùy theo mỗi cá thể và các đợt hạ đường huyết. Chúng bao gồm các dấu hiệu của tăng adrenaline để đáp ứng với tình trạng hạ đường huyết: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, run rẩy, đổ mồ hôi, tái nhợt, đói cồn cào.

Các thuốc chẹn beta đối kháng tác dụng với catecholamin nội sinh (được sản xuất ra để chống lại tình trạng hạ đường huyết). Do đó, nó làm che khuất các triệu chứng của hạ đường huyết như run và triệu chứng trên tim.

Xử lý

Bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ tim mạch cao, vì vậy, huyết áp mục tiêu ở các bệnh nhân này là 130/80 trong trường hợp không có biến chứng ở thận. Để đạt được huyết áp này, cần thiết phải sử dụng một loại thuốc hạ huyết áp thứ 3. Ngoài những lời khuyên sử dụng tốt thuốc, điều quan trọng là tư vấn bệnh nhân để bệnh nhân có khả năng nhận ra các dấu hiệu của cơn hạ đường huyết. Bệnh nhân cần tăng cường *tự theo dõi đường huyết*, nhất là trong đầu đợt điều trị bằng thuốc chẹn beta. Dựa theo mức độ đường huyết theo dõi, bệnh nhân nên gặp lại bác sĩ để được điều chỉnh liều insulin.

Chú ý

Các insulin, các sulfamide hạ đường huyết và repaglinide có nguy cơ gây hạ đường huyết khi dùng quá liều. Việc dùng kèm chẹn beta có thể che giấu triệu chứng của hạ đường huyết.

*Dịch : SVD4. Trần Phương Thảo, ĐH Dược Hà Nội.
Hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp
Ca đã được thay đổi một số thông tin so với ca gốc*

Ca 13. ADR - Nguy cơ ngã vào ban đêm do hạ huyết áp tư thế đứng

Ông D., 68 tuổi tăng huyết áp từ nhiều năm nay. Cùng với thời gian, phác đồ điều trị của bệnh nhân cũng được điều chỉnh theo hướng tăng dần mức độ nặng. Hiện tại huyết áp bệnh nhân được kiểm soát dao động quanh mức 130/80 nhờ thuốc Sectral 200 (acebutolol - ức chế beta), Cokenzen 16/12.5 (candesartan + hydrochlorothiazide) và Ipersten (manidipine). Bệnh nhân cũng đang gặp phải tình trạng suy tĩnh mạch, nhưng việc điều trị bằng Daflon bị dừng lại do thuốc không cải thiện được tình trạng bệnh. Hôm nay, vợ bệnh nhân D. đưa cho được sĩ một toa thuốc mới của chồng là Josir LP 0.4 (tamsulosine - ức chế alpha, tác động trên đường tiết niệu) 1v/ ngày, được kê bởi bác sĩ thận tiết niệu. Bà D. không biết liệu rằng chồng bà có nói với BS thận-tiết niệu rằng mình đang điều trị bệnh cao huyết áp hay không, nhưng bà nghĩ là có. Tuy vậy, dược sĩ tại nhà thuốc vẫn nhắc nhở bà là nên lưu ý chồng bà không nên thay đổi tư thế đột ngột, phải đứng lên từ từ do nguy cơ choáng, chóng mặt khi dùng Josir những liều đầu tiên. Hai ngày sau, ông D. quay lại nhà thuốc. Ông cho biết ông bị thức giấc ban đêm để đi vệ sinh, và sau khi đi tiểu xong, ông cảm thấy khó chịu vì chân suy yếu. May mắn là ông có đủ thời gian để ngồi xuống nếu không ông đã bị ngã. Do đó ông muốn đến nhà thuốc để tư vấn ý kiến của dược sĩ...

Có phải đây là hạ huyết áp tư thế đứng?

Choáng ngất bất thường khi tiểu đêm bất thường ở những bệnh nhân tuổi này có thể do nhiều nguyên nhân, nhưng theo các biểu hiện, dấu hiệu được mô tả thì gợi ý nhiều đến hạ huyết áp tư thế đứng do các thuốc điều trị gây ra.

Phân tích ca

Các dấu hiệu nhận biết như khó ở, khó chịu, yếu chân là hậu quả của việc giảm tưới máu lên não do thay đổi đáp ứng vận mạch, do giảm huyết áp bởi giảm thể tích tuần hoàn. Thuốc tamsulosine (Josir), được sử dụng trong điều trị phì đại tiền liệt tuyến lành tính, là thuốc ức chế alpha có tác động giãn mạch. Thuốc làm tăng nguy cơ xuất hiện hạ huyết áp tư thế đứng, nhất là ở bệnh nhân đang điều trị bởi nhiều thuốc hạ huyết áp. Có vẻ như, Ông D. đã không để ý đến những lưu ý của dược sĩ khi cấp phát thuốc.

Hướng xử trí:

Hạ huyết áp tư thế đứng thường do điều trị và mất đi sau khi điều chỉnh các yếu tố gây ra.

Cần liên hệ với bác sĩ thận tiết niệu để thông báo về những vấn đề gặp phải với ông D., đặc biệt lưu ý đến nguy cơ té ngã ban đêm, một vấn đề nghiêm trọng ở những bệnh nhân cao tuổi. Chúng ta có thể thảo luận với bác sĩ về khả năng thay đổi thuốc Josir bằng 1 thuốc khác, ví dụ như bằng thuốc ức chế 5-alpha như finasteride (Chibro-Proscar) hoặc dutasteride (Avocart).

Mặt khác, cần trực tiếp lưu ý và giải thích lại với bệnh nhân một số nguyên tắc để phòng ngừa hạ huyết áp tư thế đứng như: tránh đứng lâu, đứng lên từ từ theo 2 giai đoạn, cần có 1 khoảng thời gian chờ ở tư thế ngồi, đặc biệt vào ban đêm hoặc sau khi kết thúc 1 bữa ăn kéo dài lâu.

Trong trường hợp những vấn đề này kéo dài dai dẳng, việc sử dụng những loại băng cuốn đàn hồi, tất co giãn để băng bó quanh chân là cần thiết, nhất là trong trường hợp bệnh nhân có suy tĩnh mạch.

Lưu ý

Ở những bệnh nhân cao tuổi, các thuốc giãn tĩnh mạch cần được sử dụng theo chế độ liều tăng dần. Những thuốc này có thể dẫn đến hạ huyết áp thể đứng dẫn đến té ngã. Bệnh nhân phải được lưu ý những thông tin này, đặc biệt khi thức dậy ban đêm.

DS. Hồ Minh Xuân, Phòng khám Phục hồi chức năng Vườn chuôi, HCM
DS. Lê Bá Hải, ĐH Dược HN

Ca 14. ADR - Lú lẫn và furosemid

Bệnh nhân nữ R. là một người có vóc dáng nhỏ nhắn (nặng 36 kg, cao 1m45) và rất vui tươi, nhanh nhẹn dù bà đã 83 tuổi. Vào tháng 7, bệnh nhân đến hiệu thuốc mua lại thuốc theo đơn, gồm có Lasilix 20 (furosemid), Coversyl 4 (perindopril) và Kardégic 75 (aspirin), và yêu cầu được sĩ đo lại huyết áp do BN cảm thấy mệt mỏi. Tại thời điểm yêu cầu, bệnh nhân có biểu hiện hơi « lú lẫn », gặp khó khăn khi diễn đạt suy nghĩ của mình, và than phiền về các cơn đau đầu ngày càng tồi tệ hơn. Sau vài phút nghỉ ngơi, huyết áp của bệnh nhân đo được là 110/75.

Biểu hiện “lú lẫn” của bệnh nhân R. có phải là dấu hiệu chứng tỏ bà bắt đầu bị bệnh Alzheimer không ?

Trong trường hợp này, những biểu hiện “lú lẫn” có thể là do tác dụng không mong muốn của thuốc.

Phân tích ca

Furosemid là thuốc lợi tiểu quai mạnh và làm mất nước, gây tình trạng hạ natri máu trên bệnh nhân.

Hạ natri máu là tình trạng rối loạn tiến triển dần dần theo thời gian, có thể được phát hiện thông qua các xét nghiệm sinh hóa (giá trị bình thường khoảng 135 mmol/L). Nó có thể gây ra tình trạng hạ huyết áp động mạch. Hạ natri máu nhẹ thường không có triệu chứng nhưng cũng có thể gây đau đầu, rối loạn ý thức, buồn nôn, nôn và mệt mỏi. Nếu nặng có thể gây phù não, hôn mê và ngừng thở.

Xử trí

Dược sĩ liên lạc với bác sĩ điều trị của bệnh nhân mới biết bệnh nhân đã không tái khám trong 2 tháng gần đây. Bác sĩ yêu cầu bệnh nhân dừng Lasilix hoàn toàn và đồng thời theo dõi huyết áp thường xuyên tại nhà thuốc theo tần suất 1 lần/ 2 ngày. Nhà thuốc chịu trách nhiệm thông báo

kết quả chỉ số huyết áp của bệnh nhân cho bác sĩ. Sau 2 tuần, huyết áp của bệnh nhân đã tăng trở lại ở mức 147/85. Sau đó, bệnh nhân được đánh giá lại phác đồ điều trị tăng huyết áp. Vài tháng sau, huyết áp của bệnh nhân vẫn giữ ổn định trong khoảng chấp nhận được tương ứng với độ tuổi của bà.

Lưu ý

Trong giai đoạn điều trị « tích cực », những bệnh nhân cao tuổi đang được điều trị bệnh lý tim mạch hay tâm thần dễ gặp phải các tác dụng có hại của thuốc. Cần phải nghĩ đến các tác dụng có hại của thuốc khi bệnh nhân phàn nàn về các triệu chứng mới có như đau đầu, chóng mặt, táo bón, tiêu chảy, chuột rút, đau dạ dày...

Ca 15. Tương tác thuốc-bệnh - NSAID và THA (1)

Ông S., 58 tuổi đang được điều trị bởi thuốc Lodoz (bisoprolol + hydrochlorothiazide) 10/6.25 – 1 viên mỗi sáng từ 3 năm nay. Thời gian gần đây, ông nhận thấy huyết áp của mình không ổn định. Do đó, cách đây 15 ngày, bác sĩ của ông đã kê thêm thuốc Amlor 5mg (amlodipine) 1 viên/ngày dùng trong 1 tháng. Hôm nay, ông S. ghé quầy thuốc để mua thêm thuốc ibuprofen để trị đau đầu bất thường và mặt đỏ.

Việc dùng ibuprofen có hợp lý ?

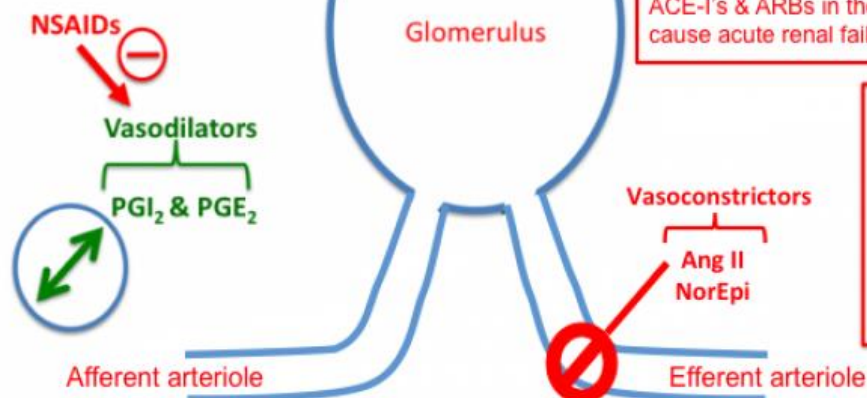
Không, đây không phải loại thuốc giảm đau thích hợp với ông S. Thậm chí, những cơn đau đầu mà ông S. gặp phải có thể là tác dụng không mong muốn do thuốc đang dùng.

Phân tích ca

- Cần tránh sử dụng các thuốc giảm đau nhóm NSAID (đặc biệt là tự ý dùng thuốc) ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Các thuốc NSAID ức chế tổng hợp prostaglandine, gây co mạch và làm giảm tác dụng của các thuốc trị tăng huyết áp. Bên cạnh đó, các thuốc này làm giảm tưới máu ở cầu thận do đó làm tăng nguy cơ suy thận cấp ở các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.
- Hơn nữa, cần thiết phải hỏi ông S. về nguyên nhân của các cơn nhức đầu xuất hiện không lâu sau khi bắt đầu dùng amlodipine. Trên thực tế, các thuốc nhóm dihydropyridin là các loại thuốc giãn mạch có tác dụng không mong muốn thường gặp là đau đầu, đỏ hay nóng mặt. Các triệu chứng này thường xuất hiện khi bắt đầu điều trị và sau đó giảm dần. Phù mắt hoặc chân cũng có thể xảy ra.

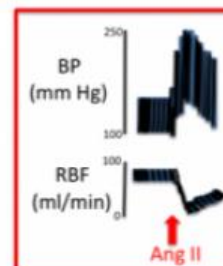
NSAIDs can be harmful to the kidney:

PGs are the major determinant of afferent vasodilation. By inhibiting PG production NSAIDs can cause afferent arteriole vasoconstriction & reduce GFR.



ACE-I's are contraindicated in bilateral renal artery stenosis:

Ang II is the major determinant of efferent vasoconstriction. The Ang II effect helps to maintain GFR when renal perfusion is low (e.g. bilateral renal artery stenosis, volume depletion & elderly patients with CHF). Blocking the effect of Ang II with ACE-I's & ARBs in these situations can cause acute renal failure.



Thái độ xử trí

Dược sĩ cần khuyên ông S. không nên sử dụng ibuprofen mà thay vào đó tư vấn cho ông sử dụng paracetamol dạng viên (không dùng dạng sủi bọt vì có chứa nhiều natri). Dược sĩ cũng cần khuyên ông S. liên hệ ngay với bác sĩ nếu các cơn đau đầu không thuyên giảm.

Điều cần nhớ

Cần tránh tự ý sử dụng các thuốc NSAID ở các bệnh nhân tăng huyết áp do nguy cơ làm giảm hiệu quả của thuốc điều trị tăng huyết áp và suy giảm chức năng thận cấp tính.

Ca 16. Tương tác thuốc-bệnh - NSAID và THA (2)

Bà B., 59 tuổi, được điều trị tăng huyết áp bằng Aldactazine (spironolactone - thuốc lợi tiểu giữ kali) và Triatec 10 mg (ramipril - ức chế men chuyển). Bà thường xuyên theo dõi huyết áp bằng máy đo huyết áp tự động và chỉ số huyết áp bà duy trì quanh mức 135/85.

Sáu tháng trước, bà đã đi gặp một bác sĩ chuyên khoa khớp để khám tình trạng thoái hóa đốt sống cổ mà bà đang phải chịu đựng. Bác sĩ này đã kê cho bà một thuốc chống viêm Bi-profenid (ketoprofen) dùng 20 ngày/tháng để giảm đau. Ngày hôm nay, bà mang tới một toa thuốc mới do bác sĩ điều trị của bà kê: Aldactazine, Triatec, Loxen 10 và 20 (nicardipine hydrochloride - thuốc chẹn kênh calci). Bà B. giải thích cho bạn biết rằng: Bà đã phát hiện chỉ số huyết áp trung bình (sau 3 lần đo) gần đây tăng lên 145/95 khi bà tiến hành kiểm tra huyết áp như thường lệ

trước khi đi bác sĩ khám lại. Sau thăm khám, bác sĩ điều trị của bà đã khẳng định vấn đề tăng chỉ số huyết áp, do đó đã kê bổ sung thêm thuốc mới.

Tại sao bệnh tăng huyết áp của bà B. lại nặng thêm?

Có thể là theo thời gian, tuổi tác, huyết áp bà B. tăng lên. Nhưng trong trường hợp cụ thể này, cần phải đánh giá hiệu quả, tác động lên hiệu quả điều trị chung của bệnh nhân khi thêm một thuốc vào trong liệu trình điều trị.

Phân tích ca

Sử dụng các NSAID điều trị dài ngày (kể cả các thuốc ức chế chọn lọc COX-2) làm tăng huyết áp động mạch ở những bệnh nhân tăng huyết áp và làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc hạ huyết áp. Những tác dụng này chủ yếu là do giảm tổng hợp các prostaglandin giãn mạch và do giữ natri. Hơn nữa, các NSAID còn làm giảm tưới máu thận ở những bệnh nhân có tưới máu cầu thận phụ thuộc nhiều vào hiệu quả giãn mạch của các prostaglandin, bao gồm những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, giảm thể tích tuần hoàn hoặc mất nước. Đây là lý do chính gây nguy cơ suy giảm chức năng thận gây bởi các thuốc ức chế men chuyển ở những đối tượng bệnh nhân này.

Một khả năng lớn là cần phải thêm một thuốc chẹn kênh canxi khi chỉ số huyết áp bệnh nhân tăng lên hoặc khi hiệu quả của thuốc hạ huyết áp bị giảm do dùng Bi-profenid.

Danh sách các thuốc phổ biến liên quan đến làm tăng huyết áp		
Nhóm	Thuốc	Cơ chế
Nhóm cường giao cảm	Nhóm amphetamine (dextroamphetamine, methamphetamine, methylphenidate); phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine	Liều chỉ định làm tăng huyết áp; kích thích thần kinh trung ương
NSAID và các chất ức chế COX-2	Ibuprofen, diclofenac, celecoxib	Ức chế enzyme COX-1 và COX-2 dẫn đến làm giảm tổng hợp prostaglandin, tăng giữ Na và nước ở liều chỉ định
Corticosteroid	Prednisolone, fludrocortisone, hydrocortisone	Do giữ Na dẫn tới giữ nước
Các chất kích thích thần kinh trung ương	Cafeine	Tác dụng kích thích
Các hormon Estrogen và progestin	Thuốc tránh thai đường uống, ERT/HRT	Estrogen kích thích gan sản xuất renin chất nền là angiotensinogen; cả hai hormone đều có tác dụng phụ thuộc liều
Thực phẩm chức năng	Nhâm sâm, cam thảo, yohimbin	Tác dụng kích thích nhẹ, làm tăng huyết áp động mạch
Ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin	Venlafaxine, sibutramine	Tăng mức độ của norepinephrine, kéo theo tăng tiềm lực dẫn truyền thần kinh giao cảm

Ức chế miễn dịch	Cyclosporine, tacrolimus	Tăng tổng hợp prostaglandin và giảm bài xuất Kali, natri và nước
NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug): thuốc chống viêm không steroid. COX : cyclooxygenase. ERT/HRT (estrogen replacement therapy/ hormone replacement therapy): liệu pháp thay thế estrogen/ liệu pháp thay thế hormone		

Xử trí

Cần phải biết liệu bà B. có dùng thuốc giảm đau khác trước khi dùng Bi-profenid không và liệu rằng bác sĩ điều trị của bệnh nhân có được thông báo về việc điều trị bằng NSAIDs không? Trong thực tế, sẽ hợp lý hơn nếu dùng một thuốc giảm đau (paracetamol) không có tương tác với việc điều trị hạ huyết áp. Trong trường hợp hiệu quả giảm đau không đủ, việc thêm thuốc Bi-profenid để điều trị giảm đau cần đi kèm với theo dõi chỉ số huyết áp cũng như độ thanh thải creatinin và kali huyết. Tại các hiệu thuốc, không phải lúc nào dược sĩ cũng biết được liệu rằng bác sĩ kê một thuốc mới khi đã cân nhắc các thuốc mà bệnh nhân đang dùng hay không. Vì vậy, việc tạo một hồ sơ theo dõi việc điều trị cá nhân của mỗi bệnh nhân là một công cụ hữu ích cho các cán bộ y tế.

Lưu ý

Tránh tự sử dụng NSAID ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Trong trường hợp đơn thuốc được kê bởi hai hay nhiều bác sĩ khác nhau, việc trao đổi thông tin giữa là cần thiết để xác minh sự hợp lý của việc kê đơn.

Người dịch: SVD4. Trần Phương Thảo, Phạm Thị Thu Hà, ĐH Dược Hà Nội
Hiệu chỉnh : DS. Lê Bá Hải, PH, Bộ môn DLS, ĐH Dược Hà Nội

Ca 17. Tương tác thuốc - Nguy cơ xoắn đỉnh

Bà H., 60 tuổi, bị cao huyết áp đã nhiều năm. Gần đây do tình trạng huyết áp của bệnh nhân được kiểm soát kém, cùng với việc nhịp tim tăng nhẹ dẫn đến việc bác sĩ thêm thuốc ISOPTIN (verapamil) 120mg/ ngày vào phác đồ điều trị cũ bằng FLUDEX (indapamide) 1,5mg/ngày và ODRİK (trandolapril) 2mg/ngày. Hôm nay, bà H. đến mua thuốc theo đơn mới và than phiền về việc bị táo bón. Bà tranh thủ hỏi ý kiến dược sĩ về “thuốc nhuận tràng mà bà nhìn thấy trên quảng cáo truyền hình” DULCOLAX (bisacodyl). Tuy nhiên dược sĩ cần phải suy nghĩ kỹ trước yêu cầu này.

Chúng ta có thể cung cấp thuốc DULCOLAX được không?

Không! Đầu tiên khi đề cập đến vấn đề này cần nhấn mạnh: Dulcolax không phải là thuốc nhuận tràng phù hợp cho bệnh nhân này. Hơn nữa, cần phải đặt câu hỏi về nguyên nhân táo bón của bà H.

Phân tích:

- DULCOLAX (bisacodyl) là thuốc nhuận tràng kích thích, tác động nhanh (từ 5 đến 10h). Sử dụng kéo dài thuốc này có thể làm mất các chất điện giải và gây hạ kali huyết, dẫn đến tình trạng loạn nhịp tim nặng, hoặc gây xoắn đỉnh. Trong trường hợp phối hợp thuốc nhuận tràng loại này với một thuốc gây hạ kali huyết khác, chỉ số kali huyết bệnh nhân cần phải được giám sát chặt. Đây là tương tác cần phải thận trọng khi sử dụng.

- Ở ca này, bà H. đang được điều trị tăng huyết áp bằng indapamide, một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid gây hạ kali huyết. Tính tới thời điểm hiện tại, nồng độ kali huyết của bệnh nhân khá cân bằng bởi vì bà cũng đang được điều trị bằng một thuốc gây tăng kali huyết, trandolapril. Thật vậy, các thuốc ức chế men chuyển làm giảm sự tổng hợp angiotensin II, dẫn đến giảm tổng hợp aldosteron và do đó làm tăng nồng độ kali huyết (aldosteron có tác động làm thúc đẩy bài tiết kali qua nước tiểu).

- Do đó, không nên khuyên bệnh nhân dùng thuốc nhuận tràng này vì nó ảnh hưởng đến cân bằng này, đặc biệt khi bà H. còn bắt đầu được điều trị bởi verapamil, thuốc chẹn kênh calci. Thuốc này là một thuốc trong nhóm IV để trị loạn nhịp, gây chậm nhịp tim. Tuy nhiên chính nhịp tim chậm cũng là 1 yếu tố nguy cơ gây xoắn đỉnh. Do đó, để sử dụng verapamil cần nồng độ kali huyết cân bằng.

Thái độ xử lý:

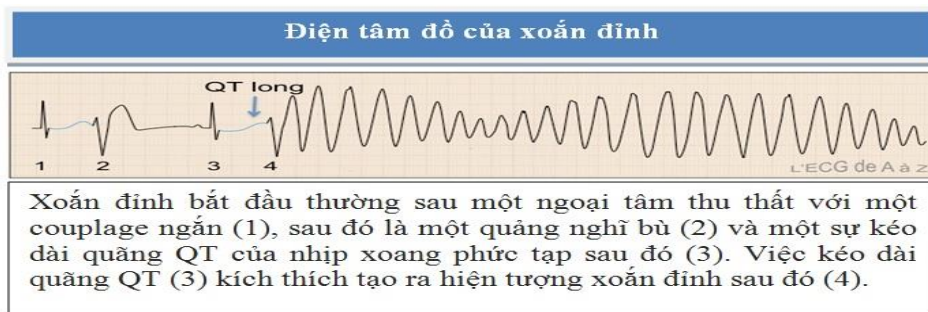
Dược sĩ cần khẳng định nguy cơ hạ kali huyết của thuốc DULCOLAX, có thể dẫn đến xoắn đỉnh ở bệnh nhân này. Mặc khác, cần đặt ra câu hỏi nguồn gốc táo bón của bà H., có thể do Isoptine. Cần đề nghị bà H. báo về tình trạng gần đây của bà và sự thay đổi không rõ nguyên nhân cho bác sĩ, và khuyên tăng cường bổ sung nước cũng như thực phẩm chứa chất xơ trong chế độ ăn. Mục tiêu thứ hai, cần khuyên dùng một thuốc nhuận tràng thẩm thấu như lactulose (DUPHALAC), macrogol (FORLAX), sorbitol (SORBITOL) vì những thuốc này không làm giảm nồng độ kali huyết.

Thuốc và tình trạng xoắn đỉnh

Xoắn đỉnh là 1 tình trạng rối loạn nhịp tim đặc biệt, có thể gây tử vong, với nhịp thất nhanh, đặc trưng bởi hình ảnh điện tâm đồ (ECG) điển hình với quãng QRS tăng rộng biên độ rồi giảm co hẹp.

Khả năng xuất hiện tình trạng xoắn đỉnh tăng ở bệnh nhân có khoảng QT kéo dài (bẩm sinh hoặc mới mắc phải).

Tình trạng hạ kali huyết, được xác định khi nồng độ ion kali trong huyết tương $<3,5$ mmol/L và biểu hiện bằng các triệu chứng: mỏi cơ và chuột rút, là một yếu tố nguy cơ gây xoắn đỉnh, cũng như nhịp tim chậm.



Như vậy, có nhiều loại thuốc có thể gây xoắn đỉnh. Chúng là những loại thuốc:

- Kéo dài khoảng QT : như các thuốc chống loạn nhịp (disopyramid, flecainid, quinidin, amiodaron và đặc biệt là sotalol), thuốc chống loạn thần, một vài thuốc kháng histamine H1 như mizolastine, và ebastine; thuốc chống sốt rét như halofantrine, mefloquine và quinine; một vài thuốc kháng nấm nhóm azol như fluconazol, posaconazol và voriconazol; một vài thuốc chống trầm cảm (đặc biệt thuốc chống trầm cảm ba vòng).
- Thuốc hạ kali huyết, như thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid; thuốc nhuận tràng kích thích; thuốc corticoid...
- Thuốc chậm nhịp tim, như một lượng lớn thuốc chống loạn nhịp, thuốc chẹn β , thuốc chẹn kênh Canxi làm chậm nhịp tim (diltiazem và verapamil...), ivabradin, digoxin, thuốc hạ huyết áp tác động lên hệ thần kinh trung ương, thuốc kháng cholinesterase. *Người dịch: DS. Lê Phạm Phương Ngọc. Hiệu đính: DS. Lê Bá Hải – BM Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội*

Ca 18. Tương tác thuốc - Muối ăn kiêng

Do mắc bệnh tăng huyết áp và suy tim nên ông B. đang được điều trị bằng Lopril (captopril) 50mg 2 viên/ngày, Lasilix 40 (furosemid) 1 viên vào buổi sáng và Cardensiel 2,5 mg (bisoprolol) 2 viên/ngày. Ông B. tuân thủ chế độ ăn không có muối và theo dõi cân nặng thường xuyên. Hôm nay, vợ ông cho được sĩ biết rằng ông dạo này hay bỏ bữa ăn do ông B không còn cảm nhận được hương vị của các món ăn. Chế độ ăn không có muối dường như không phù hợp với ông. Bà vợ băn khoăn liệu bà có thể sử dụng loại muối thay thế giành cho người ăn kiêng muối cho chồng để ông ấy ăn ngon miệng hơn không ?

Có nên khuyên bà B sử dụng muối ăn kiêng cho chồng ?

Không, muối ăn kiêng cũng có thể gây rối loạn kali huyết tương

Phân tích ca

Muối có tác dụng làm tăng hương vị của thức ăn. Vì vậy khi bệnh nhân phải thực hiện chế độ ăn không có muối một cách nghiêm ngặt (bệnh nhân suy tim, suy thận), họ có thể gặp phải tình trạng ăn uống không ngon miệng. Bên cạnh đó, ông B. đang được điều trị bởi captopril- một thuốc ức chế men chuyển thường gây chứng rối loạn vị giác, thậm chí là mất vị giác. Các tác dụng không mong muốn này của captopril xuất hiện phụ thuộc liều dùng.

Tuy nhiên, việc sử dụng muối ăn kiêng để tăng hương vị cho món ăn không phải là một giải pháp tốt. Trên thực tế, các sản phẩm này có thể không chứa natri nhưng lại có thể chứa kali với một hàm lượng không nhỏ (ví dụ, 100g muối Xal có chứa 32g kali).

Thêm nữa, ông B. còn đang được điều trị bởi 2 thuốc hạ huyết áp cho phép ổn định kali trong huyết tương : captopril - một thuốc ức chế men chuyển có tác dụng làm tăng kali máu và furosemid, một thuốc lợi tiểu quai làm giảm kali máu. Do đó, không nên làm thay đổi mức kali huyết tương ổn định này bằng cách sử dụng một loại muối chứa nhiều kali. Khi nồng độ ion kali trong huyết tương $> 5 \text{ mmol/L}$, nó có thể gây ra một số triệu chứng ở bệnh nhân như vấn đề ở cơ bắp (mỏi cơ, tê liệt), thậm chí có thể ảnh hưởng đến nhịp tim (rối loạn nhịp tim và ngừng tim).

Dược sĩ khuyên bà vợ không nên mua muối ăn kiêng khi chưa có ý kiến của bác sĩ. Để tránh việc bà vợ tự ý mua loại sản phẩm này ở cửa hàng, dược sĩ cần phải giải thích rằng loại sản phẩm này có thể làm tăng nồng độ kali và điều này rất nguy hiểm cho chồng bà. Ngoài ra, dược sĩ đã gọi điện thoại và thảo luận về vấn đề rối loạn vị giác và mất vị giác của ông B. với bác sĩ kê đơn và cân nhắc captopril có thể là nguyên nhân của các triệu chứng này. Theo đó, bác sĩ đã thay thế captopril bởi Acuitel 5mg (quinapril) vì thuốc này không gây ra các tác dụng không mong muốn trên. Một thời gian sau, bà vợ báo lại rằng ông B. đã ăn ngon miệng hơn.

Thái độ xử trí

Lời khuyên về chế độ ăn dành cho bệnh nhân tăng huyết áp

- Nếu bệnh nhân thừa cân, cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giảm cân, việc giảm 10kg trọng lượng cơ thể có thể cho phép giảm huyết áp từ 5mmHg đến 20mmHg.

- Giảm lượng muối sử dụng đến dưới 6g/ngày (chế độ ăn không muối là bắt buộc ở các bệnh nhân suy tim và suy thận): hạn chế sử dụng khoai tây chiên, bánh quy giòn, thịt nguội, pho mát cứng, thận trọng đối với các thực phẩm đã qua chế biến và các loại nước khoáng sủi bọt có lượng natri cao hay các loại đường ăn kiêng giàu kali.
- Có chế độ ăn lành mạnh và cân bằng với nhiều rau, hoa quả, ưu tiên sử dụng các thực phẩm giàu acid béo không bão hòa.
- Hạn chế sử dụng các chất chứa cồn (uống dưới 2 cốc/ngày ở nữ giới và 3 cốc/ngày với nam giới), cà phê và cam thảo.
- Vận động thể chất một cách thường xuyên, ví dụ đi bộ (lý tưởng nhất là 30 phút mỗi ngày, tuy nhiên một vài bệnh mắc kèm của bệnh nhân có thể không cho phép vận động).
- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc bỏ thuốc lá.
- Thận trọng với việc tự ý dùng thuốc, một vài loại thuốc có thể làm tăng huyết áp, ví dụ như các thuốc NSAIDs hay các thuốc co mạch dạng xịt mũi.

Điều cần nhớ

Các loại muối ăn kiêng có chứa kali có thể gây rối loạn kali máu ở các bệnh nhân có bệnh về cơ và tim. Việc sử dụng sản phẩm này ở một bệnh nhân đang được điều trị bởi một thuốc trị tăng huyết áp có tác dụng làm tăng kali (nhóm ức chế men chuyển, nhóm chặn thụ thể angiotensin II, aliskiren) cần có ý kiến của chuyên gia y tế và cần được giám sát nghiêm ngặt nồng độ kali máu.

Cas 19: Tương tác thuốc - Tình trạng hưng cảm nhẹ

Bệnh nhân S., nam 48 tuổi, gần đây có những biểu hiện kích động bất thường, thích làm và nói về những kế hoạch rất to lớn. Bác sĩ tâm lý mà BN tới khám lần đầu đã quyết định rằng bệnh nhân chưa cần nhập viện nhưng cần phải điều trị theo đơn như sau : Téralithe 250mg (lithium) 3 viên/ ngày, và Témesta 2,5mg (lorazepam). Khi tư vấn cho bệnh nhân S., dược sĩ phát hiện ra rằng bệnh nhân đang được sử dụng thường xuyên thuốc Micardis Plus (telmisartan + hydrochlorothiazide) (Mua ở 1 hiệu thuốc khác).

Liệu rằng có thể bán thuốc chống loạn thần cho bệnh nhân này không ?

Không, do nguy cơ xuất hiện tương tác thuốc « Cần tránh » giữa các thuốc điều trị tăng huyết áp và lithium.

Phân loại mức độ tương tác thuốc theo ANSM	
Mức độ	Miêu tả
Chống chỉ định	Những cặp thuốc tuyệt đối không được phối hợp
Cần tránh	Những cặp thuốc cần tránh phối hợp, <i>trừ khi</i> đã cân nhắc mối tương quan giữa lợi ích và nguy cơ. Khi sử dụng đồng thời, đòi hỏi giám sát chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân
Lưu ý khi sử dụng	Đây là trường hợp thường gặp nhất. Có thể phối hợp thuốc khi tuân theo một số khuyến cáo đơn giản để tránh xảy ra tương tác, đặc biệt từ khi bắt đầu điều trị (điều chỉnh liều, tăng cường theo dõi lâm sàng, theo dõi các chỉ số sinh học, điện tâm đồ ...)
Cần xem xét	Có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc và thường kèm theo các tác dụng phụ. Không có hướng dẫn đặc biệt dành cho các cặp tương tác này trong thực hành lâm sàng mà cần sự đánh giá của bác sĩ đối với việc phối hợp thuốc.

Phân tích ca

Bác sĩ đã kê 1 thuốc chống loạn thần (lithium) cho bệnh nhân S. Lithium là thuốc điều trị đầu tay dành cho các bệnh nhân hưng cảm nhẹ có biểu hiện kích động. Nhưng nó là một thuốc thải trừ qua thận và là thuốc có khoảng điều trị hẹp, rất dễ xảy ra tình trạng quá liều trong quá trình sử dụng với các biểu hiện như: nôn, choáng ngất, rối loạn nhịp tim, và hôn mê. Rất nhiều thuốc có khả năng làm tăng nồng độ lithium trong máu, khi dùng cùng, như : các thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn thụ thể angiotensine II, thuốc ức chế men chuyển do gây giảm thải trừ lithium qua đường nước tiểu. Việc phối hợp các thuốc này với lithium được khuyến cáo là "Cần Tránh". Khi không thể tránh được, thì cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium huyết ở bệnh nhân.

Xử trí :

Dược sĩ đã quyết định gọi cho bác sĩ điều trị của bệnh nhân S. để thông báo với bác sĩ là hiện tại bệnh nhân đang sử dụng 1 thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và 1 thuốc lợi tiểu, có khả năng tương tác với lithium. Sau khi cân nhắc, bác sĩ quyết định thay thế lithium bằng valproat. Vì valproat sẽ thích hợp hơn cho bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid so với carbamazepin dễ gây hạ natri huyết. Bác sĩ đã fax một đơn thuốc mới của bệnh nhân cho dược sĩ để dược sĩ bán cho bệnh nhân.

Lưu ý

Phối hợp thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc lợi tiểu với lithium được khuyến cáo là "Cần tránh", do nguy cơ làm tăng nồng độ lithium trong máu bệnh nhân.

Người dịch : DS Trịnh Hồng Nhung
Hiệu đính : DS. Lê Bá Hải, ĐH Dược Hà Nội

Ca 20. Tương tác thuốc - Tiền sử sốc phản vệ

Ông T. 51 tuổi, sống ở nông thôn và chỉ thỉnh thoảng tới hiệu thuốc vì ông không mắc các bệnh mãn tính. Cách đây 3 tháng, bác sĩ phát hiện thấy chỉ số huyết áp của ông tăng lên mức 170/110 (sau khi đã được kiểm tra 2 lần). Hôm nay, ông T. mang đến hiệu thuốc một đơn thuốc Tenormine (atenolol) sử dụng trong 3 tháng.

Liệu có vấn đề gì không?

Về mức độ ưu tiên khi lựa chọn kê đơn một thuốc ức chế beta ngay lần đầu không gây ra bất kỳ vấn đề gì đối với những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc điều trị bệnh mãn tính. Tuy nhiên, việc kiểm tra thông tin về tiền sử dùng thuốc, bệnh, dị ứng...có trong hồ sơ của bệnh nhân có thể sẽ hữu ích...

Phân tích ca

Khi kiểm tra hồ sơ bệnh, DS phát hiện cách đây 5 năm, ông T. bị sốc phản vệ do ong vò vẽ chích. Tình trạng này đã được kiểm soát bằng cách tiêm adrenaline. Từ đó, mỗi năm, vào mùa xuân ông T. lại đến hiệu thuốc để thay đổi hộp chống sốc dự phòng (có bút tiêm Anapen chứa adrenaline).

Adrenaline là thuốc được lựa chọn để điều trị các phản ứng dị ứng, quá mẫn do tác động giao cảm trực tiếp. Tác động co mạch của thuốc cho phép chống lại việc giãn mạch và tăng tính thấm mạch máu quá mức (nguyên nhân chính dẫn đến mất lưu lượng tuần hoàn trong lòng mạch và hạ huyết áp). Các thuốc chẹn beta, đặc biệt là các thuốc ức chế beta không chọn lọc, đối kháng tác động với adrenaline và có thể làm giảm hiệu quả chống sốc của adrenalin. Ở trường hợp bệnh nhân này, có tiền sử sốc phản vệ, là chống chỉ định sử dụng các thuốc chẹn beta.

Xử trí

Ngay khi cấp phát, việc tham khảo hồ sơ bệnh án của ông T. cho phép lưu ý những thông tin tiền sử trước đó của bệnh nhân. May mắn thay, bệnh nhân chưa sử dụng thuốc chẹn beta từ khi được cấp phát Anapen lần gần đây nhất. Cần phải liên lạc với bác sĩ kê đơn để thông báo các thông tin tiền sử của bệnh nhân và đề xuất thay 1 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác cho bệnh nhân này. Đây cũng là ca lâm sàng nhắc nhở toàn bộ nhân viên y tế về vai trò của việc lưu trữ các thông tin bệnh nhân một cách có hệ thống.

Ghi nhớ: Các thuốc ức chế beta là chống chỉ định sử dụng trong trường hợp có tiền sử sốc phản vệ. Dù trong các dữ liệu y khoa không có dữ liệu về tác động giữa các thuốc ức chế beta và Anapen, cũng như giữa các thuốc ức chế beta và bệnh lý sốc phản vệ.

*DS. Hồ Minh Xuân, Phòng khám Phục hồi chức năng Vườn chuôi, HCM
DS. Lê Bá Hải, ĐH Dược HN*

Ca 21. Chống chỉ định - Thuốc tác dụng lên hệ renine-angiotensine ở phụ nữ mang thai

Bệnh nhân nữ C., 31 tuổi, bị tăng huyết áp vô căn có tính chất gia đình. BN được điều trị 4 năm nay bằng Renitec 20 (enalapril) và Célectol (celiprolol) và huyết áp bệnh nhân ổn định. Hôm nay, BN đến quầy thuốc với một đơn thuốc mới của bác sĩ tim mạch: Dừng Renitec và Célectol; bổ sung Trandate (labetalol) 2 lần / ngày; Catapressan (clonidin) 1 viên vào buổi tối trong 5 ngày, sau đó uống hai lần/ngày vào buổi sáng và buổi tối.

Tại sao lại có sự thay đổi này trong điều trị?

Bạn rất ngạc nhiên vì sự thay đổi thuốc đột ngột của bệnh nhân và tự hỏi nguyên nhân là do BN không dung nạp với Renitec và Célectol hay do huyết áp bệnh nhân không được kiểm soát tốt với thuốc cũ? Câu trả lời rất đơn giản: trong lần khám trước với bác sĩ phụ khoa, chị C. bày tỏ mong muốn có thai. Bác sĩ này ngay lập tức báo với bác sĩ tim mạch của chị để thay đổi thuốc điều trị hạ huyết áp trước khi bắt đầu mang thai.

Phân tích ca:

Tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai gây nguy hiểm cho bà mẹ và thai nhi như: phù, protein niệu, nguy cơ co giật hay đột quỵ cho người mẹ, chậm phát triển thai, suy thai, gây thai chết lưu.

Theo dõi huyết áp (và protein niệu) là cần thiết trong quá trình mang thai và mục tiêu điều trị tăng huyết áp là 140/90 mmHg. Đối với một phụ nữ có tăng huyết áp trước đó, việc điều trị và huyết áp mục tiêu cần phù hợp với việc mang thai.

Một số thuốc chống tăng huyết áp không nên được sử dụng ở phụ nữ mang thai:

- + thuốc lợi tiểu vì làm giảm tưới máu thai,

- + thuốc tác dụng lên hệ renine-angiotensine như nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensine, nhóm kháng thụ thể của angiotensine II do có thể gây quái thai ở 3 tháng đầu thai kỳ và gây độc cho thai nhi ở quý 2 và quý 3 thai kỳ.

Đối với chị C., các bác sĩ tim mạch đã bỏ Renitec (chống chỉ định trong thai kỳ); thay Célectol (celiprolol) bởi Trandate (labetalol) là một thuốc chẹn alpha và beta được dùng từ lâu ở phụ nữ có thai và bổ sung điều trị với thuốc hạ huyết áp trung ương (clonidin), thường được sử dụng cho phụ nữ có thai kết hợp với một thuốc chẹn beta.

Thái độ xử lý

- Cần thiết phải giải thích lại lý do thay đổi điều trị cho bệnh nhân. Có thể dừng Celelectol mà không cần giảm liều từ từ vì nó được thay thế bằng một thuốc chẹn beta khác. Catapressan dùng liều khởi đầu một viên vào buổi tối trước khi đi ngủ, và sau đó tăng lên 1 viên vào buổi

sáng và 1 viên vào buổi tối sau 4 hoặc 5 ngày. Phải thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ buồn ngủ (do tác dụng phụ của thuốc hạ huyết áp trung ương), có thể ảnh hưởng không tốt khi lái xe. Không được dùng đột ngột 2 thuốc này trong bất kỳ trường hợp nào.

- Chị C. phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và protein niệu trong suốt thai kỳ.
- Việc điều trị này phải đi kèm với những thay đổi lối sống cần thiết, đặc biệt là trong thời kỳ mang thai: giảm lượng muối (natri), nghỉ ngơi, bỏ hẳn rượu và thuốc lá. Cảnh báo cho bệnh nhân tránh sử dụng bất kỳ loại thuốc nào mà không có chỉ dẫn của thầy thuốc.
- Tư vấn cụ thể cho bệnh nhân vào đầu thai kỳ.

Chú ý:

Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển và thuốc kháng thụ thể angiotensin II (sartan) là chống chỉ định trong thai kỳ vì nó gây nguy cơ mắc bệnh và tử vong cho thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh. Những thuốc này nên dừng ngay khi có thể nếu dự định có thai, nếu không, dừng càng sớm càng tốt ngay khi có chẩn đoán mang thai.

Người dịch: Trần Phương Thảo, sinh viên năm 4, ĐH Dược Hà Nội.

Người hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp

Ca 22: Chống chỉ định - Chẹn beta giao cảm và Tăng huyết áp, COPD

Bà K., 69 tuổi, đang được điều trị bằng Celectol 200mg (celiprolol) 2 lần/ngày và Triatec 5mg (ramipril) 1 lần/ngày bệnh tăng huyết áp. Bà có tiền sử hút thuốc lá, vừa được chẩn đoán bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Bà ấy đến quầy thuốc để mua thuốc theo một đơn thuốc do khoa hô hấp kê, gồm có Zeclar 500mg (clarithromycin) 2 viên/ngày uống trong 5 ngày và Bricanyl turbuhaler (terbutalin) hít một lần khi cần. Bà K. cũng nhân cơ hội này mua thêm thuốc trị huyết áp. Dược tá T. có mặt tại quầy để bán thuốc.

Những vấn đề dược tá lo lắng là gì ?

Thực tế bà K. bị COPD và bác sĩ kê thuốc terbutalin (kích thích thụ thể β) trong khi đó bà ấy đang điều trị bằng celiprolol (thuốc chẹn thụ thể β).

Dược sĩ phân tích trường hợp

Thuốc chẹn thụ thể β là thuốc kháng hệ β -adrenergic. Trong khi một số có tác dụng chọn lọc trên tim mạch, chỉ tác dụng lên receptor β_1 của hệ adrenalin; một số khác chẹn không chỉ receptor β_1 mà còn chẹn cả receptor β_2 .

Những thuốc không chọn lọc gây mạch chậm (bằng cách chặn receptor β_1 trên tim mạch) và gây co mạch và hẹp khí quản (do chặn receptor β_2 phế quản). Do đó, nó có thể gây ra cơn co thắt phế quản làm nặng thêm bệnh hen suyễn hay COPD. Do đó, thuốc chặn thụ thể β không chọn lọc chính thức bị chống chỉ định trong trường hợp hen suyễn hay COPD.

Trong khi về mặt lý thuyết, thuốc chặn thụ thể β chọn lọc trên tim mạch không có tác động (hoặc tác động rất ít) trên receptor β_2 phế quản. Trên thực tế, ngay cả khi việc chặn một số lượng rất ít receptor β_2 cũng đủ để hạn chế việc giãn phế quản. Do đó, thuốc chặn thụ thể β chọn lọc trên tim mạch cũng chống chỉ định trong trường hợp hen suyễn và COPD, nhưng chỉ trong những trường hợp hen suyễn và COPD nghiêm trọng.

Tuy nhiên, celiprolol là 1 thuốc chặn β đặc biệt: là chất đối vận chọn lọc trên thụ thể β_1 nhưng lại có hoạt tính đồng vận β , điều đó giải thích cho tác dụng kém trên sự co phế quản. Celiprolol là chất chặn β duy nhất không chống chỉ định trong trường hợp hen suyễn hay COPD.

Đặc tính của các thuốc chặn beta giao cảm				
Tên thuốc gốc	Biệt dược	T/d chọn lọc trên tim	HTGCNT	Ghi chú
Acebutolol	Sectral	Có	Có	Tan trong dầu
Atenolol	Betapop, Tenormin	Có	không	
Betaxolol	Kerlon	Có	không	Tan trong dầu ++
Bisoprolol	Detensiel	Có	không	Tan trong dầu
Celiprolol	Celectol	Có	không	Đồng vận β_2
Lebetalol	Trandat	Không	không	Tan trong dầu ++
Metoprolol	Lopressor, Seloken	Có	không	Tan trong dầu ++
Nadolol	Corgard	Không	không	
Nebivolol	Nebilox, Temerit	Có	không	Giãn mạch
Oxprenolol	Trasicor	Không	Có	Tan trong dầu ++
Pindolol	Visken	Không	Có	Tan trong dầu
Propranolol	Avlocardyl	Không	không	Tan trong dầu +++
Tertatolol	Artex	Không	không	Tan trong dầu
Timolol	Timacor	không	không	Tan trong dầu +++
<i>HTGCNT: Hoạt tính giao cảm nội tại. Nguồn: Vidal 2011 và Guide pharmacoclinique 2011. Chỉ liệt kê thuốc chặn thụ thể β sử dụng trong điều trị tăng huyết áp và biệt dược không ở dạng phối hợp.</i>				

Xử lý

Dược sĩ dành thời gian giải thích cho dược tá về thuốc celiprolol, với đặc điểm đặc biệt của thuốc này, và giải thích bệnh nhân này có thể sử dụng thuốc này một cách an toàn. Hơn nữa, dược sĩ khuyên dược tá T. tham khảo sách tra cứu “Tương tác thuốc” để xem có sự tương tác

giữa terbutalin và celiprolol (sự đối kháng giữa thuốc chẹn thụ thể β và thuốc kích thích thụ thể β_2) hay không. Kết quả tra cứu cho thấy sự phối hợp này không bị chống chỉ định. Do đó, dược tá T. có thể phát cả 2 loại thuốc này cho bệnh nhân.

Tính chất của thuốc chẹn thụ thể β :

- Thuốc chẹn thụ thể β không chọn lọc gây co thắt phế quản và co mạch máu.
- Celiprolol có tính chủ vận β_2 và không chống chỉ định trong trường hợp hen suyễn và COPD.
- Một số thuốc chẹn thụ thể β (như nebivolol) làm tăng tổng hợp NO và làm giãn mạch.
- Thuốc chẹn thụ thể β với hoạt tính giao cảm nội tại ít làm chậm nhịp tim.
- Thuốc chẹn thụ thể β tan trong dầu qua được hàng rào máu não, tính chất này có thể ứng dụng trong điều trị bệnh đau nửa đầu, nhưng cũng là nguồn gốc của tác dụng phụ gây ra những cơn ác mộng.

*Dịch: SVD4. Lê Phạm Phương Ngọc, ĐHY Dược Tp. HCM
Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà, ĐHY Dược Huế*

Ca 23. Chống chỉ định - Chẹn beta và THA, Hen phế quản

Bà G., 53 tuổi. Bà bị hen phế quản từ khi thiếu niên (hen suyễn nhẹ dai dẳng). Bà được điều trị nền bằng SERETIDE (salmeterol, fluticasone), và dùng VENTOLIN (salbutamol) khi cần. Hai năm trước, bà bị bệnh tim nghiêm trọng và được điều trị với COUMADIN (warfarin), DETENSIEL (bisoprolol) và TAHOR (artovastatin) cho đến bây giờ.

Hôm nay, bà đến để mua tiếp đơn thuốc và bà có kể bà rất mệt, khó thở và bệnh hô hấp thì ngày càng nặng.

Khai thác tiền sử dùng thuốc, dược sĩ nhận thấy trong 1 năm gần đây, bà G. đã 3 lần dùng khí dung, 5 đợt điều trị kháng sinh và 8 chai VENTOLIN. Bà hỏi liệu có phải giai đoạn mãn kinh của bà đã làm nặng thêm bệnh hen suyễn không ?

Chúng ta có thể trả lời thế nào ?

Thật vậy, bệnh hen suyễn có thể chịu ảnh hưởng của nội tiết tố, và tần số cơn hen đạt tối đa trong thời kỳ mãn kinh. Tuy nhiên, cần xem xét đến các nguyên nhân khác.

Phân tích ca

Cần lưu ý tình trạng của bệnh nhân khi bệnh nhân có sự gia tăng những đợt hen suyễn nặng, cũng như việc lạm dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn.

Có thể bisoprolol (thuốc chẹn beta) là nguyên nhân làm bệnh hen suyễn nặng hơn. Thực tế, mặc dù bisoprolol được coi là có tác dụng chọn lọc trên tim (nghĩa là tác dụng ưu tiên trên thụ thể β_1 ở tim), tất cả các thuốc chẹn thụ thể beta vẫn có thể làm trầm trọng thêm bệnh hen suyễn hiện có, do chẹn các thụ thể β_2 ở phế quản và gây co thắt phế quản nặng, bất kể đường dùng nào, kể cả thuốc nhỏ mắt. Về lý thuyết, celiprolol là một chất chẹn β_1 nhưng

lại là chất chủ vận beta-2, nên celiprolol là thuốc duy nhất sẽ ít gây ảnh hưởng lên tình trạng hen suyễn.

Thái độ xử lý

Với câu hỏi của bệnh nhân về bệnh hen phế quản nặng lên, nên khuyên bệnh nhân liên hệ với bác sĩ của mình. Với sự đồng ý của bệnh nhân (*ở Pháp, dược sĩ phải hỏi sự chấp thuận của bệnh nhân trước khi trao đổi với bác sĩ về tình trạng bệnh của mình trừ khi tình huống khẩn cấp nghiêm trọng*), dược sĩ đã điện thoại báo với bác sĩ kê toa về việc lạm dụng các thuốc giãn phế quản của bệnh nhân, và hỏi bác sĩ liệu với bệnh tim của bệnh nhân, có thể thay bisoprolol bằng thuốc khác không. Sau khi cân nhắc, bác sĩ quyết định thay bisoprolol bằng thuốc ức chế men chuyển BRIEM (benazepril) 5 mg. Sáu tháng sau, bệnh hen đã được cải thiện đáng kể và việc sử dụng VENTOLIN giảm xuống còn một chai trong 6 tháng.

ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ

ĐIỀU TRỊ HEN

1.3. Điều trị cắt cơn và điều trị dự phòng khác nhau như thế nào ?

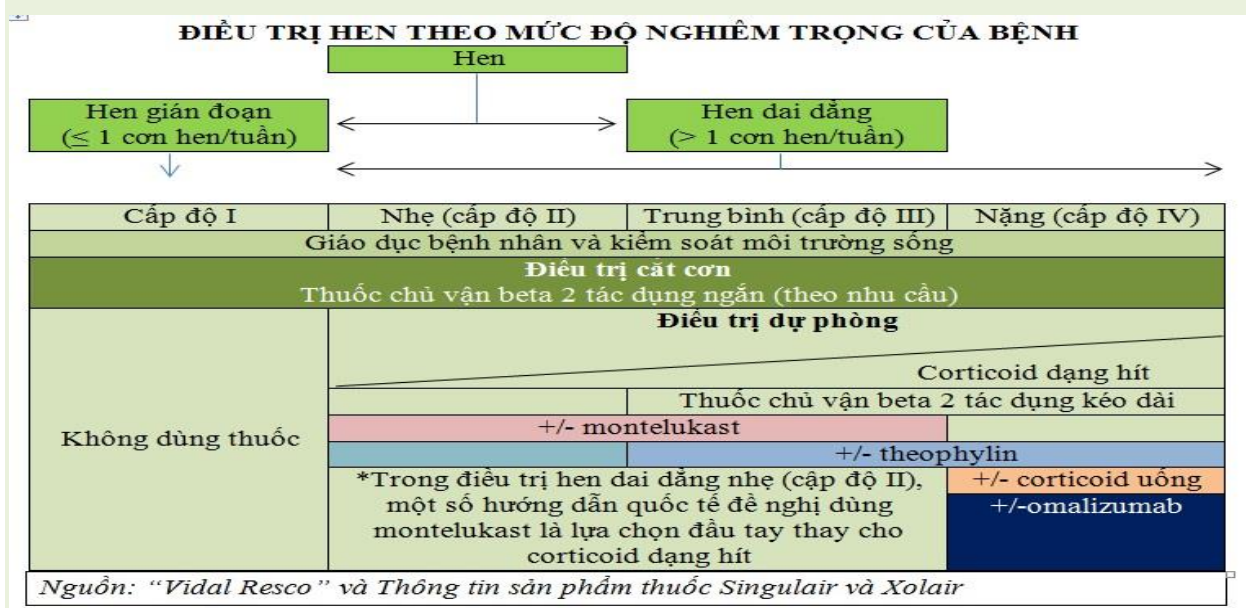
Cần phân biệt hai dạng điều trị cơn hen, đó là :

- **Điều trị cắt cơn:** nhằm giảm nhanh các triệu chứng bằng cách sử dụng các thuốc giãn phế quản, thuốc chủ vận beta 2 tác dụng nhanh.

- **Điều trị dự phòng (điều trị nền lâu dài):** với mục tiêu giảm tần suất và cường độ của cơn hen

Việc chọn lựa phương thức điều trị phụ thuộc vào từng trường hợp. Điều trị dự phòng chỉ được áp dụng trong những trường hợp hen dai dẳng (nhiều hơn 1 cơn hen mỗi tuần).

1.4. Biện pháp điều trị tương ứng với 4 cấp độ của hen



Hen gián đoạn (cấp độ I)

- Hen suyễn gián đoạn bậc 1 có biểu hiện là các triệu chứng xảy ra ban ngày dưới 1 lần/ tuần, các triệu chứng vào ban đêm dưới 2 lần/tháng, và chức năng hô hấp bình thường (lưu lượng đỉnh thở ra (LLĐTR) $\geq 80\%$ chỉ số lý thuyết). Trong trường hợp này, chỉ cần điều trị bằng thuốc chủ vận beta-2 dạng khí dung tác dụng ngắn để cắt cơn hen mà không cần điều trị dự phòng.

- Nếu hen suyễn dai dẳng (hơn 1 cơn mỗi tuần, tương ứng với độ II, III, IV) với các triệu chứng xuất hiện thường xuyên, giảm chức năng hô hấp, cần điều trị dự phòng.

Hen dai dẳng nhẹ (cấp độ II)

- Liệu pháp điều trị dự phòng cần thiết phải sử dụng trong trường hợp này với các thuốc corticoid dạng hít, ở dạng này các phân tử nhỏ dễ dàng đi vào đường dẫn khí do đó cho kết quả tốt.

- Thuốc ức chế leukotrien (như **montelukast** (biệt dược Singulair)) có thể được sử dụng cùng với corticoid dạng hít nếu điều trị dự phòng chưa đáp ứng đủ hoặc có thể sử dụng thay thế cho corticoide dạng hít ở những bệnh nhân không tuân thủ điều trị với thuốc này, các bệnh nhân chỉ bị hen suyễn nhẹ và chưa bị cơn hen suyễn nặng trước đó.

- **Natri cromoglycate** (biệt dược Lomudal) cũng có thể được dùng tuy nhiên dạng khí nén aerosol làm hạn chế việc sử dụng thuốc này.

Hen dai dẳng trung bình (cấp độ III)

Thuốc corticoid dạng hít thường được phối hợp với thuốc chủ vận beta-2 tác dụng dài. Một số giải pháp thay thế: corticoid dạng hít ở liều trung bình hoặc cao; hoặc phối hợp montelukast với corticoid dạng hít ở liều thấp (hiếm khi phối hợp theophylline với corticoid dạng hít ở liều thấp)

Hen dai đẳng nặng (cấp độ IV)

Điều trị dự phòng đối với trường hợp này đòi hỏi kết hợp nhiều thuốc. Ở hầu hết các trường hợp, bệnh nhân dùng kết hợp một thuốc corticoid dạng hít và một thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài. Ngoài ra, có thể kết hợp thêm một thuốc corticoid đường uống hoặc theophylline (hiếm). Có thể thay thuốc chủ vận beta-2 bằng montelukast nếu cần. Thuốc omalizumab cũng có thể được chỉ định trong hen dị ứng trường diễn nghiêm trọng.

1.5. Khi nào thì nên thay đổi điều trị dự phòng ?

- Quyết định chuyển bậc điều trị này sang bậc điều trị khác cần dựa vào mức độ kiểm soát hen suyễn. Điều trị dự phòng với các thuốc dạng hít không thường xuyên hay không đúng cách có thể là nguyên nhân gây giảm hiệu quả kiểm soát cơn hen, cần phải được điều chỉnh trước khi thay đổi biện pháp điều trị dự phòng.

- Thông thường, trong trường hợp điều trị dự phòng cho phép kiểm soát bệnh trong nhiều tháng, khuyến cáo giảm dần liều lượng hoặc số lượng thuốc sử dụng.

- Ngược lại, nếu cơn hen không được kiểm soát, khuyến cáo tăng liều thuốc corticoid dạng hít hoặc thêm 1 thuốc vào liệu pháp điều trị.

1.6. Trường hợp cụ thể

Cần làm gì khi có cơn hen ?

- Để giảm cơn hen, đầu tiên phải sử dụng thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn (1 đến 2 nhát hít mỗi lần dùng, không giới hạn liều nếu triệu chứng dai dẳng). Nếu chưa cắt được cơn hen, nên xịt lại thuốc chủ vận beta-2. Trong trường hợp thất bại, nên nghi ngờ có xuất hiện cơn hen cấp tính nặng và gọi cấp cứu.

- Trong trường hợp cơn hen nặng cấp tính (khó nói, ho, vã mồ hôi, thở nhanh, nhịp tim nhanh, LLĐTR < 30% so với LLĐTR tiền lượng, thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn không có hiệu quả) cần đưa bệnh nhân nhập viện khẩn cấp kèm theo thở oxy cao dòng (6-8L/phút), sử dụng thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn dạng phun khí dung hoặc tiêm dưới da và corticoid tiêm đường tĩnh mạch.

Cần làm gì khi bùng phát cơn hen?

Trong trường hợp bùng phát (triệu chứng kéo dài hơn 24h), và trong trường hợp không kiểm soát được cơn hen bằng thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn, liệu pháp corticoid dạng uống trong thời gian ngắn (liều tương đương prednison 0,5mg/kg/ngày, trên thực tế đa số BN dùng 40mg mỗi ngày) từ 5 đến 10 ngày.

Điều trị bệnh hen suyễn dị ứng nghiêm trọng như thế nào ?

Đối với bệnh nhân hen suyễn dị ứng dai dẳng nghiêm trọng, cần áp dụng các liệu pháp điều trị sử dụng cho hen cấp độ III và IV. Nếu không có hiệu quả, cân nhắc sử dụng omalizumab (kháng thể anti-IgE) ở một số bệnh nhân.

Điều trị dự phòng cơn hen do gắng sức ?

- Để dự phòng cơn hen do gắng sức, đầu tiên cần phổ biến kiến thức cho bệnh nhân làm sao khởi động đúng cách và tập luyện vừa phải.
- Nếu dự phòng không có hiệu quả, có thể cân nhắc kết hợp điều trị bằng thuốc. Theo đó, thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn hoặc kéo dài được dùng trước khi tập luyện từ 15 đến 30 phút (với những bệnh nhân hoạt động thể thao trên 60 phút mỗi ngày).
- Chế phẩm kết hợp một thuốc chủ vận beta 2 và một thuốc kháng cholinergic được lưu hành trên thị trường dưới tên biệt dược Bronchodual cũng được sử dụng để điều trị dự phòng cơn hen do gắng sức.
- Montelukast và natri cromoglicate cũng được sử dụng để dự phòng trong trường hợp này.

2. CÁC THUỐC SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ

2.1. Cắt cơn hen

Biện pháp điều trị đầu tiên cho mọi cơn hen là dùng thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn.

Thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn tác dụng như thế nào?

Bằng việc gắn kết lên các thụ thể beta trên các sợi cơ trơn, thuốc chủ vận beta-2 sẽ làm giãn cơ trơn phế quản, do đó làm giãn phế quản. Tác dụng giãn phế quản này xuất hiện trong vài phút và kéo dài khoảng 4 giờ.

Mức độ dung nạp của thuốc như thế nào?

- Thuốc chủ vận beta-2 có tác dụng ngắn được dung nạp tốt. Ít khi xuất hiện tác dụng không mong muốn khi dùng đường hít.
- Một số tác dụng phụ hiếm gặp đã được quan sát:
 - + Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực ở liều cao,
 - + Run các đầu tay chân,
 - + Nhức đầu, vọp bẻ,
 - + Ngứa họng gây ho hoặc sung huyết họng ở những bệnh nhân nhạy cảm với dạng bột hít khô.
- Có nguy cơ co thắt phế quản nặng khi phối hợp với thuốc ức chế beta.

Sử dụng thuốc như thế nào?

- Salbutamol và Terbutaline được dùng để cắt cơn hen hoặc phòng ngừa cơn hen do gắng sức bằng đường hít nhờ các dụng cụ hít khác nhau: bình xịt khí dung định liều, buồng hít bột khô, bình xịt định liều tự động.

- Trong trường hợp có cơn hen bùng phát nghiêm trọng (triệu chứng dai dẳng hơn 24 giờ) hoặc cơn hen cấp nặng, salbutamol và terbutaline có thể được sử dụng bằng cách phun khí dung. Chỉ có các bác sĩ chuyên khoa phổi hoặc nhi mới được chỉ định hay quyết định cho dùng tiếp tục thuốc dạng khí dung. Trong trường hợp cấp cứu, mọi bác sĩ tham gia đều có thể cho bệnh nhân sử dụng thuốc này và đơn thuốc phải ghi rõ “dùng khi cấp cứu”.

- Thuốc ipratropium dạng hít có thể được sử dụng kèm với thuốc tương tự beta-2- tác dụng nhanh và ngắn.

Các thuốc kháng cholinergic dạng hít

- **Ipratropium** dạng hít được sử dụng để điều trị triệu chứng của các cơn hen trầm trọng hoặc kết hợp với thuốc chủ vận beta 2 tác dụng nhanh dạng hít. Trong đợt kịch phát nghiêm trọng hoặc cơn hen cấp tính nặng, **ipratropium** có thể được sử dụng qua máy khí dung để hạn chế các vấn đề về hô hấp, đặc biệt là với bệnh nhi.

- **Ipratropium** là một chất đối kháng thụ thể cholinergic tác dụng ở khí quản, tác dụng làm giãn khí quản kém hơn so với thuốc chủ vận beta 2. Tác dụng của thuốc này khá nhanh và có thể kéo dài từ 4 đến 6 giờ.

- Các tác dụng phụ có thể gặp là các tác dụng tương tự atropin (bí tiểu, táo bón, các rối loạn về mắt). Tuy nhiên, tác dụng tại chỗ mới là phổ biến nhất và thường là khô miệng họng. Một số trường hợp bị co thắt phế quản đã được báo cáo. Trong trường hợp để thuốc dính vào mắt, có thể xảy ra phản ứng giãn đồng tử và glaucoma góc đóng.

2.2. Điều trị dự phòng

Hiệu quả của corticoid dạng hít đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng có mức độ chứng cứ cao. Đây là biện pháp điều trị dự phòng tiêu chuẩn cho các trường hợp hen suyễn dai dẳng.

Thuốc corticoid dạng hít tác dụng như thế nào?

- Các corticoid (beclometasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone, mometasone) ức chế tổng hợp các cytokine tiền viêm và hoạt hóa một số protein kháng viêm.

- Cần sử dụng corticoid dạng hít hàng ngày. Nó giúp cải thiện các triệu chứng, chức năng hô hấp và số lần lên cơn hen ở các bệnh nhân đang điều trị nhờ tác dụng kháng viêm ở phế quản. Thời gian tác dụng thay đổi từ vài ngày đến vài tuần.

Mức độ dung nạp của thuốc như thế nào?

Nhìn chung, liệu pháp corticoid hít được dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn chủ yếu là các tác dụng phụ tại chỗ:

+ Nấm hầu họng: có thể dự phòng nếu bệnh nhân súc miệng sau khi sử dụng;

+ Khó phát âm với khàn giọng: tác dụng không mong muốn này xuất hiện ở liều cao và sẽ hồi phục sau khi giảm liều;

+ Rối loạn tâm thần: hưng phấn, kích động

+ Rối loạn da và mắt đã được mô tả ở những bệnh nhân được điều trị liều cao trong nhiều năm. Corticoid đường hít ít đi vào hệ tuần hoàn chung nên ít gây tác dụng phụ. Tuy nhiên, để hạn chế tối đa tác dụng phụ, cần xác định liều thấp nhất có hiệu quả của thuốc.

Bệnh nhân có thể sử dụng corticoid đường uống được không?

- Đôi khi cần phải sử dụng các thuốc corticoid đường uống (betamethasone, dexamethasone, methylprednisolon, prednisone) trong thời gian dài khi điều trị hen suyễn ở bậc 5 với liều thấp nhất có hiệu quả. Nó cũng có thể được sử dụng trong thời gian ngắn (5 đến 10 ngày) trong trường hợp có cơn hen bùng phát hoặc hen suyễn cấp nặng.

- Tác dụng không mong muốn của liệu pháp corticoid đường uống là loãng xương, tăng huyết áp, đái tháo đường, suy trục hạ đồi tuyến yên, giữ muối nước, đục thủy tinh thể, teo da, teo cơ, hoại tử đầu xương đùi.

Trong trường hợp nào, bệnh nhân cần sử dụng thuốc giãn phế quản?

- Thuốc giãn phế quản chủ vận beta2 tác dụng dài dùng điều trị triệu chứng dai dẳng của hen suyễn, luôn phải phối hợp điều trị kháng viêm liên tục như corticoid đường hít.

- Các hoạt chất này không được sử dụng đơn trị trong điều trị dự phòng hen suyễn do làm tăng tỷ lệ nhập viện và tử vong. Việc phối hợp với corticoid đường hít giúp cải thiện chức năng hô hấp của bệnh nhân và giảm số lần bùng phát. Chỉ sử dụng phối hợp này khi corticoid đường hít đơn trị không đủ để kiểm soát bệnh. Hiện nay, nhiều chế phẩm phối hợp corticoid và chủ vận beta2 tác dụng dài đã được lưu hành.

Các chế phẩm nào đã được lưu hành?

- Thuốc giãn phế quản chủ vận beta2 tác dụng dài thường ở dạng hít. Salmeterol và formoterol có tác dụng kéo dài đến 12h. Formoterol khởi phát tác dụng nhanh hơn salmeterol (3 phút so với 15 phút). Salmeterol và formoterol được bào chế dưới dạng bình xịt khí dung phân liều hoặc buồng hít bột khô.

- Nhiều chế phẩm chứa phối hợp corticoid và thuốc giãn phế quản tác dụng dài (formoterol và beclometasone, formoterol và budesonide hoặc fluticason, salmeterol và fluticason) với hàm lượng cố định. Các phối hợp này được chỉ định điều trị lâu dài hen mạn tính và cho phép cải thiện tuân thủ corticoid dạng hít bằng cách giảm nhất xịt hằng ngày. Vài phối hợp có chỉ định điều trị cơn hen (formoterol) do thời gian khởi phát tác dụng ngắn.

- Viên nén terbutaline hoặc bambeterol, ít hiệu quả, không còn được kê toa nhiều, nhưng nó có thể có ích ở người lớn tuổi gặp khó khăn trong phối hợp tay/miệng.

Mức độ dung nạp của thuốc như thế nào?

- Tác dụng không mong muốn ít xảy ra khi dùng đường hít hơn so với đường uống, bao gồm:

+ Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực ở liều cao,

- + Run các đầu tay chân (thường tạm thời, sẽ hết trong quá trình điều trị),
 - + Nhức đầu, vọp bẻ, chóng mặt, kích động,
 - + Hạ kali máu, tăng đường huyết, thay đổi huyết áp,
 - + Ngứa họng gây ho hoặc sung huyết họng ở những bệnh nhân nhạy cảm với dạng bột khô.
- Có nguy cơ co thắt phế quản nặng khi phối hợp thuốc ức chế beta.

Vai trò của thuốc kháng leucotrien trong điều trị là gì?

- Thuốc montelukast (Singulaire) là đại diện duy nhất của nhóm kháng leukotriene.
- Xét về tổng thể, lợi ích của thuốc này kém hơn so với corticoid dạng hít. Nó không được chỉ định dùng đơn trị ở bệnh nhân có hen suyễn dai dẳng mức độ trung bình.
- Thuốc được chỉ định điều trị bổ sung với liệu pháp corticoid dạng hít từ bậc 3 (hiệu quả kháng viêm kém hơn so với corticoid) và có thể thay thế cho corticoid ở bậc 2. Thuốc cũng được chỉ định trong phòng ngừa hen suyễn do gắng sức.
- Cốm Singulaire không hòa tan được trong nước. Nó phải được trộn với một muỗng thức ăn hoặc uống trực tiếp.
- Tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp như nhức đầu hoặc rối loạn tiêu hóa nhẹ. Tuy nhiên, vào tháng sáu 2011, trung tâm cảnh giác được Quốc gia Tây Ban Nha thông báo cần lưu ý khả năng rối loạn tâm thần khi dùng montelukast (chủ yếu là kích thích, mất ngủ, ác mộng, nhưng cũng có thể gặp ảo giác và hưng hăng).

Các cromone

Natri cromoglycate (biệt dược Lomudal) có hiệu quả điều trị dự phòng hen khá tốt. Thuốc này ức chế giải phóng của tế bào mast và các chất trung gian gây viêm – kết quả thu được tương tự như các thuốc corticosteroid dạng hít. Natri cromolyn được chỉ định trong điều trị kéo dài bệnh hen dai dẳng dạng nhẹ. Tuy nhiên, thuốc này ít được sử dụng vì được lưu hành trên thị trường dưới hình thức thuốc xịt khí nén.

Các phản ứng có hại hiếm gặp ở một số trường hợp là bí tiểu hoặc phản ứng dị ứng trên da đã được báo cáo.

Theophylline

- Theophylline: thuốc có khoảng trị liệu hẹp
- Theophyllin thực tế không còn được sử dụng trong điều trị hen. Đây là lựa chọn bổ sung trong điều trị dự phòng với corticoid trong hen suyễn từ bậc 3 trở lên.
- Theophylline (Dilatane, theostat, Euphylline, Xanthium...) là thuốc giãn phế quản dạng uống giúp cải thiện chức năng hô hấp và các triệu chứng.

- Tuy nhiên, do có khoảng trị liệu hẹp, việc chỉ định thuốc bị giới hạn do các tác dụng phụ và nguy cơ tương tác với nhiều thuốc (nguy cơ quá liều khi phối hợp enoxacine và erythromycin, không đủ nồng độ điều trị khi phối hợp với millepertuis – một loại cỏ) khi dùng chung. Phải sử dụng thuốc thận trọng ở bệnh nhân suy tim và bệnh động mạch vành vì thuốc làm tăng nhu cầu oxy của tim. Những tác dụng không mong muốn thường gặp là rối loạn giấc ngủ, chán ăn, hưng phấn, nhịp tim nhanh. Quá liều có thể dẫn đến co giật.

CÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH KẾT HỢP VỚI THEOPHYLLINE

Hoạt chất	Thuốc kết hợp	Nguy cơ	Lưu ý
	Kháng sinh nhóm quinolone enoxacine	Quá liều do làm giảm chuyển hoá thuốc này	Chọn 1 thuốc kháng sinh khác
	Dạng thảo dược từ cây cỏ ban <i>Hypericum perforatum</i> (Millepertuis)	Giảm hiệu quả của theophyllin (nguy cơ rối loạn hô hấp nặng) do làm tăng chuyển hoá của thuốc này	- Tránh kết hợp - Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng đồng thời, không được dùng millepertuis đột ngột (nguy cơ quá liều theophyllin) và kiểm soát nồng độ theophyllin trước và sau khi dùng thuốc.

Nguồn: Thesaurus Afssaps 20

Omalizumab - điều trị đặc biệt

- Thuốc Omalizumab (biệt dược Xolair) là kháng thể đơn dòng gắn kết IgE có trong huyết thanh, là thành phần quan trọng trong phản ứng dị ứng ở một số bệnh nhân.

- Thuốc omalizumab được dùng điều trị hen do dị ứng nặng không kiểm soát được với điều trị dự phòng kinh điển ở liều tối đa, khi biện pháp điều trị hen trước đó không đủ hiệu quả. Điều trị bằng Xolair chỉ được áp dụng ở bệnh nhân có chẩn đoán xác định là hen suyễn phụ thuộc vào kháng thể IgE.

- Xolair sử dụng được cho bệnh nhân từ 6 tuổi bằng đường tiêm dưới da. Liều và số lần dùng thuốc (mỗi 2 đến 4 tuần) tùy thuộc vào cân nặng bệnh nhân và tổng lượng IgE.

- Xolair là một thuốc đặc biệt. Chỉ bác sĩ chuyên khoa phổi hoặc nhi mới được quyền chỉ định thuốc này.

- Tác dụng không mong muốn có thể gặp là: sốt, phản ứng tại nơi tiêm, da mẩn đỏ. Một số tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng đã được báo cáo: giảm tiểu cầu nghiêm trọng, sốc phản vệ, hay tai biến trên tim mạch do thiếu máu cục bộ.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN DẠNG HÍT (KHÔNG PHẢI DẠNG XÔNG**)			
Hợp chất	Tên/Dạng/Nồng độ	Liều lượng	Lưu ý
Thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn			
Salbutamol	Airomir Autohaler 100 µg dung dịch hít Asmasal Clickhaler 90 µg bột hít Ventilastin Novolizer 100 µg bột hít Ventoline 100 µg dung dịch hít	từ 1 đến 2 nhát xịt để cắt cơn hen, lặp lại nếu cần thiết	-Ưu tiên dạng Autohaler, Turbuhaler ở những bệnh nhân phối hợp tay miệng kém (trẻ em, người già...) -Được coi như một loại thuốc dopping ở vận động viên
Terbutaline	Bricanyl Turbuhaler 500 µg bột hít	1 nhát xịt để cắt cơn hen và lặp lại	-Được coi như một loại thuốc dopping ở vận động viên
Thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài			
Formoterol	Asmelor Novolizer 12 µg bột hít. Atimos 12 µg dung dịch hít Foradil 12 µg bột hít Formoair 12 µg dung dịch hít.	Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: 24 đến 48 µg/ngày, chia 2 lần	-Có thể bệnh nhân không cảm nhận được sự khác biệt ngay khi sử dụng thuốc, cần thông báo điểm này để bệnh nhân không lặp lại dẫn đến quá liều
Salmeterol	Serevent 25 µg hỗn dịch hít Serevent Diskus 50 µg bột hít	Người lớn và trẻ em > 4 tuổi: 50 µg sáng và tối	-Ưu tiên dạng Diskus ở những bệnh nhân phối hợp tay miệng kém (trẻ em, người già)
Corticoid			
Beclometason	Asmabec 100 hoặc 250 µg bột hít Beclojet 250 µg hỗn dịch hít Beclospray 50 hoặc 250 µg dung dịch hít Bécotide 250 µg dung dịch hít Bemedrex Easyhaler 200 µg bột hít Ecobec 250 µg dung dịch hít Miflasone 100, 200 hoặc 400 µg bột hít Qvar Autohaler 100 µg dung dịch Qvar Spray Nexxair	– Người lớn : 200 đến 2.000 µg/ngày, chia 2-4 lần tùy loại – Trẻ em : 100 đến 1.000 µg/ngày, chia 2-4 lần tùy loại	-Cần súc miệng sau mỗi lần dùng thuốc để ngăn chặn sự phát triển của nấm miệng -Sử dụng 1 buồng hít* để làm giảm sự xuất hiện của nấm

	100 µg dung dịch hít.		
Budesonide	Miflonil 200 và 400 µg bột hít Novopulmon Novolizer 200 hoặc 400 µg bột hít Pulmicort Turbuhaler 100, 200 hoặc 400 µg bột hít	– Người lớn : 400 à 1.600 µg 2-3 lần mỗi ngày – Trẻ em : 200 đến 800 µg 2-3 lần mỗi ngày	-Cần súc miệng sau mỗi lần dùng thuốc để ngăn chặn sự phát triển của nấm miệng họng -Sử dụng 1 buồng hít* để làm giảm sự xuất hiện của nấm
Fluticasone	Flixotide 50, 125 hoặc 250 µg hỗn dịch Flixotide Diskus 100, 250 hoặc 500 µg bột hít	– Người lớn : 200 đến 2.000 µg 2 lần mỗi ngày – Trẻ trên 4 tuổi : 100 đến 400 µg 2 lần mỗi ngày – Trẻ từ 1-4 tuổi : 100 đến 200 µg 2 lần mỗi ngày	-Cần súc miệng sau mỗi lần dùng thuốc để ngăn chặn sự phát triển của nấm miệng họng -Sử dụng 1 buồng hít* để làm giảm sự xuất hiện của nấm
Corticoid + thuốc chủ vận beta tác dụng kéo dài			
Beclometason e + formoterol	Formodual 100/6 µg dung dịch hít Innovair 100/6 µg dung dịch hít	Người lớn : mỗi lần xịt 1-2 nhát, 2 lần/ngày	-Innovair không được khuyến cáo ở trẻ em -Súc miệng sau mỗi lần sử dụng -Sử dụng 1 buồng hít* để giảm sự xuất hiện của nấm -Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8° C trước khi mở nắp -Bảo quản trong tối đa 5 tháng sau khi mở nắp ở nhiệt độ < 25° C
Budesonide + formoterol	Symbicort Turbuhaler 100/6, 200/6 hoặc 400/12 µg bột hít	– Người lớn và trẻ em > 12 tuổi : 400/12 µg đến 1.600/48 µg mỗi ngày, chia 2 lần – Trẻ từ 6-12 tuổi : 400/24 µg, chia 2 lần	-Súc miệng sau mỗi lần sử dụng -Sử dụng 1 buồng hít* để giảm sự xuất hiện của nấm -Với trẻ từ 6-12 tuổi, chỉ sử dụng nồng độ 100/6µg
Fluticasone + Salmeterol	Seretide 50/25, 125/25 ou 250/25 µg hỗn dịch hít Seretide Diskus 100/50, 250/50 hoặc 500/50 µg bột hít	– Người lớn và trẻ em > 12 tuổi : 200/100 µg đến 1.000/100 µg, chia 2 lần/ngày – Trẻ từ 4-12 tuổi : 200/100 µg, chia 2 lần/ngày	-Súc miệng sau mỗi lần sử dụng -Sử dụng một buồng hít* làm giảm sự xuất hiện của nấm -Với trẻ từ 4-12 tuổi, chỉ sử dụng dạng Seretide 50/25µg
Thuốc kháng cholinergic			

Ipratropium	Atrovent : Dung dịch hít 20 µg mỗi liều	từ 1 đến 2 nhát xịt để cắt cơn hen, lặp lại nếu cần thiết	-Không sử dụng như liệu pháp đầu tay để cắt cơn hen -Sử dụng kết hợp với thuốc chủ vận beta 2 tác dụng nhanh -Gây thương tổn mắt nếu bị văng vào mắt
Thuốc kháng cholinergic + thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn			
Ipratropium + fenoterol	Bronchodual : – Dung dịch hít 50 µg/20 µg – Bột hít 100 µg/40 µg	Người lớn : - 1-2 nhát xịt để cắt cơn hen - 1 viên nang để cắt cơn hen	-Không sử dụng như liệu pháp đầu tay để cắt cơn hen -Nhấn mạnh là dạng viên nang được sử dụng theo đường hít chứ không phải dạng uống -1 viên nang tương đương với 2 nhát xịt dạng dung dịch

2.3. Cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị hen

Corticosteroid

Các chất này xâm nhập vào các tế bào phế quản và kích hoạt thụ thể của glucocorticoid và ức chế sự tổng hợp của các phân tử gây viêm (interleukin, TNF-alpha, cytokine, leukotrienes ...). Do đó, corticosteroid có tác dụng giảm viêm đường hô hấp.

Omalizumab

Thuốc liên kết với IgE, do đó làm giảm nồng độ IgE tự do vốn có thể kích hoạt một phản ứng dị ứng.

Các cromone

Các chất này ức chế sự giải phóng của tế bào mast và các chất trung gian gây viêm. Do đó các chất này có tác dụng kháng viêm.

Montelukast

Đây là một chất đối kháng thụ thể leukotrien nang-LT1. **Montelukast** có tác dụng ức chế co thắt phế quản, viêm phế quản và tăng tiết dịch gây ra bởi leukotrien.

Các chất chủ vận beta 2

Đây là các chất chủ vận trực tiếp và chọn lọc các thụ thể β adrenergic phế quản. Kích thích các thụ thể trong chu trình tổng hợp AMP vòng và làm giảm nồng độ nội bào của canxi do đó gây giãn cơ trơn phế quản và giãn phế quản.

Theophylline

Làm giãn cơ trơn phế quản do đó làm giãn phế quản.

Thuốc kháng cholinergic

Các thuốc này chặn thụ thể cholinergic trên cơ trơn phế quản do đó có tác dụng giãn phế quản.

2.4. Chống chỉ định

Một vài chống chỉ định liên quan đến thuốc giãn phế quản dạng uống đã được biết, đó là :

- **Theophyllin** : trẻ dưới 30 tháng
- **Bambuterol** dạng uống : trẻ dưới 15 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú
- **Terbutaline** dạng uống : trẻ dưới 5 tuổi

2.5. Thông tin cập nhật về thuốc

Các thuốc rút khỏi thị trường Pháp

Các thuốc Beclone (**beclometason**), Buventol hít (**salbutamol**), Maxair tự động (**pirbuterol**), Ventodisk (**salbutamol**) không còn được lưu hành trên thị trường.

Riêng với Pulmicort (**budesonid**) chỉ dạng hỗn dịch (100 và 200 µg) bị rút khỏi thị trường. Tất cả các dạng chế phẩm bột (Turbuhaler 100, 200, 400 µg) vẫn tiếp tục được lưu hành.

2.6. Triển vọng mới trong điều trị

Các nghiên cứu về điều trị hen suyễn rất được quan tâm.

- Rất nhiều kháng thể đơn dòng kháng trung gian gây viêm hiện đang được đánh giá để điều trị dự phòng bệnh hen nặng, ví dụ : **MEDI-527** (kháng interleukin-9) và **mepolizumab** (kháng interleukin-5).
- Những chất kháng TNF-alpha (như **infliximab** hoặc **etanercept**) cũng đang được nghiên cứu trong chỉ định này cũng như các chất ức chế phosphodiesterase type 4. Các hoạt chất này cho phép hạn chế tình trạng viêm trong tế bào bằng cách ức chế các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa của AMP và GMP.

3. THEO DÕI BỆNH NHÂN HEN

Hen có thể tiến triển không ổn định khi không điều trị hoặc điều trị không tốt hoặc khi có mặt các tác nhân làm trầm trọng thêm bệnh: những cơn kịch phát dẫn tới sự gia tăng các triệu chứng

kéo dài hơn 24 giờ, có thể dẫn tới đợt bùng phát hen (các cơn hen cấp liên tiếp) hoặc dẫn tới hen cấp tính nghiêm trọng cần nhập viện khẩn cấp. Có thể phân bệnh nhân hen thành các nhóm như sau:

- bệnh nhân với đơn thuốc lần đầu tiên (mới được chẩn đoán gần đây);
- bệnh nhân thi thoảng bị hen với đơn thuốc kê chất chủ vận beta-2 thời gian tác dụng ngắn dùng cách quãng và không phải điều trị dự phòng hen;
- bệnh nhân mắc bệnh hen mức độ trung bình với điều trị dự phòng bằng chỉ một thuốc và một thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn khi có cơn hen cấp;
- bệnh nhân mắc bệnh hen nặng với đơn thuốc bao gồm một vài thuốc để điều trị dự phòng và một thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn khi có cơn hen cấp.

3.1. Các cộng cụ theo dõi kiểm soát hen

Khi chẩn đoán, bác sĩ sẽ đánh giá mức độ nghiêm trọng của hen. Việc này dựa trên thăm khám lâm sàng (tần suất của cơn hen, các cơn kịch phát, sự tiêu thụ thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn, ảnh hưởng của hen tới cuộc sống hàng ngày) và các kết quả kiểm tra chức năng hô hấp.

Sau khi bắt đầu điều trị, chúng ta sẽ đánh giá mức độ kiểm soát hen. Việc đánh giá này có thể tiến hành nhờ bảng câu hỏi “Kiểm tra mức độ kiểm soát hen” (bảng câu hỏi này có tên tiếng anh là ACT -Asthma Control Test), đo lường "lưu lượng đỉnh thở ra" để đánh giá chức năng hô hấp và đánh giá sự tuân thủ điều trị và sự tiêu thụ có hiệu quả thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn.

a. Kiểm tra tiền sử dùng thuốc

- Thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn

Việc cấp phát nhiều hơn một bình khí dung định liều chứa 200 liều thuốc chủ vận beta-2 mỗi năm cảnh báo nguy cơ kiểm soát hen không tốt (cần có thêm một bình khí dung dự phòng thứ hai tại nhà). Việc dùng trên 1 bình khí dung định liều mỗi quý là một dấu hiệu cảnh báo!

- Điều trị dự phòng

Để đánh giá tuân thủ điều trị của bệnh nhân, nếu dược sĩ đặt câu hỏi: “Bạn đã quên dùng thuốc bao nhiêu lần vào tuần trước?” thì chúng ta đã ngầm bày tỏ với bệnh nhân rằng việc dùng thuốc thường xuyên một cách đều đặn quả thực là khó khăn và chúng ta sẽ không lấy làm ngạc nhiên nếu bệnh nhân thừa nhận rằng họ đã quên dùng thuốc. Ngược lại, nếu dược sĩ đặt câu hỏi “Có phải bạn luôn dùng thuốc đều đặn vào buổi sáng và buổi tối?” lại khiến bệnh nhân tự động trả lời đúng vậy dù thực tế bệnh nhân có thể không tuân thủ điều trị. Vì vậy, lựa chọn câu hỏi thích hợp để đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân là quan trọng.

Khi phát hiện bệnh nhân không tuân thủ điều trị, điều quan trọng nhất là phải biết tại sao bệnh nhân không sử dụng thuốc? Có phải do bệnh nhân quên không? Hay bệnh nhân lo sợ tác dụng phụ của thuốc? Có phải bởi vì bệnh nhân nghĩ mọi thứ đều ổn và bệnh nhân cảm thấy không cần

thiết phải dùng thuốc nữa? Những thông tin này cho phép thay đổi điều trị sao cho phù hợp hơn với nhu cầu của bệnh nhân.

b. Bộ câu hỏi "Kiểm tra mức độ kiểm soát cơn hen" (ACT)

Kiểm tra kiểm soát hen (ACT™)

Để biết mức độ kiểm soát hen của bạn, bạn trả lời 5 câu hỏi sau:

1. Trong 4 tuần gần đây, hen có ảnh hưởng tới các hoạt động trong công việc, đi học hay ở nhà không?

Luôn luôn	Phần lớn thời gian	Thỉnh thoảng	Hiếm khi	Không bao giờ

2. Trong 4 tuần gần đây, bạn có thấy khó thở không?

Hơn 1 lần mỗi ngày	1 lần mỗi ngày	3 tới 6 lần mỗi tuần	1 tới 2 lần mỗi tuần	Không bao giờ

3. Trong 4 tuần gần đây, các triệu chứng của hen (tiếng rít trong lồng ngực, ho, khó thở hay đau trong lồng ngực) có làm bạn thức giấc buổi đêm hoặc dậy sớm hơn thói quen hàng ngày không?

4 tới hoặc nhiều hơn mỗi tuần	2 tới 3 tới mỗi tuần	1 tới mỗi tuần	Chỉ 1 tới 2 lần	Không bao giờ

4. Trong 4 tuần gần đây, bạn sử dụng bình xịt/bình định lượng dạng khí dụng dự phòng bao nhiêu lần?

3 lần mỗi ngày hoặc nhiều hơn	1 tới 2 lần mỗi ngày	2 tới 3 lần mỗi tuần	1 lần mỗi tuần hoặc ít hơn	Không bao giờ

5. Bạn đánh giá như thế nào về khả năng kiểm soát hen của bạn trong 4 tuần gần đây?

Không kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát rất ít	Kiểm soát ít	Kiểm soát tốt	Hoàn toàn kiểm soát được

Bộ câu hỏi "Kiểm tra mức độ kiểm soát cơn hen - ACT"

Bộ câu hỏi này có thể dùng cho bất kỳ bệnh nhân hen trên 12 tuổi đã được chẩn đoán hen từ ít nhất một tháng trước. Nó dành cho cả bệnh nhân đang sử dụng thuốc điều trị dự phòng cũng như bệnh nhân chỉ sử dụng thuốc khi xuất hiện cơn cấp.

Bộ câu hỏi này đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân trong bốn tuần trước đó:

- sự khó chịu do hen gây ra trong các hoạt động hàng ngày;
- cảm giác mệt đứt hơi (khó thở);
- tần suất tỉnh giấc ban đêm do những triệu chứng của hen;
- số lần dùng thuốc chủ vận beta-2 tác dụng ngắn;
- cảm nhận của bệnh nhân;

Bộ câu hỏi này có thể sử dụng tại các quầy thuốc hoặc trong các đợt tư vấn cá nhân với bệnh nhân. Tại quầy thuốc, dược sĩ dùng kết quả này để đánh giá hiệu quả của việc dùng thuốc.

Diễn giải kết quả

- Với mỗi câu hỏi, bệnh nhân có 5 lựa chọn tương ứng với số điểm từ 1 tới 5 (1 điểm nếu hen gây khó chịu rất nhiều và 5 điểm nếu hen không gây khó chịu).
- Nếu điểm của bệnh nhân lớn hơn hoặc bằng 20/25 cho thấy tình trạng hen của bệnh nhân coi như được kiểm soát. Nếu dưới mức đó, cần tìm lý do vì sao tình trạng hen không được kiểm soát. Có một bộ câu hỏi khác tương tự giành cho trẻ nhỏ dưới 12 tuổi.

c. Đo lưu lượng đỉnh thở ra (đo ở phòng khám)

Mô tả và tầm quan trọng của thiết bị

- Lưu lượng đỉnh kế (tên tiếng anh peakflowmeter) là một thiết bị để đo tốc độ thở ra tối đa khi thở ra mạnh (biểu thị bằng L/phút). Thông số này gọi là lưu lượng đỉnh thở ra (LLĐTR).
- Nó phản ánh mức độ tắc nghẽn phế quản ở bệnh nhân hen hoặc tắc nghẽn phế quản-phổi (BPCO).
- Đo lường LLĐTR cho phép đánh giá một cách khách quan mức độ nghiêm trọng của hen trong giai đoạn cấp tính nhưng cũng sự tiên tri của nó khi điều trị.

Tầm quan trọng của biện pháp này:

- theo dõi sự biến đổi của bệnh (kiểm soát hen);
- đánh giá hiệu quả của liệu pháp đang dùng;
- giáo dục bằng cách hướng dẫn cho bệnh nhân phát hiện sớm những cơn kịch phát cần dùng thuốc điều trị cơn hen cấp.

Có những lưu lượng đỉnh kế phù hợp với trẻ con mà khoảng đo lường từ 60 tới 275 L/p (và dưới 400 L/p), và kiểu dành cho người lớn với khoảng đo lường từ 100 tới 700 L/p (và dưới 850 L/p).

Hướng dẫn sử dụng và lời khuyên

- Giữ cơ thể thẳng, ngồi hoặc đứng, và làm theo những hướng dẫn dưới đây.
- Không phòng má để thổi vào thiết bị.
- Đo lặp lại 3 lần và lấy giá trị cao nhất, ghi vào quyển sổ tay để theo dõi giá trị cùng ngày giờ đo.
- Thực hiện phép đo tốt nhất vào buổi sáng.

Kết quả

- Các giá trị thu được trong quá trình đo được so sánh với các giá trị lý thuyết (giá trị lý thuyết phụ thuộc vào giới tính, kích thước cơ thể và tuổi) hoặc các giá trị tốt nhất đo được ở bệnh nhân. Chúng ta phân biệt ba vùng:
 - vùng màu xanh (ổn định): LLĐTR trên 80 % giá trị tham chiếu, đó là dấu hiệu kiểm soát hen tốt;
 - vùng màu da cam (không ổn định): LLĐTR trong khoảng 60 đến 80 % giá trị tham chiếu hoặc giá trị của bản thân bệnh nhân, vì vậy kiểm soát hen kém, các cơn hen cấp có thể xảy ra. Cần phải thay đổi liệu trình cho phù hợp;

- vùng màu đỏ (con hen cấp): LLĐTR dưới 60 % giá trị tham chiếu, cần phải áp dụng điều trị con hen cấp.

Chỉ đo LLĐTR trong giai đoạn bắt đầu hoặc có thay đổi điều trị, ngoài thời gian đó không cần phải đo LLĐTR hàng ngày.

SỬ DỤNG LƯU LƯỢNG ĐÌNH KẾ



1. Đặt con trượt của lưu lượng kế về số không



2. Tháo nắp ở phần đầu



3. Hít sâu và ngậm lưu lượng kế (không cần trở con trượt)



4. Thở ra mạnh nhất và nhanh nhất có thể vào đầu ngậm (ngậm chặt môi)



5. Lấy thiết bị ra (không chạm vào con trượt)



6. Đọc giá trị ghi trên thiết bị

Các thiết bị khác

- **Lưu lượng kế cổ điển:** Cho phép đo LLĐTR nhờ con trượt bằng tay.
- **Lưu lượng kế điện tử :** Đo LLĐTR hoặc thể tích thở ra tối đa trong một phút được tiến hành bằng cách hiển thị số.
- **Lưu lượng kế huyết gió:** Các thiết bị này không hiển thị giá trị LLĐTR nhưng cho phép biết độ giảm LLĐTR khi so sánh với một giá trị tham chiếu được quy định bởi bác sĩ.

3.2. Hen được kiểm soát tốt

Ngăn ngừa các nguy cơ làm hen không được kiểm soát

- Một khi hen được kiểm soát, không được quên sử dụng thuốc điều trị dự phòng thường xuyên.
- Không được tiếp xúc với các tác nhân gây dị ứng. Ngay cả khi hen được kiểm soát, vẫn có nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp.
- Không bao giờ được quên bình xịt thuốc chủ vận beta-2 ngay cả khi không có bất kì cơn hen cấp nào xuất hiện trong nhiều tháng.
- Bệnh nhân nên cố gắng học cách nhận biết các tác nhân làm xuất hiện cơn hen cấp (nhiễm trùng tai mũi họng, trào ngược dạ dày-thực quản, tác nhân vật lý, ô nhiễm...)

Thay đổi bậc thang

Nếu bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị dự phòng, có thể chuyển xuống bậc thấp hơn. Bác sĩ là người đưa ra quyết định trong trường hợp này.

3.3. Hen không được kiểm soát

Loại bỏ các tác nhân có thể tránh được

a. Do sử dụng thiết bị dùng thuốc không hợp lý

- Đánh giá xem bệnh nhân có sử dụng đúng thiết bị dùng thuốc (như bình xịt), tối thiểu mỗi khi cấp mới hoặc thay đổi thiết bị.
- Không nên hỏi bệnh nhân có biết sử dụng thiết bị không, mà yêu cầu bệnh nhân làm thử cho bạn thấy: “Hãy cho tôi xem ông sử dụng thiết bị này như thế nào”. Trong trường hợp sử dụng sai, bạn có thể hướng dẫn lại để sửa những động tác không đúng.
- Đảm bảo thiết bị chứa thuốc không hết thuốc hoặc quá hạn.

b. Tuân thủ điều trị kém

- Trong trường hợp tuân thủ kém do tác dụng phụ, phải phân biệt nỗi sợ hãi tác dụng phụ với sự xuất hiện của tác dụng phụ gây khó chịu cho bệnh nhân.
- Nếu bệnh nhân không đồng ý dùng thuốc, kiểm tra xem bệnh nhân có hiểu đúng mục đích điều trị bệnh hen không.
- Nếu bệnh nhân quên, khuyến khích bệnh nhân gắn việc dùng thuốc với một hoạt động quen thuộc hàng ngày để dễ nhớ (ví dụ dùng thuốc trong bữa ăn, sau khi đánh răng...)
- Sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân thường có biểu đồ hình răng cưa, với những giai đoạn xen kẽ họ dùng và không dùng thuốc.

c. Phơi nhiễm môi trường

- Kiểm tra đảm bảo bệnh nhân không phơi nhiễm với các tác nhân làm nặng bệnh hen.
- Kiểm tra đảm bảo bệnh nhân không hút thuốc lá hoặc hút thuốc lá thụ động.
- Thông báo cho bệnh nhân về các thói quen trong cuộc sống lành mạnh để áp dụng.

d. Các nhiễm trùng tại mũi họng cơ hội

- Các nhiễm trùng tại mũi họng là những tác nhân gây xuất hiện cơn hen cấp. Viêm mũi dị ứng thường xuyên xảy ra ở bệnh nhân hen và là một tác nhân khiến kiểm soát hen không tốt.
- Các nhiễm trùng do virus là nguyên nhân của gần 40 % các cơn kịch phát hen ở người lớn và 90 % các cơn hen kịch phát hen ở trẻ nhỏ.
- Cần kiểm tra là bệnh nhân đã tiêm vaccine phòng cúm, được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân hen (từ 6 tháng tuổi trở lên). Vaccin có thể làm giảm LLĐTR tạm thời, vì vậy tránh dùng vaccine trong giai đoạn cấp của cơn kịch phát hoặc khi dị ứng.

e. Thừa cân và béo phì

Nguy cơ mắc bệnh hen có liên quan tới thừa cân và béo phì. Tốt nhất nên giảm cân ở bệnh nhân hen thừa cân.

3.4. Tư vấn tới bác sĩ khám

Khi nghi ngờ chẩn đoán bệnh bị sai

Nếu hen gần đây không được kiểm soát bởi điều trị và nếu nó được chẩn đoán mà không thăm dò chức năng phổi (xảy ra ở hơn 50 % trường hợp), nên quay lại thăm khám để kiểm tra lại chẩn đoán.

Khi thấy cần thiết phải thay đổi liệu trình điều trị cho phù hợp

Nếu hen không được kiểm soát bởi điều trị trong khi chẩn đoán được khẳng định là đúng và đã phòng tránh các tác nhân gây mất kiểm soát hen, cần phải xem xét việc nâng bậc điều trị. Khi bác sĩ chỉ định điều trị mới, người được sĩ cần đảm bảo trong những tuần đầu tiên bệnh nhân hiểu và dùng đúng các thiết bị dùng thuốc mới.

3.5. Các áp dụng trong thực tế

Sau khi đánh giá mức độ kiểm soát hen, tổng kết ngắn gọn ghi trong hồ sơ bệnh nhân. Ví dụ mỗi bệnh nhân có thể có một cái túi xếp giấy tờ để theo dõi tiến triển của bệnh theo thời gian, bao gồm:

- tiền sử điều trị;
- kết quả kiểm tra trả lời bộ câu hỏi kiểm soát hen với ngày giờ;
- giá trị LLDTR;
- lời khuyên dành cho bệnh nhân;
- những điều cần làm trong lần đánh giá tiếp theo

Hẹn ngày dự kiến đánh giá lần sau.

4. CÁC BUỒNG HÍT

Phần lớn các thuốc được sử dụng trong điều trị hen khá hiệu quả khi chúng được hít đúng giúp thuốc đến thẳng các phế quản. Nhưng một vài bệnh nhân gặp khó khăn trong việc sử dụng bình khí dung định liều, do đó cần phải dùng đến buồng hít. Các buồng hít này không thích hợp khi dùng cùng các thiết bị khác như bình hít khí khô hoặc bình khí dung tự mở.

Đặc điểm và tầm quan trọng

Mô tả

Buồng hít là một bình chứa với một đầu gắn ăn khớp với lọ chứa thuốc và đầu kia để bệnh nhân ngậm miệng vào hoặc là một mặt nạ áp vào mặt bệnh nhân. Thuốc được đẩy vào buồng hít từ áp lực của lọ chứa thuốc giải phóng một liều khí dung; nó khuếch tán trong bình chứa và được hít bởi bệnh nhân. Phần thân của buồng bằng silicon, polycarbonate, nhựa hoặc kim loại. Thể tích của bình hít được lựa chọn phù hợp với tham số thông khí của mỗi bệnh nhân, dao động từ 150 tới 350 mL. Ở người lớn, sử dụng đầu cắm ngậm bởi miệng. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuổi, sử dụng mặt nạ nhân tạo che kín mũi và miệng. Thiết bị có van một hoặc 2 chiều mở ra khi hít vào và đóng lại khi thở ra giúp ngăn rò rỉ khí dung. Rung động của van cho phép kiểm soát cử động hô hấp của trẻ nhỏ.



Buồng hít giành cho trẻ

Hướng dẫn

Chúng được chỉ định dùng trong 3 trường hợp.

- Để tránh các lỗi trong việc sử dụng do phối hợp không tốt giữa tay và phổi:
 - + Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, kết hợp với mặt nạ trẻ em, buồng hít hợp thành phương tiện thuận tiện nhất để dùng các thuốc khí dung;
 - + Người cao tuổi khó áp dụng các kỹ thuật hít đơn thuần.
- Trong trường hợp cơn hen cấp, khi bệnh nhân không thể hít chính xác thuốc xịt.
- Trong trường hợp nằm miệng hoặc khàn giọng do hít corticoide lặp đi lặp lại.

SỬ DỤNG BUỒNG HÍT



1. Thào nắp ở đầu cắm kim ở miệng của buồng hít và bình khí dung



2. Lắc bình khí dung



3. Lắp đầu có kim của bình khí dung vào buồng hít sau khi lắc



4. Đặt đầu có kim của buồng hít vào miệng



5. Ấn vào hộp đựng thuốc (bình khí dung)



6. Hít vào sâu và chậm



7. Với trẻ nhỏ hơn 6 tuổi, sử dụng mặt nạ



8. Thay van thường xuyên

Tầm quan trọng của buồng hít

- Chúng giúp giảm tốc độ của các phân tử khí dung (khi ra khỏi thiết bị có tốc độ 100 km/h) nhờ sức cản của không khí.

- Chúng cho phép giảm kích thước các phân tử (bởi sự bay hơi của nhiên liệu đẩy khí hóa lỏng).
- Sự thâm vào các phế quản và sự lắng thuốc trong phổi được cải thiện. Tác động phụ tới vùng hầu họng giảm, tác dụng không mong muốn ít hơn. Trong trường hợp liệu pháp corticoid hít, giảm sự lắng ở vùng hầu họng làm giảm nguy cơ khan giọng cũng như nấm candida ở miệng.

Nhược điểm

- Buồng hít phải được bảo dưỡng thường xuyên.
- Buồng hít có thể không được chi trả bởi bảo hiểm.
- Buồng hít công kênh hơn so với bình khí dung định liều. Tuy nhiên thể tích đa dạng, được tính toán để cho phép phân tán tối ưu khí dung trong buồng hít. Những buồng hít sau này ít công kênh hơn, một số loại thậm chí mềm và có thể gấp lại (Tips-Haler và Itinhaler).

Hướng dẫn sử dụng và lời khuyên

- Tất cả các bình hít có thể sử dụng với bất kì bình khí dung định liều nào, trừ Babyhaler chỉ tương thích với bình khí dung của công ty GSK.
- Nâng bình hít lên nếu cần sau đó làm theo những hướng dẫn sử dụng và hít vào một lần duy nhất và sâu.
- Một biện pháp thay thế là hít thở bình thường qua đầu cấm kim ở miệng và buồng hít được làm trống sau 3 đến 5 chu kì hít thở.
- Phải tránh hít vào quá mạnh: tiếng rít của không khí đi vào bình là dấu hiệu hô hấp quá mạnh hoặc quá nhanh.
- Nếu cần hít lần thứ hai, chờ 1 tới 2 phút trước khi làm lại và không được đưa 2 luồng khí cùng một lúc vào buồng hít.
- Ở trẻ nhỏ bị hen, dùng mặt nạ lên mặt trẻ và để trẻ hít thở 5 tới 10 lần. Đảm bảo van rung động mỗi lần hít thở. Khi hít vào, van trong rung động nhẹ, trong khi thở ra, van ngoài rung động. Nếu không thấy như vậy, kiểm tra lại van xem đã đặt nằm đúng chưa. Chúng phải được thay thường xuyên (cả 2 van phải giống nhau và được bán tách rời).

Bảo quản

- Mặt nạ phải được lau chùi với nước mỗi khi sử dụng. Buồng hít phải được cọ rửa một lần mỗi tuần.
- Làm sạch bằng cách ngâm tất cả các bộ phận khoảng 15 phút trong bát đựng dung dịch chất tẩy rửa được pha loãng với nước ấm. Rửa sạch các phần khác nhau với nước sạch và để khô tự nhiên không lau bằng vải để hạn chế hiện tượng tĩnh điện. Với các buồng hít bằng polycarbonate và nhựa, không được rửa vì sự lắng đọng của chất điện hoạt làm giảm độ bám dính của thuốc lên thành và thúc đẩy hiệu quả điều trị tốt hơn, dù nhà sản xuất không hướng dẫn.
- Lắp lại các bộ phận khác nhau.
- Buồng hít nên được thay nếu nó bị hỏng hoặc vỡ. Thời gian trung bình sử dụng 1 buồng hít khoảng 6 tháng.

Các buồng hít khác nhau

- **Able Spacer [1]:** Buồng hít bằng nhựa. Thể tích: 150 mL; chiều dài: 15 cm. Tương thích với tất cả các bình khí dung định liều. Tiếng bíp báo hiệu vang lên khi bệnh nhân hít quá đột ngột. 3 loại: một cho người lớn, một cho trẻ em từ 1 tới 6 tuổi, một cho trẻ sơ sinh từ 0 tới 12 tháng. Buồng hít tương tự nhau, chỉ mặt nạ khác nhau.

- **Aerochamber Plus [2]:** Thể tích: 150 mL, bằng polycarbonate. 3 loại: dành cho trẻ sơ sinh tới 18 tháng tuổi, trẻ em từ 1 tới 5 tuổi, người lớn và trẻ em hơn 6 tuổi. Tương thích với tất cả các bình khí dung định liều. Đặc điểm: có tiếng bíp báo hiệu khi hít quá đột ngột.

- **Babyhaler [3]:** Buồng hít bằng nhựa trong suốt. Thể tích: 350 mL (hoặc 5 tới 10 chu kỳ hô hấp). 2 van mềm có thể cử động mà phân biệt chu kỳ hít vào và thở ra. 2 mặt nạ tùy theo độ tuổi của trẻ (nhỏ hơn 3 tháng tuổi; từ 3 tháng đến 5 tháng tuổi). Chỉ tương thích với bình khí dung của GSK (Bécotid, Flixotid, Serevent, Seretid, Ventolin). Để lau chùi Babyhaler, 2 phần được tách khỏi nhau bằng cách nhân 2 kẹp có rãnh.



- **Vortex [4]:** Thân bằng nhôm: không tĩnh điện với sự lưu thông khí cuộn xoáy. Thể tích trong: 193 mL; chiều dài: 15 cm. Mặt nạ đồ chơi hình con vịt cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bằng silicon cho tất cả các dạng. Một van hai chiều. 4 mẫu khác nhau: 3 mẫu với mặt nạ cho trẻ từ 1 tới 2 tuổi, từ 3 tới 4 tuổi và người lớn; và một mẫu với đầu cắm kim cho người lớn và trẻ trên 4 tuổi. Vortex tương thích với tất cả các loại bình khí dung.

- **Itinhaler:** Buồng hít mềm, gọn (gập đôi hoặc cuộn tròn), thể tích 325 mL. 100 % silicon, không tĩnh điện. 3 loại: cho trẻ mới sinh tới 9 tháng tuổi, trẻ từ 9 tháng tới 6 tuổi, trẻ trên 6 tuổi và người lớn. Tương thích với tất cả các loại bình khí dung.

- **Tips-Haler [5]:** Buồng hít cứng, thể tích 260 mL. 100% nhựa. 3 loại: cho trẻ mới sinh tới 9 tháng tuổi, trẻ từ 9 tháng tới 6 tuổi, trẻ trên 6 tuổi và người lớn. Tương thích với tất cả các loại bình khí dung.

- **Pocket Chamber :** Dạng hình trụ với van chống đẩy ngược, không có cao su, bằng silicon, PVC và nhựa chống tĩnh điện. Với thể tích 110 mL, Pocket Chamber gọn nhất trong các loại

buồng hít. 4 mặt nạ không có cao su với kích thước khác nhau (Pocket Mask). Sử dụng với tất cả các loại bình khí dung định liều. Tiếng huýt báo động khi hít vào quá nhanh.

- **L'Espace [6]:** Buồng hít bằng polycarbonate và mặt nạ bằng silicon. Thể tích: 220 mL. 3 loại: 0-2 tuổi (mặt nạ), 2-6 tuổi (mặt nạ), người lớn (đầu cắm kim ở miệng). Tương thích với tất cả các loại bình khí dung định liều.

5. HỖ TRỢ BỆNH NHÂN

Cô C. là mẹ của T. (nam, 16 tuổi) bị bệnh hen suyễn

« Con tôi bắt đầu bị viêm phế quản và sau đó là hen suyễn. Vào năm 8 tuổi, cháu đã bị lên cơn hen do dị ứng phấn hoa. Các cơn hen thường xảy ra vào ban đêm nên tôi rất lo lắng. Cháu thường cảm thấy khó thở và cảm giác như lửa đốt trong phổi. Khi cơn hen xảy ra, Ventolin hoàn toàn không có tác dụng. Tôi đã phải đưa T. đi cấp cứu và cháu phải nằm viện 5 ngày. Tôi thực sự cảm thấy sợ vì tình trạng của cháu không được cải thiện nhanh chóng. Tôi luôn theo dõi cảnh báo về các đợt phấn hoa để phòng ngừa việc lên cơn hen của cháu. Đến nay, con tôi chỉ phải điều trị trong thời gian có tiếp xúc với phấn hoa. Cháu cũng có thể bị lên cơn hen khi quá gắng sức nhưng cháu biết điều này »

Bệnh hen suyễn dưới góc độ của bệnh nhân

Tác động về thể chất

Bệnh hen khó kiểm soát có thể làm hạn chế các hoạt động thể lực do đó ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Tác động về tâm lý

Bệnh hen nặng có thể gây lo lắng cho bệnh nhân và người thân. Các bệnh nhân thường phải hạn chế đi du lịch do sợ làm trầm trọng thêm bệnh hen suyễn của họ.

Tác động về mặt xã hội

Bệnh hen có thể khiến bệnh nhân phải sử dụng thường xuyên thuốc và đặc biệt là khi cơn hen xảy ra. Điều này ảnh hưởng đến hình ảnh của họ với người khác. Bệnh nhân thường có xu hướng tự nghỉ việc. Bệnh hen khó kiểm soát có thể là lý do của việc nghỉ học và nghỉ việc của người bệnh.

Tư vấn cho bệnh nhân

Về bệnh hen

- Để kiểm soát tốt bệnh hen, bệnh nhân cần phải biết và hiểu các mục tiêu điều trị do bác sĩ đề ra và có thể nhận biết khi các dấu hiệu xấu đi (tăng tần số xuất hiện của các triệu chứng về đêm, phải tăng liều thuốc chủ vận beta tác dụng nhanh, có dấu hiệu khò khè ...)

- Một cơn hen cần phải dùng quá 6 nhát xịt thuốc chủ vận beta tác dụng nhanh có thể là cơn hen cấp nghiêm trọng cần phải đưa đi cấp cứu.

- Đề nghị bệnh nhân mua máy đo có thể sử dụng để tự kiểm tra thường xuyên chức năng hô hấp hoặc trong giai đoạn cấp của bệnh (như máy đo lưu lượng thở ra đỉnh) .

- Thông báo cho bố mẹ của trẻ có thể thông báo với trường học về tình trạng của trẻ để có chế độ sinh hoạt tại trường phù hợp cho trẻ bị hen.

Về điều trị

- Giải thích cho bệnh nhân sự khác biệt giữa việc điều trị cắt cơn và điều trị dự phòng.

- Giải thích rằng bệnh hen không thể chữa khỏi nhưng điều trị có thể làm giảm tần suất xảy ra cơn hen và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tuân thủ trong sử dụng thuốc (không gián đoạn) và việc theo dõi thường xuyên.

- Kiểm tra hiệu quả của điều trị sau một vài tuần.

- Trấn an bệnh nhân về các tác dụng phụ của corticoide dạng hít, tác dụng toàn thân rất hiếm gặp do chỉ một lượng nhỏ thuốc đi vào vòng tuần hoàn máu. Các tác dụng phụ chủ yếu của thuốc này thường ở tại chỗ (nhiễm nấm candida hầu họng, khó nói, ho) có thể được ngăn ngừa bằng cách súc miệng hoặc đánh răng sau khi dùng thuốc.

- Hướng dẫn bệnh nhân cách sử dụng đúng các thiết bị hô hấp. Yêu cầu bệnh nhân làm thực tế để xác định các lỗi có thể xảy ra và giải thích một lần nữa vào lần sau đó. Có thể yêu cầu các công ty dược phẩm cung cấp các mẫu sản phẩm giả để thực hành. Sử dụng phòng hít để hạn chế sự tiếp xúc của tay và miệng, đặc biệt là ở trẻ dưới 6 tuổi và ở người già. Việc này cải thiện hiệu quả của thuốc và giảm nguy cơ lây động tế bào nấm trong họng. Tháo rời các bộ phận và rửa sạch bằng nước và dung dịch tẩy rửa hàng tuần. Rửa thật sạch và để khô để hạn chế tích điện. Khi các van không còn hoạt động tốt hoặc bị cứng lại, cần thiết phải thay thế buồng hít.

- Việc sử dụng thuốc dạng xông có thể có ích ở các đối tượng bệnh nhân phụ thuộc (trẻ sơ sinh hay người già) hoặc ở bệnh nhân hen nặng, do đó cần giải thích cách sử dụng cho người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân.

Phòng tránh cơn hen

- Khuyến cáo bệnh nhân luôn mang theo các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh theo mình.

- Khuyến bệnh nhân nên tránh tiếp xúc với khói thuốc lá và nếu họ đang hút thuốc thì cần cai thuốc.

- Thực hiện các biện pháp xử lý môi trường sống: giữ cho nhiệt độ phòng từ 18-20 ° C, khô ráo, làm sạch chăn màn, thảm. Sử dụng bộ lọc không khí để duy trì độ ẩm, tránh sử dụng thảm hoặc đồ đạc làm từ lông vũ.

- Khi thời tiết lạnh, tránh tiếp xúc với phấn hoa, che mũi và miệng bằng khăn khi ở ngoài trời.
- Hạn chế sử dụng các sản phẩm dạng xịt (bình xịt khử bụi, khử mùi, bình xịt tẩy rửa) vì có thể thúc đẩy co thắt phế quản.
- Điều trị các bệnh có thể làm nặng thêm bệnh hen suyễn (trào ngược dạ dày thực quản, viêm mũi dị ứng).
- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phòng ngừa virus cúm và phế cầu khuẩn ở người lớn.
- Thuốc chống viêm không steroide hoặc aspirin có thể kích hoạt cơn hen.

Câu hỏi của bệnh nhân : Con trai tôi bị hen thì cháu có thể hoạt động thể thao không ?

Có, để kiểm soát bệnh hen, cậu ấy có thể tập luyện một số môn thể thao được khuyến cáo, kể cả bơi. Môn lặn với bình dưỡng khí bị cấm tuyệt đối còn môn cưỡi ngựa không được khuyến cáo (do có nguy cơ tiếp xúc với các chất gây dị ứng).

Câu hỏi của bệnh nhân : khi mang thai, có thể dừng việc điều trị bệnh hen hay không ?

Tất nhiên là không, việc dừng điều trị không những khiến người mẹ có nguy cơ gặp phải cơn hen nặng mà thai nhi cũng bị ảnh hưởng (nguy cơ tiền sản giật, sinh non, chậm phát triển). Một số liệu pháp điều trị nền (theophylline, kháng leukotrien và corticoide dạng hít) có thể phải đánh giá lại lợi ích/nguy cơ trong thai kì nhưng việc sử dụng thuốc chủ vận beta tác dụng ngắn và nhanh không hề gây hại.

Nguồn: Le moniteur des pharmacies. Cahier 2 du 2928 du 7 avril 2012 và Cahier 2 du 3029 du 26 avril 2014.

ĐO LƯU LƯỢNG ĐỈNH THỞ RA

SVD3. Nguyễn Thị Thanh Hương (Đại học Y dược Huế, DS. Trịnh Hồng Nhung, Ths.DS. Nguyễn Tír Sơn (Đại học Dược HN), Ths.DS. Võ Thị Hà (Đại học Y Dược Huế)

Kiểm tra lưu lượng đỉnh thở ra (LLĐTR - tên tiếng anh là "peak expiratory flow") được khuyến dùng trong chẩn đoán bệnh hen phế quản và các đợt cấp của bệnh này. Hơn 10 năm qua, có rất nhiều tranh luận về việc thường xuyên tự kiểm tra lưu lượng đỉnh cho bệnh nhân mắc bệnh hen suyễn có giúp ích trong việc kiểm soát căn bệnh này hay không. Chỉ có một số bằng chứng mức độ từ thấp đến trung bình cho thấy lưu lượng đỉnh có liên quan đến các triệu chứng bệnh. Hướng dẫn bệnh nhân nhận biết các triệu chứng bệnh cũng có hiệu quả như việc nhận biết các triệu chứng thông qua giám sát lưu lượng đỉnh trong kiểm soát bệnh hen phế quản.

1. Chỉ định đo lưu lượng đỉnh:

Đo lưu lượng đỉnh thở ra (LLĐTR) được khuyến cáo trong các trường hợp sau:

a. Chẩn đoán:

- Dao động LLĐTR trong ngày lớn hơn 20% trong ít nhất 3 ngày/tuần trong 2 tuần là triệu chứng điển hình của hen phế quản.

- Hoặc sự cải thiện lưu lượng đỉnh:

+ 10 phút sau khi dùng thuốc giãn phế quản liều cao thông qua buồng đệm

+ Sau liệu trình 6 tuần dùng steroid dạng hít

+ Sau 14 ngày sử dụng 30mg prednisolone

- Đánh giá đáp ứng với điều trị.

b. Theo dõi điều trị:

- Đo lưu lượng đỉnh trong theo dõi điều trị bệnh hen phế quản phải là một phần của kế hoạch kiểm soát cá nhân, bao gồm cả các biện pháp giáo dục khác và nhận thức triệu chứng bệnh

- Chỉ số chất lượng cuộc sống cũng đóng vai trò quan trọng như việc đo lưu lượng đỉnh trong dự đoán đợt cấp của hen:

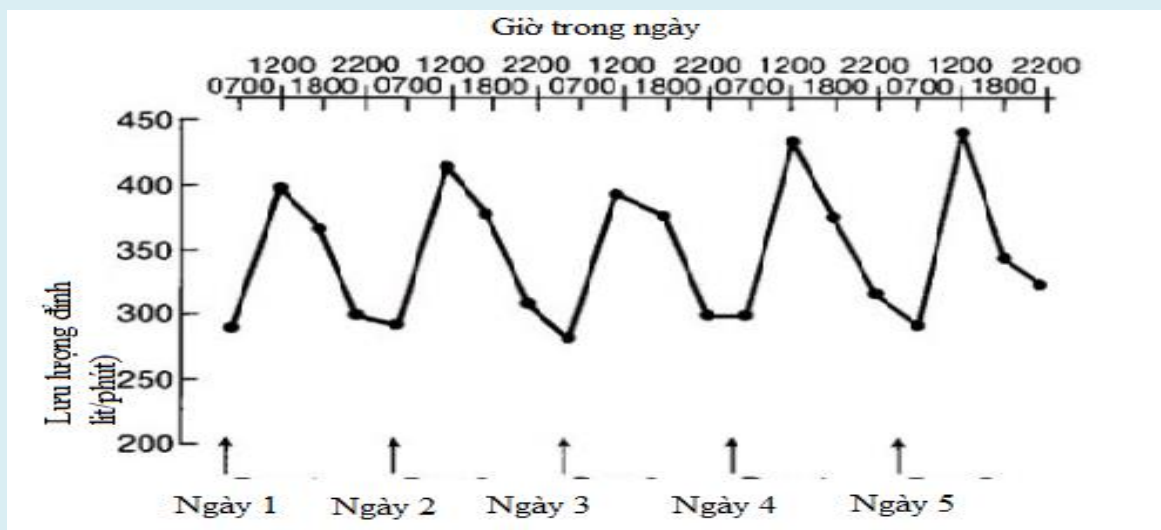
+ Bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng hen phế quản trong ngày hay không?

+ Bệnh nhân có khó ngủ vì những triệu chứng của hen hay không?

+ Hen phế quản có ảnh hưởng các hoạt động hàng ngày như làm việc, đi học,... không?

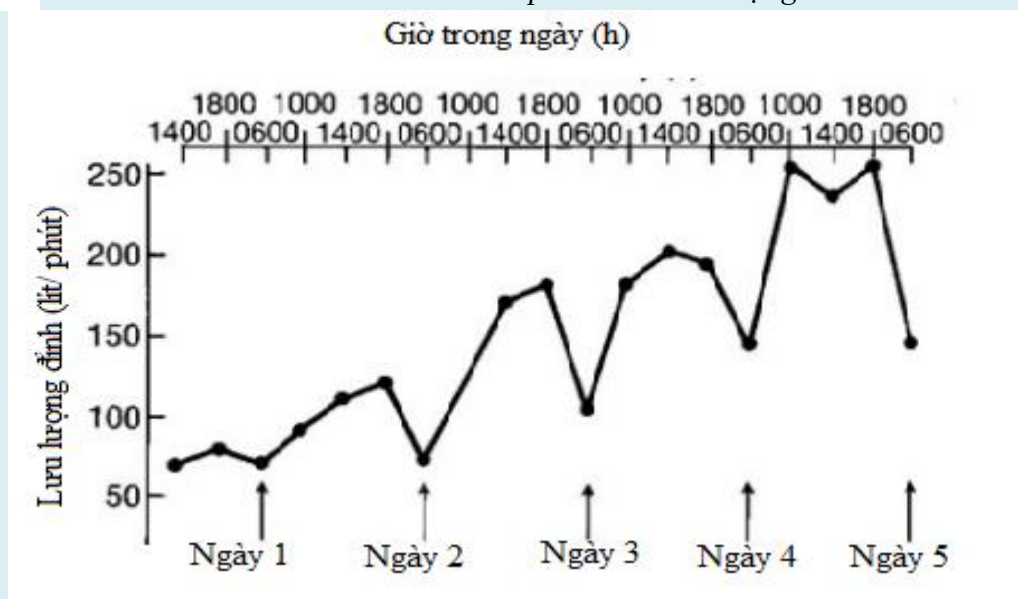
- Bệnh nhân phải hiểu rõ để có thể giải thích các triệu chứng cũng như kết quả đo lưu lượng đỉnh, và biết cách sử dụng kết quả đó để điều chỉnh điều trị phù hợp và xin tư vấn bác sỹ khi cần thiết.

c. Người lớn nên kiểm tra lưu lượng đỉnh 5 năm một lần để kiểm soát sự suy giảm chức năng phổi theo tuổi tác



Hình 1: Biểu đồ đo lưu lượng đỉnh trong 5 ngày liên tiếp.

- Dao động LLĐTR trong ngày thường gặp ở bệnh Hen phế quản
- Các mũi tên chỉ mức thấp nhất của lưu lượng đỉnh vào buổi sáng



Hình 2: Biểu đồ đo lưu lượng đỉnh trong 5 ngày liên tiếp

- Sự hồi phục sau cơn cấp hen phế quản
- LLĐTR dự đoán là 320 (l/phút)
- Các mũi tên chỉ vào mức thấp nhất của lưu lượng đỉnh vào lúc sáng sớm

2. Phương pháp đo:

- Bệnh nhân có thể ngồi xuống hoặc giữ ở tư thế đứng
- Cài đặt lại về mức 0 trên lưu lượng đỉnh kế
- Sau khi hít sâu, bệnh nhân thở ra nhanh, mạnh qua miệng và thổi vào lưu lượng đỉnh kế

- Lặp lại động tác để có kết quả 3 lần đo (mỗi lần cách nhau tối đa là 2 giây).

→ Lấy kết quả là số đo cao nhất

3. Lưu lượng đỉnh thở ra dự đoán và thực tế

a. Lưu lượng đỉnh thở ra dự đoán (predicted peak expiratory flow)

Tính toán lưu lượng đỉnh thở ra (LLĐTR) dự đoán (hay tiên lượng, lý thuyết) cho phép xác định mức độ nặng của cơn hen cũng như dự đoán khả năng nhập viện của bệnh nhân.

Công thức tính giá trị LLĐTR dự đoán như sau :

Bệnh nhân nam :

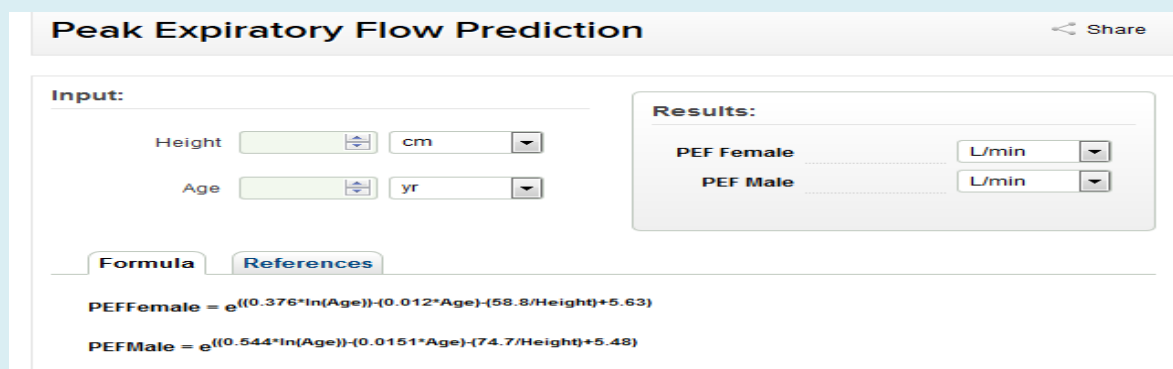
$$LLĐTR_{\text{dự đoán}} = \text{Exp}[(0,544 \times \text{Log}(\text{Tuổi})) - (0,0151 \times \text{Tuổi}) - (74,7 / \text{Chiều cao}) + 5,48]$$

Bệnh nhân nữ :

$$LLĐTR_{\text{dự đoán}} = \text{Exp}[(0,376 \times \text{Log}(\text{Tuổi})) - (0,0120 \times \text{Tuổi}) - (58,8 / \text{Chiều cao}) + 5,63]$$

Trong đó, chiều cao được tính theo cm, tuổi được tính theo số năm, log là hàm logarit, exp là lũy thừa của hằng số e và do đó LLĐTR có đơn vị là L/phút.

Nhiều công cụ tính toán tự động online cho phép tính LLĐTR dự đoán chỉ cần nhập thông tin giới, tuổi, chiều cao của bệnh nhân, công cụ sẽ tự động tính toán cho ra kết quả. Ví dụ: Công cụ tính LLĐTR dự đoán của Medscape: <http://reference.medscape.com/calculator/peak-expiratory-flow>



Peak Expiratory Flow Prediction

Input:

Height cm

Age yr

Results:

PEF Female L/min

PEF Male L/min

Formula

References

PEFFemale = $e^{((0.376 \times \ln(\text{Age})) - (0.012 \times \text{Age}) - (58.8 / \text{Height}) + 5.63)}$

PEFMale = $e^{((0.544 \times \ln(\text{Age})) - (0.0151 \times \text{Age}) - (74.7 / \text{Height}) + 5.48)}$

Hình 3: Công cụ tính Lưu lượng đỉnh thở ra dự đoán

- Những công thức tính LLĐTR dự đoán được sử dụng để tính toán cho bệnh nhân từ 15 đến 85 tuổi.

- Đối với trẻ em dưới 15 tuổi, dùng công thức sau: $LLĐTR_{\text{dự đoán}} = 455 \times (\text{Chiều cao}/100) - 332$

- Năm 2004, Hội đồng châu Âu (EC) đã thông qua tiêu chuẩn (EN13826) cho các thiết bị đo lưu lượng đỉnh. Tiêu chuẩn này thay thế cho thang đo Wright - đã được lưu ý có thể làm thay đổi số

đo. Công thức chuyển đổi của Clement Clarke cho phép chuyển đổi giá trị đo từ thang đo Wright sang thang đo tiêu chuẩn châu Âu: $EU = 50,356 + (0,4 * W) + (0,0008814 * W^2) + (0,0000001116 * W^3)$

Các giá trị ghi được nên chuyển đổi sang thang đo EU.

b. Lưu lượng đỉnh thở ra thực tế

Giá trị lưu lượng đỉnh thở ra thực tế thu được bằng máy đo ($LL\dot{V}TR_{\text{thực tế}}$).



Hình 4: Máy đo lưu lượng đỉnh thở ra của bệnh nhân

c. Tỷ lệ so với giá trị dự đoán

Lấy giá trị $LL\dot{V}TR_{\text{thực tế}}$ chia cho giá trị $LL\dot{V}TR_{\text{dự đoán}}$ để xác định **tỷ lệ so với giá trị dự đoán**. Tỷ lệ này được chuẩn hoá và cho phép biện giải mức độ nặng của cơn hen.

$$TL = \frac{LL\dot{V}TR_{\text{thực tế}}}{LL\dot{V}TR_{\text{dự đoán}}} \cdot 100\%$$

Biện giải

- $TL > 75\%$ $\Rightarrow$ cơn hen nhẹ
- $50\% < TL < 75\%$ $\Rightarrow$ Cơn hen trung bình
- $30\% < TL < 50\%$ $\Rightarrow$ cơn hen tương đối nặng
- $TL < 30\%$ $\Rightarrow$ cơn hen nghiêm trọng

4. Kế hoạch tự giám sát điều trị hen:

- Lên kế hoạch điều trị và tự giám sát hen cho từng bệnh nhân thông qua sổ theo dõi đã được chứng minh là giúp cải thiện tình trạng sức khỏe cho người mắc bệnh hen suyễn.

- Những việc làm đó rất cần thiết cho tất cả bệnh nhân hen suyễn, đặc biệt với những bệnh nhân mức độ vừa và nặng.

- Các kế hoạch tự giám sát hen giúp cải thiện hiệu quả điều trị hơn, cũng như giúp bệnh nhân tự tin và nâng cao hiểu biết.

PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC

Bệnh nhân hen không tuân thủ điều trị

Người dịch : DS. Trịnh Hồng Nhung

Người hiệu đính : Ths. DS. Trương Viết Thành

Nguồn : Le Monitor des Pharmacies. Cahier 2 du n°2928 du 7 avril 2012.

Đơn thuốc

Bác sĩ T. chuyên khoa hô hấp

7/2/2012, Bệnh nhân C., nam, 52 tuổi, 85kg

Flixotide 250 µg hỗn dịch hít qua miệng : xịt 1 nhát mỗi sáng và tối

Serevent Diskus 50 µg : 1 lần hít mỗi sáng và tối

Singulair 10 mg : 1 viên mỗi tối

Ventoline : 1 lần hít, có thể lặp lại nếu cần thiết

Liệu trình cho 1 tháng, lặp lại đơn thuốc 2 lần

Ca lâm sàng: Bệnh nhân C. bị bệnh hen suyễn, dị ứng với 1 số loại phấn hoa và đã từng trải qua những đợt hen kịch phát (đợt cấp của hen) trong thời gian phải tiếp xúc với phấn hoa. Vì lý do đó, 2 tháng trước, bác sĩ đã thêm Singulair vào liệu pháp điều trị dự phòng của bệnh nhân. Hôm nay, bệnh nhân tới hiệu thuốc để mua đơn thuốc lần thứ 2.

Đơn thuốc

Kê cho ai ?

Bệnh nhân C., 52 tuổi.

Kê bởi ai ?

Bác sĩ T. chuyên khoa hô hấp

Đơn thuốc có phù hợp với quy chế hiện hành không ?

Có, đây là một đơn thuốc phổ biến gồm các thuốc được lưu hành hợp pháp.

Các thông tin liên quan đến đơn thuốc

Bạn biết gì về bệnh nhân?

Bệnh nhân đến mua thuốc thường xuyên. Đơn thuốc của bệnh nhân là liệu pháp điều trị dự phòng bệnh hen suyễn trong đó gồm corticoid dạng hít và một thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài. Trong thời kỳ bệnh nhân phải tiếp xúc với phấn hoa, bác sĩ thường xuyên phải bổ sung liệu pháp điều trị tăng cường.

Mục đích của việc tới khám bệnh là gì ?

Bệnh nhân C. đã được thăm khám để đánh giá mức độ kiểm soát cơn hen. Một số tiêu chí cho thấy cơn hen không được kiểm soát hoàn toàn. Vì thế, bác sĩ đã xem xét thêm vào liệu pháp điều trị dự phòng thuốc Singulair 10mg trong vài tháng.

Bác sĩ đã nói gì với bệnh nhân?

« Bác đang ở trong thời kì thường xuyên phải tiếp xúc với phấn hoa, đó là lý do gây ra *cơn hen kịch phát*. Đơn thuốc bác đang sử dụng đã có một thuốc corticoid và một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài. Tôi đã thêm vào đây thuốc Singulair sử dụng buổi tối để giảm viêm phế quản. Bác phải hết sức tuân thủ theo liệu pháp điều trị này. Đặc biệt, bác cần phải luôn mang theo Ventoline để sử dụng nếu lên *cơn hen cấp* ». Khi xác định lại tiền sử của bệnh nhân, ngoài liệu pháp điều trị hen suyễn, bệnh nhân C không sử dụng bất kì liệu pháp điều trị dài ngày nào khác. Bệnh nhân chỉ thi thoảng mua paracetamol và được tiêm ngừa cúm hàng năm.

Cơn hen kịch phát : là thời kỳ có sự xuất hiện của một hay nhiều dấu hiệu lâm sàng cũng như giảm các thông số liên quan đến tắc nghẽn phế quản.

Cơn hen cấp : cơn khó thở kịch phát thường xảy ra vào ban đêm, có thể tự hồi phục hoặc phải dùng đến thuốc chủ vận beta 2.

Đơn thuốc có hợp lý không ?

Đơn thuốc gồm ?

- Flixotide (fluticasone), thuốc glucocorticoid dạng hít điều trị hen phế quản có tác dụng chống viêm niêm mạc phế quản.
- Serevent (salmeterol), thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài có hiệu quả giãn phế quản.
- Singulair (montelukast), thuốc điều trị hen phế quản có tác dụng kháng leukotrien (nhóm leukotrien là các phân tử tham gia trong phản ứng co thắt phế quản, tiết dịch nhầy phế quản và phản ứng viêm)
- Ventoline (salbutamol), thuốc chủ vận beta 2 có tác dụng giãn phế quản nhanh dùng trong cơn hen cấp.

Đơn thuốc có phù hợp với các hướng dẫn điều trị hay không ?

Có, theo như hướng dẫn của ANAES vào tháng 9/2004 « Khuyến nghị về việc theo dõi điều trị bệnh hen ở người lớn và trẻ vị thành niên ». Trong trường hợp cơn hen khó kiểm soát ở các bệnh nhân đã được điều trị bằng corticoid dạng hít cùng với một thuốc bổ sung (có thể là thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài), khuyến cáo tăng liều corticoid hoặc thêm một thuốc điều trị bổ sung thứ 2. Bác sĩ T. đã lựa chọn cách thứ 2.

Có thuốc nào trong đơn có khoảng điều trị hẹp hay không ?

Không

Có chống chỉ định nào cho bệnh nhân này không ?

Không

Liều lượng sử dụng thuốc có hợp lý không ?

Có, liều lượng tuân thủ đúng theo các hướng dẫn

Có tương tác thuốc xảy ra hay không ?

Không

Đơn thuốc có thể gây ra vấn đề đặc biệt gì không ?

Có, việc kết hợp một thuốc hít dạng bột (Severent Diskus) và một thuốc hít dạng khí (Flixotide) trên cùng một bệnh nhân có vẻ không được hợp lý : bệnh nhân cần phải thở nhanh và mạnh khi sử dụng thuốc hít dạng bột nhưng lại phải thở chậm nhẹ nhàng khi sử dụng thuốc hít dạng khí, do đó dễ xảy ra nhầm lẫn. Ngoài ra, cách hoạt động của bình xịt Flixotide đòi hỏi tay và phổi phải phối hợp hoạt động. Cách thức phối hợp này khá phức tạp và khó kể cả đối với các bệnh nhân đã được hướng dẫn. Do đó khi kê lại thuốc cho bệnh nhân, cần phải kiểm tra lại xem bệnh nhân sử dụng thuốc có đúng cách hay không ?

Có cần giám sát đặc biệt khi bệnh nhân sử dụng liệu pháp điều trị này hay không ?

Khi các cơn hen cấp xuất hiện thường xuyên hơn thì đây có thể là dấu hiệu bệnh nhân cần phải thăm khám lại bởi bác sĩ.

Các tư vấn sử dụng thuốc khác có thể đưa ra ?

Đây là lần tái kê đơn vì vậy cần phải đảm bảo đơn thuốc trước đó được dung nạp tốt và có hiệu quả.

Hỏi bệnh nhân về các thông tin liên quan đến các phản ứng không mong muốn

- Có thể bệnh nhân sẽ cảm thấy khó chịu vùng hầu họng, bị khàn giọng, nhiễm nấm miệng khi sử dụng Flixotide.
- Đảm bảo bệnh nhân không bị lo lắng hồi hộp khi sử dụng Severent và Ventoline
- Các phản ứng có liên quan đến Singulair thường nhẹ (rối loạn tiêu hoá, đau đầu) và không cần phải dừng điều trị. Tuy nhiên, kể từ khi được lưu hành trên thị trường, các tác dụng không mong muốn liên quan đến rối loạn tâm thần (ác mộng, ảo giác, kích động, lo âu) khi sử dụng thuốc này đã được báo cáo.

Câu hỏi 1

Việc phải sử dụng Ventoline thường xuyên có phải là dấu hiệu cho thấy bệnh hen kém kiểm soát không?

A) Đúng

B) Sai

Hiệu quả điều trị được đánh giá như thế nào ?

Hiệu quả điều trị kiểm soát cơn hen cấp có thể được đánh giá dựa trên lượng Ventoline sử dụng. Sau khi thăm hỏi, bệnh nhân C. cho biết ngay cả khi sử dụng thêm Singulair, tần suất và liều lượng sử dụng Ventoline cũng không hề giảm. Sử dụng thuốc chủ vận beta 2 tác dụng nhanh như Ventoline với tần suất trên 4 liều/tuần có thể là dấu hiệu cơn hen đang dần kém kiểm soát và bệnh nhân cần phải thông báo cho dược sĩ. (Như vậy, câu trả lời đúng của câu hỏi 1 là A.) Khi cơn hen không được kiểm soát tốt, cần phải tìm hiểu các nguyên nhân có thể xảy ra, đó có thể là do cách sử dụng thiết bị hỗ trợ dùng thuốc chưa đúng cách hoặc do không tuân thủ đúng theo liệu pháp điều trị.

Tuân thủ điều trị

Liệu pháp điều trị hen cần phải được sử dụng một cách đều đặn. Qua xem xét hồ sơ của bệnh nhân, dược sĩ nhận thấy rằng bệnh nhân sử dụng Flixotide không thường xuyên trong những tháng gần đây. Dược sĩ đã hỏi bệnh nhân lý do tại sao lại không dùng thuốc corticoid đều đặn thì nhận được câu trả lời là do bệnh nhân sợ bị nấm miệng. Năm ngoái bệnh nhân đã bị nấm miệng và không muốn bị mắc lại. Dược sĩ đã giải thích cho bệnh nhân C. rằng ông ấy cần phải sử dụng Flitoxide thường xuyên thì mới ngăn ngừa được viêm phế quản, nếu không hậu quả sẽ rất khó lường. Việc không sử dụng Flixotide là lý do tại sao mà lượng Ventoline không thể giảm xuống. Dược sĩ đề nghị bệnh nhân là mình sẽ liên lạc với bác sĩ để tìm một liệu pháp điều trị thay thế. Bệnh nhân đồng ý và sau đây là cuộc trao đổi giữa Dược sĩ và Bác sĩ điều trị.

Cuộc gọi đến bác sĩ

« - Chào bác sĩ, tôi là dược sĩ X. đang tư vấn bán thuốc theo đơn cho bệnh nhân C. và tôi nhận thấy rằng bệnh nhân không sử dụng Flixotide thường xuyên vì sợ bị nấm miệng tái phát. Trong trường hợp này, có thể thay đổi đơn thuốc của bác sĩ để giúp bệnh nhân tuân thủ tốt hơn hay không vì lượng Ventoline cần dùng không giảm ?

-Thực sự thì việc sử dụng hàng ngày đơn thuốc dự phòng là rất quan trọng. Tôi sẽ kê cho bệnh nhân Seretide Diskus 250 µg/50 µg là dạng kết hợp của thuốc chủ vận beta và corticoide và loại Singulair ra khỏi đơn thuốc. Tôi sẽ fax đơn mới cho anh ngay. Anh hãy giải thích cho bệnh nhân rằng ông ấy cần phải súc miệng sau khi dùng thuốc. Đồng thời, ông ấy cần đặt lịch khám trong 1 tháng để kiểm tra lại bệnh tình. Tôi mong là ông ấy sẽ dùng thuốc đúng hướng dẫn. »

-Tôi hiểu rồi, tôi sẽ giải thích cho ông ấy về đơn thuốc mới.»

Đơn thuốc mới

Bác sĩ T. chuyên khoa hô hấp

7/4/2012, Bệnh nhân C., nam, 52 tuổi, 85kg

Serevent Diskus 250 µg/50µg : 1 lần hít mỗi sáng và tối

Ventoline : 1 lần hít, có thể lặp lại nếu cần thiết

Dùng Singulair và tái khám để đánh giá lại bệnh.

Liệu trình cho 1 tháng

Cách sử dụng

- Seretide Diskus được sử dụng 2 lần mỗi ngày và không cần phải phối hợp hoạt động tay-phổi khi sử dụng. Việc quan trọng cần phải lưu ý là làm sao đảm bảo khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc là 12h và liều thứ 2 không nên sử dụng quá sớm để nhằm kéo dài qua đêm. Sau khi mở dụng cụ, dùng tay gạt đầu của thiết bị sang một bên đến khi nghe tiếng "tách" nghĩa là thiết bị đã chuẩn bị 1 liều thuốc để hít. Sau đó bệnh nhân thổi ra hết sức. Tiếp đó ngậm miệng vào đầu thiết bị, hít sâu, tiếp tục ngậm miệng và nín thở trong 10 giây để thuốc được hấp thu hoàn toàn. Chú ý không thổi vào miệng của thiết bị. Súc miệng hoặc đánh răng sau khi sử dụng thuốc.
- Ventoline được sử dụng khi bắt đầu có những dấu hiệu của cơn hen. Tần suất sử dụng thuốc này của bệnh nhân sẽ giảm xuống nếu bệnh nhân tuân thủ đúng liệu pháp điều trị. Các triệu chứng run rẩy, tăng nhịp tim có thể là dấu hiệu quá liều thuốc chủ vận beta 2. Sự xuất hiện của các mảng trắng hoặc đen hoặc viêm ở vùng miệng là dấu hiệu của nhiễm nấm, bệnh nhân cần đến gặp bác sĩ để khám và điều trị.

Hướng dẫn cách sử dụng thuốc		
Thời điểm	8 giờ sáng	20 giờ (8 giờ tối)
Seretide Diskus 250µg/50 µg		
Ventoline 100 µg		dùng lặp lại khi có nhu cầu
• Seretide Diskus 250 µg/liều : mở dụng cụ và đẩy cần gạt sang một bên đến khi dừng lại. Thở ra hết sức để tổng hết khí ra khỏi phổi. Đặt miệng hít của thiết bị vào giữa hai môi ngậm chặt và hít vào thật mạnh và sâu. Ngậm miệng, nín thở 10 giây. Không được thổi vào trong dụng cụ.		• Ventoline : lắc dụng cụ và tháo nắp. Thở ra hết sức và đặt miệng hít của thiết bị vào giữa hai môi. Đầu ống kim loại quay lên trên. Hít vào từ từ và đồng thời nhấn tay ở đầu ống kim loại. Bỏ dụng cụ ra và giữ nguyên trạng thái ngậm miệng, nín thở trong 10 giây.

Lời khuyên bổ sung

Vào mùa cao điểm của phấn hoa, cần phải nhắc nhở bệnh nhân tự che vùng mũi miệng bằng khăn hay khẩu trang đặc biệt trong những ngày nhiều gió, không mở cửa sổ và không phơi quần áo ở ngoài trời.

15 ngày sau

Bệnh nhân C. đi khám nhãn khoa và cần phải sử dụng Timoptol (timolol) 0.25 để điều trị tăng nhãn áp.

Câu hỏi 2: Dược sĩ có thể bán cho bệnh nhân Timoptol hay không ?

A. Thuốc nhỏ mắt chẹn beta điều trị tăng nhãn áp có thể được sử dụng với bệnh nhân hen

B. Thuốc nhỏ mắt chẹn beta điều trị tăng nhãn áp bị chống chỉ định ở bệnh nhân hen

Trả lời:

Trừ celiprolol, các thuốc chẹn beta chống chỉ định dùng trên bệnh nhân hen suyễn. Thuốc nhỏ mắt chẹn beta vẫn có khả năng đi vào vòng tuần hoàn chung do đó vẫn bị chống chỉ định như những thuốc chẹn beta dùng đường uống (câu trả lời B). Do đó cần phải gọi điện cho bác sĩ nhãn khoa và đề nghị bác sĩ sử dụng một thuốc khác (có thể là chất ức chế anhydrase carbonic, prostaglandin, alpha-2-adrenergic ...)

MỤC LỤC

DƯỢC ĐIỀU TRỊ	5
NGĂN NGỪA TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC.....	14
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN	17
Ca 1 - Nhập viện vì cơn tăng huyết áp kịch phát	17
Ca 2 - Trẻ ngủ gật trên lớp học	19
Ca 3 - Kê đơn có oxymetazolin	20
TƯƠNG TÁC THUỐC.....	21
Ca 4 - Khô miệng.....	21
Ca 5 - Đau nửa đầu	22
Ca 6 - Phối hợp không hợp lý	23
Ca 7 - Lú lẫn và mất trí nhớ	24
Ca 8 - Phối hợp chống chỉ định.....	25
CHỐNG CHỈ ĐỊNH	26
Ca 9 - Tăng nhãn áp	26
Ca 10 - Ông P. bị u tuyến tiền liệt.....	27
Ca 11 - Bệnh nhân có chức năng tuyến giáp không ổn định.....	28
Ca 12 - Ông G. bị tai biến mạch máu não.....	28
QUÁ LIỀU.....	30
Ca 13 - Nguy cơ của quá liều Paracetamol	30
TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT	31
Ca 14 - Thuốc phun mù tạo tia mạnh.....	31
Ca 15 - Chị H. đang cho con bú.....	32
Ca 16 - Không dùng pseudo-ephedrin cho T.	33
Ca 17 – Chế phẩm từ dược liệu Vicks Vaporub	34

ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ

Người dịch: SVD5. Chu Thanh Hằng - CLB tiếng Pháp, ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà, ĐH Y Dược Huế

* **Chứng cảm cúm (cảm lạnh)** là một nhiễm trùng nhẹ cấp tính do virus (rhinovirus, adenovirus, myxovirus) tấn công màng nhầy của mũi. Nói chung bệnh được chữa khỏi không để lại di chứng trong 7 tới 10 ngày và không cần phải dùng kháng sinh. Chúng ta phân biệt 3 giai đoạn sau:

- **Giai đoạn khởi đầu (1 tới 3 ngày):** cảm giác kim châm, ngứa mũi, hắt hơi;
- **Giai đoạn tăng tiết:** nghẹt mũi 1 hoặc cả 2 bên, chảy nước mũi nhiều, thỉnh thoảng có sốt;
- **Giai đoạn có mủ và chất nhầy:** tăng dịch tiết liên quan tới sự có mặt của nhiều bạch cầu đa nhân (không có dấu hiệu bội nhiễm vi khuẩn).

* Biến chứng của chứng sổ mũi là nhiễm khuẩn, chủ yếu là viêm xoang, viêm tai, thậm chí là viêm phế quản. Nên thăm khám bác sĩ, nhất là trong các trường hợp: sốt dai dẳng trên 38,5°C trong hơn 48 giờ, thay đổi tình trạng chung, các triệu chứng kéo dài trên 10 ngày, đau hầu họng, các dấu hiệu lâm sàng ở 1 bên (chảy nước mũi...), đau dữ dội, khó chịu đường hô hấp.

Mục tiêu điều trị

Mục tiêu: giảm nhẹ sung huyết mũi và ngừng chảy nước mũi. Chỉ điều trị mức độ các triệu chứng chứ không tác động lên thời gian bị sổ mũi.

Chiến lược điều trị

Điều trị tại chỗ để làm sạch và loại bỏ nhiễm trùng ở các hốc mũi:

- Nước muối sinh lý: dung dịch đẳng trương hoặc ưu trương (nghẹt mũi) +/- thuốc sát trùng, chất làm loãng dịch, nguyên tố vi lượng (mangan, đồng, bạc để phòng ngừa nhiễm trùng và cải thiện sức đề kháng của cơ thể);
- Thuốc nhỏ mũi: thuốc sát trùng, thuốc co mạch, tinh dầu;
- Thuốc xông (dẫn chất terpin);

- Thuốc mỡ làm dịu, ngăn kích thích màng nhầy mũi.

*** Điều trị đường uống đề:**

- Giảm nhẹ nghẹt mũi (thuốc co mạch alpha-adrenergic);
- Ngừng sổ mũi (kháng histamine H1, kháng cholinergic);
- Hạ sốt nếu có, đau đầu, đau mình mẩy (thuốc giảm đau, hạ sốt).

*** Những lời khuyên liên quan:** tránh ở trong phòng quá nóng, làm ẩm không khí xung quanh, uống đủ nước và nước nóng để làm lỏng các chất tiết, hỉ mũi thường xuyên với khăn mùi xoa loại dùng một lần, chú ý vệ sinh tay, tránh hút thuốc...

Các chất kháng sổ mũi tác động như thế nào?

* Ở mức độ màng nhầy mũi, các chất gây co mạch tác động bằng cách kích thích giải phóng noradrenalin, cũng như giảm cảm giác nghẹt mũi.

* Các chất kháng Histamin H1: (1) chặn các receptor của histamin, ngăn cản sự giãn mạch, và (2) ức chế giải phóng acetylcholine tới các receptor muscarinic, làm giảm chảy nước mũi.

* Cả 2 nhóm thuốc này có thể gây nên tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tim mạch, hệ thần kinh trung ương, phổi, mắt, bàng quang, ống tiêu hóa.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ CHỦ YẾU

Thuốc co mạch tương tự alpha-1 của hệ thần kinh giao cảm

Pseudoephedrin là thuốc co mạch chủ yếu được sử dụng đường uống trong điều trị nghẹt mũi. Những thuốc khác được sử dụng điều trị tại chỗ, dưới dạng thuốc nhỏ mũi: **naphazolin, oxymetazolin, tuaminoheptan...**

Cơ chế tác dụng

Bằng các đặc tính alpha-adrenergic, **pseudoephedrine** làm co mạch màng nhầy mũi, do đó làm giảm sự sung huyết khoang mũi do virus gây ra. Giảm cảm giác nghẹt mũi và hít thở dễ dàng hơn.

Tác dụng không mong muốn chủ yếu

Khô miệng, bí tiểu, tăng nhãn áp góc đóng, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, rối loạn thần kinh (nhức đầu, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn, bồn chồn, ảo giác), tai biến mạch máu não thỉnh thoảng gây tử vong.

Chống chỉ định chủ yếu

- Trẻ dưới 15 tuổi
- Tiền sử tai biến mạch máu não hoặc bệnh động mạch vành
- Tăng huyết áp nghiêm trọng, tổn thương tim
- Tiền sử co giật
- Nguy cơ bí tiểu liên quan đến rối loạn ống nước tiểu - tuyến tiền liệt
- Tăng nhãn áp góc đóng
- Người chơi thể thao (do gây phản ứng dương tính với các xét nghiệm thử doping)
- Phụ nữ có thai và cho con bú

Tương tác thuốc chủ yếu

Chống chỉ định: iproniazid, dẫn chất của cựa lửa mạch (dihydroergotamin, ergotamine, lisuride, bromocriptine...), methylphenidate, các thuốc thuốc co mạch.

Chú ý

- Không dùng thuốc quá 5 ngày
- Các thuốc này có thể gây ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, đặc biệt trên tim mạch (tăng huyết áp kịch phát, tai biến mạch máu não), ngừng ngay điều trị khi xuất hiện đột ngột của các triệu chứng sau, thậm chí nên thăm khám bởi bác sĩ nếu nghiêm trọng: buồn nôn, nhức đầu, tăng huyết áp, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim.

- Sử dụng các thuốc co mạch tại chỗ có thể dẫn tới nguy cơ gặp tác dụng dội ngược (rebound effect) và viêm mũi do thuốc trong trường hợp sử dụng thường xuyên hoặc kéo dài.

Kháng histamine H1

Các thuốc kháng histamine H1 được sử dụng để ngăn chảy nước mũi trong điều trị chứng sổ mũi là các thuốc kháng histamine H1 thế hệ 1 (**pheniramine, chlorphenamine, doxylamine...**), có đi qua hàng rào máu-não và khóa các receptor muscarinic của acetylcholine.

Các thuốc kháng histamine H1 thế hệ thứ 2 (**cetirizine, loratadine...**) không có hiệu quả chống lại các triệu chứng của sổ mũi vì chúng không phải chất kháng cholinergic. Chúng chỉ có tác dụng trong trường hợp dị ứng.

Cơ chế tác dụng

Bằng các đặc tính kháng histamine và kháng cholinergic, thuốc làm giảm thể tích dịch tiết ở mũi, do đó ngăn chảy nước mũi, chảy nước mắt và hắt hơi. Chúng làm giảm nhẹ chứng ngứa màng nhầy mũi.

Tác dụng không mong muốn chủ yếu

- Lơ mơ hoặc ngủ gà, giảm ý thức
- Hạ huyết áp thể đứng, mất thăng bằng, chóng mặt, rối loạn trí nhớ, lú lẫn, ảo giác (nhất là ở người cao tuổi)
- Tác dụng kháng cholinergic: khô miệng, táo bón, bí tiểu, tim đập nhanh, đánh trống ngực, giãn đồng tử, rối loạn điều tiết

Chống chỉ định chủ yếu

- Nguy cơ tăng nhãn áp góc đóng
- Nguy cơ bí tiểu liên quan tới rối loạn ống đái-tuyến tiền liệt
- Phụ nữ có thai và cho con bú

Tương tác thuốc chủ yếu

- Mức độ “Không khuyến cáo” phối hợp với rượu: vì tăng tác dụng gây lơ mơ

- Mức “Thận trọng”: phối hợp với thuốc gây ngủ (morphine, benzodiazepine, thuốc an thần, thuốc trấn an, gây ngủ), thuốc atropin (điều trị parkinson kháng cholinergic, thuốc chống co thắt kháng cholinergic, thuốc chống trầm cảm imipramine, phenothiazine).

Chú ý

- Không dùng thuốc quá 5 ngày
- Vì tác dụng gây buồn ngủ và giảm ý thức, thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy
- Ở người cao tuổi, có nhiều loại thuốc có tác dụng kháng cholinergic gây ra các biến cố nghiêm trọng (lú lẫn, mất trí nhớ...) vì vậy chú ý không sử dụng quá nhiều các thuốc này.

Thuốc giảm đau/hạ sốt

- Paracetamol và ibuprofen có thể được khuyến dùng để hạ sốt và giảm đau đầu. Chúng hay được phối hợp với thuốc co mạch và/hoặc thuốc kháng histamine trong các chế phẩm để trị sổ mũi .
- Vì vậy, các chế phẩm này sẽ có thêm các tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác thuốc, đặc biệt với các NSAID (đọc với thận).
- Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng paracetamol hoặc ibuprofen mà không cần kê đơn, vì vậy cần cảnh giác để tránh bất kì nguy cơ quá liều.

Điều trị tại chỗ

Thuốc nhỏ mũi

- Thuốc nhỏ mũi với **chất sát trùng (chlorhexidine, hexamidine...)** hoặc **tinh dầu** góp phần làm sạch các hốc mũi và ngăn ngừa bội nhiễm. Những thuốc này chứa **chất co mạch tại chỗ** có thể làm thông mũi mạnh hơn dùng thuốc co mạch đường uống, nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.

- Khi dùng thuốc nhỏ mũi nên để lọ thẳng đứng, đầu hơi cúi về phía trước, đồng thời hít vào nhẹ bằng mũi. Nếu đầu ngả ra phía sau, thuốc sẽ xuống hầu và không có tác dụng trên chất nhầy mũi.

Tinh dầu

- Chúng được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp trong các biệt dược (Locabiotol, Euvanol...) nhờ tác dụng sát trùng, thông mũi và làm lỏng dịch tiết.

- Sự có mặt của camphor, menthol hoặc bất kì dẫn chất terpin (khuynh diệp, húng tây, oải hương...) chống chỉ định sử dụng dưới dạng thuốc mỡ bôi ngực hoặc lưng cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc có tiền sử co giật. Sử dụng chúng dưới dạng hít thì chống chỉ định với trẻ dưới 12 tuổi.

- Tinh dầu được sử dụng để làm sạch và diệt trùng không khí xung quang, khi không có mặt trẻ dưới 3 tuổi, người bị dị ứng hoặc hen.

CÁC THUỐC CHỦ YẾU ĐIỀU TRỊ CHỨNG SỞ MŨI ĐƯỜNG UỐNG

Biệt dược	ADR	Chống chỉ định (CCĐ)/Tương tác thuốc (TTT)	Theo dõi
Thuốc co mạch			
Pseudoephedrin viên 60 mg	- Nhức đầu - Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực - Tăng nhãn áp góc đóng - Khó tiểu, bí tiểu - Khô miệng - Rối loạn thần kinh (quá liều): bồn chồn, ảo giác, rối loạn hành động, mất ngủ + ADR của paracetamol/ibuprofen	CCĐ: - Trẻ dưới 15 tuổi - Vấn đề về tim - Tăng huyết áp - Glaucom góc đóng - Ưu năng tuyến giáp, đái tháo đường - Rối loạn ống tiểu-tuyến tiền liệt - Phụ nữ có thai/cho con bú (PNCT/CCB) Kết hợp CCĐ: các thuốc hệ thần kinh giao cảm khác, methylphenidat Kết hợp không khuyến cáo: - Thuốc co mạch chủ vận dopaminergic - Dẫn chất của cựa lửa mạch - Linezolid, iproniazid + CCĐ và TTT của paracetamol/ibuprofen	- Dừng điều trị nếu xuất hiện đột ngột tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim, buồn nôn, nhức đầu - Không phối hợp 2 thuốc co mạch dù dùng đường nào (uống hoặc mũi) - Pseudoephedrin làm phản ứng dương tính với các xét nghiệm doping - Chú ý nguy cơ quá liều với paracetamol hoặc ibuprofen - Không dùng quá 5 ngày
Dofed®, Atnofed® (60mg pseudoephedrin + 2,5mg)			
Dolirhume® (30mg pseudo-ephedrin + paracetamol 500 mg)			
Rhinadvil® (Pseudo-ephedrin 30 mg + ibuprofen 200 mg)*			
Céquinyl* (Pseudo-ephedrin 30 mg + paracetamol 250 mg + Acid ascorbic 50 mg)			
Kháng histamin			

Fervex adulte* (Pheniramine 25 mg + paracetamol 500 mg + Acid ascorbic 200 mg)	- Trung ương: ngủ gà, lú lẫn, rối loạn trí nhớ, ảo giác	CCĐ: - Glaucom góc đóng - Rối loạn ống tiêu- tuyến tiền liệt - Phụ nữ có thai/cho con bú	- Tăng tác dụng gây lơ mơ do rượu - Trên bao bì ngoài của thuốc ghi rõ nguy cơ đối với người lái xe và vận hành máy móc
Fervex enfant* (Pheniramine 10 mg + paracetamol 280 mg + Acid ascorbic 100 mg)	- Kháng cholinergic ngoại vi: khô miệng, táo bón, bí tiểu, giãn con ngươi mắt, rối loạn điều tiết, đánh trống ngực	TTT (thận trọng): - Thuốc gây lơ mơ: các thuốc gây ngủ, benzodiazepin, morphinic... - Các atropin: thuốc chống co thắt kháng cholinergic, imipraminic, phenothiazin... + CCĐ của paracetamol	- Chú ý quá liều ở paracetamol - Không dùng quá 5 ngày
Rhinofébral* (Chlorphenamin 3,2 mg + paracetamol (240 mg + Acid ascorbic 100 mg)	+ TDKMM của paracetamol		
Humex état grippal* (Chlorphenamine 4 mg) + paracetamol 500 mg)			
Co mạch + kháng histamine			
Dolirhumepro Viên ban ngày: (pseudo-ephedrine 30 mg + paracetamol 500 mg) Viên ban đêm: (doxylamin 7,5 mg + paracetamol 500 mg)	Cộng TDKMM: co mạch + kháng histamine + paracetamol/ ibuprofen	Cộng CCĐ và TTT: co mạch + kháng histamine + paracetamol/ ibuprofen	- Không dùng thuốc quá 5 ngày
Actifed Viên ban ngày: (pseudo-ephedrine 60 mg + paracetamol 500 mg) Viên ban đêm: (diphenhydramin 25 mg + paracetamol 500 mg)			
Humex rhume Viên ban ngày: (pseudo-ephedrin 60 mg + paracetamol 500 mg) Viên ban đêm: (chlorphenamin 4 mg + paracetamol 500 mg)			

Actifed rhume (Pseudo-ephedrin 60 mg + triprolidin 2,5 mg + paracetamol 500 mg)			

Bổ sung một số biệt dược tại Việt Nam: **Armephapro** (Chlorpheniramin 2mg + pseudoephedrin 60mg), **Glotaldol CF** (Paracetamol 500 mg; Dextromethorphan HBr 15 mg; Phenylephrin HCl 10 mg; Guaifenesin 200 mg), **Deflucold Night** (paracetamol 500g + phenylephrin 5mg + chlorpheniramin 2mg + dextromethorphan 15mg), **Deflucold Day** (paracetamol 500mg + phenylephrin 5mg + dextromethorphan 15mg), **Cenflu – F, Rhunafu** (paracetamol 650/500mg + loratadin 5mg + dextromethorphan 15mg), **Flutadin ®** (500mg paracetamol + 30mg pseudoephedrin + 25mg diphehydramin), **Biragan F** (500mg paracetamol + 30mg pseudoephedrin + 2 chlorphenamin), **Biragan night** (paracetamol 500mg + pseudoephedrin 30mg + cetirizin 10mg). Các chế phẩm bổ sung thêm dextromethorphan để giảm ho.

CÁC THUỐC CHỦ YẾU ĐIỀU TRỊ SỐ MŨI ĐƯỜNG MŨI

Biệt dược, chế phẩm, thành phần	TDKMM	CCĐ/ TTT	Theo dõi
Thuốc co mạch			
Aturgyl, Pernazene Oxymetazolin	- Nhức đầu - Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực - Hẹp glaucoma góc đóng - Khó tiểu, bí tiểu - Khô miệng - Tại chỗ: chảy máu cam, rất màng nhầy mũi, khô mũi - Quá liều:	CCĐ: - Trẻ dưới 15 tuổi (trừ Rhinofluimucil 30 tháng) - Tiền sử tai biến mạch máu não - Tăng huyết áp - Suy động mạch vành nghiêm trọng - Nguy cơ glaucom góc đóng - Rối loạn ống tiểu-tuyến tiền liệt - Tiền sử co giật TTT: như thuốc co mạch đường uống +/- CCĐ và TTT	- Nguy cơ bị tác dụng dội ngược (rebound effect) và viêm mũi do thuốc khi sử dụng quá nhiều hoặc kéo dài (> 5 ngày) - Để lộ thuốc thẳng đứng, đầu hơi nghiêng về phía trước để không nuốt thuốc - Dừng điều trị nếu xuất hiện đột ngột tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim, buồn nôn, nhức đầu - Bảo quản sau khi mở: + Déturgylone: 8 ngày + Derinox: bảo quản trong tủ lạnh trước khi mở (từ 2-8°C). Sau khi
+ Corticoid			
Déturgylone Oxymetazolin + prednisolon			
Derinox Naphazolin + prednisolon			
+ Thuốc tiêu nhầy + sát trùng			
Rhinofluimucil Tuaminoheptan + N-acetylcysteine + Benzalkonium			
+ Thuốc sát trùng	- Tại chỗ: chảy máu cam, rất màng nhầy mũi, khô mũi - Quá liều:	TTT: như thuốc co mạch đường uống +/- CCĐ và TTT	
Rhinamide Ephedrin + acid benzoic			
Humoxal Phenylephrin + benzalkonium			
Rhino-sulfuryl Ephedrine + thiosulfate			

	bồn chồn, ảo giác, rối loạn hành động, mất ngủ	của corticoid, thuốc tiêu nhầy và thuốc sát trùng	mở bảo quản trong 15 ngày ở nhiệt độ bình thường (< 25°C) - Rhinifluimucil: 20 ngày



NGĂN NGỪA TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC

Người dịch : Đoàn Thị Phương Thảo - SV Dược 5- CLB tiếng Pháp ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp

Những điều cần lưu ý khi cấp phát thuốc chống sổ mũi

Thuốc gây co mạch

*** Không cấp thuốc cho phụ nữ có thai, đang cho con bú hoặc trẻ em dưới 15 tuổi.**

*** Đảm bảo bệnh nhân không có chống chỉ định**

- Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ, các bệnh tăng nhãn áp góc đóng, co giật
- Bệnh nhân THA, có bệnh tim mạch, rối loạn tiết niệu - tiền liệt tuyến, cường giáp
- Bệnh nhân tập luyện thể thao vì thuốc có thể làm dương tính giả các test thử doping. *

Đảm bảo không có tương tác

Bệnh nhân có dùng thuốc co mạch khác (uống hoặc tại chỗ), một dẫn xuất cựa lửa mạch?

*** Không tự ý kéo dài thời gian điều trị quá 5 ngày mà không có ý kiến của nhân viên y tế.**

*** Dừng điều trị nếu thấy** buồn nôn, nhức đầu, huyết áp cao, tim đập nhanh, rối loạn nhịp tim.

Thuốc kháng histamin

*** Không cấp thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.**

*** Đảm bảo không có chống chỉ định**

- Bệnh nhân có rối loạn tiết niệu- tiền liệt tuyến, tăng nhãn áp góc đóng, rối loạn thăng bằng, rối loạn thần kinh (lẫn lộn, vấn đề trí nhớ)

- Bệnh nhân có lái xe (vì thuốc có thể gây lơ mơ, buồn ngủ)

* Đảm bảo không có các tương tác:

- Bệnh nhân có đang uống một loại thuốc an thần (thuốc phiện, thuốc ngủ, benzodiazepin, barbiturat, thuốc chống loạn thần, thuốc chống lo âu, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm) hoặc atropin (thuốc chống parkinson nhóm kháng cholinergic, thuốc chống co thắt kháng cholinergic, thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin)?

Các thuốc giảm đau/hạ sốt

*** Có nguy cơ quá liều paracetamol hoặc NSAIDs với các thuốc khác cũng chứa thành phần đó không?**

* Đảm bảo không có chống chỉ định hoặc tương tác

- Với paracetamol: tổn thương gan?

- Với aspirin và ibuprofen: Mang thai? Dị ứng? Loét dạ dày? Nhiễm trùng chưa điều trị bằng kháng sinh? Hen suyễn? Dùng NSAID khác, aspirin liều thấp, thuốc chống đông đường uống, corticosteroid, thuốc hạ huyết áp, methotrexat?

Tinh dầu

*** Hỏi ý kiến nhân viên y tế trong trường hợp phụ nữ có thai hoặc cho con bú**

*** Không sử dụng trong các trường hợp hen suyễn, tiền sử động kinh, dị ứng, kích ứng da.**

*** Trẻ em dưới 3 tuổi:** không dùng với bất cứ dạng dùng nào của thuốc.

*** Đường uống:** trẻ em 6 tuổi trở lên

*** Đường hít:** trẻ em 12 tuổi trở lên

Dùng dịch rửa mũi

*** Dùng cho trẻ nhỏ, trẻ em hay người lớn?**

Lựa chọn dạng phù hợp nhất (không dùng loại xịt mạnh cho trẻ em).

*** Dùng để làm gì: làm sạch đường mũi? nghẹt mũi? Sau phẫu thuật?**

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Người dịch : Đoàn Thị Phương Thảo - SV Dược 5- CLB tiếng Pháp ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính : ThS.DS. Hoàng Hà Phương, ĐH Dược Hà Nội

Ca 1 - Nhập viện vì cơn tăng huyết áp kịch phát

Ông D., 60 tuổi, hút thuốc lá, đến nhà thuốc yêu cầu đo huyết áp. Ông trở về nhà và 10 ngày sau, ông xuất hiện đau đầu nhiều và có cảm giác chóng mặt. Ngày hôm kia, do bị sổ mũi nên ông uống thuốc sổ mũi Nurofen Rhume (ibuprofen 200mg + pseudoephedrin 30mg). Sau đó ông ngày càng thấy đau đầu và có cảm giác đánh trống ngực. Khi vào viện cấp cứu, huyết áp động mạch của ông là 180/110. Sau nhiều xét nghiệm, bác sĩ của ông trấn an: cơn THA kịch phát này không có hậu quả nghiêm trọng. Bác sĩ cũng giải thích rằng tuy không cần điều trị gấp nhưng cần theo dõi chặt chẽ để chẩn đoán xác định THA. Và vì vậy ông D. phải gặp bác sĩ của mình vào ngày hôm sau.

Cơn THA kịch phát này có thể liên quan đến việc dùng thuốc sổ mũi Nurofen Rhume ?

Trước khi nhập viện ông D. đã có triệu chứng huyết áp động mạch tăng cao. Chắc chắn các tác dụng trên tim mạch của NSAID (ibuprofen) và thuốc làm co mạch (pseudoephedrin) đã làm tăng nặng triệu chứng này trên bệnh nhân.

Phân tích ca

Ông D. có các yếu tố nguy cơ dẫn đến cơn tăng huyết áp (hút thuốc lá, chưa kể còn có nhức đầu và chóng mặt) và việc dùng kết hợp ibuprofen/ pseudoephedrin có thể là yếu tố gây khởi phát. Pseudoephedrin có tác dụng làm co tế bào cơ trơn mạch máu, dẫn đến co thắt mạch và gây tăng sức cản mạch ngoại vi. Ngoài ra, ibuprofen đối kháng tác dụng giãn mạch của prostaglandin và gây giữ muối nước, cũng dẫn đến THA. Cơn THA kịch phát được chẩn đoán phân biệt bởi nó không liên quan đến sự đau nặng ở các tạng (tim, thận hay não).

Xử trí

Dược sĩ cần liên hệ với trung tâm cảnh giác dược vùng để báo cáo ca và điền vào báo cáo tác dụng không mong muốn có thể do thuốc, được download từ trang web của Afssaps (www.afssaps.fr). Dược sĩ tư vấn với bệnh nhân rằng nếu xuất hiện THA, tim đập nhanh, đánh trống ngực, vấn đề về nhịp tim, đau đầu hoặc nôn sau khi uống một thuốc gây co mạch, cần ngừng hoàn toàn điều trị và hỏi ý kiến bác sĩ.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng

Tháng 5 năm 2008, Afssaps đã công bố kết quả của một nghiên cứu cảnh giác dược của trung tâm Cảnh giác dược Toulouse về các tác dụng không mong muốn trên tim mạch và thần kinh của các thuốc chống nghẹt mũi gây co mạch (pseudoephedrin, phenylephrin, oxymetazolin...).

- Vấn đề tim mạch: đã quan sát được 206 trường hợp liên quan đến 296 vấn đề tim mạch đã được thông báo từ khi các chế phẩm được đưa ra thị trường đến năm 2007. 43% số ca là nghiêm trọng trong đó có 3 bệnh nhân đã tử vong. 8 trường hợp nhồi máu cơ tim sau khi dùng Rhinadvil hoặc Nurofen Rhume xuất hiện trên các bệnh nhân ở độ tuổi trung bình là 34, một nửa trong số họ không có yếu tố nguy cơ.

- Vấn đề thần kinh: 47 vấn đề trên thần kinh trung ương đã được thông báo từ năm 2001 đến năm 2007. 93.5% số ca là nghiêm trọng (13 ca tai biến mạch máu não, 5 ca xuất huyết não), 5 bệnh nhân có di chứng và 2 bệnh nhân đã tử vong.

- Các thuốc co mạch chống nghẹt mũi (pseudoephedrin, phenylephrin, ephedrin) có tác dụng cường giao cảm trên hệ alpha adrenergic là nguyên nhân của một số tác dụng không mong muốn đôi khi nghiêm trọng, thường liên quan đến việc dùng sai (quá liều, thời gian sử dụng kéo dài) hoặc khi sử dụng trên bệnh nhân có nguy cơ (THA, bệnh lý tim mạch).

- Pseudoephedrin là nguyên nhân gây tăng huyết áp và tăng nhịp tim, cũng như đau thắt ngực, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, nguy cơ nhồi máu cơ tim hay ngừng tim. Cũng có thể gặp tai biến mạch máu não hoặc xuất huyết não. Pseudoephedrin chỉ dành cho trẻ

em trên 15 tuổi. Sử dụng thuốc này trên trẻ nhỏ có thể dẫn đến các phản ứng rất nghiêm trọng hay thậm chí tử vong.

Ghi nhớ

Các thuốc co mạch có thể gây các tác dụng phụ nghiêm trọng trên tim mạch (tăng huyết áp cao, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim).

Ca 2 - Trẻ ngủ gật trên lớp học

Bà L. đến quầy thuốc với một hộp Fervex enfant (dành cho trẻ em) (pheniramin, acetaminophen, acid ascorbic) mà bà đã mua cho con trai M 11 tuổi. Hôm qua, bà cũng cho con gái mình X 8 tuổi, 23 kg dùng thuốc này vì bé bắt đầu sổ mũi. Sáng nay, X đã ngủ gật trong lớp. Bà L. nghĩ rằng đó là do thuốc Fervex. Sau khi trao đổi với người mẹ, dược sĩ được biết bà đã cho mỗi bé uống 3 gói thuốc này mỗi ngày.

Việc ngủ gật của Emma có liên quan đến Fervex hay không?

Liều dùng của Fervex cho trẻ em là 2 gói/ ngày cho trẻ 6- 10 tuổi và 3 gói/ngày cho trẻ 10-12 tuổi. Bà L. đã cho X uống 3 gói là quá liều, làm tăng tác dụng gây buồn ngủ của thuốc kháng H1.

Phân tích ca

Thụ thể H1 có vai trò trên thần kinh trung ương trong việc duy trì tỉnh táo. Pheniramin có tác dụng chẹn thụ thể này, gây buồn ngủ. Tác dụng này thể hiện rõ trên trường hợp của X do liều hơi cao hơn so với mức bình thường. Cần kiểm tra để đảm bảo không có sự quá liều paracetamol. X đã uống mỗi ngày 3 túi chứa 280 mg paracetamol, tổng cộng là 840 mg/ngày.

Liều paracetamol dùng cho trẻ em là 60 mg/kg/ngày, tương ứng với X (23 kg) là 1380 mg/ngày. Như vậy chưa xảy ra quá liều trong trường hợp này.

Xử trí

Các dược sĩ tư vấn cho bà L. ngừng cho X dùng Fervex và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu tình hình không được cải thiện. Dược sĩ cần giải thích rằng các tác dụng an thần có thể xuất hiện, đặc biệt là trong giai đoạn bắt đầu điều trị, đồng thời cũng nhấn mạnh việc tuân thủ liều lượng để tránh quá liều.

Ghi nhớ

Thuốc chứa kháng histamin thế hệ 1 có thể gây ra buồn ngủ và giảm tập trung.

Ca 3 - Kê đơn có oxymetazolin

Ông S., 30 tuổi, một nhân viên trong tòa nhà, đến hiệu thuốc với một đơn kê Aturgyl (oxymetazolin). Tiền sử bệnh nhân cho thấy đã sử dụng 3 lọ trong vòng 6 tuần qua, với các bác sĩ kê đơn khác nhau. Sau khi trao đổi, ông S. thừa nhận rằng mình thường cảm giác khó chịu về bụi trong khi làm việc nên vẫn dùng thuốc mỗi khi cần, có thể lên đến 5-6 lần một ngày!

Có thể tiếp tục bán Aturgyl cho bệnh nhân?

Không, ở bệnh nhân này đang có lạm dụng thuốc và đặc biệt là việc sử dụng Aturgyl kéo dài điều trị tắc nghẽn mũi mãn tính đã gây viêm mũi.

Phân tích ca

Thuốc xịt mũi Aturgyl có chứa oxymetazolin, một chất chủ vận alpha giao cảm gây co mạch để điều trị tắc nghẽn mũi trong thời gian ngắn (5 ngày). Sử dụng chất co mạch tại chỗ kéo dài (trên 10 ngày) có thể gây phản ứng bật lại sau khi ngưng điều trị, từ đó có thể tiến triển thành viêm mũi do thuốc trong trường hợp sử dụng lại thuốc. Đây là một dạng viêm mãn tính với thay đổi lớn của mạch máu mũi và tắc mũi mãn tính.

Trên một số bệnh nhân, việc dùng các thuốc co mạch với chiều hướng tăng dần liều lượng do sự phụ thuộc tâm lý và hội chứng cai (đau đầu, kích động, lo âu) khi ngưng thuốc.

Xử trí

Dược sĩ đã giải thích cho bệnh nhân những nguy hiểm của việc sử dụng thuốc kéo dài. Ông liên lạc với bác sĩ và bác sĩ này muốn gặp lại bệnh nhân để hướng bệnh nhân đến một khoa tai mũi họng. Trong khi đó, các dược sĩ không được cấp phát Aturgyl cho bệnh nhân mà thay bằng một dung dịch rửa mũi bằng nước muối sinh lý hoặc ưu trương để cải thiện tình trạng tắc nghẽn mũi.

Chú ý

Không nên sử dụng thuốc xịt mũi có chứa chất gây co mạch dài hơn một tuần.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dịch: Nguyễn Minh Trang - SV Dược 5- CLB tiếng Pháp ĐH Dược Hà Nội
Hiệu đính: DS. Nguyễn Thị Mai Hoàng, ĐH Y Dược HCM

Ca 4 - Khô miệng

Ông L, 57 tuổi, đã điều trị bằng Tercian (cyamemazin) 4 năm, phàn nàn với dược sĩ - khi ông tới nhà thuốc để mua thuốc đợt mới - rằng ông bị khô miệng trong vài ngày gần đây và điều này gây trở ngại khi ăn uống. Dược sĩ nghĩ ngay tới tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng Tercian nhưng ngạc nhiên về biểu hiện đột ngột trong khi liều thuốc không thay đổi. Sau khi trao đổi, ông L nhớ lại rằng một tuần trước ông đã mua một loại thuốc trị cảm “ngày và đêm” ở một hiệu thuốc khác.

Giải thích về triệu chứng khô miệng mới xuất hiện

Đây có thể là do hiệp đồng tác dụng kháng cholinergic của các thuốc khác nhau.

Phân tích ca

Cyamemazin (Tercian) là một thuốc an thần có tính kháng cholinergic, gây các tác dụng không mong muốn ngoại biên như khô miệng. Viên nén sử dụng ban đêm trong thuốc điều trị cảm “ngày và đêm” có chứa thành phần kháng histamin, có tác dụng ngăn chảy nước mũi. Tương tác giữa 2 loại thuốc này được xếp loại “cần thận trọng”. Sử dụng

đồng thời 2 thuốc làm gia tăng tác dụng kháng cholinergic và dẫn tới giảm bài tiết nước bọt, đồng thời gây giảm nhu động thực quản và tăng thời gian tháo rỗng dạ dày.

Xử trí

Dược sĩ khuyên ông L ngừng sử dụng thuốc điều trị cảm và tư vấn một số biện pháp làm giảm khô miệng: uống đủ nước, nhai kẹo cao su không đường để tăng tiết nước bọt, sử dụng bình xịt hoặc gel làm ẩm. Dược sĩ nhắc nhở bệnh nhân về tầm quan trọng của việc nêu rõ các loại thuốc đang sử dụng khi mua thuốc ở các nhà thuốc khác hoặc đi khám bác sĩ khác (không phải bác sĩ hiện đang theo dõi điều trị cho ông) để tránh nguy cơ tương tác thuốc.

Ghi nhớ

Một số thuốc có tính chất kháng cholinergic. Sử dụng đồng thời các thuốc này làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn như khô miệng, bí tiểu hoặc táo bón.

Ca 5 - Đau nửa đầu

Cô A., 32 tuổi, bị cảm từ hôm qua, đến nhà thuốc để mua một hộp Humex Rhume (paracetamol/pseudo-ephedrin/chlorphenamin). Kiểm tra hồ sơ bệnh nhân cho thấy A. đang sử dụng Séglor Lyoc 5mg (dihydroergotamin). Cô A. cho biết đã sử dụng thuốc được 3 tháng và thuốc này có hiệu quả hơn các thuốc đã sử dụng trước đó.

Cô A. có thể sử dụng Humex Rhume không?

Không, do tương tác giữa pseudoephedrin với các dẫn xuất từ nấm cựa lừa mạch (ergotamin, dihydroergotamin, bromocriptin, methysergid) được xếp vào nhóm “không nên phối hợp”, do tác dụng hiệp đồng gây co mạch của các thuốc này.

Phân tích ca

Thuốc điều trị đau nửa đầu cơ bản của A là dihydroergotamin, một dẫn xuất cựa lừa mạch. Chất này có hoạt tính chủ vận serotoninergic 5-HT_{1b} và 5-HT_{1d}, đồng thời chủ vận α -adrenergic, có tác dụng ngăn giãn mạch máu não và giảm đau. Khi phối hợp với pseudoephedrin (một thuốc gây co mạch) làm gia tăng nguy cơ cơn tăng huyết áp và các biến chứng tim mạch (tai biến mạch máu não, đau thắt ngực,...). Ngoài ra, cũng cần nghĩ đến một nguy cơ hiếm gặp là ngộ độc nấm cựa lừa mạch (ergotism) gây co mạch dẫn tới thiếu máu các chi.

Xử trí

Dược sĩ giải thích với cô A. về các nguy cơ co mạch và tăng huyết áp nếu sử dụng đồng thời 2 thuốc. Cần hướng dẫn bệnh nhân các biện pháp điều trị cảm khác (rửa mũi, biện pháp vi lượng đồng căn,...).

Ghi nhớ

Không nên sử dụng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm đường uống hoặc xịt mũi trong trường hợp đang điều trị với một dẫn chất từ nấm cựa lõa mạch (ergotamin, dihydroergotamin, bromocriptin, methysergid).

Ca 6 - Phối hợp không hợp lý

M. tới nhà thuốc để mua thuốc theo đơn cho bà của mình 82 tuổi để điều trị Alzheimer. Bác sĩ thần kinh cho bà tiếp tục điều trị bằng Reminyl (galantamin). M. giải thích rằng bà của cô không tới nhà thuốc như bình thường được vì bị cảm và đau họng từ hôm qua. Cô muốn mua thêm cho bà Fervex (pheniramin/paracetamol/vitamin C) và viên ngậm bạc hà.

Có thể bán các thuốc này hay không?

Reminyl và Fervex không thể sử dụng phối hợp: Reminyl là một thuốc có tác dụng cường phó giao cảm gián tiếp trong khi Fervex chứa được chất có tác dụng ức chế phó giao cảm hay kháng cholinergic.

Phân tích ca

Tương tác này được xếp loại “cần thận trọng”. Hai thuốc này có tác dụng dược lý trái ngược. Galantamin (Reminyl) gây tích lũy acetylcholin được phóng thích ở đầu tận cùng thần kinh, trong khi pheniramin (Fervex) ức chế acetylcholin liên kết với các receptor muscarinic. Sử dụng đồng thời các thuốc này dẫn tới nguy cơ giảm tác dụng kháng cholinesterase, với các biểu hiện tương tự trường hợp dùng đột ngột các thuốc kháng cholinergic, làm gia tăng tác dụng muscarinic của Reminyl, với biểu hiện tăng tiết nước bọt, tăng tiết mồ hôi, tiêu chảy, chuột rút, thậm chí co giật (“cơn cholinergic”).

Xử trí

Dược sĩ giải thích với M. rằng không thể bán Fervex cho bà của cô và hướng dẫn các biện pháp trị cảm thay thế như làm sạch mũi, sử dụng thuốc nhỏ mũi, nhắc nhở các nguyên tắc vệ sinh và đặc biệt là không để nhiệt độ sưởi quá cao trong phòng. Dược sĩ

nhấn mạnh với người nhà rằng phải đưa bệnh nhân đi khám bác sĩ trong trường hợp các triệu chứng nghiêm trọng hơn, đặc biệt đối với người cao tuổi.

Ghi nhớ

Các thuốc kháng histamin có hoạt tính kháng cholinergic không được phối hợp với các thuốc làm tăng dẫn truyền cholinergic.

Ca 7 - Lú lẫn và mất trí nhớ

Người giúp việc của bà H (87 tuổi) tới nhà thuốc mua một đơn thuốc được kê cho bà H: Lasilix 40mg (furosemid), Lercan 10mg (lercanidipin), Anafranil 25mg (clomipramin) và Xanax 0,25mg (alprazolam). Cô báo với dược sĩ rằng bà H hơi lú lẫn và có vấn đề về trí nhớ từ 2 ngày nay. Bà H hiện bị cảm và được điều trị hỗ trợ bằng Rhinofebral (chlorphenamin/paracetamol/acid ascorbic)

Có phải bà H đang ở giai đoạn đầu của bệnh Alzheimer?

Không. Lú lẫn và mất trí nhớ xuất hiện đột ngột ở bệnh nhân cao tuổi nên được xem xét nguyên nhân từ các thuốc sử dụng.

Phân tích ca

Furosemid (thuốc lợi tiểu giảm kali máu) và lercanidipin (ức chế kênh calci) là hai thuốc điều trị tăng huyết áp có thể gây tụt huyết áp và rối loạn điện giải như hạ natri máu, có thể là nguyên nhân gây lú lẫn. Sự thiếu tập trung của bệnh nhân cũng có thể do hiệp đồng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của clomipramin (thuốc chống trầm cảm ba vòng, có hoạt tính kháng cholinergic) và alprazolam (benzodiazepin). Sử dụng chlorphenamin (kháng histamin H1 có tác dụng kháng cholinergic) cũng làm tăng nguy cơ lú lẫn ở bệnh nhân này.

Xử trí

Dược sĩ hướng dẫn người giúp việc rằng bà H cần ngừng uống Rhinofebral (chlorphenamin/paracetamol/acid ascorbic), báo với bác sĩ và đề nghị bán cho bà H thuốc nhỏ mũi.

Ghi nhớ

Các thuốc kháng cholinergic như các thuốc kháng histamin trong các chế phẩm điều trị cảm được xem là yếu tố nguy cơ cao gây lú lẫn và các vấn đề về nhận thức ở bệnh nhân cao tuổi.

Ca 8 - Phối hợp chống chỉ định

Anh K, 40 tuổi, vừa được chẩn đoán viêm mũi họng. Anh yêu cầu bác sĩ kê đơn thuốc điều trị hiệu quả để có thể tham gia cuộc họp vào sáng hôm sau. Đơn được kê bao gồm Rhinureflex (Ibuprofen/Pseudoephedrin) 1 viên nén $\times$ 3 lần/ngày, Rhinofluimucil (Acetylcystein/Tuaminoheptan/Benzalkonium clorid) 2 nhát xịt (mỗi bên mũi) $\times$ 3 lần/ngày và vitamin C 1g mỗi buổi sáng.

Có thể bán thuốc theo đơn này hay không?

Phối hợp hai thuốc co mạch để giảm xung huyết mũi, sử dụng đường uống và xịt mũi, bị chống chỉ định tuyệt đối do làm tăng nguy cơ co mạch ngoại biên và/hoặc cơn tăng huyết áp.

Phân tích ca

Đơn thuốc chứa 2 dược chất có tác dụng kích thích α -adrenergic giao cảm giúp giảm xung huyết mũi: pseudoephedrin (Rhinureflex) sử dụng đường uống và tuaminoheptan (Rhinofluimucil) sử dụng đường xịt mũi. Phối hợp này chưa được chứng minh làm tăng hiệu quả điều trị xung huyết mũi. Ngược lại, nó làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên tim mạch (tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực) và trên thần kinh (đau đầu, co giật, tai biến mạch máu não, xuất huyết não).

Xử trí

Dược sĩ liên lạc với bác sĩ kê đơn, đề nghị thay Rhinofluimucil bằng các thuốc nhỏ mũi không có tác dụng co mạch (Rhinotrophyl (Ethanolamin tenoat)), đồng thời đảm bảo với bệnh nhân về hiệu quả của phác đồ điều trị mới, giải thích với bệnh nhân về sự không cần thiết phải phối hợp hai thuốc được kê ban đầu để giảm triệu chứng (lành tính) và nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

Chú ý

Không bao giờ phối hợp hai thuốc có tác dụng co mạch, kể cả sử dụng khác đường dùng do làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người dịch : Trần Phương Thảo - SV Dược 4- CLB tiếng Pháp ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp

Ca 9 - Tăng nhãn áp

Bà V. hoảng hốt đến hiệu thuốc. Chồng bà hôm qua đã uống vài viên Dolirhumepro (pseudoephedrin + doxylamin) mua ở hiệu thuốc khác để chữa bệnh cảm lạnh. Luôn cảnh giác, bà đọc thấy trong hướng dẫn sử dụng không dùng thuốc "trong trường hợp tăng nhãn áp". Tuy nhiên, chồng bà lại đang sử dụng Cosopt hàng ngày để điều trị bệnh tăng nhãn áp.

Bà V. có lý do để lo lắng?

Cosopt (dorzolamid + timolol) là một thuốc nhỏ mắt được sử dụng trong điều trị bệnh tăng nhãn áp góc mở, là một bệnh không có chống chỉ định với thuốc co mạch và thuốc kháng histamin (ngược lại với bệnh tăng nhãn áp góc đóng thì chống chỉ định với thuốc co mạch và thuốc kháng histamin).

Phân tích ca

Trong bệnh tăng nhãn áp góc mở của ông V., sự mở góc giữa mống mắt và giác mạc là bình thường, nhưng sự bịt lại của các thớ cơ có thể ngăn chặn thủy dịch thoát ra tự do.

Trong trường hợp tăng nhãn áp góc đóng, đó là việc đóng của góc giữa mống mắt và giác mạc làm giữ lại thủy dịch sau mống mắt, dẫn đến tăng áp đột ngột nội nhãn. Dolirhumepro chứa chất co mạch (pseudoephedrin) và một thuốc kháng histamin kháng cholinergic (doxylamin) ngăn chặn sự ảnh hưởng của hệ phó giao cảm trên mắt, gây giãn đồng tử với tăng đường kính của mống mắt, gây cản trở bài xuất thủy dịch.

Do đó, cả hai thuốc trên đều chống chỉ định trong các trường hợp tăng nhãn áp góc đóng.

Xử trí

Các dược sĩ cam đoan với bà V. rằng chống chỉ định này chỉ với bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng hoặc có thể bị tăng nhãn áp góc đóng, chứ không phải là trường hợp của ông V.

Ghi nhớ

Các lưu ý trên tờ hướng dẫn sử dụng thường không rõ ràng. Chỉ có tăng nhãn áp góc đóng mới chống chỉ định sử dụng các thuốc co mạch và thuốc kháng histamin H1.

Ca 10 - Ông P. bị u tuyến tiền liệt

Ông P., 65 tuổi, là một bệnh nhân thường xuyên của nhà thuốc, điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính từ vài năm nay. Ông đưa cho dược sĩ đơn thuốc có Omix LP 0,4 mg (tamsulosin) và còn hỏi mua một hộp Actifed ngày và đêm (clorpheniramin maleat + phenylephrin) mà ông biết qua quảng cáo trên tivi. Hàng xóm của ông gần đây cũng dùng thuốc này để điều trị sổ mũi và bệnh đã nhanh chóng thuyên giảm.

Ông P. có thể dùng thuốc này?

Không. Thuốc này chứa cả một thuốc co mạch và thuốc kháng histamin kháng cholinergic, cả 2 thuốc này đều chống chỉ định trong trường hợp u tuyến tiền liệt.

Phân tích ca

Ông P. đang được điều trị phì đại nhẹ tuyến tiền liệt bằng tamsulosin (Omix) để chẹn các thụ thể alpha-1-adrenergic của nang tuyến tiền liệt và làm giãn cơ bàng quang và tuyến tiền liệt. Actifed lại có chống chỉ định trong trường hợp u tuyến tiền liệt do có chứa 2 thuốc. Thứ nhất, pseudoephedrin kích thích thụ thể alpha-1 trong cơ thắt bàng quang, gây ra co cơ trơn và bí tiểu. Mặt khác, tác dụng atropin của diphenhydramin cũng có thể làm trầm trọng thêm các bệnh đường tiết niệu, do tăng trương lực của cơ vòng trong và dẫn bàng quang.

Xử trí

Dược sĩ giải thích với ông P. rằng sẽ không bán thuốc chống cảm lạnh vì nó không thích hợp cho bệnh u tuyến tiền liệt. Nhưng dược sĩ có thể tư vấn cho ông cách điều trị khác (rửa mũi, dùng thuốc nhỏ mũi không có chất co mạch, dùng phương pháp vi lượng đồng căn). Dược sĩ nhấn mạnh tránh tự dùng thuốc và luôn luôn tham khảo lời khuyên của bác sĩ hay dược sĩ trước khi dùng thuốc.

Chú ý: các thuốc giống giao cảm và kháng cholin chống chỉ định ở bệnh nhân u tuyến tiền liệt vì có thể gây ra bí tiểu.

Ca 11 - Bệnh nhân có chức năng tuyến giáp không ổn định

Kể từ khi bắt đầu điều trị suy giáp 4 tháng trước, cô N., 32 tuổi, phàn nàn về việc phải thường xuyên thay đổi liều lượng thuốc. Kết quả xét nghiệm sinh học mới đây của cô đòi hỏi phải giảm liều Levothyrox. Lần mua thuốc này cô yêu cầu mua thêm một hộp Dolirhume (paracetamol + pseudoephedrine).

Có thể bán thuốc cho bệnh nhân không?

Cường giáp được đề cập là trường hợp cần thận trọng trong sử dụng trên tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của Dolirhume.

Phân tích ca

Hiện nay, không một tương tác thuốc nào được mô tả giữa pseudoephedrine với các hormon tuyến giáp hoặc thuốc kháng giáp trạng tổng hợp. Tuy nhiên, các biến chứng của cường giáp là chủ yếu trên tim mạch (nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, suy tim), và việc dùng pseudoephedrin sẽ làm trầm trọng thêm các biến chứng này. Mặc dù cô N. được điều trị suy giáp, nhưng cô cũng có thể bị trạng thái cường giáp do điều trị, do đó cần điều chỉnh liều lượng.

Xử trí

Tốt hơn hết không nên sử dụng thuốc co mạch mà không có tư vấn y tế ở bệnh nhân đang điều trị bệnh tuyến giáp, hơn nữa chức năng tuyến giáp của cô N. lại không ổn định. Đề nghị một cách điều trị khác (vệ sinh mũi, dùng thuốc không có chứa chất co mạch, dùng vi lượng đồng căn).

Chú ý: các thuốc co mạch phải dùng thận trọng trong trường hợp có bệnh lý tuyến giáp do các ảnh hưởng trên tim mạch của nó

Ca 12 - Ông G. bị tai biến mạch máu não

Ông bà G., đã nghỉ hưu, 72 tuổi, bước vào hiệu thuốc và trông mệt mỏi hơn bình thường. Ông G. ngồi trên ghế trong khi vợ mình đi đến quầy thuốc. Bà G. kể rằng họ vừa rời khỏi bệnh viện nơi ông đã nằm 12 ngày vì một cơn đột quỵ. Bà G. hơi lúng túng với đơn thuốc mới: Co-Renitec (enalapril + hydrochlorothiazid) 20 mg/12,5 mg, Plavix (clopidogrel) 75 mg x 1 viên/ngày, Crestor (rosuvastatin) 10 mg, 1 viên buổi tối. Trước đây ông G. chỉ dùng một thuốc điều trị cholesterol: Lipanor (ciprofibrat) 100 mg /ngày, nay được thay thế bằng Crestor. Bà G. cũng giải thích rằng chồng mình bắt đầu nghẹt mũi và muốn mua loại thuốc vẫn hay dùng. Bà không nhớ chính xác tên nhưng "nó giống

Doliprane". Dược sĩ hiểu ngay rằng bà G. ám chỉ Dolirhume (paracetamol 500 mg + pseudoephedrin 30 mg).

Ông G. có thể dùng Dolirhume thường xuyên không?

Không, pseudoephedrin chứa trong Dolirhume chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử tai biến mạch máu não, và thậm chí trong trường hợp tăng huyết áp mức độ nặng và bệnh mạch vành nặng.

Phân tích ca

Tác dụng giao cảm của pseudoephedrin trên tim mạch làm tăng nhịp và cung lượng tim, huyết áp động mạch và sức cản thành mạch, có thể sẽ là nghiêm trọng ở những bệnh nhân đã có tai biến mạch máu (nguy cơ đột quy, tăng vọt huyết áp).

Xử trí

Các dược sĩ giải thích cho bà G. các thông tin liên quan đến việc điều trị mới của chồng bà: ngừng Lipanor, thiết lập một kế hoạch dùng thuốc, lối sống và ăn uống theo quy định; đặc biệt là liên quan đến chế độ ăn uống, tầm quan trọng của tuân thủ và theo dõi thường xuyên (lipid và cholesterol, đo huyết áp). Dược sĩ nhấn mạnh rằng cần ngừng một số loại thuốc mà bệnh nhân thường dùng trước, vì có nguy cơ gây cho bệnh nhân một cơn đột quy mới.

Đây chính là trường hợp đặc biệt cần ghi nhớ của các thuốc trị cảm vốn có thể mua mà không cần đơn thuốc. Dược sĩ đề nghị một phương pháp điều trị khác (rửa mũi, thuốc nhỏ mũi mà không có chất co mạch, vi lượng đồng căn).

Chú ý: tác dụng trên thụ thể alpha của hệ giao cảm của các thuốc co mạch đường uống và tại chỗ dẫn đến chống chỉ định của các thuốc này trong trường hợp: tiền sử đột quy hoặc có các yếu tố nguy cơ nhạy cảm làm gia tăng xuất hiện đột quy.

TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

Ca 14 - Thuốc phun mù tạo tia mạnh

Bà A. sử dụng liên tục nước muối sinh lý để vệ sinh mũi hàng ngày cho con trai N. 16 tháng tuổi. Một người bạn khuyên bà sử dụng loại phun mù. Bà hỏi dược sỹ liệu dùng loại phun mù có tốt hơn cho con trai bà trong trường hợp bị ngạt mũi.

Liệu dạng thuốc phun mù tạo tia mạnh có lợi cho N. hay không?

Thuốc phun mù tạo tia phun mạnh không có lợi cho trẻ bú mẹ vì nó gây kích ứng đối với niêm mạc mũi.

Phân tích CLS

Các giải pháp vệ sinh hốc mũi (nước muối sinh lý, dd thuốc sát trùng...) phù hợp để làm sạch mũi và loại bỏ chất nhờn niêm mạc, chúng có các dạng bào chế chia liều hoặc dạng phun mù. Cả hai loại đều có thể sử dụng cho trẻ nhũ nhi. Tuy nhiên có nhiều sự khác biệt giữa các loại thuốc phun mù phân loại theo kiểu đầu phun được dùng (tre bú mẹ, trẻ lớn, người lớn) và theo lực phun của tia (nhẹ, mạnh). Đầu phun dùng cho trẻ nhũ nhi phù hợp hơn với đặc điểm cấu tạo của trẻ. Những thuốc phun mù tia phun mạnh gây kích ứng và thường được chỉ định sau một ca phẫu thuật não vào bằng đường mũi, cho bệnh nhân trên 15 tuổi. Cũng phải chú ý đến nguy cơ ngừng phản xạ tuần hoàn – hô hấp khi dùng thuốc phun mù trên đường hô hấp cho trẻ nhũ nhi.

Xử trí

Dược sỹ giải thích cho bà A. rằng bà cũng có thể sử dụng cho N. một dung dịch **chia liều** hoặc dạng phun mù với điều kiện chúng phải là dạng thuốc có đầu phun phù hợp với trẻ nhũ nhi. Cần chỉ rõ một bất tiện của thuốc phun mù khi so sánh với dung dịch **chia liều**: cần phải lưu ý đến việc rửa sạch đầu phun sau mỗi lần sử dụng (bằng nước nóng hoặc cồn) và tránh dùng chung với người khác. Cuối cùng, nhắc lại những vấn đề liên quan: vệ sinh tay, khu vực sinh sống, độ ẩm không khí...

Ghi nhớ: Đối với các cách vệ sinh mũi, cần lựa chọn sử dụng dạng bào chế phù hợp nhất đối với từng nhóm bệnh nhân (nhũ nhi, trẻ em, người lớn) và phù hợp với mục đích sử dụng (vệ sinh hốc mũi, thông mũi, hậu phẫu).

Ca 15 - Chị H. đang cho con bú

Chị H., 28t, đang nuôi con bú từ 5 tuần nay, bị cúm nặng từ 2 hôm nay. Bệnh nhân rửa bằng nước muối sinh lý nhưng không hiệu quả. Chị biết rằng cần thận trọng khi tự dùng thuốc và nên hỏi ý kiến dược sỹ. Chị có thể sung Balsofumine dạng hít không?

Liệu chị H. có thể sử dụng Balsofumine hay không?

Balsofumin (bôm Peru, cánh kiến trắng, khuynh diệp, oải hương, húng tây, levimenthol) chứa các dẫn xuất terpenic được khuyến cáo không sử dụng trong giai đoạn đang cho con bú.

Phân tích CLS:

Có rất ít số liệu nghiên cứu về khả năng qua hàng rào sữa mẹ của dẫn xuất terpenic. Thuốc chống chỉ định cho phụ nữ đang nuôi con bú vì độc tính tiềm ẩn trên thần kinh (co giật) và làm thay đổi mùi vị của sữa mẹ.

Điều đáng lưu ý ở các thuốc cổ điển dùng cho hô hấp là, pseudo-ephedrine là một phân tử qua được hàng rào sữa mẹ chống chỉ định khi đang nuôi con bú vì nguy cơ gây độc trên thần kinh và tim mạch của các thuốc co mạch.

Các thuốc Kháng H₁ thế hệ 1 (pheniramin, chlophenamin...) cũng được bài tiết trong sữa mẹ. Thuốc chống chỉ định trong giai đoạn nuôi con bú vì đặc tính an thần rõ rệt. Cũng cần lưu ý tác dụng kháng cholinergic có thể dẫn đến sự giảm tiết sữa. Các thuốc Kháng H₁ thế hệ 2 như Cetirizin cũng có thể qua hàng rào sữa mẹ được, không được kê đơn khi không thật sự cần thiết.

Xử trí

Dược sỹ khuyến khích bệnh nhân tiếp tục vệ sinh mũi và làm sạch chất nhầy ở niêm mạc. Xác nhận sự cần thiết của việc không tự ý dùng thuốc trong giai đoạn nuôi con bú mà không tham khảo ý kiến chuyên môn của cán bộ y tế. Khuyến bệnh nhân chuyển sang liệu pháp được liệu không có độc tính (Coryzalia, Allium cepa, Kalium bochromicum, Sambucus nigra...). Dược sỹ cần chỉ rõ tầm quan trọng của việc rửa tay (xà phòng, dung dịch cồn-nước) để tránh sự nhiễm bẩn ở trẻ, đặc biệt sau mỗi lần trẻ xì mũi, nhắc nhở một vài nguyên tắc vệ sinh môi trường, giữ các phòng ở thoáng mát, giữ ẩm không khí, không sưởi ở nhiệt độ quá cao, uống nước thường xuyên. Đề nghị bà mẹ mặc kín để bảo vệ con mình và những người xung quanh khỏi sự lây nhiễm.

Đối với phụ nữ mang thai

Việc rửa tay bằng nước muối sinh lý và xì mũi có tác dụng hàng đầu trong điều trị viêm mũi cấp và mạn. Liệu pháp vi lượng đồng căn cũng là một lựa chọn tốt, bên cạnh các sản phẩm chứa cồn.

Đặc tính co mạch của pseudo-ephedrin có thể dẫn đến sự giảm khả năng lưu thông máu nhau thai và tăng huyết áp động mạch tiềm ẩn với nguy cơ xuất huyết não tiềm ẩn ở bà mẹ. Cũng có thể xuất hiện các cơn tăng động hoặc nhịp tim nhanh ở thai nhi.

Nguy cơ xuất hiện dị tật hở bụng (khuyết tật về khả năng đóng ổ bụng thai nhi) trong ba tháng đầu thai kỳ nhưng chưa có nghiên cứu lâm sàng nào thực sự chứng minh hiện tượng này. Tuy nhiên, các thuốc này vẫn được chống chỉ định trong khi mang thai.

Các thuốc kháng H₁ thế hệ 1 được chỉ định trong trường hợp sổ mũi có thể làm cho trẻ mới sinh rơi vào tình trạng ngủ gà hoặc bị kích thích nếu bà mẹ sử dụng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ. Các thuốc này vẫn được chống chỉ định đối với phụ nữ mang thai dù chưa có nguy cơ khuyết tật nào được chứng minh.

Các thuốc kháng H₁ thế hệ 2 dùng trong điều trị viêm mũi dị ứng nhờ tác dụng kháng cholinergic-muscarinic và không gây buồn ngủ. Theo CRAT, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin, Levocetiazin có thể được sử dụng trong suốt thời gian mang thai nhưng có một bài báo năm 2010 của Prescrire khuyến cáo không nên sử dụng Loratadin và Desloratadin trong ba tháng đầu thai kỳ vì nguy cơ gây tật lỗ tiểu lệch dưới ở thai nhi.

Xuất huyết tại chỗ vùng mũi cũng đáng tránh mặc dù có rất ít nghiên cứu chứng minh tác dụng rõ rệt trên hệ thống tưới máu thai nhi.

Cũng nên tránh sử dụng tinh dầu vì nguyên nhân gây quái thai và thai không đầu bởi một số phân tử chất thơm.

Ca 16 - Không dùng pseudo-ephedrin cho T.

C đến hiệu thuốc để mua cho con trai T., 20 tuổi, là vận động viên, một sản phẩm ngăn ra mồ hôi chân. Khi thanh toán, C yêu cầu thêm một lọ nước muối sinh lý, T đang bị cúm, cô đề cập đến Rhinadvil, “hy vọng rằng con trai cô sẽ khá hơn trong trận bóng ném thứ bảy tới”. Dược sĩ băn khoăn.

Người dược sĩ nghĩ gì?

Rhinadvil chứa pseudo-ephedrin, một chất được coi là chất kích thích.

Phân tích CLS:

Pseudo-ephedrin là một chất được coi là chất kích thích cùng với phenylephrine và synephrin. Nó có tác dụng tăng cường khả năng thi đấu và là một trong các chất cấm sử dụng trong thi đấu từ năm 2010.

Để phát hiện việc sử dụng chất kích thích, người ta tiến hành tìm kiếm sự có mặt của chất này trong nước tiểu vận động viên. Xét nghiệm này có thể phản ánh liều đưa vào. Ngưỡng dương tính có thể đạt được trong vòng 6-20 giờ sau khi dùng thuốc

Chú ý: Nhiều biệt dược được bán tự do có chứa các chất được coi là chất kích thích (pseudo-ephedrin, ephedrine, cafein).

Ca 17 – Chế phẩm từ dược liệu Vicks Vaporub

Bà P. đến hiệu thuốc tìm mua một hộp Doliprane và nước muối sinh lý cho con đang bị cúm. T, 13t, đã hít Vicks Vaporub và đã đỡ. Bà hỏi rằng liệu C, 8t, có thể dùng được không, bà nghĩ rằng thuốc này có thể dùng được cho trẻ trên 6t.

Clara có thể dùng thuốc dạng hít không?

Vicks Vaporub (camphor, dầu thông, levomenthol, tinh dầu khuynh diệp) dùng được cho trẻ từ 6t nhưng chỉ với đường bôi ngoài da. Các chế phẩm dạng hít phải dùng cho trẻ trên 12t.

Phân tích CLS

Sản phẩm này chứa các tinh dầu sát khuẩn và gây chảy máu nếu hít vào bên trong. Sự có mặt của các dẫn xuất terpenic, dẫn xuất menthol và dẫn xuất camphor có thể làm hạ thấp ngưỡng xuất hiện động kinh và là nguồn gốc của các vấn đề thần kinh nghiêm trọng (co giật). Chính vì thế các thuốc bào chế dưới dạng hít chống chỉ định cho trẻ em dưới

12t, phụ nữ có thai và bệnh nhân có tiền sử động kinh. Dạng bôi ngoài da có thể dùng cho trẻ từ 6t.

Xử trí

Dược sỹ giải thích cho bà P. sự nguy hiểm của việc sử dụng tinh dầu không đúng cách, giải thích rằng nếu không nằm trong các đối tượng như hen suyễn, dị ứng hoặc động kinh, bà có thể dùng Vicks Vaporub cho C, nhưng chỉ được bôi trên vùng ngực và cổ. Nếu bà P. muốn dùng đường hít, bà có thể khuếch tán tinh dầu (nguyệt quế, khuynh diệp, thông rừng, cam chanh) vào không khí (tối đa 10phút/giờ), đồng thời lưu ý rằng Clara phải không ở trong phòng khi tiến hành khuếch tán.

Ghi nhớ: các tinh dầu chứa dẫn xuất terpenic dạng hít chống chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi, dùng ngoài da cho trẻ từ 6 tuổi.

.....	17
Chương 5. Ngăn chặn hoặc làm chậm tiến triển của ĐTĐ typ 2.....	17
Chương 6. Đường huyết mục tiêu	18
Chương 7. Các phương pháp tiếp cận trong điều trị bệnh đường huyết.....	19
Chương 8. Bệnh tim mạch và quản lý rủi ro	20
Chương 9. Biến chứng mạch máu nhỏ và các chăm sóc bàn chân.....	23
Chương 10. Người cao tuổi	25
Chương 11. Trẻ em và thanh thiếu niên.	26
Chương 12: ĐTĐ thai kỳ.....	29
ĐTĐ typ 1: bệnh học, điều trị, theo dõi.....	30
Bệnh học ĐTĐ typ 1	30
Điều trị ĐTĐ typ 1	34
Theo dõi bệnh nhân ĐTĐ typ 1	43
ĐTĐ typ 2 : Tổng quan và cập nhật	46
Mục đích bài học	46
Tổng quan về bệnh đái tháo đường typ 2	46
Chẩn đoán đái tháo đường typ 2.....	47
Hemoglobin A1C và các khuyến cáo về đường huyết	47
Khái quát về điều trị tăng đường huyết trong đái tháo đường typ 2.....	49
Kết luận	56
Bài kiểm tra kiến thức	57
Ca lâm sàng	60
Phân tích một ca lâm sàng hoàn chỉnh ĐTĐ typ 2	60
Tác dụng có hại của thuốc (6 cas)	65
Đối tượng đặc biệt (4 ca).....	74
Chống chỉ định	79

Insulin được chia liều 100 UI/mL và được bào chế thành các ống, lọ hay bút chứa có thể tiêm (xem bảng trang 11). Các loại được phân biệt bởi đặc tính dược động học.

- **Insulin nhanh** bắt đầu có tác dụng trong 30 đến 60 phút, đỉnh đạt sau 2 đến 4 giờ và kéo dài tác dụng từ 4 đến 6 giờ. Dung dịch này cần được tiêm dưới da 20 đến 30 phút trước bữa ăn, có thể dùng cả đường tĩnh mạch hay tiêm bắp.

Chất tương tự insulin tác dụng nhanh (hoặc insulin cực nhanh) có một thay đổi nhỏ trong các acid amin trên chuỗi peptid làm thay đổi các thông số dược động học của insulin: bắt đầu tác dụng trong 15 đến 35 phút, đạt đỉnh trong 1 đến 3 giờ với thời gian tác dụng kéo dài từ 3 đến 5 giờ. Dung dịch này chỉ được tiêm dưới da ngay trước khi bắt đầu bữa ăn. Việc thêm protamin vào cấu trúc insulin khiến dạng này kéo dài tác dụng nhưng chế phẩm này chỉ được sử dụng ở dạng phối hợp.

- **Insulin tác dụng trung bình** (insulin isophan hay NPH: *neutral protamine* Hagedorn) bắt đầu tác dụng sau tiêm từ 2 đến 4 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 12 giờ. Loại insulin này nhằm mục đích đáp ứng nhu cầu insulin nền chứ không phải tại mỗi bữa ăn. Các hỗn dịch này cần được làm đồng nhất bằng cách dốc ngược trước mỗi lần tiêm thuốc.

- **Insulin hỗn hợp** có 2 loại: insulin và insulin NPH với một tỷ lệ xác định (Mixtard và Umuline), hoặc insulin cực nhanh và insulin được gắn protamin, với một tỷ lệ xác định và đa dạng (Humalog Mix, Novomix). Tên của các chế phẩm này có phần trăm của insulin nhanh hoặc cực nhanh trong hỗn hợp. Việc bắt đầu tác dụng của chế phẩm phụ thuộc vào loại insulin (nhanh hay cực nhanh) có trong thuốc. Các hỗn dịch này có thể được sử dụng khi tỷ lệ insulin nhanh/insulin tác dụng trung bình ổn định nhưng không cho phép hiệu chỉnh liều của insulin nhanh.

- **Chất tương tự insulin tác dụng chậm** cũng có mục đích đáp ứng nhu cầu insulin nền và cần được sử dụng cùng với các mũi insulin nhanh trước mỗi bữa ăn. Insulin glargin, thu được từ việc biến đổi các acid amin trên chuỗi peptid, bắt đầu tác dụng trong 2 đến 4 giờ và kéo dài tác dụng trong khoảng 24 giờ. Insulin detemir, gắn trên albumin huyết tương, có thời gian tác dụng từ 12 đến 24 giờ; tùy từng cá thể sẽ cần tiêm 1-2 lần/ngày.

Bảo quản

Insulin cần được bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh ở nhiệt độ 2 đến 8°C, ngoại trừ insulin đang được sử dụng có thể để 30 ngày ở nhiệt độ thường. Khi bảo quản không tốt (để ở ngăn đá tủ lạnh hay để ở nơi quá nóng), insulin sẽ mất hoạt tính.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp

Insulin gây ra ít tác dụng không mong muốn. Các tác dụng khó chịu nhất gây khó khăn trong việc hiệu chỉnh liều:

- **Tăng cân** khi dùng quá liều kéo dài, hậu quả của tác dụng đồng hóa của insulin;

- **Loạn dưỡng mỡ**, với những đám mô mỡ thường tập trung ở vị trí tiêm lặp lại của insulin, thay đổi đặc tính dược lực học của insulin. Để ngăn điều đó, nên thay đổi vị trí tiêm mỗi lần tiêm, cách vị trí cũ 3cm (vùng thắt lưng, đùi, ...);

Xử trí hạ đường huyết

Các dấu hiệu cường giao cảm (đổ mồ hôi, run, đánh trống ngực) và thiếu glucose não (rối loạn thị giác, thăng bằng và ý thức) thường đa dạng giữa các cá thể và hoàn cảnh khác nhau. Đo đường huyết mao mạch cho phép chẩn đoán nhanh và xử trí hợp lý. Khi đường huyết thấp hơn 4 mmol/L, bệnh nhân còn tỉnh táo cần được bổ sung đường nhanh qua đường uống, với 15 g glucose (3 muỗng đường hoặc 2 thìa café mứt), sau đó đo lại đường huyết sau 15 phút.

Khi bệnh nhân mất ý thức do hạ đường huyết nặng, cần tiêm bắp 1 mg glucagon (0,5 mg ở trẻ em < 25kg). Tác dụng tăng đường huyết có được sau 10-15 phút và bù đường qua đường uống khi bệnh nhân đã tỉnh trở lại. Trong trường hợp glucagon không có tác dụng, việc tiêm mũi thứ 2 là vô ích (tuy không nguy hiểm) và cần truyền đường huyết thanh cho bệnh nhân.

Xử trí tăng đường huyết

Khi đường huyết bệnh nhân > 2,5 g/L, bắt buộc xác định tình trạng nhiễm toan ceton cho bệnh nhân. Việc thiếu hụt insulin có thể dẫn đến:

- Tăng đường huyết bởi giảm sử dụng glucose, với glucose niệu khi đường huyết trên 1,8 g/L. Việc này làm gia tăng thể tích nước tiểu dẫn đến mất nước;
- Tăng chuyển hóa acid béo với các sản phẩm ở thể ceton. Nhiễm toan ceton xuất hiện nhanh chóng và một khi đường huyết > 2,5 g/L, bắt buộc phải xét nghiệm thể ceton trong máu (băng đo Beta-Cétone trên máy Optium Xceed) hay nước tiểu (Keto-Diabur, Keto-Diastix). Trong trường hợp ceton niệu là+hoặc++, bệnh nhân phải được tiến hành phác đồ xử trí tiêm lặp đi lặp lại insulin. Nếu ceton niệu từ +++ trở lên, cần nhanh chóng nhập viện do có nguy cơ hôn mê do đái tháo đường. Trong tất cả các trường hợp, theo dõi y tế là cần thiết để tìm hiểu nguyên nhân xuất hiện ceton máu.

Các tương tác tránh phối hợp

Chỉ có danazol được khuyến cáo không sử dụng do tác dụng gây đái tháo đường. Với các thuốc khác có ảnh hưởng đến đường huyết (ức chế men chuyển, cường beta 2, ...) hoặc che dấu các dấu hiệu của hạ đường huyết (chẹn beta), việc tự theo dõi đường huyết sẽ được tăng cường.

Theo dõi trên lâm sàng

- kiểm tra mắt hàng năm thông qua soi đáy mắt (phát hiện bệnh lý võng mạc),
- kiểm tra chân bệnh nhân: quan sát mỗi lần khám và dùng máy thử 1 sợi hàng năm (phát hiện bệnh thần kinh do đái tháo đường)
- kiểm tra tim mạch bằng điện tâm đồ hàng năm
- kiểm tra răng hàng năm.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA INSULIN

Glucose vào tế bào thông qua các kênh vận chuyển:

- Kênh vận chuyển phụ thuộc insulin (GLUT 4) có ở cơ vân và tế bào mỡ
- Kênh vận chuyển không phụ thuộc insulin có ở gan, tụy, thận, ruột non, hồng cầu, nhau thai, neuron, ...

Sau khi ăn, insulin đảm bảo cho việc tạo thành glycogen, tức là dạng dự trữ glucose tại gan và cơ. Với bữa ăn lớn, insulin cũng kích thích tạo thành acid béo từ glucid, dự trữ trong các tế bào của mô mỡ.

Ngoài bữa ăn, sự giảm tiết insulin cho phép phân giải glycogen từ gan dưới tác dụng của glucagon. Đường huyết giữa các bữa ăn do vậy được đảm bảo bởi sự giải phóng glucose từ gan. Glucagon có thể tiêm khẩn cấp cho bệnh nhân hạ đường huyết mất ý thức để kích hoạt việc phân giải glycogen. **Đường được dự trữ trong cơ chỉ có thể được dùng cho cơ, không được giải phóng vào máu.**

ĐIỀU TRỊ CƠ BẢN CHO BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1

Hoạt chất	Biệt dược	Dạng bào chế	Lưu ý
INSULIN TÁC DỤNG NHANH			
Insulin	Actrapid	Chai 10 mL; ống Penfill 3 mL	- Thời gian duy trì tác dụng phụ thuộc liều - Tiêm 15 đến 20 phút trước ăn
	Insuman Rapid	Ống Infusat 3mL; bút Optiset 3 mL	
	Umuline Rapide	Chai 10mL; ống 3 mL	
CHẤT TƯƠNG TỰ INSULIN TÁC DỤNG RẤT NHANH			
Insulin aspart	Novorapid	Chai 10 mL; ống Penfill 3 mL; bút Flexpen 3 mL	- Thời gian duy trì tác dụng ít phụ thuộc liều và ngắn hơn so với insulin nhanh - Tiêm ngay trước ăn
Insulin lispro	Humalog	Chai 10 mL; bút Kwikpen 3 mL	
Insulin glulisin	Apidra	Chai 10 mL; ống Penfill 3 mL; bút Solostar 3 mL	
INSULIN TÁC DỤNG TRUNG BÌNH			
Insulin NPH	Insulatard	Chai 10 mL; ống Penfill 3 mL; bút Flexpen 3 mL; ; bút Innolet 3 mL	- Dốc ngược chai hoặc ống 10 lần để đưa chế phẩm về dạng dịch treo
	Umuline NPH	Chai 10 mL; ống 3 mL	
INSULIN HỖN HỢP			
Insulin + Insulin NPH	Mixtard 30	Chai 10 mL	- Dốc ngược chai hoặc ống 10 lần để đưa chế phẩm về dạng dịch treo - Số trong tên biểu diễn tỷ lệ insulin nhanh hay cực nhanh trong hỗn
Insulin + Insulin NPH	Umuline Profil 30	Chai 10 mL; ống 3 mL; bút Kwikpen 3 mL	
Insulin lispro + Insulin lispro protamin dạng dịch treo	Humalog Mix 25, 50	Chai 10 mL; bút Kwikpen 3 mL	

Insulin aspart + Insulin aspart protamin dạng tinh thể	Novomix 30, 50, 70	Ống Penfill 3mL (30) Bút Flexpen 3 mL	hộp
CHẤT TƯƠNG TỰ INSULIN TÁC DỤNG CHẬM			
Insulin glargin	Lantus	Chai 10 mL; ống 3 mL; bút Solostar 3 mL	Tiêm buổi tối trước khi đi ngủ
Insulin detemir	Levemir	Ống Penfill 3 mL; bút Flexpen 3 mL; bút Innolet 3 mL	Có thể tiêm 2 lần/ngày nếu cần

** Tất cả các dạng insulin đều được bào chế với nồng độ 100 UI/mL*

Theo dõi bệnh nhân ĐTĐ typ 1

Dịch: DS. Dương Khánh Linh, Tốt nghiệp ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: ThS.DS. Nguyễn Hoàng Phương Khanh

Nguồn: Le Moniteur des pharmacies - Cahier 2 du n° 3014 du 11 janvier 2014

Bệnh nhân nữ 34 tuổi, giáo viên trung học

“Tôi được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường năm 13 tuổi. Tôi có các dấu hiệu như khát nhiều, mệt mỏi, đi tiểu 3-4 lần một đêm, nấm miệng - ban đầu được cho là do nắng nóng và do gần đây có sử dụng kháng sinh, cho đến khi được sỹ đề nghị bố mẹ cho tôi thực hiện xét nghiệm nước tiểu. Xét nghiệm này và xét nghiệm đường máu mao mạch tại phòng khám đều cho kết quả dương tính. Khi bác sỹ và bố mẹ tôi đã trao đổi, tôi đã nghe nhầm rằng mình mắc phải bệnh máu trắng (do nghe loáng thoáng từ “máu”). Nhưng sau đó, khi được bác sỹ giải thích lại, tôi đã thấy an tâm hơn. Tuy nhiên những ngày đầu điều trị không hề dễ dàng: kim tiêm thuốc làm tôi sợ hãi và những thao tác với ống thuốc rất phức tạp.

Giờ đây, các bút tiêm thuốc đã đơn giản hóa việc điều trị và liệu pháp insulin nên cũng đã xóa bỏ việc áp dụng chế độ ăn ngặt nghèo như trước. Điều khó khăn hiện tại với tôi là đối mặt với những cơn hạ đường huyết khi đi làm. Do đó tôi thường có xu hướng giữ cho đường huyết của mình hơi tăng một chút.”

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1 DƯỚI GÓC NHÌN CỦA NGƯỜI BỆNH

Ảnh hưởng về tâm lý

Sau cú sốc về kết quả chẩn đoán, bệnh nhân đái tháo đường thường có tâm trạng không tốt, đôi khi còn có suy nghĩ tiêu cực. Bệnh nhân thường có xu hướng nổi loạn, sau đó là một giai đoạn trầm cảm thoáng qua và cuối cùng là sự chấp nhận. Tuy nhiên, một số bệnh nhân trở nên oán trách, cảm giác mất phương hướng và suy yếu về thể chất. Những người khác phủ nhận căn bệnh của mình, khiến cho họ chỉ điều trị bệnh một cách hời hợt.

- Để chấp nhận căn bệnh đái tháo đường, bệnh nhân cần phải từ bỏ lối sống cũ của mình và thực hiện những thay đổi mà bệnh lý mạn tính này yêu cầu, bao gồm: cuộc sống phụ thuộc vào việc điều trị duy trì chứ không phải để chữa khỏi hoàn toàn, xem xét các kế hoạch cá nhân, nghề nghiệp và những vấn đề khác để làm giảm các ảnh hưởng đến tình trạng bệnh. Khả năng dẫn đến bệnh trầm cảm ở bệnh nhân đái tháo đường thường cao gấp 2 lần so với những người khác.

- Biến động tâm lý này thậm chí còn khó khăn hơn đối với thanh thiếu niên, vì cha mẹ họ thường có xu hướng bảo bọc thái quá do mang mặc cảm tội lỗi. Cảm giác ngột ngạt này có thể đi kèm thêm với những cảm giác bối rối, trừng phạt, ...

Ảnh hưởng đến đời sống tình dục

- Tần suất rối loạn cương dương cao gấp 3 lần ở nam giới mắc bệnh đái tháo đường. Các rối loạn sinh dục nữ chưa được chứng minh nhưng dường như cũng được bắt gặp thường xuyên hơn trên bệnh nhân đái tháo đường.
- Với các bệnh nhân sử dụng bơm insulin, bơm này chỉ có thể tháo ra trong thời gian quan hệ tối đa 1 giờ.

Câu hỏi của bệnh nhân: *“Vì sao tôi cần tiếp tục tiêm thuốc trong khi đường huyết của tôi đã đạt mức mục tiêu?”*

Trả lời: Sau khi phát hiện bệnh đái tháo đường, liều của insulin có thể hạ xuống rất nhanh trong những tuần đầu (giai đoạn “trắng mặt”) và điều này có thể thấy rõ khi tự theo dõi đường huyết. Liều pháp insulin được giảm nhẹ chứ không ngừng hoàn toàn, làm tăng khả năng dung nạp. Sau đó, nhu cầu insulin sẽ tăng lên trong các khoảng thời gian khác nhau trên từng cá thể người bệnh.

Về việc điều trị

- Liều của insulin thay đổi khác nhau trên từng bệnh nhân tùy thuộc nhiều yếu tố: tuổi tác, cân nặng, tình trạng dậy thì, tiền sử gia đình có bệnh đái tháo đường, thói quen ăn uống, hoạt động thể lực, ... Liều cho bệnh nhân cần được đánh giá lại thường xuyên bằng việc đo đường huyết mao mạch: khoảng 4 lần mỗi ngày. Việc tự theo dõi cũng cần được thực hiện trước khi lái xe, trước và sau khi vận động thể lực mạnh, khi ăn hoặc có các hoạt động bất thường, và cần tăng cường theo dõi khi điều trị với một thuốc mới, đặc biệt với corticoid, hay đối với trường hợp có bệnh nhiễm trùng mắc kèm.

- Nếu xuất hiện các triệu chứng như run, xanh xao, vã mồ hôi, mệt mỏi, rối loạn ngôn ngữ, thăng bằng hay tính khí, bệnh nhân cần được đo đường huyết và bù đường ngay lập tức (tương đương 15g đường: viên đường, nước hoa quả). Lưu ý, socola và hoa quả có tác dụng làm tăng đường huyết rất chậm! Bệnh nhân nên mang theo ống tiêm glucagon và “thẻ đái tháo đường”. Việc tìm hiểu nguyên nhân gây hạ đường huyết cũng hết sức cần thiết.

- Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên việc theo dõi glycohemoglobin HbA1C, sự xuất hiện hạ đường huyết, mức độ tăng trưởng (ở trẻ em) và chất lượng cuộc sống người bệnh.

Đối với sinh hoạt hàng ngày

- Ăn uống cân đối và đa dạng, theo nhu cầu và đúng giờ, không được bỏ bữa. Tránh uống rượu vì rượu ức chế phản ứng bù trừ khiến bệnh nhân dễ rơi vào tình trạng hôn mê do hạ đường huyết.

- Thường xuyên vận động thể lực: thể thao (bơi, đá bóng, đi xe đạp, ...) hay các hoạt động khác (làm vườn, sửa chữa, chơi trò chơi, ...). Các hoạt động này góp phần làm giảm liều insulin hàng ngày và giúp cho thăng bằng chuyển hóa trở nên tốt hơn. Lưu ý, một số môn thể thao không được khuyến cáo như: lướt sóng, lặn ở biển, ... Trong mọi trường hợp, không nên bắt đầu các hoạt động thể lực khi đường huyết cao hơn 2,5 g/L và tránh không luyện tập thể thao một mình.

Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác cần được điều chỉnh nếu cần thiết: cân nặng, tăng huyết áp động mạch, hút thuốc lá, ... Việc vệ sinh răng miệng sạch sẽ cũng rất cần thiết.

Chẩn đoán đái tháo đường typ 2

Theo Tiêu chuẩn chăm sóc y tế trong bệnh đái tháo đường năm 2013 (*2013 Standards of Medical Care in Diabetes*) Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) xem xét những tiêu chuẩn sau cho việc chẩn đoán bệnh đái tháo đường: Hemoglobin A1C $\geq 6.5\%$; đường huyết lúc đói (không đưa năng lượng vào ít nhất 8h trước đó) (FPG) $\geq 126\text{mg/dl}$; hoặc đường huyết 2h sau khi thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT) theo như trong mô tả của Tổ chức y tế thế giới WHO; hoặc bệnh nhân có các triệu chứng kinh điển của tăng đường huyết hoặc cơn tăng đường huyết với lượng glucose huyết bất kì tại thời điểm nào cũng đều lớn hơn 200mg/dl . *Tiền đái tháo đường* là thuật ngữ được dùng để mô tả người có mức đường huyết cao hoặc suy giảm (suy giảm đường huyết lúc đói được định nghĩa là FPG từ $100\text{-}125\text{mg/dl}$), chưa có mặt các tiêu chuẩn để chẩn đoán đái tháo đường typ 2. Những bệnh nhân này đang ở nguy cơ đáng lưu ý cho việc phát triển bệnh, và có thể có một số vấn đề, hoặc các biến chứng liên quan đến đái tháo đường.

cứu nào chứng minh được sự giảm đáng kể trong kết quả đầu ra bệnh tim mạch. Ngoài ra, ACCORD hoàn thành sớm nhất do số người tử vong cao ở nhóm người có mục tiêu điều trị HbA1C<6%.

Một tổng quan được hệ thống từ những thử nghiệm được công bố vào năm 2009 đã gợi ý rằng cứ mỗi 1% HbA1C giảm đi sẽ có liên hệ với việc giảm 15% nguy cơ tương đối nhồi máu cơ tim không tử vong, tuy nhiên không có lợi ích trong đột quỵ hoặc tất cả các nguyên nhân gây tử vong. Tuy nhiên, liệu pháp tăng liều có liên quan tới nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng, cho thấy chế độ giảm mức glucose được cá thể hóa cho từng bệnh nhân. Hiện nay, người ta chấp nhận rằng nếu kiểm soát đường huyết đạt được sớm sau khi chẩn đoán đái tháo đường, có thể làm chậm xuất hiện biến chứng mạch máu lớn trong 1 thời gian dài.

ADA khuyến cáo rằng đối với bệnh nhân mới được chẩn đoán, có tuổi thọ dự tính còn dài, không có các bệnh lý tim mạch nghiêm trọng thì HbA1C từ 6.0% đến 6.5% có thể được xem xét nếu như không gây hạ đường huyết nghiêm trọng hoặc các tác dụng phụ khác. Trong trường hợp khác, với những bệnh nhân có tiền sử hạ đường huyết trầm trọng, thời gian sống còn ít, có mắc các bệnh kèm khác hoặc những người không thể đạt mục tiêu điều trị mặc dù đã nỗ lực và sử dụng phác đồ phối hợp bao gồm insulin thì đích HbA1C từ 7.5-8.0 là thích hợp

Bảng 1 bao gồm sự tóm tắt các khuyến cáo về đường huyết của ADA ở những bệnh nhân trưởng thành mắc đái tháo đường và không đang mang thai:

A1C	<7% *
Đường huyết mao mạch trước ăn	70-130mg/dl *
Đỉnh đường huyết mao mạch sau ăn (1-2h sau khi bắt đầu bữa ăn)	<180mg/dl *

Bảng 1: Tóm tắt các khuyến cáo về đường huyết của ADA cho những bệnh nhân trưởng thành mắc đái tháo đường và không đang mang thai

**Các mục tiêu điều trị được cá thể hóa dựa trên :*

- Thời gian mắc đái tháo đường
- Triển vọng sống
- Các bệnh kèm theo
- Các biến chứng tim mạch hoặc bệnh mạch máu nhỏ đã biết
- Nguy cơ hạ đường huyết
- Mong muốn cụ thể của từng bệnh nhân

Mức đường huyết được kiểm soát nghiêm ngặt ít hay nhiều tùy thuộc vào tùy bệnh nhân

Đích đường huyết nghiêm ngặt ít hoặc nhiều tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Đường huyết sau ăn có thể lấy làm đích nếu A1C không đạt được mặc dù đường huyết trước ăn đã đạt mục tiêu.

- 1) Metformin, nếu dung nạp và không chống chỉ định, là tác nhân được lí ưu tiên ban đầu cho đái tháo đường typ 2.
- 2) Ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán, với triệu chứng rõ ràng và/hoặc mức glucose máu hoặc A1C cao, phác đồ insulin đơn độc hoặc insulin kết hợp với các tác nhân khác có thể được xem xét như biện pháp điều trị ban đầu.
- 3) Nếu phác đồ đơn độc non-insulin đã đạt mức liều dung nạp tối đa mà vẫn không đạt được đích A1C sau từ 3-6 tháng thì thêm một thuốc đường uống thứ hai, thuốc chủ vận trên receptor GLP-1 hoặc insulin được khuyến cáo sử dụng. Người ta khuyến nghị rằng, về tổng thể, mỗi nhóm mới trong các tác nhân noninsulin được thêm vào phác đồ ban đầu sẽ làm giảm A1C khoảng từ 0.9 đến 1.1%. Phác đồ insulin được chỉ định cuối cùng cho các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 do bản chất tiến triển của bệnh. Thêm vào đó ngoài mục tiêu điều trị là mức đường huyết thì việc giảm nguy cơ tim mạch toàn diện phải được chú trọng và là trọng tâm chính của phác đồ.

rằng những bệnh nhân mới được chẩn đoán với A1C ban đầu $\geq 7.5\%$ nên được xem xét điều trị bằng phác đồ 2 thuốc, có thể bao gồm insulin nền. Trong khi những bệnh nhân với A1C $>9\%$ mà không có triệu chứng thì được xem xét với phác đồ phối hợp 2 hoặc 3 thuốc, có thể bao gồm insulin. Bệnh nhân có triệu chứng và A1C $>9\%$ được chỉ định insulin, kèm theo với các thuốc khác thích hợp. Các chiến lược cũng phác thảo tiến trình điều trị cho bệnh nhân không đáp ứng được mục tiêu A1C sau 3 tháng điều trị. Tối thiểu hóa nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân là ưu tiên hàng đầu, và AACE khuyến cáo phác đồ phải được cá thể hóa.

Các thuốc thường được kê đơn để điều trị tăng đường huyết trong đái tháo đường typ 2 được thảo luận trong phần còn lại của bài viết này, đáng chú ý nhất là sự ngoại trừ insulin. Mặc dù một số thuốc điều trị đái tháo đường đường uống dạng kết hợp là có sẵn trên thị trường, nhưng bài viết sẽ chỉ tổng quan về các tác nhân riêng lẻ. Các thuốc chỉ được tóm tắt, do đó thông tin kê toa hoàn chỉnh cần được tư vấn. Bảng 2 liệt kê các trích dẫn trực tuyến về vị trí của các tài liệu được đề cập trong suốt bài học. Các nhà lâm sàng nên xem xét các bản đầy đủ để có thêm thông tin và các khuyến cáo điều trị tổng thể.

Metformin

Metformin (biệt dược là Glucophage), một biguanid, là một lựa chọn đầu tay được sử dụng rộng rãi nhất trong đái tháo đường typ 2. Cơ chế tác động chính của nó là giảm sản sinh glucose ở gan, metformin có 1 cơ sở bằng chứng vững chắc về sự an toàn và hiệu quả, không tổn kém và có thể làm giảm biến cố tim mạch. Ngoài ra, nó không làm hạ đường huyết và tăng cân. Thay vào đó nó khiến cân nặng ổn định hoặc giảm cân. Metformin được ước tính giúp giảm A1C khoảng 1.5%. Nhược điểm khi dùng metformin bao gồm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như tiêu chảy và đau bụng. Nó thường liên hệ với nguy cơ hiếm gặp của nhiễm acid lactic và được chống chỉ định với các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, nhiễm acid, giảm oxy huyết, và mất nước. Theo nhà sản xuất, chống chỉ định metformin cho các bệnh nhân nữ có creatinin huyết thanh > 1.4 mg/dL và bệnh nhân nam có creatinin huyết thanh > 1.5 mg/dL.

Liều khởi đầu cho người trưởng thành là 500mg uống 2 lần/ngày, hoặc 850mg uống 1 lần/ngày với viên giải phóng ngay hoặc 500mg mỗi lần/ngày với viên giải phóng kéo dài. Liều phải được tăng từ từ để tối thiểu hóa các triệu chứng trên đường tiêu hóa. Thời gian giữa các lần điều chỉnh liều nên cách nhau 1-2 tuần. Liều lên tới 2000mg/ngày có thể được chia thành 2 lần đưa thuốc. Người ta khuyến cáo rằng với mức liều trên 2000mg/ngày có thể dung nạp tốt hơn nếu được chia thành 3 lần đưa thuốc. Liều tối đa được khuyến cáo là 2550 mg/ngày cho viên giải phóng ngay và 2000mg/ngày với viên phóng thích kéo dài.

Đối với người cao tuổi liều ban đầu và duy trì cần dè dặt cho người già do tiềm tàng sự suy giảm chức năng thận. Phần lớn các bệnh nhân cao tuổi không nên được hiệu chỉnh tới liều tối đa metformin. Phác đồ ban đầu ở những bệnh nhân trên 80 tuổi là không được khuyến khích, trừ khi chức năng thận đã được xác định là bình thường.

Nhóm Sulfonylurea

Nhóm sulfonylurea là nhóm lâu đời nhất trong các tác nhân hạ đường huyết đường uống, và giúp giảm A1C từ 1 đến 2%. Sulfonylurea thế hệ 2 được chỉ định với liều thấp hơn nhiều so với sulfonylurea thế hệ 1, nhưng hiệu quả lại ngang nhau khi đạt liều thích hợp. Nhóm sulfonylurea làm hạ đường huyết bằng cách kích thích sự giải phóng insulin từ tế bào beta của đảo tụy. Tuy nhiên, hiệu quả của chúng lại phụ thuộc vào chức năng tế bào beta. Những thuốc này không tốn kém, được sử dụng rộng rãi và có liên quan với việc giảm nguy cơ bệnh mạch máu nhỏ. Các nhược điểm bao gồm hạ đường huyết, tăng cân, giảm hiệu lực theo thời gian, và hiệu quả có thể kém sau nhồi máu cơ tim. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỉ lệ bị hạ đường huyết là cao nhất với những tác nhân tác dụng dài (ví dụ chlorpropanide và glyburide). Các sulfonylureas tác dụng ngắn hơn, như glipizide, dường như ít gây hạ đường huyết và được ưu tiên cho các bệnh nhân cao tuổi.

ADA/EASD xem xét sulfonylurea là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân không dung nạp với metformin, hoặc trong việc thêm thuốc kết hợp với metformin trong phác đồ hai thuốc. AACE liệt kê sulfonylurea như một tác nhân đường uống được khuyến nghị ít nhất.

Nhóm Meglitinide

Repaglinide (biệt dược Prandin) và nateglinide (biệt dược Starlix) là thuốc hạ đường huyết kích thích tiết insulin từ tế bào beta đảo tụy, tương tự như sulfonylurea, nhưng qua cơ chế tế bào khác nhau. Chúng có cấu trúc khác so với sulfonylurea, và có thể được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng với sulfonylurea. Repaglinide và nateglinide được đưa vào trước bữa ăn, tác động tới glucose sau ăn với thời gian bán thải ngắn từ 1h đến 1.5h và thời gian tác dụng từ 4h đến 6h. Giống như sulfonylurea, chúng cũng gây tăng cân và hạ đường huyết. Vì chúng có nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn SU, chúng có giá đắt hơn và không thể hiện được lợi thế điều trị.

Repaglinide hiệu quả hơn so với nateglinide trong giảm A1C. Repaglinide có ít hơn 10% sản phẩm chuyển hóa qua gan được thải trừ qua thận so với nateglinide, trong đó các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính thải trừ qua thận và có thể tích lũy nếu bệnh nhân mắc bệnh thận, kết quả là gây hạ đường huyết. Vì những lý do đó, một số chuyên gia khuyên rằng, repaglinide có thể được xem xét như phác đồ ban đầu ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn mà bị chống

chỉ định với metformin và không dung nạp được sulfonylureas. ADA khuyến cáo rằng nhóm meglitinide có thể thích hợp như 1 tác nhân đường uống ban đầu ở những bệnh nhân không dung nạp với metformin hoặc có thể kết hợp với metformin trong phác đồ 2 thuốc.

Theo AACE, meglitinide là tác nhân đường uống được khuyến cáo ít nhất, cùng với sulfonylureas.

Nhóm Thiazolidinedione

Rosiglitazone (biệt dược Avandia) và pioglitazone (biệt dược Actos) là 2 Thiazolidinedione (TZDs) hiện có sẵn tại Hoa Kỳ để hạ đường huyết bằng cách tăng tính nhạy cảm của insulin. Chúng có được điều này bằng cách tác dụng trên mô mỡ, cơ và gan để tăng việc sử dụng glucose và giảm sản xuất glucose, vì vậy giảm A1C từ 0.5 đến 1.4%. Trong khi ưu điểm của TZDs là không gây hạ đường huyết, nhưng chúng có thể gây tăng cân, bí tiểu và đắt tiền hơn so với các thuốc điều trị đường huyết khác.

Bằng chứng mạnh mẽ cho thấy TZDs làm giảm mật độ xương và tăng nguy cơ gãy xương, đặc biệt ở phụ nữ. Tất cả các thuốc trong nhóm này đều không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có triệu chứng suy tim, và chống chỉ định với những bệnh nhân suy tim nhóm III và IV theo phân loại của Hiệp hội tim New York. Thêm vào đó, 1 số phân tích meta đã đặt ra câu hỏi về tính an toàn của rosiglitazone trong nguy cơ nhồi máu cơ tim. Vào năm 2010, Châu Âu đình chỉ việc bán rosiglitazone và FDA thu hẹp việc sử dụng thuốc, chỉ dùng cho các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đạt mức đường huyết thích hợp với các thuốc khác, bao gồm pioglitazone. Rosiglitazone chỉ có thể dùng được thông qua “chương trình đánh giá nguy cơ và chiến lược giảm nhẹ” (Risk Evaluation and Mitigation Strategy program (REMS)).

Pioglitazone hiện đang được giám sát cũng bởi vì tiềm tàng sự tăng nguy cơ ung thư bàng quang và người ta cũng quan tâm tới nguy cơ tổng thể xảy ra không vượt quá lợi ích mang lại. Nguy cơ xuất hiện tương quan với liều tích lũy cao và khoảng thời gian dài phơi nhiễm (>24 tháng). Năm 2011, các cơ quan ở Đức và Pháp đình chỉ việc sử dụng, trong khi Châu Âu, Nhật bản và Hoa Kỳ chưa hành động và đang chờ xem xét liên tục các dữ liệu. Tạm thời, Pioglitazone không được sử dụng ở những bệnh nhân có ung thư bàng quang tiến triển. Lợi ích so với nguy cơ tái phát ung thư ở những bệnh nhân có tiền sử ung thư bàng quang cũng cần được xem xét. Thêm vào đó, pioglitazone bị chống chỉ định với những bệnh nhân suy gan từ vừa đến nặng.

Nhóm các chất tương tự GLP-1

Glucagon- like peptide 1 (GLP-1) và peptid ức chế dạ dày (GIP) là những hormon tiêu hóa hay các incretin đóng vai trò duy trì cân bằng glucose nội mô. GLP-1 được sản sinh tại ruột non và được tiết ra để đáp ứng với các chất dinh dưỡng. Tác dụng chính của nó có được bằng cách kích thích giải phóng insulin- phụ thuộc glucose từ tế bào đảo tụy. Peptide này cũng được đưa ra để làm giảm chậm rỗng dạ dày, ức chế sự giải phóng glucagon không thích hợp sau bữa ăn. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng mức GLP1 nội sinh bị giảm ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sự phát triển chất tương tự GLP1 dựa trên cơ chế hồi phục trong giai đoạn đầu

và tăng cường đáp ứng của insulin với glucose trong giai đoạn 2, là giai đoạn mà đáp ứng này đã bị suy yếu trong đái tháo đường typ 2.

Các chất tương tự GLP-1 hiện có sẵn trên thị trường bao gồm exenatide (biệt dược Byetta), exenatide ER(biệt dược Bydureon) và liraglutide (biệt dược Victoza). Tuy nhiên, các chất tương tự GLP-1 khác đã đang, được phát triển dưới sự điều tra nghiên cứu. Một phân tích Meta gồm 17 thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy các chất tương tự GLP-1 có hiệu quả trong việc cải thiện kiểm soát glucose. Khoảng thời gian của các thử nghiệm là từ 8 tới 30 tuần. Trong so sánh với giả dược, các chất tương tự GLP-1 giảm A1C khoảng 1%.

Exenatide

Exenatide là exendin-4 tổng hợp, là 1 chất tự nhiên được tìm thấy trong nước bọt 1 loài thằn lằn Nam Mỹ, có chuỗi cấu trúc giống GLP-1 đến 53% . Nó được phân tán dưới da tại mức liều 5mcg hoặc 10 mcg hai lần mỗi ngày, ngay trước hoặc trong 1 giờ của bữa sáng hoặc tối.

Ngoài cải thiện kiểm soát đường huyết, sự giảm cân cũng thường xảy ra. Giảm cân xuất hiện phụ thuộc vào liều, và sẽ tiếp tục mà không sự thay đổi trong 30 tuần (Chiều dài của thử nghiệm). Buồn nôn do chậm rỗng dạ dày có thể đóng một vai trò trong giảm cân, nhưng không phải nguyên nhân duy nhất. Buồn nôn thường nhẹ đến trung bình, cường độ có thể thay đổi trong quá trình điều trị, và có thể được kiểm soát với việc chuẩn độ liều. Thận trọng khi kê đơn exenatide ở các bệnh nhân đã được xác định liệt dạ dày (chậm tháo rỗng dạ dày do bị liệt một phần của dạ dày). Những người dùng exenatide mà có xuất hiện đau bụng dai dẳng, viêm tụy cần được xem xét và nên ngưng exenatide. Nếu viêm tụy được ghi nhận thì exenatide không được sử dụng trở lại. Tần số tổng thể của viêm tụy cùng với việc sử dụng exenatide hiện vẫn chưa rõ.

Hiện có nhiều trường hợp được báo cáo về suy thận cấp hoặc suy thận ở những bệnh nhân sử dụng. Tuy nhiên không thể xác định được mối quan hệ giữa chúng. Hiện nay các nhãn thuốc của các nhà sản xuất đưa ra rằng exenatide không được sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30ml/phút.

Liraglutide

Liraglutide được cấu trúc bởi 1 chuỗi lipid gắn với albumin ở bên, dẫn đến phân hủy chậm hơn và cho phép dùng thuốc dưới da mỗi ngày 1 lần. Liều ban đầu là 0.6mg 1lần/ngày và dùng trong 1 tuần, tiếp theo là 1.2mg dùng 1 lần/ngày. Sau 1 tuần, nếu glucose huyết vẫn ở trên mức mục tiêu thì liều có thể được tăng thêm tới 1.8mg dùng 1 lần/ngày. Liều chuẩn được sử dụng để giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa. Chất tương tự GLP-1 này còn liên quan đến sự giảm cân đáng kể. Tác dụng phụ phổ biến nhất bao gồm buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy. Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có các trường hợp viêm tụy ở bệnh nhân dùng liraglutide. Do đó, các nhà lâm sàng nên cảnh giác với nguy cơ viêm tụy ở bệnh nhân đau bụng dai dẳng và nếu đã phát hiện thấy thì ngừng sử dụng chất tương tự GLP-1.

Liraglutide không được khuyến cáo ở những bệnh nhân mắc hoặc tiền sử gia đình mắc ung thư tuyến giáp thể tủy. Bởi các nghiên cứu trên chuột cho thấy có sự liên hệ với u tế bào C tuyến giáp lành tính và ác tính, còn nguy cơ trên người thì chưa rõ.

Exenatide ER

Exenatide ER (biệt dược Bydureon) là một dạng bào chế giải phóng kéo dài của exenatide được đưa vào cơ thể bằng cách tiêm dưới da mỗi tuần 1 lần. Các tác dụng phụ của công thức dùng mỗi tuần 1 lần tương tự dạng bào chế dùng 2 lần một ngày, tuy nhiên khi sử dụng Bydureon thì buồn nôn được báo cáo với tần số ít hơn. Có 1 số mối quan tâm đối với sự tiềm tàng khối u. Thuốc không được khuyến cáo ở những bệnh nhân mắc hoặc tiền sử gia đình mắc ung thư tuyến giáp thể tủy.

Nhóm thuốc các chất tương tự GLP-1 thiếu nghiên cứu dài hạn để đánh giá sự giảm cân, các tai biến tim mạch, tính an toàn hoặc tử vong. Vì những lý do này và chi phí cao nên nhóm này không được xem là phác đồ đầu tay cho phần lớn các bệnh nhân đái tháo đường typ 2. ADA đưa ra gợi ý, trong các trường hợp mà việc giảm cân được xem là 1 phần thiết yếu của quá trình điều trị thì việc điều trị ban đầu với các chất tương tự GLP-1 có thể hữu ích. Trong chiến lược của mình, AACE liệt kê các thuốc này là những tác nhân thứ 2 sau metformin.

Các chất ức chế DPP4

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) là một enzyme trên bề mặt của hầu hết các loại tế bào, bất hoạt 1 số peptide có hoạt tính sinh học khác, bao gồm GLP-1. Các chất ức chế DPP-4 tăng GLP-1 nội sinh bằng cách ngăn cản sự phân hủy của chúng. Sitagliptin (biệt dược Januvia), saxagliptin (biệt dược Onglyza), linagliptin (biệt dược Tradjenta) và alogliptin (biệt dược Nesina) là các chất ức chế DPP-4 hiện đã được phê duyệt để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Bảng 3 tóm tắt các thông tin về định liều cho từng thuốc.

Các chất ức chế DPP-4 có hiệu quả trên đường huyết tương tự nhau, không có ảnh hưởng trên cân nặng hoặc nguy cơ hạ đường huyết. Các tác dụng phụ được báo cáo phổ biến bao gồm đau đầu, viêm mũi họng và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Dữ liệu hiện tại cho thấy không xuất hiện nguy cơ tăng các tác dụng phụ trên tim mạch. Các thử nghiệm lâm sàng dài hạn với các kết quả đầu ra là các tai biến tim mạch là cần thiết và cần được tiếp diễn. Sau khi đưa ra thị trường các báo cáo cho viêm tụy cấp đã được công bố cho Sitagliptin, Saxagliptin, và Alogliptin. Tương tự như các chất tương tự GLP-1, các chất ức chế DPP-4 nên ngưng ở những bệnh nhân có đau bụng nặng dai dẳng và các bệnh nhân được xác định mắc viêm tụy. Các xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi trước khi bắt đầu alogliptin và cứ khoảng 3 tháng đối với năm điều trị đầu tiên, do các báo cáo hiếm gặp rằng rối loạn chức năng gan có liên hệ với việc dùng thuốc. Sau cùng, Sitagliptin, Saxagliptin, và Alogliptin có liên quan đến phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các trường hợp tróc vảy da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson.

Các thuốc này cũng có thể được xem xét trong điều trị ban đầu tăng đường huyết nếu metformin bị chống chỉ định, hoặc được sử dụng như thuốc hỗ trợ điều trị. AACE liệt kê các thuốc này sau các chất tương tự GLP-1 trong phác đồ đơn trị liệu và phác đồ 2 thuốc. Dữ liệu không ủng hộ việc sử dụng các chất tương tự GLP-1 kết hợp với các chất ức chế DPP-4 hoặc insulin dùng sau ăn. Các chi phí cho sử dụng các thuốc này cũng có thể bị ngăn cấm.

Tên thuốc (được phê duyệt lần đầu tiên)	Liều thường dùng	Điều chỉnh liều xem xét
Sitagliptin (Biệt dược Januvia) (2006)	100mg 1 lần 1 ngày, dùng cùng hoặc không cùng thức ăn	50mg: CrCl từ 30 đến <50 ml/phút 25mg: CrCl <30ml/phút
Saxagliptin(biệt dược Onglyza) (2009)	2.5-5mg 1 lần 1 ngày, dùng cùng hoặc không cùng thức ăn	2.5 mg với CrCl $\leq$ 50ml/phút hoặc ở những bệnh nhân đang dùng các chất ức chế Cyp3A4/5 mạnh
Linagliptin(biệt dược Tradjenta) (2011)	5mg 1 lần 1 ngày, dùng cùng hoặc không cùng thức ăn	Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân có bệnh gan, thận; thuốc gây cảm ứng enzyme CYP3A4 hoặc P-glycoprotein có thể làm giảm tác dụng
Alogliptin (biệt dược Nesina) (2013)	25mg 1 lần 1 ngày, dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.	12.5mg với CrCl từ 30 đến <60 mL/phút 6.25 mg với CrCl <30mL/phút hoặc ở những bệnh nhân đang trong quá trình thăm phân máu

Bảng 3: Thông tin về liều dùng của các thuốc ức chế DPP-4

Sự an toàn liên quan đến Incretin- Cơ sở cho điều trị

Trước đây FDA đã cảnh báo cho công chúng về các báo cáo sau khi lưu hành trên thị trường về viêm tụy cấp, bao gồm cả các trường hợp gây tử vong và không tử vong nghiêm trọng liên quan tới exenatide và sitagliptin. Một nghiên cứu được công bố vào tháng 2 năm 2013, đã kiểm tra các hồ sơ bảo hiểm, báo cáo rằng việc sử dụng exenatide và sitagliptin có thể tăng gấp 2 lần nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Đây là sự thông tin đầu tiên đối với nguy cơ tiềm ẩn ung thư tiềm tàng tìm thấy ở tụy. Tại thời điểm công bố, FDA đã không loại trừ sự phát hiện này. FDA vẫn tiếp tục đánh giá tất cả cá dữ liệu sẵn có và khuyến các chuyên gia y tế tiếp tục tuân theo các khuyến cáo trong thông tin kê toa.

khảo sát số liệu trong vòng 12 tháng (từ tháng 1/7/2011-30/6/2012) để “báo hiệu” sự liên quan với 5 tác nhân: exenatide, liraglutide, sitagliptin, saxagliptin và linagliptin. ISMP tìm ra dấu hiệu cho viêm tụy và ung thư tụy, chỉ ra bằng chứng rõ ràng bộc lộ và đảm bảo việc xuất bản, nhưng các nghiên cứu

đánh giá xa hơn cần được xác định tần số xảy ra biến cố và xác định nguyên nhân liên quan cho cả 5 thuốc. Dữ liệu sơ bộ của họ chỉ ra rằng cũng cùng một tác nhân nhưng độc tính dùng đường tiêm thì cao hơn khi dùng đường uống. Chỉ các chất tương tự GLP-1 dùng đường tiêm là đã có dấu hiệu cho ung thư tuyến giáp, trong khi đó linagliptin có nguy cơ cao gây phản ứng quá mẫn. Các tác giả cảnh báo rằng dữ liệu này cần được làm sáng tỏ một cách thận trọng, bởi nó dựa vào các phản ứng có hại được báo cáo. Cá nhân mỗi người đã đưa ra báo cáo nghi ngờ về mối quan hệ này, nhưng điều này vẫn chưa được xác nhận. ISMP khuyến cáo rằng trong khi các nghiên cứu sâu hơn về các ảnh hưởng lâu dài trên ung thư tụy và mô tuyến giáp của người đang được tiến hành thì thông tin kê đơn sẽ được cập nhật để có các cảnh báo mạnh hơn dựa trên dữ liệu phản ứng có hại hiện có lúc này.

Canagliflozin

Canagliflozin (Invokana TM) là thuốc đầu tiên trong một nhóm thuốc mới (ức chế sự đồng vận chuyển Na-glucose 2 [SGLT2] đường uống), thuốc này tiêu biểu cho một hướng đi mới trong điều trị, bên cạnh phác đồ điều chỉnh chế độ ăn và thể dục. Gần đây vào tháng 3 năm 2013 nó đã được phê duyệt, sự ức chế SGLT2 của canagliflozin làm giảm tái hấp thu glucose tại thận, gây tăng bài tiết glucose niệu dẫn đến giảm đường huyết và giảm cân. Tổng thể thì tỷ lệ hạ đường huyết đến việc sử dụng thuốc này là thấp.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 100mg mỗi ngày một lần, trước bữa ăn đầu tiên trong ngày. Có thể tăng liều lên tới 300mg ở những bệnh nhân dung nạp với liều ban đầu, những người có mức lọc cầu thận ước lượng (eGFR) là 60ml/phút hoặc cao hơn và yêu cầu kiểm soát thêm về đường huyết. Trong số các cảnh báo khác, nhãn thuốc có cảnh báo về nguy cơ hạ huyết áp, khuyến cáo đánh giá tình trạng thể tích tuần hoàn và cải thiện chứng giảm thể tích tuần hoàn ở những bệnh nhân suy thận, hạ huyết áp tâm thu, người cao tuổi và ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế Receptor Angiotensin (ARB). Phản ứng bất lợi thường gặp nhất là nhiễm nấm sinh dục ở nữ, nhiễm trùng đường tiết niệu và tiểu nhiều.

Các chất ức chế Alpha-glucosidase, colesvelam, bromocriptine, và pramlintide là những tác nhân non-insulin khác có thể được chỉ định trong điều trị tăng đường huyết, nhưng không được tính đến trong bài học này.

8. Nhóm Thiazolidinedione có liên hệ với tất cả các điều sau. NGOẠI TRỪ
- a. Tăng cân
 - b. Bí tiểu
 - c. Nguy cơ gãy xương
 - d. Hạ đường huyết
9. Pioglitazone được chống chỉ định từ trung bình đến khắt khe trên các bệnh nhân
- a. COPD
 - b. Bệnh thận
 - c. Suy gan
10. Liraglutide nên được đưa vào dưới da:
- a. 1 lần 1 ngày
 - b. 2 lần 1 ngày
 - c. 1 lần 1 tuần
 - d. 2 lần 1 tuần
11. Các nhà lâm sàng nên ngừng sử dụng các chất tương tự GLP-1 trên các bệnh nhân đang tiến triển:
- a. Ung thư bàng quang
 - b. Tiêu chảy
 - c. Bí tiểu
 - d. Viêm tụy
12. Ở bệnh nhân có bệnh thận hoặc bệnh gan, thuốc ức chế DPP-4 nào sau đây không yêu cầu hiệu chỉnh liều:
- a. Alogliptin
 - b. Linagliptin
 - c. Saxagliptin
 - d. Sitagliptin
13. Thuốc nào sau đây không được khuyến cáo cho những bệnh nhân mắc hoặc tiền sử gia đình mắc ung thư tuyến giáp thể vảy:
- a. Sitagliptin
 - b. Repagliptin
 - c. Pioglitazone
 - d. Liraglutide
14. FDA đã đưa ra sự thông báo tính an toàn của thuốc đối với vấn đề tăng nguy cơ mắc viêm tụy và tìm thấy tiền ung thư ở tụy với những nhóm thuốc nào sau đây?

- a. Các chất bắt chước Incretin
- b. Nhóm biguanide
- c. Nhóm sulfonylureas
- d. Nhóm thiazolidinedione

15. Canagliflozin, một chất ức chế SGLT2, có tác động dược lý trên:

- a. Tụy
- b. Gan
- c. Thận
- d. Dạ dày

Ca lâm sàng

Phân tích một ca lâm sàng hoàn chỉnh ĐTĐ typ 2

Ông T. có các cơn hạ đường huyết khi dùng Victoza (liraglutid)

Người dịch : Trần Phương Thảo, SVD%, ĐH Dược Hà Nội.

Người hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp

Nguồn: Le Moniteur des pharmacies | N° 3016 | Cahier 2 | 25 janvier 2014.

Tình huống :

Ông T., 62 tuổi, bị đái tháo đường typ 2, thừa cân và hút thuốc lá, được điều trị bằng metformin 1000 mg glimepiride 4 mg và Xelevia (sitagliptine).

Tuy nhiên việc điều trị bằng ba thuốc ĐTĐ đường uống không đủ để ổn định đường huyết cho bệnh nhân: kết quả hóa sinh mới nhất của ông là HbA1C > 8%. Theo yêu cầu của bác sĩ, ông T đã đến bác sĩ nội tiết tư vấn, và bác sĩ đã thay Xelevia bằng Victoza (Liraglutid).

Đơn thuốc mới:

Metformine 1 000 mg : 1 viên vào sáng, trưa, tối (uống khi ăn).

Glimepiride 3 mg : 1 viên trước bữa sáng.

Victoza dung dịch tiêm 6 mg/ml : 0,6 mg/ ngày trong 1 tuần sau đó 1,2 mg/ngày trong 1 tháng.

Ngoài ra ông T còn đang điều trị rối loạn lipid máu và tăng huyết áp bằng Pravastatine và Irbersartan.

Tiếp nhận đơn:

1. Đơn thuốc cho ai?

Ông T., 62 tuổi, thừa cân, hút thuốc lá.

2. Do bác sĩ nào?

Bác sĩ nội tiết.

3. Đơn thuốc có phù hợp quy chế?

Có

Hoàn cảnh của đơn thuốc là gì?

1. Thông tin của bệnh nhân?

Lối sống tốt, hút thuốc lá, dù cố gắng để bỏ thuốc lá, tăng huyết áp, tăng cholesterol máu vừa phải, đang được theo dõi bệnh đái tháo đường typ 2 trong 4 năm.

2. Lý do của tư vấn?

Các bác sĩ đa khoa khuyên bệnh nhân đến chuyên khoa nội tiết để cải thiện việc kiểm soát bệnh đái tháo đường.

3. Bác sĩ đã nói gì với bệnh nhân?

" Xelevia được thay bởi Victoza, 1 thuốc đường tiêm khác với insulin và điều đó sẽ giúp kiểm soát trọng lượng của bác. Ban đầu, bác sẽ cần phải đo đường huyết 4 lần 1 ngày "

4. Xác định tiền sử bệnh nhân

Tiền sử dùng thuốc cho thấy bệnh nhân thường xuyên dùng các thuốc hạ đường huyết và các thuốc khác(Pravastatin và Irbersartan). Ông T đã có mấy đo đường huyết tại nhà từ khi uống sulfonylure, và ông đo 2-3 lần 1 tuần.

Việc kê đơn có nhất quán?

1. Đơn thuốc gồm những gì?

Metformin, thuốc điều trị đái tháo đường đường uống bằng cách giảm sản xuất glucose ở gan và tăng cường sử dụng glucose ở cơ quan. Thuốc không gây hạ đường huyết.

Glimepiride, một sulfamide hạ đường huyết, kích thích tiết insulin độc lập với glucose máu.

Liraglutide (Victoza bút tiêm sẵn đa liều) là một chất giống GLP-1, một hormone incretin nội làm tăng tiết insulin phụ thuộc glucose, làm chậm làm rỗng dạ dày và gây ra cảm giác no.

2. Đơn thuốc đã phù hợp?

Có. 3 thuốc bệnh nhân điều trị trước đó không giúp ông đạt mục tiêu điều trị " $HbA1C \leq 8\%$ ", do đó việc thay đổi là phù hợp. Việc chuyển sang chất chủ vận GLP-1 là đặc biệt chỉ định cho bệnh nhân béo phì và / hoặc những người mà việc tăng cân do phải điều trị bằng Insulin là nỗi bận tâm lớn với họ, như trong ca của ông T.

Thuốc chủ vận GLP-1 được chỉ định dùng kết hợp với Metformin và/ hoặc 1 sulfamid.

3. Có bất kỳ chống chỉ định nào cho bệnh nhân này?

Không. Suy thận nặng có chống chỉ định việc sử dụng các sulfonamide và metformin. Metformin cũng chống chỉ định trong suy gan và bệnh nhân có bệnh lý hay hoàn cảnh dễ dẫn đến toan lactic (suy tim hoặc suy hô hấp, suy thận, mất nước, nhiễm trùng cấp tính nặng, nghiện rượu).

Liraglutide không chống chỉ định đặc biệt.

4. Có bất kỳ tương tác trong đơn?

Không. Thỉnh thoảng thuốc chủ vận GLP-1 có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết gây ra do sulfamid.

5. Liều thuốc đã phù hợp?

Ông T nói ông vẫn còn một hộp glimepiride và metformin. Ông chỉ cần mua Victoza.

Sự kết hợp của Victoza với sulfamid thường dẫn đến giảm liều Sulfamid, để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết. do đó, các bác sĩ kê đơn 3 mg glimepiride thay vì liều 4 mg. Cần phải nói rõ với bệnh nhân là từ nay bệnh nhân sẽ dùng Glimepirid liều 3 mg. Đề nghị bệnh nhân trả lại thuốc liều 4mg cho hiệu thuốc. Bác sĩ cũng đã yêu cầu bệnh nhân tăng cường kiểm tra đường huyết.

Tăng dần liều Victoza được khuyến nghị để hạn chế rối loạn tiêu hóa. Nếu cần thiết, liều có thể được tăng lên đến 1,8 mg / ngày. Các bút tiêm được sử dụng với kim tiêm chiều dài tối đa 8 mm và đường kính 32 G (RCP).

Liều tối đa khuyến cáo cho metformin là 3 g mỗi ngày.

6. Việc kê đơn có gây một vấn đề gì cụ thể không?

Kiểm tra xem bệnh nhân biết xử trí hạ đường huyết và các triệu chứng hạ đường huyết chưa.

7. Việc điều trị có đòi hỏi theo dõi đặc biệt không?

Tăng cường theo dõi đường huyết tại nhà hạn chế nguy cơ hạ đường huyết.

Việc kiểm soát HbA1C trong 2-3 tháng sẽ đánh giá hiệu quả của điều trị trong việc kiểm soát đường huyết.

Những lời khuyên:

Trên Victoza: Đây là lần đầu tiên bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này.

1. Việc sử dụng thuốc :

Tiêm liraglutide được thực hiện dưới da một lần mỗi ngày bất cứ lúc nào trong ngày. Do đó, bệnh nhân phải chọn thời điểm phù hợp nhất với mình và dễ theo dõi nhất. Thời điểm tiêm có thể được thay đổi mà không cần điều chỉnh liều nhưng tốt hơn là tiêm vào 1 thời gian cố định trong ngày.

Bút tiêm được thiết kế để cung cấp 3 liều khác nhau tùy chọn: 0,6 mg (liều khởi đầu); 1,2 và 1,8 mg (liều duy trì). Cần cấp cho ông T. 2 bút tiêm (mỗi bút chứa 15 liều 1,2 mg). Dành thời gian để đọc các hướng dẫn với bệnh nhân để giải thích cho họ cách tiêm. Tiêm được thực hiện dưới da ở vùng bụng (giống như insulin), đùi hoặc cánh tay trên. Phải nhớ các quy tắc vệ sinh: da sạch, rửa tay cẩn thận trước khi tiêm. Kim nên được bỏ đi sau khi tiêm. Ông T., người tự giám sát glucose máu, phải có một bộ thu kim.

2. Khi nào bắt đầu điều trị?

Ông T. đã dùng Xelevia và glimepiride sáng nay.

Ông sẽ bắt đầu Victoza ngày hôm sau, với liều sulfamide mới.

3. Phải làm gì nếu bệnh nhân quên dùng thuốc?

Việc tiêm nên được thực hiện càng sớm khi nhớ ra, nhưng không tiêm 2 liều trong cùng một ngày.

4. Bệnh nhân sẽ tự đánh giá hiệu quả của việc điều trị?

Đúng. Các kết quả đường huyết phải đạt được mục tiêu điều trị.

5. Các tác dụng không mong muốn chính là gì?

Ngoài nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng cùng với sulfonamid, các chất tương tự GLP-1 gây rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy đôi khi táo bón, nôn mửa ...) khi bắt đầu điều trị. Hạn chế điều này bằng cách thích ứng liều dần dần. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc đường như có liên quan đến nguy cơ tiềm tàng viêm tụy.

6. Những tác dụng không mong muốn nào có thể quản lý tại hiệu thuốc?

Rối loạn tiêu hóa sẽ khỏi sau một vài ngày. Bệnh nhân phải uống đủ nếu tiêu chảy hay nôn ói để tránh mất nước.

Ông T. nên biết những dấu hiệu cảnh báo hạ đường huyết (run rẩy, đổ mồ hôi, xanh xao, đói) và biết làm thế nào để xử lý. Nhắc nhở bệnh nhân các trường hợp dễ dẫn đến hạ đường huyết, bao gồm cả ăn uống không thường xuyên, bỏ bữa hay ăn quá ít, uống nhiều rượu.

7. Những dấu hiệu cần gọi bác sĩ?

Dấu hiệu tiêu hóa nặng lên hoặc dấu hiệu viêm tụy (đau nặng, dữ dội ra sau lưng) yêu cầu cần có tư vấn y tế.

8. Câu hỏi của bệnh nhân

Ông T. là lo ngại vì ông sẽ tham gia đi bộ trong 10 ngày tới. Với người không quen vận động thể lực như ông T, liệu có nguy cơ hạ đường huyết khi dùng 1 thuốc mới?

Ông T. không nên thay đổi điều trị. Thật vậy, không giống như insulin, các chất tương tự của GLP-1 không đòi hỏi sự thích nghi với liều. Nếu phải vận động thể chất bất thường, bệnh nhân nên lường trước rủi ro hạ đường huyết bằng cách dùng thực phẩm thích hợp: đường chậm trước khi tập thể dục với lượng vừa đủ, đường nhanh và bữa phụ (trái cây, bánh mì, nước) trong quá trình đi bộ.

9. Về phần còn lại của việc điều trị

Ông T. quen với việc dùng metformin và glimepiride.

Việc tuân thủ điều trị có vẻ đúng vì việc cấp thuốc diễn rất thường xuyên.

10. Tác dụng không mong muốn

Metformin: rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, rối loạn vị giác) chủ yếu được tìm thấy khi bắt đầu điều trị. Nhiễm toan lactic (hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong) dễ xuất hiện khi dinh dưỡng không đủ, uống nhiều rượu, suy chức năng thận (mất nước, NSAID ...).

Chức năng thận nên thường xuyên đánh giá trong khi điều trị metformin.

Glimepiride: Hạ đường huyết là tác dụng phụ chủ yếu của sulfamid.

11. Thời điểm dùng thuốc

Metformin: tốt nhất sau bữa ăn để giảm rối loạn tiêu hóa.

Glimepiride : ngay trước khi ăn sáng (đủ tinh bột) hoặc bữa ăn đầu tiên trong ngày. Nếu bỏ bữa hoặc bữa ăn không chứa đủ đường chậm, không nên dùng sulfamid.

12. Dấu hiệu cảnh báo

Đau bụng, tiêu chảy, nôn, chuột rút, khó thở là dấu hiệu cho thấy toan lactic và bắt buộc tư vấn khẩn cấp.

13. Lời khuyên bổ sung

Kiểm tra hàng ngày glucose mao mạch là cần thiết do bắt đầu dùng thuốc mới, nhưng sau đó sẽ cần cách quãng. Xác minh rằng Ông T biết thời gian thực hiện (glucose máu ít nhất một lần lúc đói và sau bữa ăn).

Giảm cân sẽ cho phép kiểm soát tốt hơn bệnh đái tháo đường và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (tăng huyết áp, tăng cholesterol máu ...): giảm ăn đường nhanh, các loại thực phẩm béo, ăn đủ tinh bột và chất xơ. Khuyến khích bệnh nhân để tăng cường hoạt động thể lực: đi bộ, làm vườn ...

Đề nghị bệnh nhân tham khảo ý kiến chuyên gia cai thuốc lá và nhắc nhở ông rằng, ngưng hút thuốc lá làm giảm nguy cơ biến chứng của bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu.

Kiểm tra rằng ông T cso máy đo huyết áp tự động. khuyên bệnh nhân giám sát huyết áp chặt chẽ vì Victoza có thể gây hạ huyết áp.

14. Can thiệp

Ông T. trở lại một tuần sau đó. Glucose máu của ông là rất thấp vào buổi chiều muộn. Có được tăng liều Victoza như mong đợi? Giải thích cho bệnh nhân phải làm gì:

"Liều Victoza nên được tăng để đảm bảo hiệu quả, tuy nhiên cũng cần liên lạc lại với bác sĩ để xem lại liều sulfamide"

Kế hoạch uống thuốc:

Thuốc/Thời điểm uống thuốc	8h	13h	20h
Metformin	X	X	X
Glimepirid	X		
Victoza	X		

Metformin: uống trong hoặc sau khi ăn.

Glymepirid: uống ngay trước hoặc trong bữa sáng.

Victoza: tiêm dưới da bất kì thời điểm nào trong ngày, nên vào một giờ cố định trong ngày.

Bảo quản ở 2-8 độ C trước khi sử dụng, 1 tháng ở nhiệt độ trên 30 độ C sau khi mở.

Tác dụng có hại của thuốc (6 cas)

Dịch: SVD3. Nguyễn Tùng Sơn, ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: ThS.DS. Nguyễn Duy Hưng

Nguồn: Le Moniteur des Pharmacies. Cahier 2 du N2612 du 21 janvier 2006

1. Khó chịu do Amarel và Glucor

10h30: Bà R., 62 tuổi, cao 1m60, nặng 62kg tới nhà thuốc mang theo một giỏ đầy đồ. Vì có đông người, bà R. chờ đợi bằng cách xem đồ ở quầy mỹ phẩm. Đột nhiên, bà R. tiến đến gần cái ghế để ngồi xuống vì cảm thấy không khỏe. Dược sĩ tiến tới hỏi thăm nhưng **bà R. không trả lời và nhắm mắt lại.** Hai nhân viên của nhà thuốc đã tới giúp đưa bà R. tới khu tiểu phẫu đằng sau hiệu thuốc để nằm nghỉ.

Chuyện gì đã xảy ra? Xử trí như thế nào?

Bà R. là một bệnh nhân đái tháo đường. Tất cả các biểu hiện bất thường và sự khó chịu ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin như các sulfamide gây hạ đường huyết hoặc glinide (xem bảng ở trang IV) cần được ưu tiên coi như triệu chứng của hạ đường huyết. Khi một bệnh nhân có nguy cơ hạ đường huyết, cần cho dùng loại đường đồng hóa nhanh và sau đó là đường đồng hóa chậm.

Phân tích:

Sẽ rất có ích nếu biết được phác đồ điều trị đái tháo đường của bệnh nhân, tuy nhiên bệnh nhân ấy không thể trả lời. Tra cứu tiền sử dùng thuốc cho thấy, bệnh nhân đã dùng Amarel 2mg và Glucor. Amarel (glimepiride) là một sulfamide gây hạ đường huyết, vì vậy có thể gây ra tình trạng hạ đường huyết. Do có thời gian bán thải dài, quá liều glimepiride có thể gây nên cơn hạ đường huyết kéo dài (lên đến 72h).

Xử trí:

Có cần dùng saccharose?

Bệnh nhân đang dùng Glucor, một thuốc ức chế alpha-glucosidase, do đó sẽ làm giảm sự tiêu hóa và hấp thu ở ruột non của disaccharide.

Trong trường hợp này, để điều trị cơn hạ đường huyết, nên dùng glucose và không nên dùng saccharose (đường viên) để nhanh chóng làm tăng đường huyết, vì Glucor làm chậm quá trình thoái hóa saccharose và đồng hóa glucose.

Mặc dù thực tế ít gặp, nhưng những bệnh nhân sử dụng Glucor hay Diastabol nên có sẵn bên mình những túi Glucodose Ultrarapide, là loại glucose dạng lỏng được dùng khi hạ đường huyết. Liều dùng mỗi khi bị hạ đường huyết là 2 túi cho người lớn.

Ở nhà thuốc, không phải lúc nào cũng có sẵn Glucose Ultrarapide. Trong trường hợp này, dược sĩ yêu cầu bệnh nhân nhai 3 - 4 viên đường và ngâm trong miệng một chút trước khi

nuốt. Một vài phút sau, bà R. cảm thấy tốt hơn và ngồi dậy; được sĩ cho bệnh nhân nhanh chóng dùng loại đường chậm (như bánh biscotte), để hoàn thành quá trình nạp đường.

Tìm nguyên nhân gây khó chịu

Cần tìm nguyên nhân gây ra các khó chịu này để ngăn chúng không xảy ra lần nữa. Sau một vài câu hỏi, bà R. khẳng định rằng lúc đó bà đang lo lắng cho con trai của mình, và sự lo lắng đó làm bà không thấy đói. Sáng nay, bà R. đã dùng Glucor và Amarel với chỉ một tách cà phê. Sau đó, bà R. đi chợ.

Nguyên nhân của sự khó chịu có thể là do không ăn đủ sau khi dùng sulfamide kích thích bài tiết insulin.

Bệnh nhân đái tháo đường không nên dùng sulfamide gây hạ đường huyết nếu như không ăn ngay sau đó (do chán ăn, thiếu thời gian,...)

Đâu là các triệu chứng của hạ đường huyết?

- Hạ đường huyết là tác dụng không mong muốn thường gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng insulin hoặc các thuốc kích thích bài tiết insulin như: sulfamide gây hạ đường huyết, repaglinide.

- Các triệu chứng lâm sàng của hạ đường huyết rất khác nhau theo từng cá nhân, và đối với mỗi cá nhân, lại phụ thuộc vào các giai đoạn bệnh.

+ Các triệu chứng của hệ adrenergic (do sự bài tiết của adrenalin phản ứng với hạ đường huyết):

- + Vã mồ hôi, bàn tay ẩm và nhợt.
- + Cảm thấy rất đói.
- + Các dấu hiệu tim mạch: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
- + Run.

+ Các triệu chứng do thiếu glucose não:

- + Suy nhược đột ngột,
- + Rối loạn khả năng chú ý, mất phương hướng, nói nặng kém mạch lạc
- + Rối loạn nhân cách: lo âu, bồn chồn, cáu kỉnh, hung hăng và bạo lực.
- + Rối loạn cảm giác: song thị, ảo thị, rối loạn khứu giác.
- + Chóng mặt, cảm giác như say rượu, có thể khiến lầm tưởng đến việc sử dụng rượu quá mức.

+ Trong trường hợp hạ đường huyết nặng:

+ Co giật.

+ Hôn mê do hạ đường huyết, hôn mê sâu và yên lặng.

+ Trong trường hợp hạ đường huyết nặng và lặp đi lặp lại:

+ Rối loạn tâm thần, trí nhớ, mất trí nhớ

+ Rối loạn thần kinh, liệt nửa người.

- Các triệu chứng adrenergic xuất hiện trước các triệu chứng khác nếu như đường huyết hạ dần dần. Kích thích adrenergic cho phép huy động glucose nội sinh. Các thuốc chẹn beta (thậm chí là ở dạng thuốc nhỏ mắt) có thể che giấu một số triệu chứng như run và tim đập nhanh, không ảnh hưởng đến các triệu chứng khác. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc chẹn beta có thể gây kéo dài cảm giác khó chịu do hạ đường huyết do sự ức chế hệ giao cảm, đặc biệt là những thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim (như propranolol).

2. Rối loạn tiêu hóa do Avandamet:

Ông A., 57 tuổi, cao 1m 80, nặng 91 kg, đang được điều trị bằng Diamicron (sulfamide gây hạ đường huyết), với liều 3 viên/ngày trong vòng 4 năm nay. Dựa trên kết quả xét nghiệm HbA1C gần nhất của ông A. (7.1%, 7.5% và 7.6%) , 10 ngày trước bác sĩ đã bổ sung thêm vào đơn thuốc Avandamet (rosiglitazone + metformin) 1 mg/500 mg, 4 viên/ngày chia 2 lần, trong 1 tháng. Hôm nay, ông A. quay trở lại nhà thuốc và **đề nghị được kê một loại thuốc chống đầy hơi**. Ngoài ra, từ vài ngày nay, ông A. thường buồn nôn và muốn được dùng Vogalib.

Có thể chấp nhận yêu cầu đó không?

Không, không phải bàn cãi. Những triệu chứng như mô tả gợi nhắc đến những tác dụng không mong muốn của metformin ở trong Avandamet.

Phân tích:

Avandamet chứa 1 mg rosiglitazone và 500 mg metformin. Vì vậy, với liều 4 viên/ngày sẽ chứa 2 g metformin, đây là liều cần đạt được dần dần chứ không nên dùng ngay lập tức từ đầu. Những triệu chứng rối loạn tiêu hóa mà bệnh nhân gặp phải chính được giải thích một cách logic là do đưa vào quá nhanh chóng một lượng lớn metformin. (1g/lần)

Avandamet được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường typ II, đặc biệt trong tình trạng thừa cân, không đạt được cân bằng đường huyết với nồng độ tối đa còn dung nạp của metformin dùng đơn độc. Trong trường hợp này, bệnh nhân không sử dụng metformin trước khi được chỉ định bằng Avandamet (được xác nhận bởi bệnh sử của bệnh nhân). Có lẽ ở đây có một sự nhầm lẫn giữa Avandia (rosiglitazone) và Avandamet (rosiglitazone + metformin), sự nhầm lẫn này đã không được phát hiện trong quá trình cấp phát thuốc.

Xử trí:

Liên lạc với bác sĩ:

Cần phải gọi điện cho bác sĩ để xác nhận chỉ định là đúng. Cần phải thay thế Avandamet bị chỉ định nhầm bằng Avandia. Dừng Avandamet và thay thế bằng Avandia 2mg (2 viên/ngày) cho phép giảm rối loạn tiêu hóa một cách nhanh chóng.

Qua việc trao đổi với bác sĩ, cần khẳng định chắc chắn rằng bệnh nhân đã được định lượng enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng rosiglitazone.

Kiểm soát sau 2 tháng:

Sau 8 tuần điều trị, liều khởi đầu của rosiglitazone (4mg/ngày chia 2 lần) sẽ có thể tăng lên 8mg/ngày (với Avandia 4mg) nếu sự kiểm soát đường huyết không đạt được hiệu quả.

Thận trọng khi kết hợp 2 thuốc điều trị đái tháo đường là Avandamet và Glucovance! Cả 2 đều chứa metformin, là nguyên nhân của các rối loạn tiêu hóa thường gặp, và cần thiết phải dùng liều tăng từ từ.

3. Tiêu chảy do metformin

Ông M., 64 tuổi, mắc đái tháo đường cách đây 9 năm. Ông ta rất cẩn thận trong việc dùng thuốc của mình. Ngoài ra, ông ta còn tập thể dục 4 lần/tuần, đồng thời thực hiện theo nhiều chế độ ăn kiêng. Trong một năm nay, ông M được điều trị bằng gliclazide (2 viên 80 mg/ngày) và Glucophage (3 viên 850mg/ngày). Ngoài ra ông ta còn dùng Tareg, Lasilix, Atarax, Omix LP và Noctran. Tuần trước, bác sĩ chỉ định thêm 3 tháng Carbolevure (1 viên/ngày vào lúc 12h trưa). Đó là **do ông M. phàn nàn rằng mình bị đau bụng và tiêu chảy**. Ông ta quay trở lại hiệu thuốc vì không thấy khá hơn, và, tiêu chảy không chỉ gây khó chịu mà còn làm ông M. lo lắng. Ông ta muốn một loại thuốc khác hiệu quả hơn Carbolevure.

Trả lời về sự lo lắng của bệnh nhân như thế nào?

Việc điều trị tiêu chảy chỉ có tác dụng tức thời. Cần phải coi việc rối loạn tiêu hóa kéo dài như là biểu hiện của tác dụng không mong muốn của thuốc.

Phân tích

Ông M đang sử dụng Glucophage (metformin), một thuốc thường gây ra rối loạn tiêu hóa (ở trên 10% bệnh nhân). Các rối loạn bao gồm: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Những rối loạn này thường xuất hiện ở thời kì đầu điều trị và tự biến mất sau đó. Việc sử dụng metformin trong và sau bữa ăn sẽ làm giảm tình trạng buồn nôn và nôn. Ở một vài bệnh nhân, tình trạng tiêu chảy ra nước xuất hiện sau một vài tháng điều trị, và có thể dẫn đến giảm cân đáng kể. Các thuốc điều trị triệu chứng như Carbolevure, loperamid có thể được dùng trong một thời gian ngắn. Khi dùng sử dụng các thuốc cầm tiêu chảy, cần phải xem xét ngừng dùng metformin nếu các rối loạn nhu động ruột xuất hiện trở lại. Có thể khẳng định vai trò của các

thuốc đái tháo đường với tình trạng tiêu chảy của bệnh nhân nếu tiêu chảy giảm dần sau khi ngừng dùng thuốc.

Xử trí:

Tìm hiểu nguyên nhân:

Cần phải kiểm tra các nguyên nhân gây ra và làm nặng thêm tình trạng tiêu chảy (thuốc khác, nhiễm khuẩn đường ruột, thực phẩm quá nhiều chất xơ,...)

Điều trị tiêu chảy:

Trong trường hợp của bệnh nhân này, có thể cho dùng loperamid ngay, vì quan trọng là phải dừng tình trạng tiêu chảy, không chỉ để làm giảm lo lắng ở bệnh nhân, mà còn để không làm nặng thêm tình trạng hạ kali máu do Lasilix. Loperamid sẽ được dùng trong vòng 48 đến 72h.

Sau khi ngừng sử dụng loperamid, nếu tình trạng tiêu chảy xuất hiện lại, cần phải gặp bác sĩ và đánh giá lại việc điều trị, vì gần như chắc chắn nguyên nhân là do metformin.

Trên 10% bệnh nhân sử dụng metformin gặp rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là tiêu chảy. Loperamid có thể được sử dụng trong 72h. Nếu tiêu chảy kéo dài dai dẳng và tái phát, việc điều trị đái tháo đường cần được đánh giá lại.

4. Đau đầu và run do Actos:

Ông D., 81 tuổi, cao 1m58, nặng 70kg, mắc đái tháo đường và tăng huyết áp từ năm 47 tuổi, thường xuyên đến nhà thuốc. Ông ta được điều trị bằng Amarel 2mg (1 viên vào buổi trưa) từ 6 tháng nay. Kết quả xét nghiệm HbA1C mới nhất của ông ta là 7,5%. Tối qua, ông ta tới lấy thuốc cho đơn thuốc mới: Bipreterax, Ginkor Fort và Actos 30 mg (1 viên buổi sáng) thay thế Amarel. Chiều hôm sau, ông ta quay trở lại nhà thuốc và kể với dược sĩ về những chuyện đã xảy ra vào buổi sáng. **Hai giờ sau khi dùng Actos lần đầu tiên, ông D. cảm thấy khó chịu (chóng mặt, nhức đầu, mạch đập thái dương, run và vã mồ hôi), các triệu chứng giống như đang bị sốt.** Bệnh nhân đã đo đường huyết lúc 11h là 137mg/dl và một giờ sau bữa ăn (có thịt, Courgette) là 147mg/dl. Hai giờ sau khi ăn, những triệu chứng trên đã thuyên giảm.

Cần làm gì ở nhà thuốc?

Bệnh nhân mô tả những cảm giác khó chịu của mình nhằm mong đợi dược sĩ sẽ hướng dẫn để có thể tiếp tục điều trị. Cần liên lạc với bác sĩ kê đơn để thực hiện yêu cầu này của bệnh nhân.

Phân tích:

Những triệu chứng được mô tả và thời gian xuất hiện triệu chứng sau khi dùng Actos gợi nhắc đến tác dụng không mong muốn của thuốc này, đó là thay đổi duy nhất trong phác đồ điều trị thường xuyên của bệnh nhân.

Thực tế là, đau đầu được ghi lại là một tác dụng không mong muốn ít gặp của Actos. Tuy nhiên, chóng mặt, vã mồ hôi và run đường như không được mô tả.

Xử trí:

Dược sĩ gọi điện cho bác sỹ kê đơn và mô tả lại những gì đã xảy ra. Kết luận cuối cùng là sẽ tốt hơn nếu dùng Actos và tiếp tục sử dụng Amarel, bệnh nhân cần được giải thích về điều này.

Dược sĩ có nghĩa vụ phải báo cáo tất cả các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hoặc không dự đoán trước tới Trung tâm Cảnh giác dược khu vực.

Các trường hợp có nguy cơ gây hạ đường huyết:

- Tiêm insulin nhanh hoặc dùng thuốc kích thích bài tiết insulin (sulfamide hoặc repaglinide) mà không ăn uống đầy đủ.
- Dùng lượng thuốc gấp đôi (ví dụ như do quên dùng một lần trước đó) hoặc do tăng liều dùng.
- Hoạt động thể lực mạnh, không phù hợp, không phù hợp với liều dùng insulin hoặc chế độ ăn.
- Tương tác với các thuốc gây hạ đường huyết.
- Tương tác thuốc với thuốc ức chế enzyme (như một số azole) hoặc một số thuốc gây suy giảm chức năng thận.
- Mất nước gây suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân cần được giới thiệu về các nguy cơ hạ đường huyết, những dấu hiệu cảnh báo (xem trang 3) và những việc phải làm tùy vào mức độ nghiêm trọng (xem trang 10)

5. Hành vi bất thường ở một bệnh nhân đái tháo đường:

Ông S., 30 tuổi, mắc đái tháo đường typ 1, được một nhà thuốc theo dõi từ vài năm nay. Ông ta được biết đến là một người niềm nở và bình tĩnh. Vào lúc 11h30, nhà thuốc rất

đồng người do đó là lúc tan ca. Hôm nay ông ta có biểu hiện mất bình tĩnh, **giận giữ và cố gắng để được phục vụ trước**. Thái độ cư xử của ông ta thu hút sự chú ý của mọi người trong nhà thuốc, vì đây không phải là tính cách bình thường của ông ta.

Chuyện gì đã xảy ra?

Ông S. có thể đã bị hạ đường huyết.

Phân tích:

Triệu chứng của hạ đường huyết rất đa dạng và biến đổi ở mỗi bệnh nhân. Bệnh nhân có thể biểu hiện lo lắng, một số có thể kích động, hung hăng hoặc có những hành vi rời rạc (xem trang 3).

Xử trí:

Dược sĩ nghĩ bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi và kín đáo đưa ông ta tới sau nhà thuốc để ông ta có thể ngồi và giữ bình tĩnh. Ông ta chắc chắn rằng mình đang bị hạ đường huyết và xin một thìa đường. Dược sĩ cho ông ta đường viên và nước cam. Sau khoảng 7 – 8 phút, ông ta cảm thấy khỏe hơn. Ông ta lấy ra khỏi túi chiếc máy đo đường huyết, kết quả đo được là 58 mg/dl. Ông ta muốn trở về nhà để tiếp tục “bổ sung đường” với loại đường hấp thu chậm. Ông ta sẽ quay trở lại lấy thuốc sau.

Sự thay đổi bất thường về thái độ của bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cần nghi ngờ do sự mất cân bằng đường huyết

6. Tăng cân do dùng glitazone

Bà B., 47 tuổi, mắc đái tháo đường từ vài năm nay. Trước kia, bà ta dùng 1 viên Stagid 3 lần/ngày và 3 viên Diamicon LM vào buổi sáng. 4 tháng trước, bác sĩ thay Diamicon bằng Actos 1 viên/ngày. Bà B. tới hiệu thuốc tìm thuốc nhuận tràng và trình bày với dược sĩ sự lo lắng về cân nặng của mình, cho dù không thay đổi chế độ ăn, **bà ta đã tăng 4 kg vài tháng nay** (từ 88 lên 92 kg, với chiều cao 1m75), điều này gây khó chịu vì làm bà ta rất khó thở. Tất nhiên, bà ta biết rằng mình chưa tập thể dục đủ, nhưng vẫn thắc mắc rằng điều gì đã xảy ra.

Nguyên nhân nào gây tăng cân?

Sự tăng cân không do thay đổi chế độ ăn, gợi nhắc đến một vấn đề do dùng thuốc, có hoặc không có ứ dịch.

Phân tích:

Bà B. mới bắt đầu điều trị bằng Actos. Sự tăng cân không do thay đổi chế độ ăn là tác dụng không mong muốn của Actos. Thực tế là, glitazone có thể gây tăng giữ nước và gây phù nề (6-9% bệnh nhân) và/hoặc tăng cân do tăng khối lượng mỡ (4-9% bệnh nhân), đặc biệt là khi kết hợp với một sulfamide hạ đường huyết. Tác dụng này phụ thuộc vào liều. Trong trường hợp này, sự khó thở nặng ở bệnh nhân cảnh báo nguy cơ suy tim do Actos.

Xử trí:

Cần phải kiểm tra xem bệnh nhân có phù chân hay không. Đồng thời cũng có thể đánh giá tiền sử dùng thuốc, việc bệnh nhân có dùng kèm NSAID (bao gồm cả việc tự dùng ibuprofen) có thể làm trầm trọng thêm tình trạng giữ nước. Kể cả khi không có phù nề, sự tăng cân này vẫn có khả năng liên quan đến Actos. Sau khi giải thích đầy đủ với bệnh nhân, dược sĩ yêu cầu bệnh nhân liên hệ với bác sĩ để biết những việc cần phải làm: dùng sử dụng Actos và gặp bác sĩ để đánh giá tình trạng tim mạch. Đồng thời, dược sĩ phải biết được chế độ ăn của bệnh nhân, ví dụ như yêu cầu bệnh nhân mô tả những gì đã ăn trước đó. Hơn nữa, tập thể dục là điều cần thiết, nó sẽ làm giảm mỡ bụng, góp phần làm tăng khả năng đáp ứng của insulin và làm giảm đường huyết. Đề nghị bệnh nhân cho biết kết quả các xét nghiệm sinh học (thường là HbA1C). Nếu giá trị HbA1C ở trên 7%, sẽ tốt hơn nếu điều trị bằng insulin. Điều quan trọng là cần cho bệnh nhân biết về những thay đổi này và điều này có thể sẽ được bác sĩ đề nghị.

Sự tăng cân nhanh chóng ở bệnh nhân đái tháo đường có thể do dùng glitazone (Actos, Avandia, Avandamet) và cần phải thay đổi phác đồ điều trị.

Những thuốc làm thay đổi đường huyết:

Một số thuốc không dùng để điều trị đái tháo đường có thể làm thay đổi đường huyết. Nó có thể làm tăng hoặc tăng nặng thêm cơn hạ đường huyết ở bệnh nhân, hoặc trái lại, có thể làm giảm tác dụng điều trị đái tháo đường.

Những thuốc gây hạ đường huyết:

- Dextropropoxyphene, tramadol: thường ở bệnh nhân cao tuổi khi bị suy giảm chức năng thận.
- Thuốc Ức chế men chuyển (ACEI): khi cho sử dụng ACEI ở bệnh nhân đang điều trị bằng sulfamide gây hạ đường huyết, cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Các ACEI là thuốc được lựa chọn để điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường vì nó có hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường.
- Quinine: thông báo cho bệnh nhân trong trường hợp sử dụng để điều trị sốt rét.
- Một số thuốc chống loạn nhịp tim: cibenzoline, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, trong các trường hợp đặc biệt: người cao tuổi, suy giảm chức năng thận, dùng liều cao.
- Ethanol: Với một lượng vừa đủ, rượu có thể gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường, đôi khi là một vài giờ sau khi uống. Nó có thể che giấu một số triệu chứng hạ đường huyết và làm thay đổi cơ chế bù trừ.

Dùng một lượng lớn alcol (ở liều gây ngộ độc) có thể tự gây hạ đường huyết.

Những thuốc gây tăng đường huyết:

Việc sử dụng một thuốc gây tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường trong một thời gian dài sẽ có hại (các biến chứng tim mạch) nếu việc điều trị đái tháo đường không kiểm soát được cân bằng đường huyết. Trong điều trị cấp tính, hiếm khi các thuốc gây tăng đường huyết gây ra các hậu quả nặng nề (hôn mê do tăng đường huyết)

- Corticoid dùng kéo dài: thường gây tăng đường huyết.

- Thuốc ức chế protease của HIV: thường là nguyên nhân xuất hiện đái tháo đường (5% bệnh nhân) hoặc làm nặng hơn tình trạng bệnh ở những người đã mắc đái tháo đường.

- Hormon tuyến giáp: cần điều chỉnh phác đồ điều trị đái tháo đường vào lúc khởi đầu điều trị hay lúc thay đổi liều.

- Thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporine, tacrolimus): cần điều chỉnh phác đồ điều trị đái tháo đường.

Nếu như có biện pháp thay thế, không được kê một thuốc gây ảnh hưởng đến đường huyết cho một bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị ổn định. Ngược lại, bệnh nhân sử dụng những thuốc này cần được cảnh báo về nguy cơ thay đổi đường huyết, không chỉ trong quá trình điều trị mà còn cả khi đã dừng thuốc.

CASE HẠ GLUCOSE MÁU VỀ ĐÊM TÁI PHÁT Ở MỘT BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (ĐTĐ) TYPE 1

Tác giả: [Tze Ping Loh](#), [Shao Feng Mok](#), [Shih Ling Kao](#), [Eric Khoo](#) and [Ah Chuan Thai](#)

File gốc: <http://www.clinchem.org/content/60/10/1267.full>

Người dịch: SVD5. Lê Công Tuấn Anh. Trường ĐH Y Dược Huế

Hiệu đính: DS. Nguyễn Văn Tiến Đức (BV FV), DS. Võ Thị Hà (ĐH Y Dược Huế).

CA LÂM SÀNG

Một bệnh nhân nam 39 tuổi mắc ĐTĐ type 1 được nhập viện kèm nhiễm toan ceton nặng và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Các xét nghiệm sinh hóa lúc nhập viện: Glucose huyết tương tĩnh mạch 933 mg/dl (51.8 mmol/L) (giới hạn bình thường: 72 – 140 mg/dl hoặc 4.0 – 7.8 mmol/L), bicarbonate: 14.7 mmol/L (22 – 31 mmol/L), β – hydroxybutyrate > 6 mmol/L (< 0.6 mmol/L) và pH động mạch 7.28 (7.35 – 7.45). Bệnh nhân được chữa trị bằng truyền dịch tĩnh mạch và truyền Insulin tĩnh mạch quãng ngắn, và bệnh nhân phục hồi nhanh.

Bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ type 1 năm 33 tuổi khi có biểu hiện cơn nhiễm toan ceton. Kháng thể Glutamic acid decarboxylate tăng tại thời điểm chẩn đoán 10.6 U/mL (giá trị bình thường < 1 U/mL) và nồng độ peptide C sau bữa ăn không phát hiện được. Việc kiểm soát glucose máu của bệnh nhân sau đó là kém, với HbA1c tăng trong khoảng 8.9% đến 15.6%, điều này dẫn đến các biến chứng về thần kinh ngoại vi và tự động như cơn đau thần kinh ngoại biên và rối loạn cương dương. Tiền sử bệnh nhân gồm có sa van tim, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. BN được kê chế độ Insulin tiêm quãng ngắn nền (basal – bolus insulin) gồm: insulin tác dụng dài 2 lần/ngày (insulin detemir 10U trước bữa sáng và 7U trước bữa tối) phối hợp insulin tác dụng nhanh 3 lần/ngày (insulin aspart 5U trước bữa sáng và 3U trước bữa trưa và 4U trước bữa tối), simvastatin, sildenafil, pregabalin, và omeprazol. BN không dùng sulfonylurea và không dùng thức uống có cồn.

Sau khi xử lý nhiễm toan ceton, bệnh nhân được bắt đầu lại chế độ Insulin tiêm quãng ngắn nền như trước khi nhập viện. sau đó, chế độ insulin của bệnh nhân được điều chỉnh trong lần nhập viện này, và bệnh nhân thay đổi glucose máu trong khoảng rộng và bị hạ glucose máu tái phát về đêm. Diễn hình, glucose máu tăng nghiêm trọng trong ngày (glucose mao mạch: 205- 553 mg/dl hay 11.4 – 30.7 mmol/L) nhất là sau bữa ăn. Trong khi các biểu hiện hạ glucose máu xảy ra liên tục lúc 24h – 2h30 hàng đêm (glucose máu mao mạch: 34 – 58 mg/dl hay 1.9 – 3.2 mmol/L) đi cùng với các triệu chứng đáp ứng giao cảm như toát mồ hôi, đánh trống ngực, căng thẳng.

CÁC ĐIỂM CẦN XEM XÉT:

1. Những nguyên nhân gây hạ glucose máu tái phát ở bệnh nhân đang dùng liệu pháp insulin là gì ?
2. Các phương pháp nào giúp chẩn đoán các nguyên nhân gây hạ glucose máu tái phát?
3. Kháng thể kháng insulin có thể gây ra hạ glucose máu không ?

Khám lâm sàng cho thấy các dấu hiệu sống ổn định và bệnh nhân gầy với chỉ số khối cơ thể thấp (BMI = 16.4 kg/m²). Không có chứng tăng sắc tố điển hình của bệnh Addison. Tuyến giáp không to lên và chức năng giáp bình thường. Khám tim mạch và hô hấp bình thường. Có loạn dưỡng mỡ dưới da nhẹ ở vị trí tiêm insulin.

Kết quả sinh hóa có liên quan khác: albumin 4.0 g/dl (3.8 – 4.8 g/dl), AST 10U/L (14 – 50 U/L), ALA 10U/L (10-55 U/L) , gama – glutamin transferase 30 U/L (10 – 70 U/L) và creatinine 0.6 mg/dl hay 53 micromol/L (0.7 – 1.4 mg/dL hay 65 -125 micromol/L). Nồng độ insulin và peptide C đo tại 1 trong các cơn hạ glucose (glucose tĩnh mạch 2.8 mmol/L) trong lần nhập viện này là 83.6 mU/L (0.0 – 25.0 mU/L) và 36 pmol/L (364 – 1655 pmol/L) và sinh hóa tuyến giáp của bệnh nhân bình thường.

THẢO LUẬN:

Hạ đường huyết là một biến chứng thường gặp của liệu pháp insulin ở bệnh nhân ĐTĐ và gây cản trở mục tiêu kiểm soát đường huyết. Nó gây ra bệnh lý về thể chất và tinh thần nghiêm trọng, thỉnh thoảng gây tử vong. Nguyên nhân cơ bản của hạ đường huyết cần được đánh giá và xác định nhằm ngăn chặn các cơn hạ đường huyết tái phát.

Hạ glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ thông thường nhất là được gây ra bởi liệu pháp insulin quá mức tuyệt đối hay tương đối. Những nguyên nhân của quá mức insulin tuyệt đối bao gồm quá mức hoặc chất kích thích tiết insulin không đúng lúc; hoặc quá mức insulin; hoặc do giảm thải insulin trong suy thận. Insulin quá mức tương đối xảy ra khi lượng insulin hiện tại không tương xứng với lượng glucose cung cấp (ngoại sinh), sử dụng hoặc sản xuất. Dư thừa quá mức insulin tuyệt đối hay tương đối luôn dễ dàng nhận ra từ bệnh sử bệnh nhân thông qua các biểu hiện trước đó các đợt hạ đường huyết. Sau khi kiểm tra tiền sử bệnh chi tiết của BN này, dư thừa insulin không là nguyên nhân của các cơn hạ glucose. Vì liều insulin ở bệnh nhân là phù hợp với lượng calo thu nhận hằng ngày và bệnh nhân đủ khả năng để tiêm chính xác liều insulin. Bệnh nhân đã không tự ý sử dụng thêm insulin. Loạn dưỡng mỡ tại nơi tiêm có thể ảnh hưởng hấp thu insulin và là nguyên nhân thông thường gây bất thường nồng độ glucose. Bệnh nhân này chỉ bị loạn dưỡng mỡ nhẹ, và thay đổi vị trí tiêm đã không cải thiện được các cơn hạ glucose máu tái phát. Do đó, loại trừ nguyên nhân này.

Suy gan và suy thận được loại trừ qua khám lâm sàng và các xét nghiệm nồng độ men gan, albumin và creatinin trong giới hạn bình thường. Suy giảm tuyến thượng thận, đặc biệt là bệnh

Addison ở bệnh nhân đái tháo đường type I có thể gây hạ glucose máu. Kiểm tra ACTH cho thấy nồng độ đỉnh của cortisol là 34.8 microgram/dL (960 nmol/L) [đáp ứng bình thường : >20 microgram/dL (> 550 nmol/L)] và đã loại trừ chẩn đoán đó. Bệnh nhân không dùng alcohol, và không đang dùng các thuốc gây hạ glucose máu (trừ insulin).

Chứng liệt dạ dày ở bệnh nhân ĐTĐ (chiếm tỷ lệ 30-40% ở bệnh nhân ĐTĐ) là tình trạng đặc trưng bởi sự chậm làm rỗng dạ dày không có tắc ruột cơ học do bệnh lý thần kinh tự động. Tình trạng này có thể gây hạ glucose máu do sự chậm tiêu thức ăn khiến lượng insulin cung cấp và carbohydrate hấp thu là không tương xứng. Một khảo sát về tình trạng làm rỗng dạ dày đã được thực hiện trên bệnh nhân cho thấy bệnh nhân có tình trạng này. Tuy nhiên, biểu hiện chứng tăng glucose sau ăn 2-3h (đặc biệt sau ăn tối), theo đó là sự giảm glucose máu giữa đêm là không phù hợp với chứng liệt dạ dày, nên nguyên nhân này được loại trừ.

Sau khi loại trừ các nguyên nhân thông thường của chứng hạ glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ sử dụng liệu pháp insulin, tiến hành các khảo sát khác sâu hơn trên bệnh nhân này để tìm ra nguyên nhân của hạ đường huyết tái phát. Nồng độ insulin và peptide C đã được đo trong các đợt hạ glucose xảy ra. Nồng độ peptide C không phát hiện được trong 3 cơn hạ glucose riêng biệt đã loại trừ khả năng bệnh nhân bị tăng insulin nội sinh, ví dụ u đảo tụy.

Sau khi loại trừ các nguyên nhân trên, kháng thể kháng insulin (IA) được cân nhắc là nguyên nhân trong bối cảnh nồng độ insulin tăng khi cơn hạ glucose xảy ra. Sử dụng lâu dài insulin ngoại sinh có thể làm tăng kháng thể kháng insulin, các kháng thể này gắn kết với Insulin. Bởi vậy, liều insulin đồng dạng (insulin analog) lớn hơn có thể được yêu cầu để bù cho lượng insulin gắn kết và cho phép lượng insulin tự do có đủ để hoạt động. Insulin tự do và insulin gắn kết tồn tại cân bằng động với nhau. Khi dạng tự do được chuyển hóa, insulin ở dạng gắn kết sẽ được giải phóng từ IA. Điều này có tác dụng làm chậm và kéo dài hoạt động insulin ban đầu và gây tăng glucose máu ban ngày; ngược lại, sự giải phóng insulin tiếp theo từ IA có thể gây hạ glucose máu về đêm nếu lượng insulin giải phóng không cân xứng với lượng calo nhận vào.

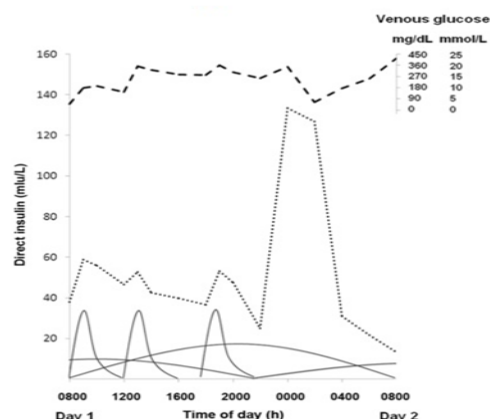
IA đặc trưng bởi dung lượng gắn kết và ái lực gắn kết. Những bệnh nhân có IA có dung lượng gắn kết thấp, ái lực cao thường không bị gây hạ glucose máu. Trái lại, các bệnh nhân với IA có dung lượng gắn trung bình, ái lực thấp có thể gặp cơn hạ glucose máu về đêm. Còn các bệnh nhân với IA có dung lượng gắn cao, ái lực thấp có nguy cơ gặp cơn tăng glucose nghiêm trọng ban ngày và hạ glucose ban đêm, và có thể cần chữa trị với thuốc ức chế miễn dịch.

IA có thể xem như là một chất cản trở insulin (do tạo đại phân tử insulin dạng phức hợp IA-Insulin). Tuy nhiên, không như các chất cản trở các hormone khác, đánh giá phi tuyến tính bằng cách pha loãng các mẫu xét nghiệm của bệnh nhân hay kiểm tra lại nồng độ insulin trên các mẫu xét nghiệm thay thế là không hữu ích để nghiên cứu IA ở các bệnh nhân ĐTĐ sử dụng liệu pháp insulin. Bởi vì hầu hết mẫu insulin xét nghiệm không thể hiện sự hồi quy tuyến tính với insulin analog và có phản ứng chéo khác nhau đối với loại insulin analog khác nhau. Vì lý do này, đánh giá hồi quy sau khi thêm insulin vào mẫu xét nghiệm là không phù hợp.

Sắc ký đồ dạng gel có thể được dùng để chứng thực chẩn đoán của insulin dạng phức hợp IA-Insulin và do đó khẳng định sự hiện diện của IA, thể hiện bằng đỉnh insulin trên vùng globulin miễn dịch. IA cũng có thể được đo trực tiếp. Những xét nghiệm này thông thường không có sẵn tại đa số phòng labo. Khi nghi ngờ có IA, đo lường nồng độ insulin tự do, insulin trực tiếp và insulin tổng. *Insulin trực tiếp* (direct insulin) được đo trực tiếp trên mẫu máu gốc từ bệnh nhân. *Insulin tự do* (free insulin) thu được bằng cách đo phần nổi trên bề mặt sau khi lắng đọng mẫu máu bằng polyethylen glycol (PEG). Insulin tổng (total insulin) thu bằng cách: đầu tiên, thêm acid vào mẫu máu để tách phần insulin gắn kết kháng thể thành dạng tự do, các bước tiếp theo lần lượt là lắng đọng mẫu máu bằng thêm PEG và trung hòa pH.

Ở người bình thường, insulin tổng, insulin tự do, insulin trực tiếp có nồng độ gần bằng nhau, vì insulin trong hệ tuần hoàn gắn protein không đáng kể. Do đó, sự tăng tỉ lệ insulin trực tiếp/tự do, hoặc tỉ lệ insulin tổng cộng/trực tiếp là gợi ý có sự tồn tại của IA. Những tỉ lệ này có tính đặc hiệu phụ thuộc tùy vào máy phân tích. Ở bệnh nhân này, tỉ lệ insulin trực tiếp/tự do và tỉ lệ insulin tổng/trực tiếp tương ứng là 1.03 và 0.98, sử dụng máy xét nghiệm Advia Centaur (Siemens Healthcare Diagnostic). Đo trực tiếp nồng độ IA được 0.01 nmol/L (giá trị bình thường: không lớn hơn 0.02 nmol/L, Mayo Medical Laboratories). Những kết quả này loại trừ IA là nguyên nhân gây hạ glucose máu.

Vì nguyên nhân của hạ glucose máu tái phát vẫn chưa tìm ra, chúng tôi đo insulin và glucose trong 24h của bệnh nhân. Insulin trong 24h cho thấy đỉnh bất thường giữa lúc 24h – 2h30, điều này phù hợp với sự hạ glucose nghiêm trọng lúc đó (1.9 mmol/L). Đỉnh này không thể giải thích bằng phác đồ kê insulin cho bệnh nhân (Hình 1). Chúng tôi nghi ngờ rằng đỉnh này có thể do một chất tương tự insulin (insulin analog) tác động ngắn đã được tiết ra một cách âm thầm. Sau khi giải thích kết quả insulin 24h cho bệnh nhân, cơn hạ glucose máu về đêm đã không xảy ra nữa. BN sau đó được chuyển sang khoa tâm thành để được chăm sóc và phát hiện BN có những yếu tố gây stress khá nghiêm trọng.

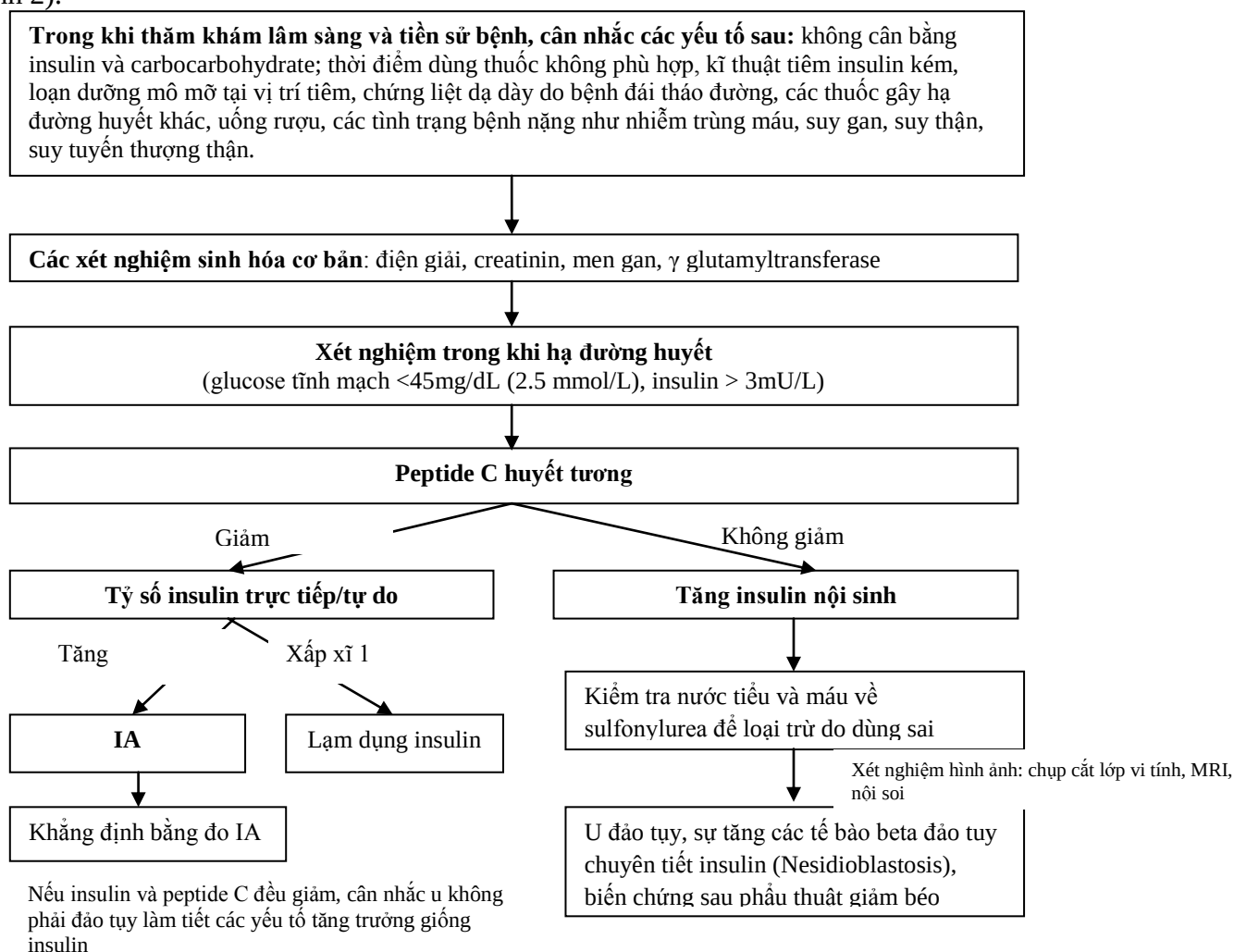


Hình 1. Biểu đồ insulin và glucose 24h của bệnh nhân. Đường nét đứt thể hiện nồng độ glucose tĩnh mạch. Đường chấm thể hiện nồng độ insulin trực tiếp, và các đường nét liền thể hiện nồng độ insulin nhanh (insulin aspart) (đỉnh nhọn) và insulin tác dụng chậm (đỉnh rộng). Có một đỉnh insulin lớn không liên quan đến bất kỳ mũi tiêm insulin nào và phù hợp với lúc hạ đường huyết của bệnh nhân.

Chúng tôi đi đến quyết định rằng bệnh nhân này mắc *chứng hạ glucose máu giả tạo (factitious hypoglycemia)* – một hội chứng mà bệnh nhân tự cảm ứng gây hạ glucose để nhằm được chăm

sóc y tế hoặc để chứng tỏ là mình không khỏe. Đây là một chứng bệnh rất khó chẩn đoán và thường không chẩn đoán được trong nhiều năm ở bệnh nhân bị ĐTĐ không kiểm soát được. Các biểu hiện lâm sàng thường bắt chước rất giống với bệnh thật. Bệnh nhân thường tỏ ra lo lắng và yêu cầu thường xuyên được kiểm tra cũng như can thiệp điều trị. BN thường có tiền sử nhiều lần nhập viện và đến khám nhiều nơi khác nhau. Bệnh nhân này cũng đã vào viện nhiều lần, cụ thể 18 lần trong vòng 2 năm do hạ glucose tái phát và tăng glucose máu.

Điều quan trọng là phải nhận ra đây là một chẩn đoán loại trừ và chỉ nên thực hiện sau khi loại trừ các nguyên nhân có khả năng khác trước đó để tránh nhầm lẫn trong chẩn đoán – để tránh các hậu quả nghiêm trọng về xã hội, pháp lý và lâm sàng do chẩn đoán sai. Tuy nhiên, việc cẩn thận này cũng cần phải cân bằng với sự cần thiết phải nhận biết sớm để tránh các chẩn đoán và can thiệp điều trị không cần thiết – gây lãng phí vật chất cũng như đem nguy hại cho bệnh nhân. (Hình 2).



Hình 2. Các phương pháp nào giúp chẩn đoán các nguyên nhân gây hạ glucose máu tái phát ở bệnh nhân đái tháo đường

NHỮNG ĐIỀU CẦN NHỚ:

1. Chứng hạ glucose máu là thông thường ở bệnh nhân ĐTĐ và nguyên nhân thường gặp nhất là sự dư thừa insulin tuyệt đối hay tương đối. Loạn dưỡng mỡ dưới da tại nơi tiêm có thể tác động tới sự hấp thu insulin và có thể làm nồng độ glucose không ổn định. Chậm tháo rỗng dạ dày (30%-40% ở bệnh nhân ĐTĐ) gây ra bởi liệt dạ dày có thể gây hạ glucose máu.
2. Kháng thể kháng insulin và việc lén lút sử dụng insulin ngoại sinh có thể làm tăng nồng độ insulin bất hợp lí trong hạ glucose máu.
3. Hạ glucose máu giả tạo là thách thức lớn với chẩn đoán và điều trị. Nó nên được xem là một chẩn đoán phân biệt trong hạ glucose máu không rõ nguyên nhân và là một chẩn đoán loại trừ (chẩn đoán khẳng định sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác).
4. Đo lường nồng độ peptide C và insulin trực tiếp và tự do có thể giúp phân biệt hạ glucose giả tạo với các nguyên nhân khác.
5. Nồng độ insulin cao với sự tăng tỉ lệ insulin trực tiếp/tự do ghi lại trong các cơn hạ glucose gợi ý một nguyên nhân là do lạm dụng insulin. *(Lời bình của người hiệu đính: theo như cách hiểu logic thì nồng độ insulin cao và tỷ lệ insulin trực tiếp/tự do xấp xỉ 1 trong các cơn hạ glucose gợi ý một nguyên nhân là do lạm dụng insulin. Còn nồng độ insulin cao và tỷ lệ insulin trực tiếp/tự do tăng thì nghi ngờ nguy cơ là do IA ?).*

Đối tượng đặc biệt (4 ca)

Người dịch: SVD4. Nguyễn Thị Hoài Ly, ĐH Dược Hà Nội.

Hiệu đính : TS.DS. Võ Thị Hà

Nguồn: Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires n°2612 du 21/01/2006

1. Đái tháo đường ở bệnh nhân suy tim

Bạn đã biết ông H., 57 tuổi được một thời gian dài, người thường tới quầy thuốc hàng tháng để mua thuốc điều trị cho mình: Actos 30® (pioglitazone hydrochloride – kháng insulin), Diamicon® (gliclazide - sulfamide hạ đường huyết), Coversyl® (perindopril tert-butylamine - ức chế men chuyển), Ikorel® (nicorandil - hoạt hóa kênh kali), miếng dán Trinipatch®. Hôm nay, khi thấy ông bước vào hiệu thuốc, bạn thấy được sự mệt mỏi ở ông ấy.

Tại quầy, ông ấy đưa cho bạn một đơn thuốc mới: Kredex® (carvedilol – chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic nhưng chẹn chọn lọc alpha1-adrenergic), Coversyl®, Lasix® (furosemide - lợi tiểu quai), Trinipatch®, Diamicon®, bút tiêm Insulin Lantus® và thiết bị kiểm soát đường huyết. Ông H. đã nhập viện 10 ngày. Ông nói với bạn rằng ông lo lắng vì bệnh đái tháo đường của mình đã trở nên tồi tệ và ông bị thiếu hụt insulin.

Tuy nhiên, ông tôn trọng tất cả các lời khuyên được đưa ra cho mình. Ông hỏi liệu rằng bạn có nghĩ vậy hay không.

Liệu bệnh đái tháo đường của ông H. có nặng thêm không?

Không, không phải cứ một bệnh nhân thiếu hụt insulin thì nhất thiết bệnh đái tháo đường của họ nặng thêm.

Phân tích ca

Việc tiêm truyền insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 là cần thiết trong một số trường hợp.

- Mất khả năng kiểm soát sự tăng glucose huyết khi điều trị đái tháo đường bằng thuốc theo đường uống. Các tiêu chí thường được chấp nhận là: HbA1C > 8% mặc dù đã điều trị kép đường uống ở liều tối đa, hoặc HbA1C > 7% đi kèm với sự sụt cân.

- Trường hợp sinh lý đặc biệt (mang thai) hoặc chống chỉ định với thuốc điều trị đái tháo đường đường uống. Các chống chỉ định chủ yếu là trường hợp suy gan hoặc thận với sự giảm glucose huyết bởi sulfamide và metformin, và suy tim với glitazone.

Ở đây, bệnh đái tháo đường của ông H. được kiểm soát bởi Diamicon® và Actos®. Thời gian nằm viện của ông có thể là do vấn đề tim mạch, đòi hỏi phải bổ sung một liệu pháp điều trị suy tim (thêm Kredex® và furosemide). Actos® (pioglitazone) là chống chỉ định trong trường hợp suy tim vì các glitazon có thể gây giữ nước do đó có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh lý; mặt khác sự giữ natri cũng hay gặp hơn trong suy tim. Bác sĩ kê đơn do vậy cần xem xét để bắt đầu một mũi tiêm Lantus® vào ban đêm (tương tự insulin tác động kéo dài), cùng với việc duy trì các sulfamide giảm đường huyết uống ban ngày. Việc điều trị này (insulin vào

thời gian đi ngủ) thường được sử dụng và giúp kiểm soát lượng đường huyết vào ban đêm và sáng sớm.

Thái độ chấp nhận

• Trấn an bệnh nhân

Cần phải giải thích cho ông H. rằng bệnh đái tháo đường của ông không trở nên tồi tệ, nhưng liệu pháp điều trị tim mạch mới của ông là không thích hợp với một số thuốc cũ của ông. Insulin sẽ mang lại sự kiểm soát đường huyết một cách tốt nhất.

• Giải thích sự kiểm soát đường huyết

Nhấn mạnh các phương pháp tiêm insulin và tự động giám sát glucose huyết mà ông ấy đã được mô tả ở bệnh viện.

• Lời khuyên bổ sung

Hơn nữa, bạn cũng cần cung cấp thông tin cụ thể khi phát các thuốc tim mạch, chế độ ăn uống, các thuốc không được kết hợp (nhóm NSAID, thuốc hạ kali máu) và thường xuyên theo dõi các dấu hiệu mất bù ở bệnh nhân (sự tăng cân và sự xuất hiện của phù nề, khó thở). □

Ghi nhớ: Việc tiêm truyền insulin không thường được sử dụng đối với một bệnh nhân đái tháo đường, nhưng không nhất thiết là chỉ sử dụng khi bệnh trầm trọng mà có thể sử dụng vì một nguyên nhân khác.

2. Bệnh đái tháo đường ở trẻ em

Chiều thứ hai: bà L., rất lo lắng, đến tìm một toa thuốc Lexomil® (bromazepam). Sau khi trao đổi, bà giải thích với bạn rằng *đứa con trai nhỏ 6 tuổi của mình, B., đã trải qua một buổi tối với một cơn hạ đường huyết khá nghiêm trọng đi kèm với co giật*. Bệnh đái tháo đường của cậu bé được phát hiện cách đây sáu tháng. Bà ấy rất lo lắng và tự hỏi những gì có thể đã gây ra sự khó chịu này và liệu rằng bà ấy có phải trách nhiệm về cơn hạ đường huyết này không. Bà ấy nghi là do mình đã cho B. uống Motilium® (domperidone – kháng thụ thể dopamine) khi cậu bé buồn nôn.

Điều gì gây ra tình trạng bệnh lý này?

Cần phải cố gắng xóa giải mặc cảm tội lỗi cho bà mẹ này và trao đổi với bà ấy để tìm ra căn nguyên của tình trạng bệnh lý này.

Phân tích ca

Motilium® không có bất kỳ tác động nào trong sự xuất hiện tình trạng này. Thuốc hỗ trợ nhu động prokinetic này không có tương tác trong thực tế và không có loại phản ứng không mong muốn này.

Thái độ chấp nhận

Hãy xem xét cùng với người mẹ tất cả các nguyên nhân có thể gây hạ đường huyết: sự thay đổi chế độ ăn uống, hoạt động thể lực ngoài dự kiến (hoạt động thể thao hoặc trò chơi trong giờ giải lao), sự thay đổi liều insulin...

Sự thích nghi với liều insulin ở trẻ em là đặc biệt khó khăn và tế nhị và sự xuất hiện của cơn hạ đường huyết rất khó để giải thích và dự đoán trước. Có thể là vẫn tồn tại sự tiết insulin nội sinh và kết quả là hạ đường huyết trở lại. □

Ở trẻ em, liều insulin phải được thiết kế cẩn thận phù hợp với hoạt động thể chất, nó có thể khác nhau rất nhiều ở ngày này so với ngày khác và ở thời điểm này so với thời điểm khác trong ngày (thể thao, trò chơi ...).

3. Đái tháo đường ở một đất nước nóng bức

Một bệnh nhân 68 tuổi yêu cầu bạn chuẩn bị cho ông ấy một bộ dụng cụ cấp cứu để ông đi đến địa điểm A. vào tháng Sáu. Vợ ông khá lo lắng về việc điều trị của ông ấy và muốn bạn viết ra tất cả những dẫn dò. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 này được điều trị bằng Diamicon MR® (3 lần/ngày), Triatec 5® (ramipril- ức chế men chuyển)(1 lần/ngày) và metformin 1000 (2 lần/ngày).

Những lời khuyên nào cần được đưa ra?

Là một bệnh nhân đái tháo đường, ông ấy cần những lời khuyên cụ thể.

Phân tích ca

Nhiệt độ có thể sẽ tăng cao trong thời gian lưu trú, cần phải tìm hiểu về điều kiện đi lại và ăn ở để đánh giá nguy cơ mất nước. Thật vậy, tình trạng mất nước sẽ đi kèm với sự đào thải natri, tăng hoạt tính chất ức chế men chuyển, giảm huyết áp đột ngột và suy giảm chức năng thận. Điều này sẽ kéo theo nguy cơ quá liều sulfamide và metformin, với sự xuất hiện của một cơn hạ đường huyết có khả năng nghiêm trọng và nhiễm toan lactic.

Thái độ chấp nhận

Bệnh nhân được khuyên đến gặp bác sĩ của mình trước chuyến đi để đánh giá các nguy cơ và tùy tình hình để giảm liều lượng thuốc. Bộ dụng cụ cấp cứu sẽ được thực hiện trong giai đoạn thứ hai. □

Đái tháo đường typ 2 thường không được xem là một bệnh. Chúng ta phải nâng cao nhận thức về nguy cơ hạ đường huyết kết hợp với các tình huống cụ thể (du lịch, ánh nắng, căng thẳng ...).

***Hỗ trợ cơn hạ đường huyết bất thường**

→ Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng sớm của hạ đường huyết, các tình huống rủi ro, rủi ro tiềm ẩn và phải làm gì nếu bạn cảm thấy không khỏe. Một sai sót trong thông tin, sự thiếu kiến thức hay không có các dấu hiệu cảnh báo của hạ đường huyết có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng (khó chịu, té ngã, tổn thương não, thậm chí hôn mê).

→ Trường hợp bệnh nhân có ý thức

- "Tăng đường trở lại" một cách nhanh chóng với 10-15g saccarose (= 3-4 miếng đường) hoặc một túi Glucodose® nếu bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế alpha-glucosidase (Glucor® hoặc Diastabol®).

- Tình trạng bệnh lý đã qua, sử dụng đồ uống ngọt (nước ép trái cây).

- "Tăng đường trở lại" với đường phức (ví dụ như bánh quy giòn).

→ Trường hợp của bệnh nhân bất tỉnh (không thể nạp đường theo đường uống)

- Gọi cấp cứu.

- Trong khi đó, đặt bệnh nhân ở vị trí an toàn.

- Theo lời khuyên y tế, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1 mg glucagon* (GlucaGen Kit®** 1 mg/ml).

- Khi bệnh nhân tỉnh lại (trong vòng 10 phút), "tăng đường trở lại" theo đường uống bằng saccarose, sau đó là các loại đường phức.

- Trong trường hợp không đủ đáp ứng, can thiệp bằng một mũi tiêm tĩnh mạch glucose 30%.

Theo dõi bệnh nhân phải được kéo dài thêm 24 hoặc 48 giờ để ngăn ngừa hạ đường huyết tái phát sau khi hồi phục.

** Glucagon là một polypeptide được sản xuất ở tuyến tụy. Nó làm tăng đường huyết bằng cách hoạt hóa glycogenolyse gan. Liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 25 kg là 1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, và 0,5 mg cho trẻ em dưới 25 kg (không có khả năng quá liều glucagon).*

*** Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 được điều trị bằng insulin nên có ở nhà một bộ GlucaGen Kit®. Tại các hiệu thuốc, đừng quên thỉnh thoảng yêu cầu bệnh nhân kiểm tra ngày hết hạn của sản phẩm. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có một liều tiêm insulin duy nhất mỗi ngày không cần phải có glucagon trong tay.*

4. Bệnh đái tháo đường và ramadan

Ông V., 72 tuổi, đã mắc bệnh đái tháo đường trong hơn 15 năm. Mặc dù đã điều trị với Novonorm® 1 mg (repaglinide - chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất meglitinid) (3 lần/ngày), metformin 850 (3 lần/ngày) và Diastabol® 50(miglitol - ức chế α -glucosidase đường ruột)(3 lần/ngày), bệnh đái tháo đường của ông V. rất khó khăn để cân bằng. Có rất nhiều khó khăn để thực hiện theo các lời khuyên về chế độ ăn uống khoa học mà ông đã được nhắc đi nhắc lại nhiều lần.

Hơn nữa, **tháng nhịn ăn ramadan (phong tục của người Hồi giáo) sẽ bắt đầu trong hai ngày nữa và, đối với ông, việc không tôn trọng việc nhịn ăn là không thể tưởng tượng được** và ông nói rằng ông không cảm thấy bị bệnh.

Những lời khuyên quan trọng nào cần được nhắc lại với bệnh nhân này?

Tháng nhịn ăn amadan là dành cho người lớn và thanh thiếu niên khỏe mạnh. Tuy nhiên, người Hồi giáo có vấn đề sức khỏe được miễn thực hiện nó.

Phân tích ca

Trong thời gian ramadan, việc nhịn ăn được thực hiện từ bình minh đến hoàng hôn (không ăn, không uống, không hút thuốc lá). Đối với bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, thực hiện nhịn ăn tuyệt đối không được khuyến khích vì nó làm tăng nguy cơ hạ đường huyết vào ban ngày và tăng đường huyết nghiêm trọng với một chế độ ăn uống quá nhiều dinh dưỡng vào buổi đêm. Một thỏa thuận y tế (Hassan-II Foundation) cấm nhịn ăn ở bệnh nhân đái tháo đường lớn tuổi, được điều trị insulin, kém cân bằng, phức tạp hoặc mắc nhiều bệnh một lúc. Bất chấp những khuyến cáo này, một số bệnh nhân đái tháo đường nhịn ăn có nguy cơ mất thăng bằng bệnh của mình.

Thái độ chấp nhận

Bất chấp những lời cảnh báo, ông V. sẽ vẫn tôn trọng việc thực hiện nhịn ăn ramadan. Vì vậy, bạn cần nhắc nhở ông ta một số lời khuyên rằng thời kỳ rủi ro này sẽ xảy ra trong điều kiện tốt nhất có thể.

- Ăn (nếu có thể) ba bữa nhỏ vào ban đêm: bữa đầu tiên ngay khi kết thúc nhịn ăn, bữa thứ hai sau 3 giờ sáng và bữa cuối cùng, vào lúc bình minh; tuy vậy rất khó để thực hiện vì tháng ramadan diễn ra vào mùa hè, khoảng thời gian cho phép để kết thúc việc nhịn ăn là rất ngắn.
- Tránh đồ ngọt và nước ngọt vào lúc kết thúc nhịn ăn.
- Uống nước thường xuyên suốt đêm.
- Đặc biệt là không được từ bỏ việc điều trị. Do sự phân bố của các bữa ăn, chỉ cần uống thuốc hai lần là hợp lý: Novonorm® và Glucor® trước bữa ăn đầu tiên và bữa ăn cuối cùng, metformin trong bữa ăn đầu tiên và cuối cùng. Nên gọi các bác sĩ kê đơn để thảo luận về những thay đổi trong số lần đưa thuốc.

- Giám sát đường huyết nhiều lần trong suốt cả ngày. Cần lưu ý rằng thời gian ramadan thay đổi hàng năm và rằng những lời khuyên phải phù hợp với từng mùa. Trong mọi trường hợp, thận trọng với bệnh nhân nhịn ăn ramadan. □

Trong thời gian nhịn ăn ramadan, hầu hết các phương pháp điều trị cần được đánh giá lại dựa vào thời gian nhịn ăn (thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc lợi tiểu, liệu pháp điều trị 3 lần mỗi ngày...).

Chống chỉ định

Dịch : *Trịnh Thị Minh Chung*

Hiệu đính : *TS.DS. Võ Thị Hà*

Nguồn : *Le Moniteur des Pharmacies. Cahier 2 du N2612 du 4 juin 2011*

Yêu cầu thuốc không kê đơn

Bà N, 59 tuổi bị đái tháo đường typ 2, được điều trị bằng Amarel® (glimepiride) và metformin. Bạn biết bà N đã 6 tháng. Bà N đến nhà thuốc và hỏi bạn rằng bà có thể dùng Intralgis® (ibuprofen) để điều trị hiệu quả đau đầu gối. Bà N đã bị thoái hóa khớp. Bà bị đau đầu gối đã 48 h và đau nặng hơn vào buổi tối.

Bạn có đáp ứng yêu cầu của bà N không ?

Yêu cầu thuốc giảm đau được chấp nhận. Tuy nhiên việc bổ sung ibuprofen thì phải xem xét cẩn thận. Theo như đơn thuốc, gần đây bà N đã dùng 2 liều của đơn thuốc có Bi-Profénid® (ketoprofene) cho liệu trình 10 ngày.

Phân tích

Ảnh hưởng của các thuốc thuộc nhóm NSAID trên thận

Ibuprofen có cơ chế hoạt động giống như các thuốc NSAID khác là ức chế tổng hợp prostaglandin. Ở thận, prostaglandin là một chất giãn mạch và giúp duy trì dung lượng lọc cầu thận khi lượng máu đến thận giảm. Vì vậy, NSAID có thể gây nên suy giảm chức năng thận (thiếu máu thận do giảm lưu lượng lọc cầu thận).

Nguy cơ suy thận

Tình huống này có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân đang được điều trị bởi 2 thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: Nguy cơ hạ đường huyết bởi quá liều sulfamide và nguy cơ nhiễm acid lactic do metformin. Ngoài ra, vì các biến chứng tiềm tàng ở thận, các NSAID không nên sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường để tránh bị bệnh thận.

Chống chỉ định

Sự kết hợp NSAID/sulfamid và NSAID/Metformin không bị chống chỉ định nhưng cũng không được khuyến cáo. Sự kết hợp này có thể chấp nhận trong một số trường hợp khi có đơn thuốc của bác sĩ. Ngược lại, bệnh nhân tự yêu cầu thì không được phép.

Thái độ cần có

Tại nhà thuốc, chúng ta không thể đánh giá tình trạng thận của bệnh nhân. Vì vậy, việc phát thuốc NSAID có nguy cơ gây độc thận tiềm tàng sẽ không được chấp nhận. Vì vậy nên đề nghị bà N dùng paracetamol với liều 1g.

Phải tham khảo ý kiến bác sĩ khi cấp ibuprofen cho bệnh nhân lớn tuổi bị đái tháo đường.

Dược lý kháng sinh.....	13
Sử dụng kháng sinh cho phụ nữ có thai và cho con bú tại Khoa cấp cứu.....	20
Phối hợp kháng sinh trên lâm sàng.....	35
Hiệu chỉnh liều kháng sinh trên bệnh nhân suy thận.....	40
Gentamicin: điều chỉnh liều và theo dõi.....	46
Đặc tính của các kháng sinh được coi là “liệu pháp cuối cùng”	51
Tình hình kháng thuốc kháng sinh hiện nay tại Việt Nam	60
Điều trị Trục khuẩn mủ xanh đa kháng thuốc sử dụng liệu pháp truyền kháng sinh kéo dài.....	65
CA LÂM SÀNG.....	71
Tác dụng có hại của thuốc	71
Ca 1: Phát ban đáng ngờ.....	71
Ca 2: Mông bị đỏ	72
Ca 3: Đau mắt cá chân.....	73
Ca 4: “Vợ tôi chưa được tiêm!”	74
Ca 5: “Tôi có thể cho L. dùng Imodium không?”	75
Ca 6: Bệnh viêm bàng quang trở nặng!	76
Ca 7: Ông B. vẫn còn ồm	77
Tương tác thuốc	78
Ca 8: Điều trị viêm họng	78
Ca 9: Thiếu máu	79
Ca 10: Không dùng Prontalgine ®	79
Ca 11: Bà O. cần phải tiếp tục dùng Tylenol không?	80
Ca 12: Bà H đang dùng citalopram	81

Chống chỉ định.....	82
Ca 13: Cô T. mong muốn mua một que thử thai	82
Các trường hợp đặc biệt.....	84
Ca 14: Tương tác thuốc với AVK	84
Ca 15: Cháu D. có một cái nhọt	85

Hội chứng hủy hoại ống dẫn mật do meropenem

Hội chứng hủy hoại ống dẫn mật (Vanishing bile duct syndrome – VBDS) là một hội chứng rất hiếm gặp nhưng tiềm ẩn nguy cơ gây tử vong do phá hủy các ống dẫn mật nhỏ nằm bên trong gan, dẫn đến tình trạng ứ mật. Cơ chế gây ra sự hủy hoại biểu mô ống dẫn mật vẫn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, các nghiên cứu về nguyên nhân gây bệnh được ghi nhận có liên quan đến một số thuốc. Meropenem là kháng sinh nhóm carbapenem có phổ rộng, dung nạp tốt, được sử dụng rộng rãi và được dùng điều trị trong nhiễm trùng ổ bụng, nhiễm trùng cấu trúc da - nhiễm trùng da phức tạp, viêm màng não do vi khuẩn ở trẻ em. Chúng tôi trình bày những điểm chứng tỏ đây là ca đầu tiên mắc VBDS do meropenem. Một phụ nữ 60 tuổi được chẩn đoán VBDS sau khi điều trị áp xe não vùng thùy thái dương trái bằng meropenem. Sau 3 tuần dùng thuốc, bệnh nhân bị tổn thương gan ứ mật và tổn thương tế bào gan hỗn hợp kèm theo triệu chứng vàng da và ngứa. Meropenem được nghi ngờ gây ra tổn thương gan, do vậy thuốc được ngưng sử dụng. Các xét nghiệm chẩn đoán đã loại trừ các nguyên nhân khác gây nên tình trạng ứ mật, bao gồm yếu tố miễn dịch và khả năng bị lây nhiễm. Kết quả sinh thiết gan, các biểu hiện tổn thương gan kéo dài, ống dẫn mật bị hủy hoại, kèm theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân rất khớp với chẩn đoán VBDS. Vài tháng sau khi ngưng dùng meropenem, kết quả xét nghiệm chức năng gan của bệnh nhân đã được cải thiện. Kết quả đánh giá phản ứng có hại của thuốc bằng thang điểm Naranjo (6 điểm) cho thấy mối liên hệ giữa meropenem với tiến triển VBDS của bệnh nhân. Để chẩn đoán phân biệt VBDS và các dạng tổn thương gan do thuốc khác rất cần một danh mục đầy đủ các nghi vấn. Và các bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc chẩn đoán VBDS trong trường hợp bệnh nhân sử dụng meropenem bị ứ mật kéo dài, đặc biệt khi các nguyên nhân khác đã được loại trừ.

			trong thời gian điều trị để tránh bị sỏi niệu
Kháng sinh nhóm Beta - lactam: thuốc cephalosporin			
C1G <i>Cefaclor</i> <i>Cefadroxil</i> <i>Cefalexin</i>	- Có tiền sử dị ứng với beta-lactam	- Thuốc cefaclor được uống sau bữa ăn, thuốc cefalexine được uống sau bữa ăn và không được uống cùng với cefadroxil	Có thể dùng trong thời kỳ cho con bú nhưng hãy dùng cho con bú hoặc dùng thuốc trong trường hợp bị nấm, tiêu chảy hoặc phát ban ở trẻ sơ sinh.
C2G <i>Cefuroxime</i>	- Có tiền sử dị ứng với beta-lactam (tuy nhiên trong trường hợp dị ứng lành tính với penicilin thì có thể dùng nhóm thuốc C2G và C3G)	- Uống sau bữa ăn từ 15-30 phút	
C3G <i>Cefixim</i> <i>Cefotiam</i> <i>Cefpodoxim</i>		- Cefotiam: uống trước bữa ăn - Cefpodoxim: uống trong bữa ăn - Không uống cùng với cefixim	
Nhóm Cyclin			
<i>Doxycyclin</i> <i>Lymecyclin</i> <i>Minocyclin</i>	- Dị ứng với cyclin - Trẻ em dưới 8 tuổi - Phụ nữ mang thai thai kỳ quý thứ hai và ba.	- Thuốc doxycyclin và minocyclin: uống giữa bữa ăn với một cốc nước đầy trước khi đi ngủ ít nhất 1 giờ. - Thuốc lymecyclin và metacyclin : uống sau bữa ăn	- Vì tính đến tỷ lệ lợi ích/rủi ro kém hơn so với thuốc doxycyclin nên thuốc minocyclin không còn được chỉ định trong điều trị mụn trứng cá. Đối với các nhiễm khuẩn khác, các thuốc này vẫn được chỉ định trong trường hợp kháng các thuốc cyclin khác.
Nhóm Fluoroquinolone			
<i>Ciprofloxacin</i> <i>Enoxacin</i> <i>Levofloxacin</i> <i>Lomefloxacin</i> <i>Moxifloxacin</i>	- Trẻ em đang trong giai đoạn phát triển (ngoại trừ trường hợp bội nhiễm <i>Pseudomona aeruginosa</i> ở trẻ em bị mắc bệnh xơ hóa	- Enoxacin và pefloxacin: uống trong bữa ăn (để hạn chế rối loạn tiêu hóa). - Lomefloxacin: nên uống vào buổi chiều.	- Cần trọng khi kê đơn cho các bệnh nhân có tiền sử co giật

<i>Norfloxacin</i> <i>Ofloxacin</i> <i>Pefloxacin</i>	kén) - Phụ nữ đang cho con bú - Tiền sử viêm gân do quinolone	- Norfloxacin không được uống cùng sản phẩm sữa. - Không uống kết hợp với các thuốc khác.	
Nhóm Macrolide và các dẫn chất (ngoài phối hợp)			
<i>Azithromycin</i> <i>Clarithromycin</i> <i>Erythromycin</i> <i>Josamycin</i> <i>Midecamycin</i> <i>Roxithromycin</i> <i>Spiramycin</i> Các dẫn chất khác <i>Clindamycin</i> <i>Lincomycin</i> <i>Pristinamycin</i> <i>Telithromycin</i>	- Tiền sử dị ứng với macrolid và/hoặc phát ban mụn mủ (pristinamycin). - Thời kỳ cho con bú đối với các thuốc clindamycin, lincomycin và pristinamycin. Các macrolid khác: chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú nếu trẻ sơ sinh được điều trị bằng thuốc cisapride (nguy cơ xoắn đỉnh) - Chứng nhược cơ, suy gan hoặc suy thận nghiêm trọng đối với thuốc telithromycin	- Clarithromycine: uống trong bữa ăn - Erythromycin: uống trước bữa ăn. - Lincomycin: uống trước ăn (và không ăn gì 1 giờ sau khi uống thuốc) - Pristinamycin: uống lúc ăn - Telithromycin: uống buổi tối khi đi ngủ - Không uống kết hợp với các thuốc khác.	- Không nên dùng spiramycin trong thời kỳ cho con bú (truyền vào sữa mẹ) - Telithromycin không được dùng trong thời kỳ cho con bú (chưa có dữ liệu đầy đủ) - Telithromycin không có trong danh mục thuốc được bảo hiểm chi trả cho chỉ định “viêm họng” - Không lái xe khi uống Telithromycin

Bảng 1: Thông tin về nguy cơ của các kháng sinh và vaccine uống và dùng tại chỗ trên PNCT và cho con bú

Nhóm/ thuốc	Phân loại PNCT theo FDA ⁴	Phân loại nguy cơ trên PN CCB theo Hale ⁵	Bàn luận
Kháng sinh			
<i>Nhóm Penicillin</i>			
	B	L1	Giám sát đường tiêu hóa ở trẻ bú sữa mẹ (tiêu chảy, tưa lưỡi)
<i>Nhóm Cephalosporin</i>			
Thế hệ 1	B	L1	Giám sát đường tiêu hóa ở trẻ bú sữa mẹ (tiêu chảy, tưa lưỡi) Không
Thế hệ 2	B	L1c	Không
Thế hệ 3	B	L1 or L2d	Không
<i>Nhóm Macrolid</i>			
Azithromycin	B	L2	Không
Clathromycin	C	L1	Sử dụng ở PNCT gây dị tật bẩm sinh trong các nghiên cứu trên ĐV ¹²
<i>Nhóm Fluoroquinolon</i>	C	L3	Gây tổn thương xương và sụn trong mô hình trên ĐV; tránh cho con bú trong 4-6h sau khi dùng thuốc.
<i>Erythromycin</i>	B	L3	Erythromycin estolate bị chống chỉ định ở PNCT do nguy cơ gây độc tính trên gan người mẹ ¹² ; sử dụng erythromycin sớm sau khi sinh dẫn đến chứng hẹp môn vị ở trẻ ¹¹ .
<i>Nhóm Sulfamid</i>	C	L3	Có thể gây khuyết tật ống thần kinh trong 3 tháng đầu và hội chứng kernic ở 3 tháng cuối ¹² ; tránh sử dụng cho những bà mẹ mới sinh hoặc đang cho con bú; CCD với trẻ sơ sinh thiếu hụt G6PD ¹²
<i>Clindamycin</i>	B	L2	Giám sát tiêu hóa ở trẻ bú sữa mẹ (tiêu chảy, tưa lưỡi); chế phẩm đặt

			âm đạo hấp thu khoảng 30% ¹³
<i>Nitrofurantoin</i>	B	L2	Có thể gây thiếu máu tan huyết ở trẻ sơ sinh nếu mẹ dùng thuốc ở 3 tháng cuối của thai kỳ; tránh sử dụng ở những trẻ bú sữa mẹ < 1 tháng tuổi hoặc bất cứ trẻ nào thiếu hụt G6PD. ¹²
<i>Tetracyclin</i>	D	L2	Đợt điều trị ngắn hạn đơn độc ở mẹ có thể chấp nhận được trong suốt thời kỳ cho con bú; không khuyến cáo dùng dài hạn ¹⁴
Thuốc kháng VSV đơn bào			
Metronidazol	B	L2	CCĐ trong 3 tháng đầu với nhiễm trùng roi âm đạo hoặc viêm âm đạo ¹²
Tinidazol	C	L3	Việc sử dụng cho mẹ trong thời kỳ CCB vẫn còn tranh cãi ¹⁵ ; tránh cho con bú khoảng 12-24h sau khi dùng liều đơn.
Thuốc kháng virus			
Oseltamivir	C	L2	Mẹ bị cúm nên tránh tiếp xúc da kề da với trẻ cho đến 48 h sau khi dùng thuốc kháng virus ¹⁶
Zanamivir	C	L3	Một lượng nhỏ oseltamivir bài xuất qua sữa mẹ ¹⁴
Amantadine/ rimantadin	C	L3	Amantadine và rimantadin làm giảm bài tiết prolactin, được nhận biết qua lượng sữa giảm ¹⁴
Acyclovir	B	L2	Không
Valacyclovir	B	L1	Không
Kháng nấm			
Fluconazole (uống)	C or D ^e	L2	Tỉ lệ nồng độ trong sữa: huyết tương cao (0,9) được ghi nhận sau 2h dùng thuốc. Tuy nhiên fluconazole an toàn với trẻ sơ sinh ¹²
Clotrimazol (bôi)	C	L1	Sinh khả dụng toàn thân thấp

Terconazol (bôi)	C	L3	Sinh khả dụng toàn thân thấp
Vaccin			
<i>Vaccine cúm bất hoạt</i>	C	L1	PNCT không nên dùng vaccine sống CDC khuyến cáo vaccine Tdap nên tiêm vào tuần 27-36 của thai kỳ ⁹
<i>Tdap</i>			
Boostrix (GalaxoSmithKline)			Không
Adacel (Sanofi Pasteur)	B	2	Không
	C	L2	
^a FDA = Food and Drug Administration (Cục quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ), GI = gastrointestinal (đường tiêu hóa), G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase, Tdap = tetanus toxoid (giải độc tố uốn ván)+reduced diphtheria toxoid (giải độc tố bạch hầu) và acellular pertussis (ho gà không phân bào); CDC = Centers for Disease Control & Prevention (Trung tâm Phòng và Kiểm soát Bệnh) ^b xem phụ lục về định nghĩa phân loại. ^c áp dụng với cefuroxime. ^d L1 áp dụng với cefdinir và ceftriaxone; L2 áp dụng với cefixime, ceftibuten, ceftidoren, và cepodoxime proxetil. ^e C áp dụng cho liều đơn đường uống trị <i>Candida</i> âm đạo; D áp dụng với tất cả các chỉ định.			

Việc nhận ra rằng KS sử dụng trong thời kỳ mang thai nên dùng liều tương ứng với ngưỡng trên của khoảng liều khuyến cáo là quan trọng vì ở PNCT tốc độ lọc cầu thận tăng lên và thể tích phân bố tăng^{19,20}. Xem xét cẩn thận và nắm rõ các bệnh NT thường gặp trong KCC gồm NT đường tiết niệu, NT lây truyền qua cơ quan sinh dục và NT đường hô hấp là rất có lợi khi đưa ra các khuyến cáo phù hợp. Thông tin tóm tắt về liều áp dụng rộng rãi cho các BN có các NT nói trên có trong bảng 2^{15,21-25}. Hơn nữa, tình trạng dị ứng thuốc của mỗi BN, tiền sử dùng thuốc, tiếp cận với việc theo dõi chăm sóc, hoàn cảnh kinh tế, và tuân thủ điều trị nên được ghi lại. Quan trọng nhất là kháng thuốc tại chỗ nên được xem xét trong việc lựa chọn KS phù hợp.

Bảng 2: Khuyến cáo điều trị theo kinh nghiệm cho nhiễm trùng chọn lọc ở PNCT

Chỉ định	Lựa chọn 1	Thuốc thay thế
NK tiết niệu không triệu chứng và/hoặc viêm bàng quang	Cephalexin 250-500mg uống 4 lần/ngày trong 7 ngày	Trimethoprim 320 mg và sulfamethoxazole 1600 mg uống 2 lần/ngày. Bổ sung acid folic 0,4 mg/ngày uống trong 3 ngày Nitrofurantoin 100 mg uống 4 lần/ngày) trong 7 ngày
NT lây qua đường tình dục và âm đạo		
Nhiễm chlamydia	Azithromycin 1g uống, 1lần/ngày	Amoxicillin 500 mg uống 3 lần/ ngày trong 7 ngày
Lậu	Ceftriaxone 250mg tiêm bắp , 1 lần/ngày	Azithromycin 2 g uống 1lần/ngày
Nhiễm trùng roi	Metronidazole 2 g uống 1lần/ngày	Không
Giang mai	Benzathine Penicillin G 2,4 triệu đơn vị, IM, 1 lần/ngày	Không
Herpes sinh dục	Acyclovir 400mg uống 3lần/ngày trong 7-10 ngày	Acyclovir 200 mg uống 5lần/ngày trong 7-10 ngày
Nấm <i>Candida</i> âm hộ, âm đạo	-Clotrimazol 1% kem bôi âm đạo, 5g đặt âm đạo trong 7-10 ngày. -Miconazole nitrate 2% kem bôi âm đạo, 5 g đặt âm đạo trong 7 ngày -Terconazole 0,4% bôi, 5 g đặt âm đạo trong 7 ngày hoặc 0,8% bôi, 5 g đặt trong 3 ngày	Fluconazole 150 mg uống 1 lần
Viêm âm đạo	Metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày trong 7 ngày	Clindamycin 300 mg uống 2 lần/ngày trong 7 ngày
VP mắc phải tại cộng đồng		
Không có nguy cơ nhiễm Phế cầu khuẩn kháng thuốc	Azithromycin 500 mg uống ngày 1 và 250 mg mỗi ngày từ ngày 2–5	Erythromycin 250 mg uống mỗi 6 giờ hoặc 500mg uống mỗi 12 giờ trong 5-7 ngày
Có nguy cơ nhiễm Phế cầu khuẩn kháng thuốc	Amoxicillin 1 g uống 3lần/ngày trong 5-7 ngày + azithromycin 500 mg uống vào ngày 1 và 250	Cefpodoxime 200 mg uống 2 lần/ngày trong 14 ngày+

	mg uống hằng ngày từ ngày 2–5 Hoặc Amoxicillin 2 g và kali clavulanate 125 mg giải phóng kéo dài uống 2lần/ngày trong 5–7 ngày + azithromycin 500 mg uống vào ngày 1 và 250 mg uống hằng ngày từ ngày 2–5	Azithromycin 500 mg uống vào ngày 1 và 250mg uống hằng ngày từ ngày 2–5 Hoặc Cefuroxime 500 mg uống 2 lần/ngày trong 10ngày + azithromycin 500 mg uống vào ngày 1 và 250mg uống hằng ngày từ ngày 2–5
Viêm phế quản	Azithromycin 500 mg uống vào ngày 1 và 250 mg uống hằng ngày từ ngày 2–5	Không
Viêm xoang do vi khuẩn	Azithromycin 500 mg uống hằng ngày trong 3 ngày hoặc hỗn dịch giải phóng kéo dài 2 g uống 1 lần/ngày Hoặc Amoxicillin 500 mg uống 2 lần/ngày trong 5–7 ngày Hoặc Amoxicillin 500 mg và kali clavulanate 125 mg giải phóng kéo dài uống 2lần/ngày trong 5–7 ngày Hoặc Cefpodoxime 200 mg uống 2 lần/ngày trong 10 ngày Hoặc Cefuroxime 250 mg uống 2lần/ngày trong 10 ngày	Không
aDRSP = drug-resistant Streptococcus pneumonia (phế cầu khuẩn kháng thuốc).		

Nhiễm trùng đường tiết niệu

NT tiết niệu xảy ra ở 1,9-9,5% PNCT; nguyên nhân thường gặp cũng tương tự các trường hợp không mang thai, phổ biến nhất là do *E.coli*²². Tuy nhiên các NT do *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* và liên cầu nhóm B cũng như *Proteus mirabilis* và *Staphylococcus saprophyticus* cũng được ghi nhận. Các BN có triệu chứng nhiễm trùng nước tiểu điển hình với tiểu có máu, bí tiểu, đái mủ thường xuyên và cấp tính (hoặc kết hợp các triệu chứng trên). Giám sát thường xuyên các NT nước tiểu không triệu chứng được thực hiện điển hình ở lần

đầu tiên thăm khám tiền sản ở tuần 6- 8 của thai kỳ²¹. Điều trị nhiễm trùng đường niệu có và không triệu chứng được đảm bảo ở BN có thai do sự thay đổi về mặt giải phẫu đường niệu cho phép vi khuẩn xâm nhập vào đường tiết niệu, có khả năng dẫn tới viêm thận-bể thận, chàm phát triển tử cung, sinh non và sảy thai.

Các NT nên được điều trị 1 đợt 3-7 ngày bằng các KS đường uống sau khi nuôi cấy VK trong nước tiểu. Để đảm bảo an toàn và hiệu quả điều trị, lựa chọn ưu tiên là sử dụng 1 KS β -lactam như amoxicillin hoặc cephalixin. Tuy nhiên do tốc độ kháng thuốc của E.coli với amoxicillin gia tăng nên cephalixin được khuyến cáo chính trong điều trị theo kinh nghiệm với NK đường tiết niệu ở BN mang thai.²²

Tuy nhiên amoxicillin vẫn là lựa chọn tốt nếu nuôi cấy phát hiện vi khuẩn nhạy cảm. Nếu nuôi cấy vẫn dương tính sau đợt kháng sinh đầu tiên thì bổ sung một đợt 7-10 ngày. Những BN cần điều trị đợt KS lần 2 nên được xem xét về việc dùng tăng cường KS với 50-100mg nitrofurantoin cho đến lúc sắp sinh, thường xuyên giám sát bằng cách nuôi cấy VK trong nước tiểu hoặc cả hai²².

Các DS khoa cấp cứu phải nhận ra rằng, những BN viêm thận-bể thận không thích hợp để rời khoa cấp cứu về nhà; nên tham khảo ý kiến của các BS sản khoa và trong nhiều trường hợp các KS là phù hợp. Các BN viêm bàng quang hoặc viêm niệu đạo cấp tính là những người thích hợp để rời khỏi khoa cấp cứu. Những BN này nên được theo dõi chăm sóc bởi các bác sĩ sản khoa bao gồm nuôi cấy vi khuẩn hoặc điều trị bằng KS theo kinh nghiệm trong thời gian mang thai đến lúc sinh.

nhiễm trùng lây qua đường tình dục.¹⁵

Nhiễm trùng do *Chlamydia* và lậu

Nhiễm trùng do *Chlamydia* và lậu nên được điều trị lúc được chẩn đoán để phòng những hậu quả xấu như các bệnh nhiễm trùng ổ chậu người mẹ, viêm màng trong dạ con người mẹ, viêm màng kết ở trẻ sơ sinh và viêm phổi ở trẻ. Trong đa số trường hợp, nếu một trong các nhiễm trùng này được chẩn đoán, các BS nên yêu cầu điều trị cho cả hai, bởi vì chúng có thể xảy ra cùng nhau và có thể khó phân biệt trong khoa cấp cứu. Azithromycin và ceftriaxone là lựa chọn điều trị đầu tay cho PN có thai hoặc không có thai nhiễm *Chlamydia* và lậu. Do sự gia tăng kháng thuốc của lậu cầu (*Neisseria gonorrhoeae*) với các fluoroquinolone và macrolide

nên chúng không còn được sử dụng nữa. Trên thực tế các kiểu kháng thuốc gần đây đã dẫn đến khuyến cáo nên sử dụng liều đơn ceftriaxone 250 mg tiêm bắp, cũng như loại bỏ cefixime khỏi các hướng dẫn điều trị các bệnh NT lây qua đường tình dục.^{15,25}

Giang mai. *Treponema pallidum*, tác nhân vi khuẩn chính gây giang mai, nên được điều trị khi quan sát được các đặc điểm bệnh sẩn (chancre), vì các xét nghiệm chẩn đoán xác định không có kết quả ngay cho các bác sĩ khoa cấp cứu. Việc điều trị ngay có thể ngăn việc hấp thu thụ động, sinh non, và các di chứng trên trẻ sơ sinh. Sử dụng đơn độc benzathine penicillin G 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp là lựa chọn điều trị; ở những BN dị ứng penicillin cần gây tê trước. Chú ý, phản ứng Jarisch–Herxheimer – 1 đáp ứng viêm qua trung gian nội độc tố có thể xảy ra trên 60% BN bắt đầu điều trị; bởi vậy các BN được khuyên nên sử dụng thuốc chống dị ứng trong 24 h đầu từ khi điều trị. Khi được rời phòng cấp cứu, BN bị nghi ngờ mắc giang mai nên được đưa tới nhân viên chăm sóc sức khỏe phù hợp để chẩn đoán xác định, điều trị có hiệu quả và theo dõi chăm sóc thường xuyên.^{15,25}

Viêm âm đạo do vi khuẩn, nhiễm nấm Candida âm hộ âm đạo và nhiễm trùng roi âm đạo

Viêm âm đạo do vi khuẩn, nhiễm nấm Candida âm hộ âm đạo không thực sự là các NT lây qua đường tình dục nhưng lại thường xảy ra ở những PN có hoạt động tình dục. Mặt khác, nhiễm trùng roi âm đạo lại lây truyền qua đường tình dục. Tất cả các loại NT này đều được giả thuyết là gây sinh non; tuy nhiên chưa được chứng minh rõ ràng trong các tài liệu^{6,25}. Giám sát thường xuyên và điều trị các NT này không được khuyến cáo ở những BN không có triệu chứng.²⁵⁻²⁷

Với các BN viêm âm đạo do vi khuẩn có triệu chứng được khuyến cáo điều trị một đợt 7 ngày bằng metronidazole đường uống. Clindamycin đường uống có thể sử dụng thay thế trong điều trị viêm âm đạo nhiễm khuẩn, vì nó làm giảm tỉ lệ sinh non và sảy thai. Tuy nhiên, chế phẩm clindamycin đặt âm đạo được hấp thu toàn thân nên không chỉ ra được hiệu quả trong việc làm giảm sinh non mà chúng lại làm tăng nguy cơ nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh và trọng lượng khi sinh thấp.^{15,25}

Các chế phẩm azole đặt âm đạo thích hợp hơn trong điều trị nhiễm nấm âm hộ âm đạo vì có tác dụng điều trị tại chỗ. Những chế phẩm này nên được sử dụng trong 7 ngày để đảm bảo diệt tận gốc nấm Candida. Mặc dù các chế phẩm azole bôi ngoài da được khuyến cáo như lựa chọn hàng đầu cho điều trị Candida âm hộ âm đạo, nhưng các thuốc azole chống nấm đường uống như fluconazole cũng có thể được dùng trong nhiều trường hợp tái phát hoặc thất bại sau điều trị bằng thuốc bôi ngoài da²⁸. Việc duy trì chế độ điều trị Candida tái phát nằm ngoài phạm vi điều trị của khoa cấp cứu; trong những trường hợp đó, BN nên được chuyển tới cho các BS sản khoa để cân nhắc các phương thức điều trị khác.^{15,25,29} Việc điều chỉnh chế độ điều trị cho các PNCT nhiễm trùng roi âm đạo vẫn còn nhiều tranh luận, vì 1 số BS thiên về điều trị NT sau tuần 37 của thai kỳ; nên nhiều BN được theo dõi chăm sóc ở đây có thể không cần điều trị trong phòng cấp cứu. Nếu chăm sóc trong phòng cấp cứu thực sự cần thiết thì liều đơn metronidazole đường uống là thích hợp cho chỉ định này. Metronidazole dạng đặt âm đạo nên tránh sử dụng vì làm giảm hiệu quả điều trị trùng roi âm đạo.^{15,25}

Các nhiễm trùng đường hô hấp

Các biến chứng trên đường hô hấp như viêm phổi, viêm phế quản và viêm xoang không còn xảy ra thường xuyên hơn ở PNCT so với quần thể bình thường nhưng các bệnh liên quan và tỉ

lệ tử vong lại cao hơn trong thời kỳ mang thai; điều này một phần có thể do sự suy giảm miễn dịch gây ra trong thời kỳ mang thai để bảo vệ thai nhi.^{30,31} Xét thấy mức độ nghiêm trọng của bệnh và nguy cơ các tác dụng phụ trên thai tăng lên, các trường hợp này cần được đảm bảo theo dõi đặc biệt và điều trị tấn công thường xuyên.

Viêm phổi. Viêm phổi và cúm là nguyên nhân hàng thứ 7 gây tử vong ở Mỹ. Các biến chứng của viêm phổi trên PNCT thường xảy ra và chiếm khoảng 4,2% các trường hợp nhập viện trước khi sinh không liên quan đến sản khoa.^{30,31} Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng là loại thường gặp nhất trong các loại viêm phổi gặp phải ở PNCT, với các triệu chứng xuất hiện tương tự những triệu chứng có ở quần thể bình thường; tương tự như vậy, tác nhân liên quan thường gặp nhất cũng giống các tác nhân gặp ở PN không có thai (các vi sinh vật điển hình thường gặp nhất là phế cầu (*Streptococcus pneumonia*), *Haemophilus influenzae*, và *Mycoplasma pneumonia*)^{32,33}. Các hướng dẫn điều trị thống nhất được đưa ra bởi hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) khuyến cáo macrolid đơn trị liệu trong điều trị VP mắc phải tại cộng đồng cho các BN không có nguy cơ nhiễm phế cầu kháng thuốc, đây là 1 khuyến cáo dựa trên bằng chứng cấp I (tức là hỗ trợ mạnh nhất)²³; các yếu tố nguy cơ cho kháng kháng sinh gồm liệu pháp beta-lactam trong 3 tháng, suy giảm miễn dịch do ốm hoặc do thuốc, các bệnh lý mạn tính phổ biến khác và giả định viêm phổi thu được qua phơi nhiễm với trẻ ở trung tâm giữ trẻ.^{34,35} Azithromycin và erythromycin được xem là an toàn cho PNCT. Clarithromycin nên tránh sử dụng vì liên quan đến những hậu quả xấu trên thai nhi trong các nghiên cứu ở động vật. Erythromycin được báo cáo là có tác dụng trên 99% các trường hợp VP mắc phải tại cộng đồng ở PNCT.³⁶ Tuy nhiên, erythromycin không còn được sử dụng do thường gây kích ứng đường tiêu hóa; vì lý do đó, azithromycin có thể là lựa chọn tốt hơn (azithromycin cũng được cho phép sử dụng liều 1 lần/ngày). Các hướng dẫn của ATS-IDSA khuyến cáo hoặc sử dụng fluoroquinolone đơn độc (dựa trên bằng chứng cấp I) hoặc phối hợp 1 beta-lactam + 1 macrolid (theo bằng chứng cấp I) cho điều trị VP mắc phải tại cộng đồng ở PNCT có các yếu tố nguy cơ nhiễm Phế cầu kháng thuốc.²³ Tuy nhiên, như đã đề cập từ trước, các fluoroquinolone nên tránh sử dụng trên PNCT. Tốt hơn là sử dụng liệu pháp beta-lactam cho chỉ định này gồm hoặc amoxicillin liều cao hoặc amoxicillin-clavulanate; các thuốc thay thế là ceftriaxone, cefpodoxime và cefuroxime. Vancomycin hoặc linezolid có thể được bổ sung nếu nghi ngờ NT mắc phải tại cộng đồng do Tụ cầu vàng kháng Methicillin (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*). beta-lactam kháng trực khuẩn như piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem hoặc meropenem nên được dùng nếu phân lập được trực khuẩn *Pseudomonas*. Khoảng thời gian điều trị được khuyến cáo cho PNCT bị VP mắc phải tại cộng đồng không khác so với PN không có thai.

Cúm A và B là nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi virus ở PNCT. Đa số các trường hợp cúm này thường tự khỏi hoặc nhẹ và có thể kiểm soát được nhờ các biện pháp chăm sóc hỗ trợ. Acetaminophen có thể dùng trong trường hợp sốt, đau đầu, và các chứng đau khác; nó được xem là an toàn và được khuyến cáo để giảm các triệu chứng này trong thời gian ngắn cho PNCT. Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) như ibuprofen chỉ nên sử dụng sau khi được tư vấn bởi các bác sĩ sản khoa. Duy trì đủ nước, sử dụng thuốc nhỏ tại chỗ để giảm ho và các thuốc xịt hoặc thuốc viên gây tê không chứa benzocaine cũng được dùng để kiểm soát triệu chứng. Các thuốc kháng virus (điều trị trong 48h đầu từ khi xuất hiện triệu chứng) có thể rút ngắn thời gian bị bệnh.^{30,31} Các lựa chọn bao gồm: amantadine, rimantadine và các thuốc ức chế neuraminidase như oseltamivir và zanamivir nhưng chỉ có ít dữ liệu hỗ

trợ về việc dùng những thuốc này ở PNCT, và lợi ích tiềm ẩn phải được cân nhắc cẩn thận với những nguy cơ tiềm tàng có thể xảy ra (tất cả 4 thuốc đều nằm trong nguy cơ loại C trong phân loại nguy cơ trên PNCT của FDA). Bội nhiễm vi khuẩn là biến chứng thường gặp ở viêm phổi do virus; nếu nghi ngờ có biến chứng này thì nên bắt đầu điều trị.

Phòng bệnh vẫn là chiến lược hiệu quả nhất để chống dịch cúm. Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh khuyến cáo sử dụng vaccine cúm (loại vaccine cúm bất hoạt) cho tất cả PNCT bất kể đang mang thai ở quý nào của thai kỳ.^{7,37}

Viêm phế quản. Ở các BN mang thai, các trường hợp viêm phế quản phổ biến là cấp tính và thường dẫn đến viêm đường hô hấp trên do Rhinovirus, Adenovirus và virus cúm. Biện pháp chủ yếu là điều trị triệu chứng. Đợt ốm thường có đặc trưng là tự khỏi. Trong nhiều trường hợp ốm dai dẳng có liên quan đến vi khuẩn đã được xác định hoặc nghi ngờ, việc sử dụng kháng sinh macrolid như azithromycin có thể được khuyến cáo.

Viêm xoang. Khoảng 32 triệu người trưởng thành ở Mỹ mắc viêm xoang mỗi năm.³⁸ Việc phân biệt giữa viêm xoang do vi khuẩn và virus là rất quan trọng và có thể thực hiện trên lâm sàng thông qua 1 chuỗi các câu hỏi liên quan đến triệu chứng thường gặp trong thời gian bị bệnh. Viêm xoang do virus có đặc trưng là tự khỏi và thường khỏi trong 1 tuần, trong khi đó, viêm xoang do vi khuẩn có thể kéo dài hơn 1 tuần. Viêm xoang do vi khuẩn cần sử dụng kháng sinh để trực tiếp chống lại các vi khuẩn thường gặp như phế cầu (*S. pneumonia*), *H. influenza*, và *Moraxella catarrhalis*.³⁸ Lựa chọn thích hợp là một macrolid, một beta-lactam như amoxicillin hoặc amoxicillin-clavulanate, hoặc một cephalosporin thế hệ II hoặc III.^{24,30}

Kháng sinh trong thời kỳ cho con bú

Rất nhiều câu hỏi đặt ra liên quan đến việc sử dụng thuốc cho BN đang cho con bú và nguồn thông tin thứ 3 thường không đủ để chứng minh độ an toàn của thuốc sử dụng ở PN đang cho con bú. Nhiều bà mẹ được khuyên không dùng khi ngừng cho con bú hoặc tránh sử dụng thuốc do sợ các tác dụng bất lợi xảy ra với trẻ.³⁹ Vì vậy những lời khuyên của dược sĩ là quan trọng để làm rõ những tác dụng của kháng sinh trong sữa mẹ không cần thiết phải ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú. Thông thường, các thuốc có thể tích phân bố nhỏ (1-20L/kg), tỉ lệ liên kết protein huyết tương cao và trọng lượng phân tử cao là thích hợp sử dụng trong thời kỳ cho con bú.⁴⁰ Ngoài ra, các nhà lâm sàng nên cân nhắc có cần thiết dùng thuốc cho người mẹ hay không, các tác dụng tiềm tàng của thuốc trong việc tạo sữa, lượng thuốc bài xuất qua sữa mẹ, lượng thuốc được hấp thu do trẻ bú sữa mẹ, tuổi của trẻ sơ sinh và các tác dụng phụ tiềm tàng có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh.³⁹

Vai trò của dược sĩ trong việc tư vấn cho PN cho con bú về các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc là cung cấp một bảng tóm tắt của các tài liệu phù hợp và một khuyến cáo dựa trên các tài liệu đó. Khi sử dụng các thuốc chống chỉ định và phải tạm ngừng cho con bú, các bà mẹ vẫn có thể duy trì việc tạo sữa thông qua một cái bơm đặt ở ngực. Sau khi bơm nên bỏ lượng sữa đó bởi nó không dùng được cho trẻ, và dược sĩ cũng nên cung cấp cho người mẹ thông tin về thời gian có thể cho trẻ bú trở lại (các nguồn thông tin liệt kê dưới đây có thể giúp ích cho việc đưa ra khuyến cáo). Việc tiếp tục cho con bú trong thời gian điều trị bằng kháng sinh cho mẹ là mục tiêu quan trọng khi chăm sóc trong phòng cấp cứu.

Điểm tư vấn quan trọng khác là khuyên BN kiểm soát các dấu hiệu ở trẻ bú về các độc tính của thuốc như tăng quấy khóc, thay đổi tính chất phân và kiểu ẩm ướt (wetting patterns) và ngủ gà.⁴⁰ Các tài liệu tham khảo về dược cơ bản như Lexi-Drugs⁴¹ Micromedex⁴² cung cấp

tài liệu tổng quan về thông tin của việc sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Để có thêm thông tin về các thuốc cụ thể nên tiếp cận các tài liệu chuyên biệt như *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* của Briggs and Yaffe¹² và *Medications and Mother's Milk* của Hale⁵ và cơ sở dữ liệu Toxnet LactMed.¹⁴

Kết luận :

Việc sử dụng các thuốc KS cho PNCT và CCB yêu cầu cân nhắc không chỉ hiệu quả của thuốc trên mẹ mà còn cả những tác dụng phụ tiềm tàng trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh và cách theo dõi chăm sóc. Các TLTK có thể giúp các nhà LS đưa ra quyết định điều trị.

Phụ lục: phân loại nguy cơ trên PNCT và cho con bú

Phân loại nguy cơ trên PNCT của FDA⁴

A: Các nghiên cứu có kiểm soát tốt với số lượng đủ lớn không chứng minh được nguy cơ đối với thai nhi trong 3 tháng đầu của thai kỳ, và không có bằng chứng về nguy cơ ở những quý sau của thai kỳ.

B: Các nghiên cứu mô phỏng trên động vật không chứng minh được nguy cơ đối với thai nhi, và không có những nghiên cứu có kiểm soát tốt với số lượng đủ lớn trên PNCT.

C: Các nghiên cứu mô phỏng trên động vật chỉ ra được tác dụng phụ trên thai nhi, và không có các nghiên cứu có kiểm soát tốt với số lượng đủ lớn trên người, nhưng có thể sử dụng thuốc cho PNCT khi các lợi ích điều trị vượt trội so với những nguy cơ tiềm tàng.

D: Có bằng chứng khẳng định nguy cơ cho bào thai dựa trên dữ liệu phản ứng có hại từ điều tra nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường hay từ các nghiên cứu trên người, nhưng có thể cho phép sử dụng thuốc trên PNCT khi các lợi ích điều trị vượt trội những nguy cơ tiềm tàng.

X: Các nghiên cứu trên động vật hoặc trên người chứng minh được những bất thường ở thai hoặc có bằng chứng khẳng định về nguy cơ trên thai nhi dựa trên dữ liệu phản ứng có hại từ dữ liệu điều tra nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, và những nguy cơ liên quan đến việc dùng thuốc cho PNCT lớn hơn những lợi ích điều trị thu được.

Phân loại nguy cơ với PN cho con bú của Hale

L1: An toàn nhất. Việc sử dụng thuốc trên số lượng lớn các bà mẹ đang cho con bú không chứng minh được sự gia tăng tác dụng phụ trên trẻ bú. Các nghiên cứu có kiểm soát tiến hành trên PN đang cho con bú chứng minh không có nguy cơ (hoặc nguy cơ thấp) gây hại cho trẻ; hoặc sản phẩm không hấp thu qua đường uống khi trẻ bú.

L2: An toàn. Việc sử dụng thuốc được nghiên cứu trên số lượng hạn chế PN CCB, không chứng minh được sự gia tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn trên trẻ, và/hoặc có bằng chứng không rõ ràng về bất kỳ nguy cơ nào có thể do sử dụng thuốc gây ra trên PN CCB.

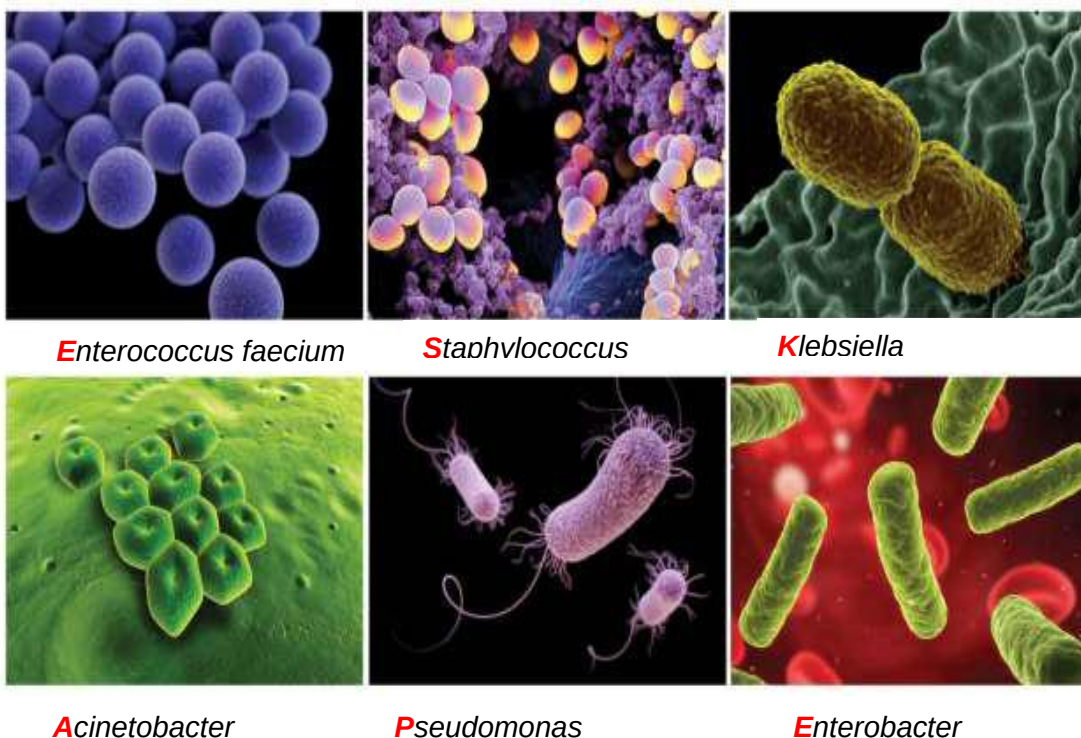
L3: An toàn trung bình. Không có các nghiên cứu có kiểm soát về các tác dụng của việc dùng thuốc trên PN đang CCB, nhưng có khả năng xảy ra nguy cơ các tác dụng phụ trên trẻ bú hoặc các nghiên cứu có kiểm soát chỉ ra được các tác dụng phụ là tối thiểu và không đe dọa

tính mạng. Chỉ nên dùng thuốc khi các lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng trên trẻ.

L4: Có thể rủi ro. Có bằng chứng về nguy cơ với trẻ bú hoặc với việc tạo sữa của mẹ; tuy nhiên, những lợi ích của việc dùng thuốc có thể được chấp nhận dù có những nguy cơ với trẻ (ví dụ: sử dụng thuốc là cần thiết trong trường hợp đe dọa tính mạng hoặc những bệnh nặng mà các thuốc an toàn hơn không thể sử dụng hoặc không có hiệu quả).

L5: Chống chỉ định. Các nghiên cứu liên quan đến các bà mẹ đang cho con bú chứng minh nguy cơ nghiêm trọng trên trẻ, hoặc việc sử dụng thuốc có liên quan đến nguy cơ cao gây nguy hại nghiêm trọng với trẻ. Nguy cơ của việc dùng thuốc ở PN đang CCB là rõ ràng bất kể lợi ích của sữa mẹ với trẻ. Việc sử dụng thuốc trong trường hợp này là chống chỉ định ở PN đang cho con bú.

Các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc hiện nay “**ESKAPE**” (viết tắt của 6 chữ cái đầu tiên của 6 chủng vi khuẩn trong hình minh họa bên dưới) là các tác nhân gây nhiễm trùng nặng, kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị.



- Một số ví dụ: nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu có thể dùng các phối hợp khác nhau như oxacilin (hoặc flucloxacilin) với acid fusidic hoặc cephalosporin thế hệ 1 với aminoglycosid hoặc aminoglycosid với clindamycin. Khi nhiễm vi khuẩn kỵ khí thì dùng metronidazol phối hợp để chữa viêm phúc mạc hay các nhiễm khuẩn ổ bụng; nếu nghi nhiễm vi khuẩn kỵ khí ở vùng đầu và đường hô hấp thì dùng cùng clindamycin (kháng sinh này có tác dụng tốt trên cả vi khuẩn Gram-dương và vi khuẩn kỵ khí).

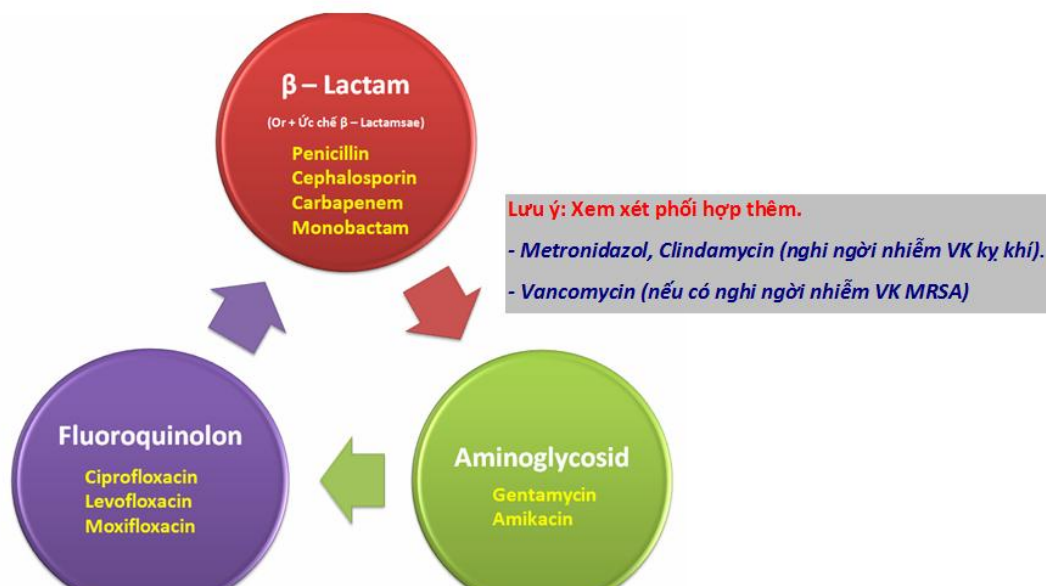
3) Ứng dụng trên lâm sàng phối hợp kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn theo kinh nghiệm.

Hiện nay vai trò gây bệnh của các vi khuẩn Gram âm đang chiếm ưu thế với tỷ lệ khoảng 70%. Các vi khuẩn Gram âm gây bệnh thường gặp là họ *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*...), *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. Các vi khuẩn này có thể sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL) đề kháng tất cả các kháng sinh nhóm β -lactam trừ carbapenem; nhưng đến nay một số chủng đã có khả năng tiết ra carbapenemase đề kháng carbapenem. Trục khuẩn gram âm thường gây tử vong với tỷ lệ cao, có thể lên đến 50%; tỷ lệ mắc bệnh và tử vong tăng ở một số bệnh viện có các vi khuẩn gram âm kháng thuốc.

Các vi khuẩn Gram dương gây bệnh thường gặp là *S. aureus*, *Enterococcus*, *S. pneumoniae*. Hiện nay *S. aureus* kháng penicillin – PRSA (Penicillin Resistant *S. aureus*) khoảng 90%. Tụ cầu vàng kháng methicillin – MRSA (methicillin Resistant *S. aureus*) dao động từ 30-50%. MRSA đề kháng toàn bộ nhóm beta-lactam, kể cả carbapenem; vancomycin là kháng sinh dùng để điều trị MRSA. Hiện nay liên cầu đường ruột kháng vancomycin – VRE (Vancomycin Resistant Enterococci) có tỷ lệ đề kháng thấp. Phế cầu kháng penicillin – PRSP (Penicillin Resistant *S. pneumoniae*) với tỷ lệ dao động từ 10-20%. Các vi khuẩn đề kháng hiện nay như sau:

Gram-positive Pathogens	Gram-negative Pathogens
 Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	 Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
 Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (also referred to as ORSA— oxacillin-resistant <i>S. aureus</i>)	 Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> spp.
 Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	 Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)— producing bacteria

Liệu pháp phối hợp kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm trong các bệnh lý nhiễm khuẩn trầm trọng (viêm màng não, viêm màng trong tim, viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn...) và tiến triển nhanh là cần thiết khi chưa có kết quả vi sinh. Liệu pháp phối hợp kháng sinh có thể tóm tắt theo mô hình sau.



Hiệu chỉnh liều kháng sinh trên bệnh nhân suy thận

Dược động học

Lượng kháng sinh trong hệ tuần hoàn sau khi đưa thuốc được gọi là sinh khả dụng của thuốc. Trong trạng thái urê huyết (thường gặp ở bệnh nhân suy thận), sự hấp thu thuốc qua hệ tiêu hóa có thể bị thay đổi do sự gia tăng pH dạ dày, liệt dạ dày, nôn mửa và phù nề đường ruột làm giảm sinh khả dụng của thuốc.² Thể tích phân bố (Vd) được tính bằng cách chia tổng lượng thuốc đưa vào bằng đường tĩnh mạch cho nồng độ thuốc trong huyết tương sau cân bằng.³ Do đó Vd = liều/nồng độ huyết tương. Thể tích phân bố của nhiều loại kháng sinh có thể tăng lên trong suy thận do giảm liên kết thuốc - protein huyết tương làm giảm nồng độ huyết tương.³ Các thuốc có tính acid như dicloxacillin sẽ giảm nhiều liên kết huyết tương ở bệnh nhân suy thận, có thể là do sự tranh chấp vị trí gắn protein bởi các hợp chất khác.⁴

Thời gian bán thải ($T_{1/2}$) của một thuốc được định nghĩa là thời gian thuốc cần để nồng độ của nó giảm còn 50%.⁵ $T_{1/2}$ của một thuốc được tính bằng công thức: $T_{1/2} = 0,693 (Vd) / \text{độ thanh thải huyết tương}$. Như đã nêu ở trên, với bệnh nhân suy thận, Vd có thể tăng lên, do đó tăng

T_{1/2} và kéo dài thời gian thuốc còn hoạt tính trong cơ thể theo một cách nào đó không dự đoán được.

Biến đổi sinh học là một quá trình chủ yếu ở gan, ở đó kháng sinh mẹ được chuyển đổi sang dạng dễ hòa tan hơn trong nước và do đó bài tiết qua thận, gan, và sang dạng ít hoạt tính hơn.⁶ Bằng cách thay đổi dạng thuốc, biến đổi sinh học làm giảm hoạt tính của kháng sinh và hình thành các sản phẩm phụ của quá trình chuyển hóa. Các chất chuyển hóa, chẳng hạn như kali từ penicillin, và natri từ chuyển hóa carbenicillin có thể tăng lên trong máu.⁷ Suy thận làm giảm khả năng bài tiết các chất chuyển hóa của thuốc và tích lũy có thể gây ra các phản ứng có hại hoặc quá mẫn. Điều quan trọng là phải nhận thức được rằng một số loại thuốc có thể được chuyển hóa nhanh hơn ở những bệnh nhân bị suy thận do cơ chế bù trừ của gan.⁸

Công thức tính độ thanh thải creatinin xấp xỉ với tốc độ mà máu được lọc ở cầu thận. Tốc độ lọc trung bình ở cầu thận (GFR) là 120 mL/phút.⁹ Công thức tính độ thanh thải creatinin được tính như sau:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{tuổi}) \times (\text{trọng lượng cơ thể tính bằng kg}) / 72 \times (\text{creatinin huyết thanh})$$

Công thức đối với nữ phải nhân giá trị này với 0,85.⁹ Độ thanh thải creatinin được tính xấp xỉ bằng GFR do đó hai thuật ngữ được sử dụng thay thế cho nhau. Công thức này chỉ chính xác khi chức năng thận của bệnh nhân ổn định và creatinine huyết thanh giữ không đổi. Độ thanh thải creatinin được giả định là <10 mL/phút nếu bệnh nhân thiếu niệu.² Thông số này khác với creatinine huyết thanh vì creatinine huyết thanh là thông số phản ánh cả mức độ lọc ở cầu thận đồng thời cả khối lượng cơ của cơ thể. Creatinine huyết thanh thực tế có thể thấp hoặc bình thường ở những bệnh nhân suy thận nặng nếu bệnh nhân có khối lượng cơ thấp ở người suy yếu hay người già.²

Liều kháng sinh khi suy thận

Liều nạp được đưa vào để nhanh chóng thiết lập nồng độ kháng sinh trong huyết thanh nằm trong khoảng liều điều trị. Nói chung, liều nạp không giảm hoặc giảm nhẹ khoảng 10%-20% bất kể bệnh nhân có suy thận hay không nếu thăm khám lâm sàng ở bệnh nhân không có phù nề, cổ trướng, hoặc mất nước.⁷ Sau một liều nạp, liều duy trì có thể cần phải được điều chỉnh dựa trên mức độ rối loạn chức năng thận. Hiệu chỉnh liều sẽ phụ thuộc vào các tính chất nội tại của kháng sinh cũng như trạng thái sinh lý của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không dùng một liều nạp, sau ba đến bốn liều duy trì (trung bình 3,3) phải được đưa vào trước khi đạt được liều điều trị trong huyết thanh.⁷

Cephalosporin

Cephalosporin thế hệ I có tác dụng trên tất cả các cầu khuẩn Gram dương ngoại trừ *Enterococcus faecalis*.¹⁰ Kháng sinh đường uống thường được sử dụng bởi các bác sĩ phẫu thuật chi dưới nhất là cephalexin (KEFLEX). T_{1/2} ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường là khoảng 40 phút, nhưng ở bệnh nhân có bệnh thận nặng, nó có thể kéo dài đến 16 giờ.^{2,9} Liều dùng đường uống bình thường của cephalexin là 250-500 mg mỗi 6 giờ nhưng khoảng cách đưa liều có thể cần phải

được tăng lên thành mỗi 8 hoặc 12 giờ tùy thuộc vào tốc độ lọc cầu thận.^{2,9} Cephalexin là một thuốc liên kết mạnh với protein, do đó làm giảm nồng độ CSF ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, trong tình trạng urê huyết, tỷ lệ thuốc liên kết với protein giảm khiến thuốc ở dạng tự do đi vào hệ thần kinh trung ương (CNS). Do đó có thể gây nhiễm độc thần kinh với các triệu chứng như nói lắp (chứng loạn cận ngôn - dysarthria), lú lẫn, rung giật cơ, co giật, và hôn mê. Cephalexin cũng liên quan đến độc tính trên tai ở bệnh nhân suy thận.

Cephalosporin thế hệ I tiêm tĩnh mạch IV được sử dụng phổ biến nhất bởi bác sĩ phẫu thuật chi dưới trong dự phòng phẫu thuật là cefazolin (Ancef). $T_{1/2}$ của cefazolin thường là 1,5 giờ nhưng có thể tăng đến 36-70 giờ ở bệnh nhân suy thận. Ancef thường được dùng ở liều 0,5 - 2,0 g mỗi 8 giờ, nhưng sẽ có khoảng đưa liều tăng thành mỗi 12 hay 24-48 giờ phụ thuộc vào GFR.^{2,9} Cefazolin cũng liên quan đến các triệu chứng nhiễm độc thần kinh trung ương, quá trình giải độc có thể bị chậm ngay cả sau khi ngừng điều trị.¹

Cephalosporin từ thế hệ II đến IV gia tăng hoạt tính trên vi khuẩn gram âm và giảm hoạt tính trên vi khuẩn gram dương. Cephalosporin thế hệ III như ceftriaxone có thời gian bán thải dài trong khi ceftazidime có thời gian bán thải ngắn, do đó cần phải hiệu chỉnh liều, như đã tóm tắt trong Bảng 1.

Carbapenem

Imipenem-Cilistatin là một kháng sinh phổ rộng và có hiệu lực mạnh trên vi khuẩn gram dương (ngoại trừ MRSA), gram âm và kỵ khí. Imipenem nhanh chóng bị phân hủy ở tế bào ống thận bởi enzyme dehydropeptidase, làm giảm sự hấp thu thuốc và do đó gây độc thận, vì vậy, nó được dùng với cilistatin, một chất ức chế dehydropeptidase. $T_{1/2}$ của imipenem bình thường nhỏ hơn 1 giờ, nhưng tăng đến 4 giờ ở bệnh nhân thận. Điều này rất quan trọng bởi nồng độ cao imipenem trong huyết thanh có thể gây co giật. Liều dùng có thể cần phải được giảm xuống còn 25%-50% liều bình thường, phụ thuộc vào GFR.⁹

Fluoroquinolon

Các fluoroquinolon có sinh khả dụng đường uống tốt và có tác dụng trên phần lớn các trực khuẩn gram âm kể cả *Pseudomonas aeruginosa*. Ciprofloxacin (Cipro) là một 4-quinolon phổ rộng, tác dụng trên nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm, thường được sử dụng để điều trị viêm tủy xương.¹¹ $T_{1/2}$ ciprofloxacin tăng từ 3-6 giờ thành 6-9 giờ với bệnh thận. Liều dùng có thể cần phải giảm xuống còn 75-50% liều bình thường, phụ thuộc vào GFR nhưng vẫn có những độc tính tối thiểu liên quan đến nhóm này.^{2,9}

Bảng 1. Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận

Thuốc	T _½ Bình thường/ Bệnh thận (Giờ)	Liều với chức năng thận bình thường	GFR>50	GFR 10-50	GFR<10
Cephalexin	0,7 / 1,6	250-500mg Q6hr	Q8hr	Q12hr	Q12hr
Cefazolin	2 / 40-70	0,5-2,0g Q8hr	Q8hr	Q12hr	Q24-48hr
Cefotetan	3,5 / 13-25	1-2g Q12hr	100%	50%	25%
Ceftazidime	1,2 / 13-25	1-2g Q8hr	Q8-12hr	Q24-48hr	Q48hr
Ceftriaxone	7-9 / 12-24	1-2g Q12-24hr	100%	100%	100%
Clindamycin	2-4 / 3-5	150-900mg Q6-8hr	100%	100%	100%
Ciprofloxacin	3-6 / 6-9	400mg IV hoặc 500-750mg po Q12hr	100%	75%	50%
Clindamycin	6-8 / 200-250	1g Q12hr	500mg Q6-12hr	500mg Q24-48hr	500 mg Q48-96hr
Metronidazole	6-14 / 7-21	7,5mg/kg Q6-12hr	100%	100%	75%
Sulfamethoxazole	10 / 20-50	1g Q8hr	Q 12hr	Q18hr	Q 24hr
Trimethoprim	9-13 / 20-49	100-200mg Q12hr	Q12hr	Q18hr	Q 24hr
<i>Chú thích: Q6hr - mỗi 6 giờ</i>					

Vancomycin

Vancomycin là một glycopeptide ba vòng có tác dụng diệt khuẩn chống lại hầu hết các vi khuẩn gram dương và cầu khuẩn đường ruột Enterococci.¹⁰ Vancomycin là thuốc được lựa chọn để điều trị Staphylococcus aureus kháng Methicillin (MRSA). Vancomycin thường được dùng với liều 1 gam mỗi 72 giờ truyền chậm trong hơn một giờ ở người có chức năng thận bình thường.⁵ Thời gian bán thải của thuốc là 0,5-1,5 giờ và thuốc được khuyến nghị xây dựng nồng độ đỉnh (peak) và nồng độ tối thiểu (trough) để tránh độc tính. Nồng độ trough được xác định để đảm bảo rằng nồng độ vancomycin huyết thanh giữ ở trên mức khuyến cáo để duy trì hiệu quả.² Nồng độ trough nên được duy trì ở mức 5-10 µg/ml và nồng độ peak ở 20-40 µg/ml. Nồng độ trough cần xác định từ mẫu máu lấy từ 1 tiếng trước và nồng độ peak một giờ sau khi đưa thuốc. Trong trường hợp suy thận, liều có thể được điều chỉnh thành 500mg mỗi 12-96 giờ tùy thuộc vào GFR.⁹ Nồng độ vancomycin ngẫu nhiên trong máu cũng có thể được xác định và thuốc có thể được đưa vào khi nồng độ giảm xuống còn 7-10µg.¹² Một số nghiên cứu chỉ ra rằng việc dùng đồng thời vancomycin với aminoglycosid có thể gây độc thận vì vậy nên tránh nếu có thể.^{1,7}

Clindamycin

Clindamycin là một dẫn xuất 7-chloro của lincomycin có hoạt lực tốt trên Staphylococcus aureus và hầu hết các vi khuẩn kỵ khí bao gồm cả Bacteroides fragilis.¹⁰ Clindamycin chủ yếu được chuyển hóa ở gan, thời gian bán thải của thuốc không kéo dài ở bệnh nhân suy thận và hiệu chỉnh liều là không cần thiết. Việc sử dụng clindamycin có liên quan tới sự phát triển của viêm đại tràng giả mạc do Clostridium difficile.^{3,9}

Metronidazole

Metronidazole (Flagyl) có hoạt tính diệt khuẩn rất tốt trên các vi khuẩn kỵ khí và được dùng phổ biến trong điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí như Bacteroides và Clostridium.¹⁰ Metronidazole có T_½ bằng 6-10 giờ và không được thải trừ ra khỏi cơ thể qua thận với một tỷ lệ lớn. Nên giảm liều xuống còn 75% liều bình thường trên các bệnh nhân thận giai đoạn cuối (ESRD), nhưng nếu không, vẫn có thể dùng liều bình thường. Có thể có mối liên quan giữa metronidazole với bệnh thần kinh ngoại vi và độc tính trên tiền đình.²

Sulfamethoxazole-Trimethoprim

Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SMX/TMP) là dạng phối hợp 160mg Trimethoprim và 800mg Sulfamethoxazol, thuốc ngăn chặn sự sinh tổng hợp của folate bởi các vi sinh vật.¹⁰ SMX/TMP được sử dụng bởi các bác sĩ phẫu thuật chi dưới để điều trị trực khuẩn gram âm còn nhạy cảm trong viêm tủy xương. Các phản ứng bất lợi như rối loạn tạo máu, buồn nôn/nôn, phát ban và hội chứng Stevens-Johnson có liên quan tới thuốc thường là do thành phần sulfamethoxazole.⁵ Liều dùng thông thường của thuốc là một viên mỗi 12 giờ. T_½ của SMX là 8-10 giờ và TMP là 10-12 giờ. T_½ có thể tăng gấp đôi trong suy thận nên liều có thể cần phải được giảm xuống 25% so với bình thường mỗi 12 giờ.⁹

Gentamicin: điều chỉnh liều và theo dõi

Các chỉ định

Các kháng sinh Aminoglycosid có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram (+) và phần lớn vi khuẩn Gram (-) ưa khí và kỵ khí không bắt buộc. Chúng tác động bằng cách ức chế tổng hợp protein. Bên trong tế bào vi khuẩn, chúng gắn vào tiểu phân 30s của ribosome làm đọc sai mã của mRNA, kết quả là làm gián đoạn quá trình tổng hợp protein bình thường của vi khuẩn. Vì các aminoglycoside vào trong tế bào vi khuẩn phụ thuộc vào oxy, do đó chúng không có tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí.

Gentamicin phổ biến được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm trùng ổ bụng, viêm màng trong tim, viêm xương chũu và các loại nhiễm khuẩn da, xương, mô mềm phức tạp. Nó thường được dùng cho nhiễm khuẩn Gr(-) nghiêm trọng, hoặc kết hợp với kháng sinh beta-lactam phổ rộng để tăng tác dụng trên vi khuẩn Gr(+).

Các vi khuẩn Gr(-) có thể khó điều trị bởi cấu trúc thành tế bào phức tạp của chúng. Kháng sinh beta-lactam phá hủy thành tế bào (ví dụ piperacillin/tazobactam) có thể được dùng đồng thời để giúp các aminoglycoside dễ dàng vào trong tế bào, làm tăng hiệu quả và nhanh hồi phục.

Các aminoglycoside có thể gây phá hủy thính giác và thần kinh tiền đình ở trẻ nhỏ nếu sử dụng thuốc trong suốt thời gian thai kì tháng thứ 2 và thứ 3, và nên tránh dùng nếu có thể. Nếu điều trị bằng aminoglycosid là cần thiết thì Gentamicin được ưu tiên dùng hơn cả trong các aminoglycosid bởi vì, mặc dù nó đi qua nhau thai nhưng nó không có liên quan gây độc tính lên sự phát triển của phôi thai. Nó cũng có thể được dùng ở các phụ nữ đang cho con bú.

Gentamicin được chống chỉ định ở các bệnh nhân nhược cơ, sự dẫn truyền thần kinh cơ có thể bị suy yếu. Nó cũng nên tránh dùng ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể gây độc trên thận (ví dụ: cephalosporin, amphotericin B) và gây độc tính trên tai (như furosemid).

Liều dùng

Gentamicin thường được tiêm tĩnh mạch chậm trên 2-3 phút hoặc truyền tĩnh mạch trên 30 phút.

Hiện có nhiều chế độ liều dùng của thuốc, tất cả liều đều được tính toán dựa trên *cân nặng của bệnh nhân đã hiệu chỉnh (corrected body weight : CBW)*. *Cân nặng cơ thể lý tưởng (Ideal body weight: IBW) nên được sử dụng ở những bệnh nhân không bị béo phì*, trừ khi khối lượng cơ thể thực tế thấp hơn; ở những trường hợp này thì khối lượng cơ thể thực tế nên được sử dụng.

Các aminoglycoside không phân bố vào các mô mỡ vì chúng có cấu trúc thân nước. Do đó, *khối lượng cơ thể hiệu chỉnh CBW được sử dụng để tính liều dùng cho các bệnh nhân béo phì* thay vì sử dụng IBW (xem phần “ tính liều Gentamicin theo cân nặng”).

Gentamicin và các aminoglycosid khác được thải trừ qua thận, do đó việc đánh giá chức năng thận trước khi điều trị là rất quan trọng. Việc đảm bảo giá trị chức năng thận chính xác là quan trọng để làm giảm nguy cơ độc tính trên thận. Với các bệnh nhân thừa cân, chỉ số IBW được dùng khi tính toán chức năng thận.

Tính liều gentamicin theo cân nặng

Phần lớn các bệnh nhân dùng gentamicin sử dụng cách tính như sau thay vì sử dụng cân nặng thực tế (actual body weight: ABW)

CÂN NẶNG LÝ TƯỞNG (IBW)

$$IBW (kg) = \text{chiều cao (cm)} - x$$

Với $x = 100$ cho người trưởng thành nam và 105 cho người trưởng thành nữ.

CÂN NẶNG HIỆU CHỈNH

$$CBW = IBW + 0,4(ABW - IBW)$$

Ví dụ: một bệnh nhân nam béo phì có chiều cao 1m61 và nặng 100kg sẽ có kết quả tính toán như sau:

$$IBW = 161 - 100 = 61 \text{ kg}$$

$$CBW = 61 + 0,4 (100 - 61) = 76,6 \text{ kg}$$

Gentamicin là kháng sinh phụ thuộc nồng độ, và việc điều trị nên đạt được nồng độ đỉnh cao gấp 8 đến 10 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Các kháng sinh aminoglycosid có tác dụng hậu kháng sinh đáng kể và ức chế sự phát triển của vi khuẩn sau thời gian ngắn phơi nhiễm.

Điều này có nghĩa là các khoảng nồng độ thuốc thấp được dùng để giảm thiểu tối đa độc tính mà không làm giảm hiệu quả điều trị.

Chế độ tăng khoảng cách dùng thuốc (ví dụ liều 1 lần /ngày) cũng có thể được sử dụng nhiều hơn các chế độ liều khác như **chế độ nhiều liều trong ngày** để điều trị phần lớn các nhiễm khuẩn, giúp làm giảm nguy cơ độc tính. Chế độ tăng khoảng cách dùng thuốc ưu việt hơn **chế độ nhiều liều trong ngày, liều dùng 5mg/kg, chế độ liều theo giãn đồ Hartford, và liều cá thể hóa**. Chế độ tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc có thể không phù hợp ở phụ nữ mang thai hay những bệnh nhân viêm màng trong tim bởi thiếu bằng chứng về việc sử dụng chế độ liều này ở những trường hợp này. Tăng khoảng cách dùng thuốc cũng nên tránh ở những bệnh nhân bồng trên 20% diện tích bề mặt cơ thể, hay ở những bệnh nhân có độ thanh thải Creatinin < 20 ml/phút.

Các aminoglycosid khác (ví dụ : amikacin, streptomycin và tobramycin) cũng được sử dụng với cách tương tự, nhưng sử dụng tỉ lệ liều-cân nặng khác nhau.

Bảng 1: Nhóm bệnh nhân cần chế độ tăng liều dùng

Nhóm bệnh nhân	Nguyên nhân cần tăng liều
Xơ nang	Dịch ngoại bào tăng, dẫn đến tăng thể tích phân bố, tăng tỉ lệ thải trừ (lên đến 50 %)
Bong nặng	Tăng tỉ lệ thải trừ
Chăm sóc tích cực	Tăng thể tích phân bố và tăng chuyển hóa
Cổ trướng	Tăng thể tích dịch ngoại bào, dẫn đến tăng thể tích phân bố
Béo phì	Tăng thể tích dịch ngoại bào, dẫn đến tăng thể tích phân bố. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ, bởi dễ bị quá liều hay liều chưa đạt nồng độ điều trị.

Chế độ nhiều liều trong ngày: có tổng liều dùng gentamicin từ 3-5 mg/kg, được chia thành 3 liều. Các liều này được tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm với thời gian ít nhất 3 phút. Tiêm truyền không nên sử dụng bởi nồng độ đỉnh đạt được ít chính xác. Liều được dùng phổ biến nhất là 80mg dùng 3 lần /ngày. Nồng độ gentamicin trước khi dùng liều tiếp theo (nồng độ đáy) nên được kiểm tra sau 24h điều trị (phải đạt < 2mg/L) và nồng độ đỉnh được đo sau 1 h dùng thuốc (phải đạt 5-10 mg/L). Một số trường hợp nhiễm khuẩn, như nhiễm *Pseudomonas spp.* có thể tăng liều để đạt được nồng độ đỉnh cao hơn.

Liều dùng 5mg/kg: yêu cầu tiêm tĩnh mạch liều ban đầu gentamicin là 5mg/kg cho bệnh nhân, trừ khi độ thanh thải Creatinin thấp hơn 20ml/phút thì nên giảm liều (ví dụ : 2-3 mg/kg). Độ thanh thải Creatinin nên được kiểm tra ở tất cả các bệnh nhân (xem phần” Yêu cầu theo dõi điều trị”) . Sử dụng liều gentamicin thấp hơn ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận để làm giảm độc tính mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

Tần suất dùng thuốc và thời điểm dùng liều tiếp theo phụ thuộc vào chức năng thận của bệnh nhân. Nếu độ thanh thải Creatinin >60ml/phút, các liều dùng cách nhau 24h. Khoảng cách này tăng lên 36h với các trường hợp độ thanh thải creatinin từ 40-59 ml/phút; và 48h với

những bệnh nhân độ thanh thải từ 20-39 ml/phút. Các bệnh nhân với độ thanh thải creatinine < 20ml/phút nên dùng gentamicin với khoảng cách giữa các lần là 48h và chỉ dùng liều tiếp theo khi nồng độ gentamicin trong máu giảm xuống <1mg/L.

Nồng độ đáy của gentamicin nên được đo cách 4h trước khi dùng liều tiếp theo. Nồng độ này cần đạt <1mg/L trước khi dùng liều kế tiếp, để giảm thiểu tối đa độc tính. Nếu nồng độ đáy trên 1mg/L thì liều tiếp theo không được dùng cho đến khi nồng độ này xuống dưới 1mg/L. Việc đo nồng độ đỉnh không cần thiết làm thường xuyên khi dùng chế độ liều 5mg/kg.

Chế độ liều theo giản đồ Hartford: dựa trên các kết quả một nghiên cứu ở Mỹ khi các bệnh nhân dùng gentamicin với liều 7mg/kg và dùng liều tiếp theo dựa vào đánh giá độ thanh thải creatinin. Báo cáo cho thấy chỉ 27 bệnh nhân (1,2 %) có độc tính trên thận và 3 bệnh nhân có độc tính trên thính giác. Liều dùng này không nên dùng cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <20ml/phút.

Liều gentamicin đầu tiên được sử dụng là 7 mg/kg, và nồng độ gentamicin trong máu nên được đo vào thời điểm 6-14 tiếng sau liều dùng đầu tiên. Nồng độ này được so sánh với giản đồ Hartford (xem “giản đồ Hartford của gentamicin”) để xác định khoảng cách đưa liều hợp lý. Ví dụ, nếu sau 9h, mức gentamicin trong huyết thanh của một bệnh nhân là 4mg/L, họ sẽ dùng thuốc sau mỗi 24h; nếu nồng độ thuốc trong huyết thanh là 8mg/L, khoảng cách dùng là 36h.

Nếu nồng độ gentamicin giảm xuống trong thời gian quá 48h, giản đồ Hartford có thể không phải là chế độ liều thích hợp để dùng, và liều dùng theo được động học của từng cá thể nên được xem xét. Nếu cần tiếp tục dùng gentamicin, liều tiếp theo không nên dùng cho đến khi nồng độ gentamicin trong máu < 2mg/L.

Nếu chức năng thận duy trì ổn định, nồng độ gentamicin nên được theo dõi 2 lần/tuần và điều chỉnh liều hợp lý.

Chế độ hiệp đồng: (ví dụ : phối hợp với kháng sinh beta-lactam dùng cho viêm màng trong tim), đòi hỏi liều dùng gentamicin tiêm tĩnh mạch là 1 mg/ kg được dùng cách nhau 8h. Nồng độ gentamicin của liều trước đó nên được kiểm tra sau 24h và sau đó là 2 lần mỗi tuần (đích < 1mg/L). Nồng độ đỉnh của gentamicin có thể được đo sau 1h dùng thuốc (đích phải đạt 3-5 mg/L).

Liều dùng cá nhân hóa: dựa trên được động học của mỗi bệnh nhân cũng được sử dụng. Điều này có nghĩa là việc điều trị được điều chỉnh cho từng bệnh nhân, đảm bảo liều dùng chính xác, hiệu quả được cải thiện, giảm nguy cơ độc tính. Việc này cũng hữu ích cho các bệnh nhân mà chức năng thận bị suy giảm. Tuy nhiên, phương pháp này phức tạp, đòi hỏi nguồn lực lớn từ đội ngũ dược sĩ lâm sàng như dịch vụ 24h, và yêu cầu ghi lại chính xác thời điểm dùng thuốc, và nồng độ thuốc trong máu được đo thường xuyên, để đảm bảo dữ liệu thu được một cách chính xác.

Bảng 2: Các yêu cầu theo dõi điều trị

Yêu cầu theo dõi	Lí do	Tần suất theo dõi
Nồng độ thuốc	Hiệu quả và giảm tối đa nguy cơ tác dụng phụ	Ban đầu là hàng ngày, nhưng sau có thể là 2 lần/tuần nếu bệnh nhân điều trị ổn định.
Chức năng thận	Sự thải trừ của aminoglycosid là phụ thuộc vào chức năng thận	Nếu chức năng cơ bản của thận bình thường, theo dõi 2 lần/tuần. Nếu chức năng cơ bản của thận bị rối loạn hoặc suy giảm, theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị.
Cân nặng	Cân nặng thay đổi lên xuống có thể ảnh hưởng đến liều dùng	Ngay từ đầu và sau đó cân hàng tuần
Chức năng thính giác	Độc tính trên thính giác và trên tiền đình có thể xảy ra và là những tác dụng phụ không hồi phục.	Ngay từ đầu và kiểm tra hàng tuần

Các tác dụng phụ chính của gentamicin đều liên quan đến liều dùng. Các tác dụng phụ có hại là độc trên thính giác không hồi phục và độc với thận. Các bệnh nhân cần được khuyến là nên báo cáo ngay các tác dụng bất lợi như hoa mắt, chóng mặt và điếc.

Các tác dụng phụ và độc tính có liên quan chặt chẽ đến thời gian dùng thuốc kéo dài. Việc điều trị aminoglycosid cần được giới hạn và không quá 7 ngày. Các hướng dẫn “bắt đầu thông minh, sau đó tập trung” (“start smart then focus”) từ Y tế cộng đồng Anh khuyến cáo rằng kháng sinh cần được đánh giá lại sau 48-72 giờ điều trị và sau đó nếu tiếp tục điều trị là cần thiết thì việc đánh giá lại hoặc ngày dừng điều trị nên được đưa ra. Dược điển Anh khuyến cáo rằng thời gian điều trị không nên quá 7 ngày.

Lưu ý: Công thức tính cân nặng trong bài báo sử dụng đơn vị chiều cao, cân nặng của Anh (inch, pound). Nên người dịch sử dụng công thức thay thế tính theo đơn vị chiều cao, cân nặng của Mỹ (cm, kg).

Các kháng sinh đặc biệt quan trọng: Nhóm Fluoroquinolon, nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4, nhóm macrolide, nhóm glycopeptides.

Phân loại các kháng sinh cực kỳ quan trọng theo tổ chức y tế thế giới có kháng sinh macrolid nhưng không có kháng sinh penem không phù hợp với các đặc tính tìm kiếm trong khuôn khổ kế hoạch quốc gia về kháng sinh.

III. Danh sách các kháng sinh được coi là “liệu pháp cuối cùng”

Không tính đến các thuốc chống lao. Việc lao đa kháng sẽ được nghiên cứu riêng.

1. Các kháng sinh để chọn lọc vi khuẩn đề kháng

Đối với các vi khuẩn khó điều trị, cần chú ý:

Sự kháng của vi khuẩn đối với các fluoroquinolon là đáng lo ngại bởi vì fluoroquinolon là nhóm kháng sinh diệt khuẩn dễ sử dụng.

EBLSE, ERV và EPC là các vi khuẩn kháng kháng sinh đang được quan tâm hiện nay.

Đối với EBLSE là do:

- Hệ vi khuẩn kỵ khí đường ruột thay đổi do sử dụng kháng sinh phổ rộng.
 - Vi khuẩn có đặc tính giống EBLSE thuận lợi phát triển
- Điều đáng lo ngại là trong tương lai sự xâm lấn của EBLSE vào hệ vi khuẩn ruột tạo điều kiện phát triển cho các EPC

Danh sách các kháng sinh để chọn lọc vi khuẩn đề kháng:

- Kết hợp amoxicilline – acide clavulanic
- Các cephalosporine, đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, đáng lo ngại nhất là thế hệ 3 và 4, đặc biệt ceftriaxone.
- Các fluoroquinolon.

2. Các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng »

Chống lại cầu khuẩn Gram dương :

- Daptomycine (Biệt dược : Cubicin) có chỉ định trong giấy phép lưu hành là nhiễm khuẩn phức tạp da và mô mềm (IcPTM), nhiễm khuẩn màng trong tim do *Staphylococcus aureus* (EI), nhiễm trùng máu do *Staphylococcus aureus* kết hợp với IcPTM hoặc EI

Tình trạng sử dụng daptomycine hiện nay có vẻ phù hợp với giấy phép lưu hành (nhất là trong điều trị nhiễm khuẩn màng trong tim

Tác dụng diệt khuẩn có được sau 3 giờ uống kháng sinh.

- Linezolid (biệt dược Zyvoxid): là kháng sinh thuộc nhóm kháng khuẩn mới oxazolidinone. Trong thử nghiệm in vitro nó có tác dụng trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương và một vài vi khuẩn kỵ khí. Nó ức chế một cách chọn lọc sự tổng hợp protein của vi khuẩn dựa trên một cơ chế tác dụng độc đáo khác với các kháng sinh khác. Các nghiên cứu in vitro trên các chủng lâm sàng (bao gồm Staphylococcus kháng Meticillin, Enterococcus kháng Vancomycin, Streptococcus kháng Penicillin và Erythromycin) cho thấy linezolid có tác dụng trên các vi khuẩn kháng một hoặc nhiều loại kháng sinh.

Linezolid có dạng uống và dạng tiêm, có chỉ định viêm phổi bệnh viện và cộng đồng ở người lớn hoặc khi nghi ngờ nhiễm vi khuẩn Gram dương, cũng như trong nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp chỉ khi phân lập cho thấy nhiễm vi khuẩn Gram dương. Thời gian điều trị tối đa là 28 ngày (khuyến cáo: 10-14 ngày liên tục). Cần nhấn mạnh rằng suy tủy xuất hiện có liên quan tới thời gian điều trị, khi thời gian điều trị dài hơn thời gian khuyến cáo, cũng cần chú ý rằng đã có các báo cáo ca bệnh thần kinh ngoại vi và viêm dây thần kinh thị giác khi dùng linezolid, đôi khi tiến triển đến mất thị lực, chủ yếu ở các bệnh nhân điều trị lâu hơn 28 ngày. Tác dụng tiềm tàng trên staphylococcus bao gồm Staphylococcus kháng và Enterococcus kháng là lý do nó được xếp vào nhóm « liệu pháp cuối cùng »

Kháng sinh này được sử dụng ngày càng nhiều và đôi khi thời gian điều trị vượt quá thời gian trong giấy phép lưu hành. Sự đề kháng của vi khuẩn với linezolid hiện nay là không đáng lo ngại, tuy nhiên không nên lãng phí kháng sinh này.

- Glycopeptide: Câu hỏi được đặt ra là có nên liệt kê glycopeptide vào danh sách các kháng sinh được coi là « liệu pháp cuối cùng » chống lại vi khuẩn Gram + không. Trong thực hành lâm sàng, glycopeptide đã được sử dụng như là « liệu pháp cuối cùng » chống lại Tụ cầu vàng kháng Meticillin.

Chống lại vi khuẩn Gram âm:

- Colistin dạng tiêm: Theo giấy phép lưu hành gần đây của biệt dược Colimycin 1000 000 UI dạng bột và dung môi pha tiêm, kháng sinh này được coi là « liệu pháp cuối cùng ». Trong RCP (Tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm) hiện hành có ghi:

« Colimycin 1000 000 UI dạng bột và dung môi pha tiêm được chỉ định ở người lớn và trẻ em trong điều trị nhiễm khuẩn do trực khuẩn Gram – nhạy cảm (mục 5.1) khi không có kháng sinh nào khác có tác dụng in vitro, đặc biệt ở bệnh nhân bị bệnh nặng nhợt và bệnh nhân ở khoa hồi sức.

Kháng sinh này được khuyến cáo sử dụng phối hợp để ngăn ngừa vi khuẩn kháng thuốc (mục 5.1). Nên có những hướng dẫn chính thức liên quan đến sử dụng kháng sinh này »

Chú ý không uống hay phun sương colistin dạng tiêm.

- Tigecyclin: Theo giấy phép lưu hành, tigecyclin dạng tiêm (biệt dược Tygacil) được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp (trừ nhiễm trùng bàn chân tiểu đường) và nhiễm trùng ổ bụng phức tạp, và có nói rõ chỉ sử dụng khi không còn liệu pháp thay thế phù hợp.

Lợi ích của Tygacil trong điều trị nhiễm *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase đã được thừa nhận.

- Penem: Được sử dụng trong điều trị nhiễm EBLSE và vi khuẩn hiếu khí kháng các beta-lactam khác nhưng vẫn nhạy cảm với imipenem. Không có một thứ bậc nào giữa

các kháng sinh nhóm penem, tuy nhiên theo các cơ sở y tế, kết hợp imipenem và cilastatin được ưu tiên sử dụng và đang có sự tăng kê đơn meropenem trong một vài đơn vị y tế do dung nạp thần kinh tốt hơn và nồng độ ức chế tối thiểu thấp hơn.

- Fosfomycine dạng tiêm : Giống như tất cả các kháng sinh được coi là liệu pháp cuối cùng, cần phải sử dụng fosfomycine lâu dài. Biệt dược Fosfocine dạng tiêm (Sanofi) gặp khó khăn trong khâu cung ứng nên kháng sinh này được dành riêng điều trị viêm màng não và nhiễm khuẩn nặng tụ cầu khuẩn đa kháng và trực khuẩn Gram – đa kháng, khi không có liệu pháp thay thế khác.

- Temocilline : Là một kháng sinh beta-lactam diệt khuẩn có phổ bao phủ các vi khuẩn hiếu khí Gram – ngoại trừ *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter*, không có tác dụng trên cầu khuẩn Gram (+) và các vi khuẩn kỵ khí.

Hiện tại Temocilline không có giấy phép lưu hành tại Pháp. ANSM đã yêu cầu cấp giấy phép sử dụng tạm thời cho biệt dược Negaban dạng tiêm cho bệnh nhân bệnh nhầy nhớt và nhiễm khuẩn *Burkholderia cepacia*. Chú ý rằng Temocilline đang sử dụng hiện nay chỉ có giấy phép sử dụng tạm thời.

Theo như các dữ liệu có sẵn, lợi ích của Temocilline được nhấn mạnh ở khả năng chống lại vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng và *Burkholderia cepacia complex*, nhất là ít ảnh hưởng lên hệ vi sinh vật ruột. Temocilline là kháng sinh dự trữ trong điều trị BGN đa kháng nhưng lại làm tăng sinh carbapenemase, điều này là đáng lo ngại khi các Enterobacteri sinh beta-lactamase phổ rộng/carbapenemase đang gia tăng đều đặn. Temocilline có giấy phép lưu hành tại Bỉ, Luxembourg và Anh. Việc cấp giấy phép lưu hành của thuốc này vẫn còn nhiều tranh cãi.

- Phenicole : Thiamphenicol (biệt dược Thiophenicol) là một kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên Tụ cầu kháng Meticilline, có lợi ích trong điều trị áp xe não (chỉ định không thường xuyên)

Pivmecillinam và Spectinomycine

- Pivmecillinam : Được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở người lớn (viêm bàng quang cấp tính đơn giản, viêm bàng quang phức tạp, viêm bàng quang tái phát), có thể sử dụng khi mang thai. Một đợt điều trị kéo dài ít nhất 5 ngày (điều chỉnh theo lại nhiễm khuẩn tiết niệu)

Nếu nhiễm khuẩn không nghiêm trọng đe dọa tính mạng bệnh nhân, kháng sinh này có tác dụng trên vi khuẩn đích của nhiễm khuẩn tiết niệu (nhất là *E.coli*), có tính đến sự đề kháng kháng sinh (các fluoroquinolon). Mặc dù kháng sinh này không được xem như « liệu pháp cuối cùng », tác dụng của nó trên một số chủng EBLSE giúp tránh sử dụng các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng » trong nhiễm khuẩn tiết niệu.

Đang xin giấy phép lưu hành

- Spectinomycine : Spectinomycine dạng tiêm (biệt dược Trobicine) có lợi ích đặc biệt trong điều trị viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do lậu cầu, là những bệnh đang gặp khó khăn trong điều trị do sự ra tăng đề kháng của *N. gonorrhoeae* đối với các fluoroquinolon, và nồng độ ức chế tối thiểu của các cephalosporin thế hệ 3 ngày càng cao. Đáng lo ngại nếu nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng.

Theo thảo luận của các nhóm chuyên gia, các kháng sinh sử dụng trong nhiễm khuẩn nặng (đặc biệt đối với các chủng đa kháng) ví dụ pivmecillinam và spectinomycine

không mang các đặc tính « liệu pháp cuối cùng » nhưng vẫn được liệt kê trong danh sách các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng »

Các kháng sinh đã được thảo luận giữa các nhóm chuyên gia nhưng không được đưa vào danh sách các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng » :

- Fluoroquinolone : Moxifloxacin

Moxifloxacin (biệt dược Izilox) có lợi ích trong điều trị bệnh lao (sử dụng ngoài giấy phép lưu hành)

Chỉ định hiện tại theo giấy phép lưu hành :

Đường uống :

Izilox 400mg, viên nén bao phim được chỉ định ở bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định trong điều trị nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với moxifloxacin (xem mục 4.4, 4.8 và 5.1). Chỉ sử dụng khi các kháng sinh điều trị ban đầu không phù hợp hoặc không hiệu quả :

- Viêm xoang cấp do vi khuẩn
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính
- Viêm phổi cộng đồng, ngoại trừ dạng nặng
- Nhiễm khuẩn phụ khoa cao nhẹ tới trung bình (viêm vòi trứng và nội mạc tử cung) không kết hợp với áp xe tubo buồng trứng hoặc vùng chậu

Izilox 400mg, viên nén bao phim không được khuyến cáo sử dụng đơn độc trong điều trị nhiễm khuẩn phụ khoa cao nhẹ tới trung bình, phải kết hợp với một kháng sinh khác phù hợp (ví dụ cephalosporin) do sự tăng đề kháng của *Neisseria gonorrhoeae* với Moxifloxacin trừ khi loại trừ được sự đề kháng đó.

Izilox 400mg, viên nén bao phim có thể được sử dụng tiếp theo tiêm tĩnh mạch ban đầu khi có cải thiện tình trạng bệnh nhân trong:

- Viêm phổi cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Izilox 400mg, viên nén bao phim không được sử dụng trong điều trị ban đầu viêm phổi cộng đồng nặng hoặc tất cả các loại nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Đường tiêm:

Izilox 400mg/250ml dung dịch tiêm truyền được sử dụng trong điều trị:

- Viêm phổi cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Moxifloxacin được dành riêng điều trị viêm phổi cộng đồng và nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp khi các kháng sinh thường được khuyến cáo trong điều trị ban đầu những nhiễm khuẩn này không phù hợp.

- Céfépime:

Lợi ích của cefepime (biệt dược Axepim) là sự ổn định chống lại vi khuẩn sinh cephalosporinase, và hạn chế sử dụng carbapenem, cefepime làm tăng xuất hiện bơm đẩy kháng sinh ở *P. aeruginosa*.

- Pipéracilline-tazobactam

- Imidazole tác dụng toàn thân

- Cycline: các cycline có lợi ích trong sử dụng dài ngày điều trị mụn trứng cá do có tác dụng trên *P. acnes* và tác dụng kháng viêm.

- Rifaximine: Là dẫn xuất của rifamycine, chưa có giấy phép lưu hành rifaximine tại Pháp, mặc dù đã có trường hợp sử dụng dài ngày trong điều trị bệnh não gan khi không dung nạp hoặc thất bại khi điều trị bằng lactulose (hiện nay lactulose là thuốc duy nhất có giấy phép lưu hành cho chỉ định này tại Pháp) cần phải nhấn mạnh rằng sử dụng rifaximine cho số ít bệnh nhân khi thực sự cần thiết ở bệnh nhân chờ ghép gan. Tác dụng phụ khi sử dụng lâu dài chưa được nghiên cứu.
- Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX): Cần thiết trong một vài chỉ định (nhiễm khuẩn *Acinetobacter* – có tác dụng tốt nhất trong điều trị nhiễm *Acinetobacter*), lợi ích ít hơn trong các chỉ định khác do có thuốc khác thay thế. Tại Pháp dạng TMP đơn độc điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu đang được nghiên cứu đưa ra thị trường để tránh độc do thành phần sulfamide và để bảo toàn hiệu quả của TMP-SMX trong các chỉ định quan trọng khác ngoài nhiễm khuẩn tiết niệu.
- Macrolide: Không được coi là kháng sinh “liệu pháp cuối cùng” dù được xếp vào nhóm 1 trong danh sách các kháng sinh quan trọng theo Tổ chức Y tế Thế giới. Macrolide có lợi ích trong một số chỉ định như điều trị ho gà, nhiễm khuẩn do vi khuẩn không điển hình hay nhiễm khuẩn tai mũi họng/ phổi khi dị ứng với beta lactam, một vài macrolide nhất là azithromycine có lợi ích trong điều trị tiêu chảy nhất là do *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*. Tuy nhiên có sự kháng thuốc cao của *S. pneumoniae* và streptococque A bêta-hémolytique với macrolide, nhất là azithromycine do thời gian bán thải dài, tuy vậy macrolide không bị xem như “bị kháng thuốc mức đáng lo ngại” cũng không phải là kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn đa kháng.

Tóm lại, các kháng sinh sau được coi là “liệu pháp cuối cùng”

- Chống lại cầu khuẩn Gram (+)
 - o Daptomycine
 - o Linezolid
- Chống lại vi khuẩn Gram (–)
 - o Colistine dạng tiêm
 - o Tigecycline
 - o Peneme
 - o Fosfomycine dạng tiêm
 - o Phenicole
 - o Temocilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các kháng sinh này được sử dụng trong bệnh viện. Cần phải duy trì bền vững việc sử dụng các kháng sinh này.

3. Các kháng sinh mà việc kê đơn và phân phát phải được kiểm soát đặc biệt

Có 2 tình huống cần xem xét: sử dụng trong bệnh viện và ngoài bệnh viện

Là các kháng sinh vừa phải kiểm soát kê đơn vừa phải kiểm soát phân phát

Bao gồm các kháng sinh đặc biệt chọn lọc vi khuẩn đề kháng và các kháng sinh “liệu pháp cuối cùng”

Danh sách các kháng sinh mà việc kê đơn và/ hoặc phân phát phải được kiểm soát đặc biệt:

- Kết hợp amoxicillin và acid clavulanic

- Cephalosporine: đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, thế hệ 3 và 4 là đáng lo ngại nhất, đặc biệt ceftriaxone
- Fluoroquinolone
- Daptomycine
- Linezolid
- Colistine đường tiêm
- Tigecycline
- Peneme
- Fosfomycine đường tiêm
- Phenicole
- Temicilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Xếp loại các kháng sinh cần phải được cập nhật.

Theo dõi sự kháng kháng sinh của vi khuẩn qua trung gian InVS và ONERBA, qua phản hồi thông tin của hệ thống theo dõi, qua tiến hành nghiên cứu.

Kết luận:

Các kháng sinh dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng:

- Kết hợp amoxicilline – acide clavulanic
- Các cephalosporine, đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, đáng lo ngại nhất là thế hệ 3 và 4, đặc biệt ceftriaxone.
- Các fluoroquinolon.

Các kháng sinh sau được coi là “liệu pháp cuối cùng”

- Chống lại cầu khuẩn Gram (+)
 - o Daptomycine
 - o Linezolid
- Chống lại vi khuẩn Gram (–)
 - o Colistine dạng tiêm
 - o Tigecycline
 - o Peneme
 - o Fosfomycine dạng tiêm
 - o Phenicole
 - o Temocilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các kháng sinh mà việc kê đơn và/ hoặc phân phát phải được kiểm soát đặc biệt:

- Kết hợp amoxicillin và acid clavulanic
- Cephalosporine: đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, thế hệ 3 và 4 là đáng lo ngại nhất, đặc biệt ceftriaxone
- Fluoroquinolone
- Daptomycine
- Linezolid
- Colistine đường tiêm
- Tigecycline
- Peneme
- Fosfomycine đường tiêm
- Phenicole
- Temicilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các danh sách này cần phải được cập nhật thường xuyên.

Ca lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 25 tuổi với tiền sử bệnh cơ tim giãn, đã cấy ghép thiết bị hỗ trợ thất trái LVAD của HeartWare (Công ty HeartWare International, Framingham, MA) và thiết bị hỗ trợ thất phải RVAD của CentriMag (Công ty Thoratec, Pleasanton, CA), cầu nối để ghép thay thế cho việc cấy ghép tim. Sau phẫu thuật cấy ghép thiết bị, bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân trở nên phức tạp hơn với tổn thương thận cấp cần phải thẩm tách máu, suy hô hấp cần phải thở máy và cuối cùng phải mở khí quản, xuất huyết tái diễn và loạn nhịp thất. Bệnh nhân xuất hiện nhiễm trùng huyết với *Pseudomonas aeruginosa* vào ngày thứ 124 nhập viện (ngày 113 sau phẫu thuật ghép LVAD và RVAD). Kết quả kháng sinh đồ với *P. aeruginosa* được trình bày trong bảng 1. Nhiễm trùng huyết kéo dài và được cho là nhiễm trùng thứ cấp sau nhiễm trùng VAD, sau đó đã được xác định bằng kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp positron. Bệnh nhân được điều trị với cefepim, với bằng chứng về sự đáp ứng điều trị ban đầu do không có sự phát triển của vi khuẩn trong các mẫu cấy lặp lại). Vào ngày nhập viện thứ 150 (ngày 26 của liệu trình điều trị với cefepim), kết quả cấy máu lại dương tính với *P. aeruginosa*. Sau đó bệnh nhân được điều trị 1 tuần với meropenem và amikacin, tiếp đó là 21 ngày với meropenem. Vào ngày nhập viện thứ 178 (ngày 28 điều trị meropenem), kết quả cấy máu lại cho thấy sự phát triển của *P. aeruginosa*.

Bảng 1: Độ nhạy cảm với kháng sinh và thông số MIC thu được từ mẫu máu cấy với *P.aeruginosa*

Kháng sinh	Ngày 124 nhập viện ^a	Ngày 150 nhập viện ^a	Ngày 178 nhập viện ^b (MIC ug/ml)	Ngày 191 nhập viện ^b (MIC ug/ml)
Amikacin	S	S	S (≤ 4)	S (≤ 4)
Cefepim	S	I	S (8)	I (16)
Ciprofloxacin	S	I	S (1)	I (2)
Gentamicin	S	S	S (≤ 1)	S (≤ 1)
Imipenem	S	S	R (8)	R (8)
Piperacillin/tazobactam	S	R	I (32/4)	I (32/4)
Aztreonam	S	R	S (8)	R (>32)
Colistin	Không thử	Không thử	S (1)	S (0.25)
Meropenem	S	S	R (8)	R (8)

MIC = nồng độ ức chế tối thiểu; S = nhạy cảm; I = trung bình; R = kháng.

^a Tính nhạy cảm được xác định bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa (Kirby-Bauer)

^b MIC được xác định bằng phương pháp pha loãng vi lượng trong canh thang

Phương pháp điều trị

Sự lựa chọn kháng sinh trong ca lâm sàng này đã bị hạn chế bởi sự đề kháng kháng sinh xuất hiện trong quá trình điều trị, do vậy điểm then chốt trong điều trị là tối ưu hoá liều dùng để tăng tối đa khả năng diệt vi khuẩn. Cần xem xét đến các đích tác dụng dược lực học của kháng sinh nhóm beta-lactam, đồng thời với việc cân nhắc chức năng thận của bệnh nhân. Dựa trên sự thay đổi về tính nhạy cảm, chúng tôi quyết định theo đuổi việc sử dụng cefepim như một liệu trình điều trị mới. Sau khi đã lựa chọn kháng sinh, điều trước hết cần xem xét là lựa chọn liều dùng và cách dùng. Kháng sinh beta-lactam là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian, phụ thuộc nồng độ. Do đó, để đạt kết quả tối ưu, khoảng các giữa các lần đưa thuốc phải đảm bảo thời gian duy trì nồng độ thuốc trên MIC ($FT > MIC$) nên nằm trong khoảng 60-70% đối với cephalosporin, 50% với penicillin, và 40% với carbapenem¹. Liều pháp dùng ngắt quãng beta-lactam tạo nên các đỉnh cao và các đáy thấp không cần thiết – có khả năng thấp hơn MIC¹ của vi khuẩn. Beta-lactam có thể được dùng hiệu quả hơn khi truyền kéo dài hoặc liên tục, tạo nồng độ thuốc hằng định cao hơn MIC trong suốt thời gian điều trị. Liều pháp này có thể đem lại lợi thế trong điều trị các vi khuẩn có giới hạn nhạy cảm với kháng sinh nằm dưới MIC. Liều pháp truyền kéo dài và truyền liên tục beta-lactam vẫn đang được nghiên cứu, tuy nhiên, các bệnh nhân được thăm tách máu gián đoạn thường bị loại trừ khỏi các nghiên cứu này.

Liều dùng truyền thống của cefepim có thể dẫn đến thời gian nồng độ thuốc trên MIC không đủ². Như đã nói ở trên, tỷ lệ $FT > MIC$ trong khoảng giữa các lần dùng thuốc là thông

số được lực học cần tối ưu hoá đối với các kháng sinh beta-lactam, với $ft > MIC$ khoảng 60-70% cho các cephalosporin^{3, 4}. Những bệnh nhân (loại trừ các bệnh nhân có nhiễm trùng tiết niệu do *Pseudomonas*) có giá trị $ft > MIC$ thấp hơn 60% gần như chắc chắn đáp ứng kém với vi sinh vật khoảng 8.1 lần. Mục tiêu 60% được coi như ngưỡng tối thiểu, tuy nhiên, cũng có thể tạo đáp ứng không đầy đủ cho các trường hợp nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân nguy kịch. Thời gian duy trì nồng độ thuốc trên MIC khoảng từ 90-100% trong suốt giữa các lần đưa thuốc sẽ đảm bảo được mục tiêu tối thiểu⁶. Thêm vào đó, đáp ứng vi sinh của cefepim sẽ cho kết quả tối ưu khi nồng độ thuốc gấp khoảng 4 lần MIC⁷. Nồng độ beta-lactam trong huyết thanh dao động một cách rộng rãi ở các bệnh nhân bệnh nặng, điều này gây khó khăn cho việc xác định một phác đồ điều trị tối ưu chung cho tất cả các bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp vi khuẩn đề kháng mạnh⁸. Bệnh nhân bệnh nặng thường có nhiều thay đổi sinh lý có thể làm ảnh hưởng đến nồng độ kháng sinh, bao gồm sự thay đổi thể tích huyết tương, sự thay đổi nồng độ albumin huyết thanh, suy giảm chức năng gan và thận, và việc sử dụng các thiết bị hỗ trợ chức năng cho các cơ quan như trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể, trị liệu thay thế thận⁹. Trong một nghiên cứu dược động học về phương pháp truyền kéo dài cefepim ở những người trưởng thành bị bệnh nặng có kèm theo viêm phổi do thở máy, khả năng đạt 50% $ft > MIC$ với 2g cefepim truyền liên tục mỗi 8 giờ là 78.1% với MIC 16ug/ml và 50.3% với MIC 32ug/ml¹⁰. Một nghiên cứu truyền tĩnh mạch liên tục cefepim trong điều trị nhiễm trùng huyết hoặc viêm phổi do *P.aeruginosa* cho thấy tỉ lệ tử vong thấp hơn và số ngày điều trị ở đơn vị hồi sức tích cực giảm đáng kể¹¹. Nghiên cứu này bao gồm các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút, và được truyền tĩnh mạch cefepim 2g trên 4 giờ mỗi 24 tiếng. Mặc dù loại trừ các bệnh nhân nhiễm khuẩn vi khuẩn đề kháng hoặc có mức độ nhạy cảm trung bình với cefepim, nhưng nghiên cứu đã chứng minh độ an toàn và hiệu quả của phương pháp truyền tĩnh mạch kéo dài ở bệnh nhân mắc các vi khuẩn nhạy cảm.

Cefepim được thải trừ chủ yếu qua thận với khoảng 85% liều dùng ban đầu ở dạng không đổi trong nước tiểu¹². Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy sự dao động trong nồng độ cefepim được loại bỏ bởi thẩm tách máu, từ 40% đến 73% cefepim được thải trừ¹³⁻¹⁵. Do vậy, việc tối ưu hoá liều dùng ở bệnh nhân đang thẩm tách máu phải xem xét đến mỗi yếu tố dược động học, bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ qua thận. Dựa trên sự thay đổi khả năng liên kết với protein huyết tương và sự dao động thể tích dịch, thể tích phân bố có thể tăng ở các bệnh nhân thực hiện thẩm tách máu, do sự giảm tỉ lệ thuốc trong lòng mạch. Bệnh nhân cũng có thể có sự giảm chuyển hoá trong thận, dẫn đến những thay đổi trong độ thanh thải hệ thống. Ở các bệnh nhân thẩm tách máu, các thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu có thể bị thay đổi mức độ thải trừ. Các đặc tính hoá lý của mỗi loại thuốc sẽ ảnh hưởng đến lượng thuốc được thải trừ qua thẩm tách máu, bao gồm khối lượng phân tử, sự liên kết protein, thể tích phân bố, và điện tích. Các thuốc có khối lượng phân tử cao cũng như có mức độ liên kết cao với protein được thải trừ ít hơn qua thẩm tách máu. Cefepim là thuốc có khối lượng phân tử thấp (480 Da) và liên kết khoảng 20% với protein¹². Các thuốc có thể tích phân bố cao có thể bị giảm độ thanh thải do nồng độ thuốc phân bố chủ yếu trong tế bào, ít có trong máu để thải trừ. Tương tự, do nồng độ trong tế bào cao, nồng độ trong huyết tương có thể tăng trở lại sau thẩm tách máu do thuốc được phân bố lại. Đặc điểm của quá trình thẩm tách máu cũng có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ thuốc, bao gồm kích thước lỗ lọc, tỷ lệ siêu lọc, và thời gian lọc.

Trong điều kiện lý tưởng, liều dùng kháng sinh cho bệnh nhân nặng sẽ được cá thể hóa, sử dụng các công cụ giám sát điều trị cùng với sự hỗ trợ phần mềm vi tính để đạt được các

mục tiêu dược lực học và dược động học cho mỗi vi sinh vật gây bệnh cụ thể, điều này có thể giúp dự đoán được sự thành công của điều trị. Mặc dù công cụ giám sát điều trị đối với vancomycin và aminoglycoside đã được thực hiện một cách dễ dàng, công cụ giám sát cho các kháng sinh khác hầu như chưa có ở phần lớn các bệnh viện⁹.

Vấn đề then chốt tiếp theo sau việc lựa chọn liều dùng cefepim thích hợp là việc quyết định thuốc phối hợp cùng. Vấn đề sử dụng hai kháng sinh trong liệu pháp phối hợp để điều trị *Pseudomonas* vẫn còn gây tranh cãi. Lợi ích của liệu pháp phối hợp bao gồm mở rộng phổ tác dụng theo kinh nghiệm, tăng tác dụng kháng sinh thông qua tác dụng hiệp đồng, và ngăn ngừa đề kháng thuốc¹⁷. Trong trường hợp này, bệnh nhân đã xác định được tác nhân gây bệnh và độ nhạy cảm, nên liệu pháp phối hợp được dùng để tăng tác dụng hiệp đồng và ngăn ngừa sự phát triển của đề kháng thuốc, đặc biệt khi không thể loại bỏ được nguồn nhiễm trùng. Một nghiên cứu gần đây tiến hành ở 593 bệnh nhân với nhiễm trùng huyết do *P.aeruginosa*, bao gồm các bệnh nhân đã mắc vi khuẩn đa kháng thuốc và các chủng vi khuẩn kháng thuốc một cách rộng rãi, cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị với phác đồ phối hợp so với phác đồ đơn độc¹⁸. Ngoài ra, không có mối liên quan nào giữa phác đồ phối hợp với tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân mà trong đó hai kháng sinh đều bao phủ. Kết quả này đặt ra câu hỏi về tác dụng hiệp đồng trên thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, cần chú ý rằng nghiên cứu này bao gồm sự kết hợp nhiều loại kháng sinh và không nhấn mạnh rằng tác dụng hiệp đồng phụ thuộc vào loại kháng sinh phối hợp đã được phối hợp. Sự phối hợp colistin với cefepim cho thấy tác dụng hiệp đồng chống lại các mẫu phân lập có vi khuẩn *P.aeruginosa* kháng carbapenem và làm tăng hiệu quả trên con kịch phát bệnh phổi ở bệnh nhân xơ hoá nang, so với phác đồ colistin đơn độc.

Ngăn ngừa sự kháng thuốc trong điều trị là vấn đề quan trọng, bởi vì bệnh nhân đã xuất hiện đề kháng với cả meropenem và cefepim trong quá trình điều trị trước đó. Các kết quả nghiên cứu in vitro cho thấy phác đồ đơn độc có liên quan đến tốc độ tăng nhanh của MIC và sự xuất hiện kháng thuốc nhiều hơn so với phác đồ phối hợp²¹, mặc dù các dữ liệu in vivo chứng minh các lợi ích này vẫn còn thiếu sót. Trong ca lâm sàng này, cơ quan nhiễm khuẩn đã có MIC của cefepim tăng cao, cũng như không biết chắc chắn được các mục tiêu dược động học và dược lực học có đạt được hay không, cho nên việc thêm vào kháng sinh thứ hai có thể hỗ trợ để khắc phục được sự thiếu hụt này.

Kết quả lâm sàng

Phác đồ điều trị kháng sinh của bệnh nhân đã được chuyển thành cefepim và colistimethate. Để tối ưu hóa mục tiêu dược lực học, cefepim được truyền 2g trên 3 giờ/ngày. Vào những ngày thăm tách máu, cefepim được chỉ định sau khi kết thúc thăm tách máu. Các mẫu cấy máu vào ngày 183 và 188 nhập viện cho kết quả âm tính, tuy nhiên, ngày 191 lại cho thấy có sự phát triển *P. aeruginosa*. Thử nghiệm độ nhạy cảm được thực hiện với Sensititre (Hệ thống chẩn đoán Trek, Oakwood Village, OH), canh thang pha loãng cho các mẫu nuôi cấy của bệnh nhân vào ngày 178 và 191 (bảng 1). Trong 2 tuần điều trị với cefepim, nồng độ thuốc được đo trước thăm tách máu, khi kết thúc thăm tách máu, 30 phút sau khi truyền cefepim, 12 tiếng sau truyền cefepim, và ngay trước khi truyền liều cefepim tiếp theo. Nồng độ cefepim được xác định bởi phương pháp HPLC². Tất cả nồng độ cefepim đo được đều ở trên MIC với *Pseudomonas aeruginosa* phân tách từ mẫu máu bệnh nhân (hình 1). Chỉ có nồng độ thuốc ngay sau khi thăm tách máu (trước liều tiếp theo cefepim) rơi xuống dưới MIC

(20% cefepim liên kết với protein). Thẩm tách máu đã loại bỏ một lượng thuốc đáng kể (82%).

Mặc dù cefepim được sử dụng với nồng độ thích hợp, và được phối hợp với colistimethate (và thậm chí sau đó là amikacin), mẫu máu của bệnh nhân vẫn tiếp tục cho kết quả dương tính với vi khuẩn thử do không kiểm soát được nguồn gây bệnh. Cuối cùng, bệnh nhân dường như không thể giữ được cây ghép, và được chuyển đến phòng chăm sóc giảm nhẹ. Bệnh nhân tử vong vào ngày 232 nhập viện (221 ngày sau cấy ghép LVAD/RVAD). Trong ca lâm sàng này, nồng độ cefepim được giữ ở mức ≥ 4 lần so với MIC của *P.aeruginosa* trong suốt quá trình theo dõi, ngoại trừ thời điểm ngay sau thẩm tách máu, ngay trước khi truyền liều cefepim tiếp theo. Mặc dù nồng độ thuốc đã đạt được các mục tiêu dược lực học, những kết quả không mong muốn ở bệnh nhân cho thấy không được đánh giá thấp việc kiểm soát nguồn gây bệnh.

Kết quả cũng cho thấy tầm quan trọng của việc cân nhắc độ an toàn với liều cao beta-lactam, đó là độc tính thần kinh khi có suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân điều trị với cefepim. Một nghiên cứu về nồng độ trong huyết tương của cefepim chứng minh khả năng gây độc thần kinh là 50% khi nồng độ trong huyết tương của cefepim $\geq 22\mu\text{g/ml}$ ²³. Bệnh nhân trong ca lâm sàng này được duy trì nồng độ $> 22\mu\text{g/ml}$ trong suốt quá trình điều trị nhưng không gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào liên quan đến cefepim.

Kết luận:

Trong điều trị nhiễm khuẩn đa kháng thuốc ở bệnh nhân nặng với bệnh cảnh suy đa tạng, bắt buộc phải cân nhắc đến yếu tố dược động học và dược lực học của kháng sinh để tối ưu hoá liều dùng. Cefepim 2g truyền trên 3 giờ/ngày cho nồng độ thuốc thích hợp để điều trị nhiễm khuẩn huyết với *P.aeruginosa* đa đề kháng, nhạy cảm trung bình với cefepim ở bệnh nhân thẩm tách máu ba lần mỗi tuần.

Tác dụng có hại của thuốc

Người dịch: Nguyễn Tùng Sơn & Nguyễn Đỗ Quang Trung, SVD4, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Hiệu đính: ThS.DS. Lê Bá Hải, ĐH Dược HN

Nguồn: Le Moniteur des Pharmacies, cahier 2 du 2964/2965 du 12 janvier 2013

Ca 1: Phát ban đáng ngờ

Ba ngày trước, chị H. đưa con gái, 6 tuổi, đến phòng khám vì cháu bé thấy đau họng và sốt. Sáng hôm sau, chị H. tới nhà thuốc mua amoxicillin 500 mg/5 ml, (ngày 2 lần, mỗi lần 1 thìa trong 6 ngày) theo đơn bác sĩ. Hôm nay, chị H. gọi điện tới nhà thuốc thắc mắc vì thấy cháu bé có vẻ mệt, luôn sốt và xuất hiện các nốt trên ngực và vai. Chị H. muốn biết liệu rằng con gái có dị ứng với kháng sinh hay không.

Liệu rằng cháu bé có dị ứng với amoxicillin?

Ban đỏ xảy ra khi đang dùng amoxicillin có thể do các nguyên nhân khác.

Phân tích

Các penicillin, có cấu trúc vòng beta-lactam, là nhóm kháng sinh thường gây ra các phản ứng dị ứng nhất. Phản ứng dị ứng penicillin có thể xuất hiện sớm, thậm chí ngay lập tức, ví dụ như nổi mề đay (có thể có hoặc không có ngứa, xuất hiện vào ngày đầu tiên điều trị hay ngay sau khi dùng thuốc), phù Quinke hay sốc phản vệ; hoặc thông qua các phản ứng muộn như bệnh huyết thanh (thể hiện trên lâm sàng bằng các triệu chứng: nổi mề đay, đau khớp và có thể có sốt). Vì vậy, việc nghĩ đến sự xuất hiện của một phản ứng dị ứng sớm trong trường hợp này là hoàn toàn có cơ sở.

Tuy nhiên, không thể loại trừ những nguyên nhân khác. Amoxicillin có thể gây ra những phản ứng trên da nghiêm trọng, như ban da mụn mủ cấp tính được nghi ngờ giống biểu hiện ban da kèm sốt khi khởi đầu điều trị ở bệnh nhân. Các phản ứng nhiễm độc da khác như Hội chứng Lyell, Hội chứng Stevens-Johnson cũng được báo cáo, tuy nhiên chúng thường xuất hiện sau ít nhất một tuần sau khi dùng thuốc. Những hội chứng này đặc trưng bởi sự lan tỏa các tổn thương nhanh chóng trên toàn cơ thể bệnh nhân, hình thành các tổn thương bong nước hoặc các vết loét da. Điều này có thể dẫn đến tình trạng rối loạn nước-điện giải, đe dọa tiên lượng bệnh của bệnh nhân. Nguy cơ xuất hiện các triệu chứng này tăng lên khi phối hợp amoxicillin với allopurinol.

Mặt khác, ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn tăng bạch cầu đơn nhân (cũng như trong trường hợp nhiễm vi khuẩn nội bào mycoplasma), amoxicillin có thể gây hồng ban đa dạng. Việc tăng bạch cầu đơn nhân có thể gây ra tình trạng đau thắt ngực. Bác sĩ khám cho cháu bé có thể đã chỉ định kháng sinh mà chưa làm Strepto-test. Nếu cháu không có triệu chứng đau thắt ngực do nhiễm khuẩn, nhưng có tăng bạch cầu đơn nhân, việc dùng amoxicillin đã có thể hoạt hóa sự phát ban trên da, do đó có thể gây nhầm lẫn với một phản ứng dị ứng. Việc bệnh nhân luôn sốt sau 48 giờ dùng kháng sinh và cô bé luôn thấy mệt mỏi, có lẽ phù hợp với chẩn đoán này hơn.

Xử trí

Bất kể cơ chế bệnh sinh nào đã gây ra hiện tượng phát ban, nó vẫn có thể là một phản ứng có hại của thuốc. Cần dùng amoxicillin ngay lập tức và liên lạc với bác sĩ nhi khoa.

Ghi nhớ

Beta-lactam là nhóm kháng sinh thường gây các phản ứng dị ứng nhất. Sự xuất hiện của các phản ứng trên da, đôi khi ở dạng nghiêm trọng, do tác động của amoxicillin, cũng có thể bị tăng lên do một bệnh cảnh nhiễm trùng hoặc do tương tác với allopurinol.

Ghi chú: Xét nghiệm Strepto-test là một thử nghiệm phát hiện nhanh kháng nguyên được sử dụng rộng rãi tại các bệnh viện để hỗ trợ trong việc chẩn đoán viêm họng do vi khuẩn gây ra bởi nhóm liên cầu Streptococcus nhóm A.

DỊ ỨNG BETA-LACTAM:

Tần suất lưu hành: theo một công bố của Afssaps năm 2015, tỷ lệ dị ứng betalactam (penicillin và cephalosporin) đã bị ước tính quá cao, với hơn 80% bệnh nhân có các biểu hiện nhưng không thực sự là dị ứng. Tuy vậy vẫn có nguy cơ tử vong từ những phản ứng dị ứng này và vì thế nó cần được chẩn đoán, đặc biệt khi betalactam chiếm 2/3 lượng kháng sinh được sử dụng trên thực tế.

Chẩn đoán: dấu hiệu gợi ý dị ứng penicillin theo typ IgE bao gồm: trước đó đã từng sử dụng thuốc đó mà không có vấn đề gì, phản ứng sớm (ngay sau khi khởi đầu điều trị), và có những dấu hiệu của sốc phản vệ, mày đay và/hoặc phù mạch. Chẩn đoán xác định thông qua test dị nguyên trên da hoặc “test lấy da”, những xét nghiệm này được khuyến cáo khi có các phản ứng sớm và/hoặc có sốc phản vệ.

Dị ứng chéo: Nguy cơ dị ứng chéo giữa các penicillin và cephalosporin từ 1 - 10%, và nguy cơ này thấp hơn khi sử dụng cephalosporin thế hệ 2 - 3 so với thế hệ 1. Do đó, khi có dị ứng với penicillin thể nhẹ thoáng qua, không có chống chỉ định với cephalosporin thế hệ 2 và 3. Tuy vậy khi kết quả test lấy da dương tính với penicillin hoặc tiền sử dị ứng nặng với penicillin, chống chỉ định sử dụng cephalosporin.

Ca 2: Mông bị đỏ

Chị T. muốn mua một tuýp thuốc Mitosyl [Kẽm oxyd] cho bé C, 6 tuổi. Chị A. giải thích rằng vì mông của bé C rất đỏ và dù sử dụng Bepanthen (dexpanthenol- để trị hăm) nhưng không có hiệu quả. Chị ấy muốn thử dùng loại khác. Chị T. cũng hỏi dược sĩ về những đốm trắng trong miệng của bé C xuất hiện từ vài ngày nay. Dược sĩ nhớ ra là gần đây đã cho C dùng Zinnat 125 mg (cefuroxim, một cephalosporin thế hệ 2) để điều trị bệnh viêm tai, theo đơn của bác sĩ.

Suy nghĩ gì về những tổn thương trong khoang miệng?

Những đốm trắng là dấu hiệu của nhiễm nấm *Candida* khoang miệng, rất có thể có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh.

Phân tích

Các kháng sinh beta-lactam làm mất cân bằng hệ vi khuẩn chí và có thể gây nhiễm nấm ở khoang miệng, tiêu hóa hoặc âm đạo. Tác nhân chính gây nhiễm nấm khoang miệng là *Candida albicans*. Theo thông tin từ tờ thông tin đặc tính sản phẩm của nhà sản xuất, sự tăng sinh *Candida* là tác dụng không mong muốn thường gặp của cefuroxim (tỉ lệ trên 1%).

Tổn thương quan sát được trên bé C có vẻ rất đặc trưng gây bởi tình trạng nhiễm nấm *Candida*. Tuy nhiên, việc bệnh nhân yêu cầu một loại kem cho ban đỏ kháng trị ở mông đã gây chú ý cho dược sĩ. Dược sĩ nghi ngờ rằng đó cũng là một tổn thương do nhiễm nấm. Thật vậy, có khả năng nấm đã lan rộng khắp toàn ống tiêu hóa.

Xử trí

Dược sĩ khuyên nên đi khám bác sĩ nhi khoa, không chỉ để xác định chẩn đoán nhiễm nấm khoang miệng (sẽ yêu cầu chỉ định thuốc chống nấm) mà còn để kiểm tra tình trạng ban đỏ kháng trị ở mông của bé C.

Ghi nhớ

Beta-lactam thường gây ra nhiễm nấm khoang miệng hoặc âm đạo. Sự xuất hiện ban đỏ ở mông của trẻ nhũ nhi có thể là do nhiễm nấm.

Ca 3: Đau mắt cá chân

Đầu tuần, bà M 66 tuổi, bị viêm phế quản, đến nhà thuốc để mua ciprofloxacin 500 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày, và acetylcystein theo đơn bác sĩ. Hôm nay, bà ấy quay trở lại nhà thuốc để mua miếng dán và cao, vì cảm thấy đau ở đầu gối và mắt cá chân trái. Bà M rất băn khoăn, không hiểu lý do tại sao mình bị đau dù không bị trật mắt cá chân.

Có phải bà M bị trẹo xương?

Đau mắt cá chân xuất hiện ở bệnh nhân đang sử dụng fluoroquinolon cần phải được lưu ý vì nó có thể là biểu hiện nghi ngờ liên quan tới phản ứng có hại của thuốc.

Phân tích

Các fluoroquinolon gây ra các tổn thương gân khớp, một bên hoặc hai bên, theo kiểu đau cơ, đau khớp, và/hoặc viêm gân, đôi khi biểu hiện nặng rõ rệt; có thể xuất hiện vào hai ngày đầu điều trị, ở nhiều vị trí trong đó có gân Achilles. Nguy cơ viêm gân, đứt gân của fluoroquinolon tăng lên ở những bệnh nhân chơi thể thao, vận động mạnh, hơn 65 tuổi, hoặc đang được điều trị bằng liệu pháp corticoid. Pefloxacin là thuốc gây viêm gân nhiều nhất trong nhóm, thậm chí khi dùng ở liều đơn.

Xử trí

Chắc chắn cần phải cảnh báo những cơn đau này cho bác sĩ, vì nếu nguyên nhân được xác định là do phản ứng có hại của thuốc, thì cần phải dừng thuốc để tránh nguy cơ đứt gân. Tối hôm đó, bà M quay lại với đơn thuốc mới, trong đó yêu cầu dừng ciprofloxacin, thay bằng josamycin, và nẹp mắt cá (để gân Achilles nghỉ ngơi). Tình trạng đau sẽ còn tồn tại trong vài tháng. Khi xảy ra viêm gân do fluoroquinolon, cần chống chỉ định dùng các thuốc nhóm này sau đó.

Ghi nhớ

Các fluoroquinolon gây ra các tổn thương gân khớp nặng, cần dùng thuốc và chống chỉ định dùng lại cho những lần sau.

Ca 4: “Vợ tôi chưa được tiêm!”

Bà C (71 tuổi) được chẩn đoán viêm bể thận, cần được nhập viện điều trị. Tuy nhiên bà và gia đình từ chối và muốn được điều trị tại nhà. Hai ngày nay, bà được nhân viên y tế đến điều trị theo đơn: ceftriaxon 1 g, tiêm tĩnh mạch 1 mũi buổi tối và gentamicin 80 mg tiêm bắp 2 lần/ngày, trong 3 ngày, sau đó sẽ xem xét chuyển qua đường uống. Đầu giờ chiều ngày thứ 3, dược sĩ thấy ông D, chồng bà C, tới hiệu thuốc mua một túi đựng đồ vệ sinh cho bà C đang nằm viện. Ông D. cho dược sĩ biết rằng từ hôm trước, vợ ông kêu chóng mặt và sáng nay, bà ấy đi hơi loạng choạng khi mở cửa cho y tá tới tiêm gentamicin. Người y tá này đã ngay lập tức gọi điện thông báo tình hình cho bác sĩ và bác sĩ đã quyết định phải cho bà C nhập viện. Ông D. cho biết thêm, ông cảm thấy rất ngạc nhiên và không hiểu nhiều thứ trong hoàn cảnh này: “Vợ tôi phải vào viện chỉ để làm các xét nghiệm mà không được điều trị gì theo đơn kê bình thường”

Chuyện gì đã xảy ra?

Có khả năng rất cao đây là do tác dụng không mong muốn của gentamicin và cần phải dừng thuốc ngay lập tức. Việc nằm viện trở nên cần thiết không chỉ để điều trị viêm bể thận cho bà C. mà còn để có thể theo dõi, giám sát tình trạng sức khỏe của bà C trong điều kiện tốt nhất.

Phân tích

Các aminoglycoside có độc tính với đôi dây thần kinh sọ VII (thính giác) và với tai. Những yếu tố làm tăng nguy cơ xảy ra của các tác dụng không mong muốn trên bao gồm: tuổi, thay đổi chức năng thận, độ dài của đợt điều trị, một đợt điều trị trước đó với aminoglycoside cũng như kết hợp với các thuốc khác cũng có độc tính trên tai (dẫn chất platin,...).

Chúng rối loạn thăng bằng ở bà C đã cảnh báo người y tá. Thật vậy, đó là một dấu hiệu tổn thương tiền đình, nó có thể tiếp tục tiến triển thành tình trạng tổn thương ốc tai nặng không hồi phục. Tổn thương ốc tai có liên quan đến sự kích thích receptor NMDA (N-methyl-D-aspartate), và sự phá hủy tế bào lông, kết quả là gây mất thính lực ở các tần số cao, và có thể dẫn tới điếc hoàn toàn.

Do đó, khi có những dấu hiệu đầu tiên của tổn thương tiền đình (ù tai, chóng mặt) thì cần phải dừng điều trị bằng aminoglycosid, để tránh dẫn tới điếc. Đó là lí do tại sao mũi tiêm gentamicin sáng nay không được thực hiện. Kèm theo đó, bác sĩ quyết định cho bà D. nhập viện để xem xét chiến lược điều trị viêm bể thận theo kháng sinh đồ. Và cũng là để bác sĩ có thể theo dõi, giám sát, đánh giá tình trạng suy giảm thính lực, tổn thương tiền đình và xem xét chức năng thận ở bệnh nhân (aminoglycosid cũng gây tổn thương thận).

Xử trí

Sau khi nghe ông D. kể chuyện, dược sĩ đã giải thích lí do mà gentamicin không được tiêm sáng nay. Dược sĩ cẩn thận làm yên lòng ông rằng: bệnh viêm bể thận từ nay sẽ được điều trị trong bệnh viện, dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Mặt khác, dược sĩ ghi lại trong

tiền sử của bà C: các lần điều trị sau bằng aminoglycosid sẽ phải cân nhắc hết sức thận trọng để tránh độc tính trên tai (độc tính phụ thuộc liều và có tích lũy).

Ghi nhớ

Aminoglycoside là nhóm kháng sinh gây độc với thần kinh và tai. Tất cả các dấu hiệu của tổn thương tiền đình (ù tai, chóng mặt, rối loạn thăng bằng) cần phải được báo ngay cho dược sĩ, bác sĩ và cần đánh giá lại quá trình điều trị.

CHÚ Ý KHI SỬ DỤNG AMINOGLYCOSID DÙNG NGOÀI!

Trước khi kê toa thuốc nhỏ tai chứa kháng sinh nhóm aminoglycoside, phải chắc chắn màng nhĩ còn nguyên vẹn. Thật vậy, trong trường hợp màng nhĩ bị thủng, aminoglycoside có thể tiếp xúc trực tiếp với các cấu trúc của tai giữa và tai trong và gây ra các độc tính trên tiền đình hoặc ốc tai (rối loạn thăng bằng, điếc) không hồi phục.

Như vậy, các aminoglycosid đặc biệt là dạng dùng tại chỗ như neomycin (Antibio-Synalar, Panotile, Polydexa) hoặc framycetin (Framyxone) là chống chỉ định ở bệnh nhân viêm tai hõ màng nhĩ và những bệnh nhân có các ống xuyên màng nhĩ.

Thuốc nhỏ tai chứa kháng sinh chỉ được chỉ định trong trường chảy mủ trong viêm tai hõ màng nhĩ mạn tính.

Ca 5: “Tôi có thể cho L. dùng Imodium không?”

Ba ngày trước, sau khi đến khám bác sĩ nhi khoa, con trai của bà T., 5 tuổi, 22 kg đã được chẩn đoán bị viêm tai trái và được kê đơn Amoxicilin + acid clavulanic 500/62,5 (1 gói x 3 lần/ngày, trong 8 ngày) và Doliprane 300 mg (paracetamol - 1 gói mỗi 6 giờ nếu có sốt hoặc đau). Hôm nay, dược sĩ nhận được cuộc gọi từ bà T. thông báo rằng con trai bà (tên L) bị tiêu chảy nặng. Bà ấy muốn hỏi liệu rằng có thể cho con bà dùng Imodium (loperamid) dạng hỗn dịch uống có sẵn ở nhà thuốc được không.

Đây có phải là một ý kiến hay ?

Không! Loperamid không nên được sử dụng trong trường hợp tiêu chảy khi đang điều trị kháng sinh phổ rộng.

Phân tích

Các kháng sinh có thể gây ra tiêu chảy do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật đường ruột. Tiêu chảy thông thường khá lành tính, tuy nhiên nó có thể có biến chứng (rất hiếm gặp) do sự tăng sinh của *Clostridium difficile*, trực khuẩn kỵ khí Gram dương tiết ra độc tố gây viêm đại tràng giả mạc. Viêm đại tràng xảy ra trong khi điều trị kháng sinh hoặc 6 tuần sau đó, có biểu hiện là tiêu chảy phân xanh, có thể có xuất huyết, kèm theo xuất hiện các mảng giả cùng với sốt và suy nhược cơ thể.

Các loại thuốc kháng sinh có khả năng gây ra viêm đại tràng giả mạc nhất là các kháng sinh phổ rộng (lincomycin, clindamycin, amoxicilin và các cephalosporin...). Các trường hợp tương tự cũng được báo cáo với fluoroquinolon và co-trimoxazol. Một vài loại thuốc khác

cũng tạo thuận lợi cho *Clostridium difficile* phát triển. Chúng là các thuốc làm giảm nhu động ruột, gây ra ứ phân, thuốc ức chế bơm proton – làm giảm nồng độ acid dạ dày và cho phép vi khuẩn gây bệnh phát triển.

Xử trí

Sau khi trao đổi với bà T. và xác minh rằng L không có sốt và có máu trong phân, dược sĩ khuyên dứt khoát không nên sử dụng Imodium để dừng tiêu chảy cho L mà nên sử dụng chế phẩm probiotic (loại Lactéol hoặc Ultra-levure). Đồng thời, dược sĩ cũng giải thích cho bà T. rằng: những chế phẩm này có thể giúp khắc phục tình trạng mất cân bằng của hệ vi sinh vật đường ruột gây ra do thuốc kháng sinh và chúng có sẵn ở hiệu thuốc, không cần kê đơn. Nếu như các chế phẩm này không làm giảm tình trạng tiêu chảy của cháu L, thuốc có tác dụng bao đường ruột (loại Smecta) cũng có thể được sử dụng và lưu ý nên dùng thuốc này cách một khoảng thời gian là 2 giờ với các thuốc khác.

Dược sĩ cũng đưa cho bà mẹ trẻ những lời khuyên về vệ sinh thực phẩm và chế độ dinh dưỡng nên được sử dụng trong trường hợp bị tiêu chảy.

Cuối cùng, dược sĩ cảnh báo bà T. rằng nếu cháu L xuất hiện tình trạng tiêu chảy nhợt và sốt trong những ngày tới và/hoặc khi điều trị kháng sinh kết thúc, nên tham khảo ý kiến một bác sĩ.

Ghi nhớ

Để tránh bị viêm đại tràng giả mạc do Clostridium difficile, các thuốc làm giảm nhu động ruột không nên được sử dụng để dừng tiêu chảy do sử dụng một kháng sinh phổ rộng.

ĐIỀU TRỊ VIÊM ĐẠI TRÀNG DO *Clostridium difficile*

Chẩn đoán: một vài dấu hiệu lâm sàng có thể gợi ý đến bệnh viêm đại tràng giả mạc như tiêu chảy phân xanh kiêu ly, thỉnh thoảng có nhầy máu, đau bụng, sốt, suy nhược cơ thể. Xét nghiệm máu cho thấy có tình trạng tăng bạch cầu, tốc độ máu lắng và protein phản ứng C tăng cao cùng với giảm albumin. Chẩn đoán xác định bằng nội soi và tìm độc tố A và B của *Clostridium difficile* trong phân.

Tiền lượng: viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile* có thể tiến triển đến sốc nhiễm trùng (tỉ lệ tử vong trong 10-30% số trường hợp).

Điều trị: dừng ngay kháng sinh đang sử dụng và bù trừ điện giải qua đường uống hoặc truyền tĩnh mạch tùy tình trạng bệnh nhân. Thuốc đầu tay trong điều trị là metronidazol đường uống (250 mg, 4 lần/ngày, trong 10 ngày). Tại bệnh viện, vancomycin đường uống (một số dạng bào chế có sẵn ở Khoa Dược bệnh viện) được sử dụng dự phòng trong trường hợp chống chỉ định với metronidazol hoặc trong trường hợp tái phát.

Ca 6: Bệnh viêm bàng quang trở nặng!

Bệnh nhân P, nữ, 32 tuổi, bị viêm bàng quang, được kê đơn norfloxacin 400 mg 1 viên x 2 lần/ngày, trong 3 ngày. Cô ấy phàn nàn với dược sĩ rằng cô ấy e sợ tình trạng có thể xấu đi và việc sử dụng thuốc có thể phá hỏng kỳ nghỉ của cô ấy vào ngày hôm sau do tác dụng không mong muốn của thuốc.

Kì nghỉ của P có thể bị phá hỏng vì việc điều trị này không?

Không, nhưng trong khi điều trị bằng fluoroquinolon thì phải có một vài lưu ý.

Phân tích

Giống như các tetracyclin và các sulfonamid, các fluoroquinolon là các thuốc làm cho da trở nên nhạy cảm với ánh sáng, khi tiếp xúc với tia cực tím (ánh sáng mặt trời hoặc nhân tạo), có thể gây ra bệnh da nhạy cảm ánh sáng. Tình trạng này đặc trưng bởi hình ảnh ban đỏ xuất hiện có kèm đau nhức, có giới hạn là vùng da tiếp xúc với ánh sáng, xuất hiện trong vài giờ sau khi tiếp xúc hoặc thể hiện bằng những tổn thương kiểu eczema (liên quan đến bệnh dị ứng ánh sáng). Tuy nhiên, đôi khi chúng có thể lan rộng ra ngoài vùng da tiếp xúc và đột ngột xảy ra sau nhiều ngày tiếp xúc.

Xử trí

Dược sĩ trấn an bệnh nhân P yên tâm về lý do sử dụng thuốc này và lưu ý theo dõi hiệu quả điều trị. Việc điều trị bằng kháng sinh sẽ làm cải thiện nhanh các triệu chứng của bệnh lý này. Tuy nhiên, nếu các dấu hiệu lâm sàng tồn tại dai dẳng thì nên đến khám bác sĩ và thực hiện xét nghiệm phân tích nước tiểu.

Dược sĩ nhấn mạnh nguy cơ gia tăng nhạy cảm ánh sáng và khuyên P nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời trong kì nghỉ (đội mũ và mặc quần áo che nắng). Hơn nữa, cô ấy còn giải thích cho cô P rằng nếu bị đau gân Achilles thì nên đến khám bác sĩ.

Ghi nhớ

Fluoroquinolon, tetracyclin và sulfonamid là các chất nhạy cảm với ánh sáng. Không nên để bệnh nhân tiếp xúc với ánh sáng mặt trời trong khi điều trị và nên sử dụng kem chống nắng khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Ca 7: Ông B. vẫn còn ốm

Mười ngày trước, ông B., 56 tuổi, bị nhiễm trùng tuyến tiền liệt, trước đó đã được điều trị ban đầu bằng ceftriaxon đường tiêm, được điều trị tiếp bằng cotrimoxazol 800/160, uống 3 viên/ngày trong vòng 2 tuần. Hôm nay, bà B. đến hiệu thuốc yêu cầu một hộp paracetamol 500 và những viên ngậm họng tetracain (thuốc tê). Bà ấy giải thích với dược sĩ rằng những loại thuốc này đã được kê cho cho chồng bà, người mà không muốn quay lại gặp bác sĩ nữa.

Ông B. có thể không đi khám lần này không?

Không! Viêm họng kèm theo sốt là dấu hiệu của tình trạng giảm bạch cầu do cotrimoxazol và cần đi tái khám bác sĩ.

Phân tích

Các sulfonamid có thể gây ra các bệnh về máu (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết) theo cơ chế dị ứng miễn dịch. Ở đối tượng người cao tuổi hoặc thiếu acid folic, các bệnh này có tần suất xảy ra cao hơn và liên quan tới tác dụng gây độc tùy sống của thuốc (tác dụng này phụ thuộc liều và phụ thuộc thời gian, thông qua tác động lên sự chuyển hóa acid folic).

Xử trí

Mặc dù ông B. không phải là đối tượng nguy cơ cao nhưng thời gian điều trị và liều sulfonamid có thể liên quan tới nguy cơ độc tính huyết học. Dược sĩ khuyên ông B. nhất quyết không nên tự điều trị và đề nghị ông ấy bắt buộc phải hỏi ý kiến của bác sĩ. Ông ấy đã gọi cho bác sĩ để thảo luận về vấn đề của mình và nhanh chóng có một buổi hẹn khám. Bác sĩ quyết định tiến hành khẩn cấp xét nghiệm công thức máu đầy đủ. Nếu xác định được là tình trạng giảm bạch cầu, cotrimoxazol sẽ bị dừng sử dụng ngay lập tức và vĩnh viễn.

Ghi nhớ

Nếu một bệnh nhân đang sử dụng sulfonamid bị viêm họng thì nên nghi ngờ bệnh nhân bị giảm bạch cầu.

Tương tác thuốc

Dịch: Trịnh Thị Minh Chung, ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: ThS. DS. Nguyễn Hoàng Phương Khanh, Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Central Park

Nguồn: Le Moniteur des Pharmacies. Cahier 2 du N2964/2965 du 12 janvier 2013.

Ca 8: Điều trị viêm họng

Ông P được kê clarithromycine 500 LP (1 viên nén/ngày, liệu trình 5 ngày) và paracetamol 1g để trị viêm họng. Khi kiểm tra tiền sử dùng thuốc của ông P thì dược sĩ biết được rằng một dược sĩ khác thường xuyên cấp cho ông simvastatine 20 mg. Điều này làm cho dược sĩ thấy lo lắng.

Dược sĩ lo lắng điều gì ?

Tương tác giữa một thuốc hạ cholesterol và một kháng sinh.

Phân tích ca lâm sàng

Tất cả các kháng sinh macrolid, ngoại trừ spiramycine đều ức chế men CYP 3A4. Chúng làm giảm chuyển hóa nhiều thuốc khác ở gan (như colchicine, dẫn xuất ergotés, mizolastine, statines...), làm tăng tác dụng, tác dụng không mong muốn của thuốc. Mức độ tương tác khác nhau tùy thuộc từng macrolid. Vì vậy kết hợp clarithromycine và simvastatine là chống chỉ định do tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Sự kết hợp của azithromycine và simvastatine được phân vào nhóm sử dụng cần trọng. Ngược lại, josamycine không tương tác với simvastatine.

Xử trí

Khi được hỏi, ông P cho biết là ông đã không báo với bác sĩ là đang dùng thuốc hạ cholesterol. Tuy nhiên ông nói rõ với bác sĩ là ông bị dị ứng với penicilin. Trong trường hợp chống chỉ định với các kháng sinh beta lactam thì clarithromycin, josamycin hoặc azithromycin được khuyến cáo để điều trị viêm họng do Streptococcus. Dược sĩ gọi điện đề nghị bác sĩ thay thế clarithromycin bởi josamycin. Thế nhưng, bác sĩ vẫn duy trì toa thuốc có clarithromycin và nói rõ thời gian bán thải của clarithromycin và khuyến cáo simvastatine phải được dừng lại cho đến 3 ngày sau khi điều trị kháng sinh.

Ghi nhớ

Các kháng sinh nhóm macrolid ức chế các cytochromes nên tham gia vào nhiều tương tác thuốc. Nguy cơ tương tác khác nhau tùy thuộc vào từng phân tử.

Ca 9: Thiếu máu

M, sinh viên 20 tuổi, sau khi khám phụ khoa, được kê 1 đơn thuốc bao gồm Yaz (ethinylestradiol, drospirenon) 1 viên/ngày, uống trong 6 tháng và Tardyferon 80, 1 viên/ngày, uống trong 4 tháng. Tardyferon được kê dựa trên xét nghiệm công thức máu nhằm kiểm soát nồng độ sắt huyết thanh. M cũng đang có 1 đơn thuốc có doxycycline 100 (1 viên/ngày, uống trong 3 tháng) được kê hôm trước bởi bác sĩ da liễu để điều trị mụn.

Hai đơn thuốc này có tương hợp không?

Có tương tác giữa Tardyferon và doxycycline. Tuy nhiên có thể tránh tương tác này bằng cách sắp xếp kế hoạch dùng thuốc một cách hợp lý.

Phân tích

Các muối sắt (cũng như muối của canxi và kẽm) tạo với muối của cyclin một phức hợp khó hấp thu ở ruột. Vì vậy, sự kết hợp giữa Tardyferon và doxycycline có nguy cơ giảm sinh khả dụng và tác dụng của kháng sinh. Tương tác này được phân vào loại kết hợp cần trọng sử dụng. Nên nhớ thời gian dùng muối sắt và muối của cyclin cách nhau ít nhất 2 giờ.

Xử trí

Hai đơn thuốc này có thể dùng và phải giải thích với M. rằng Tardyferon có thể giảm hiệu quả của liệu pháp trị mụn. Doxycycline có thể gây đau thượng vị, viêm hoặc loét thực quản. Doxycycline được khuyến cáo dùng trong các bữa ăn với 1 ly lớn nước và trước khi ngủ ít nhất 1 giờ. Vì vậy chúng ta có thể khuyên M dùng Doxycycline buổi sáng và Tardyferon vào buổi tối.

Ghi nhớ

Cần lưu ý khoảng thời gian tối thiểu là 2 giờ khi dùng các thuốc chứa muối của Fe, Ca, Zn và muối của cyclin.

Ca 10: Không dùng Prontalgine ®

Sáng thứ 7 này, ông V đến gặp phụ tá dược sĩ với đơn thuốc của vợ ông có Enoxor (enoxacin) 400mg/1 lần/ngày dùng trong 5 ngày. Ông V cũng hỏi mua một hộp Prontalgine (paracetamol, codein, cafein). Khi phụ tá dược sĩ đưa cho dược sĩ kiểm tra trước khi cấp phát thuốc thì dược sĩ chần chừ suy nghĩ.

Vì sao Prontalgine thu hút sự chú ý của dược sĩ ?

Dược sĩ hỏi thuốc giảm đau này được dùng cho ai.

Phân tích

Prontalgine là một kết hợp của paracetamol, codein và cafein. Thế nhưng, enoxacin là một chất ức chế CYP1A2 của các cytochrome P450, tham gia chuyển hóa cafein ở gan. Vì vậy sự kết hợp của enoxacin và cafein là không được khuyến cáo do nguy cơ tăng cao nồng độ cafein trong huyết tương và có thể gây phản kích và thậm chí gây ảo giác.

Đặc tính dược động học này cũng tương tự khi enoxacin kết hợp với theophyllin, thuốc có giới hạn điều trị hẹp, và cũng được chuyển hóa bởi CYP1A2. (Kết hợp chống chỉ định gây nguy cơ co giật do quá liều theophyllin).

Xử trí

Dược sĩ hỏi ông V: thuốc giảm đau này ông mua cho ai. Ông V nói là ông mua cho vợ ông. Vợ ông hay dùng Prontalgin khi bà bị đau đầu. Hôm nay bà bị đau đầu nên bà muốn dùng Prontalgine. Vì vậy dược sĩ khuyên ông không nên mua Prontalgine và giải thích cho ông rằng kháng sinh được kê cho vợ ông tương tác với cafein chứa trong thuốc giảm đau này.

Dược sĩ khuyên ông sử dụng paracetamol để làm dịu cơn đau đầu của bà V.

Ghi nhớ

Enoxacin là một chất ức chế CYP1A2, tương tác với cafein và theophyllin (kết hợp không khuyến cáo và bị chống chỉ định).

Ca 11: «Có cần phải tiếp tục dùng Tetralysal không?»

Cách đây 3 tháng, bạn S., 18 tuổi, được trị mụn bằng Tetralysal 300mg (lymecyclin), được kê bởi một bác sĩ đa khoa để trị mụn với 1 viên/ngày trong vòng 4 tháng. Liệu pháp này tỏ ra không hiệu quả. Mẹ của S. đưa một đơn thuốc được kê ngày hôm kia bởi một bác sĩ da liễu bao gồm: isotretinoin 30mg/ngày, uống trong 1 tháng. Mẹ của S. (S. không có mặt ở buổi tư vấn) hỏi là con của cô có phải tiếp tục dùng Tetralysal hay không ?

Trả lời mẹ của S. như thế nào ?

Hai liệu pháp trên không được kết hợp với nhau. Đơn thuốc của bác sĩ da liễu mới kê đã thay thế đơn của BS đa khoa.

Phân tích

Các retinoid, cũng như các cyclin, có thể gây nên các rối loạn hệ thần kinh, đặc biệt trên các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. Đó là lí do vì sao sự kết hợp giữa retinoid và cyclin bị chống chỉ định, bởi vì kết hợp này có nguy cơ làm tăng các triệu chứng nêu trên bằng cách tăng các tác dụng phụ của cả 2 thuốc.

Xử trí

Sau khi kiểm tra ngày kê đơn và kiểm tra các giấy tờ hợp pháp bắt buộc có trong sổ theo dõi khám bệnh, dược mẹ của S đưa cùng với đơn thuốc. Dược sĩ cấp isotretinoin và giải thích với mẹ của S rằng sự kết hợp của 2 thuốc này rất nguy hiểm. Cô dược sĩ khuyên cáo mẹ của S mang trả lại nhà thuốc những viên Tetralysal còn lại để tránh sai sót. Dược sĩ nói rõ với mẹ của S là liệu pháp mới có tác dụng sau 6-8 tuần và cho thêm lời khuyên để giữ ẩm da và môi của S.

Ghi nhớ

Các cyclin chống chỉ định khi kết hợp với isotretinoin do nguy cơ tăng áp lực nội sọ.

Ca 12: Bà H đang dùng citalopram

Bà H., 40 tuổi, đưa cho T, một phụ tá dược sĩ, một đơn thuốc có Izilox 400 mg (moxifloxacin) 1 viên/ngày, dùng trong 7 ngày, được kê bởi bác sĩ để điều trị viêm xoang nặng do vi khuẩn và đã bị đề kháng điều trị ban đầu gồm amoxicillin-acid clavulanic. Khi T nhập đơn thuốc vào máy thì phần mềm báo hiệu thuốc này chống chỉ định với citalopram được kê cách đây vài tháng cũng bởi bác sĩ này. T hỏi lời khuyên của dược sĩ.

T có thể bán thuốc moxifloxacin không ?

Trước khi ra quyết định phải kiểm tra mức độ tương tác và những rủi ro trên bệnh nhân.

Phân tích

Moxifloxacin là một fluoroquinolon có thể kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ của một số bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn này phụ thuộc liều và thường xảy ra từ 1 đến 10 % bệnh nhân, là một nhân tố nguy cơ của loạn nhịp tâm thất và nhất là xoắn đỉnh, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi và phụ nữ do phụ nữ có khoảng QT dài hơn nam giới, do đó nhạy cảm hơn với tác dụng của moxifloxacin. Do tác dụng không mong muốn này, moxifloxacin tương tác với các thuốc gây xoắn đỉnh khác như citalopram, làm tăng các tác dụng không mong muốn của cả 2 thuốc.

Xử trí

Đầu tiên dược sĩ và T tra cứu Vidal. Trong tờ thông tin thuốc của Serophoram không đề cập đến tương tác với moxifloxacin. Tờ thông tin thuốc của Izilox cho thấy thuốc này có nhiều tương tác với các thuốc chống loạn nhịp, chống loạn thần, thuốc kháng H1, các nhân tố gây xoắn đỉnh, halofantrin, pentamidin, erythromycin IV và các thuốc chống trầm cảm 3 vòng..., nhưng không tương tác với citalopram. Vì vậy dược sĩ tham khảo danh sách các thuốc có thể cấp cho bệnh nhân xoắn đỉnh của « Thésaurus » - ANSM. Thésaurus quy định rằng việc sử dụng một thuốc gây xoắn đỉnh với một thuốc khác gây xoắn đỉnh là một chống chỉ định, nhưng tương tác giữa citalopram và thuốc có thể gây xoắn đỉnh được phân vào loại kết hợp không khuyến cáo. Ngân hàng dữ liệu « Thériaque » phân loại tương tác của moxifloxacin và citalopram là kết hợp chống chỉ định.

Do sự khác nhau giữa 2 tài liệu, dược sĩ gọi điện cho bác sĩ để nói với bác sĩ nguy cơ xoắn đỉnh liên quan đến moxifloxacin và nói là nguy cơ này tăng cao ở bệnh nhân được điều trị citalopram.

Bác sĩ thú nhận là bác sĩ chỉ tham khảo Vidal trước khi kê moxifloxacin. Trong khi dữ liệu của « Thésaurus » ANSM và của « Thériaque » khuyến cáo nên thay thế moxifloxacin bằng pristinamycin 500 mg (2 viên/lần, 3 lần/ngày, dùng trong 4 ngày).

Ghi nhớ

Moxifloxacin kéo dài khoảng QT và tham gia vào nhiều tương tác, gây nguy cơ rối loạn tâm thất nặng. Vì vậy cần thiết phải tham khảo nhiều tài liệu để phát hiện chính xác những tương tác này.

Nguy cơ gây xoắn đỉnh và các kháng sinh

Người ta gọi xoắn đỉnh, loạn nhịp, nhịp nhanh tâm thất là những kẻ giết người tiềm tàng. Bệnh sẽ nguy hiểm hơn khi bị hạ kali máu, nhịp nhanh hoặc kéo dài khoảng QT. Tuổi, giới tính, virus gây suy giảm miễn dịch cũng là những yếu tố nguy cơ.

Một số kháng sinh được biết đến là gây kéo dài khoảng QT. Đó là các fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin và moxifloxacin) và một số macrolid (erythromycin IV, spiramycin IV và azithromycin).

Các kháng sinh này tham gia vào nhiều tương tác: với các thuốc hạ kali máu (lợi tiểu quai, nhóm lợi tiểu thiazid, nhóm thuốc nhuận tràng kích thích, các corticoid), các thuốc trị nhịp nhanh (thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III, nhóm chẹn beta, nhóm digital, diltiazem, verapamil và nhóm kháng phó giao cảm (anticholinesterase) được sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer và một số bệnh khác) và các thuốc gây xoắn đỉnh (nhất là thuốc chống loạn nhịp và thuốc an thần kinh (neuroleptiques)...))

Chống chỉ định

Dịch: Chu Thanh Hằng

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Nguồn: *Le Moniteur des Pharmacies. Cahier 2 du N2964/2965 du 12 janvier 2013.*

Ca 13: Cô T. mong muốn mua một que thử thai

Cô T., 28 tuổi, hay lui tới nhà thuốc. Cô bị viêm bàng quang tái phát. Hôm nay, cô muốn mua một hộp ofloxacin 200 với toa thuốc từ tháng 9 năm ngoái, chỉ định: Monoflocet 200 (ofloxacin) 2 viên/lần, dùng tiếp 1 hộp nếu tái phát, và một hộp dải băng Uritest 2. Cô giải thích với dược sĩ rằng cô thấy bỏng rát khi đi tiểu và dải băng thử cho thấy sự có mặt của bạch cầu và các chất nitrite trong nước tiểu. Cô T. cũng mong muốn mua một que thử thai bởi vì cô bị chậm kinh 5 ngày.



Liệu pháp kháng sinh có tương thích với thai phụ không?

Điều trị này dường như không thích hợp bởi 2 lý do. Thứ nhất, nhiễm trùng tiết niệu xuất hiện đột ngột ở phụ nữ mang thai phải được coi như viêm bàng quang phức tạp, và các điều trị đơn liều không phù hợp vì thiếu bằng chứng về tính hiệu quả trên phụ nữ có thai. Thứ hai, để phòng ngừa, điều trị bằng fluoroquinolone không được dùng ở phụ nữ có thai.

Phân tích

Mặc dù các nghiên cứu được thực hiện trên động vật không chứng minh được tác dụng gây quái thai, và đến bây giờ vẫn chưa có một trường hợp mắc bệnh khớp thứ cấp do phơi nhiễm trong tử cung được báo cáo, thực tế theo tờ hướng dẫn sản phẩm của Monoflocet, tốt hơn không nên dùng quinolone trong thời gian mang thai, những tổn thương sụn khớp đã được báo cáo ở trẻ em khi điều trị với quinolone.

Mặt khác, việc kê đơn lặp lại fluoroquinolone đòi hỏi sự chú ý của dược sĩ. Thực tế theo báo cáo vào tháng 7 năm 2012 của tổ chức quản lý thuốc Pháp ANSM, nếu việc tiêu thụ của phần lớn các nhóm kháng sinh ở Pháp giảm trong 10 năm qua, thì việc tiêu thụ quinolone, ngược lại, lại tăng. Trong khi đó, song song, có một sự gia tăng đáng lo ngại về tính kháng của các thuốc này (năm 2010, 15% các chủng E. coli kháng fluoroquinolone). Vì vậy các khuyến cáo hướng tới việc hạn chế kê đơn fluoroquinolon đầu tay, nhất là khi bệnh nhân đã dùng thuốc này trong 6 tháng trước. Thực tế, 4 tháng trước, Cô T. đã dùng ofloxacin đơn liều. Vì vậy, trong tất cả các trường hợp, dù Cô T. mang thai hay không, nên tiến hành đánh giá lại đơn thuốc của bác sĩ.

Xử trí

Dược sĩ bán que thử thai nhưng không được bán quinolone, bằng cách giải thích với Cô T. rằng kháng sinh này tránh dùng trong trường hợp mang thai. Việc thăm khám y tế là bắt buộc để xác định liệu pháp kháng sinh phù hợp nhất.

Ghi nhớ

Để đề phòng, tốt hơn không nên sử dụng quinolone ở phụ nữ mang thai do các tổn thương sụn khớp tiềm ẩn.

Kháng sinh và phụ nữ mang thai

Kháng sinh	Có thể sử dụng ở phụ nữ mang thai
Acide fusidic	Có thể sử dụng
Amoxicilline (+/- acide clavulanic)	Có thể sử dụng
Aminoside	Không khuyến cáo sử dụng (nguy cơ độc trên tai của thai nhi)
Cephalosporine	Có thể sử dụng
Cotrimoxazole	- Tránh sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ (gây quái thai ở động vật liên quan tới thiếu acide folic) - Có thể sử dụng trong 6 tháng sau của thai kỳ
Thuốc họ cycline	Tránh sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định trong 6 tháng sau của thai kỳ (nguy cơ nhuộm màu răng sữa)
Fosfomycine	Có thể sử dụng, nhưng nguy cơ là hiệu quả không đủ mạnh

(Fluoro) quinolone	Tránh sử dụng (nguy cơ tổn thương xương sụn)
Macrolide (trừ télithromycine)	Có thể sử dụng
Metronidazole	Có thể sử dụng
Nitrofurantoin	Có thể sử dụng
Telithromycine	Không khuyến cáo sử dụng (tác dụng gây độc phôi thai ở động vật)

Các trường hợp đặc biệt

Ca 14: Tương tác thuốc với AVK

Ông M., 75 tuổi, được điều trị từ nhiều năm bằng Sintrom (acenocoumarol) do rung tâm nhĩ. Hôm nay ông vừa đi kiểm tra tại mũi họng do viêm xoang. Đơn thuốc bao gồm Texodil 200 (cefotiam hexetil) 1 viên nén vào buổi sáng và buổi tối trong 5 ngày, và paracetamol 500mg. Bác sĩ chuyên khoa đã đề nghị ông M. đo chỉ số INR trong 48 giờ và đo thêm INR một lần nữa khi bổ sung điều trị kháng sinh.

Tại sao ông M. phải kiểm soát chỉ số INR?

Do tương tác tiềm ẩn giữa cefotiam và thuốc kháng vitamin K (AVK).

Phân tích

- Có rất nhiều trường hợp tăng hoạt động của thuốc kháng vitamin K được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh. Trong trường hợp nhiễm trùng, chắc chắn rất khó để quy kết việc mất cân bằng chỉ số INR là do thuốc, bởi vì một mắc kèm có thể làm mất cân bằng INR, nhất là ở người cao tuổi.

- Tuy nhiên, một vài kháng sinh được biết làm tăng hoạt động của AVK: những thuốc này làm giảm chuyển hóa của AVK như metronidazole, macrolide; sulfamide, đặc biệt là cotrimoxazole, làm tăng dạng tự do của AVK bằng cách chuyển dịch liên kết với albumine; các thuốc họ cycline và fluoroquinolone (có thể bởi thay đổi sự hấp thụ của AVK, liên quan tới sự mất cân bằng của hệ vi khuẩn đường ruột; nhưng cũng có nhiều thuốc cephalosporine có thể gây ra giảm prothrombine trong máu (bằng cách ức chế vitamin K reductase) và các rối loạn cầm máu.

Xử trí

Người dược sĩ giải thích với ông M. rằng cefotiam có thể tương tác với thuốc chống đông máu. Đó là lý do vì sao cần thiết phải theo dõi chỉ số sinh học chặt chẽ. Bất cứ sự tăng lên trên giá trị đích phải được bác sĩ điều trị ghi lại, bởi vì nó dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu.

Ghi nhớ

Nhiều thuốc kháng sinh có khả năng tương tác với AVK. Vì vậy khi bắt đầu dùng kháng sinh ở bệnh nhân đang điều trị bằng AVK cần phải được tăng cường theo dõi INR.

Ca 15: Cháu D. có một cái nhọt

Bà G. có một đơn thuốc bệnh nhi cho cháu bà là D., 8 tuổi, gồm: Pyostacine 500 mg (pristinamycine) 1 viên nén x 3 lần/ngày trong 5 ngày và Fucidine (Acid fusidic) dạng kem bôi 1 lần vào buổi tối. Bà giải thích rằng cháu D. có một cái nhọt ác tính. Sau khi đọc hồ sơ điện tử của bệnh nhân tại quầy thuốc, dược sĩ quyết định tham khảo “Vidal”

Tại sao dược sĩ lại hoài nghi?

Dược sĩ biết rằng cháu D. được theo dõi ở bệnh viện nhi và được điều trị bởi Colchicine Opacalcium (1 viên nén vào buổi tối). Cô nghi ngờ có tương tác giữa pristinamycine và colchicine.

Phân tích

Giống như macrolide, các thuốc thế hệ sau của chúng (lincosamide, nhóm synergistine và ketolide) cũng là các chất ức chế cytochrome P450. Các thuốc thuộc nhóm synergistine cũng liên quan đến rất nhiều tương tác: pristinamycine tương tác đặc biệt với colchicine và làm tăng các tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa, thần kinh cơ và máu. Việc tham khảo tờ thông tin sản phẩm của Colchicine Opacalcium và cơ sở dữ liệu thuốc “Thesaurus” của cơ quan Pháp ANSM xác nhận sự nghi ngờ của dược sĩ: sự phối hợp của pristinamycine với colchicine được chống chỉ định do nguy cơ tử vong tiềm ẩn.

Xử trí

Dược sĩ liên hệ với bác sĩ nhi khoa để nhắc bác sĩ về việc cháu D. điều trị bằng colchicine ở bệnh viện và báo cho anh biết nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn do pristinamycine. Vì vậy bác sĩ nhi khoa quyết định thay thế pristinamycine bằng acide fusidic.

Ghi nhớ

Pristinamycine làm tăng các tác dụng không mong muốn của colchicine bằng cách làm giảm chuyển hóa của colchicine. Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

Phòng ngừa các bệnh do thuốc

Các câu hỏi đưa ra khi cấp thuốc kháng sinh

Bệnh nhân đã nhận được thuốc kháng sinh này trước đó chưa và có dung nạp tốt không?

- Tìm hiểu tiền sử dị ứng, đặc biệt với beta-lactame và sulfamide.
- Tìm hiểu tiền sử bệnh cơ gan do quinolone.

Bệnh nhân có tình trạng bệnh lý đặc biệt không?

- Trẻ nhỏ: chống chỉ định với fluoroquinolone và các thuốc họ cycline (trẻ dưới 8 tuổi)
- Phụ nữ có thai: chống chỉ định với các thuốc họ cycline ở giai đoạn thứ hai và ba của thai kỳ.
- Phụ nữ cho con bú: chống chỉ định với pristinamycine trong thời kỳ cho con bú.

Cũng chống chỉ định với quinolone và cotrimoxazole (nếu trẻ dưới 1 tháng tuổi).

- Bệnh nhân điều trị với AVK: các thuốc kháng sinh làm tăng tác dụng của AVK và dẫn tới cần đầy mạnh kiểm soát INR trong khi dùng kháng sinh và sau khi dừng thuốc kháng sinh.
- Bệnh nhân điều trị với allopurinol: tăng nguy cơ phát ban khi dùng kèm amoxicilline.

Có xuất hiện các tương tác không?

- Amoxicilline và cotrimoxazole tương tác với metrotrexate (phối hợp không khuyến cáo và chống chỉ định).
- Các thuốc họ cycline chống chỉ định với retinoide.
- Một vài thuốc fluoroquinolone kéo dài khoảng QT và tương tác với các thuốc gây hạ kali máu, chậm nhịp tim và xoắn đỉnh.
- Enoxacine tương tác với cafeine (phối hợp không khuyến cáo) và theophylline (phối hợp chống chỉ định).
- Macrolide (trừ spiramycine) là các chất ức chế enzyme và dẫn đến nhiều tương tác.
- Muối sắt và calci giảm sinh khả dụng của các thuốc họ cycline và quinolone (tuân thủ sử dụng các thuốc cách nhau 2 giờ).

Những lời khuyên nào dành cho bệnh nhân?

- Tuân thủ điều trị và dùng thuốc đúng giờ để tránh tái phát và xuất hiện kháng thuốc.
- Thông báo với bác sĩ khi đột ngột xuất hiện ban da, tiêu chảy dai dẳng, viêm gan (khi điều trị với quinolone), ù tai và chóng mặt (khi điều trị với aminoside).
- Không dùng thuốc giảm nhu động ruột để điều trị tiêu chảy gây ra do kháng sinh.
- Hạn chế hoạt động thể thao khi đang dùng quinolone.
- Không tiếp xúc với ánh nắng khi dùng các thuốc họ cycline, quinolone và sulfamide.
- Không uống rượu khi dùng metronidazole.
- Không khuyến cáo lái xe khi dùng telithromycine.

THỰC HÀNH DƯỢC LÂM SÀNG

Biên soạn tài liệu về thuốc không được nghiền, bẻ

SVD4. Nguyễn Thị Ngân Thảo, Đại học Y Dược Huế

DS. Vũ Thị Vân, Khoa Dược, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương

TS.DS. Võ Thị Hà, ĐHY Dược Huế

Nhiều người không uống được thuốc dạng rắn. Một số đối tượng, ví dụ trẻ nhỏ, người mắc bệnh nuốt khó hay người bệnh có đặt ống xông dạ dày, không nuốt được nguyên viên thuốc (viên nén, viên nang).

Các thuốc không được nghiền hay bẻ:

Thuốc bao tan trong ruột

Không được nghiền, bẻ hay nhai. Những thuốc này được thiết kế để hòa tan trong ruột để giảm kích ứng dạ dày, tránh kích ứng miệng, tránh tổn thương răng và niêm mạc miệng, tránh thuốc bị phá hủy bởi acid dịch vị. Các thuốc này thường có kết thúc bằng ký tự EC (enteric coated).

Thuốc giải phóng kéo dài

Tên thuốc kết thúc bằng CD (controlled delivery), CR (controlled release), DA (delayed action), ER (extended release), LA (long acting), MR (modified release), PA (prolonged action), SA (sustained action), Spansule, SR (sustained release), XR (extended release), XL (extended release). Các thuốc này được bào chế để giải phóng kéo dài hơn 24 giờ. Việc bẻ hay nghiền viên dẫn đến quá liều khởi đầu để duy trì tác dụng mong muốn. Aggrenox® là một ví dụ như thế, các pellet trong nang là dạng giải phóng kéo dài. Tốt nhất là kiểm tra tên thuốc trong danh sách các thuốc không được bẻ hay nghiền (phía dưới).

Thuốc độc, thuốc gây quái thai và hormone

Việc nghiền hay bẻ thuốc này khiến cho bệnh nhân hoặc điều dưỡng hít phải những phân tử khí trong suốt quá trình uống thuốc, điều này ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh con. Ví dụ: tamoxifen, hydroxyurea, finasteride, dutasteride. Nếu không có thuốc dạng lỏng hay không có lựa chọn nào khác thì điều dưỡng nên đeo khẩu trang y tế và gắng tay.

Nếu các thuốc không được nghiền thì cần có dạng bào chế khác để thay thế

Thuốc dạng lỏng, thuốc đạn, viên giải phóng tức thì, viên tan trong miệng, viên đặt dưới lưỡi, tiêm không qua đường ruột và thuốc tác dụng tại chỗ là tất cả các cách có thể dùng để thay thế. Nếu thay đổi từ thuốc tác dụng kéo dài sang thuốc tác dụng ngắn thì liều dùng phải chia nhỏ và số lần dùng thuốc trong ngày cần thay đổi phù hợp. Ví dụ: Seroquel XR® 75mg 1 lần mỗi ngày chuyển sang Seroquel IR® 25mg 3 lần mỗi ngày. Cũng như thế, cần bảo đảm các dạng bào chế khác chứa cùng hoạt chất thuốc, ví dụ: Dilantin® giải phóng kéo dài chứa 100mg phenytoin natri. Chế phẩm dạng lỏng chứa phenytoin dạng acid tự do, dạng này có tác dụng hơn xấp xỉ 8% so với phenytoin dạng muối natri. Vì thế, tổng liều dùng hàng ngày của chế phẩm dạng lỏng cần được giảm bớt.

Cần làm gì nếu các thuốc này không có sẵn dạng bào chế khác?

1. Nếu có thể, khuyên bệnh nhân thử nuốt cả viên. Có một số cách bạn có thể giúp bệnh nhân nuốt cả viên dễ dàng hơn
 - Trộn với sữa chua, thạch, sốt táo, chuối hoặc bơ lạc.
 - Đặt viên thuốc vào trong kẹo gôm hoặc lát cam, quýt.
 - Với thuốc có vị khó chịu, đặt viên thuốc trong một vỏ nang rỗng.
 - Thử uống ở tư thế đứng.
 - Để thuốc dưới lưỡi và uống nước bằng ống hút.
 - Sử dụng một cốc đặc biệt, ví dụ, cốc Oralflo. Thuốc được giữ trong một “máng” được thiết kế đặc biệt. Khi uống, thuốc và chất lỏng được nuốt cùng nhau.
 - Uống một chút nước trước khi thử uống cả viên. Miệng và họng khô có thể ngăn cản việc nuốt thuốc. Tập nuốt. Bắt đầu với những thứ nhỏ như những họa tiết để trang trí bánh ăn được, tăng dần kích thước đến viên kẹo lớn hơn cho đến khi kích thước như viên thuốc cần nuốt.
 - Với bệnh nhân có chứng khó nuốt, như bệnh nhân đột quỵ, thì việc tư vấn một chuyên gia về nuốt có thể có lợi.
2. Kiểm tra cơ sở dữ liệu thông tin thuốc. Ví dụ, Lexi-Comp™ gợi ý rằng viên nang omeprazole có thể tháo rỗng và trộn với sốt táo hoặc bánh pudding và uống.
3. Kiểm tra qua nhà sản xuất thuốc. Ví dụ: theo thông tin của nhà sản xuất, Avelox® viên nén không được bẻ hay nhai. Tuy nhiên, khi được hỏi thì Bayer có thể đưa ra thông tin từ một nghiên cứu chưa công bố, nghiên cứu này chỉ ra sinh khả dụng của thuốc không giảm khi viên nén được bẻ và uống luôn.
4. Kiểm tra xem có giải pháp thay thế tại các nhà thuốc. Các nhà thuốc có thể có dạng bào chế khác thay thế như dạng lỏng, viên đạn, kem bôi ngoài da,... cũng như các viên nén và viên nang có thể thay thế khác.
5. Kiểm tra với trung tâm tư vấn sử dụng thuốc: tìm các dạng bào chế khác và thông tin về tính ổn định và sinh khả dụng của các thuốc và dạng bào chế có thể thay thế.

Danh sách các thuốc không được nghiền, bẻ tại thị trường Việt Nam được cung cấp ở Phụ lục 1 của Hướng dẫn này.

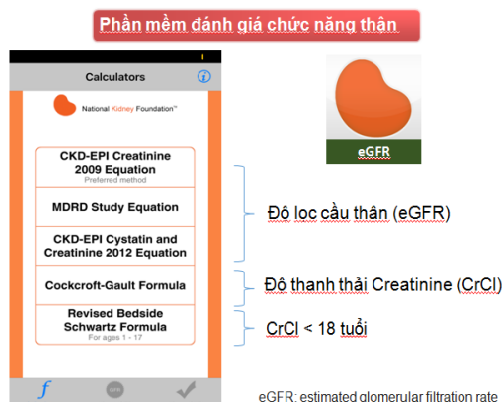
MỤC LỤC

DƯỢC ĐIỀU TRỊ	5
Dược điều trị bệnh thận mạn.....	5
Những điều cần ghi nhớ về điều trị bệnh thận mạn	13
Xác định và ước lượng Độ thanh thải Creatinin và Tốc độ lọc cầu thận	15
Chỉnh liều thuốc ở bệnh nhân bệnh thận mạn.....	21
Kê đơn ở bệnh nhân bị bệnh thận	39
Kê đơn ở bệnh nhân lọc thận	47
PHÂN TÍCH CA LÂM SÀNG	57
CLS1 – Một bệnh nhân bị tăng huyết áp kèm bệnh thận mạn	57
CLS2 - Trường hợp Mircera thay thế Neorecormon.....	63
CLS 3	69
CLS 4	69
CLS 5	70
ĐÀO TẠO DƯỢC	74
Phương pháp học tích cực áp dụng trong đào tạo Dược	74

Bảng 1: Công thức hiệu chỉnh liều khi suy thận

	Cockcroft-Gaut	MDRD¹	CKD-EPI²
Ý nghĩa	Độ thanh thải Creatinin (CrCl)	Độ lọc cầu thận (eGFR)	Độ lọc cầu thận (eGFR)
Công thức	$CrCl = [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} \times (0,85 \text{ nếu là nữ})] / (72 \times SCr)$	$eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = 186 \times SCr^{-1,154} \times \text{Tuổi}^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times (1,21 \text{ nếu là người Mỹ gốc phi})$	$eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \min(SCr/k, 1)^a \times \max(SCr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \times 1,018 \text{ [nếu là nữ]} \times 1,159 \text{ [nếu người da đen]}$
Điều kiện áp dụng	• ≥ 18 tuổi • Cân nặng thực tế nằm trong khoảng 30% cân nặng lý tưởng • Nồng độ creatinin huyết thanh ổn định.	• ≥ 18 tuổi • Không béo phì • Nồng độ creatinin phải ổn định	
Giá trị	CrCl lớn hơn 10 -15% GFR thực	Nếu eGFR < 60 mL/phút/1,73m ² : MDRD nên được ưu tiên hơn Cockcroft-Gault.	CKD-EPI chính xác hơn MDRD, đặc biệt khi eGFR > 60 mL/phút/1,73m ²

- Phần mềm miễn phí dành cho điện thoại thông minh: **eGFR calculator**



4. Chỉnh liều thuốc

Không cần thiết phải chỉnh liều nạp ở bệnh nhân giảm chức năng thận. Các hướng dẫn điều trị chỉ khuyến cáo phương pháp để **chỉnh liều duy trì**. Có 3 cách thức hiệu chỉnh liều được đưa ra:

- Giảm liều
- Tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc
- Hoặc vừa giảm liều vừa tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

Việc lựa chọn cách thức nào phụ thuộc vào thuộc vào đặc điểm của thuốc.

Bảng 2. Hiệu chỉnh liều ở BN suy thận

Giảm liều	Tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc	Vừa giảm liều vừa tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc
- Thuốc có khoảng điều trị hẹp ví dụ : digoxin. - Thuốc có $T_{1/2}$ ngắn và không tăng lên trên bệnh nhân suy thận (penicillin). - Thuốc cần đạt được một nồng độ tối thiểu hoặc không đổi trong huyết tương khi điều trị. Vì vậy, khoảng cách dùng thuốc phải không được thay đổi, thuốc mới có thể duy trì nồng độ này.	- Thuốc có phạm vi điều trị rộng. - Tác dụng của thuốc phụ thuộc nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được. - Khi cần kéo dài khoảng cách giữa các lần đưa thuốc để tránh độc tính hoặc khi thời gian bán thải của thuốc được tăng lên (ví dụ, gentamicin).	- Phương pháp này thường được áp dụng nhiều hơn, lý do chính là nhằm đảm bảo nồng độ điều trị. Ví dụ việc dùng một thuốc ở liều bình thường sau mỗi 15 giờ sẽ gây khó khăn cho bệnh nhân để dùng thuốc đúng giờ. Sẽ là hợp lý hơn nếu ta giảm liều và chuyển sang dùng thuốc sau mỗi 12 giờ. - Ví dụ: cephalosporin, metronidazol.

3. Điều trị các bệnh gây ra từ thận

Điều trị các bệnh gây ra bởi thận là một ưu tiên trong điều trị. Việc điều trị phải được tiến hành sớm nhất có thể:

- Corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch: điều trị bệnh viêm cầu thận do kháng thể gây ra (lupus)
- Kháng sinh: điều trị viêm bể thận tái phát
- Kiểm tra chặt đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường
- Kiểm tra chặt huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Làm giảm quá trình tiến triển bệnh

Các yếu tố tiến triển chính có thể chuyển biến được trong bệnh thận mạn là tăng huyết áp và protein niệu. Việc khắc phục các yếu tố này giúp làm chậm sự tiến triển xấu đi của bệnh. Điều trị nhằm đạt các giá trị mục tiêu như sau:

Huyết áp động mạch

- Với bệnh thận mạn mức độ trung bình và chỉ số huyết áp động mạch cũng như protein niệu đã ở dưới mức mục tiêu: chỉ cần theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng là đủ.
- Trong các trường hợp còn lại, cần hạn chế muối không quá 5 g/ngày và điều trị bằng **thuốc kháng Angiotensin II (ARA2)** đối với các bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hoặc điều trị bằng **thuốc ức chế men chuyển (IEC)** đối với bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường.
Điều trị nhằm đạt trị số mục tiêu đều phải tiến hành từ từ dù với bất cứ nhóm thuốc điều trị nào, trong ít nhất là 4 tuần sao cho phù hợp với tuổi tác và chức năng thận của bệnh nhân. Việc theo dõi điều trị được thực hiện bằng việc đo chỉ số creatinine và kali trong máu vào ngày thứ 7 và ngày thứ 15 và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Nếu chỉ số creatinin máu tăng vượt quá 30% hoặc nồng độ kali máu vượt quá 6 mmol/L, thuốc lợi tiểu làm giảm kali máu (nhóm thiazid hoặc chẹn quai Henlé) được khuyên dùng. Lasilix Spécial liều 500mg furosemid được sử dụng trong một số trường hợp bệnh thận mạn nặng. Khi đã đạt tới mức liều ổn định, duy trì theo dõi bằng cách kiểm tra huyết áp thường xuyên, theo dõi chỉ số creatinin và kali máu, cũng như chỉ số protein niệu 24 giờ.
- Nếu điều trị như trên dù đã kết hợp với thuốc lợi tiểu làm giảm kali máu không đưa được protein niệu trở lại mức bình thường, khi đó sẽ cân nhắc kê toa thuốc chẹn beta hoặc chẹn canxi.
- Nếu phác đồ điều trị ngay ở liều tối đa chưa đưa protein niệu trở lại mức bình thường được thì sẽ có thể cân nhắc phối hợp giữa thuốc ức chế men chuyển và thuốc kháng Angiotensin II.

- Cuối cùng, trong trường hợp đã đạt được mục tiêu điều trị nhưng người bệnh bị tác dụng phụ gây ho của thuốc ức chế men chuyển, khi đó cần chuyển sang dùng thuốc kháng Angiotensin II.

Quá trình điều trị này cần kết hợp với chế độ dinh dưỡng chặt chẽ: dùng hút thuốc lá, hấp thu năng lượng từ 30 - 35 kcal/kg/ngày và hấp thu protein giới hạn ở mức 0,8 g/kg/ngày (bắt đầu từ mức 4) nhằm mục đích giảm áp suất trong cầu thận. Hơn nữa, cần theo dõi các chỉ số phản ánh rối loạn lipid máu như LDL-cholesterol.

Hàng tháng, hiệu quả của điều trị được đánh giá bởi chỉ số hệ số thanh thải của creatinin (làm tròn hàng chục). Vì vậy, khi hệ số thanh thải trên 50 mL/phút, các chỉ số sinh học cần được theo dõi mỗi 5 tháng một lần. Bao gồm độ thanh thải creatinin tính theo công thức của Cockcroft and Gault, các ion trong máu (Na^+ , K^+ , HCO_3^-), huyết đồ, định lượng canxi, phospho, albumin và protein trong huyết tương, cũng như định lượng ure, Na^+ , creatinin và protein trong nước tiểu.

Cần chú ý rằng suy thận làm thay đổi chuyển hoá của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống. Ở các bệnh nhân đái tháo đường, điều trị cần phải được thay đổi để phù hợp với sự tiến triển của bệnh thận, nhằm tránh các sự cố do tương tác thuốc gây ra.

Duy trì sự cân bằng chuyển hoá

Cân bằng muối trong cơ thể

- Bổ sung nước tùy thuộc vào sự mất nước do bài tiết, dù là ở thận hoặc ngoài thận. Nước được bù phải được phân chia theo đúng nhịp ngày đêm để tránh quá tải dịch quá mức.
- Muối cũng cần phải giới hạn ở mức không quá 5 g mỗi ngày. Tuy nhiên có thể giới hạn tới không quá 2 g trong trường hợp tăng huyết áp, có triệu chứng phù nề hoặc suy tim; hoặc cũng có thể tăng lên ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu chẹn quai Henlé, tùy thuộc vào lượng natri bài tiết.
- Trên lâm sàng, theo dõi cân bằng muối – nước thông qua đo trọng lượng cơ thể, huyết áp động mạch và lượng natri bài tiết.

Cân bằng axit-base

Điều trị nhiễm axit do suy thận trong trường hợp lượng bicarbonat trong máu xuống dưới mức 18 mmol/L. Điều chỉnh lại cân bằng axit-base bằng cách uống **canxi carbonat** do ion carbonat có tính base.

Kali máu

Ngoài ra, cần phải chú ý rằng thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể beta và thuốc NSAID là những thuốc làm tăng mạnh kali máu. Nếu triệu chứng tăng kali máu kéo dài, cần điều trị bằng nhựa **natri polystyrene** (biệt dược Kayexalate) bằng đường

uống hoặc đặt hậu môn. Trong trường hợp táo bón, phải ngưng dùng thuốc ngay cho đến khi việc đi ngoài trở lại bình thường. Đây là các hạt nhựa gắn natri, khi uống vào ruột chúng nhả natri và gắn với kali không hồi phục, sau đó được đào thải theo phân ra ngoài, làm giảm hấp thu kali qua ruột. Thuốc của Pháp có biệt dược là Kayexalat, dạng bột trắng, mỗi ngày uống 20 - 30 g chia làm 2 - 3 lần phối hợp với thuốc nhuận tràng magnesium sulphat.

Điều trị các triệu chứng các cơ quan

Chuyển hoá canxi phosphat

Triệu chứng tăng hormon tuyến cận giáp gây ra do bệnh thận mạn biểu hiện bằng rối loạn chuyển hóa canxi phosphat.

Rối loạn canxi phosphat cần được điều trị sớm để bảo vệ xương khỏi bị tổn thương. Cần bổ sung thêm vitamin D3 và hạn chế phospho (có trong thịt, cá, trứng, sữa). Trong trường hợp này, mục tiêu là đưa chỉ số canxi trong máu về giá trị 2,2-2,6 mmol/L và chỉ số phospho máu 0,80-1,35 mmol/L.

- Việc dùng thêm **canxi carbonat** (Calcidia, Eucalcic) tùy thuộc vào chỉ số canxi và phospho trong máu
- Có thể bổ sung thêm **vitamin D3** với lượng 0,25 - 1 mg/ngày. Thực tế, trong trường hợp này, alfacalcidol (Un-alfa) được sử dụng nhiều hơn calcitriol (Rocaltrol).
- **Chất tạo phức với phospho** sevelamer (Renagel) có thể sử dụng trong trường hợp tồn tại phospho máu tăng cao. Dạng thuốc này tác động vào ruột và có ưu điểm là không cung cấp thêm canxi hoặc nhôm như canxi carbonat.

Thiếu máu

Ở những bệnh nhân bệnh thận mạn, thiếu máu tồn tại chủ yếu là do chức năng hoạt động của thận không tổng hợp đủ chất tạo máu. Xác suất và độ nặng tăng lên cùng với sự trầm trọng của bệnh thận mạn. Việc điều trị thiếu máu được chứng thực ở mọi độ tuổi và được thực hiện hoặc là bằng truyền máu, hoặc là bằng cung cấp EPO (erythropoietin). Mục tiêu của việc điều trị này là nhằm làm chậm sự xuất hiện các biến chứng tim mạch và làm tăng cường chất lượng sống của bệnh nhân.

Truyền máu

Cần hạn chế tuyệt đối truyền máu với bệnh nhân suy tim, cơn đau thắt ngực, xuất huyết cấp tính hoặc lượng hemoglobin thấp hơn 6,5 g/dL. Việc giới hạn này xuất phát từ việc xem xét các nguy cơ có thể xảy đến với bệnh nhân, hiệu quả thấp vì lí do có sự tiêu máu ngoại biên.

Thuốc

- Thuốc kích thích quá trình sinh hồng cầu được kê cho tất cả bệnh nhân có chỉ số hemoglobin, sau 2 lần xét nghiệm cách nhau 15 ngày, thấp hơn 11 g/dL. Mục tiêu là nhằm đưa giá trị này vào khoảng 10 - 12 g/dL đối với người trưởng thành, 9,5 - 11 g/dL đối với trẻ em, và không được tăng nhiều hơn 2 - 4 g/dL trong vòng 4 tuần. Việc điều trị này được áp dụng chung cho tất cả bệnh nhân bệnh thận mạn ở mọi giai đoạn, người đang lọc máu, lọc màng bụng hay bệnh nhân ghép thận.

Hiện nay, trong điều trị có 6 thuốc sinh hồng cầu : epoetin alfa (Eprex) và dạng tương đương sinh học của nó (Binocrit), epoetin beta (Neorecormon) và dạng phóng thích kéo dài (Mircera), epoetin delta (Dynepo) cũng như darbepoetin (Aranesp). Đường dùng là tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, ngoại trừ epoetin alfa (Eprex) không được tiêm dưới da ở bệnh nhân bệnh thận mạn do làm tăng nguy cơ gây thiếu nguyên hồng cầu. Thay vào đó, epoetin alfa được tiêm tĩnh mạch vào cuối buổi lọc máu để tăng sự thoải mái cho bệnh nhân lọc máu.

Điều trị bắt đầu bằng giai đoạn tấn công, trong đó thuốc được dùng 2 hoặc 3 lần mỗi tuần, có thể được điều chỉnh liều sau mỗi 4 tuần một lần.

Tiếp đó là giai đoạn điều trị duy trì với liều khác nhau, thông thường bắt đầu bằng nửa liều rồi hiệu chỉnh dần. Đối với epoetin alfa, liều và khoảng cách dùng thuốc có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng bệnh nhân là không lọc máu, có lọc máu hay lọc màng bụng. Đối với epoetin beta và delta, việc điều chỉnh còn tùy thuộc vào đường dùng của thuốc.

Theo dõi điều trị thông qua xét nghiệm hemoglobin mỗi 2 - 4 tuần một lần ở giai đoạn tấn công, sau đó mỗi 1 - 2 tháng một lần. Ngoài ra, do sự tăng nhanh lượng hemoglobin có thể dẫn tới tăng huyết áp nên cần kiểm tra thường xuyên huyết áp động mạch.

- Ở các bệnh nhân có tình trạng tăng ure máu, khả năng hấp thụ sắt qua hệ tiêu hoá giảm. Với các bệnh nhân lọc máu, việc thiếu sắt gần như luôn xảy ra vì vậy cần bổ sung thêm sắt. Mặc dù sự hấp thụ sắt qua ống tiêu hoá ở bệnh nhân suy thận vẫn còn đang tranh cãi nhưng để thuận tiện cho bệnh nhân, đường uống có thể được ưu tiên lựa chọn khởi đầu điều trị và được duy trì nếu như hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân tốt. Một số loại thực phẩm, chất tạo phức với phospho và chất chống loét dạ dày có thể ảnh hưởng tới sự hấp thụ sắt ở ống tiêu hoá. Liều dùng thông thường cho phép là khoảng 200 - 300 mg/ngày, chia nhỏ liều, nên dùng xa bữa ăn và xa các loại thuốc khác. Đường tiêm tĩnh mạch ngày càng được sử dụng rộng rãi vì độ an toàn cao hơn hẳn.

Lọc ngoài thận

Khi chỉ số creatinin trong máu cao hơn mức 800 mmol/L, bệnh nhân được chỉ định liệu pháp lọc ngoài thận. Tiêm vắc-xin cũng như bắt cầu động-tĩnh mạch sẽ giúp bảo vệ bệnh nhân tránh bị nhiễm virus viêm gan B. Bắt cầu động – tĩnh mạch nghĩa là tạo thành một đường đi tắt giữa tĩnh mạch và động mạch để: giảm áp lực máu trong động mạch, tăng thể tích tĩnh mạch, đảm bảo đủ lưu lượng máu cung cấp cho lưu thông ngoài cơ thể và giúp tăng độ chịu đựng của mỗi lần lọc máu.

Lọc máu

Lọc máu là một phương pháp không liên tục sử dụng máy tạo dung dịch lọc và một dòng máu lưu thông ngoài cơ thể. Máu sẽ tương tác với dung dịch lọc khi đi qua một lớp màng, sự trao đổi này được thực hiện nhờ vào một gradient về nồng độ và áp suất. Phương pháp lọc máu này được sử dụng chủ yếu tại các trung tâm chuyên khoa và hiếm khi được sử dụng tại nhà.

Lọc qua màng bụng

Đây là một phương pháp nhẹ nhàng hơn. Lớp màng lọc tương tác trực tiếp với máu và dung dịch lọc nằm ở màng bụng của bệnh nhân. Dung dịch lọc, chứa trong những túi pha sẵn, được truyền vào ổ bụng bệnh nhân thông qua ống thông. Tuy nhiên, sự suy dinh dưỡng và sự kém hiệu quả trong quá trình trao đổi qua màng bụng làm giảm khả năng sử dụng phương pháp này trong thời gian dài.

Triển vọng điều trị

Nhiều hướng điều trị mới tập trung điều trị nang thận, chủ yếu dùng thuốc kháng sự tăng sinh tế bào hoặc thuốc kháng receptor arginin vasopressin.

Các điều trị trong bệnh thận mạn

- Chất sevelamer tạo phức với các ion phospho ở ruột, ngăn chặn sự hấp thụ của chúng. Đây là một chất làm giảm phospho máu.
- **Canxi carbonat** ức chế việc tiết hormone tuyến cận giáp, làm giảm nồng độ phospho máu ở người suy thận. Đó là do trong bệnh thận mạn, hoạt động chủ yếu của các hormone tuyến cận giáp là kích thích quá trình hấp thụ phospho qua ruột và vì thế làm tăng nồng độ phospho máu.
- **Vitamin D** làm tăng nồng độ canxi trong máu và sự vôi hoá xương bằng cách kích thích sự tái hấp thụ canxi qua ruột.

- **Natri polystyrene sulfat** là một dạng nhựa trao đổi ion, chúng được thải qua phân sau khi đã liên kết với các ion kali ở ruột
- **EPO** kích thích sự sinh hồng cầu bằng cách liên kết với các receptor EPO tại các tế bào gốc trong sự sản sinh hồng cầu

Lời khuyên dành cho bệnh nhân

Phát hiện, theo dõi, tầm soát bệnh

Phòng bệnh đóng vai trò rất quan trọng. Do không được phát hiện sớm, có tới 30 -

Kiểm tra kỹ các thuốc dùng chung

- Ở người suy thận, cần lưu ý rằng liều của các thuốc thải trừ qua thận thường chỉ bằng một nửa so với liều bình thường, thậm chí dùng thuốc cách 1 ngày để tránh nguy cơ tích lũy: thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống, thuốc an thần, thuốc kháng virus valaciclovir, nhóm digitalis (digoxin), nhóm cephalosporin...
- Trường hợp sử dụng chất cản quang chứa iốt, cần báo cho bác sĩ kê toa biết về tình trạng bệnh thận mạn của bệnh nhân. Các biến chứng về thận có thể được đề phòng bằng việc bù nước trước và sau buổi kiểm tra.
- Nhóm NSAID là các thuốc gây độc thận, nhưng trong bệnh thận mạn vẫn có thể dùng trong 2 - 3 ngày. Ưu tiên dùng paracetamol hơn ở liều tối đa là 3 g/ngày.
- Loại bỏ thuốc gây co mạch (dạng tại chỗ hay toàn thân)
- Thuốc tránh thai chứa progestin (không chứa estrogen) được lựa chọn để tránh các nguy cơ tim mạch.
- Tránh các thuốc dạng sủi (chứa nhiều natri)

Khuyến khích kiểm tra định kỳ

- Mức độ thường xuyên kiểm tra chức năng thận phụ thuộc vào mức độ suy thận: kiểm tra 6 tháng/lần ở mức suy thận độ 3 và 3 tháng/lần ở mức suy thận độ 4.
- Kiểm tra xem bệnh nhân đã được tiêm vắc-xin phòng viêm gan B chưa. Việc này hết sức cần thiết trong trường hợp lọc máu.

Chế độ ăn uống phù hợp

Duy trì chế độ ăn uống cân bằng là điều hết sức cần thiết nhằm tránh tình trạng thiếu dinh dưỡng. Việc giảm cung cấp protein và phospho phụ thuộc vào mức độ suy thận:

- Uống đủ nước nhưng không quá dư thừa
- Protein: không cần hạn chế ở những giai đoạn đầu của suy thận. Việc cung cấp protein phải ở mức 1g cho 1 kg trọng lượng cơ thể trong 1 ngày (ví dụ: 60g cho một người phụ nữ nặng 60kg). Ở giai đoạn 4, protein cần được giới hạn ở mức 0,8 g/kg/ngày và khi chạy thận - lọc máu là 1,2 g/kg/ngày.
- Phospho: việc cung cấp thông qua thức ăn ở mức 800mg/ngày (1g ở giai đoạn 1 và 2). Mặc dù thịt, trứng, cá và pho-mát nguồn cung cấp phospho nhưng không cần phải loại bỏ trong khẩu phần ăn. Ưu tiên: thịt 150 g/ngày (sườn hoặc lưng bò, gà, vai và sườn cừu hoặc cừu non...), trứng, cá thu, cá bơn, cá ngừ. Tránh các thức ăn đóng hộp, cá hồi, cá trích.
- Kali : khi độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút, duy trì chế độ dinh dưỡng bình thường. Nếu độ thanh thải creatinin thấp hơn mức này, cần giảm tiêu thụ các thực phẩm giàu kali (một số loại trái cây, rau, socola, đậu phộng rang muối...). Không khuyến khích việc hung khói thực phẩm hay dùng lò vi sóng.
- Các loại vitamin: để tránh việc thiếu vitamin, cần dùng nhiều cải bắp và cà rốt (vitamin A), khoai tây và bột (vitamin B₁), gan và sữa (vitamin B₂), rau xanh (B₆), thịt (B₁₂), quả óc chó (vitamin PP), hoa quả tươi (vitamin C)...

Phòng các yếu tố nguy cơ

- Kiểm tra huyết áp
- Trong trường hợp bệnh thận mạn mắc kèm tiểu đường, giá trị HbA1c cần được duy trì ở mức thích hợp.
- Bỏ thuốc lá là yếu tố quan trọng vì sự nhiễm độc do khói thuốc làm tăng tốc độ phát triển của bệnh thận mạn.

Hỗ trợ bệnh nhân

- Rối loạn chức năng tình dục thường xảy ra ở người bị suy thận. Khuyến khích bệnh nhân trao đổi các vấn đề liên quan với bác sĩ.
- Việc dự kiến chạy thận hoặc ghép thận thường gây hoang mang lo lắng cho bệnh nhân. Vì thế, bệnh nhân cần được động viên và hỗ trợ. Cần dùng lời lẽ tích cực và khuyến khích bệnh nhân tham gia vào các nhóm/hội người bệnh cùng chung tình trạng để có thể chia sẻ với nhau.
- Trường hợp bệnh nhân gặp khó khăn trong việc thay đổi ăn uống, cần hướng dẫn bệnh nhân trao đổi với chuyên gia dinh dưỡng trong bệnh viện.

14/02/2009

Cảnh báo

Tránh việc sử dụng lâu dài các thuốc gây độc cho thận (các thuốc kháng viêm không steroid - NSAID, lithium, các thuốc kháng virus)

Kiểm soát tốt nhất có thể tình trạng đái tháo đường và tăng huyết áp động mạch.

Phát hiện bệnh

Theo dõi chức năng thận thường xuyên ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc tăng huyết áp, có tiền sử gia đình mắc các bệnh lý thận hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi.

Điều trị

Thay đổi lối sống

Tùy theo giai đoạn tiến triển của bệnh lý bệnh thận mạn mà bệnh nhân cần hạn chế protein, kali và muối.

Các thuốc điều trị

Nguyên nhân gây suy thận cần được xem xét khi lựa chọn thuốc điều trị.

Kiểm soát huyết áp động mạch và protein niệu bằng thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng angiotensin II, có thể kết hợp với một thuốc lợi tiểu

Duy trì trạng thái cân bằng chuyển hóa bằng cách sử dụng vitamin D để tăng calci máu, calci carbonat và/hoặc sử dụng Renagel (**sevelamer** - thuốc gắn kết với phosphat) để hạn chế sự tăng phospho trong máu và Kayexalate® (**sodium polystyrene sulfonat**- nhóm nhựa trao đổi ion) để điều trị tăng kali máu.

Calcium carbonat cũng có thể được chỉ định cho tình trạng nhiễm acid có liên quan bệnh lý suy giảm chức năng thận

Erythropoietin (**erythropoietin** - thuốc kích thích tạo hồng cầu) được chỉ định khá phổ biến để giảm bớt tình trạng thiếu máu trong bệnh lý bệnh thận mạn.

Những phương pháp điều trị khác

Liệu pháp thay thế thận (chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc) đòi hỏi phải có biện pháp để phòng tránh viêm gan virus B.

Phối hợp điều trị

Điều chỉnh liều lượng với một số thuốc trên bệnh nhân bệnh thận mạn (thuốc đái tháo đường đường uống, thuốc chống trầm cảm, các digitalis, một vài kháng sinh...)

Đừng ngần ngại hướng bệnh nhân đến các hiệp hội bệnh lý

Trẻ em: Đánh giá độ thanh thải Creatinin sử dụng công thức Schwartz

$$\text{CrCl (ml/min)} = K \times L / \text{Scr}$$

K = Hằng số tỷ lệ theo tuổi cụ thể

Tuổi	K
Trẻ sơ sinh thiếu tháng đến 1 năm	0.33
Trẻ sơ sinh đủ tháng đến 1 năm	0.45
1-12 tuổi	0.55
13-17 tuổi nữ	0.55
13-17 tuổi nam	0.7

L = Chiều dài hoặc Chiều cao (cm)

Scr = nồng độ creatinin huyết thanh mg/dL

Lưu ý: Công thức tính cân nặng trong bài báo sử dụng đơn vị chiều cao, cân nặng của Anh (inch, pound). Nên người dịch sử dụng công thức thay thế tính theo đơn vị chiều cao, cân nặng của Mỹ (cm, kg).

Xác định và ước lượng Độ thanh thải Creatinin và Tốc độ lọc cầu thận

TS.DS. Võ Thị Hà, Trường ĐH Y Dược Huế

a. Xác định Tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Tốc độ lọc cầu thận (Glomerular filtration rate - GFR) có thể được xác định bằng cách dùng chất test đặc hiệu như inulin hay I-iothalamat. Khi cần xác định chính xác chức năng thận, các chuyên gia về thận có thể chỉ định các phương pháp xác định này. GFR bình thường xấp xỉ 100 mL/phút/1,73m².

GFR có thể được ước lượng bằng cách dùng công thức “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) hiệu chỉnh:

$$eGFR \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = 186.S_{Cr}^{-1,154} \cdot \text{Tuổi}^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ nếu là nữ}) \cdot (1,21 \text{ nếu là người Mỹ gốc phi}).$$

Trong đó: eGFR (estimated GFR): tốc độ lọc cầu thận ước tính

Ví dụ: GFR ước tính của một bệnh nhân nam 53 tuổi, người châu Á với $S_{Cr} = 2,7$ mg/dL có thể được tính toán như sau: $eGFR = 186.(2,7 \text{ mg/dL})^{-1,154} \cdot (53)^{-0,203} = 26$ mL/phút/1,73m²

Những điểm cần lưu ý khi dùng MDRD để ước lượng GFR:

- ✓ Đây chỉ là một giá trị ước tính do vậy sai sót vẫn có thể xảy ra. eGFR thường không chính xác ở những nhóm bệnh nhân khác biệt lớn như suy dinh dưỡng, người tàn tật. MDRD cũng không đúng khi áp dụng cho phụ nữ mang thai hoặc trẻ em.
- ✓ Sắc tộc: công thức MDRD không phù hợp với một số nhóm sắc tộc. Nó đúng trên các bệnh nhân da đen và da trắng Mỹ.
- ✓ Nồng độ creatinin phải ổn định trong nhiều ngày. Công thức không đúng nếu nồng độ creatinin thay đổi.
- ✓ Tuổi: công thức không đúng với người dưới 18 tuổi

Gần đây, người ta khuyến cáo dùng công thức mới để ước lượng GFR gọi là CKD-EPI (viết tắt của từ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

$$eGFR = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \times 1,018 \text{ [nếu là nữ]} \times 1,159 \text{ [nếu người da đen]}$$

Trong đó:

$$eGFR \text{ (estimated glomerular filtration rate)} = \text{mL/min/1,73 m}^2$$

$$S_{Cr} \text{ (standardized serum creatinine)} = \text{mg/dL}$$

$\kappa = 0,7$ (nữ) hoặc $0,9$ (nam)

$\alpha = -0.329$ (nữ) hoặc -0.411 (nam)

min = chọn giá nhỏ nhất giữa hai giá trị SCr/κ và 1

max = chọn giá trị lớn nhất giữa hai giá trị SCr/κ và 1

tuổi = năm

Sử dụng công thức CKD-EPI trên lâm sàng:

- ✓ Khuyến cáo dùng để ước tính GFR ở người lớn
- ✓ Chính xác hơn MDRD, đặc biệt ở những người có GFR cao ($eGFR > 60$)

b. Công thức tính độ thanh thải creatinin (CrCl)

Tuy nhiên, phương pháp được khuyến cáo bởi FDA và các tổ chức khác để ước lượng chức năng thận nhằm mục đích hiệu chỉnh liều là xác định hay ước lượng độ thanh thải creatinin (CrCl). Creatinin là sản phẩm của chuyển hóa tại cơ và được thải trừ chủ yếu qua lọc cầu thận và không bị tái hấp thu hay chuyển hóa bởi ống thận. Do vậy, độ thanh thải creatinin được sử dụng như là biến số trung gian phản ánh GFR. Bởi vì creatinin cũng còn được thải trừ qua các con đường khác và khoảng 15% creatinin bài xuất trong nước tiểu là từ quá trình bài tiết ở ống lượn gần, nên độ thanh thải creatinin thường cao hơn giá trị GFR thực từ 10-15%.

b1. Công thức tính CrCl từ thu thập mẫu nước tiểu và máu

Độ thanh thải creatinin có thể đo lường bằng cách thu thập nước tiểu trong một khoảng thời gian nhất định và thu thập mẫu máu để xác định nồng độ creatinin trong huyết thanh tại thời điểm giữa của khoảng thời gian thu thập nước tiểu:

$$CrCl \text{ (mL/phút)} = (U_{Cr} \cdot V_{\text{nước tiểu}}) / (S_{Cr} \cdot T)$$

Trong đó:

U_{Cr} : nồng độ creatinin trong nước tiểu (mg/dL)

$V_{\text{nước tiểu}}$: thể tích nước tiểu thu thập (mL)

S_{Cr} : nồng độ creatinin trong serum thu thập tại thời điểm chính giữa khoảng thời gian thu thập nước tiểu (mg/dL)

T : thời gian thu thập nước tiểu (phút)

Do creatinin bài tiết qua thận thay đổi theo nhịp ngày đêm, hầu hết các chuyên gia về thận học khuyến cáo thu thập nước tiểu trong 24 giờ để xác định độ thanh thải creatinin. Ví dụ: thu thập nước tiểu trong 24 giờ của một bệnh nhân với các kết quả sau: $U_{Cr} = 55 \text{ mg/dL}$, $V_{\text{nước tiểu}} = 1000 \text{ mL}$, $S_{Cr} = 1,0 \text{ mg/dL}$, $T = 24 \text{ giờ} \times 60 \text{ phút/giờ} = 1440 \text{ phút}$ và $CrCl \text{ (mL/phút)} = (U_{Cr} \cdot V_{\text{nước tiểu}}) / (S_{Cr} \cdot T) = (55 \text{ mg/dL} \cdot 1000 \text{ mL}) / (1,0 \text{ mg/dL} \cdot 1440 \text{ phút}) = 38 \text{ mL/phút}$. Tuy nhiên, với mục đích điều chỉnh liều, khoảng thời gian thu thập nước tiểu 8-12 giờ là đủ và quay vòng nhanh hơn trong tình trạng cấp cứu. Nếu chức năng thận ổn định, mẫu máu để xác định nồng độ creatinin trong huyết thanh có thể không cần phải được thu thập tại chính xác thời điểm giữa khoảng thời gian thu thập nước tiểu.

b2. Công thức Cockcroft và Gault cho người trưởng thành và không quá béo phì

Đo lường thường quy độ thanh thải creatinin của bệnh nhân thường gặp nhiều khó khăn. Thu thập nước tiểu không đủ, nồng độ creatinin trong huyết thanh thu thập không đúng thời điểm, và lỗi về thời gian thu thập mẫu có thể dẫn đến tính toán giá trị độ thanh thải creatinin sai. Điều này đã đòi hỏi các nhà nghiên cứu xây dựng các phương pháp ước lượng độ thanh thải creatinin từ giá trị creatinin trong huyết thanh và các đặc điểm khác của bệnh nhân trong các quần thể khác nhau.

Công thức được dùng phổ biến nhất cho người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên là phương pháp được đề xuất bởi Cockcroft và Gault:

$$\text{Nam: } CrCl_{\text{ước lượng}} = [(140 - \text{tuổi}) \cdot \text{cân nặng}] / (72 \cdot S_{Cr})$$

$$\text{Nữ: } CrCl_{\text{ước lượng}} = [(140 - \text{tuổi}) \cdot \text{cân nặng} \cdot 0,85] / (72 \cdot S_{Cr})$$

Trong đó:

$CrCl$ ước lượng: độ thanh thải creatinin ước lượng (mL/phút)

Tuổi: tính bằng năm

Cân nặng: tính bằng kg

S_{Cr} : nồng độ creatinin trong serum (mg/dL)

Với nữ, công thức trên cần nhân với 0,85 bởi vì phụ nữ có khối lượng cơ nhỏ hơn nam giới và vì vậy sản xuất creatinin mỗi ngày ít hơn.

Công thức Cockcroft-Gault chỉ nên được sử dụng khi thỏa mãn 3 điều kiện:

- ✓ Tuổi từ 18 trở lên
- ✓ Cân nặng thực tế nằm trong khoảng 30% cân nặng cơ thể lý tưởng
- ✓ Nồng độ creatinin huyết thanh ổn định.

Công thức tính cân nặng cơ thể lý tưởng IBW:

$$IBW \text{ (kg)} = \text{chiều cao (cm)} - x$$

(x = 100 cho nam trưởng thành và 105 cho nữ trưởng thành)

Ví dụ: một nam giới 55 tuổi, nặng 80 kg, cao 1m75 có nồng độ creatinin trong serum là 1,9 mg/dL. Cân nặng cơ thể lý tưởng: $IBW_{\text{nam}} = \text{chiều cao (cm)} - 100 = 175 \text{ (cm)} - 100 = 75 \text{ kg}$. Vì vậy bệnh nhân này có cân nặng thực tế (80kg) nằm trong khoảng 30% cân nặng cơ thể lý tưởng và Công thức Cockcroft-Gault có thể được dùng để tính Độ thanh thải creatinin ước tính: $CrCl_{\text{ước tính}} = CrCl_{\text{ước lượng}} = [(140 - \text{tuổi}).\text{cân nặng}]/(72.S_{Cr}) = [(140 - 55).80] / (72.1,9 \text{ mg/dL}) = 50 \text{ mL/phút}$.

B3. Bệnh nhân có khối lượng cơ giảm

Ở một số bệnh nhân, khối lượng cơ giảm do liên quan đến một số tình trạng bệnh lý, hoặc do không tập thể dục. Các bệnh nhân bị chấn thương dây thần kinh cột sống, ung thư bị teo cơ, bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh nhân suy nhược và bệnh nhân với chế độ ăn nghèo dinh dưỡng là những bệnh nhân mà khối lượng cơ có thể rất nhỏ, dẫn đến sản xuất creatinin thấp. Trong các trường hợp này, nồng độ creatinin trong huyết thanh thấp vì tốc độ sản xuất creatinin thấp chứ không phải vì độ thanh thải creatinin qua thận cao. Trong những trường hợp này, các nhà nghiên cứu đề xuất rằng nếu giá trị creatinin huyết thanh < 1,0 mg/dL ở một bệnh nhân thì đưa nồng độ creatinin là 1 mg/dL vào công thức Cockcroft-Gault để ước lượng độ thanh thải creatinin. Mặc dù giá trị ước lượng độ thanh thải creatinin theo cách này gần hơn với độ thanh thải creatinin thực tế ở bệnh nhân nhưng vẫn có khả năng ước lượng sai. Ở những bệnh nhân này, có thể cần phải đo lường độ thanh thải creatinin nếu cần xác định GFR chính xác.

B4. Nếu creatinin huyết thanh không ổn định

Khi giá trị creatinin huyết thanh không ổn định mà dao động trên một bệnh nhân, công thức Cockcroft-Gault không thể được dùng để ước lượng độ thanh thải creatinin. Trong trường hợp này phải dùng một phương pháp ước lượng khác khác, đó là phương pháp được đề xuất bởi Jelliffe và Jelliffe. Bước đầu tiên trong phương pháp này là ước lượng sự sản xuất creatinin. Công thức ước lượng này khác nhau giữa nam và nữ vì sự khác nhau về khối lượng cơ giữa nam và nữ:

$$Ess_{\text{nam}} = IBW[29,3 - (0,203.\text{tuổi})];$$

$$Ess_{\text{nữ}} = IBW[25,1 - (0,175.\text{tuổi})]$$

Trong đó:

Ess: sự bài tiết creatinin

IBW: cân nặng cơ thể lý tưởng (kg)

Tuổi: năm

Sau đó, trị số Ess này được điều chỉnh theo chức năng thận và điều chỉnh theo diễn biến tốt hơn hay xấu đi của chức năng thận. Cuối cùng trị số E sẽ được đưa vào công thức để ước tính độ thanh thải creatinin.

$$Ess_{\text{hiệu chỉnh}} = Ess[1,035 - (0,0337.S_{Cr \text{ trung bình}})]$$

$$E = Ess_{\text{hiệu chỉnh}} - \frac{[4IBW(Scr_2 - Scr_1)]}{\Delta t}$$

$$CrCl \text{ (mL/phút/1,73m}^2\text{)} = E/(14,4.S_{Cr \text{ trung bình}})$$

Trong đó:

$S_{Cr \text{ trung bình}}$: giá trị trung bình của 2 giá trị nồng độ creatinin trong serum (mg/dL)

S_{Cr1} : nồng độ creatinin huyết thanh đầu tiên (mg/dL)

S_{Cr2} : nồng độ creatinin huyết thanh thứ hai (mg/dL)

Δt : khoảng thời gian giữa thời điểm đo S_{Cr1} và S_{Cr2} (phút)

B5. Các bệnh nhân quá béo phì

Khi cân nặng của bệnh nhân vượt quá 30% cân nặng cơ thể lý tưởng thì độ thanh thải creatinin nên được ước tính bằng phương pháp khác. Lúc này thay cho cân nặng cơ thể thực tế (Actual body weight - ABW) thường được dùng trong công thức Cockcroft-Gault thì trị số được dùng đó là cân nặng cơ thể lý tưởng (Ideal body weight - IBW) hoặc cân nặng cơ thể hiệu chỉnh (Adjusted body weight). Trị số độ thanh thải creatinin thu được trên bệnh nhân béo phì sẽ chính xác hơn.

$$\text{Cân nặng cơ thể hiệu chỉnh} = IBW + 0,4(ABW - IBW)$$

Tuy nhiên, một phương pháp khác đề xuất bởi Salazar và Corcoran để ước lượng độ thanh thải creatinin cho bệnh nhân béo phì thường cho giá trị cao hơn:

$$CrCl_{\text{ước lượng}}(\text{nam}) = \frac{(137 - \text{tuổi})[(0,285.\text{cân nặng}) + (12.\text{Chiều cao}^2)]}{(51.S_{Cr})}$$

$$CrCl_{\text{ước lượng}}(\text{nữ}) = \frac{(146 - \text{tuổi})[(0,287.\text{cân nặng}) + (9,74.\text{Chiều cao}^2)]}{(60.S_{Cr})}$$

Trong đó:

Tuổi: năm

Cân nặng: kg

Chiều cao: m

S_{cr}: nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dL)

B6. Cho trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi dưới 20

Với trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi, các phương pháp ước lượng độ thanh thải creatinin căn cứ theo tuổi:

$$0-1 \text{ tuổi: } CrCl_{\text{ước lượng}} (\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2) = (0,45 \cdot \text{Chiều cao}) / S_{\text{cr}};$$

$$1-20 \text{ tuổi: } CrCl_{\text{ước lượng}} (\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2) = (0,55 \cdot \text{Chiều cao}) / S_{\text{cr}}$$

Trong đó:

Chiều cao: cm

S_{Cr}: mg/dL

Chú ý là với những công thức này, độ thanh thải ước tính được chuẩn hóa cho 1,73 m² là diện tích bề mặt cơ thể ở người trưởng thành nam với khoảng 1,78 m chiều cao và 70 kg cân nặng.

trên GRF.¹

Khuyến cáo chính trong thực hành lâm sàng		
Khuyến cáo trên lâm sàng	Mức độ khuyến cáo	Tham khảo
Ở bệnh nhân CKD, cần đánh giá việc sử dụng thuốc không kê đơn (OTC) và thảo dược để đảm bảo thuốc dùng đúng chỉ định, tránh được thuốc có chất chuyển hóa gây độc, ưu tiên sử dụng thuốc ít gây độc thận hơn, và chọn được thuốc thay thế đúng khi phát hiện tồn tại tương tác thuốc	C	17,21,25,30,36,43

Bác sĩ nên cảnh giác với những thuốc mà chất chuyển hóa có hoạt tính vì tác dụng dược lý của thuốc có thể bị kéo dài trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm	C	25
Liều của thuốc thải trừ qua thận nên được hiệu chỉnh phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân (tính theo thanh thải creatinin hoặc mức lọc cầu thận). Liều ban đầu và cách hiệu chỉnh nên căn cứ trên các hướng dẫn đã được ban hành và căn cứ vào đáp ứng của bệnh nhân. Nồng độ thuốc trong huyết thanh nên được sử dụng để kiểm soát tác dụng và độc tính một cách phù hợp.	C	1,4
<i>A = chắc chắn, bằng chứng định hướng theo người bệnh có chất lượng tốt; B = không chắc chắn hoặc bằng chứng định hướng theo người bệnh có chất lượng còn giới hạn; C = đồng thuận ý kiến, bằng chứng định hướng theo bệnh, thực hành thường quy, ý kiến chuyên gia, hoặc các ca liên tiếp. Để thêm thông tin về hệ thống phân loại bằng chứng SORT, xem trang 1430 hoặc http://www.aafp.org/afpsort.xml.</i>		

Bảng 1 - Phân loại các giai đoạn CKD		
Giai đoạn	Mô tả	GFR (mL/phút/1,73m ²)
1	Tổn thương thận và GFR bình thường hoặc tăng	≥ 90
2	Tổn thương thận và GFR giảm nhẹ	60 – 89
3	GFR giảm mức độ trung bình	30 – 59
4	GFR giảm mạnh	15 – 29
5	Suy thận	< 15 hoặc (lọc máu)
<i>Chú ý: Bệnh thận mạn được định nghĩa là có sự phá hủy thận thực thể hoặc giảm GFR trong vòng lớn hơn hoặc bằng 3 tháng</i> <i>K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> <i>GFR: mức lọc cầu thận</i> <i>Được cho phép bởi tổ chức thận quốc gia. K/DOQI hướng dẫn điều trị thực hành lâm sàng cho bệnh thận mạn: đánh giá, phân loại, và giai đoạn bệnh. Am J Kidney Dis 2002;39(2 suppl 1):S46.</i>		

Ước tính GFR và độ thanh thải creatinin

Liều của các thuốc thải qua thận được tính dựa trên chức năng thận (tính theo độ lọc cầu thận GFR hoặc độ thanh thải creatinin CrCl -*Bảng 3*). Những công thức này chỉ đúng khi chức năng thận ổn định và nồng độ creatinin huyết tương không đổi.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng K/DOQI cũng khuyến cáo sử dụng công thức Cockcroft-Gault truyền thống hoặc MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) để ước tính GFR.¹ Tuy nhiên, ở bệnh nhân có GFR nhỏ hơn 60 mL/phút/1.73 m², công thức MDRD nên được ưu tiên hơn công thức Cockcroft-Gault.²

Bởi vì sự tổng hợp và bài tiết creatinin giảm theo tuổi nên ở bệnh nhân cao tuổi, giá trị creatinin huyết tương bình thường có thể không phản ánh đúng được chức năng thận. Công thức MDRD có vẻ là phương pháp tốt nhất để phát hiện mức lọc cầu thận nhỏ hơn 90 mL/phút/1.73 m² ở bệnh nhân cao tuổi.

Bảng 3 - Công thức để dự đoán độ thanh thải creatinin hoặc GFR ở bệnh nhân có bệnh thận

Công thức	Biến số	Nguồn tham khảo
Cockcroft-Gault	Tuổi, cân nặng, giới tính, creatinin huyết thanh	
MDRD	Tuổi, giới, chủng tộc, ure nitro huyết thanh, albumin huyết thanh, creatinin huyết thanh	

Chỉnh liều thuốc

Không cần thiết phải chỉnh liều nạp ở bệnh nhân CKD. Các hướng dẫn điều trị khuyến cáo phương pháp để điều chỉnh liều duy trì: giảm liều, kéo dài khoảng cách đưa thuốc, hoặc cả hai phương pháp.⁴ Giảm liều nghĩa là giảm mỗi liều trong đó vẫn giữ khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Cách tiếp cận này giúp duy trì nồng độ thuốc ổn định lâu hơn nhưng liên quan đến độc tính cao hơn nếu khoảng cách giữa các lần dùng không phù hợp để thuốc có thể thải hết ra khỏi cơ thể. Ở cách tiếp cận kéo dài thời gian giữa các lần dùng, liều bình thường được duy trì, nhưng khoảng cách đưa thuốc được kéo dài để có thời gian cho thải trừ thuốc trước liều tiếp theo. Kéo dài thời gian giữa các lần dùng thường ít có nguy cơ độc tính hơn nhưng nguy cơ nồng độ thuốc không đủ, đặc biệt là vào cuối thời gian dùng thuốc trước khi đưa liều tiếp theo.

Liều khuyến cáo cho từng thuốc có thể được tìm thấy trong cuốn: *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*.⁴ (Kê đơn thuốc ở bệnh nhân suy thận: Hướng dẫn liều cho người lớn). Hướng dẫn điều trị được chia thành 3 mức GRF (nhỏ hơn 10 mL/phút/1,73 m², 10 – 50 mL/phút/1,73 m², lớn hơn 50 mL/phút/1,73 m²). Hướng dẫn này không đồng thuận với hệ thống phân loại giai đoạn bệnh K/DOQI. Do đó, bên cạnh việc căn cứ vào các tài liệu này để chọn liều phù hợp thì phác đồ điều trị

nên được cá thể hóa sâu hơn dựa vào đáp ứng trên từng bệnh nhân và nồng độ thuốc trong huyết thanh.

THUỐC HẠ HUYẾT ÁP

Những thuốc tăng huyết áp cần được chỉnh liều ở bệnh nhân CKD có trong Bảng 4. Thuốc lợi tiểu thiazid là một trong những lựa chọn hàng đầu trong điều trị tăng huyết áp không phức tạp,⁶ nhưng thiazid không được khuyến cáo khi nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn 2,5 mg/dL (220 µmol/L) hoặc khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 30 mL/phút.^{7,8} Thuốc lợi tiểu quai được sử dụng để điều trị tăng huyết áp không phức tạp ở bệnh nhân có bệnh thận mạn.⁶ Mặc dù kết hợp với thuốc lợi tiểu kháng aldosteron (spironolacton [Aldactone], eplerenon [Inspara]) cho thấy làm giảm nguy cơ tử vong ở bệnh nhân suy tim nặng,^{9,10} thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc lợi tiểu kháng aldosteron nên tránh ở bệnh nhân CKD nặng do tăng kali huyết thường đi kèm với rối loạn chức năng thận.¹¹⁻¹³

Bảng - Thuốc điều trị tăng huyết áp: Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bệnh thận mạn				
Thuốc	Liều thường dùng	Chỉnh liều (% liều thường dùng) dựa trên GFR (mL/phút/1,73m ²)		
		> 50	10 - 50	<10
Ức chế men chuyển				
Benazepril (Lotensin)	10 mg/ngày	100%	50 - 75%	25 - 50%
Captopril (Capoten)	25 mg mỗi 8 giờ	100%	75%	50%
Enalapril (Vasotec)	5 - 10 mg mỗi 12 giờ	100%	75 - 100%	50%
Fosinopril (Monopril)‡	10 mg/ngày	100%	100%	75 - 100%
Lisinopril (Zestril)	5 - 10 mg/ngày	100%	50 - 75%	25 - 50%
Quinapril	10 - 20 mg/ngày	100%	75 - 100%	75%

(Accupril)				
Ramipril (Altace) ⁵	5 - 10 mg/ngày	100%	50 - 75%	25 - 50%
Chẹn beta (Beta blocker)				
Acebutolol (Sectral)	400 - 600 mg, 1 – 2 lần/ngày	100%	50%	30 - 50%
Atenolol (Tenormin)	5 - 100 mg/ngày	100%	50%	25%
Bisoprolol (Zebeta) [§]	10 mg/ngày	100%	75%	50%
Nadolol (Corgard) ⁵	40 - 80 mg/ngày	100%	50%	25%
Thuốc lợi tiểu				
Amilorid (Midamor)	5 mg ngày	100%	50%	Tránh dùng
Bumetanid (Bumex) ⁵	Không cần chỉnh liều	—	—	—
Furosemid (Lasix) ⁵	Không cần chỉnh liều	—	—	—
Metolazon (Zaroxolyn)	Không cần chỉnh liều	—	—	—
Spironolacton (Aldactone) ⁵	50 - 100 mg/ngày	Mỗi 6 đến 12 h	Mỗi 12 đến 24 h	Tránh dùng
Thiazid	25 - 50 mg/ngày	100%	100%	Tránh dùng
Torsemid (Demadex) ⁵	Không cần chỉnh liều	—	—	—
Triamteren	50 – 100 mg, 2	100%	100%	Tránh

(Dyrenium)	lần/ngày			dùng
<i>GFR = mức lọc cầu thận; ACEI = thuốc ức chế men chuyển</i> *—Bảng cung cấp thông tin liều chung, liều có thể khác ở những chỉ định nhất định † —Có thể cần sử dụng liều ban đầu thấp hơn ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu ‡—Ít nguy cơ hơn thuốc ức chế men chuyển khác về đặc tính tích lũy thuốc ở bệnh nhân suy thận. Kết hợp liều đã chỉnh với hydrochlorothiazid ở bệnh nhân với độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút (0,5 mL/giây) §—Liều cao nhất ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận là 10 mg hàng ngày — Thiazid không nên được sử dụng ở bệnh nhân với thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút; tuy nhiên, thiazid hiệu quả ở bệnh nhân khi mà được sử dụng kèm với thuốc lợi tiểu <i>Information from references 4 and 5.</i>				

Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và chẹn thụ thể angiotensin (ARBs) là thuốc điều trị tăng huyết áp đầu tay với bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc 2 có protein niệu hoặc bệnh thận giai đoạn sớm theo khuyến cáo của JNC 8 (2013).⁶ Những thuốc này làm giảm huyết áp và protein niệu, giảm tiến triển bệnh thận và bảo vệ tim mạch lâu dài.

ACEI và ARB ức chế hệ RAA ở bệnh nhân CKD và ở bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết bình thường, gây ra giãn các động mạch nhỏ. Các thuốc này có thể làm giảm GFR cấp tính hơn 15% so với mức nền. Đồng thời với đó là tăng tương ứng nồng độ creatinin huyết thanh ở tuần đầu điều trị. Hiện tượng này xảy ra phổ biến nhất ở bệnh nhân suy tim sung huyết, ở bệnh nhân sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu hoặc NSAIDs, và ở bệnh nhân sử dụng liều cao thuốc ức chế ACE hoặc ARBs. Ở hầu hết bệnh nhân, nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng không quá 30% thì các thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) vẫn có thể được tiếp tục điều trị mà không cần phải lo ngại về an toàn. Thông thường, nồng độ sẽ trở về mức nền trong 4 - 6 tuần.

Trên thực hành lâm sàng, khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng cao hơn 30% hoặc nếu nồng độ kali huyết thanh là 5.6 mEq/L (5.6 mmol/L) hoặc cao hơn, các thuốc ACEI hoặc ARBs thường được ngưng dùng.¹⁴⁻¹⁶ Do ACEI hoặc ARBs dùng với mục đích bảo vệ tim mạch và bảo vệ thận lâu dài, nên không nên dùng ACEI hoặc ARB ở bất cứ bệnh nhân nào mà chưa có sự đánh giá cẩn thận. Liều nên được điều chỉnh cẩn

thận và hàng tuần cần giám sát chức năng thận và nồng độ kali đến khi các giá trị này trở về mức nền.

Các thuốc chẹn beta thân nước (ví dụ atenolol [Tenormin], bisoprolol [Zebeta], nadolol [Corgard], acebutolol [Sectral]) được thải trừ qua thận vì thế cần chỉnh liều ở bệnh nhân bệnh thận mạn.⁷ Tuy nhiên, metoprolol tartrat (Lopressor), metoprolol succinat (Toprol XL), propranolol (Inderal), and labetalol (Normodyne) được chuyển hóa bởi gan vì thế chỉnh liều là không cần thiết. Những thuốc điều trị tăng huyết áp không cần chỉnh liều ở bệnh nhân CKD bao gồm: thuốc chẹn kênh calci, clonidin (Catapres), và thuốc chẹn alpha.¹⁷

THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT

Những thuốc điều trị tăng đường huyết cần chỉnh liều ở bệnh nhân CKD trình bày ở Bảng 5.^{4,18,19} Metformin (Glucophage) thải trừ 90 - 100 % qua thận.¹⁸ Hiện nay, theo tờ thông tin sản phẩm của nhà sản xuất, thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân bị suy thận nặng hoặc giảm chức năng thận ($\text{Clcr} < 45 \text{ mL/phút}$ hoặc $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$). Bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, giai đoạn 3a ($\text{Clcr} 45 - 59 \text{ mL/phút}$ hoặc eGFR từ $45 - 59 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) có thể sử dụng được metformin nếu như không có các tình trạng khác có thể dẫn tới nguy cơ nhiễm toan lactic. Khi sử dụng trên các đối tượng này cần hiệu chỉnh liều phù hợp và theo dõi chức năng thận chặt chẽ (mỗi 3 – 6 tháng). Lo ngại nhất khi sử dụng metformin ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận là khi có các tình trạng thiếu oxy đi kèm (ví dụ, nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm trùng nặng, bệnh hô hấp, bệnh gan) làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. Các bác sĩ cần nhận thức rõ các chống chỉ định của thuốc nhằm sử dụng hợp lý metformin⁴⁴.

Bảng 5 - Thuốc điều trị tăng đường huyết: Chỉnh liều thuốc ở bệnh nhân CKD		
Thuốc	Liều thường dùng	Các cân nhắc đặc biệt
Acarbose (Precose)	Tối đa : 50 - 100 mg, 3 lần/ngày	Thiếu dữ liệu khi dùng thuốc ở bệnh nhân với nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn 2 mg/dL (180 $\mu\text{mol/L}$); do đó, acarbose nên tránh dùng ở những bệnh nhân này ¹⁸
Chlorpropamid (Diabinese)	100-500 mg/ngày	Tránh ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận nhỏ hơn 50 mL/phút do làm tăng nguy cơ hạ đường huyết
Glipizid	5 mg/ngày	Không cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm

(Glucotrol)		chức năng thận
Glyburid (Micronase)	2.5-5 mg/ngày	50 % chất chuyển hóa có hoạt tính thải qua thận nên có nguy cơ gây hạ đường huyết nghiêm trọng, không khuyến cáo khi độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 50 mL/phút (0.83 mL/s)
Metformin (Glucophage)	500 mg, 2 lần/ngày	Tránh nếu nồng độ creatinin huyết tương cao hơn 1.5 mg/dL (130 µmol/L) ở nam và 1.4 mg/dL (120 µmol/L) ở nữ, và 80 mg/dL ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân suy tim mạn. Chế phẩm phối hợp cố định liều metformin cần phải sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận Metformin nên ngừng tạm thời trong vòng 24 đến 48 giờ trước khi sử dụng các thuốc cản quang có iod, không bắt đầu lại trong vòng 48 giờ sau đó, và sau đó bắt đầu lại chỉ khi chức năng thận đã bình thường ¹⁹
Metformin (giải phóng kéo dài)	500 mg/ngày	
Bảng trên cung cấp thông tin về liều chung, liều có thể khác nhau ở các chỉ định nhất định. Thông tin từ tài liệu tham khảo 4, 18, 19		

Một tổng quan của Cochrane về dữ liệu trên hơn 20.000 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được nghiên cứu (bệnh nhân có chống chỉ định metformin được loại khỏi nghiên cứu) cho thấy nhiễm toan acid lactic không xuất hiện.²⁰ Do vậy, thay cho việc tránh sử dụng thuốc hoàn toàn ở bệnh nhân CKD thì nên bắt đầu với liều thấp và chỉnh liều dần đồng thời giám sát chặt chẽ, dựa trên đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân. Trên thực hành lâm sàng, ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan lactic cao hơn, ví dụ như những bệnh nhân đang nhiễm khuẩn (septic) thì cách xử trí thường được áp dụng đó là ngừng tạm thời metformin.

Các sulfonylureas (e.g., chlorpropamid [Diabinese], glyburid [Micronase]) nên tránh ở bệnh nhân CKD giai đoạn 3 đến 5.¹⁸ Thời gian bán thải của clopropamid tăng đáng kể ở những bệnh nhân này, điều này có thể gây ra hạ đường huyết nghiêm trọng.¹⁸ Glyburid có chất chuyển hóa có hoạt tính thanh thải qua thận và việc tích lũy chất chuyển hóa này có thể gây hạ đường huyết kéo dài ở bệnh nhân CKD.¹⁸ Tuy nhiên, glipizid không có chất chuyển hóa có hoạt tính vì vậy an toàn ở những bệnh nhân này.¹⁸

KHÁNG SINH

Nhiều thuốc kháng sinh (Bảng 6) thải trừ qua thận và cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân CKD. Bên cạnh đó cũng có một số thuốc sử dụng phổ biến không cần hiệu chỉnh liều.²¹

Thuốc kháng sinh: Liều ở bệnh nhân CKD				
Thuốc	Liều thường dùng	Chỉnh liều (%liều thường dùng) dựa trên GRF (mL/phút/1.73m²)		
		> 50	10 - 50	<10
Kháng sinh kháng nấm				
Fluconazol (Diflucan)	200 – 400 mg mỗi 24 giờ	100%	50%	50%
Itraconazol (Sporanox)	100 – 200 mg mỗi 12 giờ	100%	100%	50% (IV)
Ketoconazol (Nizoral)	Không cần chỉnh liều			
Miconazol (Monistat)	Không cần chỉnh liều			
Kháng virus				
Acyclovir IV (Zovirax) *	5 – 10 mg/kg mỗi 8 giờ	100%	100% mỗi 12 – 24 giờ	50 % mỗi 12 – 24 giờ
Acyclovir (uống)	200 - 800 mg mỗi 4 – 12 giờ	100 %	100%	200 mg mỗi 12 giờ

Nồng độ cao của penicillin G hoặc carbenicillin (không có ở Mỹ) đường tiêm có thể gây ra độc tính lên thần kinh cơ, rung giật cơ, co giật, hoặc hôn mê.²² Imipenem/cilastin (Tienam hoặc Primaxin) có thể tích lũy ở bệnh nhân có CKD, gây chứng co giật nếu không giảm liều.²³ Bệnh nhân có bệnh tiến triển nên được kê một carbapenem khác, chẳng hạn như meropenem (Meronem hoặc Merrem).²⁴ Nhóm tetracyclin, ngoại trừ doxycyclin (Vibramycin), có tác dụng kháng đồng hóa, điều đó

có thể làm xấu đi đáng kể tình trạng ure huyết trên các bệnh nhân nặng. Nitrofurantoin (Furadantin) có chất chuyển hóa có độc tính có thể tích lũy ở bệnh nhân có CKD, gây viêm dây thần kinh ngoại vi.²⁵

Nhóm aminoglycosid nên tránh dùng ở bệnh nhân CKD nếu có thể. Nếu kê đơn nhóm thuốc này, liều ban đầu nên được tính dựa trên trị số GFR ước tính chính xác. Cần theo dõi chức năng thận và nồng độ thuốc và hiệu chỉnh liều cho phù hợp.

THUỐC GIẢM ĐAU

Bệnh nhân CKD giai đoạn 5 có nhiều nguy cơ bị tác dụng phụ của opioid. Chất chuyển hóa của meperidin (Demerol), dextropropoxyphen (propoxyphen [Darvon]), morphin (Duramorph), tramadol (Ultram) và codein có thể tích lũy ở bệnh nhân CKD, gây ra tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương và hệ hô hấp.²⁶⁻²⁸ Những thuốc này không được khuyến cáo ở bệnh nhân CKD giai đoạn 4 hoặc 5. Giảm liều morphin và codein từ 50-75% được khuyến cáo ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 50 mL/phút (0,83 mL/s).²⁸ Nên tránh kê đơn tramadol dạng giải phóng kéo dài ở bệnh nhân CKD. Ở bệnh nhân độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút (0,5 mL/s), có thể cần phải nói rộng khoảng cách giữa các liều của tramadol (giải phóng bình thường) lên đến 12 giờ.²⁹ Acetaminophen có thể được sử dụng an toàn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

NSAIDS

Tác dụng phụ lên thận của NSAIDs bao gồm suy thận cấp; hội chứng thận hư với viêm thận kẽ và bệnh thận mạn có hoặc không có bệnh lý cầu thận, viêm thận kẽ và hoại tử nhú thận.³⁰ Người bệnh sử dụng NSAIDs có nguy cơ suy thận cấp cao gấp 3 lần không sử dụng.³¹ Những tác dụng phụ khác của NSAIDs bao gồm giảm bài tiết kali gây tăng kali huyết, và giảm bài tiết natri gây phù ngoại biên, tăng huyết áp và suy tim mất bù. NSAIDs có thể làm giảm tác dụng của thuốc điều trị tăng huyết áp, đặc biệt là chẹn beta, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin.^{32,33} Mặc dù ức chế chọn lọc COX-2 gây tác dụng phụ trên đường tiêu hóa ít hơn nhưng tác dụng phụ trên thận vẫn tương tự với NSAIDs truyền thống.^{34,35}

Sử dụng NSAIDs trong thời gian ngắn thường thì vẫn an toàn ở bệnh nhân bổ sung nước đầy đủ; bệnh nhân có chức năng thận tốt và bệnh nhân không bị suy tim, đái tháo đường, hay tăng huyết áp.³⁶ Nên tránh sử dụng lâu dài và liều hàng ngày cao những thuốc ức chế COX-2 và các thuốc NSAIDs nếu có thể. Ở các bệnh nhân nguy cơ cao bị bệnh thận tiến triển do NSAIDs, nồng độ creatinin huyết tương nên được đo mỗi 2 - 4 tuần một lần trong vòng một vài tuần sau khi bắt đầu liệu pháp điều trị bởi vì suy giảm chức năng thận có thể xảy ra trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị

CÁC THUỐC KHÁC

Yêu cầu chỉnh liều thuốc đối với các statin và thuốc thường được kê đơn khác ở bệnh nhân CKD lần lượt được trình bày trong bảng 7^{37,38} và bảng 8^{4,39}

Bảng 7 - Statins: Liều ở bệnh nhân CKD		
Thuốc	Liều thường dùng	Chỉnh liều dựa trên chức năng thận
Atorvastatin (Lipitor)	10 mg/ngày Liều tối đa: 80 mg/ngày	Không cần chỉnh
Fluvastatin (Lescol)	20 - 80 mg/ngày 80 mg/ngày (dạng giải phóng kéo dài)	Giảm 50% liều đối với bệnh nhân có GFR < 30 mL/phút/1,73 m ²
Lovastatin (Mevacor)	20 - 40 mg/ngày Liều tối đa: 80 mg/ngày (giải phóng nhanh) hoặc 60 mg/ngày (giải phóng kéo dài)	Sử dụng thận trọng đối với bệnh nhân có GFR < 30 mL/phút/1,73 m ²
Pravastatin (Pravachol)	10 - 20 mg/ngày Liều tối đa: 40 mg/ngày	Liều khởi đầu không nên vượt quá 10 mg/ngày đối với bệnh nhân có GFR < 30 mL/phút/1,73 m ²
Rosuvastatin (Crestor)	5 - 40 mg/ngày	Liều khởi đầu được khuyến cáo đối với bệnh nhân có GFR < 30 mL/phút/1,73 m ² là 5 mg và không được vượt quá 10 mg
Simvastatin (Zocor)	10 - 20 mg/ngày Liều tối đa 80 mg/ngày	Liều khởi đầu khuyến cáo đối với bệnh nhân có GFR < 10 mL/phút/1,73 m ² là 5 mg/ngày

Bảng 8 - Những thuốc thường dùng khác: Liều ở bệnh nhân CKD				
Thuốc	Liều thường dùng	Liều điều chỉnh (%) dựa trên GFR (mL/phút/1,73m²)		
		> 50	10-50	<10

Allopurinol (Zyloprim)	300 mg/ngày	75	50	25
Esomeprazol (Nexium)	Không cần điều chỉnh			
Famotidin (Pepcid)	20 - 40 mg trước khi đi ngủ	50	25	10
Gabapentin (Neurontin)	300 - 600 mg, 3 lần/ngày	900 - 3600 mg, 3 lần/ngày (GFR = 60)	400 - 1400 mg 2 lần/ngày (GFR > 30-59) 200 - 700 mg/ngày (GFR > 15-29)	100 - 300 mg/ngày (GFR = 15)
Metoclopramid (Reglan)	10 - 15 mg, 3 lần/ngày	100	75	50
Lansoprazol (Prevacid)	Không cần điều chỉnh			
Omeprazol (Prilosec)	Không cần điều chỉnh			
Ranitidin (Zantac)	150 - 300 mg trước khi đi ngủ	75	50	25

Các thuốc thảo dược thường được sử dụng⁴⁰ nhưng một số vẫn có thể gây nguy cơ ở bệnh nhân CKD. St. John's wort và bạch quả (Ginkgo) thúc đẩy sự chuyển hóa của nhiều thuốc, làm giảm tác dụng dược lý. Ginkgo có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân sử dụng aspirin, ibuprofen, hoặc warfarin (Coumadin). Một số sản phẩm thảo dược (ví dụ cỏ đinh lăng, bồ công anh, nước quả nhàu) chứa lượng lớn kali, có thể làm tăng kali máu. Một số có thể chứa kim loại nặng gây độc với thận, hoặc hợp chất gây co mạch gây tăng huyết áp.⁴¹⁻⁴³ Thảo dược từ Trung Quốc chứa acid aristolochic (thường sử dụng trong thuốc giảm cân) gây độc với thận và có thể gây suy thận giai đoạn 5.³

Creatinin huyết thanh

Nồng độ creatinin huyết thanh có một số hạn chế đáng chú ý khi sử dụng để đánh giá chức năng thận.

1. Mọi quan hệ giữa creatinin huyết thanh và chức năng thận là mối quan hệ nghịch đảo.
2. Ở người trưởng thành, chức năng thận giảm dần theo độ tuổi, nhưng điều này không đúng với giá trị creatinin huyết thanh vì nó vẫn duy trì ổn định hoặc có thể chỉ giảm nhẹ theo tuổi. Một người 80 tuổi sẽ có chức năng thận chỉ bằng một nửa so với một người 20 tuổi, dù cho cả hai có kết quả creatinin huyết thanh như nhau.
3. Chức năng thận có mối quan hệ gần như tuyến tính với khối lượng cơ thể.
4. Phụ nữ có khối lượng cơ thấp hơn đàn ông ở cùng độ tuổi và cân nặng. Giá trị creatinin huyết thanh của phụ nữ phản ánh khoảng 85% chức năng thận của một người đàn ông có cùng kết quả creatinin huyết thanh.

Những điểm hạn chế này phải được lưu ý khi đánh giá chức năng thận với mục đích tính toán liều dùng của thuốc.

Độ thanh thải creatinin

Nồng độ creatinin huyết thanh phản ánh sự cân bằng giữa khả năng sản xuất chất này của cơ thể (từ cơ) và khả năng thải trừ nó qua thận. Từ giá trị này có thể tính được độ thanh thải creatinin ước tính qua thận, với đơn vị mL/phút hoặc mL/s. Đây là thể tích huyết tương loại bỏ creatinin trong một đơn vị thời gian. Độ thanh thải creatinin không có nhiều ý nghĩa trong phép đo lường GFR thông thường, tuy nhiên với hầu hết các mục đích lâm sàng lại thích hợp để đánh giá chức năng thận.

Xác định trực tiếp độ thanh thải creatinin đòi hỏi phải đo lường đồng thời nồng độ creatinin trong huyết thanh và trong mẫu nước tiểu được lấy trong một khoảng thời gian xác định (thường là 24 giờ).

Đề lấy mẫu nước tiểu trong một khoảng thời gian xác định cần nhiều công sức và thường không đáng tin cậy. Do đó nhiều công thức tính độ thanh thải creatinin được thiết lập mà chỉ cần đo lường nồng độ creatinin huyết thanh. Công thức được công nhận rộng rãi nhất hiện nay là công thức Cockcroft-Gault, dựa trên tuổi, cân nặng, giới tính và nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân.

$$\text{creatinine clearance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{lean body weight (kg)} \times 0.85 \text{ for females}}{\text{serum creatinine (micromol/L)} \times 0.815}$$

Độ chính xác của công thức này để ước tính độ thanh thải creatinin phụ thuộc vào độ chính xác của mẫu nước tiểu được lấy trong một khoảng thời gian nhất định. Vì vậy không có lý do chính đáng nào cho việc sử dụng nước tiểu 24 giờ. Các nhà sản xuất thường dựa trên công thức Cockcroft-Gault để dự đoán chức năng thận từ đó đưa ra khuyến cáo về liều trên những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì vậy công thức này cũng được khuyến cáo để ước tính độ thanh thải creatinin, từ đó tính liều thuốc phù hợp chức năng thận.

Các bác sĩ cần nhận diện một số hạn chế đáng chú ý của công thức Cockcroft-Gault trong dự đoán chức năng thận. Đó là:

- Chưa được thẩm định trên một số quần thể
- Không đáng tin cậy khi cân nặng của bệnh quá bất thường (suy dinh dưỡng nghiêm trọng hoặc béo phì)
- Không chính xác và không đáng tin cậy khi chức năng thận thay đổi nhanh chóng (ví dụ trong chăm sóc tích cực, suy thận cấp).

GFR ước tính là gì?

Các phòng thí nghiệm về bệnh lý ở Úc đã bắt đầu tính giá trị GFR ước tính (eGFR) trong tất cả các báo cáo xét nghiệm sinh hóa kèm với chỉ số creatinin huyết thanh. Các báo cáo về chỉ số creatinin huyết thanh cũng được chuẩn hóa với đơn vị micromol/L (do đó con số thực tế sẽ gấp 1000 lần nếu như kết quả được báo cáo với đơn vị mmol/L)

Công thức được sử dụng để tính eGFR xuất phát từ một nghiên cứu lớn về tác động của việc kiểm soát protein trong chế độ ăn tới sự tiến triển của suy thận. Ưu điểm của công thức này là không cần phải biết về chiều cao hay cân nặng của bệnh nhân khi tính do eGFR được tính toán dựa vào creatinin huyết thanh, tuổi và giới tính.

Điều quan trọng là các bác sĩ cần nhận ra rằng giá trị eGFR không phản ánh giá trị GFR thực tế của bệnh nhân, đó là giá trị GFR được hiệu chỉnh, trong đó giả định bệnh nhân có kích thước cơ thể bình thường. Điều này lý giải cho việc giá trị này được tính mà không cần biết về kích thước thực tế của bệnh nhân. Kích thước cơ thể trung bình tương đương với một diện tích bề mặt cơ thể là 1.73 m², do đó eGFR được báo cáo với đơn vị mL/phút/1.73 m². Trong thực tế, điều đó có nghĩa là một người có kích thước gấp 2 lần một người khác ở cùng độ tuổi, giới tính và giá trị creatinin huyết thanh sẽ có giá trị GFR thực tế gấp đôi so với người kia, còn giá trị eGFR của cả hai thì như nhau.

Giá trị eGFR chủ yếu được dùng như một công cụ tầm soát bệnh thận trong cộng đồng, có liên quan tới các dấu hiệu khác của bệnh thận như thành phần nước tiểu bất thường và tăng huyết áp. Nó cũng có những hạn chế tương tự như công thức Cockcroft-Gault, bao gồm việc chưa được thẩm định trên quần thể người thổ dân và dân đảo Torres Strait.

eGFR không được ưu tiên trong tính liều thuốc

Liều thuốc phải dựa vào giá trị GFR thực tế của bệnh nhân, không phải dựa vào giá trị GFR hiệu chỉnh. Mặc dù công thức Cockcroft-Gault có một số hạn chế thì ít nhất công thức này có dựa trên kích thước cơ thể để tính GFR trong khi tính eGFR thì không cần. Sử dụng eGFR để tính liều sẽ dẫn tới hậu quả quá liều trên những bệnh nhân có kích thước nhỏ và không đủ liều trên những bệnh nhân có kích thước lớn. Quá liều làm tăng nguy cơ độc tính của những thuốc có khoảng điều trị hẹp, trong khi dùng không đủ liều lại làm giảm hiệu quả của thuốc. Công thức MDRD được dùng để tính eGFR có thể điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân (nếu biết được chiều cao và cân nặng của họ). Một phân tích quan sát được công bố gần đây cho thấy sự khác biệt lớn giữa các công thức. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa thể khẳng định được liệu rằng công thức MDRD có ưu việt hơn công thức Cockcroft-Gault trong tính liều thuốc hay không.

Kê đơn trên bệnh nhân lọc máu

Trên các bệnh nhân lọc máu (chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc) độ thanh thải creatinin/GFR < 10 mL/phút, việc kê đơn thuốc cần được cân nhắc kỹ. Lọc máu có thể khiến thải trừ nguyên vẹn dạng hoạt tính của một số thuốc. Vì vậy, khi quyết định về thời gian cũng như liều thuốc dùng cho bệnh nhân cần phải cân nhắc đến yếu tố này. Các yếu tố có thể làm giảm mức độ lọc của một thuốc qua lọc máu bao gồm những thuốc có khối lượng phân tử lớn, tỷ lệ liên kết với protein cao, thể tích phân bố lớn và tan tốt trong lipid. Ngoài các thông số trên, loại màng lọc cũng có thể ảnh hưởng tới độ thanh thải của thuốc, dòng máu và tốc độ thẩm tách máu cũng có thể ảnh hưởng. Nếu một thuốc được biết là bị lọc qua quá trình lọc máu, bệnh nhân chạy thận nhân tạo nên được hướng dẫn về việc nên dùng thuốc thuốc sau chu kỳ lọc máu.

Thay đổi liều trong suy giảm chức năng thận

Một khi bệnh nhân suy thận và đã ước tính được độ thanh thải creatinin, cần phải quyết định liều thay thế cho các thuốc mà thải trừ qua thận. Nói chung, cần thiết phải hiệu chỉnh liều khi độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút. Những bệnh nhân sử dụng một thuốc trong nhiều năm có thể cần phải hiệu chỉnh liều phù hợp tuổi tác của họ. Có thể hiệu chỉnh bằng cách giảm liều hoặc nới rộng khoảng cách đưa liều, hoặc cả hai. Kiến thức về hiệu chỉnh liều phù hợp là rất quan trọng để đảm bảo thuốc đó có hiệu quả và tránh được

hiện tượng tích lũy liều, gây tổn thương cho thận. Có nhiều tài liệu khác nhau được tham khảo tại Úc bao gồm tờ thông tin sản phẩm đã được phê duyệt và Australian Medicines Handbook. Các tài liệu tham khảo quốc tế bao gồm 2 cuốn “The Renal Drug Handbook” và “Drug prescribing in renal failure”. Bảng 1 dưới đây liệt kê danh sách một số thuốc được kê đơn phổ biến cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Bảng 1 Các thuốc kê đơn phổ biến yêu cầu hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận	
Nhóm thuốc	Ví dụ
Kháng sinh/Kháng nấm	Các aminoglycosid (ví dụ gentamicin), vancomycin, ceftazidim, cefepim, cephazolin, ciprofloxacin, fluconazol, piperacilin, carbapenem (ví dụ meropenem), sulfamethoxazol
Kháng virus	famciclovir, aciclovir, valaciclovir, valganciclovir, ganciclovir
Chống đông	Các heparin phân tử lượng thấp (ví dụ enoxaparin)
Tim mạch	digoxin, sotalol, atenolol
Lợi tiểu	Nếu độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút: - Tránh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali do nguy cơ tăng kali máu - Lợi tiểu thiazid có hiệu quả hạn chế
Opioid	morphine, codein, pethidin (do nguy cơ tích lũy các chất chuyển hóa còn hoạt tính hoặc các chất có độc tính)
Chống loạn thần/chống co giật	amisulprid, gabapentin, lithium, levetiracetam, topiramat, vigabatrin
Thuốc hạ glucose máu	metformin, glibenclamid, glimepirid, insulin
Thuốc điều trị gút	allopurinol, colchicin
Khác	lamivudin, methotrexat, penicillamin

Thuốc kháng virus

Thanh thải qua thận là con đường thải trừ chính của nhiều thuốc kháng virus, bao gồm các thuốc được sử dụng trong điều trị Herpes simplex, Herpes zoster và Cytomegalovirus (ví dụ acyclovir, famciclovir, valganciclovir và ganciclovir). Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, độ thanh thải thận của những thuốc này bị giảm và thời gian bán thải bị kéo dài đáng kể. Do đó, sử dụng liều thông thường sẽ gây tích lũy và có thể dẫn tới những dấu hiệu trên thần kinh như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, buồn ngủ và co giật, một số biểu hiện hiếm gặp hơn như run, mất điều hòa, rối loạn vận ngôn, co giật và bệnh não gan.

Những tác dụng phụ này thường có liên quan tới liều và hồi phục khi ngừng thuốc. Đây thực sự là vấn đề trên các bệnh nhân lớn tuổi hoặc những bệnh nhân sử dụng thuốc có độc tính trên thần kinh. Nếu cần thiết, các thuốc này nên được kê lại với liều thấp hơn.

Thuốc hạ glucose máu

Nên xem xét đánh giá chức năng thận khi kê đơn 3 nhóm thuốc chính trong điều trị hạ glucose máu – nhóm biguanid (metformin), nhóm sulfonylure và insulin.

Metformin

Metformin có liên quan tới nguy cơ nhiễm toan lactic gây tử vong, tuy nguy cơ này hiếm gặp. Đó là do suy giảm chức năng thận dẫn tới giảm thanh thải thận và tích lũy metformin. Nguy cơ nhiễm toan lactic có khả năng tăng cao trong các tình trạng có giảm tưới máu tới mô và thiếu oxy máu (ví dụ trong suy tim hoặc suy hô hấp, hoặc sau một đợt nhồi máu cơ tim). Nguy cơ này cũng tăng theo độ tuổi và ở liều cao metformin (thường trên 2 g/ngày). Tác dụng phụ phổ biến là buồn nôn cũng liên quan tới liều và thường có khả năng xảy ra nhiều hơn trên đối tượng suy giảm chức năng thận.

Hiện không có hướng dẫn điều trị cụ thể nào đề cập đến vấn đề giảm liều metformin trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nhiễm toan lactic được ghi nhận với liều thấp 500 mg/ngày. Lý tưởng nhất là nên tránh dùng metformin trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút và nên được sử dụng thận trọng, ở liều tối đa 1 g/ngày trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nằm trong khoảng 30-60 mL/phút. Với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nằm trong khoảng 60-90 mL/phút, liều tối đa khuyến cáo là 2 g/ngày. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin trên những bệnh nhân vừa trải qua phẫu thuật, mất nước, chấn thương hoặc có nhiễm khuẩn nghiêm trọng, hoặc các quy trình thủ thuật bệnh nhân trải qua có thể ảnh hưởng tới chức năng thận (ví dụ chụp cản quang)

Các sulfonylure

Các sulfonylure tác dụng kéo dài như glibenclamid và glimepirid có nguy cơ gây hạ đường huyết cao hơn so với các sulfonylure tác dụng ngắn. Trên những bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc tuổi cao, nguy cơ hạ glucose máu tăng lên. Các thuốc này vốn đã có tác dụng kéo dài, hơn nữa các chất chuyển hóa được thải trừ qua thận. Các sulfonyl ure tác dụng ngắn như gliclazid hoặc glipizid là lựa chọn an toàn hơn trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nên dùng các thuốc này với liều khởi đầu thấp và tăng liều từ từ.

Insulin

Thải trừ qua thận chiếm hơn một nửa độ thanh thải của insulin, vì vậy khi suy thận tiến triển, lượng insulin được thải trừ ít đi, do đó nên dùng insulin liều thấp hơn. Các bệnh nhân mắc đái tháo đường và suy giảm chức năng thận có thể mắc chứng liệt nhẹ dạ dày. Chứng này có thể ngăn cản quá trình hấp thu thức ăn đã được tiêu hóa ở thời điểm tiêm insulin. Điều này có thể dẫn tới hiện tượng điều hòa glucose thất thường, dẫn tới biến chứng là các đợt hạ glucose máu thường xuyên.

Spirolacton

Kể từ khi công bố nghiên cứu đánh giá ngẫu nhiên Aldactone vào năm 1999, việc sử dụng spironolacton kết hợp với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) tăng lên. Thử nghiệm cho thấy việc thêm spironolacton đã cải thiện đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân suy tim nặng. Tuy nhiên, ngay sau khi nghiên cứu này được công bố đã nhận được nhiều báo cáo về gia tăng tỷ lệ nhập viện (và sau đó tử vong) có liên quan tới tăng kali máu.

Tăng kali máu là một vấn đề đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận và nguy cơ này tăng lên theo tuổi, liều spironolacton vượt quá 25 mg/ngày, mất nước, đái tháo đường và điều trị đồng thời với thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế men chuyển ACEI hoặc đối kháng thụ thể angiotensin. Bác sĩ cần theo dõi nồng độ kali máu, creatinin và ure cho bệnh nhân thường xuyên khi bắt đầu dùng spironolacton trong điều trị suy tim, và cần nhắc tránh dùng thuốc này với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút.

Allopurinol

Allopurinol được sử dụng trong điều trị gút, nhằm làm giảm nồng độ acid uric trong máu và nước tiểu. Allopurinol và chất chuyển hóa chính của nó là oxypurinol được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, chúng gây tích lũy liều trên những bệnh nhân có chức năng thận kém, do đó cần phải giảm liều thuốc này. Các nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều tối đa là 100 mg/ngày và chỉ tăng liều nếu nồng độ urat máu hoặc nước tiểu không được kiểm soát tốt.

Các phản ứng quá mẫn đặc trưng của allopurinol là sốt, ớn lạnh, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, đau khớp, phát ban, ngứa, buồn nôn và nôn. Tần suất của phản ứng này được cho là tăng lên trên những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, và những đối tượng sử dụng đồng thời allopurinol với một thuốc lợi tiểu thiazid. Cần thận trọng khi sử dụng phối hợp này trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

NHỮNG THUỐC THƯỜNG ĐƯỢC KÊ ĐƠN

Rất nhiều thuốc không thanh thải qua thận. Ví dụ những thuốc hay được sử dụng bao gồm thuốc ức chế bơm proton, statin, corticoid, và thuốc chẹn kênh calci. Những thuốc này không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân lọc thận.

Thuốc giảm đau

Bệnh nhân lọc thận thường có kèm đau, nhưng thuốc điều trị đau thường được dùng chưa tối ưu.^{8,9} Paracetamol là thuốc giảm đau được ưu tiên hơn cả do an toàn và có thể được sử dụng mà không cần chỉnh liều.¹⁰

Mặc dù độc tính trên thận được coi là không đáng kể, tuy nhiên các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) nên được tránh bởi chúng có thể gây giữ natri, tăng huyết áp, tổn thương đường tiêu hóa. Do làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, không khuyến cáo thuốc ức chế COX-2 cho bệnh nhân lọc thận bởi vì những bệnh nhân này đã có sẵn nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao.^{11,12} NSAIDs dùng tại chỗ dường như khá an toàn bởi vì lượng thuốc hấp thu vào toàn thân khá ít.⁷

Rất nhiều opioid, hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của chúng, được thanh thải qua thận (xem bảng).^{7,10,13,14} Codein và morphin đều có chất chuyển hóa có hoạt tính được thải trừ qua thận do đó chúng không được khuyến cáo trong điều trị trên đối tượng này bởi vì nguy cơ gây độc tính cao.

Hydromorphon là một opioid đường uống ưu tiên sử dụng trong giảm đau nặng. Nó có hoạt tính cao gấp 5 - 7 lần morphin do đó liều khởi đầu khá thấp (0,5 - 1 mg đường uống mỗi 6 giờ).¹⁰ Chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là hydromorphon-3-glucuronid có thể tích lũy, nhưng lại được thải trừ đáng kể khi chạy thận nhân tạo và ít gây tác dụng không mong muốn hơn chất chuyển hóa của morphin.¹⁵ Oxycodon có thể được sử dụng, tuy nhiên sử dụng dạng giải phóng kéo dài phải thận trọng do nguy cơ tích lũy và độc tính. Fentanyl và buprenorphin đều thanh thải qua gan và có thể được sử dụng khi không sử dụng được đường uống.¹³ Bất cứ opioid nào được lựa chọn, đều phải khởi đầu với liều thấp, theo dõi chặt chẽ khi chỉnh liều tăng dần nhằm tránh độc tính.

Thuốc	Thanh thải	Liều khởi đầu	Lưu ý
Hydromorphon	Chất chuyển hóa hydromorphon-3-glucuronid chủ yếu thanh thải qua thận không có hoạt tính.	0,5 - 1 mg, đường uống, 4 lần/ngày	Ưu tiên opioid đường uống trên bệnh nhân lọc thận
Oxycodon	Cả oxycodon và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó oxymorphon đều được thải trừ qua thận	2,5 - 5 mg, đường uống, 3 lần/ngày	Lưu ý khi sử dụng dạng giải phóng kéo dài
Tramadol	Chất chuyển hóa có hoạt tính O-desmethyiltramadol được thải trừ qua thận	50 mg đường uống, 2 lần/ngày	100 mg 2 lần/ngày Tránh sử dụng dạng giải phóng kéo dài
Buprenorphin	Chuyển hóa qua gan và không có tích lũy chất chuyển hóa	5 mcg/giờ, qua da	Không bị ảnh hưởng bởi lọc thận
Fentanyl	Chuyển hóa qua gan, chất chuyển hóa không có hoạt tính	12 mcg/giờ, qua da	Không bị ảnh hưởng bởi lọc thận. Lưu ý khi sử dụng trên bệnh nhân opioid-naïve (là bệnh nhân không sử dụng opioid lâu dài để điều trị các bệnh mạn tính)
Gabapentin	Thải trừ qua thận	100 mg đường uống vào buổi tối những ngày lọc thận	Cần thiết phải giảm liều Có thể điều trị chứng ngứa do tăng ure và hội chứng chân không nghỉ
Pregabalin	Thải trừ qua thận	25 mg đường uống và buổi tối những ngày lọc thận	Cần thiết phải giảm liều Có thể điều trị chứng ngứa do tăng ure và hội chứng chân không nghỉ

Morphin	Chất chuyển hóa được thanh thải qua thận (M-6-G and M-3-G) M-6-G có hoạt tính và tích lũy trong hệ thận kinh trung ương, M-3-G ít có tác dụng giảm đau, mà còn gây chứng tăng đau và dị cảm đau	2,5 mg, 3 lần/ngày, đường uống	Tránh sử dụng nếu có thể. Có thể sử dụng trong trường hợp đau cấp nếu hydromorphon hoặc fentanyl không có sẵn
Codein	Chất chuyển hóa có hoạt tính thải trừ qua thận	–	Không sử dụng
Dextro-propoxyphen	Chất chuyển hóa norpropoxyphen tích lũy gây độc lên tim mạch	–	Không sử dụng
Paracetamol	Thanh thải qua gan	1 g đường uống 4 lần/ngày	Chất giảm đau ưu tiên

Đau dây thần kinh hay gặp ở bệnh nhân lọc thận.¹⁶ Amitriptylin chuyển hóa qua gan và không tích lũy. Tuy nhiên, nó có rất nhiều tác dụng phụ bao gồm tác dụng kháng cholinergic và gây hạ huyết áp tư thế do đó hạn chế sử dụng ở bệnh nhân có nhiều bệnh mắc kèm.¹⁰ Gabapentin và pregabalin có tác dụng điều trị đau dây thần kinh và có thể điều trị chứng ngứa cho tăng ure máu. Tuy nhiên hai thuốc này thanh thải hầu hết qua thận và việc giảm liều là vô cùng cần thiết để tránh tác dụng buồn ngủ, mất điều hòa và chóng mặt. Thuốc nên được uống sau khi đã lọc thận.^{10,17}

Táo bón do opioid

Theo các khảo sát, hơn một nửa bệnh nhân lọc thận có táo bón.⁹ Ngăn ngừa táo bón do việc sử dụng opioid gây ra là đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc bởi vì táo bón có thể làm giảm đáng kể tác dụng của quá trình thẩm phân. Lactulose, docusate, senne và bisacodyl là các thuốc thích hợp cho điều trị táo bón trong trường hợp này. Những chế phẩm chứa polyethylene glycol (macrogol) cũng như các thuốc nhuận tràng cũng khá là an toàn. Bệnh nhân nên được tư vấn rằng những chất lỏng uống cùng thuốc nhuận tràng không được hấp thu đáng kể và vì thế không nên tính vào lượng dịch bổ sung hàng ngày. Thuốc muối nhuận tràng (chứa muối magie và phosphat) chống chỉ định ở bệnh nhân lọc thận do khả năng gây rối loạn điện giải nghiêm trọng.¹⁸ Đặc biệt, chế phẩm

gây đi ngoài chứa natri phosphat (Fleet) có thể gây tăng phosphat máu nghiêm trọng và gây sỏi calci phosphat.¹⁹

Kháng sinh

Rất nhiều kháng sinh cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân lọc thận. Hướng dẫn điều trị kháng sinh (Therapeutic Guidelines: Antibiotic) là một nguồn tham khảo toàn diện và dễ sử dụng.²⁰ Quinolon, sulfamethoxazol và trimethoprim, glycopeptid, aminosid đều cần phải giảm liều đáng kể. Trimethoprim nên tránh sử dụng do nguy cơ tăng kali máu và ức chế tủy xương.^{20,21} Nitrofurantoin thải trừ chủ yếu qua thận và hiệu quả điều trị phụ thuộc vào nồng độ trong nước tiểu. Thuốc này ít khi gây ra độc tính trên thần kinh và độc tính trên hệ hô hấp đe dọa đến tính mạng.²² Mặc dù gần đây đã có sự ủng hộ cho việc sử dụng nitrofurantoin trên bệnh nhân CKD, nhưng thuốc vẫn nên tránh ở bệnh nhân lọc thận.²³ Cephalosporin và penicillin có chỉ số điều trị rộng hơn và có nhu cầu chỉnh liều khác nhau.⁷ Liều dùng 1 lần/ngày nên được kê cho bệnh nhân sau khi lọc thận.

Thuốc kháng virus acyclovir và các tiền chất của nó, famciclovir và valaciclovir, thải trừ chủ yếu qua thận. Những thuốc này tích lũy nhanh ở bệnh nhân lọc thận và có thể gây độc tính trên thần kinh.²⁴ Những thuốc này chỉ nên sử dụng cho bệnh nhân sau khi thảo luận với bác sĩ chuyên khoa thận và phải giảm liều phù hợp kèm theo theo dõi chặt chẽ lâm sàng.

Thuốc chống đông

Mặc dù có những tranh cãi xung quanh việc sử dụng để phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân lọc thận kèm rung nhĩ, warfarin vẫn là thuốc chống đông được lựa chọn cho bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch hoặc bệnh nhân nằm trong chỉ định khác của thuốc chống đông. Liều thường được điều chỉnh theo chỉ số INR. Giám sát chặt chẽ và tránh vượt quá giới hạn về chỉ số INR là đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân lọc thận để tránh làm tăng tỉ lệ chảy máu khi sử dụng warfarin.²⁵ Heparin phân tử lượng thấp thải trừ qua thận và ít khi được sử dụng để chống đông do tác dụng của nó rất khó dự đoán.⁷ Heparin không phân đoạn được ưu tiên cho điều trị cấp cứu huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân lọc thận.

Thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (ví dụ dabigatran và rivaroxaban) chống chỉ định ở bệnh nhân lọc thận. Tất cả những thuốc này đều thanh thải một mức độ nhất định qua thận do đó không thích hợp cho bệnh nhân lọc thận.²⁶

Thuốc điều trị đái tháo đường

Bệnh nhân đái tháo đường phải lọc thận sẽ làm giảm thanh thải insulin, do vậy nếu bệnh nhân sử dụng insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin (sulfonylurea) thì nguy cơ hạ đường huyết sẽ cao hơn. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị che giấu các dấu hiệu của hạ đường huyết do các bệnh mắc kèm và các thuốc dùng kèm.⁷

Gliclazid và glipizid là những sulfonylure được lựa chọn ưu tiên do có thời gian bán thải ngắn và chất chuyển hóa không có hoạt tính. Tất cả các sulfonylure nên bắt đầu bằng liều thấp và chỉnh liều tăng dần một cách cẩn thận. Chất ức chế enzyme dipeptide peptidase -4 khác nhau rất nhiều về khả năng sử dụng trên bệnh nhân lọc thận, do đó thông tin của các thuốc nên được xem xét kỹ lưỡng trước khi kê cho bệnh nhân.²⁷ Metformin chống chỉ định do nguy cơ nhiễm toan lactic. Mặc dù không thải trừ qua thận, thiazolidindion có nguy cơ gây ứ dịch và không được khuyến cáo sử dụng.⁷ Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose chống chỉ định ở bệnh nhân lọc thận do tác dụng điều trị của chúng phụ thuộc vào khả năng lọc qua cầu thận của glucose.²⁸

KẾT LUẬN

Như vậy, để tránh độc tính của thuốc, đầu tiên cần phải nhận thức được rằng các bệnh nhân lọc máu có nguy cơ cao hơn chịu độc tính của thuốc. Có rất nhiều các nguồn tài liệu tham khảo dễ dàng truy cập hướng dẫn chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Luôn đánh giá lâm sàng để cân bằng giữa hiệu quả điều trị và nguy cơ gây độc tính của thuốc trên từng bệnh nhân. Nếu nghi ngờ, liên hệ với bác sĩ chuyên khoa thận hoặc dược sĩ chuyên khoa thận để có lời khuyên. Nói chung, bắt đầu với liều thấp, giám sát các ADR chặt chẽ và chỉ tăng liều sau một khoảng thời gian hợp lý. Nói một cách đơn giản: “start low and go slow” (bắt đầu với liều thấp, điều chỉnh liều từ từ)

PHÂN TÍCH CA LÂM SÀNG

CLS 1 – Một bệnh nhân bị tăng huyết áp kèm bệnh thận mạn

Le Moniteur des Pharmacies N° 2502 du 20/09/2003.

Dịch: Văn Thị Hương

Hiệu đính: DS. Mai Thành Tấn

Một bệnh nhân béo phì 75 tuổi, bệnh thận mạn một bên, được điều trị bằng KAYEXALATE, EUCALCIC và UN-ALFA. Tình trạng tăng huyết áp của bệnh nhân được điều trị bằng CHRONADALATE LP 30.

ĐƠN THUỐC

Bác sĩ Laurent Dubois - Bác sĩ chuyên khoa thận

4, sente du Fournil

32307 Pavie

32 3 99999 8

Ngày 12 tháng 09 năm 2003

Bệnh nhân: M. Alain B.

Tuổi: 75

Cân nặng: 100 kg

1. KAYEXALATE (natri sulfonat polystyren): một nửa liều thuốc bột vào buổi tối

2. EUCALCIC 1,2 g/15 ml (calci carbonat): 1 gói vào buổi tối.

3. UN-ALFA 0,25 µg (vitamin D): 1 viên nang vào buổi sáng và tối.

4. CHRONADALATE LP 30 (nifedipin): 1 viên nén vào buổi sáng.

Điều trị trong 3 tháng.

Chế độ ăn không muối.

Làm đánh giá sinh học tổng thể dự kiến 3 tháng sau.

TÌNH HUỐNG

Những điều bạn cần biết về bệnh nhân

- Ông B. là một khách hàng trung thành của nhà thuốc. Ông đến với đơn thuốc mới. Cách đây 10 năm, ông đã phải trải qua một ca phẫu thuật cắt bỏ một thận sau khi phát hiện một khối u.

- Từ sau ca phẫu thuật này, ông được xét nghiệm để theo dõi thường xuyên vì ông bị tăng huyết áp (140/100 mmHg) và béo phì (cao 1,70 m và nặng 100 kg).

- Dựa theo các đánh giá sinh học và sinh hóa của bệnh nhân, các dược sĩ của nhà thuốc nhận thấy chỉ số creatinin huyết cao (48 mg/L, hoặc 425 micromol/L thay vì 8 - 13 mg/L). Dưới đây là những kết quả đáng lưu ý khác trong kết quả xét nghiệm:

- Kali huyết tăng: 5,9 mEq/L (bình thường 3,5 - 5 mEq/L)
- Calci huyết thấp: 75 mg/L (bình thường 84 - 102 mg/L)
- Phospho huyết: 45 mg/L (bình thường 25 - 45 mg/L)

Không còn nghi ngờ gì nữa, ông B đang bị bệnh thận mạn nghiêm trọng.

Những điều bác sĩ đã nói với ông

Ông lo lắng chia sẻ rằng bác sĩ chuyên khoa thận đã nói đến khả năng phải điều trị bằng phương pháp lọc máu.

Yêu cầu khác của ông

Theo lời khuyên của một người bạn, ông muốn mua Sorbitol Delalande để điều trị táo bón tạm thời.

PHÁT HIỆN NHỮNG TƯƠNG TÁC THUỐC

Đơn thuốc này đã được kê nhiều lần, không có tương tác thuốc. Tuy nhiên, yêu cầu thuốc Sorbitol Delalande của ông B. không nên được đáp ứng. Thuốc này có thể gây hoại tử ruột dẫn đến nguy cơ tử vong nếu phối hợp với KAYEXALATE (không khuyến cáo phối hợp).

PHÂN TÍCH LIỀU LƯỢNG

Đối với thuốc KAYEXALATE

Trong trường hợp bệnh thận mạn tiến triển, tình trạng tăng kali huyết là thường xuyên do không có sự đào thải kali. Lượng KAYEXALATE cần uống liên quan trực tiếp tới nồng độ kali trong máu. Vì kali máu của ông B không quá cao (5,9 mEq/L) nên bác sĩ chỉ kê cho ông liều một nửa, khoảng 7,5 g KAYEXALATE. Với loại thuốc này, bác sĩ muốn duy trì lượng kali máu ở mức 5,9 mEq/L.

Đối với thuốc EUCALCIC 1,2 g/15 mL và UN-ALFA 0,25 µg

Bệnh thận mạn ảnh hưởng đến sự chuyển hóa phospho - calci khi tốc độ lọc cầu thận ở dưới mức 50 mL/phút. Bệnh thận mạn biểu hiện qua tình trạng giảm calci huyết không có triệu chứng. Vì vậy, một lượng calci bổ sung đã được kê cho ông B. Liều lượng thấp (1 gói mỗi ngày) gợi ý rằng tình trạng giảm calci của ông B. là vừa phải. Trên thực tế thì ngược lại, lượng calci huyết của ông đã hạ xuống mức 75 mg/L. Trong trường hợp

này, đó là cơ sở để kết hợp một dẫn xuất của vitamin D với calci để phòng các bệnh loạn dưỡng xương do suy thận. Do đó thuốc UN-ALFA được kê trong đơn. Đây là 1-OH-vitamin D, có thể được chuyển hóa thành calcitriol ở bệnh nhân suy thận và kích thích sự hấp thu calci ở ruột. Như vậy, 1 viên EUCALCIC mỗi ngày là đủ.

Liều UN-ALFA phải thấp bởi vì vitamin D đồng thời tạo điều kiện cho việc hấp thu phospho, đó là điều không mong muốn, vì bệnh nhân suy thận thường xuyên tăng phospho huyết.

Đối với thuốc CHRONADALATE LP 30

Liều lượng thuốc CHRONADALATE là chính xác. Dạng LP cho phép dùng một liều duy nhất một ngày, việc này tạo thuận lợi cho sự tuân thủ điều trị.

Ý KIẾN DƯỢC SĨ

Việc điều trị nghiêm ngặt bệnh tăng huyết áp giúp làm chậm tiến triển của bệnh suy thận. Tăng huyết áp, thường nghiêm trọng, thường cần dùng nhiều thuốc để đạt được hiệu quả hiệp đồng. Ở bệnh nhân suy thận bị tăng huyết áp, mục tiêu huyết áp phải đạt dưới mức 130/80 mmHg. Trong trường hợp của ông B., chúng ta có thể tự hỏi rằng liệu pháp đơn trị liệu cho tăng huyết áp được kê trong đơn này có đủ hiệu quả hay không? Trước đó, ông đã được điều trị tăng huyết áp bằng ACEI (thuốc ức chế men chuyển). Loại thuốc này được ưu tiên sử dụng trong bệnh thận mạn do tác dụng bảo vệ thận của nó thông qua việc giảm áp lực cầu thận, nhưng đã phải ngưng điều trị do xuất hiện tác dụng phụ ho khan.

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

- Việc theo dõi sinh học mỗi 3 tháng phải được tuân thủ.
- Ở bệnh nhân suy thận, việc kê đơn thuốc UN-ALFA là nguy cơ chính làm tăng calci máu và tăng phospho máu dẫn đến vôi hóa các mô mềm (giác mạc, kết mạc, da, mạch máu, thận).
- Theo dõi chặt chẽ lượng calci máu để nắm được sự thay đổi của xương.
- Việc theo dõi đánh giá calci và phospho phải được thực hiện chặt chẽ cùng với việc điều trị kết hợp vitamin D và calci.
- Ở đối tượng bệnh nhân 75 tuổi không chạy thận nhân tạo này, phải thực hiện việc kiểm soát calci niệu ở mức từ 2 - 3 mmol/24h (80 đến 120 mg/24h), và phospho niệu phải ở khoảng 400 - 600 mg/24h (13 - 20 mmol/24h).
- Kali máu cũng phải được theo dõi để kiểm soát các tác động của việc dùng KAYEXALATE.

- Bệnh suy thận cần được thường xuyên theo dõi về chất điện giải trong máu, creatinin huyết và sự tạo máu.

KẾ HOẠCH TƯ VẤN

- KAYEXALATE: thuốc bột được hòa tan trong một ít nước, có thể dùng nước có vị ngọt hoặc có mùi thơm (đường vani, sirô...) nhưng không được dùng nước hoa quả. Việc dùng thuốc vào buổi tối giảm thiểu tối đa tác dụng lên hệ tiêu hóa (kích thích dạ dày, buồn nôn...).

- EUCALCIC: lượng calci được uống vào buổi tối, xa bữa ăn, cùng lúc với UN-ALFA. Như vậy calci sẽ được hấp thu tốt hơn.

- UN-ALFA: không uống cùng với bữa ăn.

- CHRONADALATE: viên nén được uống mỗi ngày vào cùng một giờ, tốt nhất uống vào buổi sáng và duy trì như vậy.

LỜI KHUYÊN CHO BỆNH NHÂN

Chế độ ăn uống cần tuân thủ

Ông B. bị béo phì. Để chống tăng huyết áp và trì hoãn việc phải lọc máu, cần thiets phải tuân thủ một chế độ giảm calo phù hợp được thực hiện qua một chuyên gia dinh dưỡng

- **Đối với protein**

Bệnh suy thận tiến triển cần một chế độ ăn giảm protein nhằm hạn chế hàm lượng phospho (thịt, xúc xích, cá và các sản phẩm từ sữa)

- **Đối với natri**

Thận không còn đào thải được một cách đầy đủ nước và muối tích tụ trong cơ thể gây ra hiện tượng phù chi dưới và khó thở. Phù phổi cấp tính hoặc suy tim sung huyết là hai hậu quả nghiêm trọng. Vì lý do này, bác sĩ chuyên khoa thận đã kê đơn cho ông B. một chế độ ăn kiêng muối. Chế độ kiêng muối này có 3 tác dụng cùng lúc:

- Chống tăng huyết áp

- Do uống KAYEXALATE – thuốc trao đổi kali lấy natri, có nguy cơ tăng natri máu;

- Chống béo phì do các thực phẩm không muối kém hấp dẫn khi ăn. Tuy nhiên, ông B. phải lưu ý không được sử dụng chất thay thế muối ăn chứa quá nhiều kali. Ông có thể tăng gia vị cho món ăn bằng các gia vị và hương liệu.

- **Đối với kali**

Một chế độ ăn nghèo kali là bắt buộc. Cần loại bỏ sô-cô-la, chuối và hoa quả sấy khô.

- **Nên uống loại nước gì?**

Lúc đầu bị bệnh thận mạn, hiện tượng đái nhiều - uống nhiều tương ứng với sự thích nghi của các nephron còn lại, để đào thải các chất điện giải và chất chuyển hóa. Thiếu niệu chỉ xuất hiện sau này.

Vì vậy, ông B. nên uống bình thường và tránh mất nước gây nguy kịch cho thận. Cần phải tránh các nước ép hoa quả quá giàu kali. Để chống nhiễm acid chuyển hóa trong bệnh thận mạn, nước Vichy (Célestins, Saint-Yorre) giàu bicarbonat có thể được khuyến dùng không vượt quá 250 mL mỗi ngày (nhưng cần lưu ý lượng natri cao).

Quy định về vệ sinh cần phải tuân thủ

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng đối với thận.

Đau và rát khi đi tiểu, mắc đi tiểu thường xuyên, có máu trong nước tiểu, sốt... cần phải đi khám để được chỉ định xét nghiệm nước tiểu.

- Ông B. phải duy trì các hoạt động thể chất thường xuyên, có lợi cho hệ tim mạch (ít nhất 20 phút đi bộ mỗi ngày).

Chống táo bón

Ưu tiên thay đổi chế độ ăn và lối sống hơn là dùng thuốc trong giai đoạn đầu.

Không được tự ý dùng thuốc

Phải nhấn mạnh với ông B. về các thuốc gây độc thận (như NSAID). Hơn nữa, ông phải nhận thức được rằng bệnh thận mạn làm chậm việc đào thải một số loại thuốc, có thể tích lũy trong cơ thể và trở nên độc hại.

Với thuốc KAYEXALATE

Táo bón có thể nặng hơn. Các thuốc nhuận tràng có chứa magiê (Chlorumagène, Héparexine, Lubentyl magiê...) không được khuyến dùng do chúng làm giảm hiệu quả của resin.

Trong khi dùng thuốc bột, bệnh nhân nên ngồi để tránh hít phải, có thể dẫn đến các biến chứng về phế quản phổi.

Với thuốc EUCALCIC

Có đặc tính làm tăng nhu động ruột, tác dụng này ngược với tác dụng của resin nên bù đắp cho nhau.

Với thuốc UN-ALFA

Các viên nang phải được bảo quản tránh ánh sáng và độ ẩm.

Với thuốc CHRONADALATE LP

Đây là dạng viên nén phóng thích kéo dài có cấu trúc thẩm thấu, được hình thành từ một chất trơ, không hấp thu và có thể tìm thấy trong phân.

Hoạt chất nifedipin nhạy cảm với ánh sáng, vì vậy tốt nhất chỉ lấy các viên nén khỏi vỉ thuốc ngay trước khi sử dụng.

ĐÁNH GIÁ SỰ LỰA CHỌN CÁC THUỐC

1. KAYEXALATE (natri sulfonat polystyren)

- Resin trao đổi cation có ái lực cao với kali hơn natri. Resin giải phóng các ion natri trong ruột và bắt giữ các ion kali để đào thải qua phân.
- Được chỉ định trong điều trị tăng kali máu.
- Liều lượng được chỉ định là một liều (15 g), 1 - 4 lần mỗi ngày.

2. EUCALCIC 1,2 g/15 mL hỗn dịch đường uống, theo vỉ (calci carbonat)

- Hàm lượng: 1,2 g calci mỗi gói. Lượng lớn calci trong lòng ruột giúp cho sự hấp thu calci thụ động. Các muối kim loại kiềm (carbonat) làm giảm hấp thu phospho vốn tạo phức calci phosphat không tan, không được đồng hóa, được đào thải trong phân.
- Được chỉ định trong điều trị hạ calci máu và tăng phosphor huyết của bệnh thận mạn.
- Liều lượng trung bình là từ 2 - 3 viên một ngày.

3. UN-ALFA viên nang 0,25 µg (alfacalcidol)

- Dẫn xuất hydroxy của 1- α -vitamin D tạo thuận lợi cho việc hấp thu calci và phospho qua ruột.
- Được chỉ định trong điều trị loạn dưỡng xương do suy thận trước và trong quá trình lọc máu (độ thanh thải creatinin: 30 mL/min/1,73 m²).
- Liều lượng là 0,5 - 1 µg mỗi ngày trong điều trị dự phòng.

4. CHRONADALATE LP viên nén 30 mg (Nifedipine)

- Thuốc chặn kênh calci nhóm dihydropyridin.
- Được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp.
- Liều lượng là 1 viên nén mỗi ngày.

Theo Marie-Claude Guelfi và Christine Alessandra-Dupuy, dược sĩ bệnh viện.

CLS 2 - Trường hợp Mircera thay thế Neorecormon

Người dịch: Nguyễn Thị Hoài Ly – SVD4 – Trường Đại học Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Đỗ Thị Hà, BV Roanne, Pháp

Nguồn: L'insuffisance rénale chronique - Le Moniteur des Pharmacies n° 2766 du 14/02/2009

Những điều bạn biết về bệnh nhân

Bà R., 57 tuổi, là một khách hàng quen thuộc của nhà thuốc. Bà đã bị đái tháo đường typ 2 từ 12 năm (được điều trị với Lantus Optiset 20 UI buổi tối và Novonorm 2 mg 1 viên vào buổi sáng, trưa và tối), đi kèm với tăng huyết áp động mạch; và suy thận mãn tính (STM) gần đây đang trở nên nghiêm trọng hơn. Bà được theo dõi bệnh STM bởi một bác sĩ chuyên khoa thận ở bệnh viện. Độ thanh thải creatinin của bà, ước tính theo công thức của Cockcroft và Gault, là 35 ml/phút. Bà R. không hút thuốc.

Đơn thuốc

Lantus Optiset 20 UI buổi tối

Novonorm 2 mg 1 viên vào buổi sáng, trưa và tối

Mircera 100 mg một mũi tiêm hàng tháng

Aprovel® (irbesartan) 300 mg/ngày

Lasilix®(furosemid)

Kardégic (aspirin) 160 mg/ngày

Kayexalate 15g/ngày

Những điều bệnh nhân than phiền

Trong vòng 6 tháng qua, ngoài phác đồ điều trị thông thường của mình, bà được tiêm Neorecormon (erythropoietin) **3 lần một tuần** vì STM gây thiếu máu. Bà thấy những mũi tiêm thường xuyên này rất căng bức, ràng buộc.

Những điều bác sĩ nói với bệnh nhân

- Bác sĩ đề nghị với bà R. thay Neorecormon bằng Mircera, dạng giải phóng kéo dài của Erythropoietin, chỉ cần tiêm **một lần mỗi tháng**.
- Bác sĩ theo dõi bà R. trong một tháng và yêu cầu các xét nghiệm sinh học thường quy (công thức máu, đường máu, điện giải, creatinin...).

Yêu cầu tự phát của bệnh nhân

Bà R. yêu cầu sử dụng viên sỏi aspirin để làm giảm bớt cơn đau lưng tái phát vì dùng paracetamol không thuyên giảm.

Phát hiện các tương tác thuốc

Sự kết hợp Aprovel® (irbesartan)-Lasilix®(furosemid) đòi hỏi cần phải thận trọng trong sử dụng do thuốc lợi tiểu làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan. Nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp được tăng lên khi mất natri và nước. Việc điều trị sẽ được đánh giá lại trong trường hợp giảm natri đột ngột (tiêu chảy, nôn mửa...).

Phân tích liều dùng

Tất cả các liều dùng đều phù hợp theo Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (AMM). Aprovel ở liều tối đa cho phép (300 mg/ngày). Và Kardégic (aspirin 160 mg/ngày) tương đương liều khuyến cáo ở những bệnh nhân đái tháo đường và cao huyết áp do sức đề kháng của nhóm bệnh nhân này với tác dụng chống kết tập tiểu cầu của aspirin. Liều của Lasilix là phù hợp với liều theo AMM trên bệnh nhân bệnh thận mạn và liều Kayexalate được điều chỉnh cho phù hợp với nồng độ kali huyết thanh.

Đối với Mircera, thuốc được kê thay thế cho Neorecormon, liều ít hơn so với quy định trong AMM: bà R. từng được dùng 4000 UI epoetin beta (Neorecormon) 3 lần mỗi tuần, tương đương với một liều hàng tháng là 200 mg **epoetin pégylée** Mircera (bảng tương đương được giới thiệu trong tờ thông tin sản phẩm của Mircera). Tuy nhiên bác sĩ lại kê đơn Mircera 100 mg một mũi tiêm hàng tháng.

Quan điểm dược học

Hiệu lực pháp lý

Trong trường hợp này, Mircera đòi hỏi phải được kê đơn ban đầu ở bệnh viện, có hiệu lực trong vòng một năm, từ một chuyên gia (bác sĩ chuyên khoa thận, nhà huyết học). *Việc kê đơn được thực hiện trên một đơn thuốc điều trị đặc biệt, cho phép sự hoàn trả bởi bảo hiểm y tế.*

Mục tiêu điều trị

Bà R. bị bệnh thận mạn độ 3 đi kèm với bệnh thận đái tháo đường. Mục tiêu điều trị là làm chậm sự tiến triển của bệnh thận mạn, các biến chứng của nó và các yếu tố nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp, thiếu máu và tăng kali máu).

Lựa chọn điều trị

Chiến lược điều trị là phù hợp với các khuyến cáo của HAS – cơ quan y tế quốc gia. Phác đồ điều trị bao gồm:

- Một chất ức chế hệ thống renin-angiotensin (ở đây là một chất đối kháng thụ thể angiotensin 2, ưu tiên lựa chọn trong trường hợp của bệnh nhân đái tháo đường typ 2) được kê ở liều tối đa dung nạp. Sự phối hợp Lasilix-Aprovel là khôn ngoan;
- Một thuốc chống kết tập tiểu cầu (Kardégic) để ngăn ngừa các biến chứng của tổn thương xơ vữa động mạch;
- Một nhựa trao đổi cation (Kayexalate) tạo phức với K⁺ trong ruột kết và thúc đẩy thải trừ nó qua phân. Liều lượng được dựa trên nồng độ kali huyết thanh;
- Một yếu tố tăng trưởng (Mircera), kích thích sự hình thành hồng cầu (érythropoïèse) từ tế bào gốc của tủy xương. Mircera được sử dụng nhằm duy trì hemoglobin ở mức khoảng 11 g/dl, giá trị mục tiêu đã được nghiên cứu trong bệnh thận mạn.

Can thiệp dược

Việc sử dụng viên sỏi Aspirin, theo yêu cầu của bệnh nhân để làm giảm đau lưng, nên tránh vì nhiều lý do:

- Aspirin có thể gây ra một suy giảm chức năng thận bằng cách làm nặng thêm tình trạng bệnh thận mạn (giảm tổng hợp prostaglandin giãn mạch thận);
- Nó có thể gây xuất huyết tiêu hóa, nguy cơ tăng lên do bệnh nhân đã sử dụng Kardégic;

- Các dạng viên sỏi có chứa rất nhiều natri (400 mg/viên), mà lượng natri của bà R. phải được hạn chế.

Bệnh nhân than phiền về sự thiếu hiệu quả của paracetamol, dược sĩ quyết định hỏi ý kiến bác sĩ chuyên khoa thận và đề kháng định liều của Mircera. Bác sĩ xác nhận liều Mircera giảm do lượng hemoglobin gần nhất của bệnh nhân đã tăng một chút. Bác sĩ có thể điều chỉnh mức liều này vào tháng tới theo các giá trị của công thức máu. Bác sĩ khuyên tăng liều paracetamol thành 1g x 3 lần mỗi ngày, kết hợp với mát xa bằng tuýp thuốc mỡ giảm đau Kamol.

Theo dõi điều trị

Phản ứng có hại

Aprovel

Các tác dụng không mong muốn (mệt mỏi, chóng mặt...) là đặc biệt phổ biến khi bắt đầu điều trị.

Kardégic

Tác dụng chống kết tập tiểu cầu là đáng kể ngay cả ở liều lượng rất thấp và kéo dài nhiều ngày. Nhắc nhở bà R. về nguy cơ chảy máu tiềm ẩn trong trường hợp phẫu thuật dù là nhỏ (nhổ răng).

Kayexalate

Sử dụng Kayexalate có thể gây táo bón và các vấn đề rối loạn tiêu hóa.

Mircera

Việc tiêm Mircera có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát và hội chứng giả cúm. Hậu quả này có thể được giảm nhẹ bằng việc sử dụng paracetamol 1 giờ trước và 4 giờ sau khi tiêm.

Theo dõi đáp ứng sinh học

Việc theo dõi sinh học phải được tiến hành thường xuyên nhưng cần thiết để theo dõi tiến triển của bệnh thận mạn và đáp ứng điều trị: chức năng thận (creatinin huyết thanh, tốc độ lọc cầu thận), công thức máu thường quy (giá trị hemoglobin ổn định với giá trị mục

tiêu), điện giải trong huyết tương, đặc biệt là nồng độ kali, lipid (mục tiêu LDL nên nhỏ hơn 1 g/L với bà R.), đường huyết và xét nghiệm nước tiểu..

Tư vấn cho bệnh nhân

Đối với điều trị tổng thể

- Đảm bảo sự hiểu biết của bệnh nhân về việc điều trị và nhấn mạnh sự cần thiết phải tuân thủ nghiêm ngặt.
- Nếu bệnh nhân quên, không tăng gấp đôi liều ở lần tiếp theo.
- Tránh tự dùng thuốc: salicylat, NSAID (nguy cơ chảy máu và làm nặng thêm mức độ suy thận).
- Tránh các liệu pháp thảo dược mà không có sự tư vấn về y tế hay về dược học.
- Thông báo tất cả các thuốc điều trị khi đi khám bệnh.
- Tôn trọng kế hoạch thăm khám lâm sàng và sinh hóa được thiết lập bởi các bác sĩ.
- Liên hệ với bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng bất thường, tiêu chảy, sốt hoặc hạ huyết áp, có thể yêu cầu giám sát y tế ngay lập tức.

Đối với việc tiêm Mircera

Nhắc nhở bệnh nhân:

- Bảo quản lọ Mircera trong khoảng từ 2 - 8°C;
- Không sử dụng sản phẩm nếu tem niêm phong bị hư hỏng, nếu sản phẩm đã được đông lạnh hoặc để hơn 60 phút ở nhiệt độ > 25°C trước khi tiêm;
- Đảm bảo không có các hạt nhìn thấy được và/hoặc sự đổi màu trước khi tiêm.

Tiêm Mircera nên được thực hiện 2 - 3 ngày sau khi mũi tiêm cuối cùng của Neorecormon. Bệnh nhân cũng thường tự tiêm dưới da.

Biện pháp lối sống

- Nhắc nhở bà R. hạn chế muối (không quá 5 g mỗi ngày). Không sử dụng chế độ ăn uống giàu kali.

- Giới hạn tiêu thụ các loại thực phẩm giàu kali và purin.
- Protein nên được giới hạn vừa phải (khoảng 0,8 g và 1 g/kg/ngày).
- Ưu tiên các sản phẩm sữa để tăng lượng canxi.
- Uống 1,5 - 2 lít nước mỗi ngày.
- Kiểm tra huyết áp hàng tuần.

Đái tháo đường

- Vệ sinh bàn chân thận trọng để tránh nhiễm trùng.
- Tránh uống rượu và/hoặc các thuốc có chứa cồn (lọ thuốc uống, sirô ...).
- Khuyến khích việc thực hiện các hoạt động thể chất thường xuyên để cải thiện độ nhạy của insulin nội sinh.

Kế hoạch điều trị được khuyến cáo

- Aprovel: uống trong hoặc ngoài bữa ăn với một ly nước.
- Kardégic: uống hết một gói hòa tan trong một ly nước.
- Lasilix: tốt nhất là uống vào buổi sáng
- Kayexalate: uống sau khi pha trong một ít nước (không dùng nước trái cây vì có chứa lượng lớn K^+).
- Mircera 100: chuẩn bị sẵn ống tiêm đã sẵn sàng để sử dụng. Để ở nhiệt độ phòng trước khi tiêm. Việc tiêm được thực hiện dưới da ở các chi hoặc thành bụng trước.

CLS 3

Bà M., 53 tuổi, bị suy thận (độ thanh thải creatinin là 25 mL/phút) đến khám tại phòng khám của BS P. Bác sĩ đã kê đơn Oflocet 200 mg (ofloxacin, kháng sinh nhóm fluoroquinolon) cho bà M. với liều dùng 1 viên nén 200 mg x 2 lần (sáng - tối)/ngày, uống trong vòng 8 ngày. Anh/chị cũng sẽ kê đơn cho trường hợp này giống như bác sĩ ? Bác sĩ kê đơn Oflocet (ofloxacin kháng sinh nhóm fluoroquinolon) là hợp lý hay không ? Liều dùng như vậy đã phù hợp chưa ?

Đơn thuốc số 1, ca số 1 :

Bác sĩ có thể kê đơn thuốc Oflocet (**ofloxacin**, *kháng sinh nhóm fluoroquinolon*) cho bệnh nhân nhưng liều dùng cần phải được điều chỉnh để tránh quá liều do bệnh nhân suy thận. Tình trạng quá liều có thể gây ra các rối loạn tâm thần, thần kinh, cơ-gân và kéo dài khoảng QT.

Cụ thể, nên điều chỉnh liều Oflocet (**ofloxacin**, *kháng sinh nhóm fluoroquinolon*) theo giá trị độ thanh thải creatinin. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin là 25 mL/phút (>20 mL/phút), nên liều dùng thích hợp của Oflocet (**ofloxacin**, *kháng sinh nhóm fluoroquinolon*) là 200 mg trong 24h.

Ngoài ra, bệnh nhân cần tránh cố gắng vận động quá sức ở gân/cơ trong suốt quá trình điều trị bằng kháng sinh nhóm fluoroquinolon và tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

CLS 4

Ông D., 68 tuổi, cao 1m79, nặng 67 ký, được bác sĩ kê đơn thuốc dùng trong một tháng, gồm :

Elisor (pravastatin, thuốc hạ lipid máu nhóm statin). Liều dùng: 1 viên 20 mg x 1 lần/ngày

Kardégic (aspirin, thuốc chống kết tập tiểu cầu). Liều dùng: 1 gói 75 mg x 1 lần/ngày

Preterax (perindopril/indapamid, thuốc hạ lipid huyết). Liều dùng: 1 viên/ngày (KHÔNG THẤY GHI PHÂN LIỀU TỪNG THÀNH PHẦN)

NeoRecormon (epoetin beta, erythropoietin người tái tổ hợp, chỉ định cho tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn). Liều dùng 3000 UI x 3 lần/tuần, tiêm dưới da.

Đơn thuốc kê cho bệnh nhân như vậy là hợp lý chưa ?

Đơn thuốc số 2

Đơn thuốc như vậy có thể được kê cho bệnh nhân, với điều kiện là thời điểm đơn thuốc đầu tiên của bệnh nhân được kê trong bệnh viện (PIH, Prescription Initiale Hospitalière) bởi một chuyên gia về thận, huyết học hoặc một bác sĩ nội trú phải cách đây ít nhất 1 năm. Đơn thuốc đầu tiên có thể được kê bởi một bác sĩ điều trị trong một trung tâm dịch vụ lọc máu tại nhà. Trong thời gian 1 năm đó, tất cả các bác sĩ có thể kê đơn thuốc lại. Tuy nhiên, bệnh nhân cần chú ý, để được hoàn trả chi phí, đơn thuốc này cần được kê trên một mẫu toa thuốc đặc biệt, phù hợp với thông tin điều trị.

CLS 5

Bà T., 57 tuổi, cao 1m65, nặng 66 kg đến khám và được kê đơn thuốc dùng trong một tháng, bao gồm:

Aprovel (irbesartan, thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế receptor angiotension II).
Liều dùng: 1 viên 300 mg /ngày (buổi sáng)

Kardégic (aspirin, thuốc chống kết tập tiểu cầu). Liều dùng: 160 mg x 1 lần/ngày (buổi trưa)

Lasilix (furosemid, thuốc chống tăng huyết áp, nhóm lợi tiểu quai). Liều dùng: 1 viên 40 mg x 1 lần/ngày (buổi sáng)

Kayexalate® (sodium polystyrene sulfonat- nhóm nhựa trao đổi ion). Liều dùng: 1 muỗng/ngày, vào bữa ăn trưa.

Việc kê đơn như vậy có hợp lý chưa ?

Thăm định việc chọn các thuốc

Aprovel (irbesartan, thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế receptor angiotension II).

Thuốc đối kháng chọn lọc mạnh các receptor của angiotension 2 (ARB)

Chỉ định trong điều trị bệnh thận ở bệnh nhân mắc đồng thời tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2

Liều dùng cho lần thăm khám tại nhà bệnh nhân: 300 mg, 1 lần/ngày

Kardégic 160 mg (lysin acetylsalicylat)

Ức chế sự hoạt hóa tiểu cầu

Được chỉ định đặc biệt trong phòng ngừa thứ cấp để giảm tỷ lệ mắc và tử vong do nguyên nhân tim mạch

Liều dùng thông dụng: 1 gói/ngày

Lasilix 40 mg (Furosemid)

Thuốc lợi tiểu giữ kali ở nhánh lên quai Henle

Chỉ định trong tăng huyết áp động mạch ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, trong trường hợp bị chống chỉ định với thuốc lợi tiểu thiazid

Liều khuyến cáo: từ 20-120 mg/ngày, dùng một hoặc nhiều lần

Kayexalat (Sodium polystyren sulfonat)

Nhựa trao đổi cation

Chỉ định trong trường hợp tăng kali máu

Liều dùng thông thường, qua đường uống : 15 g, hoặc 1 muỗng canh hoặc 4 muỗng cafe, 1 - 4 lần/ngày. Liều dụng phải phù hợp với nồng độ kali huyết thanh.

Micera (methoxypolyethylen-glycol- β -epoietine)

β - erythropoietin

Được chỉ định trong điều trị thiếu máu có triệu chứng ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

Liều dùng : đối với những bệnh nhân đang trong quá trình điều trị với một thuốc kích thích quá trình tổng hợp hồng cầu, Mircera có thể được chỉ định dùng 1 lần/tháng (tiêm tĩnh mạch IV hoặc tiêm dưới da SC). Liều khởi đầu được tính toán dựa trên liều hàng tuần của erythropoietin được kê đơn gần đây.

Liên hệ với bác sĩ

Bác sĩ xác nhận liều của Mircera và khuyến tăng liều paracetamol lên 3 g/ngày.

Số liệu thống kê

Có khoảng 2,5 triệu người Pháp mắc bệnh suy giảm chức năng thận

55 000 người Pháp đang trong giai đoạn cuối của bệnh lý bệnh thận mạn: 60% trong số họ được lọc máu và 40% còn lại được ghép thận.

Trung vị của tuổi bệnh nhân khi lần đầu tiên đến điều trị thay thế chức năng thận (lọc máu hoặc ghép thận) là 71 tuổi.

Tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao gấp 1,7 lần so với bệnh nhân nữ.

Sự phổ biến cũng như tỷ lệ mắc bệnh có sự khác biệt lớn giữa các vùng miền

Khả năng sống của bệnh nhân thực hiện các biện pháp điều trị thay thế chức năng thận : 82 % bệnh nhân có thể sống thêm 1 năm, 72 % bệnh nhân có thể sống thêm 2 năm và 63% bệnh nhân có thể sống thêm 3 năm đối với tất cả các liệu pháp điều trị thay thế.

Chống chỉ định tuyệt đối

Canxi carbonat: tăng canxi máu, tăng canxi niệu, sỏi thận, lắng đọng canxi ở thận, tăng phospho huyết khởi đầu (>65 mg/dl), bất động kéo dài kèm tăng canxi máu hoặc canxi niệu.

Sevelamer: giảm phospho huyết, tắc ruột

Vitamin D3: tăng canxi huyết, sỏi thận, tăng canxi niệu

Trométamol: nhiễm kiềm, rối loạn vận chuyển thức ăn do cắt bỏ dạ dày hoặc phẫu thuật nội soi cắt bỏ dạ dày, thiếu máu và suy thận nghiêm trọng.

Natri polystyren: kali huyết

Erythropoietin: tăng huyết áp chưa kiểm soát

Tác dụng phụ không mong muốn chính :

Canxi carbonat: rối loạn tiêu hóa hiếm gặp

Sevelamer: táo bón hoặc tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, phát ban da, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhức đầu, viêm họng.

Vitamin D3: chỉ trong trường hợp quá liều

Trometamol: tăng nhu động dạ dày trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị.

Natri polystyren: táo bón

Erythropoietin: phản ứng tại chỗ tiêm, đau khớp, hội chứng cúm, co giật, đau đầu, buồn nôn.

Quan điểm

Có một sàng lọc hệ thống nào được tổ chức cho những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ ?

Có, đây là một phần trong những quy trình thực hành tốt. Đối với những bệnh nhân đái tháo đường hoặc tăng huyết áp, một nghiên cứu về micro-albumin niệu được khuyến cáo mỗi 6 tháng 1 lần, định lượng creatinin huyết thanh và GFR ước lượng ít nhất mỗi năm 1 lần. Đối với những bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh thận hoặc đối với những bệnh nhân trên 50 tuổi, tầm soát bệnh thận mạn cần được tiến hành, nếu có thể, 1 lần/năm hoặc 1 lần/2 năm.

Thông thường, chạy thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc được tiến hành theo những thể thức nào ?

Thẩm phân phúc mạc được hành 6 hoặc 7 ngày/tuần, tùy trường hợp, trung bình khoảng 3 chu kỳ mỗi ngày (trong quá trình này, các hoạt động thường ngày có thể được duy trì), hoặc một chu kỳ duy nhất 10 tiếng vào ban đêm. Về chạy thận nhân tạo, mỗi phiên kéo dài khoảng 4 giờ và thông thường được thực hiện 3 lần/tuần. Ngoài ra, thẩm phân phúc mạc chỉ có thể được thực hiện trong vòng 4 - 5 năm do sự hạn chế về hiệu năng phúc mạc theo thời gian trong khi lọc máu có thể tiến hành nhiều thập kỷ. Thẩm phân phúc mạc thường được tiến hành ở nhà. Ngược lại, do các vấn đề hậu cần, an ninh, chạy thận nhân tạo vẫn còn, phần lớn thời gian, được tiến hành ở bệnh viện.

Lượng thức ăn cần biết

20 g protein= 100g thịt hoặc thịt gia cầm = 120 g cá = 2 quả trứng = 80g các loài giáp xác (tôm, cua)

1 g muối = ½ ổ bánh mì = 100 g bánh bit-côt = 2 bánh sừng bò = 1 phần phô mát camembert = 45 g jambon Paris.

Thực phẩm giàu phosphat nhất (m/100g) : bột ngũ cốc (820), phô mai dê và phô mai beaufort (750), phô mai comté, dầu cá mòi, lúa mì mềm nguyên hạt (400)

Khoảng 300 mg kali = 100 g rau sống = 200g trái cây tươi (15 quả nho, 2 quả quýt, 1 quả táo, 3 quả mận, hai quả đào nhỏ...) = 300 g rau và 300 g khoai tây luộc

Trái cây ít kali: lê, dưa hấu, táo, dâu tây.

MỤC LỤC

Phòng loét đường tiêu hóa khi dùng NSAID và thuốc kháng tiểu cầu	5
Quy trình sử dụng thuốc NSAID	10
Nguy cơ và khuyến cáo : Sử dụng NSAID trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch	14
FDA tăng cường cảnh báo rằng thuốc NSAID (không kể aspirin) có thể gây ra các cơn đau tim hoặc đột quỵ.....	20
Phản ứng chéo giữa các thuốc NSAIDs liên quan đến các phản ứng phản vệ	24
CLS 1 – ADR : Đơn thuốc không đầy đủ.....	29
CLS 2 – ADR: Một trường hợp đau răng.....	30
CLS 3 – ADR: Một trường hợp đi tiêu ra máu	31
CLS 4 – ADR: Tại sao không dùng thuốc giảm đau được quảng cáo trên tivi?	32
CLS 5 – ADR: Ketoprofen và phản ứng quá mẫn với ánh sáng	33
CLS 6 – ADR: Bệnh hen suyễn của bà H bị nặng thêm	34
CLS 7 – ADR: Aspirin và những bệnh nhân sốt do nhiễm virus	35
CLS 8 – ADR: Một trường hợp viêm bàng quang vô khuẩn	36
CLS 9 - CCĐ: Thuốc này giúp tôi giảm đau khi mang thai.....	37
CLS 10 - CCĐ: Ông A bị nhồi máu cơ tim	38
CLS 11 - CCĐ: Ông D bị suy tim	39
CLS 12- TTT: Ông S đã đi bộ quá nhiều	39
CLS 13 – TTT: Sẵn tiện	41
CLS 14 - TTT: Cô T bị viêm khớp dạng thấp.....	42
CLS 15 – TTT: Không có nguy cơ với viêm ngấm.....	43
CLS 16 - TTT: Cảm lạnh và thấp khớp	44
CLS 17 - Trường hợp đặc biệt: Vòng tránh thai và NSAID	44

- Có khuyến cáo khuyến thuốc kháng acid không nên được dùng để phòng loét dạ dày – tá tràng do stress¹.

Mục	Thuốc kháng acid	Sucralfate	Thuốc kháng H2	PPI
Cơ chế	Trung hòa acid dạ dày	Bám vào tế bào niêm mạc tạo lớp màng mỏng bảo vệ	Ức chế tiết acid kích thích bởi histamin tại tế bào viền dạ dày.	Ức chế bơm tiết acid ở bề mặt tế bào viền dạ dày.
Hiệu quả	<i>Giảm xuất huyết tiêu hóa:</i> Kháng acid < sucrafate = kháng H2 < PPI <i>Ức chế tiết acid:</i> cimetidine < ranitidine < famotidine < PPI			
Tương tác thuốc	Giảm hấp thụ các thuốc dùng kèm như nhóm quinolon, cephalosporin, tetracyclin, NSAID, corticoid, ketoconazole, digoxin.		Ức chế CYP P450 (cimetidine >> ranitidine. Famotidine: không)	Ức chế/cảm ứng CYP P450 (Omeprazole, esomeprazole > rabeprazole, pantoprazole)
	Thay đổi hấp thu của các thuốc phụ thuộc vào pH dạ dày: - Tăng hấp thu digoxin, nifedipine, indinavir, midazolam, didanosine, alendronate, methadone, aspirin... - Giảm hấp thu ketoconazole, cefpodoxime, dipyridamole, atazanavir, itraconazole...			
Thời điểm uống	-Uống vào 1 – 3h sau khi ăn và trước khi đi ngủ, hoặc khi đau, khó chịu. -Dùng các thuốc khác cách xa ít nhất 2h.	- <i>Bụng đói</i> (ít nhất 1h trước hoặc 2h sau ăn). -Dùng các thuốc khác cách xa ít nhất 2h.	1 lần/ngày: trước khi đi ngủ. 2 lần/ngày: sau ăn sáng và trước khi đi ngủ. 3-4 lần/ngày: sau bữa ăn và trước khi đi ngủ.	<i>Trước ăn 30 phút.</i>
Đường dùng	Đường uống/ống thông mũi-dạ dày	Đường uống/ống thông mũi-dạ dày	Đường uống/ống thông mũi-dạ dày/IV bolus hay truyền liên tục	Đường uống/ống thông mũi-dạ dày/ IV bolus hay truyền liên tục
Liều dùng	Al(OH) ₃ 3030mg, Mg(OH) ₂ 800mg, simethicon 266mg 3 gói/ngày	1g x 4 lần/ngày	<i>Cimetidine:</i> 300mg x 3-4 lần/ngày PO hoặc IV <i>Famotidine:</i> 20mg x 2 lần/ngày PO hoặc IV <i>Ranitidine:</i> 150mg x 2 lần/ngày PO	<i>Omeprazole:</i> 40mg x 1 lần/ngày PO <i>Esomeprazole</i> 20-40mg x 1 lần/ngày PO hoặc IV <i>Lansoprazole:</i> 30mg x 1 lần/ngày PO <i>Pantoprazole:</i> 40mg x 1-2 lần/ngày PO hoặc IV <i>Rabeprazole:</i> 20mg x 1-2 lần/ngày
Thận	Tránh dùng khi suy thận hay lọc thận	Tránh dùng ở BN suy thận hay lọc thận	Điều chỉnh liều khi suy thận CrCl < 50ml/phút	Không cần chỉnh liều

ADR	-Rối loạn hệ thống thần kinh trung ương -Tích lũy điện giải -Nhôm: táo bón - Magie: tiêu chảy	Táo bón Rối loạn điện giải Độc tính do nhôm	-Xuất hiện không dung nạp thuốc ngay sau 3 ngày dùng thuốc kháng H2 -Rối loạn hệ thống thần kinh trung ương -Tiêu chảy do <i>C. difficile</i> -Mê sảng (cao tuổi) -Giảm tiểu cầu (nhi)	-Dung nạp tốt. -Tiêu chảy do <i>C. difficile</i> - Hạ magie - Viêm thận - Gãy xương ⁸
	Viêm phổi: PPI >Kháng H2, Kháng acid >Sucrafate			
Giá	Không có dữ liệu	Không có dữ liệu	Kháng H2 đường IV rẻ hơn PPI đường IV	PPI đường uống hiệu quả-chi phí hơn kháng H2 đường IV

Phòng loét đường tiêu hóa khi dùng NSAID và thuốc kháng tiểu cầu

Phan Thúy Diễm – Sinh viên Dược 5 – Đại học Tây Đô, DS. Võ Thị Hà

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) là thuốc có hiệu quả trong điều trị viêm khớp và các rối loạn khác liên quan đến cơ xương, ngoài ra NSAID là thuốc giảm đau được dùng trong đa số các tình huống lâm sàng.

Tuy nhiên, sử dụng NSAID có thể bị hạn chế do thuốc gây ra những tổn thương cho người bệnh như ảnh hưởng đến niêm mạc dạ dày và đường tiêu hóa trên. Các ảnh hưởng cụ thể bao gồm: bệnh **loét dạ dày tá tràng** và các biến chứng phức tạp của nó, nghiêm trọng nhất có thể kể đến **xuất huyết tiêu hóa** và thậm chí bị **thủng đường tiêu hóa**. Có đến **25%** người dùng NSAID lâu dài sẽ phát triển thành bệnh loét đường tiêu hóa và **2-4%** sẽ chảy máu hoặc thủng đường tiêu hóa. Hằng năm tại các bệnh viện ở Hoa Kỳ, từ 7.000 đến 10.000 người tử vong do các vấn đề liên quan đến tiêu hóa, đặc biệt những người dùng NSAID có nguy cơ cao hơn.

Các chuyên gia y tế khi cho bệnh nhân sử dụng thuốc NSAID nên chú ý đến 2 vấn đề sau:

- Phát hiện bệnh nhân có nguy cơ cao.
- Lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp để ngăn ngừa loét dạ dày tá tràng và các biến chứng của nó.

Việc lựa chọn thuốc NSAID nào để dùng cho bệnh nhân cần cân nhắc khả năng giảm đau, chống viêm của thuốc, độc tính trên tiêu hóa, đánh giá nguy cơ tim mạch trên từng cá nhân. Người ta nhận thấy rằng aspirin và NSAID, bao gồm cả các coxib, có thể làm giảm nguy cơ u tuyến đại tràng và ung thư đại trực tràng.

Các yếu tố nguy cơ gây các biến chứng trên đường tiêu hóa liên quan đến NSAID

- Yếu tố nguy cơ gây các biến chứng đường tiêu hóa khi dùng NSAID bao gồm: có **tiền sử gặp biến cố trên đường tiêu hóa**, đặc biệt biến cố có biến chứng, **tuổi**, bệnh nhân có **sử dụng thuốc chống đông máu**, **nhóm corticosteroid**, **các NSAID khác** bao gồm sử dụng **aspirin liều thấp**, hoặc **NSAID liều cao**, các rối loạn khiến cơ thể **suy nhược mạn**, đặc biệt các **bệnh tim mạch**.
- Liều thấp aspirin cũng là yếu tố nguy cơ gây các biến chứng đường tiêu hóa.
- **Nhiễm *H. pylori*** làm tăng nguy cơ gặp biến chứng đường tiêu hóa khi sử dụng NSAID.

Bảo vệ niêm mạc khi dùng NSAID

Hai phương pháp được sử dụng phổ biến để ngăn ngừa sự phát triển của viêm loét dạ dày - tá tràng và tổn thương màng nhầy ở bệnh nhân dùng NSAIDs là:

- Kết hợp điều trị với thuốc ức chế bơm proton (**PPI**), hoặc sử dụng **liều cao** (gấp 2 lần liều bình thường) **thuốc kháng histamin H₂** (H₂RA), hoặc sử dụng **misoprostol** (là một chất tổng hợp tương tự prostaglandin E₁).
- Sử dụng **thuốc chọn lọc COX-2** thay vì dùng một NSAID cổ điển.

Mặc dù kết hợp điều trị với một thuốc **kháng histamin H₂ với liều chuẩn** (standard dose) có thể ngăn ngừa viêm loét tá tràng, nhưng nó không chứng minh được có khả năng ngăn ngừa viêm loét dạ dày khi sử dụng NSAID.

Dùng dạng bào chế viên NSAID bao tan ở ruột hoặc thêm các tá dược kháng acid (buffered NSAID) và kết hợp điều trị NSAIDs với một sucralfat – thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày, cũng không chứng minh có hiệu quả trong việc ngăn chặn loét dạ dày- tá tràng do sử dụng NSAID.

- **Misoprostol**, sử dụng liều tối đa (**800 mcg/ngày**) rất hiệu quả trong việc ngăn ngừa viêm loét, và các biến chứng loét ở bệnh nhân dùng NSAIDs. Tuy nhiên, tính hữu dụng của nó bị hạn chế bởi các tác dụng phụ gây ra trên đường tiêu hóa. Khi dùng với liều hơn, các tác dụng phụ của nó tương tự như các thuốc PPI, và cũng tương tự về hiệu quả.
- PPI làm giảm đáng kể loét dạ dày và tá tràng và các biến chứng của nó ở những bệnh nhân dùng NSAID hoặc các thuốc ức chế COX-2.
- Sử dụng các thuốc ức chế COX-2 có tỷ lệ thấp hơn đáng kể loét dạ dày - tá tràng so với sử dụng các NSAIDs truyền thống. Tuy nhiên, các tác dụng có lợi này bị giảm đáng kể khi bệnh nhân dùng đồng thời với aspirin liều thấp. Lợi ích này của các thuốc này cũng bị giảm vì một số nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan giữa nhồi máu cơ tim và biến cố khác về tim mạch khi sử dụng các thuốc ức chế COX-2. Vì vậy, liều thấp nhất của celecoxib nên được sử dụng để giảm thiểu nguy cơ biến cố về tim mạch.
- Mặc dù, sử dụng nhóm kháng H₂ liều cao có thể làm giảm nguy cơ viêm loét dạ dày tá tràng chẩn đoán qua nội do NSAID gây ra so với placebo. Tuy nhiên, **nhóm kháng H₂ kém hiệu quả hơn đáng kể so với PPI**, và không có dữ liệu lâm sàng nào chứng minh dùng kháng H₂ ngăn ngừa các biến chứng của loét dạ dày – tá tràng.

Nguy cơ tim mạch khi sử dụng các coxib và NSAID

Nhiều báo cáo đã chỉ ra tác dụng phụ về tim mạch khi sử dụng các chất ức chế COX-2, điều này làm hạn chế sử dụng thuốc này. Trên cơ sở đó, rofecoxib và valdecoxib đều đã bị thu hồi khỏi thị trường bởi FDA. Nhiều bằng chứng gần đây cho thấy **cả các coxib và NSAID đều làm tăng nguy cơ tim mạch**, có thể ngoại trừ naproxen liều đầy đủ (full-dose). Không có sự khác biệt đáng kể về nguy cơ tim mạch giữa nhóm ức chế COX-2 và nhóm NSAID không chọn lọc. Naproxen là thuốc duy nhất mà nó không liên quan đến làm tăng biến cố trên tim mạch.

Cách chiến lược phòng ngừa các biến chứng loét tiêu hóa liên quan đến NSAID

Phân loại bệnh nhân theo mức độ nguy cơ bị loét tiêu hóa

Bảng 1. Bệnh nhân có nguy cơ tăng bị loét tiêu hóa khi sử dụng NSAID

Nguy cơ	Yếu tố
Cao	Đã từng bị hoặc đặc biệt gần đây bị loét tiêu hóa có biến chứng
	Nhiều (> 2) các yếu tố nguy cơ
Trung bình (1-2 YTNC)	Tuổi > 65 năm
	Dùng NSAID liều cao
	Tiền sử loét tiêu hóa không có biến chứng
	Sử dụng đồng thời aspirin (bao gồm liều thấp), nhóm corticosteroid hoặc các thuốc chống đông máu
Thấp (0 YTNC)	Không có yếu tố nguy cơ nào

H. pylori là một yếu tố nguy cơ độc lập và cần được xử lý riêng biệt.

Các khuyến cáo phòng biến chứng loét tiêu hóa khi dùng NSAID

Bảng 2: Tóm tắt các khuyến cáo trong phòng ngừa biến chứng loét tiêu hóa liên quan đến NSAID

Nguy cơ tim mạch	Nguy cơ ảnh hưởng đến đường tiêu hóa		
	<i>Thấp</i>	<i>Trung bình</i>	<i>Cao</i>
Nguy cơ tim mạch thấp	Chỉ sử dụng NSAID (chọn thuốc NSAID có ít nguy cơ gây loét tiêu hóa nhất với liều thấp nhất có hiệu quả)	NSAID + PPI/misoprostol	Sử dụng các biện pháp thay thế khác nếu có thể HOẶC thuốc ức chế COX-2 + PPI/misoprostol
Nguy cơ tim mạch cao (sử dụng kết hợp với aspirin liều thấp)	Naproxen + PPI/misoprostol	Naproxen + PPI/misoprostol	Tránh sử dụng nhóm NSAID hoặc thuốc ức chế COX-2. Dùng liệu pháp thay thế khác.
- Nguy cơ trên đường tiêu hóa được phân thành <i>thấp</i> (không có YTNC nào), <i>trung bình</i> (có 1-2 YTNC) và <i>cao</i> (>2 YTNC hoặc có biến chứng loét trước đây hoặc dùng đồng thời nhóm corticosteroid hoặc nhóm thuốc chống đông). - Nguy cơ tim mạch <i>cao</i> được định nghĩa khi đòi hỏi dùng aspirin liều thấp để phòng các biến cố tim mạch nghiêm trọng. Tất cả bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày - tá tràng đòi hỏi dùng NSAID thì nên được xét nghiệm <i>H. pylori</i>, và nếu dương tính với HP, liệu pháp kháng sinh nên được dùng để diệt <i>H. pylori</i>.			

- Bệnh nhân được chỉ định sử dụng NSAID, nhưng có nguy cơ *cao* (như chảy máu tiêu hóa trước đây, hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến đường tiêu hóa) nên được thay thế liệu pháp điều trị, hoặc nếu điều trị kháng viêm là tuyệt đối cần thiết thì sử dụng các chất ức chế COX-2, hay đồng điều trị với misoprostol hoặc liều cao PPI.
- Bệnh nhân nguy cơ *trung bình* có thể được điều trị bằng thuốc ức chế COX-2 một mình hoặc một NSAID không chọn lọc cộng với misoprostol hoặc một PPI.
- Bệnh nhân có nguy cơ *thấp* (ví dụ không có yếu tố nguy cơ nào) có thể được điều trị bằng NSAID không chọn lọc.
- Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc giảm đau chống viêm lại được đề nghị sử dụng aspirin liều thấp vì bệnh tim mạch có thể dùng naproxen cộng với misoprostol hoặc một PPI.
- Bệnh nhân có nguy cơ *trung bình* về đường tiêu hóa kết hợp với nguy cơ *cao* về tim mạch nên được điều trị với naproxen cộng với misoprostol hoặc một PPI. Bệnh nhân có nguy cơ *cao* về đường tiêu hóa và nguy cơ tim mạch *cao* nên tránh sử dụng các NSAID hoặc coxib. Các liệu pháp thay thế nên được kê.
- Tất cả bệnh nhân bất kể mức độ nguy cơ thể nào sắp bắt đầu điều trị bằng NSAID không chọn lọc kéo dài nên được xét nghiệm test *H. pylori* và điều trị nếu kết quả dương tính.

Giảm nguy cơ đường tiêu hóa khi dùng liệu pháp kháng tiểu cầu

- Dùng clopidogrel một mình, aspirin một mình và phối hợp 2 thuốc aspirin và clopidogrel đều làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa.
- Bệnh nhân có xuất huyết tiêu hóa trước đó thì có nguy cơ cao xuất huyết tái phát khi điều trị liệu pháp kháng tiểu cầu. Các đặc điểm lâm sàng khác cũng làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa bao gồm: **tuổi cao; sử dụng đồng thời các thuốc chống đông máu, nhóm steroid, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả aspirin; và nhiễm Helicobacter pylori.** Nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tăng lên khi số lượng các yếu tố nguy cơ tăng lên.
- Sử dụng thuốc ức chế bơm proton PPI hoặc thuốc kháng histamin H2 (H2RA) làm giảm nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa trên so với không điều trị. Nhóm PPI giảm xuất huyết đường tiêu hóa trên lớn hơn so với nhóm H2RA.
- Nhóm PPI được khuyến cáo sử dụng để giảm xuất huyết đường tiêu hóa ở những bệnh nhân có tiền sử bị xuất huyết đường tiêu hóa trên. Nhóm PPI cũng thích hợp điều trị ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nhưng bắt buộc phải điều trị các thuốc kháng tiểu cầu.
- Sử dụng thường xuyên một PPI hoặc một H2RA không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ thấp xuất huyết tiêu hóa trên - những người mà từ việc điều trị dự phòng ít mang lại lợi ích cho họ.
- Các nghiên cứu được động học và dược lực học cho thấy sử dụng đồng thời clopidogrel và một PPI làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel thông qua các biến trung gian (surrogate endpoint). Bằng chứng thuyết phục nhất cho tương tác này là giữa omeprazole và clopidogrel. Tuy nhiên chưa khẳng định được những thay đổi các biến số trung gian này có ý nghĩa lâm sàng hay không.

Quy trình sử dụng thuốc NSAID

Người dịch : DS. Trịnh Hồng Nhung

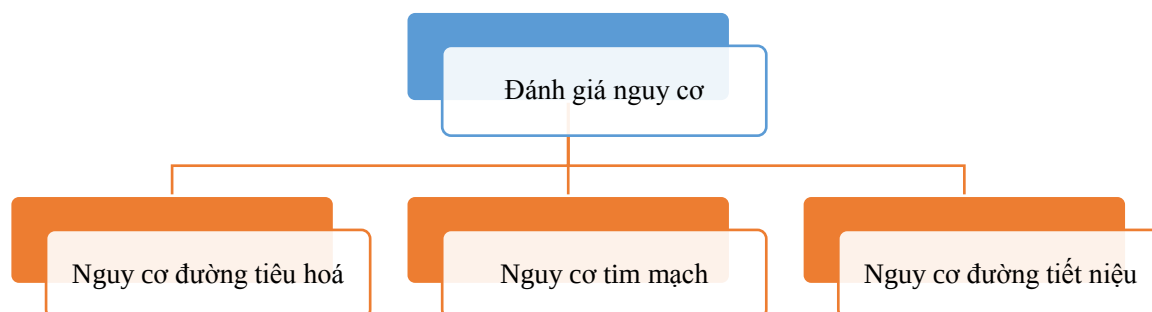
Người hiệu đính : Ths.DS. Nguyễn Duy Hưng

Nguồn: Gouvernement du Québec. **Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**. Link: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/AINS-IPP/CdM-Algorithme-AINS.pdf>

Hội đồng tư vấn thuốc có nhiệm vụ hỗ trợ Bộ Y tế và Dịch vụ xã hội ở Quebec cập nhật danh sách các loại thuốc được chi trả theo quy chế bảo hiểm chung và thúc đẩy việc sử dụng thuốc tối ưu. « Sử dụng thuốc một cách tối ưu » có nghĩa là cách sử dụng thuốc nhằm tối đa hoá các lợi ích lâm sàng đồng thời giảm thiểu những rủi ro mà thuốc có thể gây ra khi dùng trong cộng đồng. Việc sử dụng tối ưu được xem xét dựa trên những liệu pháp điều trị hiện có, chi phí điều trị, nguồn lực sẵn có, lợi ích với bệnh nhân và lợi ích với cộng đồng.

Để thúc đẩy việc sử dụng thuốc tối ưu, Hội đồng tư vấn thuốc có thể tiến hành các hoạt động như: đánh giá việc sử dụng thuốc, đề xuất các chiến lược đào tạo, thông tin và tăng cường nhận thức cho các nhân viên y tế và cộng đồng, đóng góp vào các hoạt động chiến lược hoặc tiến hành đánh giá các vấn đề liên quan đến sử dụng một thuốc và áp dụng các biện pháp cần thiết để ngăn chặn rủi ro. Trong bối cảnh này, Hội đồng tư vấn thuốc tham khảo ý kiến chuyên môn của các chuyên gia y tế trực thuộc các hiệp hội các Bác sĩ Đa khoa và Bác sĩ chuyên khoa của Quebec để đưa ra quy trình sử dụng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID). Công cụ này chỉ mang tính chất cung cấp thông tin tham khảo và không thể thay thế cho đánh giá của bác sĩ trong quá trình điều trị.

Sử dụng tối ưu thuốc NSAID



Việc lựa chọn một liệu pháp điều trị bằng NSAID cần phải căn cứ vào kết quả đánh giá cả 3 nguy cơ nói trên.

Lưu ý chung

- Trong điều trị viêm xương khớp, cần phải đảm bảo chỉ dùng nhóm NSAID khi bệnh nhân đã dùng acetaminophen với liều lượng quy định mà cơn đau không giảm.
- Hiệu quả của nhóm coxib (NSAID chọn lọc) đối với cơn đau cấp tính và mãn tính tương tự so với các NSAID không chọn lọc.
- Cần thường xuyên đánh giá lại tính hợp lý chỉ định NSAID đối với các bệnh nhân điều trị các chứng đau mãn tính

- Nên sử dụng nhóm NSAID không chọn lọc và coxib nên được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian điều trị ngắn nhất có thể do nguy cơ ADR trên đường tiêu hóa tỷ lệ thuận với liều NSAID được sử dụng.

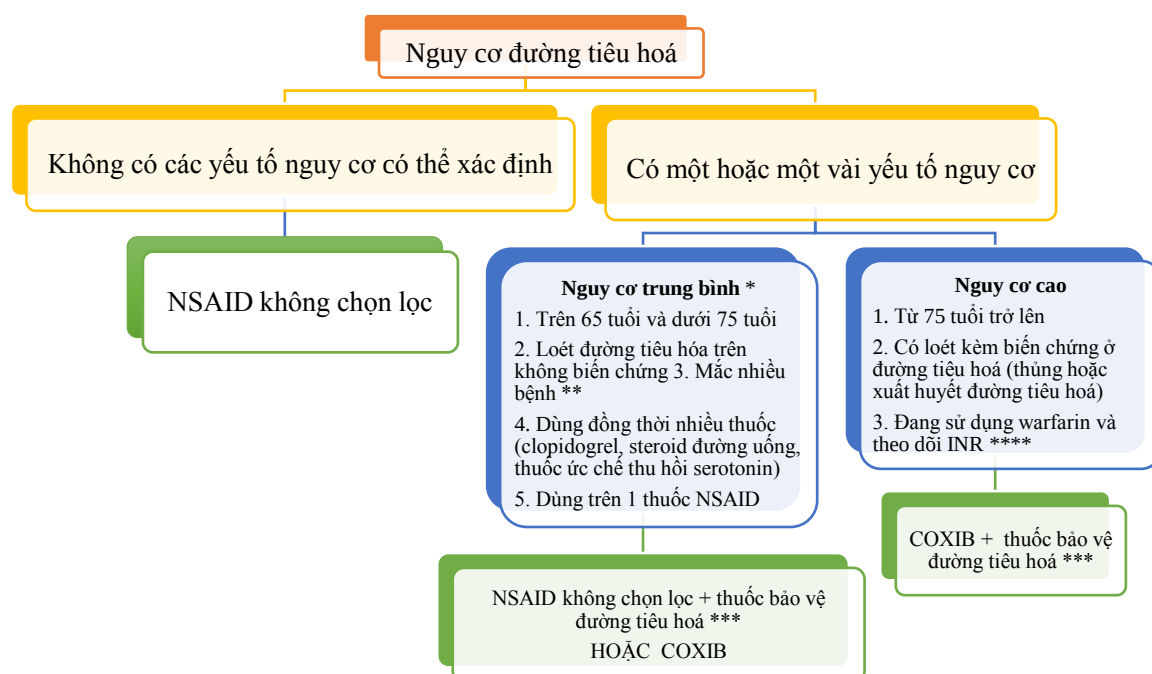
- Cần tránh việc kết hợp 2 thuốc NSAID.

Các lưu ý khác

Theo các số liệu gần đây, một số NSAID (đặc biệt là ibuprofen) có thể ức chế tác dụng chống kết tập tiểu cầu của aspirin khi được dùng ngay trước các thuốc này.

- Ở người cao tuổi, việc mắc đồng thời nhiều bệnh, kèm theo số lượng thuốc sử dụng nhiều và nguy cơ xuất hiện các tương tác thuốc, do đó cần phải có sự giám sát đặc biệt.

- Từ góc nhìn của kinh tế được, việc sử dụng coxib chưa chắc đã có hệ số chi phí-hiệu quả chấp nhận được đối với toàn bộ cộng đồng, có nghĩa là chi phí của việc sử dụng các thuốc này có thể là quá cao so với những lợi ích lâm sàng mang lại.



Lưu ý với nguy cơ đường tiêu hóa

- Đối với các NSAID có nguy cơ gây biến chứng đường tiêu hóa dưới, sử dụng thuốc bảo vệ đường tiêu hóa (thuốc ức chế bơm proton H⁺, misoprostol) cũng không giúp phòng ngừa được nguy cơ này. Nguy cơ này khi dùng coxib có vẻ như là thấp hơn.

- Dùng đồng thời aspirin và một coxib sẽ làm hạn chế hiệu quả của coxib trong việc bảo vệ đường tiêu hóa.

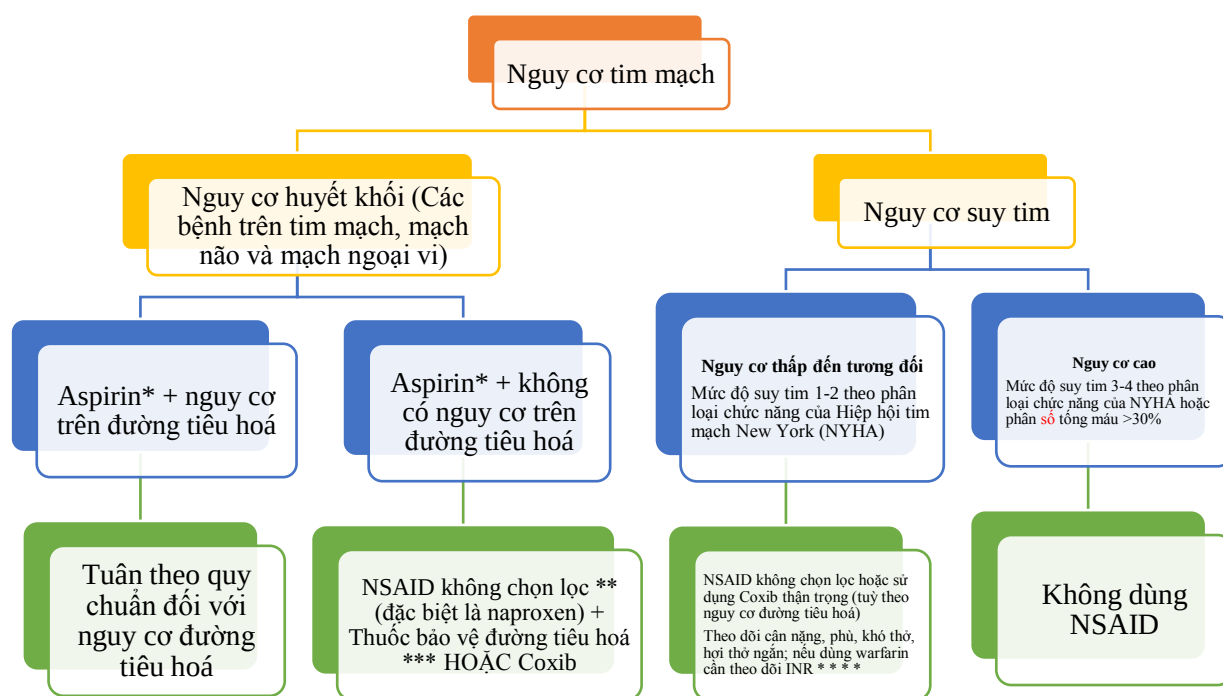
- Trong khi các dữ liệu về kinh tế được là khá mơ hồ, việc kê đơn coxib ở các bệnh nhân có nguy cơ biến chứng đường tiêu hóa vẫn là một chiến lược cho phép tiết kiệm chi phí mà vẫn mang lại hiệu quả so với việc sử dụng các thuốc NSAID truyền thống và thuốc ức chế bơm proton.

* Nguy cơ xuất hiện biến chứng đường tiêu hóa tăng lên cùng với sự gia tăng của các yếu tố nguy cơ.

Số lượng các yếu tố là căn cứ để sử dụng thuốc bảo vệ đường tiêu hóa dựa trên đánh giá lâm

sàng.

- ** Tình trạng mắc kèm nhiều bệnh là một tình trạng có thể làm trầm trọng các nguy cơ khi sử dụng NSAID
- *** Thuốc bảo vệ đường tiêu hoá: thuốc ức chế bơm proton 1 lần/ngày hoặc misoprotol tối thiểu 800 mcg/ngày
- **** Chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR)



Các lưu ý về nguy cơ tim mạch

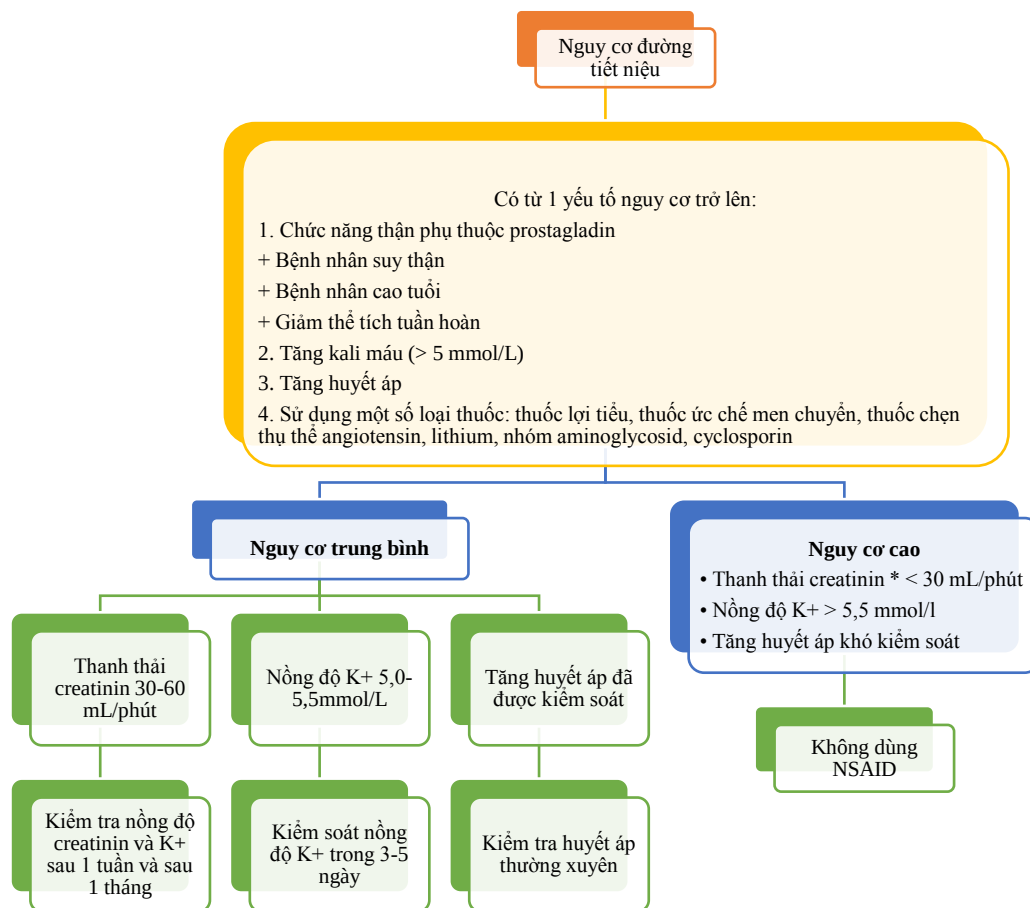
- Nguy cơ các biến cố tim mạch gây ra bởi **các NSAID không chọn lọc và nhóm coxib là tương tự nhau**.
- Khi sử dụng coxib cần lưu ý tương tự như khi sử dụng thuốc NSAIDs không chọn lọc.
- NSAID không chọn lọc và coxib không thể thay thế cho aspirin trong việc phòng chống các biến cố tim mạch. Việc sử dụng aspirin liều thấp bắt buộc phải duy trì ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tim mạch ngay cả khi nó làm tăng độc tính trên đường tiêu hoá của coxib.

* Aspirin ở liều 325 mg hoặc thấp hơn, với chỉ định ức chế kết tập tiểu cầu.

** Chú ý : Nguy cơ tim mạch đã được ghi nhận khi dùng coxib. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (với một giả dược hoặc 1 loại thuốc NSAIDs không chọn lọc) để đánh giá nguy cơ này. Hiện nay mới chỉ có một số nghiên cứu quan sát cho thấy các thuốc NSAID (trừ naproxen) có nguy cơ tương tự coxib nhưng mức độ chắc chắn chưa rõ ràng.

*** Bảo vệ đường tiêu hoá : thuốc ức chế bơm proton 1 lần/ngày hoặc misoprotol liều tối thiểu 800 mcg/ngày

**** Chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR)



Lưu ý với nguy cơ đường tiết niệu

- Các NSAID không chọn lọc và nhóm coxib có nguy cơ gây ra các biến chứng trên thận tương tự nhau.
- Rối loạn điện giải và suy thận có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu sử dụng NSAID không chọn lọc hoặc coxib.
- Trước khi kê thuốc NSAID (không chọn lọc hoặc coxib), cần kiểm tra lại chắc chắn rằng bệnh nhân đang không sử dụng một NSAID không kê đơn khác.
- Nồng độ creatinin huyết tương được sử dụng để đánh giá chức năng thận. Độ thanh thải creatinin được tính theo công thức của Cockcroft và Gault, trong đó có xem xét cân nặng, tuổi và giới tính của bệnh nhân.
- Liều dùng và hiệu quả của tất cả các thuốc thải trừ qua thận phải được theo dõi. Ngoài ra, nếu bệnh nhân đang điều trị với lithium, khi bắt đầu điều trị với NSAID, khi có thay đổi trong quá trình điều trị và khi ngừng điều trị NSAID cần phải kiểm tra nồng độ lithium.

Nguy cơ và khuyến cáo : Sử dụng NSAID trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch

NSAIDs trên bệnh nhân với bệnh lý tim mạch

NSAIDs gây ra rất nhiều tác dụng phụ đáng lo ngại, thường gặp nhất là nguy cơ gây **biến chứng tiêu hoá**, nguy cơ này tăng từ 2,5 đến 5 lần khi so sánh với nguy cơ ở bệnh nhân không sử dụng NSAIDs.

NSAIDs cũng gây ra **nguy cơ gặp bệnh lý tim mạch**. Vào năm 2004 và 2005, Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra khuyến cáo rút khỏi thị trường hai NSAIDs (thuốc ức chế chọn lọc COX 2 là rofecoxib và valdecoxib) do hai thuốc này gây gia tăng các biến cố tim mạch. Bệnh nhân đang mắc các bệnh lý tim mạch sẽ có nguy cơ gặp các biến chứng tim mạch nếu sử dụng NSAIDs. Một bài báo mới đây đã đánh giá tính an toàn của NSAIDs nói chung, và nói riêng trên nhóm bệnh nhân này.

Cơ chế tác dụng của NSAIDs

Một số cơ chế dẫn đến việc NSAIDs làm gia tăng nguy cơ tim mạch, bao gồm thay đổi cân bằng tác dụng của thromboxan và prostacyclin, giảm tác dụng của thuốc tim mạch (như aspirin và sự ức chế hệ renin- angiotensin- aldosteron), tăng giữ natri và nước. Nói cách khác, chất ức chế COX-2 ức chế các tác dụng có lợi liên quan đến sự giãn cơ và tác dụng ức chế tiểu cầu của prostaglandin nội sinh.

NSAIDs và bệnh lý mạch vành

Bệnh động mạch vành: Các bằng chứng chỉ ra rằng NSAIDs làm gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch lớn nghiêm trọng (MACEs) ở bệnh nhân đang mắc hoặc không mắc các bệnh lý động mạch vành. Ví dụ, phân tích dữ liệu từ sổ khám của 58.000 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim chỉ ra rằng sử dụng bất kỳ NSAIDs nào cũng đều có liên quan đến gia tăng nguy cơ tử vong và tái phát nhồi máu cơ tim. Thêm vào đó, việc sử dụng ngắn ngày NSAIDs không làm giảm nguy cơ này trên các bệnh nhân đã có các bệnh lý động mạch vành.

Đột quy: Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng có sử dụng NSAIDs làm tăng nguy cơ đột quy trên bệnh nhân mắc bệnh mạch máu não. Các NSAIDs mặc dù gây ra cả nguy cơ đột quy chảy máu não cũng như đột quy nhồi máu não, nhưng thường thì khả năng gây đột quy nhồi máu não cao hơn. NSAIDs cũng giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và làm tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng phối hợp với nhóm thuốc ức chế men chuyển.

Tăng huyết áp: Việc sử dụng NSAIDs cũng làm tăng huyết áp trên cả nhóm bệnh nhân huyết áp bình thường cũng như nhóm có huyết áp cao, bao gồm cả những bệnh nhân vốn được kiểm soát huyết áp tốt từ trước. Tuổi cao và có tiền sử tăng huyết áp làm gia tăng nguy cơ tăng huyết áp do NSAIDs. Tăng huyết áp có vẻ không liên quan đến liều cũng như thời gian dùng thuốc.

Tương tác giữa NSAIDs và aspirin: NSAIDs gây cản trở không gian ở vị trí gắn của aspirin trên enzyme COX-1 ở tiểu cầu, có thể giảm tác dụng kháng tiểu cầu. Do vậy NSAIDs có thể gây các tác dụng có hại trên bệnh nhân mắc bệnh mạch vành.. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra tương tác bất lợi của NSAIDs và aspirin gây gia tăng tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch khi so sánh với sử dụng aspirin đơn độc. Tuy nhiên, thời gian sử dụng NSAID và aspirin có thể có tác động đáng kể đến nguy cơ này. Ví dụ, **khi được sử dụng ibuprofen trước aspirin 2 giờ dường như làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của aspirin, trong khi các tác dụng này có thể không bị ảnh hưởng nếu aspirin được sử dụng trước ibuprofen.** Naproxen được xem là có tương tác với aspirin khi sử dụng một lần/ngày, chứ không phải là hai lần/ngày.

Suy tim: NSAIDs làm tăng nguy cơ mất bù trên bệnh nhân suy tim gần mười lần và nguy cơ nhập viện do suy tim hai lần. Nguy cơ này của các thuốc ức chế COX-2 (trừ celecoxib) cao hơn so với các NSAIDs không chọn lọc.

Rung nhĩ: Nguy cơ rung nhĩ khi dùng NSAIDs là cao nhất trên những bệnh nhân hiện đang sử dụng, hoặc sử dụng NSAIDs trong vòng 30 – 60 ngày trước khi được chẩn đoán rung nhĩ, đặc biệt trên nhóm người cao tuổi hoặc có tiền sử rung nhĩ. Tuy nhiên, sự khác nhau giữa các NSAIDs, liều dùng, hoặc thời gian điều trị vẫn còn chưa được sáng tỏ.

BIẾN CHỨNG XUẤT HUYẾT

NSAIDs có thể là nguyên nhân, cũng có thể là yếu tố góp phần gây xuất huyết trên bệnh nhân có các bệnh lý mạch vành. Nguy cơ gia tăng trên bệnh nhân sử dụng NSAID đơn độc hoặc sử dụng kèm theo thuốc kháng tiểu cầu và/hoặc liệu pháp chống đông, ví dụ như thuốc đối kháng vitamin K, cũng như các thuốc chống đông đường uống có đích tác dụng chọn lọc.

Sử dụng NSAIDs đơn độc có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng đường tiêu hóa trên từ hai đến bốn lần. Các yếu tố nguy cơ độc lập bao gồm: tuổi, sử dụng đồ uống có cồn, sử dụng thuốc chống đông, aspirin, xơ gan, corticosteroid, nam giới, mới/đang sử dụng NSAIDs, có tiền sử u đầu tụy và hút thuốc. **Liều thấp ibuprofen có liên quan đến tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa dưới thấp nhất.**

Sử dụng NSAID cho các bệnh mắc kèm bệnh mạch vành mãn tính

Với tác dụng chống viêm và giảm đau, NSAID được sử dụng rộng rãi trong giảm đau cũng như tình trạng thấp khớp, bao gồm giảm đau trong phẫu thuật tim mạch cũng như phẫu thuật ngoài tim mạch, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm màng ngoài tim. Tuy nhiên, sử dụng NSAIDs trong khoảng thời gian ngắn cho các trường hợp trên trên các bệnh nhân đang mắc các bệnh lý mạch vành, vẫn làm gia tăng nguy cơ..

Khuyến cáo

Khuyến cáo về việc sử dụng NSAIDs trên bệnh nhân mắc bệnh lý mạch vành xem ở bảng bên dưới (Bảng 1).

Bảng 1. Khuyến cáo về việc sử dụng NSAID trên bệnh nhân với các bệnh lý tim mạch

Bệnh lý	Khuyến cáo
Bệnh động mạch vành	• Tránh sử dụng NSAID do NSAID làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch lớn, kể cả khi sử dụng trong thời gian ngắn. • Cần giáo dục bệnh nhân về nguy cơ nếu bắt buộc phải sử dụng.. • Ưu tiên sử dụng NSAIDs không chọn lọc. • Trên các bệnh nhân sử dụng aspirin để dự phòng thứ phát, nếu cần sử dụng NSAIDs chỉ nên sử dụng ibuprofen. Sử dụng ibuprofen ít nhất 30 phút sau khi dùng aspirin dạng giải phóng ngay hoặc dùng trước aspirin ít nhất 8 giờ.
Suy tim	• Tránh sử dụng các NSAID nếu có thể • Celecoxib có thể an toàn hơn. • Liều thấp aspirin có thể an toàn khi được chỉ định (ví dụ, chỉ định khi có tiền sử nhồi máu cơ tim) • Giáo dục bệnh nhân sử dụng các NSAIDs không kê đơn nên dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể và cần tham khảo ý kiến bác sĩ ngay nếu cân nặng thay đổi rõ rệt để giảm nguy cơ suy tim mất bù.
Tăng huyết áp	• Bệnh nhân có nguy cơ tăng huyết áp tiến triển nên được theo dõi huyết áp khi dùng NSAIDs, mặc dù việc sử dụng thuốc khi cần có vẻ chấp nhận được. • NSAID nên được đánh giá cùng với những thay đổi lối sống khác. • Nếu bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp, nên tránh sử dụng NSAIDs. • Ở bệnh nhân tăng huyết áp sử dụng NSAIDs, có thể cần phải hiệu chỉnh liều thuốc điều trị tăng huyết áp và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ hơn.
Rung nhĩ	• Thiếu bằng chứng để đưa ra khuyến cáo.

	Sử dụng thận trọng trên nhóm bệnh nhân nguy cơ cao.
Xuất huyết đường tiêu hóa trên	- Bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên nên tránh dùng NSAIDs. - NSAIDs không kê đơn nên được sử dụng với liều thấp nhất và thời gian ngắn nhất. - Nguy cơ của ibuprofen, celecoxib và diclofenac có vẻ thấp hơn các NSAIDs khác. - Xem xét dùng thêm các thuốc bảo vệ dạ dày (thuốc kháng histamin H₂ , hoặc thuốc ức chế bơm proton).
Phẫu thuật không liên quan đến tim mạch	- Sử dụng nhiều liệu pháp giảm đau phối hợp, cá thể hóa với từng bệnh nhân. - Nếu cần thiết, sử dụng thuốc ức chế thần kinh giao cảm kèm thuốc gây mê tại chỗ, chất điều biến thần kinh và paracetamol. - Sử dụng liệu pháp không dùng thuốc (thư giãn, liệu pháp hình ảnh [imagery], châm cứu).
Phẫu thuật bắc cầu động mạch vành	- FDA khuyến cáo không sử dụng NSAIDs trong trường hợp này. - Sử dụng ngắn hạn NSAIDs không chọn lọc (như naproxen, ketorolac) có thể an toàn trên một số bệnh nhân.
Viêm khớp dạng thấp	- Sử dụng thận trọng - Xem xét dùng thêm paracetamol, chất điều biến thần kinh hoặc opioid tác dụng yếu (như tramadol hay codein) nếu cần.
Viêm khớp xương	- Xem xét dùng liệu pháp không dùng thuốc (vật lý trị liệu, giảm cân) ở tất cả các bệnh nhân. - Sử dụng NSAIDs đường ngoài da, paracetamol, tramadol, tiêm động mạch corticosteroid
Viêm màng ngoài tim không nhồi máu cơ tim	- NSAID là lựa chọn đầu tay. - Ưu tiên sử dụng ibuprofen trong vài tuần, cùng với thuốc bảo vệ đường tiêu hóa. - Có thể xem xét sử dụng aspirin, colchicin và/ hoặc corticosteroid.
Viêm màng ngoài tim và nhồi máu cơ tim	- Sử dụng aspirin là liệu pháp khởi đầu. - Xem xét sử dụng paracetamol, colchicin, và/hoặc thuốc giảm đau gây nghiện nếu không đỡ. - NSAIDs và glucocorticoid có thể hữu dụng trong các trường hợp có xuất hiện nhồi máu cơ tim.

FDA tăng cường cảnh báo rằng thuốc NSAID (không kể aspirin) có thể gây ra các cơn đau tim hoặc đột quỵ

SVD3. Dương Thị Duyên, khoa Y Dược, ĐHQG Hà Nội, DS. Võ Thị Hà

sung cập nhật cảnh báo trong tờ thông tin thuốc, cụ thể cần cập nhật cảnh báo rằng các thuốc nhóm kháng viêm không steroid (NSAID) không kể aspirin làm tăng nguy cơ bệnh tim hoặc đột quỵ.

Bệnh nhân sử dụng NSAID nếu xuất hiện các triệu chứng như **đau ngực, khó thở hoặc thở yếu, đột nhiên bị tê ở một phần hoặc cả cơ thể hay bị lú lẫm** cần phải thăm khám y tế ngay lập tức..

NSAID được sử dụng rộng rãi để giảm đau, hạ sốt với thời gian điều trị dài hay ngắn khác nhau. Các bệnh có thể được chỉ định NSAIDs như bệnh viêm khớp, đau bụng kinh, đau đầu, cảm lạnh và cúm. Các thuốc NSAIDs có thể là bác sĩ kê đơn hoặc không kê đơn. Ví dụ về các NSAID bao gồm ibuprofen, naproxen, diclofenac và celecoxib (xem Bảng 1: Danh sách các thuốc NSAID).

Các cảnh báo đầu tiên về các nguy cơ bệnh tim và đột quỵ khi sử dụng NSAID, và đó là vào năm 2005, được ghi trong “Cảnh báo đóng hộp” và “Cảnh báo và Thận trọng với các thành phần của các nhãn thuốc theo toa”. Các nhãn thuốc NSAID sẽ được sửa đổi để thể hiện các thông tin sau:

- Các nguy cơ đau tim hoặc đột quỵ có thể xảy ra sớm nhất là vào tuần đầu tiên khi sử dụng một thuốc NSAID. Nguy cơ có thể tăng khi sử dụng các NSAID kéo dài.
- Nguy cơ xuất hiện nhiều hơn ở liều cao hơn.
- Trước đây tất cả các thuốc NSAID được cho rằng có thể có nguy cơ tương tự nhau. Điều này không còn hoàn toàn chính xác nữa khi gần đây có thêm nhiều thông tin và bằng chứng mới. Tuy nhiên, thông tin mới này là chưa đủ để kết luận về việc nguy cơ của NSAID nào chắc chắn là cao hơn hoặc thấp hơn so với NSAID khác.
- NSAID có thể làm tăng nguy cơ đau tim hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân có hoặc không có bệnh tim hay yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim. Có nhiều nghiên

cứu ủng hộ khẳng định này, với ước tính khác nhau của từng nguy cơ tăng lên, tùy thuộc vào loại thuốc và liều dùng khác nhau.

- Nói chung, nguy cơ bệnh lý tim hoặc đột quỵ khi dùng NSAID cao hơn ở các bệnh nhân đã có bệnh lý tim mạch trước đó hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Nguy cơ tử vong trong năm đầu tiên sau khi bị một cơn đau tim cao hơn khi dùng NSAIDs trong thời gian đó, so sánh với khi không dùng. Bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc NSAID sau một cơn đau tim đầu tiên có nhiều khả năng tử vong trong năm đầu tiên so với những bệnh nhân không được điều trị với thuốc NSAID.
- Nguy cơ suy tim gia tăng khi sử dụng các thuốc NSAID.

Thông tin bổ sung cho các chuyên gia y tế

- Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) không kể aspirin gây tăng nguy cơ các bệnh huyết khối tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Có một số lượng lớn các nghiên cứu hỗ trợ phát hiện này, với ước tính nguy cơ khác nhau. Ước tính nguy cơ gia tăng trong phạm vi 10 – 50 % hoặc hơn, tùy thuộc vào loại thuốc và liều nghiên cứu. Nguy cơ này có thể xảy ra sớm nhất là vào tuần đầu điều trị và có thể tăng khi kéo dài thời gian sử dụng.
- Cho dù bệnh nhân không có triệu chứng tim mạch trước khi sử dụng NSAIDs, vẫn nên thận trọng theo dõi các tác dụng phụ tim mạch này trong suốt toàn bộ quá trình điều trị bằng NSAIDs của bệnh nhân.
- Giáo dục bệnh nhân nếu có những triệu chứng của cơn đau tim hoặc đột quỵ như đau ngực, khó thở hoặc thở yếu đột ngột hoặc tê ở một phần hoặc một bên của cơ thể hoặc nói đột ngột lú lờn cần phải gặp các chuyên gia y tế ngay lập tức. .
- Khuyến khích bệnh nhân tự đọc Hướng dẫn sử dụng của các đơn thuốc NSAID và dữ liệu của các thuốc NSAID không kê đơn.
- Dựa trên dữ liệu sẵn có hiện nay, vẫn chưa rõ ràng liệu nguy cơ triệu chứng huyết khối tim mạch có tương tự giữa tất cả các NSAID (không bao gồm aspirin) hay không.
- Các quan sát đều cho thấy xu hướng gia tăng nguy cơ huyết khối tim mạch khi dùng liều cao hơn.

- Sự tăng nguy cơ tương đối các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng khi sử dụng NSAIDs tương tự nhau giữa các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc yếu tố nguy cơ tim mạch và các bệnh nhân không có bệnh lý hoặc các yếu tố nguy cơ này. Tuy nhiên, nguy cơ tuyệt đối các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc yếu tố nguy cơ. Đó là bởi vì nguy cơ nền của bệnh nhân đã gia tăng rồi.
- Nên sử dụng NSAIDs với liều hiệu quả thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể để giảm thiểu các rủi ro, bất lợi về tim mạch. liều.
- Một số thuốc NSAID, kể cả các sản phẩm không kê đơn như ibuprofen và naproxen cũng có thể cản trở tác dụng kháng tiểu cầu của aspirin liều thấp. Aspirin liều thấp thường được sử dụng với mục đích bảo vệ tim mạch thông qua cơ chế ức chế COX -1 ở tiểu cầu không phục hồi.

Bảng 1: Danh sách các thuốc NSAIDs không kê aspirin

Tên hoạt chất	Các tên thương mại
Celecoxib	Celebrex
Diclofenac	Cambia, Cataflam, Dyloject, Flector, Pennsaid, Solaraze, Voltaren, Voltaren-XR, Zipsor, Zorvolex, Arthrotec (kết hợp với misoprostol)
Diflunisal	Hiện nay không có tên thương mại trên thị trường
Etodolac	Hiện nay không có tên thương mại trên thị trường
Fenoprofen	Nalfon
Flurbiprofen	Ansaid
Ibuprofen*	Advil, Caldolor, Children's Advil, Children's Elixsure IB, Children's Motrin, Ibu-Tab, Ibuprohm, Motrin IB, Motrin Migraine Pain, Profen, Tab-Profen, Duexis (kết hợp với famotidine), Reprexain (kết hợp với hydrocodone), Vicoprofen (kết hợp với hydrocodone)
Indomethacin	Indocin, Tivorbex
Ketoprofen	Hiện nay không có tên thương mại trên thị trường
Ketorolac	Sprix
Mefenamic acid	Ponstel
Meloxicam	Mobic
Nabumetone	Hiện nay không có tên thương mại trên thị trường
Naproxen*	Aleve, Anaprox, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn, Treximet (kết hợp với sumatriptan), Vimovo

	(kết hợp với esomeprazole)
Oxaprozin	Daypro
Piroxicam	Feldene
Sulindac	Clinoril
Tolmetin	Hiện nay không có tên thương mại trên thị trường

**Có nhiều sản phẩm thuốc không kê đơn chứa các biệt dược này*

Phản ứng chéo giữa các thuốc NSAIDs liên quan đến các phản ứng phản vệ

Một bệnh nhân nam 62 tuổi có tiền sử hen nhẹ kéo dài (được kiểm soát bằng thuốc hít Q var (**beclometason**) và viêm mũi dị ứng (không dùng thuốc) gặp phải phản ứng phản vệ hạ huyết áp khi dùng Aleve (**naproxen**) vào năm 2009. Gần đây bệnh nhân đã trình bày với trung tâm dị ứng và bệnh nhân bày tỏ muốn được làm thử phản ứng dị ứng để biết mình có thể sử dụng Aspirin hoặc thuốc NSAIDs khác không.

Bệnh nhân kể rằng vào một buổi sáng, sau khi dắt chó đi dạo, ông ấy có uống 2 viên Aleve (**naproxen**), sau đó cùng vợ đi ăn sáng tại một nhà hàng. Trước khi ăn, tức là trong vòng 30-60 phút sau khi uống Aleve, ông ấy cảm thấy ngứa và buồn nôn, sau đó ngất xỉu. Nhân viên cứu thương được gọi tới. Đáng chú ý là huyết áp tâm thu của ông là 56 mmHg. Bệnh nhân được cấp cứu bằng tiêm tĩnh mạch nhanh Benaryl (**diphenhydramin**) rồi được chuyển tới phòng cấp cứu. Sau đó ông ấy được truyền điện giải đường tĩnh mạch, Solumedrol (**methylprednisolon**), Pepcid (**famotidin**) và Zofran (**ondansetron**). Huyết áp của ông đã hồi phục và các triệu chứng được cải thiện. Sau đó bệnh nhân được làm một loạt các test troponin. Kết quả bình thường ở test đầu tiên tuy nhiên cao ở lần test thứ 2 và thứ 3.. Các kiểm tra liên tiếp về khả năng hoạt động khi gắng sức đều cho thấy không có vấn đề. Nồng độ tryptase không tăng.

Bệnh nhân không có tiền sử bị bệnh polyp mũi, chứng mày đay mãn tính hay phản ứng với aspirin hoặc các NSAIDs khác trước đó. Kể từ sau lần ngất xỉu đó, bệnh nhân được yêu cầu tránh dùng aspirin hay bất cứ thuốc NSAID nào khác. Kết quả đo FEV1 là 95%.

Dựa vào tiền sử trên, bác sĩ nghĩ gì về nguy cơ khi tiến hành thử nghiệm tăng liều aspirin đường uống (aspirin oral challenge)? Hay thay vào đó tiến hành giải mẫn cảm với aspirin cho bệnh nhân? Và khuyên bệnh nhân như thế nào về việc dùng aspirin sau này?

Trả lời:

Về cơ bản, các phản ứng phản vệ/nổi mề đay với các NSAIDs thường xảy ra trên thuốc cụ thể hơn là trên nhóm thuốc. Do đó, theo một cơ sở thống kê, bệnh nhân của bạn có thể sử dụng aspirin mà không gặp vấn đề gì. Tuy nhiên, không có cách nào để dự đoán liệu có xuất hiện phản ứng chéo không ngoài việc phải dùng thuốc đó đường uống.

Như đã đề cập, sử dụng đường uống sẽ an toàn hơn, nhưng trong trường hợp này thường chúng ta không sử dụng NSAIDs đường uống trừ khi thật sự cần thiết. Có thể sử dụng thuốc giảm đau hạ sốt thay thế như paracetamol.

Mặc dù việc giải mẫn cảm còn chưa thống nhất, nhưng nếu cá nhân bác sĩ điều trị cho rằng tỉ số nguy cơ/lợi ích phù hợp để tiến hành giải mẫn cảm thì có thể bắt đầu tăng liều với liều ban đầu là 30 mg và tăng liều cứ mỗi 30 hoặc 45 phút cho tới khi đạt đủ liều điều trị hoặc phản ứng xảy ra.

Nếu bác sĩ điều trị chọn không dùng đường uống bởi vì đã phân tích tỉ số nguy cơ/lợi ích, có khả năng không cần thiết phải yêu cầu bệnh nhân tránh dùng aspirin cả đời. Có thể trong tương lai bệnh nhân sẽ cần phải dùng đến thuốc này, do vậy nên trao đổi nhắc nhở bệnh nhân nếu cần thiết phải dùng thì đường uống đảm bảo an toàn hơn.

Câu hỏi ngày 21/4/2009 :

Phản ứng dị ứng với Daypro: Có thể xảy ra phản ứng chéo với các NSAIDs khác

Gần đây tôi gặp một bệnh nhân nữ 48 tuổi từng bị phản ứng dị ứng với Daypro (**oxaprozin**). Cô ấy bắt đầu sử dụng Daypro để điều trị bệnh viêm khớp và phàn nàn rằng bị ngứa tăng dần trong suốt 24 giờ sau khi dùng thuốc và phát ban tăng dần trong 2 đến 3 ngày. Cô ấy cũng bị sưng ở mắt, môi và cổ họng khó nuốt từ sau 2-3 ngày dùng thuốc. Cô ấy không có hiện tượng thở khò khè và không mắc bệnh hen. Hiện tại cô ấy đang dùng các thuốc Advil (**ibuprofen**), **aspirin** mà không gặp bất kỳ một phản ứng dị ứng nào như trong quá khứ. Bệnh nhân từ trước giờ không dùng Celebrex (**celecoxib**).

Oxaprozin là một dẫn xuất acid propionic, cũng như **ibuprofen**, và liệu rằng có an toàn khi BN bị dị ứng với Daypro lại dùng ibuprofen ? Hay còn có lý do nào khác để cân nhắc về vấn đề này?

Naproxen là một dẫn xuất acid arylacetic, liệu đó có phải là lý do hợp lý để nghi ngờ xuất hiện một phản ứng chéo với oxaprozin hoặc ibuprofen. Do đó, tiến hành một thử thách tăng liều naproxen là hợp lý?

Cuối cùng, vì BN dị ứng với oxaprozin, chúng ta cũng sẽ tránh dùng aspirin?

Theo ông đầu là cách tiếp cận tốt nhất để đánh giá về phản ứng dị ứng của bệnh nhân này và cần đưa ra những lời khuyên gì về việc sử dụng các NSAIDs khác, aspirin hoặc celecoxib với tình huống được đề cập ở đây là bệnh nhân không có tiền sử bệnh hen suyễn, polyp, viêm xoang tái phát hoặc hoặc tiền sử mày đay mãn tính?

Trả lời:

Cảm ơn câu hỏi gần đây của bạn có liên quan tới chứng mày đay gây ra bởi Daypro.

Rất xin lỗi, tôi không thể đưa ra một câu trả lời dứt khoát về vấn đề này. Lý do là, như bạn biết, cách duy nhất để xác định liệu bệnh nhân của bạn có phản ứng với thuốc NSAID hay không là sử dụng nó. Cách duy nhất để quyết định có làm như vậy hay không là cần đánh giá về tỷ số nguy cơ/lợi ích khi sử dụng thuốc.

Thật không may, tôi không biết bất cứ điều gì trong các tài liệu cung cấp các thông số thiết lập để đánh giá tỷ số nguy cơ/lợi ích ở trong tình huống này. Các tài liệu cơ bản về những bình luận trên được tìm thấy ở trong mục tham khảo dưới đây (1-4).

Có lẽ tài liệu đáng chú ý nhất, có lợi cho mục đích của bạn là của Stevenson. Bài báo này bàn về cách phân loại các bệnh nhân có các phản ứng “dị ứng giả” với các thuốc NSAIDs.

Sử dụng phân loại trên, có hai loại phản ứng mảy may xảy ra với các NSAIDs khác với những cá thể bình thường. Ở loại thứ nhất, người bệnh phản ứng với nhiều hơn một NSAID. Hiện chưa rõ liệu điều này có phụ thuộc vào phân nhóm hóa sinh của các NSAIDs không, và chắc chắn, đã có những phản ứng của NSAIDs xảy ra trên bệnh nhân ở những phân nhóm thuốc khác nhau. Tuy nhiên lại có những nghiên cứu khác nói rằng có nhiều khả năng với một số bệnh nhân trong nhóm này, chỉ phản ứng với duy nhất một phân nhóm hóa sinh (xem Quirarte, mục tham khảo 1). Điều này khiến cho đề xuất làm một thử nghiệm sử dụng một hợp chất ở phân nhóm khác so với Daypro là hợp lý hơn.

Có ba khả năng được liệt kê dưới đây có liên quan tới các phản ứng mảy may của nhóm thuốc NSAIDs (xem Sezceklik, mục tham khảo 3).

- Những bệnh nhân chỉ phản ứng với duy nhất 1 NSAID
- Những bệnh nhân chỉ phản ứng với các NSAIDs của một phân nhóm hóa học cụ thể.
- Những bệnh nhân phản ứng với bất kì NSAID nào.

Trong tất cả các trường hợp trên, bệnh nhân của bạn chỉ phản ứng với Daypro, nhưng nên chú ý, không có cách nào để dự đoán điều này một cách chính xác. Cách duy nhất là tiến hành thách thức tăng liều. Tuy nhiên thực tế cho thấy, BN đã sử dụng một số NSAIDs khác để giảm đau và không bị gì.

Dựa theo những quan sát trên thì giả thiết có vẻ hợp lý nhất là nên tiến hành một thử nghiệm sử dụng thuốc NSAID không phải là một dẫn xuất của acid propionic. Bạn đã nhắc đến Naproxen. Đây là một lựa chọn hợp lý.

Điều đó cũng áp dụng với aspirin. Một lần nữa, cách duy nhất để khẳng định cô ấy có phản ứng với aspirin hay không chính là thử nghiệm tăng liều aspirin.

Bởi vì những phản ứng này dường như không có mối liên quan tới khả năng của thuốc trong việc ức chế tổng hợp prostaglandin, do đó không xuất hiện lo ngại gia tăng có liên quan tới các bệnh hen, polyp mũi hay viêm xoang tái phát.

Chưa có nghiên cứu hoàn chỉnh nào xác định được liều ban đầu hoặc khoảng cách giữa các liều dùng đường uống. Một cách ngẫu nhiên, chúng tôi sử dụng liều bằng 1/10 liều điều trị trong các trường hợp xuất hiện mảy may và khoảng cách đưa liều khoảng 2 giờ. Bằng cách làm như vậy, chúng tôi đã tăng gấp đôi liều cho hai lần dùng thuốc đầu tiên, sau 4 giờ thì liều tổng cộng chiếm 7/10 liều điều trị (từ 0.1 lên 0.2 rồi tăng lên 0.4). Sau đó đưa 3/10 liều còn lại trong 2 giờ tiếp theo và theo dõi trong suốt 2 giờ đó. Thử nghiệm này cho phép bạn thực hiện trong khoảng thời gian là 8 tiếng.

Quy trình này là ngẫu nhiên và có rất nhiều sự lựa chọn khác mà bạn có thể tham khảo.

Câu hỏi ngày 31/1/2009: Phản ứng phản vệ/nổi mề đay chéo của các thuốc NSAIDs

Hôm nay, tôi-một bác sĩ chuyên khoa dị ứng đã thấy một bệnh nhân sử dụng naproxen lần đầu tiên vào một tháng trước, anh ta đã sử dụng thuốc đó trong vòng 3 ngày mà không có vấn đề gì. Khoảng 2 tuần sau đó, anh ta dùng thêm liều nữa và trong vòng 30-45 phút sau, anh ta bắt đầu thấy sưng mí mắt, rồi đỏ và ngứa toàn thân, sau đó thở hổn hển. Trên đường đến bác sĩ cấp cứu, một vài phút sau anh ta dần thở lại như bình thường, và khi anh ta dùng Benadryl (**diphenhydramin**), tình trạng ngứa đã được giải quyết trong vòng 1 giờ sau đó, mặc dù 12 giờ sau những vết mẩn đỏ và sưng mới biến mất. Hiện anh ta đang dùng aspirin hàng ngày và không gặp bất cứ vấn đề gì. Anh ta không có tiền sử hen phế quản hay viêm xoang.

Đầu tiên tôi băn khoăn bệnh nhân dung nạp với liều aspirin 81 mg (liều thấp) thì liệu BN có dung nạp khi dùng liều cao tới mức 325 mg aspirin ?

Vấn đề thứ hai, tôi nghĩ nếu BN chỉ dị ứng với riêng naproxen, liệu bệnh nhân có cần thiết phải lo ngại về việc sử dụng các NSAIDs khác nằm trong nhóm dẫn xuất của acid propionic không ?

Trả lời:

“Phản ứng chéo” hiếm khi xảy ra. Thường nó xảy ra với các NSAIDs khác có cấu trúc phân tử tương tự (ví dụ các NSAIDs tổng hợp từ propionic như ibuprofen, naproxen và ketoprofen) (2). Như vậy, từ quan điểm thống kê thì rất có thể bệnh nhân của bạn có phản ứng đặc trưng với naproxen. Bằng chứng là sự thật khi bệnh nhân tiếp tục sử dụng liều thấp aspirin đã không gặp vấn đề gì. Tuy nhiên, liều này của aspirin không đủ để kết luận vấn đề này.

Tóm lại, đây là câu trả lời cụ thể của tôi về vấn đề của bạn:

1. Tôi không nghĩ chúng ta có thể nhận định rằng việc không có phản ứng với aspirin 81 mg sẽ đảm bảo rằng bệnh nhân sẽ không có phản ứng với liều lớn hơn của thuốc đó hoặc một NSAID khác.
2. Mặc dù nói về mặt thống kê, không chắc rằng bệnh nhân của bạn sẽ phản ứng với một NSAID khác, cho nên chúng ta vẫn nên tiến hành thử nghiệm tăng liều khi dùng NSAID khác. Tuy nhiên, như tôi đã đề cập, sẽ có khả năng anh ta phản ứng với một dẫn xuất acid propionic hơn là phản ứng với một phân nhóm thuốc khác.

Tuy vậy, xuất phát từ quan điểm thực tế, ít nhất là với kinh nghiệm thực hành của mình, tôi đề xuất bệnh nhân nên tránh hoàn toàn sử dụng NSAIDs trừ khi thực sự cần thiết. Ngược lại, nếu phải dùng thì cần tiến hành thử thách tăng liều một NSAID khác.

CLS 1 – ADR : Đơn thuốc không đầy đủ

Dịch: SVD5. Nguyễn Thị Minh Trang, ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Nguyễn Thị Mai Hoàng, ĐH Y Dược HCM

Nguồn: Le Moniteur des pharmacies. Les AINS 17 cas cliniques. Cahier 2 n°3056 du 22 novembre 2014.

Đơn thuốc không đầy đủ

Bà B, 73 tuổi, chăm tập thể thao, có thói quen đi bộ mỗi tuần một lần. Thỉnh thoảng bà phàn nàn về cơn đau ở đầu gối bên phải, gây khó khăn cho việc di chuyển hàng ngày. Do sử dụng Paracetamol không đủ để giảm cơn đau, bà đã phải hoãn chuyến leo núi gần đây với bạn bè và tới gặp bác sĩ điều trị. Sáng thứ bảy tuần này, bà đưa cho anh P, là sinh viên trường dược đơn thuốc kê Naproxen 550mg (1 viên x 2 lần/ngày) trong 7 ngày. Khi dược sĩ kiểm tra việc bán thuốc của P, dược sĩ cảm thấy không hài lòng.

Liệu anh P đã mắc sai sót?

Không. Tuy nhiên đơn thuốc này có vẻ chưa đầy đủ. Dựa vào độ tuổi, bà B có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của NSAID.

PHÂN TÍCH CA

* Các NSAID có thể gây ra một số vấn đề trên đường tiêu hóa như đau thượng vị, buồn nôn, nôn, rối loạn nhu động ruột hoặc viêm thực quản, đặc biệt có thể gây loét dạ dày, thủng dạ dày – ruột, thậm chí người bệnh có nguy cơ tử vong do xuất huyết.

* Các tác dụng không mong muốn này của NSAID được giải thích bởi cơ chế tác dụng của chúng. Sự ức chế cyclo-oxygenase-1 (COX-1) của NSAID và giảm tổng hợp các prostaglandin E1 làm giảm lớp chất nhầy và ion HCO_3^- tại dạ dày, cũng như làm tăng tính thấm của lớp chất nhầy đường tiêu hóa, do đó làm giảm yếu tố bảo vệ dạ dày (xem trang 7). Sự kích ứng này gây bài tiết các cytokin và huy động các bạch cầu đa nhân trung tính, gây viêm, thậm chí gây loét lớp màng nhầy trên đường tiêu hóa.

* Nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa cao hơn ở bệnh nhân sử dụng liều cao, có tiền sử loét dạ dày, và bệnh nhân cao tuổi. Cần thận trọng khi sử dụng NSAID ở các bệnh nhân này.

* Ở bệnh nhân cao tuổi, ngoài các trường hợp viêm khớp dạng thấp cấp hay mạn tính, chỉ xem xét sử dụng NSAID khi đã điều trị thất bại với paracetamol. Phải bắt đầu điều trị ở mức liều thấp nhất có thể và cần bảo vệ dạ dày bằng các thuốc ức chế bơm proton ở 50% liều thường dùng với esomeprazol 20mg/ngày, lansoprazol 15mg/ngày, pantoprazol 20 mg/ngày hay omeprazol liều đầy đủ 20mg/ngày hoặc bằng dẫn chất của prostaglandin E1- misoprostol (1/2-1 viên 200ug, 4 lần/ngày) ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

XỬ TRÍ

* Dược sĩ nên gọi điện cho bác sĩ để đề nghị thêm một thuốc bảo vệ dạ dày. Thêm vào đó, dược sĩ cần nhấn mạnh với bà B về tầm quan trọng của việc uống naproxen trong bữa ăn sáng và bữa tối, với một lượng nước đủ để tránh dính thuốc vào thành thực quản.

* Khi bị đau thượng vị hoặc các triệu chứng khác trên đường tiêu hóa, cần dừng ngay việc điều trị với naproxen.



Ghi nhớ: Do nguy cơ cao gây tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, phải bảo vệ dạ dày bằng PPI hoặc misoprostol ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

CLS 2 – ADR: Một trường hợp đau răng

Một buổi tối thứ sáu, anh C, 30 tuổi, cảm thấy đau răng dữ dội. Anh đã đến nhà thuốc để mua một loại thuốc súc miệng sát khuẩn và Toprec (ketoprofen). Đây là loại thuốc mà một đồng nghiệp của anh đã tư vấn và người này khẳng định với anh rằng có thể mua thuốc này không cần đơn thuốc.

Có thể bán thuốc theo yêu cầu của anh C.?

Không. Trong trường hợp nhiễm trùng, các NSAID có nguy cơ làm lan rộng nhiễm trùng.

PHÂN TÍCH CA

* Nhiễm trùng răng miệng có thể tiến triển thành viêm mô tế bào ở mặt và cổ. Đây là một nhiễm khuẩn sâu, lan rộng tới các mô mỡ và cơ mặt, thậm chí các mô tại ngã ba hầu họng.

Nhiễm trùng này có nguy cơ gây tử vong, bệnh có thể xảy ra cả ở bệnh nhân trẻ tuổi, có sức khỏe tốt.

* Sử dụng NSAID không kèm kháng sinh là yếu tố nguy cơ gây viêm mô tế bào nghiêm trọng. Trên thực tế, các NSAID làm giảm đau, do đó có thể che lấp các dấu hiệu tiến triển của áp-xe răng. Nó cũng có thể làm nặng thêm tình trạng nhiễm trùng do làm thay đổi chức năng của các bạch cầu đa nhân trung tính.

XỬ TRÍ

* Dược sĩ không bán Toprec cho bệnh nhân, đồng thời khuyên anh C sử dụng paracetamol kết hợp codein sau khi đảm bảo không có chống chỉ định với các thuốc này.

* Nhấn mạnh với bệnh nhân phải đến nha sĩ khám răng ngay cả sau khi cơn đau có thuyên giảm. Nếu cơn đau không thuyên giảm nhanh chóng, yêu cầu bệnh nhân đi khám bác sĩ để được kê đơn kháng sinh.

Ghi nhớ: Các NSAID có nguy cơ làm nhiễm trùng lan rộng. Đặc biệt đối với nhiễm trùng răng miệng không được điều trị bằng kháng sinh, nó làm tăng nguy cơ mắc viêm mô tế bào nghiêm trọng ở mặt và cổ.

CLS 3 – ADR: Một trường hợp đi tiêu ra máu

Bé A, 4 tuổi (18kg), đang được điều trị một bệnh viêm mạn tính do di truyền bằng colchicin. Gần đây, bé đã có lần nhập viện do viêm khuỷu tay trái. Với chẩn đoán viêm khuỷu tay vô khuẩn, bé đã được xuất viện vào 2 ngày trước với chỉ định Voltarène (diclofenac) 25mg dạng thuốc đạn, 1 viên vào buổi sáng và tối, điều trị tối đa trong 5 ngày. Hôm nay, mẹ bé báo rằng phân của bé có lẫn máu.

Cần nghĩ gì trong trường hợp này?

Sau khi loại trừ tương tác giữa colchicin và diclofenac, dược sĩ nghi ngờ bé bị chảy máu trực tràng do NSAID.

PHÂN TÍCH CA

* Độc tính trên đường tiêu hóa của NSAID có thể xảy ra ở ruột non, ruột già và trực tràng. Các biến chứng trên ruột chiếm 10-40% các biến chứng nghiêm trọng trên đường tiêu hóa liên quan tới NSAID. Tác động trực tiếp của NSAID trên màng nhầy tại ruột là một yếu tố nguy cơ. Thêm vào đó, biến chứng trên trực tràng thường xảy ra hơn khi điều trị bằng các dạng thuốc đạn.

* Thông thường, NSAID gây phản ứng viêm không đáng kể tại trực tràng, tuy nhiên cũng có thể gặp các tổn thương nghiêm trọng hơn như loét hoặc viêm trực tràng xuất huyết. Thủng, thậm chí rò trực tràng – âm đạo cũng đã được ghi nhận khi điều trị kéo dài.

* Độc tính trên ruột kết chủ yếu xảy ra ở dạng thuốc uống phóng thích kéo dài.

XỬ TRÍ

- * Dược sĩ khuyên mẹ bé dừng sử dụng NSAID cho bé và đưa bé đi khám bác sĩ nhi.
- * Bác sĩ đã cho ngừng điều trị bằng diclofenac, thay bằng paracetamol đường uống, tiến hành cấy phân để loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng và xét nghiệm công thức máu để đánh giá tình trạng thiếu máu. Nếu tiếp tục chảy máu, cần tiến hành nội soi trực tràng.

Ghi nhớ: Độc tính trên hệ tiêu hóa của NSAID không chỉ xảy ra ở dạ dày mà còn xảy ra ở ruột. NSAID dạng thuốc đạn có thể gây viêm trực tràng xuất huyết. Dừng điều trị ngay khi xảy ra biến chứng này.

CLS 4 – ADR: Tại sao không dùng thuốc giảm đau được quảng cáo trên tivi?

Đầu tuần, cô H có mua một đơn thuốc gồm famciclovir 500mg và paracetamol/codein 500mg/30mg được kê để điều trị zona ở gian sườn cho chồng cô. Hôm nay, cô muốn mua một hộp ibuprofen, mà cô thấy quảng cáo trên ti vi. Cô giải thích với dược sĩ rằng chồng mình vẫn còn đau nhiều dù đã sử dụng các thuốc giảm đau được kê trong đơn và hỏi rằng dược sĩ nghĩ thế nào về thuốc giảm đau mà cô đã thấy ở quảng cáo trên ti vi.

Dược sĩ nên trả lời thế nào?

Không nên sử dụng ibuprofen trong trường hợp nhiễm virus gây thủy đậu – zona (VZV).

PHÂN TÍCH CA

- * Các NSAID có thể làm trầm trọng thêm một số nhiễm trùng trên da và mô mềm.
- * Trên thực tế, theo các báo cáo cảnh giác dược, các NSAID có thể làm tăng nguy cơ biến chứng nhiễm trùng như chốc lở, áp-xe dưới da và viêm loét dưới da (viêm quầng, viêm mô tế bào...), thậm chí viêm cân mạc hoại tử (bội nhiễm xâm lấn do liên cầu và tụ cầu)
- * Từ tháng 7 năm 2004, Cơ quan quốc gia an toàn thuốc và các sản phẩm về sức khỏe của Pháp (ANSM) khuyến cáo không sử dụng NSAID để điều trị sốt và đau ở trẻ em bị thủy đậu.
- * Các dữ liệu tại Pháp được củng cố thêm vào năm 2005 bởi một nghiên cứu của Anh được thực hiện trên các trẻ em bị thủy đậu và người lớn bị zona, được điều trị bằng NSAID (90% các ca được điều trị bằng ibuprofen). Nghiên cứu này kết luận rằng nguy cơ mắc bệnh ngoài da nghiêm trọng trong trường hợp thủy đậu và zona tăng lên tương ứng là 5 và 1,6 lần sau khi sử dụng NSAID.

XỬ TRÍ

- *Dược sĩ không bán ibuprofen cho cô H và giải thích rằng ibuprofen có thể làm nặng thêm các vết loét do zona.

* Khuyến bệnh nhân đi khám lại, và trong lúc chờ đợi, bệnh nhân có thể dùng gạc ẩm và mát phủ trên các mụn rộp.

Ghi nhớ: Chống chỉ định các NSAID để điều trị đau và sốt do nhiễm virus gây thủy đậu – zona do có thể làm trầm trọng thêm các vết loét ngoài da.

CLS 5 – ADR: Ketoprofen và phản ứng quá mẫn với ánh sáng

Người dịch: Trần Thị Lan Phương, DH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Nguyễn Thị Mai Hoàng, DH Y dược thành phố Hồ Chí Minh

Nguồn: Le Moniteur des Pharmacies n°3056 du 22/11/2014

Bà L đang được điều trị bằng ketoprofen dạng gel (tube có phân liều), một với chỉ định bôi đầu gối phải 3 liều mỗi sáng và tối trong vòng 5 ngày. Bác sĩ cảnh báo bà không được tiếp xúc với ánh nắng mặt trời trong suốt quá trình điều trị. Bà L vui vẻ đồng ý vì bà đã hẹn trước với chuyên gia thẩm mỹ tiến hành một đợt tắm nắng trị liệu trong tuần sau, khi đã kết thúc trị liệu với ketoprofen.

Liệu bà L có thể giữ cuộc hẹn của mình không?

Không! Nguy cơ nhạy cảm ánh sáng nghiêm trọng vẫn còn trong vòng 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng ketoprofen dạng gel.

PHÂN TÍCH CA

Sau khi ghi nhận nhiều trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, l'Afssaps (tiền thân của ANSM - trung tâm thông tin thuốc và các phản ứng có hại của Pháp) đã quyết định đình chỉ lưu hành ketoprofen dạng gel vào tháng 1 năm 2010. Tuy nhiên, cơ quan y tế Châu Âu (EMA) sau khi đánh giá đã kết luận lợi ích của ketoprofen dạng gel vẫn vượt trội hơn nguy cơ nhạy cảm ánh sáng. Vì vậy, dạng thuốc này đã được phép lưu hành lại vào tháng 11 năm 2010.

ANSM lưu ý các dược sĩ luôn phải tư vấn bệnh nhân khi cấp phát ketoprofen dạng gel để phòng ngừa các rủi ro trong quá trình điều trị.

XỬ TRÍ

Dược sĩ cần giải thích với bệnh nhân: trong quá trình điều trị, không nên tiếp xúc với ánh nắng mặt trời (kể cả khi trời râm mát) hay tia UV nhân tạo tới 2 tuần sau khi kết thúc liệu trình điều trị.

Tốt nhất không nên băng che vùng da đang điều trị tránh ánh nắng mặt trời (vì băng kín làm tăng nguy cơ độc tính trên da). Bệnh nhân cũng không được bôi các loại kem khác lên vùng da đang điều trị (vì sẽ tăng nguy cơ dị ứng chéo do octocrylen có trong thành phần kem chống nắng và mỹ phẩm).

Ngừng điều trị ngay khi thấy có bất kỳ phản ứng quá mẫn nào trên da.

Ghi nhớ: Không được tiếp xúc ánh sáng mặt trời hay tia UV nhân tạo trong suốt thời gian điều trị với ketoprofen dạng gel và kéo dài đến 2 tuần sau khi ngừng thuốc.

CLS 6 – ADR: Bệnh hen suyễn của bà H bị nặng thêm

Bà H. 34 tuổi bị hen suyễn đang được điều trị Flixotide 250µg (fluticasone propionate) và Serevent diskus 50µg (salmeterol xinafoate). Gần đây bà bị đau lưng, bác sĩ kê thêm naproxen 550mg (1 viên mỗi sáng và tối), paracetamol 1g (1 viên, 3 lần/ngày) trong vòng 7 ngày và đeo đai lưng hỗ trợ. Hôm nay, bà vừa ra hiệu thuốc mua 1 lọ Ventolin (salbutamol) và than phiền: "Gần đây, tôi bị chảy nước mũi và ho nhiều về đêm. Ngoài ra, mấy hôm vừa rồi tôi phải sử dụng Ventoline nhiều lần".

Chúng ta nên nghĩ thế nào về trường hợp này?

Dược sĩ cần nhắc tình trạng nặng hơn của bệnh nhân có thể liên quan tới việc sử dụng NSAID.

PHÂN TÍCH CA

Các NSAID, cùng với các β -lactam, là các loại thuốc thường gây quá mẫn nhất. Các phản ứng quá mẫn này có thể xuất hiện tức thì hay muộn.

Những phản ứng quá mẫn tức thời có thể xảy ra trong vài giờ sau khi sử dụng thuốc. Có 2 cơ chế có thể kể đến trong trường hợp này. Đầu tiên là các phản ứng miễn dịch dị ứng qua trung gian IgE, thường xảy ra ngay trong giờ đầu tiên sau khi sử dụng thuốc và biểu hiện dưới dạng mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, thậm chí sốc phản vệ. Kế đến, có thể là biểu hiện của sự không dung nạp thuốc, không phải dị ứng, có nghĩa là các phản ứng trên liên quan tới cơ chế tác dụng của các NSAID. Thật vậy, sự ức chế COX-1 (Cyclooxygenase-1) kích thích quá trình chuyển hóa acid arachidonic dưới tác dụng của lipo-oxygenase và sự tổng hợp leukotrien. Ở những bệnh nhân có cơ địa nhạy cảm, sự tăng leukotrien có thể gây nên các biểu hiện trên da (phát ban, phù mạch) và/hoặc đường hô hấp (chảy nước mũi, nghẹt mũi, co thắt phế quản). Các yếu tố nguy cơ gồm tuổi (30-40 tuổi), nữ, hen phế quản, polyp mũi.

Những phản ứng quá mẫn muộn xuất hiện sau 24h kể từ khi sử dụng thuốc, chủ yếu là các phản ứng miễn dịch-dị ứng qua trung gian lympho T, bao gồm các biểu hiện trên da (phát ban dát sần, viêm da tiếp xúc), thậm chí nhiễm độc da nghiêm trọng với các triệu chứng toàn thân và nội tạng như hội chứng Lyell và Stevens-Johnson.

Các phản ứng quá mẫn do dị ứng liên quan tới cấu trúc hóa học của NSAID, do đó có thể có dị ứng chéo với NSAID khác cùng nhóm cấu trúc học. Sự không dung nạp thuốc do nguyên nhân dược lực học của thuốc, có thể xảy ra với tất cả các NSAID không chọn lọc.

XỬ TRÍ

Dược sĩ hỏi bà H. để biết bà có tự ý sử dụng một thuốc nào khác không có trong đơn của bác sĩ mà có thể làm nặng thêm bệnh hen (như thuốc ho...) hay không. Bà H. khẳng định mình chỉ sử dụng những thuốc được bác sĩ kê đơn.

Dược sĩ tư vấn cho bệnh nhân rằng tình trạng hen nặng thêm có thể liên quan tới việc điều trị bằng NSAID. Bệnh nhân nên nhanh chóng đi tái khám và trong khi chờ đợi, cần ngừng sử dụng ngay lập tức naproxen.

Vài ngày sau, bà H. quay lại hiệu thuốc cho biết bác sĩ tổng quát đã giới thiệu bà đi khám tai-mũi-họng, các bác sĩ đã tìm thấy một polyp mũi và chẩn đoán xác định bà bị hội chứng Widal. Bác sĩ cũng giải thích với bà là hiện tại bà bị chống chỉ định dùng NSAID.

Dược sĩ bổ sung thông tin trên vào hồ sơ của bệnh nhân.

Các thể quá mẫn tức thời của các NSAID	
Biểu hiện lâm sàng	Cơ chế
Biểu hiện cấp tính (trên đường hô hấp và/hoặc da), hội chứng Widal phối hợp với hen suyễn, polyp mũi, sự không dung nạp aspirin và các NSAID nói chung.	Không dung nạp thuốc (dược lực học)
Mề đay, phù mạch	Không dung nạp thuốc hoặc miễn dịch dị ứng
Các phản ứng phản vệ nghiêm trọng (có thể sốc, shock) có hay không có phát ban	Miễn dịch-dị ứng
NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug): thuốc chống viêm không steroid	

Ghi nhớ: Các NSAID có thể gây ra các tình trạng quá mẫn do cơ chế miễn dịch – dị ứng hay các biểu hiện không dung nạp thuốc, biểu hiện dưới dạng ban da, phù mạch hay hen suyễn, bắt buộc phải ngưng thuốc.

CLS 7 – ADR: Aspirin và những bệnh nhân sốt do nhiễm virus

Bà H trông nom cháu trai N, 18 tháng tuổi trong vài ngày. Ngày hôm qua bà đưa N tới gặp bác sĩ vì cháu bị lên cơn sốt. Bác sĩ chẩn đoán N bị cúm và kê paracetamol dạng hỗn dịch uống cho cháu (liều tương ứng với cân nặng 11 kg, 4 lần/ ngày). Hiện tại N vẫn còn sốt, bà H tới hiệu thuốc và hỏi mua aspirin cho cháu: “Ngày trước khi con gái tôi bị ốm tôi vẫn cho uống aspirin.”

Liệu có nên cho cháu bé uống aspirin trong trường hợp này?

Không, aspirin bị chống chỉ định ở trẻ bị nhiễm virus.

PHÂN TÍCH CA

Ở trẻ em và thiếu niên bị nhiễm virus, người ta đã tìm thấy có mối liên hệ giữa việc sử dụng aspirin và sự xuất hiện hội chứng Reye. Nguyên nhân chưa được xác định cụ thể. Hội chứng này có thể gây tử vong, với biểu hiện tổn thương gan (nôn mửa nặng, gan to và tăng transaminase) và bệnh não có thay đổi nhận thức. Hội chứng này có thể xuất hiện trong vòng 24h tới 2 tuần sau khi nhiễm virus (cúm, thủy đậu, hiếm gặp hơn là viêm nhiễm đường ruột).

Đó là lý do vì sao paracetamol (15mg/1kg mỗi 6h) được sử dụng làm thuốc hạ sốt ưu tiên vì nó đảm bảo cả 2 yếu tố hiệu quả và an toàn, được ưu tiên hàng đầu trong trường hợp sốt siêu vi. Mặt khác, không có nghiên cứu nào chỉ ra lợi ích của việc thay thế hay kết hợp thuốc hạ sốt.

XỬ TRÍ

Dược sĩ giải thích với bà H rằng aspirin bị chống chỉ định dùng trong trường hợp nhiễm virus như cháu trai bà vì những tác dụng phụ tuy hiếm gặp nhưng nguy hiểm.

Đồng thời, dược sĩ đưa ra những lời khuyên thiết thực trong trường hợp sốt: tránh ủ trẻ quá kín, không để phòng quá nóng (18-20°C) và thường xuyên cho trẻ uống nước. Ngược

lại, việc tắm nước ấm đã từng được khuyên trước đây, hiện tại bị hạn chế (do nguy cơ gây khó chịu ở trẻ).

Ghi nhớ: Aspirin bị chống chỉ định trong những trường hợp nhiễm siêu vi do nguy cơ mắc hội chứng Reye (tổn thương gan và não, có thể dẫn đến tử vong).

CLS 8 – ADR: Một trường hợp viêm bàng quang vô khuẩn

Do bị viêm cột sống dính khớp, chị P, 32 tuổi thường xuyên phải sử dụng acid tiaprofenic 200mg (3 viên/ngày) để giảm đau. Ngày hôm qua, chị đi khám vì có biểu hiện tiểu buốt và có máu trong nước tiểu. Chị được chỉ định làm xét nghiệm nước tiểu. Tối nay, chị tới gặp được sĩ nhờ tư vấn do băn khoăn bởi kết quả xét nghiệm: có hồng cầu và bạch cầu trong nước tiểu nhưng không tìm thấy vi khuẩn.

Có thể giải thích các kết quả này như thế nào?

Kết quả xét nghiệm nước tiểu (cấy nước tiểu) có thể đưa đến nghi ngờ về tình trạng viêm bàng quang do thuốc.

PHÂN TÍCH CA

Các vấn đề về đường tiết niệu như viêm bàng quang, tiểu khó, tiểu rất, viêm bàng quang vô khuẩn thậm chí tiểu máu có thể gặp phải khi sử dụng acid tiaprofenic. Những biểu hiện trên có thể hồi phục khi ngưng điều trị. Tuy nhiên, cũng đã có những ca nghiêm trọng được báo cáo và theo dõi.

Theo nhiều nghiên cứu tại Anh và Úc, các tác dụng không mong muốn liên quan tới đường tiết niệu của acid tiaprofenic thường gặp hơn là các NSAID khác, một số trường hợp nghiêm trọng cần phải phẫu thuật tạo hình bàng quang hoặc mở thông niệu quản qua da. Do đó, Cơ quan an toàn Dược (Vương quốc Anh) khuyến cáo chấm dứt ngay lập tức việc sử dụng thuốc trong trường hợp xuất hiện các triệu chứng đường tiết niệu.

XỬ TRÍ

Dược sĩ cần tư vấn cho chị P về khả năng chứng viêm bàng quang của chị có liên quan đến việc sử dụng acid tiaprofenic và khuyên chị P ngưng ngay thuốc. Chị P cần liên lạc với bác sĩ điều trị của mình để trao đổi về giả thuyết này và đổi loại NSAID.

Ghi nhớ: Khi dùng acid tiaprofenic, nếu thấy có các biểu hiện viêm bàng quang, tiểu máu nhưng cấy nước tiểu âm tính, cần nghi ngờ nguyên nhân do thuốc và ngưng thuốc ngay lập tức.

CLS 9 - CCD: Thuốc này giúp tôi giảm đau khi mang thai

Dịch: Lê Phạm Phương Ngọc- SVD4- DHYD TPHCM

Hiệu đính: DS.Ths. Nguyễn Thị Mai Hoàng - giảng viên DHYD Tp. HCM

Nguồn: Le moniteur des pharmacies. Cahier 2 du N° 3056 du 22 novembre 2014.

Cô L., 18 tuổi, có thai 6 tháng, than phiền bị đau ở vùng thắt lưng từ vài ngày nay. Trong khi chờ cuộc hẹn khám thai tiếp theo vào 3 ngày nữa, cô L. quyết định ra quầy thuốc hỏi liệu có thể dùng thuốc giảm đau sẵn có trong tủ thuốc gia đình hay không. Cô ấy đến nhà thuốc với 1 chai Advil (ibuprofen): “Tôi nghĩ đây là loại thuốc tốt vì đã giúp tôi giảm đau trước khi có thai. Bây giờ tôi có thể uống thuốc này được không?”

Cô L. có thể uống thuốc Advil được không?

Không, Advil chứa hoạt chất ibuprofen, bị chống chỉ định đối với trường hợp này.

Phân tích ca:

- Việc sử dụng kéo dài hay sử dụng khi cần thuốc kháng viêm giảm đau không steroid (NSAID), ngay cả đối với dạng dùng tại chỗ, bị chống chỉ định từ tháng thứ 6 của thai kỳ (tuần thứ 24 từ khi mất kinh). NSAID có thể gây độc tính lên hệ tim mạch của thai nhi (gây hẹp ống động mạch, nguy cơ tăng huyết áp động mạch phổi và suy tim) và/hoặc trên thận (thiếu ối, thậm chí suy thận). Vào 3 tháng cuối thai kỳ, NSAID cũng dẫn đến nguy cơ kéo dài thời gian chảy máu ở mẹ và con.

- Trong thời gian 6 tháng đầu tiên của thai kỳ, cũng nên tránh sử dụng NSAID, ngay cả chỉ dùng khi cần - theo trung tâm thông tin về những nguy cơ gây sảy thai, Pháp (Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes - CRAT). Nó làm tăng nguy cơ sảy thai ở 3 tháng đầu thai kỳ. Sự hình thành hệ tim mạch và chức năng thận của thai nhi có thể bị ảnh hưởng. Chỉ sử dụng NSAID khi thật cần thiết. Nhóm coxib bị chống chỉ định ngay từ khi mang thai bởi vì có thể gây quái thai.

Xử trí:

- Giải thích cho cô L. rằng Advil chứa hoạt chất kháng viêm bị chống chỉ định trong thai kỳ.
- Khuyến cáo dùng paracetamol - thuốc giảm đau an toàn cho phụ nữ có thai.

Lưu ý: Các NSAID gây độc cho phôi thai từ tháng thứ 6 của thai kỳ. Trong 5 tháng đầu thai kỳ, chỉ nên sử dụng NSAID khi thật cần thiết, ngay cả khi chỉ dùng tạm thời (khi cần giảm đau).

CLS 10 - CCD: Ông A bị nhồi máu cơ tim

Cách đây vài ngày, ông A. nhập viện do đau dữ dội ở vùng ngực. Không có dấu hiệu gì dự báo trước người đàn ông 68 tuổi này – hiện đang dùng celecoxib để giảm đau do thoái hóa khớp háng – bị nhồi máu cơ tim. Hôm nay, vợ ông ấy đến mua thuốc theo toa: Efient 10mg (prasugrel) (1 viên mỗi ngày), Kardégic 75mg (aspirin) (1 gói mỗi ngày), atenolol 50mg (1 viên mỗi ngày), perindopril 5mg (1 viên mỗi ngày) và atorvastatin 20mg (1 viên mỗi ngày). Cô ấy cũng đề nghị mua thêm celecoxib.

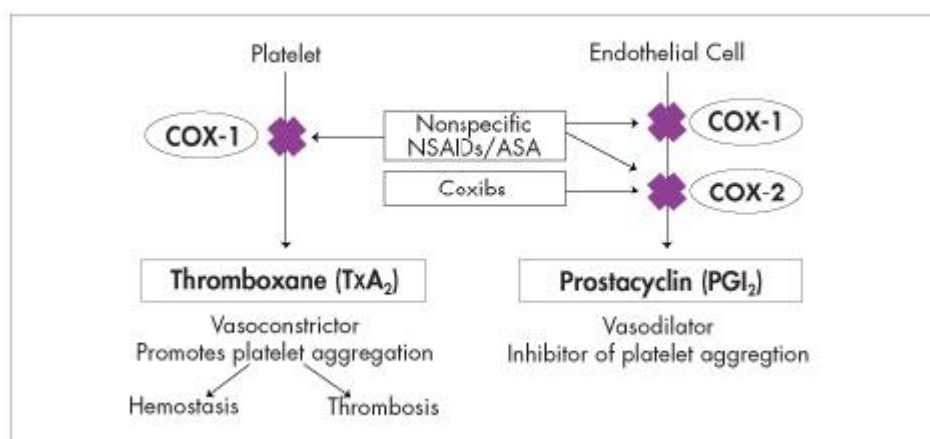
Có thể bán thuốc celecoxib không?

- Không! Từ bây giờ thuốc này bị chống chỉ định với ông A.

Phân tích ca:

- Sự kết tập tiểu cầu phụ thuộc sự cân bằng giữa prostacyclin (có tác dụng giãn mạch và chống kết tập tiểu cầu) được sản xuất bởi tế bào nội mô dưới ảnh hưởng của COX-2; và thromboxan A₂ (tiền chất gây kết tập tiểu cầu) được tổng hợp bởi tiểu cầu dưới ảnh hưởng của COX-1.

FIGURE 7. Effects of NSAIDs on platelets and endothelium.



- Nhóm thuốc coxib, ức chế chọn lọc COX-2, nên có tác dụng gây huyết khối.
- Từ năm 2005, nhóm coxib bị chống chỉ định trong trường hợp thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, tiền sử đột quy hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua.
- Các NSAID không chọn lọc không có tác dụng gây kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, thuốc cũng tăng nguy cơ biến cố tim mạch do tăng huyết áp tâm trương từ 3,5 đến 5mmHg. Mà sự tăng huyết áp tâm trương 5 mmHg có liên quan đến tăng 15% nguy cơ nhồi máu cơ tim và 30 đến 40% nguy cơ tai biến mạch máu não.

Xử trí:

- Dược sĩ gọi điện cho bác sĩ khoa xương khớp về nguy cơ trên. Sau khi cân nhắc, bác sĩ không chọn giải pháp thay thế celecoxib bằng một NSAID khác do nguy cơ tương tác giữa NSAID với các chất chống đông và ức chế men chuyển. Thay vào đó, bác sĩ đã gọi một toa thuốc có chứa Ixprim (paracetamol và tramadol) và yêu cầu ông A. tái khám.

Lưu ý: Do làm tăng nguy cơ tim mạch liên quan đến tác dụng gây huyết khối, các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 bị chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh thiếu máu cục bộ.

CLS 11 - CCD: Ông D bị suy tim

Ông D, 61 tuổi, được chẩn đoán suy tim cách đây 6 tháng. Hiện nay, ông được điều trị bằng furosemid 40mg/ngày, lisinopril 20mg/ngày và bisoprolol 10mg/ngày. Bị áp xe răng, ông đến gặp nha sĩ và được kê: spiramycin/metronidazol 1 viên 2 lần/ngày trong 5 ngày và acid tiaprofenic 200mg, 1viên 3 lần/ngày trong 3 ngày. Dược sĩ tự hỏi liệu toa thuốc có acid tiaprofenic với bệnh nhân này có phù hợp.

Dược sĩ lo lắng điều gì?

NSAID có thể dẫn đến sự mất bù trong suy tim.

Phân tích ca:

- Suy tim là nguồn gốc gây giảm lưu lượng máu thận. Trong tình huống này, duy trì tưới máu cầu thận phụ thuộc chủ yếu tác dụng giãn mạch của prostaglandin.
- NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ra suy giảm chức năng thận và giữ nước dẫn đến phù. Tuy nhiên, nguy hiểm nhất là làm tiến triển xấu tình trạng suy tim và gây ra nguy cơ mất bù.
- Ở những bệnh nhân suy tim nhẹ hoặc trung bình, toa thuốc có NSAID cần phải xem xét đến nguy cơ làm nặng thêm tình trạng suy tim. Tất cả dấu hiệu của sự mất bù (tăng cân nhanh, phù nề mắt cá chân, khó thở khi nằm) bắt buộc phải ngừng NSAID. Trong trường hợp suy tim nặng, chống chỉ định với NSAID.

Xử trí:

- Được sự đồng ý của ông D., dược sĩ gọi cho bác sĩ của ông ấy để hỏi ý kiến. Các bác sĩ tim mạch thận trọng hơn cho ngừng sử dụng thuốc kháng viêm.
- Lúc này, dược sĩ khuyên ông D. sử dụng chế phẩm phối hợp paracetamol với codein.

Chú ý: NSAID có thể gây nguy cơ mất bù trong suy tim do suy giảm chức năng thận và giữ muối nước.

CLS 12- TTT: Ông S đã đi bộ quá nhiều

Ông S, 74 tuổi là một bệnh nhân đái tháo đường kèm tăng huyết áp, được điều trị nhiều năm bằng Metformin, Exforge (amlodipin và valsartan) và Esidrex (hydrochlorothiazide). Ông S rất năng động, đã đi du lịch nhiều nơi từ khi nghỉ hưu. Sau chuyến du lịch, ông đến nhà thuốc để mua lại đơn thuốc cũ và có thông báo với dược sĩ rằng do đi bộ quá nhiều, ông bị đau khớp gối. Ông đã mua ibuprofen ở một nhà thuốc khác để dùng. Hiện tại hộp thuốc này đã hết và ông ấy muốn mua một hộp khác.

Đây có phải là lựa chọn đúng không?

- Không, xét về tuổi tác và điều trị hiện tại, bệnh nhân này nên tránh tự dùng thuốc NSAID (đặc biệt là dùng lâu dài).

Phân tích ca:

- NSAID có thể gây ra suy giảm chức năng thận ở những bệnh nhân lớn tuổi.
- Các thuốc ức chế COX-2 làm giảm tổng hợp prostaglandin - yếu tố gây giãn mạch máu thận. Do đó, NSAID gây giảm lưu lượng máu thận, độ lọc cầu thận và bài tiết nước tiểu. Nó cũng gây tăng kali huyết, đặc biệt khi dùng kèm thuốc làm tăng kali huyết như ức chế men chuyển (ACEI), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARA II) và spironolacton, hoặc trong trường hợp đái tháo đường. NSAID là nguyên nhân của 1/3 trường hợp suy thận cấp do thuốc. Suy thận, đột ngột xảy ra vài ngày sau khi dùng NSAID, có thể không có triệu chứng.
- Hơn nữa, phối hợp NSAID với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển (ACEI) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARA II) được xếp vào nhóm tương tác cần phải thận trọng khi sử dụng do làm tăng nguy cơ suy thận cấp và giảm hiệu quả điều trị tăng huyết áp (tác dụng gây co mạch do ức chế COX và giữ muối nước của NSAID góp phần làm tăng huyết áp). Bệnh nhân cần được cung cấp nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận. Phối hợp NSAID/ACEI là nguyên nhân thường gặp gây suy thận cấp.
- Ngoài ra, cần phải xét đến thuốc điều trị đái tháo đường hiện tại của ông S. Trong trường hợp suy chức năng thận, metformin tích lũy trong cơ thể và có thể gây ra nhiễm acid lactic, có thể gây tử vong với các biểu hiện như vọp bẻ, suy nhược cơ thể nặng, rối loạn tiêu hóa, khó thở và có thể hôn mê.

Xử trí:

- Dược sĩ khuyên bệnh nhân không nên mua ibuprofen.
- Khuyên ông S đến khám bác sĩ để đánh giá mức độ đau và đưa ra hướng trị liệu phù hợp, đồng thời cũng để kiểm tra huyết áp, chức năng thận và ion đồ.
- Trong khi chờ kết quả thì dược sĩ khuyên bệnh nhân sử dụng paracetamol.

Suy thận do thuốc

Một vài loại thuốc có thể gây ra suy giảm chức năng thận, do ảnh hưởng lên tưới máu cầu thận: NSAID, lợi tiểu, ức chế men chuyển (ACEI), chẹn thụ thể angiotensin II và aliskiren.

Một số loại thuốc cũng có thể gây bệnh thận, do độc tính trên ống thận (aminosid, dẫn xuất platin, chất cản quang chứa iod, cyclosporin, tacrolimus, liều cao methotrexat, lithium, amphotericin B đường tĩnh mạch, muối vàng, penicillamin, interferon...) hoặc gây bệnh thận mô kẽ do cơ chế miễn dịch dị ứng (NSAID, β lactam, fluindion...)

Ghi nhớ: Những bệnh nhân có nguy cơ suy giảm chức năng thận (tuổi cao, đang sử dụng thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển hay chẹn thụ thể angiotensin II) không nên tự ý sử dụng NSAID. Nếu cần chỉ định NSAID ở những bệnh nhân này, cần theo dõi chức năng thận.

CLS 13 – TTT: Sẵn tiện

Cô D, 44 tuổi, gần đây có tình trạng lo lắng bất thường, và có những lời nói ba hoa. Bác sĩ tâm thần cho rằng bệnh nhân không cần nhập viện và kê đơn thuốc gồm: Téralithe 250mg (lithium carbonat) 3 viên/ngày và Témesta 2,5mg (lorazepam) 1viên/ngày. Khi đến nhà thuốc, cô D sẵn tiện mua thêm Profémigr (ketoprofen) đã được bác sĩ điều trị kê để trị cơn đau nửa đầu. Dược sĩ hỏi thêm bệnh nhân về đơn thuốc gần đây nhất.

Dược sĩ lo lắng điều gì?

- Dược sĩ phát hiện tương tác giữa lithium và ketoprofen.

Phân tích ca:

- Lithium là chất điều hòa tuyến ức, được đào thải chủ yếu qua thận và có giới hạn trị liệu hẹp. Do đó, thuốc có nguy cơ quá liều cao.
- Nhiều loại thuốc có khả năng làm tăng nồng độ lithium huyết. NSAID cũng được đào thải chủ yếu ở thận, làm giảm bài tiết lithium trong nước tiểu (tương tác do cạnh tranh đào thải).
- Phối hợp NSAID với lithium không được khuyến cáo. Nếu không thể tránh phối hợp này, cần phải theo dõi nghiêm ngặt nồng độ lithum trong huyết thanh.

Xử trí:

- Cô D nói rằng cô đã không nói với bác sĩ tâm thần về việc đang điều trị đau nửa đầu vì cô nghĩ nó không quan trọng, chỉ là một thuốc thỉnh thoảng mới sử dụng.
- Dược sĩ giải thích cho cô D rằng Profémigr có thể làm tăng nguy cơ quá liều Téralithe và tốt nhất là từ bây giờ cô không nên dùng chung 2 thuốc nữa, cũng không được dùng ibuprofen khi bị sốt hoặc đau.
- Dược sĩ yêu cầu cô D cho số điện thoại của bác sĩ điều trị để thông báo về việc cô D bắt đầu được điều trị bằng lithium được chỉ định bởi bác sĩ tâm thần và đề nghị bác sĩ điều trị xem xét lại việc điều trị đau nửa đầu.

Lưu ý: Không khuyến cáo phối hợp NSAID và lithium do nguy cơ tăng nồng độ lithium huyết.

CLS 14 - TTT: Cô T bị viêm khớp dạng thấp

Dịch: Lê Phạm Phương Ngọc - SVD4 - ĐHYD TPHCM

Hiệu đính: ThS.DS. Đào Thu Trang, tốt nghiệp thạc sĩ chuyên ngành "Pharmacologie et métier des médicaments" tại Université Paul Sabatier, Pháp

Nguồn: Le Moniteur des pharmacies. Cahier 2 du numéro 3056 du 22 novembre 2012. Iatrogénie - AINS - 17 cas pratiques.

Cô T, 35 tuổi, được chẩn đoán bị bệnh viêm khớp dạng thấp. Cô đưa cho nhân viên quầy thuốc – cô S, một đơn thuốc gồm: Methotrexat 2,5mg (4 viên, 1 lần mỗi tuần), Speciafoldine 5mg (2 viên, uống sau Methotrexat 48h), Chrono-Indocid (indometacin) 75mg (1 viên/ ngày khi đau) và paracetamol 1g (tối đa 4 viên/ ngày). Phần mềm tìm thấy tương tác giữa methotrexat và Chrono - Indocid). Cô S gọi dược sĩ.

Có thể cấp thuốc theo đơn này được không?

Mức độ tương tác phụ thuộc liều của methotrexat.

Phân tích ca:

- Methotrexat là một chất kháng acid folic tác dụng kháng viêm, ức chế miễn dịch có tác dụng phụ chủ yếu lên đường tiêu hóa, độc máu, độc gan và độc tính trên phổi. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu nhờ lọc qua cầu thận. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) làm giảm độ thanh thải ở thận của methotrexat và làm tăng độc tính của methotrexat, nhất là độc tính trên máu.
- Khi sử dụng methotrexat ở liều cao trên 20mg/tuần (theo dược thư của cơ quan quốc gia về an toàn thuốc và những sản phẩm y tế - ANSM) khuyến cáo không phối hợp với NSAID (chống chỉ định với aspirin). Khi sử dụng methotrexat liều thấp, tương tác được xếp vào nhóm “thận trọng khi sử dụng” (xét nghiệm máu hàng ngày)

Xử trí:

- Dược sĩ giải thích cho cô S có thể phát thuốc với liều methotrexat là 10 mg/ tuần cho cô T. Dược sĩ bảo đảm rằng cô T. có phiếu xét nghiệm máu để kiểm soát huyết đồ.
- Cuối cùng, khi xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng gợi ý giảm bạch cầu (sốt, đau họng, ho) phải nhanh chóng đến gặp bác sĩ.

Ghi nhớ : Không nên phối hợp NSAID với methotrexat 20mg/ tuần do nguy cơ độc máu cao. Nếu sử dụng methotrexat liều thấp, phối hợp với NSAID cần theo dõi công thức máu.

CLS 15 – TTT: Không có nguy cơ với viêm ngậm

Ông O., 62 tuổi, đến mua thuốc atenolol 100mg và Previscan (fluindione) 20mg. Ông đặt lên quầy một hộp viên ngậm Strefen lấy ở khu “thuốc không kê đơn”. Ông trình bày với dược sĩ rằng từ tối hôm qua, ông bị đau họng, nhưng sáng nay vừa đi xét nghiệm INR và không muốn lại đến bác sĩ nữa: “hôm nay tôi đã thấy đủ áo blouse trắng! Dù sao đi nữa, tôi không có nguy cơ gì với những viên ngậm này”.

Ông O. có đúng không?

Không, những viên ngậm này tương tác với thuốc điều trị của ông.

Phân tích ca:

- Những viên bao đường Strefen chứa hoạt chất fluindion, một thuốc kháng viêm không steroid (NSAID). Sự phối hợp một thuốc kháng vitamin K và NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu. NSAID tấn công niêm mạc dạ dày và có thể gây tổn thương đường tiêu hóa, nhiều khả năng gây chảy máu khi đang điều trị bằng thuốc chống đông đường uống. Ngoài ra, tác dụng chống kết tập tiểu cầu của NSAID gây ra tác dụng hiệp đồng với thuốc chống đông.
- Không nên phối hợp thuốc chống đông đường uống và NSAID, trong trường hợp không thể tránh được, cần phải theo dõi chặt chẽ lâm sàng và sinh hóa. Chống chỉ định dùng với aspirin ở liều kháng viêm.

Xử trí:

- Dược sĩ giải thích cho ông O. rằng Strefen chứa NSAID không dùng cho bệnh nhân đang được điều trị thuốc chống đông.
- Dược sĩ khuyên dùng những viên ngậm có chứa kháng sinh và chất gây tê cục bộ.
- Dược sĩ nhắc nhở ông O. nếu có sốt trong vài ngày tới, ông có thể uống paracetamol nhưng không được dùng aspirin hay ibuprofen. Và nên đến khám bác sĩ vì tình trạng nhiễm khuẩn có khả năng làm rối loạn INR.

Chú ý: Không nên phối hợp NSAID (kể cả viên bao đường) với thuốc chống đông đường uống do nguy cơ xuất huyết cao, đặc biệt trên đường tiêu hóa.

CLS 16 - TTT: Cảm lạnh và thấp khớp

Cô F. muốn mua 1 hộp Rhinureflex (ibuprofen). “ thực sự, vào lúc này, thuốc không tác dụng tốt”, bà thở dài, nhấn mạnh việc đầu tuần đã mua Celebrex (celecoxib) được kê đơn bởi bác sĩ để điều trị thoái hóa khớp. Sinh viên được Fabien lo lắng.

Fabien lo lắng điều gì?

Fabien tự hỏi về khả năng phối hợp một thuốc NSAID không chọn lọc (ibuprofen có trong thuốc Rhinureflex) và một thuốc ức chế chọn lọc COX2 (celecoxib). Fabien nhớ là đã học rằng coxib ít tác dụng phụ lên đường tiêu hóa hơn những thuốc NSAID không chọn lọc và không làm thay đổi tổng hợp thromboxan A2.

Phân tích ca:

- Sự tổng hợp prostaglandin sinh lý bảo vệ niêm mạc dạ dày không chỉ liên quan tới COX 1. Các nghiên cứu ngày nay cho rằng COX 2 cũng có thể liên quan đến quá trình liền sẹo ở niêm mạc đường tiêu hóa.
- Như vậy, mặc dù độc tính lên đường tiêu hóa của coxib giảm 50% so với NSAID không chọn lọc, nhưng không phải là không có độc tính. Tóm tắt đặc tính sản phẩm (RCP) của celecoxib cảnh báo khả năng xảy ra biến chứng trên đường tiêu hóa nghiêm trọng, đặc biệt trong trường hợp phối hợp NSAID khác (không nên phối hợp theo như được thư của cơ quan quốc gia về an toàn thuốc và những sản phẩm liên quan sức khỏe - ANSM).

Xử trí:

- Khuyến không nên dùng Rhinureflex (đặc biệt nguy cơ huyết khối nghẽn mạch liên quan đến celecoxib có thể tăng bởi pseudoephedrin gây co mạch) và khuyến dùng phối hợp antihistamin H1 và paracetamol.

Ghi nhớ : Không sử dụng đồng thời 2 thuốc NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX2 do nguy cơ tăng gây loét và trên đường tiêu hóa.

CLS 17 - Trường hợp đặc biệt: Vòng tránh thai và NSAID

Cô S, 41 tuổi, than phiền về kinh nguyệt ra nhiều và đau bụng kinh từ khi cô đặt vòng tránh thai nội tử cung bằng đồng cách đây 2 tháng. Cô đến khám bác sĩ và được kê đơn gồm Ponstyl 250 mg (acide mefenamic, 2 viên 3 lần/ngày trong 3 ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt). Xem tờ hướng dẫn, cô S ngạc nhiên về việc NSAID tương tác với vòng tránh thai.

NSAID có làm giảm hiệu quả vòng tránh thai không?

NSAID không tương tác với vòng tránh thai.

Phân tích ca:

- Giả thiết rằng NSAID làm giảm hiệu quả vòng tránh thai bằng đồng do giảm viêm tại chỗ bị bác bỏ từ năm 2007 bởi nghiên cứu của viện quốc gia về sức khỏe và nghiên cứu thuốc (INSERM).

- Cơ chế tác động chính của vòng tránh thai bằng đồng dựa trên chủ yếu tác dụng gây độc tế bào của đồng hơn là tác dụng viêm nội mạc tử cung. Vì vậy, mặc dù tóm tắt đặc tính sản phẩm (RCP) của một vài vòng tránh thai bằng đồng vẫn đề cập rằng điều trị kháng viêm lâu dài bị chống chỉ định, và ghi chi tiết : “sử dụng NSAID ngăn ngừa, ví dụ như điều trị đau bụng kinh, không ảnh hưởng hiệu quả ngừa thai của vòng tránh thai”.
- Một phân tích tổng hợp của Mỹ vào năm 2012 khẳng định hiệu quả NSAID trong kiểm soát chảy máu nhiều liên quan vòng tránh thai bằng đồng do NSAIDS làm giảm prostaglandin nội mạc tử cung (giải phóng quá nhiều prostaglandin trong tử cung do sự hiện diện của đồng trong vòng tránh thai).

Xử trí:

- Dược sĩ đảm bảo với cô S : sử dụng NSAID đúng thời điểm tương thích với biện pháp tránh thai và NSAID sử dụng để cải thiện chứng rong kinh liên quan đến vòng tránh thai bằng đồng.

Ghi nhớ: ngày nay, sự nghi ngờ tương tác giữa NSAID và vòng tránh thai bằng đồng bị bác bỏ. NSAID có thể được kê để điều trị chứng rong kinh và đau bụng kinh liên quan đến vòng tránh thai.

DƯỢC ĐIỀU TRỊ Ở PHỤ NỮ MANG THAI	12
Nguyên tắc chung về dùng thuốc ở phụ nữ mang thai	12
Quản lý nôn, buồn nôn trong thời kỳ mang thai	21
Quản lý táo bón trong thời kỳ mang thai	34
Điều trị một số vấn đề về tiêu hóa khác khi mang thai.....	38
Điều trị dị ứng ở phụ nữ mang thai.....	41
Quản lý nhiễm khuẩn hô hấp khi mang thai.....	52
Quản lý nhiễm khuẩn tiết niệu khi mang thai	60
Tính an toàn của một số nhóm thuốc khi mang thai	68
CA LÂM SÀNG	98
Đái tháo đường thai kỳ.....	98
Chảy máu sinh dục	104
Đau thắt lưng.....	107
Rối loạn tiêu hóa	112
Nhiễm khuẩn tai mũi họng.....	119
Mất ngủ.	125
Tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật.....	128
Chứng nôn nghén	133
Huyết khối tĩnh mạch sâu.....	136
Nhiễm ký sinh trùng.....	141
Động kinh.....	146

Sử dụng thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) trong thời kỳ mang thai làm tăng nguy cơ rối loạn ngôn ngữ ở trẻ

Cảnh báo của FDA về sử dụng thuốc gây mê, gây tê ở đối tượng phụ nữ mang thai, trẻ em

DS. Nguyễn Thu Hiền, DS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Generic	Biệt dược gốc
Desflurane	Suprane
Etomidate	Amidate
Halothane	Chỉ có chế phẩm generic
Isoflurane	Forane
Ketamine	Ketalar
Lorazepam tiêm	Ativan
Methohexital	Brevital
Midazolam tiêm, siro	Chỉ có chế phẩm generic
Pentobarbital	Nembutal
Propofol	Diprivan
Sevoflurane	Ultane, Sojourn

kích hoạt γ -aminobutyric acid hơn 3 giờ thúc đẩy chết theo chu trình của các tế bào não, gây thiếu hụt nhận thức kéo dài.

Các giai đoạn phát triển của thai kỳ

Thời kì tiền phôi: (0 – 2 tuần sau khi trứng được thụ tinh)

Quy luật áp dụng: “tất cả hoặc không có gì”, nghĩa là thuốc gây tổn thương tất cả hoặc hầu hết các tế bào dẫn tới **tử vong**, hoặc là chỉ một vài tế bào tổn thương và thai vẫn **phát triển bình thường**. Dị tật sau giai đoạn này gần như là không thể, trừ trường hợp thuốc có thời gian bán thải dài và vẫn tồn tại để tác động vào giai đoạn phôi.

Ví dụ: Isotretinoin và các dẫn xuất vitamin A có thời gian bán thải 1 tuần, nếu sử dụng đường toàn thân điều trị vẩy nến hay mụn trứng cá, đã được biết đến là gây quái thai.

Giai đoạn phôi thai (tuần 3 – tuần 8 sau thụ thai)

Đây là giai đoạn các tế bào nhân lên mạnh, vì thế phơi nhiễm với thuốc ở giai đoạn này có **nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cao nhất**. Vì thế, các phụ nữ mang thai cần được khuyên tránh hoặc dùng thuốc ít nhất có thể trong 3 tháng đầu thai kì. RLưu ý rằng các thuốc cần được tránh trong 3 tháng đầu thai kì không có nghĩa sẽ an toàn trong 6 tháng còn lại khi sử dụng. Quái thai và các tác dụng có hại khác với thai nhi đã ghi nhận với một số thuốc khi sử dụng trong giai đoạn thứ 2 và thứ 3 của thai kì.

Giai đoạn thai (tuần 9 – 38 sau thụ thai)

Trong giai đoạn này, thai nhi tiếp tục phát triển và trưởng thành và vẫn nhạy cảm với một số tác dụng có hại của thuốc. Điều này đặc biệt đúng với hệ thần kinh trung ương vì hệ này có thể bị tổn thương khi tiếp xúc với một số loại thuốc ở bất cứ giai đoạn nào của thai kì, ví dụ ethanol. Các cơ quan sinh dục cũng tiếp tục hình thành từ tuần thứ bảy cho tới khi sinh vì vậy rất cần lưu ý. Một số ví dụ liên quan đến tác hại của thuốc trong thời kì này:

Danazol, một chất có đặc tính androgen yếu, có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng ở bất cứ giai đoạn nào từ tuần thứ 8 trở đi, vì giai đoạn này là lúc các receptor androgen bắt đầu hình thành. Hậu quả là gây nam hóa thai nữ.

Các ACEI, nếu dùng vào 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, có thể dẫn tới rối loạn chức năng thận thai nhi và giảm lượng dịch ối.

Các NSAID cũng là nhóm thuốc gây ảnh hưởng tới 3 tháng cuối thai kì. Những thuốc này ức chế tổng hợp prostaglandin phụ thuộc liều, nếu dùng vào giai đoạn cuối thai kì dẫn tới đóng sớm ống động mạch thai nhi và suy thận ở thai nhi. Các NSAID do vậy nên tránh dùng trong suốt 3 tháng cuối thai kì.

Một số nguyên tắc của Wilson liên quan đến khả năng gây quái thai của thuốc

Thời điểm dùng thuốc

Giai đoạn của thai kì khi dùng thuốc sẽ quyết định khả năng, mức độ nặng và loại tác hại với thai nhi. Nguy cơ có thể khác nhau giữa các thời kì khác nhau trong thai kì. Ví dụ, các chất đối kháng acic folic như trimethoprim có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ dị tật ống thần kinh nếu tiếp xúc với thuốc xảy ra trước khi ống thần kinh đóng (tuần 3 - tuần 4 sau thụ thai), nhưng lại không gây hại nếu dùng sau thời gian này.

Trimethoprim cũng đã được đề nghị cần được tránh dùng sau tuần 32 thụ thai, lý do liên quan đến khả năng thuốc cạnh tranh liên kết protein huyết tương với bilirubin, dẫn tới vàng da nghiêm trọng.

Tuy nhiên, thật không may, chỉ với một số ít thuốc người ta mới biết giai đoạn chính xác liên quan đến tăng nguy cơ quái thai. Thuốc mà được biết chính xác đến đó là thalidomid. Thalidomid nếu dùng vào khoảng thời gian ngày 20 – 36 sau thụ thai có liên quan với nguy cơ dị tật bẩm sinh cao.

Liều thuốc

Ngưỡng liều mà trên đó tăng nguy cơ xảy ra các dị tật liên quan đến thuốc nay đã được biết đến với một số hợp chất gây quái thai, mặc dù với phần lớn thuốc này, một liều gọi là “liều an toàn” vẫn chưa được xác định một cách thuyết phục. Nền tảng cho các khuyến cáo sử dụng liều hiệu quả thấp nhất có thể trong thời kỳ mang thai đó là xuất phát từ việc có thể có mối liên quan về liều lượng – tác hại với thai nhi.

Loài

Tính quái thai của thuốc phụ thuộc loài. Ví dụ, thật là ngạc nhiên khi các nghiên cứu tiền lâm sàng của thalidomid ở chuột và thỏ không hề cho thấy dị tật bẩm sinh thai nhi nào.

Nếu dị tật bẩm sinh hoặc các tác hại với thai nhi khác quan sát thấy trên động vật thì cũng không thể ngoại suy trên người được và ngược lại nếu không quan sát thấy dị tật bẩm sinh ở động vật không có nghĩa sẽ an toàn trên người. Hơn nữa, liều và đường đưa thuốc sử dụng trong các nghiên cứu thực nghiệm có thể không tương đương khi sử dụng trên người.

Kiểu gen và các tương tác với môi trường

Tác hại không xảy ra với tất cả thai nhi sau khi tiếp xúc với thuốc được biết đến là gây quái thai. Vì vậy, vẫn chưa rõ là liệu sự nhạy cảm của cá thể với tác hại của thuốc có phải do sự khác biệt về kiểu gen giữa các bà mẹ phơi nhiễm thuốc, hoặc liên quan đến các yếu tố môi trường xung quanh hay không.

Ví dụ như với thalidomid, dị tật chỉ được báo cáo ở 20 – 50% trẻ sơ sinh mà mẹ dùng thalidomid trong giai đoạn phôi thai (ngày 20 – 36 sau thụ thai – giai đoạn đã được biết đến là nguy cơ dị tật bẩm sinh do thalidomid cao nhất).

Hay tương tự như vậy, mẹ mang thai dùng isotretinoin trong 3 tháng đầu thai kỳ dẫn tới dị tật bẩm sinh ở 18 – 35% trẻ sơ sinh còn sống, và gây chậm phát triển (nhưng không có dị tật hình thể) ở 30% trẻ.

Các tác dụng dược lý với thai nhi khi dùng thuốc ở PNMT

Các tác dụng dược lý thường phụ thuộc liều và dự đoán được ở một chừng mực nào đó. Thuốc có thể ảnh hưởng có hại tới thai thông qua ảnh hưởng tới tuần hoàn cơ

thể người mẹ, hoặc thông qua việc thuốc đi qua hàng rào nhau thai và gây tác dụng dược lý trực tiếp lên thai.

Tương tự, thuốc khi dùng có thể nhằm mục đích điều trị các rối loạn ở thai nhi, ví dụ như flecainid đã được dùng để điều trị nhịp tim nhanh thai nhi. Trẻ sơ sinh cũng có thể bị ảnh hưởng gây hại bởi các thuốc mẹ dùng. Thường chỉ khi sinh, các dấu hiệu của suy thai liên quan đến dùng thuốc trong thai kỳ mới được quan sát. Khả năng thải trừ thuốc ở trẻ sơ sinh chưa đạt được như người trưởng thành, vì vậy có thể dẫn tới tích lũy một số thuốc trong cơ thể và gây độc tính.

Bảng 1. Ví dụ các thuốc có tác dụng dược lý với thai nhi hoặc trẻ sơ sinh

Thuốc	Tác dụng dược lý gây hại có thể	Chú ý
ACEI	Thiếu oxy thai nhi và trẻ sơ sinh, hạ huyết áp, rối loạn chức năng thận, thiếu dịch ối và chậm phát triển trong tử cung	Theo dõi thai nhi nếu sử dụng kéo dài ACEI ở giai đoạn thứ 2 và thứ 3 thai kỳ
Chẹn beta	Nhịp tim chậm ở trẻ sơ sinh, hạ huyết áp, tăng đường huyết	Các triệu chứng ở trẻ sơ sinh thường nhẹ và cải thiện trong vòng 48 giờ. Không gây ảnh hưởng lâu dài.
Benzodiazepin	Hội chứng trẻ sơ sinh yếu ớt “floppy infant syndrome” Các phản ứng ngưng thuốc	Có nguy cơ nếu sử dụng ở 3 tháng cuối thai kỳ. Khuyến cáo nên theo dõi trẻ sơ sinh
Corticosteroid (liều cao)	Ức chế tuyến thượng thận thai nhi	Phụ thuộc vào liều và khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc
NSAID	Đóng sớm ống động mạch (ảnh hưởng tới tuần hoàn thai nhi) và suy thận thai nhi (giảm lượng nước tiểu)	Tránh sử dụng lặp lại NSAID sau tuần 28. Nếu không thể không dùng thuốc, nên theo dõi tuần hoàn thai nhi thường xuyên
Opioid	Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Ức chế hô hấp	Nguy cơ nếu sử dụng kéo dài hoặc gần khi sinh

Phenothiazin	Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh và các triệu chứng ngoại tháp thoáng qua	Nên theo dõi ít nhất 48h. Các triệu chứng có thể kéo dài tới vài tuần.
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng và SSRI	Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.	Nguy cơ nếu sử dụng kéo dài hoặc gần kì sinh. Theo dõi trong ít nhất 48 giờ
<i>Chú thích: ACEI: thuốc ức chế men chuyển, NSAID: thuốc chống viêm non-steroid, SSRI: thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin</i>		

Bảng 2: Các thay đổi về dược động học ở PNMT

<i>Dược động học</i>	<i>Sự thay đổi</i>
Hấp thu	
Nhu động dạ dày - ruột	↓
Chức năng phổi	↑
T tuần hoàn máu qua da	↑
Phân bố	
Thể tích huyết tương	↑
Lượng nước cơ thể	↑
Protein huyết tương	↓
Phân bố mỡ	↑
Chuyển hóa	
Hoạt động của gan	↑↓
Thải trừ	
Tốc độ lọc cầu thận	↑

Vận chuyển thuốc qua hàng rào nhau thai

Phần lớn các thuốc đều dễ dàng khuếch tán qua nhau thai và do đó đi vào tuần hoàn của thai nhi ở một mức độ nào đó. Nói chung, tỉ lệ nồng độ thuốc ở tuần hoàn thai nhi: tuần hoàn mẹ thấp hơn 1 (nồng độ thuốc ở tuần hoàn thai nhi thấp hơn nồng độ thuốc ở tuần hoàn mẹ).

Các thuốc khác nhau về mức độ liên kết với protein ở thai và protein ở mẹ. Ví dụ, protein huyết tương của thai nhi và trẻ sơ sinh có ái lực thấp với penicillin và benzylpenicillin nhưng ái lực lại cao hơn với salicylate khi so sánh với ái lực gắn của protein huyết tương mẹ. Albumin mẹ giảm từ từ trong thời kỳ mang thai và nồng độ albumin thai nhi tăng dần, vì vậy, nồng độ albumin ở PNMT khác nhau ở các giai đoạn thai kỳ khác nhau.

Mức độ protein liên kết với thuốc là một yếu tố quan trọng quyết định thuốc qua hàng rào nhau thai ở mức độ như thế nào. Thuốc liên kết protein huyết tương nhiều để đạt nồng độ trong máu mẹ cao và nồng độ ở thai nhi thấp.

Các thuốc trọng lượng phân tử lớn như insulin, heparin không qua được hàng rào nhau thai. Các thuốc thân lipid, thuốc không ion hóa qua hàng rào nhau thai dễ dàng hơn các loại thuốc phân cực; các thuốc base yếu dễ bị giữ trong tuần hoàn của thai nhi do pH huyết tương thai nhi thấp hơn một chút so với huyết tương mẹ. Một số yếu tố khác như enzym, kênh vận chuyển ở hàng rào nhau thai cũng có thể tạo thuận lợi hoặc hạn chế việc thuốc vào tuần hoàn thai nhi.

Liều thuốc sử dụng trong thời kỳ mang thai

Nguyên tắc chung đó là liều thuốc sử dụng ở bất cứ giai đoạn nào trong thai kỳ cần thấp nhất có thể để tối thiểu hóa các tác dụng gây hại tới thai nhi. Nếu điều trị bằng thuốc là cần thiết, cần sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả ngay cả trước thụ thai và tại thời điểm chẩn đoán có thai. Nếu dùng thuốc trong giai đoạn thứ ba thai kỳ có khả năng sẽ dẫn tới tác hại lên trẻ sơ sinh, cần cân nhắc giảm liều từ từ để tối thiểu hóa rủi ro cho trẻ. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, việc đưa ra quyết định không hề đơn giản.

Thực sự việc đưa ra các khuyến cáo để đề nghị bà mẹ mang thai giảm bớt dùng các thuốc chống trầm cảm hay chống loạn thần nhằm giảm khả năng xảy ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh (đặc trưng là: bồn chồn, thay đổi trương lực cơ bắp, ăn kém và kích thích) hay để giảm khả năng xảy ra hiện tượng tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN – persistent pulmonary hypertension of newborn) khi dùng SSRI vẫn còn là một thách thức lớn. Không chỉ liên quan đến việc chưa đủ dữ liệu để chứng minh lợi ích với trẻ mà điều này còn làm tăng nguy cơ các vấn đề về tâm thần và tái phát lại ở giai đoạn sau sinh.

Nhiều thay đổi sinh lý xảy ra trong cơ thể ảnh hưởng tới dược động học của thuốc. Hiểu những điều này sẽ giúp chủ động dự đoán được hiệu quả điều trị của thuốc sẽ thay đổi ra sao và có thể cần phải thay đổi liều lượng tương ứng. Việc có cần thiết thay đổi liều hay không phụ thuộc tỷ lệ % thuốc bài tiết qua thận dạng còn hoạt tính và loại isoenzym chịu trách nhiệm chuyển hóa thuốc. Các phụ nữ khi dùng thuốc mà độ thanh thải tăng hoặc với thuốc có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và hiệu quả điều trị, nồng độ thuốc trong huyết tương cần được theo dõi chặt chẽ và hiệu chỉnh liều phù hợp tránh nồng độ thuốc thấp quá không đạt mức tối ưu. Ví dụ như phenytoin, carbamazepin, lithium và digoxin. Tương tự, các thuốc có tỉ lệ liên kết protein huyết thanh cao có thể cần phải theo dõi nồng độ thuốc tự do trong máu. Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn chỉnh liều rõ ràng nào liên quan đến thuốc sử dụng trong thai kì và với phần lớn các thuốc, nồng độ thuốc tự do cũng như hiệu quả của thuốc là không thay đổi nhiều.

Bản thân thời kì mang thai đã có thể làm cải thiện hoặc làm trầm trọng thêm một số bệnh và điều đó cũng có thể ảnh hưởng tới liều lượng thuốc sử dụng.

Lựa chọn thuốc sử dụng trong thời kỳ mang thai

Mặc dù có rất ít thuốc được biết đến chắc chắn là an toàn trong thời kỳ mang thai và yên tâm gần như hoàn toàn khi sử dụng, nhưng các thuốc được kết luận là gây quái thai cũng không phải nhiều. Nói chung, các thuốc đã được sử dụng rộng rãi ở đối tượng này mà không gây ra các vấn đề rõ ràng, được khuyến cáo ưu tiên sử dụng hơn các thuốc mới vì các kinh nghiệm sử dụng trên lâm sàng còn hạn chế. Ví dụ, methyl dopa ít được sử dụng điều trị tăng huyết áp ở các BN không mang thai, nhưng từ rất lâu đã được ưu tiên sử dụng điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân mang thai. Đây cũng là thuốc có bằng chứng an toàn từ lâu. Tuy nhiên, các thuốc cũ có thể ít hiệu quả trong kiểm soát một số tình trạng bệnh lý ở người mẹ và thường liên quan đến tác dụng phụ nhiều hơn.

Trong phần lớn các trường hợp, quyết định có bắt đầu hoặc tiếp tục với một loại thuốc trong thai kì hay không cần phải phân tích lợi ích-rủi ro cụ thể với từng tình trạng của bà mẹ và thai nhi.

Một trong các sai sót thường xuyên mà các bác sĩ điều trị mắc phải đó là chỉ áp dụng thang đánh giá nguy cơ thuốc sử dụng cho phụ nữ có thai của FDA (FDA pregnancy risk categories). Thang có 5 mức A, B, C, D, X trong đó A là thuốc không cho thấy nguy cơ và X nghĩa là thuốc gây quái thai và chống chỉ định trong thời kì này. Các bác sĩ điều trị thường áp dụng thang này để ra quyết định có kê đơn 1 thuốc trong thời kì mang thai hay không. Nay, đã rất nhiều dữ liệu công nhận rằng việc phân loại nguy cơ này “quá đơn giản” và ít có tính thực hành lâm sàng. FDA cũng đã chỉ ra thang nguy cơ này sẽ được thay thế bằng hệ thống thông tin chi tiết hơn nữa, cung cấp các tóm lược về nguy cơ gây quái thai, các dữ liệu nghiên cứu trên người và động vật trong đó nêu rõ thiết kế nghiên cứu, thuốc phơi nhiễm, các tác hại ghi nhận được; cũng như đưa ra các yếu tố

thuộc về phụ nữ có thai cần được bác sĩ xem xét kỹ lưỡng khi ra quyết định điều trị (xem bài Điểm tin).

Điều đáng chú ý đó là các y văn thường cung cấp các thông tin kiểu “không sử dụng thuốc này trong thời kì mang thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ”. Cách viết này là dễ hiểu nếu xuất phát từ góc độ pháp lý, nhưng gần như chẳng có ý nghĩa gì từ góc độ đánh giá nguy cơ trong thực tế lâm sàng. Các y văn cơ bản nói chung thường không đầy đủ dữ liệu liên quan đến dùng thuốc ở PNMT vì các vấn đề về đạo đức, pháp lý. Có nghĩa là hiếm khi các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành trên đối tượng phụ nữ có thai.

Thông thường, các dữ liệu về tính an toàn của thuốc trên đối tượng này thường xuất phát từ các nghiên cứu hồi cứu, các báo cáo tự nguyện và/hoặc các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật. Một nhược điểm đó là tỉ lệ các bất thường báo cáo được từ các nghiên cứu hồi cứu và hệ thống báo cáo tự nguyện có thể bị tăng cao có chủ đích do thiên hướng báo cáo các kết quả bất thường. Các báo cáo ca đơn lẻ cũng khó để phiên giải là liên quan đến thuốc hay không. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu cũng đã được sử dụng – loại hình nghiên cứu thuần tập. Trong đó các tiêu chí đầu ra cũng được so sánh trên nhóm có sử dụng thuốc với nhóm đối chứng tương ứng. Theo dõi toàn bộ mỗi phụ nữ mang thai và theo dõi sau sinh cũng là một đặc điểm của loại hình nghiên cứu này.

Các lời khuyên cho phụ nữ trước khi mang thai (pre-conception advice)

Sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kì, đặc biệt là giai đoạn phôi là giai đoạn nguy cơ gây dị tật thai nhi cao nhất. Đây là giai đoạn mà các cơ quan của thai nhi đang hình thành. Lý tưởng nhất, đó là các thuốc không cần thiết nên được ngưng trước khi thụ thai. Tuy nhiên, việc phơi nhiễm vô ý với thuốc của thai nhi thường xuyên xảy ra, vì xấp xỉ ½ số phụ nữ mang thai là ngoài kế hoạch. Vì vậy, cần rất cẩn trọng khi đưa ra lựa chọn dùng thuốc khi kê đơn cho phụ nữ trong độ tuổi có khả năng sinh sản. Các phụ nữ mắc các bệnh mạn tính nếu muốn có thai cần xin ý kiến chuyên gia trước khi có thai để từ đó các bác sĩ có thể sẽ giảm hoặc thay đổi sang thuốc an toàn hơn.

Động kinh là một ví dụ vì việc duy trì điều trị là cần thiết trong thời kì mang thai. Vì vậy, cần xin ý kiến bác sĩ để có thể lựa chọn thuốc đơn trị liều ở liều thấp nhất và an toàn nhất cho phụ nữ có thai. Cũng cần lưu ý rằng nhiều phụ nữ có thai đã không tuân thủ điều trị do bản thân lo ngại về những nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi. Trong nhiều trường hợp, như hen, bệnh viêm ruột, động kinh; điều trị không đầy đủ bệnh của mẹ có thể dẫn tới bất lợi nhiều hơn đến cả mẹ và thai nhi. Do đó, điều quan trọng là phải cung cấp những thông tin hết sức rõ ràng và chính xác tới các phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, tránh việc sợ hãi quá mức không đúng về nguy cơ với thai nhi mà dẫn tới tái phát bệnh ở mẹ, thậm chí việc tự phá thai không cần thiết.

Tất cả các phụ nữ dự định có thai cần được tư vấn để giảm thiểu nguy cơ dị tật bẩm sinh. Tư vấn bao gồm: tránh các thuốc kích thích (recreational drugs), các thảo dược thiên nhiên, rượu, hút thuốc, vitamin A, tối thiểu hóa lượng cafein sử dụng, và cần bắt đầu dùng acid folic ít nhất 400 mcg/ngày để giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh ở trẻ. Khuyến cáo cũng nêu rõ liều hàng ngày acid folic nên tăng tới khoảng 4 – 5 mg ở các phụ nữ động kinh hoặc phụ nữ mà đứa con trước có dị tật ống thần kinh.

Một số bệnh nhiễm trùng có thể dẫn tới những hậu quả nặng nề tới thai nhi. Ví dụ nếu mắc rubella trong vòng 20 tuần đầu mang thai có liên quan đến tăng nguy cơ sảy thai và hội chứng bao gồm một loạt các vấn đề bao gồm: điếc, dị tật tim và chậm phát triển tinh thần ở > 20% trẻ sinh ra. Phụ nữ không có miễn dịch với rubella nên được tiêm vaccin chủng ngừa trước khi mang thai.

Quản lý nôn, buồn nôn trong thời kỳ mang thai

Lược dịch: DS. Huỳnh Yến Thanh, DS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Nguồn: Judith A Smith. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. Uptodate. July 11 2016. **Link dẫn:** goo.gl/2G8BfE

GIỚI THIỆU

MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ

Các mục tiêu điều trị ở những bệnh nhân có buồn nôn và nôn trong thai kỳ là:

- Giảm các triệu chứng nhờ thay đổi chế độ ăn uống, các yếu tố môi trường và sử dụng thuốc
- Khắc phục hậu quả hoặc các biến chứng của buồn nôn và nôn (ví dụ: mất nước, hạ kali máu và nhiễm kiềm chuyển hóa)
- Giảm thiểu ảnh hưởng của các cơn buồn nôn, nôn cũng như sử dụng phương pháp điều trị an toàn với thai nhi

ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU

Thay đổi chế độ ăn uống, tránh tác nhân gây nôn và các biện pháp không dùng thuốc như bấm huyệt là những khởi đầu điều trị đầu tiên. Tuy nhiên, nếu các triệu chứng không cải thiện, các thuốc uống hoặc đặt trực tràng sẽ được sử dụng.

Chế độ ăn

Các bữa ăn chính và đồ ăn nhẹ nên được ăn từ từ và chia thành nhiều bữa ăn nhỏ mỗi 1-2 giờ để tránh quá đầy bụng. Vì dạ dày rỗng có thể làm nặng thêm cảm giác buồn nôn nên cần ăn khi cảm thấy đói. Cũng có thể có một bữa ăn nhẹ trước khi rời khỏi giường thức dậy vào buổi sáng.

Các bác sĩ cũng thường khuyên nên ăn thường xuyên các bữa ăn chứa lượng nhỏ tinh bột, chẳng hạn như bánh ngọt hoặc bánh mì khô. Có một số ít bằng chứng cho thấy các bữa ăn/đồ ăn nhẹ chứa nhiều protein giúp giảm đáng kể triệu chứng nôn.

Tốt nhất, để giảm nôn - buồn nôn, các PNMT nên ăn các thực phẩm ít gây khó chịu nhất với họ. Bên cạnh đó, không uống cà phê, không ăn thức ăn nhiều gia vị, đậm mùi, chất béo cao, có tính axit, các loại thực phẩm quá ngọt, và thay thế bằng các món ăn nhẹ / bữa ăn có nhiều protein, mặn, ít béo, ngọt dịu, và/hoặc các loại thực phẩm khô (ví dụ như các loại hạt, bánh quy, bánh quy giòn, ngũ cốc, bánh mì nướng) cũng giúp giảm nôn buồn nôn.

Các thức uống lạnh, sạch, có ga hay có vị chua (ví dụ như nước gừng, nước chanh, kem..) và uống với lượng nhỏ (có thể dùng ống hút) giữa các bữa ăn sẽ giúp tiêu hóa tốt hơn và giảm bớt triệu chứng khó chịu. Uống lượng nhỏ các loại nước uống thể thao bổ sung chất điện giải cũng hữu ích vì giúp bổ sung cả chất lỏng và chất điện giải. Các thức uống vị chanh (nước chanh), bạc hà (trà), hoặc hương cam cũng có tác dụng tốt. Nên uống nước ít nhất là 30 phút trước hoặc sau khi ăn thức ăn cứng để giảm thiểu ảnh hưởng của đầy bụng.

Với các triệu chứng có thể liên quan đến chậm rỗng dạ dày, việc sử dụng các thức ăn lỏng và rắn ít béo có thể hữu ích vì những thực phẩm này dễ tiêu hóa hơn. Tuy nhiên, vẫn chưa biết rõ được mức độ ảnh hưởng của việc làm rỗng dạ dày và các triệu chứng buồn nôn và nôn mửa ở phụ nữ mang thai.

Uống trà bạc hà hoặc ngâm kẹo bạc hà có thể làm giảm buồn nôn sau ăn.

Điều trị không dùng thuốc

Tránh các tác nhân gây nôn

Ví dụ một số tác nhân gây nôn bao gồm: phòng ngột ngạt, có mùi (nước hoa, hóa chất, thực phẩm, khói), nhiệt độ, độ ẩm, tiếng ồn, và hình ảnh chuyển động hay thay đổi trạng thái thể chất (đèn nhấp nháy, lái xe). Nhanh chóng thay đổi vị trí và không nghỉ ngơi đầy đủ, đặc biệt là sau khi ăn, cũng có thể làm nặng thêm các triệu chứng. Nằm xuống ngay sau khi ăn và nằm ở phía bên trái có khả năng làm tăng cảm giác buồn nôn nặng vì làm chậm quá trình làm trống dạ dày. Thực phẩm rắn lạnh thì dễ chịu hơn so với các loại thực phẩm rắn nóng vì có ít mùi hơn và thời gian chuẩn bị thức ăn cũng ít hơn (nếu người phụ nữ tự chuẩn bị bữa ăn cho riêng mình thì thời gian tiếp xúc với các tác nhân gây nôn từ môi trường sẽ ngắn hơn). Đánh răng sau bữa ăn, nhỏ sạch nước bọt và thường xuyên súc miệng có thể là biện pháp hữu ích.

Nên tránh dùng thực phẩm chức năng chứa sắt cho đến khi các triệu chứng buồn nôn đã được điều trị dứt, vì sắt gây kích ứng dạ dày và là tác nhân gây buồn nôn và nôn.

Uống vitamin trước khi đi ngủ với một món ăn nhẹ, thay vì uống vào buổi sáng hoặc khi bụng rỗng cũng có thể có tác dụng tốt.

Châm cứu và bấm huyệt

Bấm huyệt P6 ở cổ tay là liệu pháp không cần kê đơn và đã trở thành biện pháp tự điều trị phổ biến. Liệu pháp bấm huyệt P6 không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ nào trên thai kỳ.

Điều trị dùng thuốc

Thông thường thì PNMT không được tham gia vào hầu hết các thử nghiệm thuốc trên lâm sàng. Như vậy, có rất ít dữ liệu từ các PNMT để hỗ trợ cung cấp thông tin về tính an toàn và hiệu quả của các thuốc điều trị buồn nôn và nôn. Một số báo cáo đã chứng minh rằng điều trị bằng thuốc chống nôn có hiệu quả hơn giả dược và không làm tăng tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh. Tuy nhiên, có rất ít bằng chứng từ các thử nghiệm so sánh thiết kế tốt làm cơ sở cho việc lựa chọn thuốc điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ.

Nếu biện pháp không dùng thuốc thất bại, xem xét bổ sung thuốc có nhiều bằng chứng về hiệu quả và an toàn nhất cho người mẹ và thai nhi. Nếu thuốc điều trị ban đầu không hiệu quả, các loại thuốc khác được thêm vào sau đó từng bước theo phác đồ (**Sơ đồ 1**).

Cần đánh giá thường xuyên về tình trạng lâm sàng (các triệu chứng nôn, buồn nôn,...) cũng như đáp ứng điều trị với thuốc. Tần suất đánh giá là hàng ngày với mức độ buồn nôn, nôn nhẹ - trung bình và hàng giờ nếu mức độ nặng.

Các loại thuốc bổ sung và thay thế

Gừng

Gừng giúp cải thiện buồn nôn so với giả dược, nhưng không làm giảm đáng kể các cơn nôn. Một số loại thực phẩm có chứa gừng (kẹo gừng, trà gừng) hoặc bổ sung gừng (viên nang 250 mg uống 4 lần/ngày) cho bệnh nhân buồn nôn và nôn nhẹ.

Pyridoxine (vitamin B6)

Pyridoxine là một vitamin tan trong nước và là một coenzyme cần thiết trong quá trình chuyển hóa chất béo, carbohydrate, và các axit amin. Có thể sử dụng vitamin B6 chế phẩm đơn độc hoặc kết hợp với doxylamine succinate để điều trị buồn nôn trong thai kỳ. Các tổng quan hệ thống cho thấy rằng pyridoxine (vitamin B6) cải thiện buồn nôn ở mức độ nhẹ - trung bình. Vì vậy, B6 có tác dụng tốt nhất đối với phụ nữ có triệu

chứng nhẹ hơn và ít có tác dụng với chứng nôn nghén nặng. Cơ chế tác dụng điều trị buồn nôn của pyridoxin vẫn chưa rõ.

Liều khuyến cáo của pyridoxine là 10-25 mg uống mỗi 6 đến 8 giờ, liều điều trị tối đa được đề nghị cho PNMT là 200 mg/ngày. Gây bệnh thần kinh cảm giác đã được báo cáo khi dùng trong thời gian dài pyridoxin ở liều > 500 mg/ngày, nhưng liều tích lũy lên đến 500 mg/ngày là an toàn cho các bà mẹ. Dữ liệu về sự an toàn với thai nhi ở mức liều này còn hạn chế. Pyridoxine 100 mg/kg không gây quái thai trong các nghiên cứu trên động vật.

Pyridoxine an toàn với ít tác dụng phụ và rất dễ dàng mua được trên thị trường, do đó đây là lựa chọn điều trị đầu tiên hợp lý cho chứng buồn nôn và nôn trong thai kỳ, sử dụng dạng đơn chất hoặc kết hợp với doxylamine succinat. Nếu dạng phối hợp pyridoxin – doxylamin succinat có sẵn, khuyến cáo dùng dạng này để khởi đầu điều trị chứng buồn nôn khi mang thai.

Thuốc kháng histamine (chất đối kháng H1)

Chỉ có một vài thuốc kháng histamine đã được nghiên cứu để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ. Các thuốc kháng histamin thường được sử dụng nhất là **doxylamine** trong chế phẩm phối hợp với pyridoxine. Các thuốc kháng histamin khác đã được sử dụng dạng đơn độc để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ bao gồm **meclizine**, **dimenhydrinate** và **diphenhydramine**. Không có dữ liệu về việc sử dụng miếng dán scopolamine cho buồn nôn và nôn trong thai kỳ.

Cơ chế chính của thuốc kháng histamin trong điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ là ức chế trực tiếp histamin tại thụ thể histamine 1, cơ chế thứ hai là tác động gián tiếp của hệ thống tiền đình bằng cách giảm kích thích của trung tâm nôn. Ngoài ra, các tác nhân này còn ức chế các thụ thể muscarinic – vốn có thể là trung gian phản ứng gây nôn.

Các tác dụng phụ bao gồm buồn ngủ, khô miệng, chóng mặt, và táo bón.

ĐIỀU TRỊ THỨ CẤP

Trường hợp các thai phụ không bị mất nước – Bổ sung thêm thuốc dùng đường uống. Với một số phụ nữ, dùng đường khác ngoài đường uống cũng có thể hữu ích (**Sơ đồ 1**).

Các phương án điều trị ưu tiên hàng đầu (first-line therapy):

Thuốc kháng histamine (chất đối kháng H1)

Các thuốc sau là đối tượng ưu tiên sử dụng trong trị liệu thứ cấp vì có ít tác dụng phụ trên người mẹ hoặc nhiều dữ liệu an toàn cho thai nhi hơn các thuốc khác.

Lưu ý phải dùng điều trị bằng doxylamin trước khi bắt đầu sử dụng một thuốc kháng histamin khác.

Diphenhydramine - Diphenhydramine 25-50 mg có thể được uống mỗi 4-6 giờ khi cần thiết. Cũng có thể tiêm tĩnh mạch 10-50 mg mỗi 4-6 giờ khi cần thiết.

Meclizine - Meclizine 25 mg có thể được uống mỗi 4-6 giờ khi cần thiết. Meclizine gây hở vòm miệng ở chuột, nhưng chỉ khi tiếp xúc với mức liều cao hơn nhiều so với trên người. Dữ liệu nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ giữa dị tật hở hàm ếch và meclizine, nhưng ba nghiên cứu lớn đã không cho thấy khả năng tăng nguy cơ dị tật.

Dimenhydrinate - Nếu thuốc uống dung nạp được, dimenhydrinate 25-50 mg có thể được uống mỗi 4-6 giờ khi cần thiết. Nếu không, tiêm tĩnh mạch 50 mg dimenhydrinate trong 20 phút hoặc đặt trực tràng 50 đến 100 mg mỗi 4-6 giờ khi cần thiết, tổng liều không được vượt quá 400 mg/ngày. Nếu PNMT cũng đang dùng doxylamine, tổng liều dimenhydrinate không được vượt quá 200 mg/ngày.

Phương án điều trị ưu tiên cấp 2 (second-line)

Kháng dopamine

Trong buồn nôn và nôn, các thụ thể dopamine trong dạ dày có vai trò trung gian cho tác dụng ức chế nhu động dạ dày và do vậy đối kháng thụ thể dopamine sẽ có tác dụng chống nôn.

Một số loại thuốc đối kháng dopamin có thể được sử dụng để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ. Ba nhóm chính của thuốc đối kháng thụ thể dopamine là nhóm phenothiazin (**promethazine** và **prochlorperazine**), nhóm butyrophenone (**droperidol**), và nhóm benzamide (**metoclopramide**).

Prochlorperazine và chlorpromazine

Prochlorperazine 5-10 mg, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp mỗi 6 giờ hoặc 25 mg đặt trực tràng 2 lần mỗi ngày khi cần, dường như có hiệu quả tốt ở một số bệnh nhân. Thông tin an toàn của thuốc vẫn còn hạn chế: mặc dù đã có các báo cáo ca đã ghi nhận dị tật ở trẻ sơ sinh nhưng hàng loạt các báo cáo lớn hơn đã không ghi nhận về sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Kết quả từ nghiên cứu trên động vật rất khác nhau tùy thuộc vào động vật thử nghiệm.

Metoclopramide

Metoclopramide 10 mg, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (lý tưởng là 30 phút trước bữa ăn và trước khi đi ngủ) mỗi 6 đến 8 giờ thường được điều trị buồn nôn và ói mửa trong thời kỳ mang thai.

Trong các nghiên cứu thuần tập lớn, trẻ tiếp xúc với metoclopramide do mẹ dùng trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ không liên quan đến gia tăng đáng kể nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sẩy thai, thai chết lưu khi so sánh với trẻ sơ sinh không tiếp xúc với metoclopramide. Trong nghiên cứu lớn nhất của chuỗi nghiên cứu này, hơn 45.000 thai nhi đã tiếp xúc với trung bình 40 liều metoclopramide do người mẹ sử dụng, bắt đầu tại trung vị là ngày thứ 57 của thai kỳ.

Tác dụng phụ trên mẹ là một mối quan tâm lớn, đặc biệt là với việc sử dụng lâu dài. Metoclopramide gây nên gần một phần ba của tất cả các rối loạn vận động gây ra bởi thuốc và giới tính nữ là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của các tác dụng phụ. Tuy nhiên, rối loạn trương lực xảy ra phổ biến khi dùng promethazine hơn metoclopramid (14/73 [19,2%] so với 4/70 [5,7%]). Sau khi ngừng thuốc, các rối loạn vận động xuất hiện muộn gây ra do metoclopramide có thể là không thể phục hồi trong một số trường hợp. Phát hiện sớm và ngưng sử dụng metoclopramide là rất quan trọng để phòng ngừa các rối loạn vận động muộn vĩnh viễn không đảo ngược được. Sử dụng metoclopramide phối hợp với diphenhydramine hoặc hydroxyzine có thể làm che dấu một số phản ứng rối loạn vận động.

Domperidone cũng là một loại thuốc có tác dụng tăng nhu động dạ dày, nhưng không có thông tin về tính an toàn hoặc hiệu quả trong điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ.

Promethazin

Promethazin bản chất là một chất chẹn thụ thể H1, nhưng cũng là một chất đối kháng dopamin yếu. Promethazin 12,5-25 mg có thể được dùng đường uống, trực tràng, hoặc tiêm bắp mỗi 4 giờ. Đường uống hoặc đặc trực tràng là dạng dùng được ưa thích. Chống chỉ định tiêm động mạch, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da vì thiếu thận trọng khi tiêm động mạch có thể dẫn đến hoại tử tứ chi (phần được tiêm) và tiêm dưới da có thể dẫn đến hoại tử mô.

An toàn cho thai nhi và tính hiệu quả trên người mẹ đã được chứng minh trên các nhóm lớn bệnh nhân. Các phản ứng có hại bao gồm tác dụng an thần (rất phổ biến) và nguy cơ phản ứng rối loạn trương lực. Sử dụng kéo dài và liều cao làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng phụ.

Droperidol

Chúng tôi hiếm khi sử dụng thuốc này để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ do những lo ngại về an toàn. Droperidol được sử dụng với vai trò là thuốc chống nôn trong các thủ tục phẫu thuật và chẩn đoán. Tuy nhiên, tác dụng phụ trên người mẹ là một mối quan tâm, đặc biệt là với việc sử dụng lâu dài. Droperidol được cho là có liên quan tới QT kéo dài và/hoặc xoắn đỉnh khi sử dụng liều cao hơn so với liều bình thường được sử dụng điều trị buồn nôn và nôn.

Thuốc kháng serotonin

Ondansetron, granisetron và dolasetron là chất đối kháng chọn lọc ở thụ thể 5HT₃ của serotonin. Nhóm thuốc này là nhóm thuốc an toàn hiệu quả được ưa thích sử dụng điều trị nôn và buồn nôn ở người không mang thai với buồn nôn và nôn liên quan đến các nguyên nhân và mức độ khác nhau.

Sự an toàn của ondansetron trong thai kỳ sẽ được thảo luận dưới đây. Không có dữ liệu trên người về sự an toàn của granisetron, dolasetron hoặc các thuốc đối kháng 5HT₃ khác trong thai kỳ; nghiên cứu trên động vật mang thai không thấy có tác dụng phụ.

Ondansetron

Điều trị nôn nghén nặng là một chỉ định off-label (không được phê duyệt) của ondansetron. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ, sử dụng của ondansetron dẫn đến giảm đáng kể các triệu chứng lâm sàng ở cả buồn nôn và ói mửa so với dùng doxylamine phối hợp pyridoxine. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, nó có hiệu quả hơn so với metoclopramide cho giảm nôn, nhưng không làm giảm cơn buồn nôn.

Ondansetron 4 mg có thể được uống hoặc tiêm nhanh tĩnh mạch mỗi 8 giờ khi cần thiết. Liều được tăng lên nếu cần thiết, và giới hạn ≤16 mg/liều.

Nhức đầu, mệt mỏi, táo bón, buồn ngủ là các tác dụng phụ liên quan đến thuốc phổ biến nhất. Ondansetron có thể gây kéo dài QT, đặc biệt là ở những bệnh nhân có yếu tố tiềm ẩn nguy cơ rối loạn nhịp tim, chẳng hạn như tiền sử cá nhân hoặc gia đình có hội chứng QT dài, hạ kali máu hoặc giảm magie máu, suy tim, dùng đồng thời các thuốc gây kéo dài QT, sử dụng nhiều liều hay tiêm ondansetron tĩnh mạch. Khuyến cáo nên thường xuyên theo dõi điện tâm đồ và điện giải ở những bệnh nhân trên. Hội chứng serotonin có khả năng gây nguy hiểm đến tính mạng liên quan với việc sử dụng các thuốc tương tự serotonin và biểu hiện bằng tăng hoạt động của serotonin trong hệ thần kinh trung ương.

Ondansetron được chỉ ra là an toàn đối với động vật trong thời kỳ mang thai. Dữ liệu về sự an toàn trên người của ondansetron trong điều trị chứng nôn không rõ ràng. Những dữ liệu này cho thấy rằng việc sử dụng ondansetron ở đầu thai kỳ không liên quan với một nguy cơ cao bị dị tật bẩm sinh, nhưng có thể gây một sự gia tăng nhỏ trong nguy cơ dị tật tim mạch, đặc biệt là các khuyết tật vách ngăn. Một báo cáo tổng quan năm 2016 bao gồm những nghiên cứu trên và hai nghiên cứu nhỏ đã đi đến cùng kết luận này.

Granisetron

Giống ondansetron, granisetron là một 5-hydroxytryptamine-3 kháng serotonin sử dụng chủ yếu để phòng ngừa buồn nôn và ói mửa liên quan đến hóa trị, xạ trị và phẫu thuật (bao gồm cả sinh mổ). Thuốc có sẵn ở các dạng uống, tiêm tĩnh mạch và thẩm thấu qua da. Các tác dụng phụ chưa được báo cáo trong các nghiên cứu trên động vật, dữ liệu trên người còn thưa thớt.

Liệu pháp bổ trợ

Thuốc kháng axit

Thuốc kháng axit có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ trợ. Ở phụ nữ bị ợ nóng/trào ngược axit và buồn nôn/nôn khi mang thai, một nghiên cứu quan sát thấy rằng các thuốc kháng acid (thuốc trung hòa acid, thuốc chẹn H2, thuốc ức chế bơm proton) kết hợp với liệu pháp chống nôn dẫn đến cải thiện đáng kể các triệu chứng và chất lượng cuộc sống sau khi bắt đầu điều trị 3-4 ngày.

Thuốc kháng acid có chứa nhôm hay canxi được cho là an toàn và thích hợp hơn các thuốc chứa bismuth hoặc bicarbonate – là các loại có thể có tác dụng phụ trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

Một thí nghiệm qui mô lớn nhất với liệu pháp ức chế axit ở phụ nữ mang thai đã được tiến hành với các thuốc chẹn thụ thể H2 **ranitidine** và **cimetidine**, là những thuốc sử dụng an toàn khi mang thai. Hiệu quả của ranitidine 150 mg, uống 2 lần mỗi ngày để điều trị chứng trào ngược axit đã được chứng minh trong một thử nghiệm mù đôi, so sánh có kiểm soát với giả dược trên 20 phụ nữ mang thai có chứng ợ nóng và không đáp ứng với các liệu pháp truyền thống; mức độ nghiêm trọng ợ nóng đã giảm 44% so với dùng giả dược.

Có ít các thử nghiệm sử dụng thuốc ức chế bơm proton (**lansoprazole** hoặc **esomeprazole** 30 hoặc 40 mg tiêm tĩnh mạch hoặc dùng đường uống mỗi 24 giờ) trong khi mang thai, nhưng các loại thuốc này có thể an toàn.

Phụ nữ bị mất nước, rối loạn điện giải, mất cân bằng acid - base

Phụ nữ có buồn nôn và ói mửa liên tục nên được đánh giá để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh, đánh giá tình trạng thể tích dịch và chuyển hóa, loại trừ các chẩn đoán khác có thể dẫn đến các triệu chứng tương tự và từ đó định hướng điều trị thay thế. Các phụ nữ có buồn nôn và nôn trong thai kỳ được khuyên nên đến khoa cấp cứu nếu có các triệu chứng choáng váng, chóng mặt, buồn nôn, nhịp tim nhanh, hoặc không thể ăn uống thực phẩm/chất lỏng trong hơn 12 giờ.

Đối với phụ nữ vẫn nôn liên tục sau khi điều trị nội trú, điều quan trọng là loại trừ các bệnh tiềm ẩn có thể gây ra chứng nôn.

Chất lỏng và dinh dưỡng - Nhiều bệnh nhân đáp ứng với truyền dịch tĩnh mạch và một thời gian ngắn cho hệ tiêu hóa được nghỉ ngơi, tiếp theo đó ăn uống trở lại và được điều trị dùng thuốc.

Chất lỏng

Mất nước xảy ra khi lượng chất lỏng thải ra ngoài vượt quá lượng chất lỏng được đưa vào cơ thể và thường liên quan với các bất thường điện giải, mệt mỏi, chóng mặt, cảm giác yếu ớt. Điều trị mất nước với 2L Ringer's lactate truyền tĩnh mạch 3-5 giờ, có bổ sung chất điện giải và vitamin thích hợp. Sau đó, tốc độ truyền được điều chỉnh để duy trì một lượng nước tiểu ít nhất 100 ml/giờ và dịch truyền được thay đổi thành Dextrose 5% trong nước muối 0,45%. Phác đồ thay thế tối ưu vẫn chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng tránh sử dụng dextrose trong dịch bù nước ban đầu do có sự liên quan về mặt lý thuyết giữa bệnh não Wernicke và truyền dextrose trong trạng thái thiếu hụt thiamine. Tiêm truyền dextrose được trì hoãn cho đến khi bệnh nhân đã phục hồi lượng thiamine đã mất từ dịch bù nước ban đầu. Một nghiên cứu nhỏ duy nhất đã không thấy tác dụng phụ ở 102 bệnh nhân được truyền tĩnh mạch thiamine theo sau là dextrose 5% và nước muối 0,9% cho buồn nôn và nôn liên tục trong thai kỳ, tuy nhiên, chỉ có 60% phụ nữ trong nghiên cứu trên có triệu chứng nặng (giảm $\geq 5\%$ trọng lượng cơ thể, ketone niệu 4+).

Các triệu chứng thường giảm sau một đến hai ngày bù nước. Điều trị tại bệnh viện, cũng như bổ sung nước và chất điện giải, có thể góp phần giảm nhẹ các triệu chứng.

Vitamin và khoáng chất

Nếu bệnh nhân đang bị nôn kéo dài, điều quan trọng là phải bổ sung các lượng nhỏ vitamin (đặc biệt là thiamine), điện giải, và khoáng chất (magiê, canxi, và photpho). Cung cấp thiamine (vitamin B1) bổ sung bằng cách cho 100 mg tiêm tĩnh mạch với dung dịch bù nước ban đầu và thêm 100 mg mỗi ngày trong 2 – 3 ngày sau đó. Sử dụng sớm thiamine là quan trọng để ngăn ngừa biến chứng hiếm trên người mẹ, bệnh não Wernicke.

Mỗi ngày bệnh nhân được sử dụng hỗn hợp đa vitamin (MVI) truyền tĩnh mạch: MVI (10 mL) cộng với 0,6 mg axit folic (để đưa tổng lượng axit folic về mức 1 mg) trong 1 lít và vitamin B6 25 mg trong mỗi lít. Các dịch truyền tĩnh mạch thường là dextrose 5% trong dung dịch muối 0,45% có 20 mEq kali clorua truyền chậm 150 ml/giờ. Hỗn hợp đa vitamin truyền tĩnh mạch MVI có 150 microgram vitamin Kali. Thay thế bổ sung vitamin K là không cần thiết trừ khi có chỉ định lâm sàng để điều trị rối loạn đông máu.

Giảm magiê máu là một nguyên nhân phổ biến dẫn đến giảm calci máu. Đầu tiên điều trị giảm magiê bằng cách cho 2 g (16 meq) magnesium sulfate trong dung dịch 10% truyền 10 đến 20 phút, tiếp theo là 1 gram (8 meq) trong 100 ml dung dịch chất lỏng

mỗi giờ. Tiếp tục truyền magiê nếu mức magiê huyết thanh ít hơn 0,8 meq/L (1 mg/dL hoặc 0,4 mmol/L). Một khi mức magiê huyết được khôi phục, cần đánh giá lại mức độ canxi. Nếu canxi huyết vẫn còn thấp, truyền 1-2 gram canxi gluconate trong 50 ml dung dịch dextrose 5% trong 10-20 phút.

Nếu nồng độ photpho thấp, photpho có thể được thay thế trong dịch bù nước truyền tĩnh mạch bằng natri phosphat hoặc kali photphat với 20-40 mmol / ngày. Nếu bệnh nhân có sử dụng thuốc đường uống, photpho có thể được thay thế bằng sodium phosphate/kali photphat uống 1 - 2 viên 4 lần/ngày với một ly nước đầy.

Chế độ ăn

Sau khi cho hệ đường ruột được tạm nghỉ ngơi trong một thời gian ngắn, có thể phục hồi một chế độ ăn nhưng cần đảm bảo chế độ ăn đó ít có khả năng gây buồn nôn và nôn. Chế độ ăn uống bắt đầu có thể là chế độ ăn BRAT (bao gồm chuối, gạo, táo xay và bánh mì nướng) và sau đó có thể tăng mức độ ăn của họ nếu cơ thể dung nạp. Bổ sung lượng protein nhất quán là chìa khóa trong việc giúp ngăn ngừa buồn nôn.

Những bệnh nhân đã không ăn trong vài ngày có thể bị phù nề khi ăn trở lại với nhiều carbohydrate. Điều này do giữ natri trong khi đói kết hợp với tăng cường tái hấp thu natri do tác dụng của insulin khi carbohydrate được hấp thu lại. Không cần thiết phải can thiệp được lý, tình trạng phù nề sẽ dần dần tự giải quyết.

Thuốc trong và ngoài đường tiêu hóa - thuốc uống có thể được áp dụng ở những phụ nữ dung nạp được dạng dùng này. Sử dụng thuốc ngoài đường uống rất hữu ích cho những phụ nữ khác.

CÁC BỆNH NHÂN KHÔNG ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Chlorpromazine - Chlorpromazine (25-50 mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp hoặc 10-25 mg uống mỗi 4-6 giờ) có hiệu quả tốt trong các trường hợp không đáp ứng điều trị. Ở một số quốc gia có thể sử dụng phổ biến dạng thuốc đặt trực tràng. Các tác dụng phụ bao gồm các phản ứng ngoại tháp, hạ huyết áp thể đứng, tác dụng kháng acetylcholin, và thay đổi dẫn truyền tim.

Glucocorticoid - Glucocorticoid đã được sử dụng ở phụ nữ bị chứng nôn nặng và kháng trị, mặc dù cơ chế tác dụng chưa được hiểu rõ. Có ít bằng chứng cho thấy glucocorticoid có hiệu quả. Các thử nghiệm đối chứng giả dược lớn nhất trên 110 phụ nữ bị chứng nôn nặng đã cho thấy những phụ nữ được điều trị bằng glucocorticoid có đặc điểm triệu chứng lâm sàng và nhu cầu tái nhập viện tương tự như những người dùng giả dược.

Sử dụng glucocorticoid được cho là có liên quan tới nguy cơ tăng nhẹ sỏi hàm khi thuốc được dùng trước 10 tuần của thai kỳ, vì vậy, lý tưởng là cần tránh sử dụng

glucocorticoid trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ. Nếu dùng sau 10 tuần của thai kỳ, vòm miệng đã hình thành và không có nguy cơ phát triển các khuyết tật.

Liều hiệu quả là methylprednisolone (16 mg) tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 48 đến 72 giờ. Methylprednisolone có thể được ngừng sử dụng đột ngột nếu không có tác dụng điều trị, và có thể được giảm dần liều trong vòng hai tuần ở những phụ nữ có biểu hiện đỡ các triệu chứng. Sau khi điều trị bằng tiêm tĩnh mạch, prednisone đường uống được sử dụng theo phác đồ giảm dần từ 40 mg prednisone uống mỗi ngày cho 1 ngày, tiếp theo là 20 mg/ngày trong 3 ngày, tiếp theo là 10 mg/ngày trong 3 ngày, và sau đó 5 mg/ngày cho 7 ngày. Phác đồ này có thể được lặp đi lặp lại đến ba lần trong một khoảng thời gian sáu tuần.

Glucocorticoid chỉ nên dành để điều trị buồn nôn và nôn trong thai kỳ hoặc chứng nôn nghén kháng trị, do nguy cơ tác dụng phụ trên mẹ và hiệu quả không chắc chắn.

Dịch truyền dinh dưỡng

Các PNMT mà kháng trị với tất cả các biện pháp can thiệp dùng thuốc và không dùng thuốc nên được hỗ trợ bằng dịch dinh dưỡng qua đường ruột (cho ăn bằng ống dẫn) hoặc dinh dưỡng đường tĩnh mạch và truyền dịch tĩnh mạch miễn là cần thiết. Thời gian tối ưu để khởi đầu chăm sóc dinh dưỡng qua đường ruột hoặc truyền tĩnh mạch vẫn chưa được xác định; quyết định được dựa trên đánh giá lâm sàng.

Nói chung, dinh dưỡng qua đường ruột được bắt đầu khi người phụ nữ không thể duy trì trọng lượng cơ thể do nôn quá nhiều. Dinh dưỡng qua đường ruột thông qua ống thông dạ dày hoặc tá tràng là phù hợp hơn dùng đường tiêm truyền và có thể làm giảm triệu chứng buồn nôn và nôn. Dịch nuôi dưỡng đầy đủ protein - caloric đòi hỏi một đường truyền tĩnh mạch trung tâm xâm lấn (CVAD), có thể dẫn đến nhiễm trùng ở ống thông hoặc gây huyết khối.

QUẢN LÝ BỆNH NHÂN ĐÃ ỔN ĐỊNH VÀ CẢI THIỆN TÌNH TRẠNG NÔN

Tiếp tục sử dụng phác đồ thuốc đã có hiệu quả cho đến khi bệnh nhân đã hoàn toàn không còn triệu chứng (không còn buồn nôn hoặc nôn) trong ít nhất một tuần. Sau đó, ngừng thuốc và quan sát tình trạng của bệnh nhân. Nếu buồn nôn và ói mửa tái phát, điều trị sẽ được tiếp tục. Đa số phụ nữ sẽ hết buồn nôn và nôn sau 16-20 tuần của thai kỳ và sẽ có thể ngưng thuốc điều trị. Hiếm có bệnh nhân cần điều trị hơn 20 tuần.

PHÒNG BỆNH

Lý tưởng nhất là tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được tư vấn để bổ sung một hỗn hợp đa vitamin hàng ngày với axit folic trong khoảng thời gian trước mang thai, điều này làm giảm nguy cơ dị tật bẩm sinh, đặc biệt là các khuyết tật ống thần kinh, và có

thể giúp làm giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng của buồn nôn và nôn khi mang thai. Các tác động tích cực của vitamin tổng hợp có nhiều khả năng do sự tối ưu hóa chung của tình trạng dinh dưỡng và trao đổi chất.

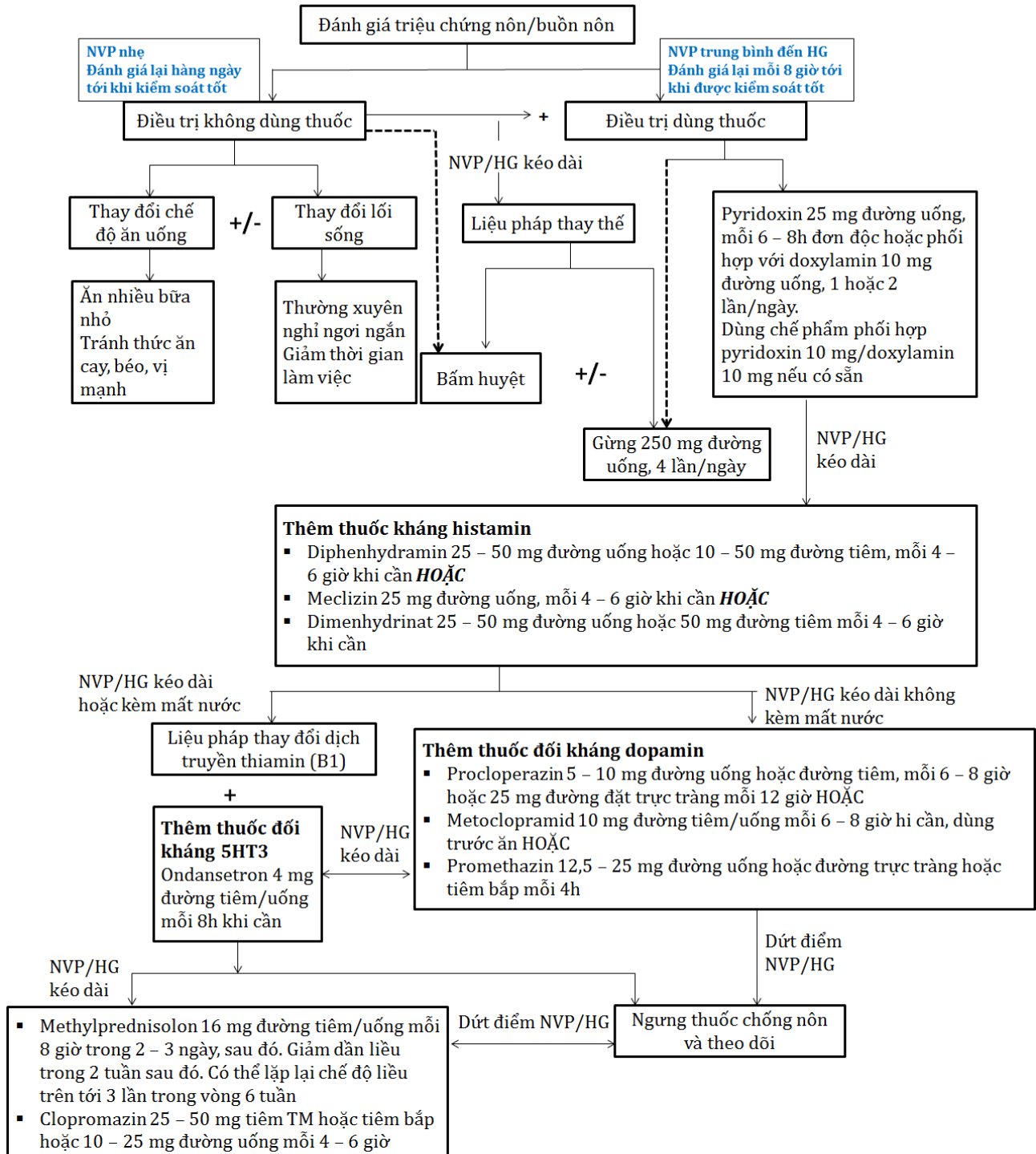
Ngoài ra, chứng ợ nóng và trào ngược axit có liên quan với tăng mức độ nghiêm trọng của buồn nôn và nôn trong thai kỳ, cho thấy việc quản lý các rối loạn trước khi mang thai có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

SƠ ĐỒ 1: SƠ ĐỒ NGĂN NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ NÔN, BUỒN NÔN Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Trước khi xác định có thai/quản lý dự phòng

Tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ được khuyến cáo dùng chế phẩm multivitamin có acid folic 1 lần/ngày
Điều trị ợ nóng/GERD nếu có chỉ định*

Khi đã xác định có thai



Chú thích: HG: Hyperemesis gravidarum – chứng nôn nghén nặng, NVP: nausea and vomiting of pregnancy – nôn và buồn nôn trong thai kỳ

Quản lý táo bón trong thời kỳ mang thai

DS. Nguyễn Thu Hiền

Táo bón

Tỷ lệ mắc chứng táo bón trong thời kỳ mang thai là 11-38%. Các yếu tố góp phần liên quan đến tình trạng này là giảm nhu động ruột non, giảm nồng độ motilin, giảm nhu động ruột, tăng hấp thu nước và dùng thuốc bổ sung sắt.

Các yếu tố nguy cơ gây táo bón liên quan đến thời kì mang thai

Ước tính rằng khoảng 11% tới 38% phụ nữ mang thai bị táo bón, tình trạng được mô tả là đi đại tiện không thường xuyên hoặc khó đi đại tiện. Bản thân mang thai đã kèm theo tăng tình trạng táo bón do sự thay đổi sinh lý và giải phẫu đường tiêu hóa.

Ví dụ, tăng lượng progesteron trong suốt thai kì và giảm lượng hormon motilin dẫn tới tăng thời gian lưu tại ruột. Việc tăng hấp thu nước từ ruột cũng khiến phân trở nên khô hơn. Giảm hoạt động của mẹ và tăng bổ sung vitamin khoáng chất (ví dụ: sắt và calci) có thể dẫn tới táo bón. Ở giai đoạn muộn của thai kì, PNMT tiểu nhiều có thể gây chậm lại quá trình vận chuyển phân trong trực tràng.

Táo bón có thể gây ra biến chứng nghiêm trọng như trĩ, nhưng biến chứng này hiếm gặp. Điều quan trọng cần ghi nhớ đó là táo bón ảnh hưởng một cách tiêu cực tới cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân và đây là vấn đề đứng thứ hai sau nôn mửa trong số các vấn đề thường gặp ở đường tiêu hóa trong thai kì.

Đánh giá và quản lý

Đánh giá bao gồm khai thác thông tin về tiền sử táo bón, thói quen ăn uống, thuốc sử dụng hiện tại, và việc sử dụng thuốc nhuận tràng. Đồng thời cần đánh giá chức năng trực tràng.

Các kết quả của xét nghiệm máu có thể hữu ích để loại trừ các nguyên nhân có thể như suy giáp, đái tháo đường, tăng calci máu, và hạ kali máu. Nếu tình trạng hiện tại có chảy máu trực tràng, nội soi hậu môn hoặc soi đại tràng sigma linh hoạt có thể được thực hiện để loại trừ tổn thương hậu môn - trực tràng.

Điều trị

Cốt lõi trong điều trị táo bón thời kỳ mang thai bao gồm thay đổi chế độ ăn uống, tăng chất xơ và chất lỏng, tăng hoạt động thể lực, thực hiện các bài tập vận động phù hợp.

Men tiêu hóa cũng giúp cải thiện chức năng ruột. Nếu những biện pháp trên không tác dụng, thuốc nhuận tràng là lựa chọn điều trị sau đó (**Bảng 1**).^{2,5,6} Trong thực tế, dữ liệu vẫn chưa đầy đủ về việc sử dụng thuốc nhuận tràng trên phụ nữ có thai; tuy nhiên, một số bằng chứng hiện có đã được tiến hành với một số thuốc nhuận tràng, và tính an toàn của một số thuốc khác có thể được kết luận dựa khả năng hấp thu toàn thân của các thuốc này.

Bảng 1: Các loại thuốc nhuận tràng

Điều trị	Cơ chế	Ví dụ
Thuốc nhuận tràng tạo khối	Tăng liên kết với nước do cơ chế trương nở, tăng thể tích phân, dễ dàng đại tiện hơn	Psyllium, bran
Thuốc làm mềm phân	Kích thích bài tiết nước, natri, clo và kali; ức chế hấp thu glucose và bicarbonat ở hồng tràng, làm ẩm và mềm phân giúp tổng tháo phân dễ dàng	Docusat natri hoặc calci
Thuốc nhuận tràng làm trơn	Giảm sức căng bề mặt của chất lỏng ruột, tăng lượng chất lỏng trong khối phân, vì vậy tạo thuận lợi cho đại tiện	Dầu khoáng
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu	Tăng sức thẩm thấu, dẫn tới tăng hút nước vào khối phân, tăng nhu động ruột và tạo thuận lợi cho đại tiện	Muối (như natri clorid, kali clorid), magie sulfat hoặc magie citrat, lactulose, sorbitol, polyethylen glycol
Thuốc nhuận tràng kích thích	Tác động trực tiếp kích thích nhu động ruột và giảm hấp thu nước từ ruột già.	Bisacodyl, senna

Thuốc nhuận tràng tạo khối.

Thuốc nhuận tràng tạo khối không được hấp thu và không liên quan đến nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh. Do đó, đây được xem là an toàn để sử dụng thời gian dài ngay trong thai kỳ. Tuy nhiên, không phải lúc nào các thuốc này cũng có hiệu quả và có thể liên

quan đến một số tác dụng phụ gây khó chịu như gây trung tiện, chướng bụng và chuột rút.

Thuốc làm mềm phân

Natri docusat không gây ra các tác dụng bất lợi ở PNMT trong nhiều nghiên cứu, và do vậy được coi là an toàn khi sử dụng ở PNMT. Có một báo cáo ca đã ghi nhận việc dùng dài hạn natri docusat trong suốt thai kỳ có liên quan đến giảm magie máu có triệu chứng ở trẻ sơ sinh.

Thuốc nhuận tràng làm trơn.

Dầu khoáng hầu được hấp thu rất ít từ đường tiêu hóa và không gây ra các tác dụng bất lợi. Vẫn còn tranh cãi về liệu sử dụng kéo dài thuốc này có làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu hay không. Tuy nhiên, tương tác này có lẽ là mang tính lý thuyết hơn là thực tế.

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Lactulose và polyethylen glycol được hấp thu rất ít vào tuần hoàn chung. Việc sử dụng các thuốc này không liên quan đến các tác dụng bất lợi; tuy nhiên, có ghi nhận các cá thể gặp tác dụng phụ như đầy hơi và chướng bụng. Theo lý thuyết, sử dụng kéo dài thuốc nhuận tràng thẩm thấu có thể dẫn tới mất cân bằng ion.

Thuốc nhuận tràng kích thích.

Sự hấp thu toàn thân của là kém do sinh khả dụng thấp. Thuốc này không liên quan đến sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Tuy nhiên, phụ nữ có thể gặp phải tác dụng không mong muốn cũng như co cơ bụng quá mức (abdominal cramps). Tương tự như thuốc nhuận tràng thẩm thấu, sử dụng kéo dài nhuận tràng kích thích theo lý thuyết có thể dẫn tới mất cân bằng ion.

Kết luận

Lựa chọn đầu tay trong điều trị táo bón trong thời kỳ mang thai bao gồm tăng cường chất xơ, tăng uống nước trong chế độ ăn uống và tập luyện vừa phải các bài tập hàng ngày.

Nếu các phương pháp này không có hiệu quả, thuốc nhuận tràng là lựa chọn điều trị thứ hai. Bởi vì hầu hết các thuốc nhuận tràng không hấp thu vào hệ tuần hoàn, do đó sử dụng ngắn ngày không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.

Tuy nhiên, thuốc nhuận tràng thẩm thấu và thuốc nhuận tràng kích thích được khuyến cáo chỉ nên được sử dụng trong thời gian ngắn ngày hoặc không quá thường xuyên để tránh mất nước hoặc rối loạn cân bằng ion và theo lý thuyết, có thể tránh nguy cơ gây “tấy ruột”.

Điều trị một số vấn đề về tiêu hóa khác khi mang thai

Loét dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, sỏi mật, tiêu chảy

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Triệu chứng ợ nóng trong bệnh GERD xuất hiện phổ biến ở phụ nữ có thai, ở 45-80% PNMT. Trong đó, 52% PNMT xuất hiện triệu chứng này ở 3 tháng đầu thai kỳ, 24-40% xuất hiện trong 3 tháng tiếp theo, và 9% xuất hiện ở 3 tháng cuối thai kỳ.

Các yếu tố cơ học và các yếu tố thuộc về nội tại đường tiêu hóa đều liên quan đến chứng ợ nóng này. Bất thường nhu động thực quản, giảm trương lực cơ vòng thực quản dưới và tăng áp lực ở dạ dày đều góp phần dẫn đến triệu chứng ợ nóng ở thời kỳ mang thai. Sự gia tăng áp lực trong ổ bụng vì tử cung mang thai và sự di chuyển của cơ vòng thực quản dưới cũng là các yếu tố nguy cơ.

Biểu hiện của GERD trong thời kỳ mang thai cũng tương tự như các đối tượng khác, trong đó hai triệu chứng chủ yếu là ợ nóng và trào ngược. Đánh giá chẩn đoán bệnh thông qua khai thác tiền sử bệnh nhân và thăm khám lâm sàng. Nội soi có thể được chỉ định ở những bệnh nhân xuất hiện biến chứng của GERD. Đo pH trong 24h có thể hữu ích đối với các bệnh nhân có triệu chứng không điển hình (ho, thở khò khè, đau họng) và các triệu chứng dai dẳng.

Thay đổi lối sống và sử dụng thuốc

Thay đổi lối sống là biện pháp đầu tiên để kiểm soát GERD ở phụ nữ có thai. Thai phụ nên nằm kê cao đầu, tránh cúi thấp hoặc gập người, ăn chia thành các bữa ăn nhỏ trong ngày, cố gắng không ăn (trừ chất lỏng) trong vòng 3h trước khi đi ngủ.

Các thuốc kháng acid, sucralfat an toàn đối với phụ nữ có thai do đặc tính không hấp thu vào tuần hoàn chung. Tuy nhiên, lưu ý rằng thuốc kháng acid có thể gây cản trở hấp thu sắt.

Các thuốc ức chế histamin H2 thường sử dụng nhiều hơn các thuốc ức chế bơm proton (PPIs), vì có nhiều dữ liệu an toàn khi sử dụng ở phụ nữ có thai hơn. Tuy nhiên, một nghiên cứu thuần tập được công bố gần đây đã chỉ ra rằng, sử dụng PPIs trong 3 tháng đầu thời kỳ mang thai không liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh. **Cimetidin, rantidin, famotidin** có thể được sử dụng đối với phụ nữ có thai (phân loại mức an toàn B theo thang phân loại của FDA) nhưng các thuốc này có thể qua được hàng rào nhau thai. **Lansoprazol** là thuốc được ưa dùng trong nhóm ức chế bơm proton đối với phụ nữ có thai (nhóm B).

Sỏi mật

PNMT có nguy cơ gia tăng hình thành sỏi mật. Đây cũng là một nguyên nhân quan trọng gây viêm tụy thời kỳ mang thai. Cắt túi mật là phẫu thuật phổ biến đứng hàng thứ 2 trong phẫu thuật cấp cứu không phải sản khoa trong thai kỳ, sau cắt bỏ ruột thừa.

Cơ chế chính xác của sự hình thành sỏi mật trong thai kỳ chưa rõ ràng, tuy nhiên có 31% phụ nữ xuất hiện tình trạng cặn bùn mật (biliary sludge) trong thời kỳ mang thai, 2% phát triển sỏi mật mới. Các nguy cơ thường hay xảy ra ở 3 tháng giữa, 3 tháng cuối thời kỳ mang thai và thời kỳ hậu sản. Các yếu tố có thể đóng góp đó là tăng bão hòa cholesterol ở mật (lithogenicity), tăng ứ mật và giảm quá trình làm rỗng túi mật.

PNMT bị sỏi mật có biểu hiện đau ở góc phần tư bên phải phía trên hoặc đau vùng thượng vị, sốt, nôn, vàng da, đau ở hạ sườn phải. Điều này gây ra khó khăn trong việc chẩn đoán phân biệt bởi vì những biểu hiện này thường nghĩ đến nguyên nhân do tử cung mở rộng (enlarged uterus) hoặc viêm tụy.

Điều trị bằng thuốc và phẫu thuật

Cơn đau quặn mật nặng có thể điều trị bảo tồn bằng cách bù dịch, thuốc ngủ, kháng sinh, thay đổi khẩu phần ăn. Nội soi mật tụy ngược dòng có thể được sử dụng trong trường hợp viêm đường mật, tắc mật hoặc viêm tụy.

Cắt tuyến mật được chỉ định khi các triệu chứng kéo dài hoặc tái phát, rối loạn dinh dưỡng nghiêm trọng và giảm cân. Phương pháp này chỉ định với tỉ lệ 0,1% các trường hợp xảy ra. Ba tháng giữa thai kỳ là thời điểm tốt nhất để phẫu thuật.

Loét dạ dày

Loét dạ dày xảy ra không phổ biến ở phụ nữ mang thai, với tỷ lệ mắc khoảng 0,005%. Tuy nhiên, tỉ lệ này có thể được đánh giá và báo cáo không đúng mức. Loét dạ dày được cho là sẽ cải thiện trong thời kỳ mang thai do giảm tiết của acid dạ dày. Yếu tố

nguy cơ ở phụ nữ mang thai bao gồm: hút thuốc, uống rượu, stress, điều kiện kinh tế, có tiền sử bị loét dạ dày trước đây hoặc viêm dạ dày do *Helicobacter pylori*. Các thuốc NSAID không phải là yếu tố nguy cơ phổ biến gây Loét dạ dày ở PNMT.

Triệu chứng lâm sàng của loét dạ dày ở PNMT giống với người không mang thai. Triệu chứng xuất hiện thường là khó tiêu, đau vùng thượng vị, nôn, ợ nóng. Chảy máu hoặc thủng đường tiêu hóa là biến chứng hiếm gặp. Loét dạ dày không làm tăng nguy cơ tử vong mẹ hay sảy thai.

Sử dụng thuốc

Các thuốc kháng receptor-H2 (**cimetidin, rantidin, famotidin**) là lựa chọn đầu tay trong điều trị loét dạ dày. Việc điều trị viêm dạ dày do *Helicobacter pylori* nên được bắt đầu sau khi kết thúc thời kỳ mang thai hoặc cho con bú bởi vì một số thuốc được khuyến cáo là chống chỉ định trong thai kỳ. **Lansoprazol** được báo cáo là an toàn trong thời kỳ mang thai.

Tiêu chảy

Tiêu chảy chiếm tới 34% ở PNMT, nguyên nhân xảy ra giống với những người không mang thai, với các tác nhân gây nhiễm khuẩn phổ biến (*Salmonella, Shigella, Campylobacter species; Escherichia coli*; vi sinh vật đơn bào; virus). Ngộ độc thực phẩm, thuốc, hoặc hội chứng ruột kích thích là các nguyên nhân không phổ biến khác. Các đợt cấp của viêm đại tràng cũng có thể xảy ra ở thời kỳ mang thai.

Chẩn đoán và điều trị

Tiến hành các xét nghiệm bao gồm nuôi cấy vi khuẩn, ký sinh trùng, bạch cầu trong phân và xét nghiệm phân đối với nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*. Đối với tiêu chảy kéo dài, soi đại tràng sigma linh hoạt (flexible sigmoidoscopy) có thể được thực hiện vì thủ thuật này an toàn đối với phụ nữ có thai.

Điều trị bảo tồn là phương pháp điều trị chính ở phụ nữ có thai. Chỉ định bù dịch, sử dụng thuốc có thể được sử dụng nếu cần. Thuốc có tác dụng tại chỗ mà không hấp thu vào hệ thống tuần hoàn chung được sử dụng ưu tiên. Bên cạnh đó cũng cần điều trị nguyên nhân gây bệnh.

Điều trị tiêu chảy ở bệnh nhân có hội chứng ruột kích thích bao gồm khuyến cáo chế độ ăn nhiều chất xơ và chỉ định các thuốc tăng thể tích phân hay còn gọi là thuốc nhuận tràng tạo khối. Tránh sử dụng thuốc chống trầm cảm. Các thuốc kháng cholinergic, thuốc chống co thắt không được khuyến cáo.

Điều trị dị ứng ở phụ nữ mang thai

Lược dịch: Nguyễn Thị Hà, DS. Mai Thành Tân

Nguồn: Michael Schatz. Recognition and management of allergic disease during pregnancy. Uptodate. October 20 2016. Link gốc: goo.gl/6Z3d6k

GIỚI THIỆU

Các bệnh dị ứng mới xuất hiện hoặc đã tồn tại trước đó, bao gồm: viêm mũi, mề đay, phù mạch và viêm da dị ứng có thể gây phiền toái cho phụ nữ có thai (PNMT). Ngược lại với hen phế quản trong thai kỳ, có tương đối ít các nghiên cứu liên quan đến việc quản lý bệnh dị ứng ở PNMT.

Chủ đề này xem xét về việc nhận biết và quản lý viêm mũi, mề đay, phù mạch và viêm da dị ứng ở phụ nữ có thai, cũng như các nguyên tắc chung về việc sử dụng thuốc trong suốt thời kỳ mang thai.

Phương pháp chung để điều trị dị ứng ở phụ nữ có thai

Nguyên tắc cơ bản trong bất kỳ tình trạng dị ứng nào là tránh các dị nguyên gây dị ứng nếu có thể. Tránh các dị nguyên là đặc biệt quan trọng vì sẽ giúp hạn chế đến mức thấp nhất việc sử dụng các thuốc đường toàn thân.

Lý tưởng nhất đó là cần đánh giá kỹ lưỡng các phụ nữ có các bệnh dị ứng nghiêm trọng - trước khi mang thai. Nhờ vậy có thể thực hiện được bất kỳ test da, test kích thích hoặc các phơi nhiễm khác cần thiết cho việc chẩn đoán xác định một cách an toàn.

Điều này đặc biệt quan trọng với những phụ nữ sau:

- Dị ứng với thuốc mà có thể cần được dùng trong thời kỳ mang thai như các thuốc gây tê cục bộ hoặc các thuốc sử dụng trong gây mê toàn thân.
- Các loại dị ứng mà có phương pháp điều trị đặc hiệu như nọc độc côn trùng chích (ong, kiến lửa và các loài khác). Các bệnh nhân có kiểu dị ứng này cần được quản lý trước mang thai bằng phương pháp miễn dịch nọc độc và phương pháp này có thể được tiếp tục trong quá trình mang thai. Tuy nhiên phương pháp này không nên được bắt đầu ở phụ nữ đang mang thai.
- Đã từng bị sốc phản vệ. Sốc phản vệ có thể gây hại cả mẹ và thai nhi. Do vậy bắt buộc phải sử dụng thuốc nhằm dự phòng ngăn ngừa sốc phản vệ tái phát trong thời kỳ mang thai.

Hệ thống đánh giá sự an toàn của thuốc với phụ nữ có thai

Khi xem xét sử dụng một thuốc ở PNMT, cần cân nhắc các nguy cơ nếu bệnh không được điều trị và nguy cơ nếu điều trị thuốc có thể ảnh hưởng tới thai nhi. Mặc dù

các thuốc có khả năng gây hại, nhưng chỉ một vài thuốc đã được chứng minh là gây hại trong thời kì mang thai và dưới 1% các dị tật bẩm sinh là do thuốc gây ra. Tuy nhiên, xem xét về khía cạnh đạo đức và thống kê, sẽ không có khả năng có thuốc nào đó được coi là “đã chứng minh an toàn”.

Nhiều bệnh dị ứng có thể được quản lý bằng các thuốc dùng ngoài bao gồm xịt mũi, nhỏ mắt, thuốc mỡ và kem dùng ngoài. Đây là các dạng bào chế mà thuốc chủ yếu tập trung tại vị trí bị viêm, nên tổng liều thuốc cần dùng sẽ ít hơn để đạt được hiệu quả. Tuy nhiên, không phải tất cả các dạng bào chế dùng ngoài đều được coi là phù hợp để sử dụng cho PNMT.

Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thiết lập 5 nhóm phân loại (A, B, C, D và X) để mô tả khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn của thuốc trong thời kì mang thai.

Theo đó, không có thuốc chống dị ứng nào nằm ở nhóm A (nhóm A nghĩa là: các nghiên cứu được kiểm soát đầy đủ chỉ ra không có nguy cơ). Phần lớn các thuốc được dán nhãn nhóm B vì các nghiên cứu đáng tin cậy trên động vật cho thấy không có nguy cơ nhưng không có các dữ liệu trên người đầy đủ và được kiểm soát. Với các thuốc có tác dụng tương đương nhau, lựa chọn thuốc nhóm B được ưu tiên hơn nhóm C (nhóm C là nhóm mà không loại trừ được nguy cơ có thể gây ra bởi thuốc) căn cứ dựa trên mức đầy đủ của dữ liệu trên động vật.

Trong các thuốc dị ứng hay được sử dụng, **budesonide** (hít và xông qua mũi), **cromolyn natri**, **cetirizin**, **levocetirizin**, **loratadin** và **olamizumab** được xếp vào nhóm B.

ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI

Nguyên nhân phổ biến nhất gây ra các triệu chứng ở mũi mà cần can thiệp điều trị trong thời kì mang thai gồm: viêm mũi thai kì, viêm mũi dị ứng, viêm mũi do thuốc, viêm xoang.

Điều trị không dùng thuốc:

Các biện pháp không dùng thuốc có thể nên được xem xét áp dụng ban đầu, bao gồm xịt mũi hoặc rửa mũi bằng nước muối, tập luyện thể dục đều đặn và sử dụng các băng dán làm giãn cơ học các đoạn mũi.

- *Xịt mũi hoặc rửa mũi bằng nước muối:* rửa mũi là biện pháp không dùng thuốc, có tác dụng đáng kể ở rất nhiều trường hợp viêm mũi và có ít nguy cơ nếu thực hiện đúng cách. Bệnh nhân nên dùng ít nhất 200 mL cho mỗi bên mũi. Việc này có thể thực hiện hằng ngày hoặc chỉ dùng khi cần thiết nếu triệu chứng gián đoạn. Hiệu quả của rửa mũi

bằng nước muối trong điều trị viêm mũi dị ứng đã được chỉ ra trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên phụ nữ có thai.

- *Tập thể dục đều đặn*: dẫn đến co mạch mũi sinh lý.
- *Nâng cao đầu giường cao khoảng 30 - 45°*: đặt gạch hoặc một vật khác dưới các chân giường hiệu quả hơn việc sử dụng thêm gối.

Viêm mũi thai kì

Phụ nữ có thai thường bị sung huyết và phù niêm mạc mũi. Khoảng 20-30% PNMT bị sung huyết mũi có triệu chứng. Viêm mũi thai kì được xác định khi các triệu chứng **kéo dài 6 tuần** hoặc hơn mà không có các dấu hiệu khác của nhiễm trùng đường hô hấp và cũng không xác định được nguyên nhân nào gây dị ứng, biến mất hoàn toàn trong vòng 2 tuần sau khi sinh. Bệnh nhân phàn nàn về tình trạng sung huyết mũi dai dẳng kèm theo dịch tiết mũi chảy nước hay nhớt. Sung huyết mũi có thể dẫn đến thở bằng miệng vào ban đêm và giảm chất lượng giấc ngủ. Các nguyên nhân khác gây viêm mũi cần phải được loại trừ.

Cơ chế bệnh sinh của viêm mũi thai kì chưa được biết. Trước đây, cơ chế được cho là liên quan đến sự thay đổi estrogen và/hoặc progesteron, mặc dù có rất ít bằng chứng cụ thể ủng hộ giả thuyết này. Một nghiên cứu đã xác định hút thuốc và dị ứng do nhạy cảm với mạt bụi nhà là yếu tố nguy cơ để phát triển viêm mũi thai kì. Tuy vậy, tỉ lệ hen và sốt cỏ khô (hay fever) cũng không phổ biến hơn ở những phụ nữ có viêm mũi thai kì.

Quản lý:

Viêm mũi thai kì luôn luôn không cần điều trị và cũng không đáp ứng tốt với thuốc. Ở những phụ nữ cần điều trị đặc hiệu, phương pháp không dùng thuốc vẫn là phương pháp được gợi ý.

Một vài thuốc đã được nghiên cứu trong điều trị viêm mũi dị ứng, mặc dù không có thuốc nào chứng minh được hiệu quả rõ ràng.

- **Glucocorticoid** xịt mũi không có hiệu quả trong viêm mũi thai kì trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 53 phụ nữ.
- Có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thuốc xịt mũi **ipratropium** (0,03%) được dùng 2 nhát xịt cho mỗi bên mũi và xịt 3 lần hằng ngày.
- **Pseudoephedrin** cũng có thể được sử dụng trong viêm mũi thai kì nặng, mặc dù các thuốc co mạch đường uống nên tránh trong 3 tháng đầu thai kì và ở phụ nữ tăng huyết áp.

Viêm mũi thai kì có thể làm khó khăn trong việc chẩn đoán đồng nhiễm trùng đường hô hấp trên hoặc viêm xoang.

Ảnh hưởng của mang thai lên viêm mũi đã tồn tại trước đó

Viêm mũi đã tồn tại có thể trầm trọng hơn, cải thiện hoặc không thay đổi trong thai kỳ. Những xu hướng này giống với hen và một nghiên cứu đã tìm thấy sự tương quan giữa hen và viêm mũi trong thai kỳ. Các dữ liệu chỉ ra rằng viêm mũi không ảnh hưởng trực tiếp đến thai kỳ. Tuy nhiên, viêm mũi không kiểm soát tốt có thể ảnh hưởng gián tiếp đến thai nhi bởi ảnh hưởng đến dinh dưỡng cho thai, giấc ngủ hoặc stress. Hơn nữa, viêm mũi không kiểm soát gây ra ngáy, điều này tăng nguy cơ tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật và chậm phát triển thai trong tử cung, mặc dù không phải tất cả các nghiên cứu đều khẳng định mối liên quan này.

Viêm mũi không kiểm soát có thể làm trầm trọng hơn bệnh hen đang tồn tại hoặc tạo điều kiện cho việc phát triển viêm xoang trong thai kỳ. Bởi vậy, quản lý viêm mũi trong thời kỳ mang thai một cách phù hợp có thể giúp phụ nữ tránh phải dùng các thuốc khác như kháng sinh hoặc glucocorticoid đường uống.

Viêm mũi dị ứng

Viêm mũi dị ứng thường đã tồn tại trước đó khi phụ nữ chưa mang thai, mặc dù, cũng có thể được phát hiện hoặc phát triển trong thời gian đầu của thai kỳ. Bệnh nhân có viêm mũi dị ứng thường báo cáo các triệu chứng: cơn hắt hơi, ngứa mũi, chảy nước mũi và một vài người còn kèm theo ngứa mắt và kích ứng mắt. Các yếu tố khởi phát viêm mũi dị ứng thông thường bao gồm mạt bụi nhà, lông động vật, nấm mốc và phấn hoa.

Phương pháp:

Tránh dị nguyên (nếu đã biết) và áp dụng biện pháp không dùng thuốc là lựa chọn ban đầu và có thể chỉ cần như vậy là quản lý được viêm mũi dị ứng nhẹ. Với các triệu chứng gián đoạn và nhẹ, thuốc kháng histamin thế hệ 2 được xem xét khi cần hoặc dùng đều đặn. **Loratadin** (10 mg 1 lần/ngày) hoặc **certirizin** (10 mg 1 lần/ngày) được ưu tiên lựa chọn hơn vì dữ liệu an toàn của các thuốc này.

Với triệu chứng trung bình đến nặng: dùng dạng xịt mũi **budesonide** (nhóm B) là liệu pháp ban đầu và thêm thuốc kháng histamin thế hệ 2 để kiểm soát thêm các triệu chứng nếu cần.

Áp dụng các biện pháp không dùng thuốc: Có một số biện pháp không dùng thuốc đặc hiệu cho viêm mũi dị ứng, như dùng dạng bột hoặc thuốc mỡ bôi vào trong mũi. Cách này giúp ngăn cản hấp thu các dị nguyên qua niêm mạc mũi.

Lựa chọn thuốc

Nhiều phương pháp điều trị viêm mũi dị ứng và tính an toàn của nó được xem xét ở đây.

▪ *Dạng xịt mũi chứa **cromolyn natri***

Đây có thể được coi là lựa chọn đầu tay cho viêm mũi dị ứng nhẹ trong thai kỳ vì dữ liệu an toàn tốt. Cromolyn natri ít hấp thu vào vòng tuần hoàn chung khi dùng ở dạng này vì thuốc sẽ lưu giữ ở niêm mạc. Ba nghiên cứu trên 600 PNMT, trong đó có cả PNMT 3 tháng đầu đã không cho thấy cromolyn natri dạng hít làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, mặc dù không có dữ liệu an toàn cụ thể với dạng bào chế ở mũi và mắt.

Liều dùng của cromolyn xịt mũi là 1 lần xịt cho 1 bên mũi, có thể tới 6 lần/ngày. Việc sử dụng cromolyn còn hạn chế vì thuốc cần được dùng nhiều lần và hiệu quả điều trị thấp hơn so với các phương pháp mới hơn. Tuy nhiên do tính an toàn và sẵn có (có sẵn dạng OTC), đây vẫn là lựa chọn ban đầu thích hợp cho một số bệnh nhân.

▪ *Dạng xịt mũi chứa **glucocorticoid***

Đây là thuốc có hiệu quả cao trong viêm mũi dị ứng. Glucocorticoid xịt mũi được cho là thích hợp để sử dụng trong thai kỳ, dựa trên những dữ liệu an toàn khi sử dụng dạng hít glucocorticoid trong điều trị hen (trong điều trị hen liều cao hơn so với xịt mũi). Thuốc giúp giảm bớt sung huyết mũi và chảy nước mũi. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thai kỳ. Dạng xịt glucocorticoid được lựa chọn cho điều trị viêm mũi dị ứng mức độ trung bình đến nặng trong thai kỳ.

Tính an toàn của glucocorticoid xịt mũi được khẳng định qua một nghiên cứu năm 2016, trên 140.000 phụ nữ mang thai, trong đó 2.502 người phơi nhiễm với thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Kết quả chỉ ra tỉ lệ các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc sảy thai tự nhiên ở những bệnh nhân phơi nhiễm không gia tăng. Glucocorticoid xịt mũi duy nhất mà có dấu hiệu nguy cơ tiềm ẩn là **triamcinolon** - liên quan đến dị tật hô hấp (tỉ số odd hiệu chỉnh [OR] = 2,71). Điều này dựa trên 5 trường hợp: 2 trường hợp dị tật bẩm sinh không đặc hiệu đường hô hấp, 1 trường hợp dị tật bẩm sinh thanh quản, 2 trường hợp bất thường khí quản và phế quản và 1 trường hợp hẹp mũi sau. Các thuốc khác không liên quan gây tăng bất kì các bất thường đặc hiệu nào. **Budecosid** được lựa chọn khi bắt đầu điều trị glucocorticoid xịt mũi trong 3 tháng đầu thai kỳ, do thuốc được xếp loại nhóm B theo phân loại cũ của FDA, dựa trên các dữ liệu lâm sàng đáng tin khi dùng dạng hít, trong khi phần lớn các glucocorticoid khác được xếp vào nhóm C. Nghiên cứu năm 2016 cũng cung cấp những dữ liệu đáng tin về việc sử dụng **fluticasone** hoặc **mometason** trong 3 tháng đầu thai kỳ, do các thuốc này được sử dụng phổ biến trong quần thể nghiên cứu và không cho thấy liên quan đến các hậu quả bất lợi.

▪ ***Thuốc kháng histamin đường uống***

Thuốc kháng histamin có hiệu quả thấp hơn glucocorticoid đường mũi trong giảm sung huyết và chảy nước mũi. Một vài nghiên cứu đã đánh giá tính an toàn của thuốc kháng histamin đường uống trong thai kỳ. Với các phụ nữ mang thai cần phải dùng đến các thuốc kháng histamin, lựa chọn thuốc kháng histamin thế hệ 2 là thích hợp hơn

cả vì những thuốc này ít gây tác dụng buồn ngủ và ít tác dụng lên hệ cholinergic hơn các thuốc thế hệ 1.

Trong các thuốc kháng histamin thế hệ 2, **loratadin** (10 mg x 1 lần/ngày) hoặc **certirizin** (10 mg x 1 lần/ngày) là các thuốc kháng histamin thế hệ 2 được lựa chọn cho phụ nữ có thai. Đã có dữ liệu trên một số lượng lớn phụ nữ có thai cho thấy tính an toàn của thuốc này và hai thuốc được xếp vào nhóm B theo phân loại của FDA. **Levocetirizin** cũng được xếp vào nhóm B nhưng có ít dữ liệu trên người được công bố hơn. **Fexofenadin** được nghiên cứu ít hơn và được xếp vào nhóm C.

Những thuốc thế hệ 1 thì sẵn có, không đắt và có thể hữu ích trong trường hợp dùng khi có nhu cầu và/hoặc trước khi đi ngủ. Trong các thuốc kháng histamin thế hệ 1, **chlorpheniramin** được khuyến cáo là thuốc kháng histamin thế hệ 1 lựa chọn sử dụng trong thai kỳ vì sẵn có và có dạng giải phóng kéo dài và cũng có các dữ liệu an toàn trên người và trên động vật.

Liều dùng của chlorpheniramin là 4 mg mỗi 4 - 6 giờ. Dạng giải phóng kéo dài là sẵn có (8 mg x 3 lần/ngày và 12 mg x 2 lần/ngày). Liều dùng không nên vượt quá 24 mg/ngày.

▪ Thuốc kháng histamin xịt mũi

Dữ liệu an toàn trên người đối với **azelastin** hoặc **olopatadin** xịt mũi chưa có, mặc dù những dữ liệu trên động vật cho thấy an toàn. Cho đến khi có nhiều thông tin hơn, những thuốc này được khuyến nên tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai, trừ khi bệnh nhân đáp ứng đặc biệt với 1 trong 2 thuốc trước khi mang thai.

▪ Thuốc giảm sung huyết (congestant)

Là các chất gây co mạch sẵn có ở cả dạng uống và dạng xịt mũi. Chưa biết nhóm thuốc này có qua hàng rào nhau thai hay không.

- *Thuốc giảm sung huyết dạng xịt:* Có thể được sử dụng rất ngắn (3 ngày hoặc ít hơn 3 ngày) để giảm các triệu chứng tạm thời do sung huyết nghiêm trọng trong thai kỳ. Một số dữ liệu trên người cho thấy tính an toàn của **oxymetazolin** xịt mũi, mặc dù một nghiên cứu chỉ ra có thể có mối liên hệ giữa **oxymetazolin** hoặc **xylometazolin** với một số dị tật. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc lệ thuộc thuốc khi sử dụng kéo dài.

- *Thuốc giảm sung huyết đường uống:* Tốt nhất nên tránh trong 3 tháng đầu thai kỳ vì nguy cơ có thể gây một vài khuyết tật sơ sinh hiếm gặp mặc dù vẫn chưa chắc chắn về nguy cơ này. Pseudoephedrin có thể được sử dụng ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ ở phụ nữ không tăng huyết áp.

Pseudoephedrin:

Được dùng ở liều 60 mg, tối đa 4 lần/ngày hoặc 120 mg dạng giải phóng kéo dài 2 lần/ngày. Như đã được đề cập trước, các thuốc giảm sung huyết dạng uống nên tránh trong 3 tháng đầu thai kì nhưng trong 3 tháng cuối và 3 tháng giữa thai kì pseudoephedrin là thuốc giảm sung huyết lựa chọn cho phụ nữ không tăng huyết áp.

Có 2 nghiên cứu bệnh-chứng đã chỉ ra có thể có mối quan hệ giữa **pseudoephedrin** với bệnh lồng ruột bẩm sinh (dựa trên tỉ lệ mắc là 1:10.000 trẻ sơ sinh). Lồng ruột bẩm sinh cũng được báo cáo khi sử dụng **phenylpropalamin** ở mẹ - điều này gợi ý một tác dụng phụ có thể của nhóm thuốc này. Một bất thường khác liên quan đến sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu thai kì là khuyết tật chân tay. Tuy nhiên, cũng có các dữ liệu cho thấy tính an toàn của pseudoephedrin. Nghiên cứu Swedish là một nghiên cứu tiến cứu, đã đánh giá các ảnh hưởng tới thai kỳ trên 2.474 phụ nữ mà đã sử dụng thuốc giảm sung huyết đường uống (phần lớn là phenylpropanolamin và pseudoephedrin) ở giai đoạn đầu của thai kì và 1.774 phụ nữ sử dụng thuốc ở giai đoạn cuối của thai kì. Không phát hiện ra tác hại gây quái thai ở cả 2 nhóm. Thêm vào đó việc sử dụng thuốc ở giai đoạn cuối của thai kỳ (sau khi khám thai lần đầu tiên) liên quan đến tỉ lệ thấp hơn các trường hợp cân nặng trẻ thấp, sinh non, trẻ thiếu tháng và chết trước khi sinh. Điều này đã khiến các chuyên gia đưa ra giả thuyết viêm mũi thai kì có thể là dấu hiệu chức năng nhau thai tốt. Mặc dù, những dữ liệu này là đáng tin nhưng chúng không đủ mạnh để ngoại trừ nguy cơ tăng dị tật bẩm sinh do sử dụng các thuốc giảm sung huyết uống trong 3 tháng đầu thai kì.

Một số lo ngại về tác dụng bất lợi tiềm ẩn của pseudoephedrin đến dòng máu qua nhau thai cũng đã được đưa ra, mặc dù nghiên cứu sử dụng đơn liều không chỉ ra bất kì tác động bất lợi nào đáng kể.

Phenylephedrin:

Nên tránh trong thai kì vì hiệu quả không chắc chắn và tính an toàn đang nghi vấn. **Phenylephedrin** ngày càng được sử dụng nhiều như là chất thay thế pseudoephedrin trong nhiều chế phẩm OTC. Tuy nhiên, phenylephedrin ít có hiệu quả trong điều trị triệu chứng viêm mũi và có thể không hơn so với placebo ở liều 10 mg - liều thông thường trong các chế phẩm OTC. Thêm vào đó phenylephedrin (không giống như pseudoephedrin) có tác dụng cường α mạnh và thể hiện chọn lọc trên receptor α -adrenergic trên mạch máu tử cung. Liều điều trị của phenylephedrin làm giảm đáng kể dòng máu đến tử cung trên mô hình động vật. Nghiên cứu về dị tật bẩm sinh và phơi nhiễm phenylephedrin đã xác định tăng nguy cơ khiếm khuyết gối nội mạc tim.

Phenylpropanolamin:

Không còn được sử dụng ở Mỹ và nhiều nước khác do tăng nguy cơ đột quỵ ở phụ nữ trẻ, mặc dù thuốc này sẵn có và không cần kê đơn ở một vài nơi trên thế giới. Sử

dụng thuốc này ở phụ nữ mang thai không được khuyến khích. Lòi ruột bẩm sinh liên quan đến mẹ sử dụng phenylpropranolamin cũng như pseudoephedrin khi mang thai cũng đã được ghi nhận.

▪ *Kết hợp thuốc kháng histamin với thuốc giảm sung huyết*

Bệnh nhân viêm mũi dị ứng có sung huyết mũi đáng kể thường được ghi nhận giảm sung huyết hơn khi sử dụng dạng phối hợp pseudoephedrin và một thuốc kháng histamin hơn là sử dụng đơn lẻ từng thuốc. Tuy nhiên, vì việc sử dụng pseudoephedrin nên tránh trong 3 tháng đầu thai kỳ nên sẽ là thích hợp hơn khi sử dụng glucocorticoid xịt mũi thay thế đối với những bệnh nhân như vậy trong suốt thai kỳ. Glucocorticoid dạng xịt làm giảm một cách hiệu quả sung huyết mũi.

▪ *Phương pháp thảo dược*

Khuyến cáo tránh sử dụng thảo dược trong suốt thai kỳ ở Mỹ và các nước khác do thuốc thảo dược ít được quản lý các tác dụng bất lợi bởi hệ thống giám sát quốc gia.

▪ *Phương pháp miễn dịch dị nguyên*

Phương pháp miễn dịch dị nguyên đường tiêm không được bắt đầu trong thai kỳ vì tác hại tiềm ẩn, có thể gây ra một phản ứng toàn thân hoặc sốc phản vệ. Tuy nhiên, những bệnh nhân dung nạp và có lợi ích từ phương pháp này trước khi mang thai có thể tiếp tục sử dụng nó trong thai kỳ ở nhiều trường hợp.

Viêm mũi do thuốc

Triệu chứng viêm mũi do thuốc là do sử dụng các tác nhân dùng ngoài lên niêm mạc mũi. Thuốc thông thường nhất là thuốc giảm sung huyết xịt OTC chứa **oxymetazolin**. Tác dụng bất lợi này có thể được hạn chế bằng cách sử dụng hạn chế dạng xịt này dưới 3 ngày.

Một vài ngày sử dụng thuốc xịt giảm sung huyết dẫn đến sung huyết mũi dội ngược, từ đó làm bệnh nhân tăng liều thuốc nhằm làm giảm triệu chứng và hình thành một vòng lẩn quẩn sung huyết mũi và việc tăng nhanh sử dụng thuốc. Viêm mũi do thuốc làm nặng thêm nhiễm trùng đường hô hấp do virus hoặc nhiều nguyên nhân khác. Vấn đề là chính tình trạng viêm mũi mạn tính (do một số nguyên nhân khác) cũng là một phiền toái khiến bệnh nhân tìm đến sử dụng thuốc giảm sung huyết dạng xịt.

Điều trị bằng cách ngừng thuốc giảm sung huyết và trong phần lớn trường hợp điều trị đồng thời với glucocorticoid xịt mũi.

Viêm mũi nhiễm khuẩn cấp:

Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng viêm mũi do nhiễm khuẩn cấp phổ biến ở phụ nữ mang thai hơn là phụ nữ không mang thai.

VIÊM DA DỊ ỨNG

Điều trị

Lý tưởng là các triệu chứng của viêm da dị ứng (atopic dermatitis - VDDU) phải được kiểm soát trước khi có thai, nhờ vậy các thuốc có thể được giảm đến liều thấp nhất có hiệu quả ở phụ nữ chuẩn bị có thai và thời kì đầu mang thai.

Các thuốc nên ngừng để chuẩn bị có thai:

- Methotrexat để trị VDDU nghiêm trọng (được sử dụng ở cả nam và nữ) nên dừng ít nhất 3 tháng trước khi có thai.
- Psoralen kết hợp với tia UV A nên ngừng trước khi mang thai, mặc dù khoảng thời gian không dùng thuốc này là bao nhiêu vẫn chưa được thiết lập.

▪ **Chất làm mềm:** Điều trị VDDU trong thai kì nên tránh các yếu tố khởi phát và sử dụng tối đa chất làm mềm da.

▪ Thuốc kháng histamin đường uống

Các thuốc kháng histamin đường uống nên được dùng để kiểm soát ngứa. Như đã thảo luận trước đó, **loratadin**, **certirizin**, **chlorpheniramin** là các thuốc thích hợp hơn. **Chlorpheniramin** gây buồn ngủ và có thể có ích trước lúc đi ngủ.

▪ Corticoid dùng ngoài

Dữ liệu an toàn của corticosteroid tại chỗ hiệu lực yếu đến trung bình trong thai kì là đáng tin. Ngược lại, thận trọng với các corticosteroid hiệu lực mạnh và rất mạnh vì sử dụng chúng, đặc biệt 3 tháng cuối thai kì, liên quan đến trọng lượng thấp ở trẻ sơ sinh.

Khi một corticoid tại chỗ cần dùng để điều trị VDDU, lựa chọn ban đầu phù hợp nhất là **hydrocortison** (0,5 - 2,5% x 2 lần/ngày cho đến khi triệu chứng được kiểm soát). Vì khả năng thuốc ức chế tuyến thượng thận thấp. Bệnh nhân nên được tư vấn về việc sử dụng các corticosteroid hiệu lực mạnh hơn và chỉ nên dùng ở những vị trí ở cơ thể mà không đáp ứng với các tác nhân yếu hơn. Không có dữ liệu chỉ ra corticoid hiệu lực trung bình nào tốt hơn corticoid trung bình khác. Nếu corticoid mạnh và rất mạnh là tuyệt đối cần thiết thì cần sử dụng lượng thấp nhất và nên theo dõi sự phát triển của thai nhi.

▪ Glucocorticoid uống

Với bệnh nhân không đáp ứng với corticoid tại chỗ hiệu lực yếu đến trung bình, **prednison** đường uống có thể thích hợp hơn so với sử dụng một lượng đáng kể corticoid dùng ngoài mà hiệu lực mạnh hơn. Nếu có thể, nên tránh dùng glucocorticoid đường uống trong 3 tháng đầu thai kì. Sau thời kỳ đó, prednison thích hợp hơn cả trong các corticosteroid uống khác.

▪ Tacrolimus và pimecrolimus

Các báo cáo về phụ nữ có thai sử dụng **tacrolimus** uống trong bảo tồn cấy ghép cơ quan nói chung cho thấy tính an toàn, mặc dù dữ liệu của những tác nhân này còn hạn chế. Cho đến khi có thêm thông tin, khuyến cáo tránh sử dụng tacrolimus và pimecrolimus trong thai kì.

Điều trị bội nhiễm vi khuẩn

Nhiễm trùng ở VDDU thông thường thứ phát do *Staphylococcus aureus* nên được điều trị với **penicillin** tổng hợp kháng penicillinase hoặc **erythromycin** nếu bệnh nhân dị ứng penicillin.

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

- Viêm mũi là tương đối phổ biến ở phụ nữ có thai và nguyên nhân bao gồm: viêm mũi thai kì, viêm mũi dị ứng, viêm mũi do thuốc và viêm xoang. Biện pháp không dùng thuốc như rửa mũi bằng nước muối có thể hữu ích cho tất cả các loại viêm mũi và nên được khuyến cáo đầu tiên.

- Viêm mũi thai kì có sung huyết mũi và kéo dài 6 tuần hoặc hơn trong thời kì mang thai, không xuất hiện các nguyên nhân khác gây viêm mũi và biến mất trong vòng 2 tuần sau khi sinh. Ở phần lớn phụ nữ, viêm mũi thai kì có thể được quản lý chỉ cần biện pháp không dùng thuốc.

- Phụ nữ có thai có các triệu chứng của viêm mũi dị ứng mà không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc, khuyến cáo áp dụng một hoặc nhiều hơn các biện pháp dưới đây:

- **Cromolyn** xịt mũi (xịt 1 nhát 1 bên mũi, có thể tới 6 lần/ngày) cho bệnh nhân có triệu chứng nhẹ.

- **Glucocorticoid** xịt mũi dùng cho bệnh nhân có triệu chứng trung bình đến nặng. Với phụ nữ 3 tháng đầu thai kì nên dùng một corticoid khác thay vì triamcinolon.
- Thuốc kháng histamin uống như **certirizin** hoặc **loratadin** thích hợp hơn các thuốc khác trong nhóm.
- Khuyến cáo tránh sử dụng thuốc giảm sung huyết đường uống trong 3 tháng đầu thai kì và bất kì phụ nữ có thai nào tăng huyết áp. Sau 3 tháng đầu thai kì, tư vấn bệnh nhân hạn chế sử dụng các thuốc này để làm giảm sung huyết mũi nghiêm trọng. Các thuốc giảm sung huyết dạng xịt chỉ nên được sử dụng hạn chế vì chúng có thể gây sung huyết bật lại sau vài ngày sử dụng.
- Quản lý viêm da dị ứng trong thai kì bao gồm tránh các yếu tố khởi phát, sử dụng tối đa chất làm mềm và thuốc kháng histamin khi cần thiết để kiểm soát ngứa.
- Với những bệnh nhân vẫn còn triệu chứng mặc dù đã thực hiện như trên, khuyến cáo dùng **hydrocortison** (0,5 - 2,5% bôi lên vùng bị ảnh hưởng 2 lần/ngày) cho đến khi triệu chứng được kiểm soát.
- Bệnh nhân nên được tư vấn về việc sử dụng các corticosteroid hiệu lực mạnh hơn và chỉ sử dụng chúng ở những vùng cơ thể không đáp ứng với các tác nhân yếu hơn.
- Trong thai kì, sử dụng hạn chế **prednison** uống thích hợp hơn bôi một lượng lớn corticosteroid dùng ngoài. Tuy nhiên, nên tránh sử dụng glucocorticoid uống trong 3 tháng đầu thai kì nếu có thể.

Quản lý nhiễm khuẩn hô hấp khi mang thai

Lược dịch: Nguyễn Thị Yến, Nguyễn Thị Hồng Lê, DS Nguyễn Thị Thảo

Nguồn: Lucia Larson, Raymond Powrie, Thomas M File. Treatment of respiratory infections in pregnant women. Uptodate. February 16 2016. Link gốc: [goo.gl/kHc3ZP](https://www.google.com/search?q=goo.gl/kHc3ZP)

Cảm lạnh

Đối với những bệnh nhân không mang thai, triệu chứng của cảm lạnh thường nhẹ và có thể tự khỏi, nhìn chung không cần can thiệp điều trị hoặc sẽ đáp ứng tốt nếu có can thiệp. Tuy nhiên, nhiều phụ nữ mang thai bị cảm lạnh vẫn muốn có lời khuyên và được điều trị triệu chứng.

Nhìn chung các triệu chứng sẽ hết trong vòng 10 ngày, mặc dù ho có thể kéo dài lâu hơn một chút. Dùng thuốc có thể làm giảm nhẹ một vài triệu chứng, tuy nhiên không làm rút ngắn khoảng thời gian tồn tại của các triệu chứng, hơn nữa, nguy cơ của các thuốc điều trị cảm lạnh ở bệnh nhân đang mang thai vẫn chưa được nghiên cứu trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Nếu bệnh nhân vẫn tiếp tục mong muốn làm giảm triệu chứng sau khi đã được cung cấp đủ thông tin về khả năng tự khỏi của bệnh, hiệu quả có hạn của các thuốc điều trị sẵn có, và sự thiếu các bằng chứng tin cậy về độ an toàn thì nên khuyên bệnh nhân dùng các thuốc có bằng chứng tốt nhất không gây hại trên thai nhi.

Đau họng đau đầu: nhìn chung, sử dụng không khí nóng ẩm điều trị nghẹt mũi và **paracetamol** điều trị đau họng và đau đầu đạt được cân bằng tốt nhất giữa tính hiệu quả và tính an toàn.

Sốt: nếu có sốt, sử dụng paracetamol để hạ sốt là hợp lý.

Chảy nước mũi: Đối với bệnh nhân bị chảy nước mũi nghiêm trọng, **ipratropium bromide** dạng xịt mũi là một lựa chọn; nghiên cứu trên động vật không quan sát thấy tác hại gây quái thai, tuy nhiên chưa có dữ liệu trên người. Dạng xịt Ipratropium bromide 0,06% thường được chỉ định 2 nhát xịt (42 mcg) mỗi mũi, từ 3-4 lần mỗi ngày. Những lựa chọn khác cho bệnh nhân khi mắc những triệu chứng trầm trọng của bệnh cảm lạnh gồm **cromolyn sodium** dùng đường mũi hoặc thuốc ức chế ho như **dextromethorphan** hoặc **guaifenesin**. Chế phẩm cromolyn đường hít có thể gây co thắt phế quản tạm thời, ngứa cổ họng hay gây ho, thận trọng khi sử dụng đối với bệnh nhân hen.

Kháng sinh: Kháng sinh không được chỉ định điều trị cảm lạnh, trừ một số ít bệnh nhân (dưới 2%) có bằng chứng về viêm xoang thứ cấp do vi khuẩn. Tình trạng mang thai không làm thay đổi các tiêu chuẩn thông thường của việc có chỉ định kháng sinh hay không.

Viêm phế quản:

Viêm phế quản cấp là tình trạng viêm có thể tự khỏi của phế quản, có biểu hiện lâm sàng là ho, thường có đờm. Viêm phế quản cấp không thể phân biệt với cảm lạnh trong những ngày đầu tiên của bệnh, nhưng viêm phế quản cấp có thể được nhận ra khi các cơn ho kéo dài hơn 5 ngày. Việc không có các bất thường trên phim X-quang phổi giúp phân biệt viêm phế quản cấp và viêm phổi. Bệnh nhân bị sốt có khả năng bị cúm hoặc viêm phổi cao hơn viêm phế quản hoặc cảm lạnh thông thường. Chụp X-quang lồng ngực nên được thực hiện khi có những dấu hiệu của viêm phổi như thở gấp, nhịp tim nhanh, thiếu oxy, sốt, nghe ran phổi.

Viêm phế quản do virus chiếm đến khoảng 90% các trường hợp. Các tác nhân gây bệnh bao gồm chủng cúm A và B, *giao cúm 3*, *coronavirus*, *adenovirus*, *metapneumovirus*, *rhinovirus* và virus hợp bào hô hấp. Báo cáo cho thấy các trường hợp sinh đờm mủ chiếm đến 50% bệnh nhân viêm phế quản cấp. Mủ và đờm không có màu biểu hiện cho sự không nhiễm khuẩn. Thỉnh thoảng viêm phế quản cấp gây ra bởi *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* hay *Bordetella pertussis*. Nên nghi ngờ viêm phế quản là do những nguyên nhân này ở những bệnh nhân có ho kéo dài, thậm chí khi không có những cơn ho đến mức gây nôn, ho kịch phát, hoặc thở vào khó khăn ở trẻ em mắc ho gà. Nhìn chung, nếu không có bằng chứng về bùng phát dịch ở địa phương, không khuyến cáo chẩn đoán hay điều trị theo kinh nghiệm cho những tác nhân gây bệnh này.

Điều trị triệu chứng của viêm phế quản cũng giống như cảm lạnh. Sử dụng kháng sinh đối với viêm phế quản do virus là không hiệu quả. Kinh nghiệm từ một số bệnh nhân cho thấy có thể làm giảm triệu chứng ho bằng cách sử dụng hơi nước ấm. Vì các chất ức chế ho thường không hiệu quả đối với ho kèm theo viêm phế quản nên phụ nữ mang thai được khuyến cáo không nên sử dụng những hoạt chất này. Chăm sóc hỗ trợ và trấn an tinh thần là những phương pháp điều trị phù hợp hơn.

Viêm xoang:

Phụ nữ mang thai bị cảm lạnh làm tăng nguy cơ bị viêm mũi xoang tiến triển và rối loạn chức năng vòm mũi. Điều này được cho là do sự tắc nghẽn gây ra bởi ảnh hưởng của nội tiết tố lên niêm mạc. Hầu như tất cả các trường hợp viêm mũi xoang là do virus, chỉ có một phần rất nhỏ là do nhiễm khuẩn thứ phát. Những trường hợp viêm mũi xoang cấp tính do virus không biến chứng thường có thể khỏi trong vòng 7-10 ngày. Nhiều phụ nữ mang thai mắc viêm mũi xoang không có những dấu chứng điển hình như nghẹt mũi, chảy mũi nước có mủ, đau răng hàm trên, giảm khứu giác, đau mặt hay choáng váng khi nghiêng về phía trước.

Mặc dù tăng nguy cơ và tăng xuất hiện những triệu chứng không điển hình nhưng không có những khuyến cáo riêng để phân biệt cảm lạnh với viêm mũi xoang do vi khuẩn ở phụ nữ mang thai. Do đó, những tiêu chí sau được sử dụng để chẩn đoán viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn:

- Triệu chứng hoặc dấu hiệu dai dẳng của viêm mũi xoang cấp kéo dài trên 10 ngày mà không có dấu hiệu cải thiện trên lâm sàng.
- Khởi phát các triệu chứng nghiêm trọng hoặc có sốt cao ($>39^{\circ}\text{C}$) và chảy mũi nước có mủ hoặc đau mặt ít nhất 3 đến 4 ngày liên tục khi khởi phát bệnh.
- Xuất hiện các triệu chứng trầm trọng hơn (trầm trọng hơn gấp đôi) hoặc các dấu hiệu (khởi phát sốt, đau đầu, chảy mũi nước) sau nhiễm trùng đường hô hấp trên điển hình do virus kéo dài 5-6 ngày và bước đầu cải thiện triệu chứng.

Khuyến cáo theo dõi và điều trị triệu chứng đối với bệnh nhân mang thai có sức miễn dịch đề kháng tốt mắc viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn và tiến triển tốt (sử dụng kháng sinh có thể bắt đầu khi bệnh không cải thiện hoặc tệ đi). Phương pháp này tương tự như khuyến cáo bởi một nhóm chuyên gia đa ngành nhưng khác với hướng dẫn 2012 của Hiệp hội bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (chọn sử dụng kháng sinh từ đầu như một lựa chọn điều trị ngăn chặn trong 3 ngày với các bệnh nhân có triệu chứng nhẹ).

Kháng sinh nên được bắt đầu sau khi bệnh nhân không được theo dõi giám sát đầy đủ hoặc bệnh nhân theo dõi, kiểm soát đầy đủ nhưng có những triệu chứng trầm trọng hơn. Bệnh nhân với triệu chứng ổn định (không tốt lên hay tệ đi) sau 7 ngày nên được kiểm soát thêm 10 ngày nữa bằng theo dõi và điều trị triệu chứng hay sử dụng kháng sinh phụ thuộc vào tình trạng bệnh nhân, bệnh kèm hay các yếu tố xã hội khác. Bệnh nhân với các triệu chứng tệ hơn hay không cải thiện sau 10 ngày điều trị thêm nên bắt đầu sử dụng kháng sinh. Đối với bệnh nhân không mang thai, kháng sinh dùng cho viêm xoang do nhiễm khuẩn được chỉ định trực tiếp cho hầu hết các vi khuẩn như *H.influenzae*, *M. catarrhalis*, và *S. pneumoniae*. **Amoxicillin - clavulanate** (cả loại 500 mg/125 mg dùng đường uống 3 lần/ngày hoặc 875 mg/125 mg dùng đường uống 2 lần/ngày) đều hay dùng để điều trị viêm xoang cấp do vi khuẩn trên bệnh nhân không dị ứng với penicillin và không có các yếu tố nguy cơ đề kháng (đã sử dụng kháng sinh này, mắc kèm nhiều bệnh, nhiễm trùng nghiêm trọng, địa phương có trên 10% *S. pneumoniae* đề kháng penicillin, suy giảm miễn dịch). Đối với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao, liều cao amoxicillin-clavulanate 2.000mg/125mg 2 lần mỗi ngày được đề nghị. Trong khi có sự gia tăng tỉ lệ đề kháng macrolide của *S. pneumoniae* trong báo cáo gần đây thì azithromycin vẫn được ưa dùng đối với phụ nữ mang thai mắc viêm xoang do nhiễm khuẩn dị ứng với penicillin vì nhóm *fluoroquinolone*, *tetracycline* và *doxycycline* thường tránh dùng đối với phụ nữ có thai, do liên quan đến tiềm tàng nguy cơ gây ảnh hưởng trên sụn, xương, răng của thai nhi. Tuy nhiên, **clindamycin** phối hợp với **cephalosporin** đường uống có thể được kê cho bệnh nhân bị quá mẫn đối với penicillin không phải typ1.

Các phương pháp điều trị hỗ trợ được chấp nhận đối với bệnh nhân có thai bao gồm dùng dung dịch nước muối xịt mũi, dung dịch đệm rửa mũi, paracetamol và steroids dạng xịt mũi (**beclomethasone** hay **budesonide**) đối với bệnh nhân không thể chịu đựng thêm nữa những cơn nghẹt mũi hay cơn đau trong khi đợi điều trị nhiễm khuẩn bằng kháng sinh. Dùng thuốc kháng histamin không có vai trò trong làm giảm các

triệu chứng của viêm xoang cấp do nhiễm khuẩn đối với những bệnh nhân không dị ứng. Không có bằng chứng thuyết phục nào về lợi ích của việc sử dụng thuốc giảm sung huyết hay **guaifenesin**.

Bệnh cúm:

Đối với phụ nữ mang thai và sau sinh khoảng 2 tuần nghi ngờ bệnh cúm cấp thì việc điều trị bằng **oseltamivir** được khuyến cáo để tránh những tác dụng phụ tiềm tàng của cúm khi mang thai.

Viêm phổi

Tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi ở phụ nữ mang thai và không mang thai là tương tự nhau, ước tính khoảng 0,2 – 8,5 trong 1.000 ca sinh.

Tại Mỹ (1998-2008), viêm phổi chiếm khoảng 30% trong các nhiễm khuẩn đồng thời ở bệnh nhân mang thai có nhiễm khuẩn huyết nặng. Tỷ lệ này có liên quan với bệnh lý nặng ở cả mẹ và thai nhi, nhưng tỷ lệ tử vong ở mẹ là hiếm. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở phụ nữ mang thai là thiếu máu, hen, hút thuốc lá, sử dụng các thuốc mà không được kê đơn, mắc các bệnh suy giảm miễn dịch(HIV/AIDS) hoặc đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.

Triệu chứng điển hình của viêm phổi là khởi phát đột ngột với sốt, đau ngực, khó thở, ho kèm theo đờm mủ, tuy nhiên hầu hết các bệnh nhân không có các triệu chứng điển hình. Dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi và các đánh giá chẩn đoán của bệnh nhân có thai nghi ngờ viêm phổi tương tự như ở bệnh nhân không mang thai.

Phụ nữ mang thai mắc viêm phổi dễ bị sinh non cũng như phù phổi. Trong khi không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong trong giai đoạn chu sinh, thì tần suất trẻ sinh nhẹ cân ở bà mẹ viêm phổi cao hơn ở nhóm bà mẹ không viêm phổi. Phụ nữ mang thai dễ bị mắc viêm phổi nặng vì những thay đổi sinh lý trong thai kỳ, bao gồm độ nâng cơ hoành lên 4 cm, giảm dung tích cặn chức năng (functional residual capacity), tăng tiêu thụ oxy, tăng lượng dịch trong phổi. Những thay đổi đó làm cho phụ nữ mang thai có sức chịu đựng kém, ngay cả với tình trạng thiếu oxy trong thời gian ngắn. Ngoài ra, thở nhanh có thể gây nhiễm kiềm hô hấp, điều này có thể dẫn đến giảm lưu lượng máu tử cung. Với những yếu tố kể trên, các chuyên gia đưa ra ngưỡng tiêu chí nhập viện thấp hơn với phụ nữ mang thai mắc viêm phổi. Khi nhập viện, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng các phương

pháp bù dịch bằng đường truyền tĩnh mạch, cung cấp oxy, và giám sát chặt chẽ bà mẹ - thai nhi cho đến khi có cải thiện lâm sàng.

Trong khi hầu hết các phụ nữ có thai mắc viêm phổi có thể được quản lý ban đầu ở các đơn vị y tế thì đơn vị chăm sóc tích cực là cần thiết cho các bệnh nhân cần thở máy hoặc sốc nhiễm khuẩn. Những dấu hiệu thể hiện mức độ nặng bệnh bao gồm nhịp thở >30 lần/phút, PaO₂/FiO₂ <250, thâm nhiễm nhiều thùy phổi, nhầm lẫn/mất phương hướng, ure huyết (BUN >20 mg/dL), giảm bạch cầu (bạch cầu < 4.000 tế bào/mm³), giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu <100.000 tế bào/mm³), hạ thân nhiệt (nhiệt độ <36 độ), hạ huyết áp cần hồi sức dịch tích cực, hạ đường huyết (ở bệnh nhân không đái tháo đường), hạ natri máu, hoặc toan chuyển hóa không có nguyên nhân hoặc lactat máu. Quyết định để đưa một phụ nữ mang thai có các đặc điểm của bệnh lý nghiêm trọng vào các đơn vị chăm sóc tích cực là rất khó khăn, bởi vì hầu hết các bệnh viện đều không có đơn vị chăm sóc tích cực sản khoa.

Sốt cần được điều trị bằng paracetamol và tình trạng dịch trong cơ thể cần được giám sát chặt chẽ vì phụ nữ mang thai dễ bị phù phổi. Độ bão hòa oxy đo bằng máu động mạch (SaO₂) cần được duy trì >95% trong quá trình mang thai, điều này cần thiết để duy trì đủ oxy cho thai nhi. Nếu SaO₂ <95%, khí máu động mạch cần làm lại để xác định PaO₂. PaO₂ ở bà mẹ ≥ 70% là cần thiết giúp duy trì một gradient nồng độ để khuếch tán oxy thuận lợi từ bà mẹ sang thai nhi qua nhau thai.

Sử dụng kháng sinh với mục tiêu là bao phủ hết toàn bộ các vi khuẩn có khả năng gây viêm phổi cộng đồng ở phụ nữ không mang thai. Các vi khuẩn gây bệnh bao gồm: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *mycoplasma*, *chlamydia*, các virus, *legionella*, *Staphylococcus aureus* và trực khuẩn Gr(-). Tuy nhiên các trực khuẩn gram âm có xu hướng gây ra viêm phổi ở bệnh nhân có bệnh mắc kèm, nó không phổ biến gây ra viêm phổi ở bệnh nhân trẻ, khỏe, phụ nữ mang thai.

Đối với phụ nữ mang thai bị viêm phổi mắc phải cộng đồng và không có đặc điểm nào nghiêm trọng, khuyến cáo nên phối hợp một kháng sinh beta lactam kháng phổ cầu (**ceftriaxone**, **cefotaxim**, **ampicillin-sulbactam**) với **azithromycin** tại những nơi có tỷ lệ kháng macrolid lớn hơn 25%.

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với cephalosporin có thể điều trị bằng **clindamycin** cộng với **aztreonam**, nếu không bị viêm phổi nặng. Với bệnh nhân bị viêm phổi nặng kèm theo dị ứng với cephalosporin, khuyến cáo dùng **vancomycin** (để bao phủ các MRSA và phổ cầu kháng thuốc) phối hợp với **azithromycin** và **aztreonam**.

Kháng sinh cần tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai là **doxycycline**, **clarithromycin**, và nhóm **fluoroquinolon**. Mặc dù azithromycin có dữ liệu về độ an toàn, nhưng đã ghi nhận những tác dụng phụ trong các thử nghiệm trên động vật khi dùng clarithromycin ở chế độ đa liều thấp. Bên cạnh đó, kinh nghiệm sử dụng thuốc này trên người vẫn còn hạn chế. Fluoroquinolon nên tránh sử dụng trong quá trình mang

thai vì các lo ngại liên quan đến bệnh khớp của thai và dị tật bẩm sinh dựa trên các nghiên cứu động vật. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo về tính an toàn khi sử dụng ở phụ nữ có thai, vì vậy đề xuất đã được đưa ra đó là phụ nữ có thai có thể sử dụng thuốc này nếu những biện pháp điều trị thay thế kém an toàn hoặc kém hiệu quả hơn.

Viêm phổi do *virus varicella – zoster* đặc biệt nghiêm trọng ở phụ nữ có thai. Việc phát triển thành viêm phổi tối cấp xấp xỉ khoảng 10 đến 20% trong số các thai phụ mắc thủy đậu. Tỷ lệ tử vong của những phụ nữ này cao, khoảng 40%. Điều trị bằng **acylclovir** là bắt buộc trong trường hợp này để giảm nguy cơ suy hô hấp và tử vong ở bà mẹ. Các biến chứng của mẹ cùng với các hậu quả nghiêm trọng lên thai nhi/trẻ sơ sinh nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cần phải có miễn dịch ở các bà mẹ nghi ngờ nhiễm virus *varicella* và cần tiêm chủng dự phòng cho những phụ nữ có ý định có thai.

Viêm phổi có thể dẫn đến suy hô hấp. Cần dự đoán sớm tình trạng này để có thể đặt nội khí quản cho bệnh nhân.

Viêm phổi mắc phải bệnh viện và viêm phổi hít

Nguyên nhân gây viêm phổi mắc phải tại bệnh viện ở phụ nữ mang thai tương tự như nguyên nhân gây viêm phổi ở phụ nữ không mang thai, nhưng cũng có những nguyên nhân khác. Phụ nữ mang thai dễ bị viêm phổi hít trong quá trình chuyển dạ và sinh, vì vậy đây luôn là một điều quan trọng cần xem xét. Vi khuẩn que Gr (-) trong đó có *Pseudomonas* cũng là một tác nhân gây bệnh hay gặp.

Thở khò khè và bệnh hen suyễn do virus

Nhiễm virus đường hô hấp, đặc biệt virus hợp bào hô hấp (RSV) và *rhinovirus* (HRV) là nguyên nhân phổ biến nhất gây thở khò khè ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và gây nên đợt cấp hen suyễn ở người lớn (trên 50%) và trẻ em (trên 85%) nếu có tiền sử hen. Thuốc cường beta dạng hít, như **albuterol**, có thể sử dụng an toàn cho phụ nữ có thai để điều trị thở khò khè, cũng như ở các bệnh nhân là phụ nữ không mang thai.

VẤN ĐỀ SAU SINH

Rất hiếm khi những người phụ nữ sau sinh đang được điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mà cần cách ly với con của họ, nhưng cần rửa tay và đeo khẩu trang để hạn chế tối đa sự lây lan của vi khuẩn lên trẻ. Lao cấp tính là trường hợp ngoại lệ và yêu cầu cần cách ly tạm thời giữa mẹ và bé.

Thời kỳ cho con bú

Nhìn chung, phụ nữ cho con bú không nên lo lắng khi bị nhiễm khuẩn hô hấp. Nuôi con bằng sữa mẹ là phương pháp cho ăn tốt hơn và mang lại miễn dịch thụ động cho trẻ mới sinh. Hầu hết các thuốc (kháng sinh) được sử dụng để điều trị các bệnh đường hô hấp cũng được chấp nhận sử dụng trong thời kỳ cho con bú. Các thuốc cần tránh sử dụng trong thời kỳ cho con bú bao gồm **quinolone** và các **tetracyclin**.

TÓM LƯỢC KHUYẾN CÁO

Nhận biết những thay đổi về sinh lý ở đường hô hấp trong thời kỳ mang thai đóng vai trò quan trọng trong quản lý các bệnh lý đường hô hấp trong thời kỳ này.

Có hai lưu ý chính khi điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cho phụ nữ mang thai: đầu tiên là xác định các đánh giá lâm sàng và các điều trị phù hợp, tiếp theo là xác định xem liệu việc thực hiện các chẩn đoán và điều trị này có gây ra bất cứ nguy cơ nào thêm cho bà mẹ và thai nhi hay không. Những nguy cơ này có thể liên quan đến việc tăng nhạy cảm với các bệnh lý nghiêm trọng hoặc các biến chứng ở phụ nữ có thai (như là cúm) và/hoặc nguy cơ tiềm tàng trên thai nhi liên quan đến bệnh tật (ví dụ như nhiễm trùng bẩm sinh), các chẩn đoán (bức xạ trong chẩn đoán hình ảnh) hoặc thuốc điều trị (doxycycline có thể gây biến màu sự phát triển của răng trẻ).

Hầu hết các nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính, bao gồm viêm phế quản, viêm họng, viêm mũi xoang cấp không biến chứng và cảm lạnh thông thường, đều có nguyên nhân từ virus và không thích hợp điều trị bằng kháng sinh. Việc sử dụng kháng sinh không phù hợp trong các trường hợp này góp phần quan trọng trong việc làm tăng tình trạng kháng thuốc, các tác dụng phụ liên quan đến thuốc và tăng chi phí không cần thiết.

Cảm lạnh thông thường

Khuyến cáo làm nóng không khí ẩm ở mũi bị nghẹt và sử dụng paracetamol cho điều trị đau họng, nhức đầu, sốt. Nếu cần dùng thuốc để làm giảm triệu chứng của chảy nước mũi, khuyến cáo dùng các thuốc **ipratropium bromid** và **cromolyn dạng xịt**.

Viêm xoang

Khi kháng sinh được chỉ định, khuyến cáo sử dụng **amoxicillin – clavulanat** cho hầu hết các bệnh nhân và **azithromycin** đối với các bệnh nhân dị ứng với penicillin.

Clindamycin phối hợp với một **cephalosporin** đường uống có thể được chỉ định cho bệnh nhân không thuộc dạng quá mẫn typ1 với penicillin. Các **fluoroquinolon**, **tetracyclin** và **doxycycline** nên tránh sử dụng.

Có thể chấp nhận các biện pháp điều trị hỗ trợ bao gồm nước muối xịt mũi, dung dịch đệm nhỏ mũi hoặc thuốc xịt mũi chứa steroid (**beclomethasol** hoặc **budenoside**) (xem viêm xoang ở trên)

Viêm phế quản

Khuyến cáo dùng máy tạo độ ẩm (xem viêm phế quản ở trên)

Viêm phổi

Với phụ nữ mang thai bị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng và không có các dấu hiệu đặc trưng của những bệnh nghiêm trọng, khuyến cáo phối hợp điều trị giữa 1 beta lactam tác dụng trên phế cầu (**ceftriaxone**, **cefotaxim**, **ampicillin – sulbactam**) với **azithromycin**. Bệnh nhân tiền sử dị ứng với cephalosporin có thể điều trị bằng **clindamycin** phối hợp với **aztreonam** nếu bệnh nhân không có viêm phổi nghiêm trọng. Với bệnh nhân có viêm phổi nặng và có tiền sử dị ứng với cephalosporin, khuyến cáo sử dụng **vancomycin** phối hợp với **azithromycin** và **aztreonam**.

Kháng sinh thường tránh sử dụng ở thời kỳ mang thai bao gồm **doxycycline**, **clarithromycin** và các **fluoroquinolon**. Phụ nữ mang thai khi viêm phổi dễ bị sinh non và phù phổi, những bệnh nhân này tốt nhất nên điều trị nội trú cho đến khi các dấu hiệu lâm sàng cải thiện.

Thai nhi kém chịu đựng với tình trạng thiếu dưỡng khí, toan chuyển hóa và cần phải tránh để xảy ra các tình trạng này. PO₂ ở mẹ cần giữ ở mức ≥70mmHg (hoặc SPO₂ ít nhất là 95%) để duy trì đầy đủ oxy cho thai nhi (xem viêm phổi ở trên).

Quản lý nhiễm khuẩn tiết niệu khi mang thai

Nguyễn Mai Hương, DS. Nguyễn Duy Hưng

Nguồn: Emilie Katherine Johnson. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Medscape. July 24 2016. Link gốc: goo.gl/d0R7v

NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH

Thời kỳ mang thai gây ra rất nhiều thay đổi ở cơ thể người phụ nữ. Những thay đổi về nội tiết và chuyển hóa làm tăng nguy cơ ứ nước tiểu và trào ngược bàng quang – niệu quản. Những thay đổi này, kèm theo cấu tạo đường niệu ngắn (xấp xỉ 3-4 cm ở nữ giới) và khó khăn trong việc vệ sinh do bụng to ra làm tăng tần suất nhiễm khuẩn tiết niệu (UTIs) ở phụ nữ có thai. Thật vậy, UTIs là nhiễm khuẩn thường gặp nhất ở phụ nữ trong suốt thời kỳ mang thai.

Kháng sinh đường uống là lựa chọn điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn niệu và viêm bàng quang không có triệu chứng. Điều trị chuẩn cho viêm bể thận là phải nhập viện và sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch. Kháng sinh dự phòng được chỉ định trong một số trường hợp. Bệnh nhân điều trị UTIs có triệu chứng trong khi mang thai nên được tiếp tục sử dụng kháng sinh dự phòng hàng ngày trong suốt thai kỳ.

ĐỊNH NGHĨA

Nhiễm khuẩn tiết niệu

UTIs là khi có sự hiện diện ít nhất 100.000 vi khuẩn trong mỗi mL nước tiểu ở bệnh nhân không có triệu chứng, hoặc nhiều hơn 100 vi khuẩn/mL nước tiểu kèm theo mủ niệu (> 7 bạch cầu [WBC]/mL) ở bệnh nhân có triệu chứng. Chẩn đoán UTIs được xác định khi có xét nghiệm vi khuẩn niệu dương tính, đặc biệt ở bệnh nhân triệu chứng không rõ ràng. UTIs thường liên quan đến nguy cơ ở cả mẹ và con bao gồm viêm bể thận, trẻ sinh non, trẻ thiếu cân, và tăng nguy cơ tử vong chu sinh.

Nhiễm khuẩn niệu không có triệu chứng

Nhiễm khuẩn niệu không có triệu chứng thường được định nghĩa là sự có mặt của hơn 100.000 vi khuẩn/mL ở 2 mẫu nước tiểu liên tiếp mà không thấy xuất hiện các triệu chứng. Nhiễm khuẩn tiết niệu không có triệu chứng nếu không được điều trị sẽ trở thành một yếu tố nguy cơ trở thành viêm bàng quang cấp (40%) và viêm bể thận (25-30%) ở PNMT.

Viêm bàng quang cấp

Viêm bàng quang cấp là nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới, là sự viêm nhiễm bàng quang nguyên nhân có thể do không phải vi khuẩn (ví dụ, phóng xạ hoặc nhiễm

virus). Viêm bàng quang cấp xuất hiện ở khoảng 1 % PNMT, trong đó có 60% có kết quả âm tính trong sàng lọc ban đầu. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm tiểu ra máu, tiểu khó, khó chịu vị trí trên mu, tiểu nhiều lần, tiểu gấp, tiểu đêm. Những triệu chứng này thường khó để nhận biết do nó cũng có thể xảy ra trong thời kì mang thai. Viêm bàng quang cấp thường là biến chứng của bệnh đường niệu trên (viêm bể thận) trong 15-50% tổng số ca.

Viêm bể thận cấp

Viêm bể thận cấp là biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu thường gặp nhất ở PNMT, xuất hiện xấp xỉ 2 % trong tổng số PNMT. Viêm bể thận cấp thường xuất hiện sốt, đau hông, cộng với các triệu chứng chính của nhiễm khuẩn tiết niệu. Những triệu chứng khác có thể bao gồm nôn, buồn nôn, đi tiểu nhiều lần, tiểu gấp và tiểu đêm. Hơn nữa, phụ nữ kèm các yếu tố nguy cơ (suy giảm miễn dịch, tiểu đường, thiếu máu hồng cầu hình liềm, bàng quang thần kinh, UTIs dai dẳng hoặc tái phát trước khi mang thai) sẽ làm tăng nguy cơ mắc UTI biến chứng.

SINH LÝ BỆNH

Nhiễm trùng là kết quả do sự xâm lấn tăng dần đường niệu, chủ yếu do vi khuẩn chí có trong âm đạo, tầng sinh môn và phân. Thay đổi các yếu tố giải phẫu ở người mẹ khiến cho nguy cơ nhiễm khuẩn tăng lên. Những yếu tố này bao gồm: bí tiểu do sức nặng của tử cung bị mở rộng trong quá trình mang thai và ứ nước tiểu do progesterone có tác dụng giãn cơ trơn niệu quản. Tăng thể tích tuần hoàn khiến tăng mức lọc cầu thận và tăng lượng nước tiểu.

Niệu quản mất khả năng tổng nước tiểu đồng thời tăng thể tích nước tiểu gây ra hiện tượng ứ nước tiểu khiến giãn nở niệu quản, bể thận và đài thận. Ứ tiểu và hiện tượng trào ngược bàng quang-niệu quản dẫn đến nhiễm trùng đường tiết niệu trên và viêm bể thận cấp.

Giãn nở đài thận và niệu quản thường gặp ở thận phải hơn chiếm 86% tất cả các trường hợp. Mức độ giãn nở đài thận cũng thường rõ nét hơn ở thận phải so với thận trái (trung bình 15 mm so với 5 mm). Hiện tượng giãn nở dường như bắt đầu ở tuần thứ 10 của thai kì và diễn biến nặng nề hơn trong suốt giai đoạn còn lại. Điều này được nhấn mạnh bởi sự phân bố các trường hợp mắc viêm bể thận trong suốt thai kì: 2% trong 3 tháng đầu, 52 % trong suốt 3 tháng tiếp theo và 46 % ở 3 tháng cuối cùng.

Mặc dù progesterone cũng có tác dụng giãn nở niệu quản tương đối, lượng nước tiểu tăng nhanh trên xương chậu trong suốt thai kì. Tuy nhiên, vẫn đang còn tranh cãi liệu áp lực của bàng quang tăng hay giảm trong suốt thai kì.

Đường niệu và tăng nồng độ amino acid nước tiểu trong suốt thai kì là các yếu tố góp phần có thể dẫn đến UTI. Ở rất nhiều trường hợp, bài tiết glucose tăng thêm 100

mg/ngày trong thai kì so với lúc không mang thai. Glucose niệu là hậu quả của chức năng tái hấp thu của ống góp và quai Henle bị tổn thương khiến 5% glucose đã được lọc tránh khỏi sự tái hấp thu ban đầu của ống lượn gần.

Bài tiết alanine, glycin, serin, và threonine tăng trong suốt thai kì. Nồng độ cysteine, leucin, lysine, phenylalanine, taurin, và tyrosin tăng trong nửa đầu thai kì và trở lại nồng độ giới hạn bình thường trong nửa sau thai kì. Cơ chế của việc amino acid niệu vẫn chưa được biết, mặc dù sự có mặt của nó đã được công nhận là ảnh hưởng đến sự có mặt của *Escherichia coli* vào lớp biểu mô chuyển tiếp.

TIỀN LƯỢNG

Ở hầu hết các trường hợp vi khuẩn niệu và nhiễm trùng đường tiết niệu (UTI) ở phụ nữ có thai, tiền lượng thường tốt. Di chứng kéo dài chủ yếu thường do các biến chứng liên quan đến sốc nhiễm khuẩn, suy hô hấp, thiếu oxy máu do hạ huyết áp, (ví dụ: hoại tử nghiêm trọng). Ở những người mẹ mắc UTI thì ít có di chứng trực tiếp lên thai nhi bởi vì lây nhiễm qua nhau thai rất hiếm; tuy nhiên giảm tưới máu tử cung do hiện tượng mất nước, thiếu máu ở người mẹ, và sự phá hủy trực tiếp của độc tố vi khuẩn tới mạch máu của nhau thai có thể gây giảm tưới máu não thai nhi.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên không được điều trị thường dẫn đến trẻ nhẹ cân, sinh non, sinh thiếu tháng, tăng huyết áp, tiền sản giật, thiếu máu thai phụ, và viêm màng ối. Một nghiên cứu hồi cứu được thực hiện bởi Mazor-Dray và cộng sự đã chỉ ra rằng UTI trong thai kì có liên quan độc lập đến hạn chế sự phát triển trong tử cung, tiền sản giật, sinh non, sinh mổ. Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu về BN là thai phụ cũng thấy được mối liên quan giữa UTI ở người mẹ và hen ở trẻ nhỏ.

XEM XÉT CÁC CÁCH TIẾP CẬN

Điều trị vi khuẩn niệu và viêm bàng quang

Do sự nguy hiểm của các biến chứng trên người mẹ và thai nhi, những chăm sóc khẩn cấp (ví dụ như khoa cấp cứu) nên tập trung vào việc nhận ra và điều trị nhiễm khuẩn niệu có triệu chứng và không có triệu chứng.

Điều trị vi khuẩn niệu ở bệnh nhân là PNMT vô cùng quan trọng bởi vì nó làm tăng nguy cơ UTI và liên quan đến dị tật ở thai nhi. Chăm sóc cấp cứu bao gồm:

- Sử dụng kháng sinh hợp lý
- Bổ sung điện giải nếu BN mất nước
- Nhập viện nếu có dấu hiệu tồn tại UTI biến chứng

Biện pháp hành vi

Bất cứ cuộc thảo luận về điều trị nào đều nên được mở đầu bằng việc thảo luận về biện pháp hành vi, biện pháp này có thể được áp dụng để đảm bảo vệ sinh tốt và làm giảm sự nhiễm khuẩn từ âm đạo, từ đó đảm bảo hiệu quả điều trị và ngăn ngừa tái nhiễm. Các biện pháp liên quan đến hành vi bao gồm:

- Tránh tắm
- Lau từ đằng trước ra sau khi đi tiểu tiện, đại tiện.
- Rửa tay trước khi sử dụng toilet.
- Sử dụng khăn để lau đáy chậu
- Sử dụng xà phòng lỏng để ngăn ngừa vi khuẩn từ xà phòng bánh
- Vệ sinh âm đạo đầu tiên khi tắm

Điều trị bằng kháng sinh

Kháng sinh đường uống được lựa chọn để điều trị cho nhiễm khuẩn niệu và viêm bàng quang không triệu chứng. Phác đồ đường uống hợp lý bao gồm:

- **Cephalexin** 500 mg, 4 lần/ngày
- **Ampicillin** 500 mg, 4 lần/ngày
- **Nitrofurantoin** 100 mg, 2 lần/ngày
- **Sulfisoxazole** 1 g, 4 lần/ngày

Tỷ lệ *Escherichia coli* đề kháng với **ampicillin** và **amoxicillin** là 20-40%; do đó những thuốc này không còn được coi là lựa chọn tối ưu trong điều trị UTIs gây ra bởi *E.coli*. Fosfomycin, dẫn chất của acid phosphoric, có hiệu quả trong điều trị UTIs không biến chứng gây ra bởi chủng *E.coli* và *Enterococcus* còn nhạy cảm. Fosfomycin xếp hạng B ở PNMT theo thang của FDA (hạng B: các nghiên cứu trên động vật không thấy có nguy hiểm cho thai nhi và không có nghiên cứu được kiểm soát tốt và đảm bảo được thực hiện trên PNMT).

Mặc dù thời gian sử dụng kháng sinh trong vòng 1,3,7 ngày đều đã được đánh giá, tuy nhiên điều trị kháng sinh kéo dài từ 10-14 ngày vẫn thường được khuyến cáo để diệt trừ hết vi khuẩn. Các nghiên cứu với **cephalexin**, **trimethoprim-sulfamethoxazole**, và **amoxicillin** được chỉ định liều một lần/ngày có hiệu quả ngang với đợt sử dụng trong vòng 3 đến 7 ngày, tuy nhiên tỷ lệ chữa khỏi chỉ 70%. Dữ liệu không đủ hiệu lực để đánh giá phác đồ điều trị dài ngày hơn, thậm chí trong trường hợp nhiễm khuẩn niệu không có triệu chứng.

Thành công điều trị phụ thuộc vào việc loại trừ sạch vi khuẩn hơn là phụ thuộc vào khoảng thời gian điều trị. Test nước tiểu có thể cho kết quả âm tính 1-2 tuần sau khi điều trị. Kết quả xét nghiệm nếu không phải âm tính sẽ được chỉ định điều trị bằng 1

kháng sinh khác từ 10-14 ngày, tiếp theo là liệu pháp ức chế (**nitrofurantoin** 50 mg trước khi đi ngủ) tới 6 tuần sau khi sinh.

ĐIỀU TRỊ VIÊM BỂ THẬN

Điều trị tiêu chuẩn của viêm bể thận bao gồm nhập viện và sử dụng kháng sinh **cephalosporin** hoặc **gentamicin** đường tĩnh mạch (IV). Truyền dịch phải được thực hiện cẩn trọng. Bệnh nhân viêm bể thận có thể mất nước đi do nôn và buồn nôn và cần phải truyền nước. Tuy nhiên, những BN này có nguy cơ cao phù phổi và hội chứng suy hô hấp cấp.

Sốt có thể được kiểm soát bằng thuốc hạ sốt (thường sử dụng paracetamol) và nôn, buồn nôn kiểm soát bằng thuốc chống nôn. Phần lớn thuốc chống nôn đều có thể điều trị nôn, buồn nôn do sử dụng kháng sinh, nhưng **doxylamine**, **emetrol** (Thang an toàn cho PNMT-Nhóm A), **dimenhydrinate** và **metoclopramide** (nhóm B) hay được sử dụng nhất.

Sinh non và sinh mổ cũng là các yếu tố nguy cơ liên quan đến viêm bể thận. Những nguy cơ này phải được đánh giá và điều trị sớm khi nhập viện. Trong một thử nghiệm kiểm soát, ngẫu nhiên về điều trị viêm bể thận các bệnh nhân ngoại trú có thai, Millar và cộng sự đã kết luận rằng điều trị viêm cầu thận ở BN ngoại trú có thai an toàn và hiệu quả ngang với BN nội trú có thai kì nhỏ hơn 24 tuần. Tuy nhiên, biện pháp hiện hành bù nước và kháng sinh đường tiêm cho BN nội trú vẫn là cần thiết. Viêm cầu thận cũng làm tăng nguy cơ sảy thai trong giai đoạn đầu của thai kì và nguy cơ sinh non sau khi mang thai 24 tuần.

Trong nghiên cứu, điều trị ngoại trú bằng 2 liều ceftriaxone tiêm bắp (IM) và cephalixin đường uống 10 ngày. Phương pháp điều trị ban đầu cho ngoại trú và nội trú không chữa khỏi số lượng bằng nhau các BN. Lợi ích điều trị ngoại trú bao gồm tiết kiệm chi phí và lợi ích về tâm lý xã hội cho BN. Nhưng nguy cơ điều trị ngoại trú bao gồm sốc nhiễm khuẩn và suy hô hấp tại nhà trong suốt quá trình điều trị ngoại trú của BN.

Các hướng dẫn điều trị nghiêm ngặt khuyến cáo nên giành một khoảng thời gian quan sát trước khi cho BN ra khỏi phòng cấp cứu, giáo dục BN và thảo luận về chăm sóc. Thêm vào đó, khoảng 2/3 BN ở nhóm điều trị ngoại trú không hoàn thành nghiên cứu do xuất hiện 1 hay nhiều biến chứng. Nếu điều trị ngoại trú được xem xét, chỉ những BN được chọn ở 3 tháng giữa thai kì được áp dụng. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu khác trước khi có thay đổi trong thực hành điều trị của bác sĩ.

LỰA CHỌN KHÁNG SINH

Lựa chọn kháng sinh nên dựa trên độ nhạy cảm căn cứ vào xét nghiệm nước tiểu (nếu có). Thông thường, nên bắt đầu bằng điều trị kinh nghiệm trước khi có kết quả xét

nghiệm. Điều trị kinh nghiệm yêu cầu cần có kiến thức lâm sàng về các vi khuẩn gây bệnh hay gặp và độ nhạy cảm của chúng với thuốc.

Tình trạng kháng thuốc cũng nên được xem xét trước khi kháng sinh điều trị được lựa chọn. Ví dụ, với nhiễm khuẩn *E.coli* đơn độc kháng với **ampicillin** từ 28-39%. Kháng với **trimethoprim-sulfamethoxazole** được ghi nhận lên đến 31%, kháng thuốc với cephalosporin thế hệ 1 từ 9-19%.

Thay đổi về sinh lý người mẹ có thể ảnh hưởng đến dược động học bao gồm: tăng tốc độ lọc cầu thận (GFR) và tăng lưu lượng máu đến thận, tăng thể tích phân bố, giảm tốc độ rỗng và nhu động dạ dày, giảm nồng độ albumin huyết tương. Do đó, **nồng độ kháng sinh** trong máu ở PNMT sẽ bị **giảm** bởi tăng thể tích tuần hoàn và tăng GFR.

Một số kháng sinh không nên sử dụng trong thai kì, do có tác dụng lên thai nhi. Bao gồm:

- **Tetracyclin** do tác dụng không mong muốn lên xương và răng trẻ, gây dị tật bẩm sinh.
- **Trimethoprim** vào 3 tháng đầu thai kì do gây khiếm khuyết trên mặt và bất thường tim
- **Chloramphenicol** gây hội chứng xanh xám
- **Sulfonamide** trong 3 tháng cuối thai kì do gây thiếu máu tan huyết ở người mẹ thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PD], vàng da và vàng da nhân.

Fluoroquinolon phải được sử dụng thận trọng trên PNMT. Cả **ciprofloxacin** và **levofloxacin** đều được xếp vào an toàn mức độ C theo thang đánh giá của FDA (nguy cơ trên thai nhi không thấy được thông qua nghiên cứu trên người, nhưng đã phát hiện ở một số nghiên cứu trên động vật). Mặc dù không phải là lựa chọn đầu tay để điều trị UTI ở PNMT, trong một số trường hợp trên lâm sàng nhất định, lợi ích của việc sử dụng fluoroquinolon có thể lớn hơn nguy cơ trên việc phát triển thai nhi.

Nguy cơ trên người mẹ sử dụng fluoroquinolone cũng phải được cân nhắc. Tháng 5/2016, FDA khuyến cáo rằng nguy cơ của các fluoroquinolon thường lớn hơn lợi ích trên BN với nhiễm khuẩn không có biến chứng, (bao gồm UTIs) và khuyến cáo sử dụng fluoroquinolon cho BN không có lựa chọn điều trị thay thế nào khác. Dị tật và tác dụng không mong muốn nghiêm trọng gây ra bởi fluoroquinolon liên quan đến dây chằng, cơ, khớp, thần kinh và hệ thần kinh trung ương.

Nitrofurantoin được ghi nhận là an toàn và hiệu quả tuy nhiên do khả năng thâm nhập vào mô kém nên đã việc sử dụng đã bị giới hạn, chỉ dùng trong điều trị viêm bể thận. Trước kia, nitrofurantoin hoàn toàn không được sử dụng ở 3 tháng cuối thai kì do tác dụng về huyết học trên trẻ sơ sinh. Hiện nay, không sử dụng thuốc này chỉ áp dụng vào vài tuần cuối của thai kì. Sử dụng trong giai đoạn này có thể gây thiếu máu tan máu ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh do hệ enzyme erythrocyte (có vai trò ổn định

glutathione) của trẻ chưa được hoàn thiện. Nitrofurantoin cũng an toàn và hiệu quả để sử dụng trong liệu pháp dự phòng với liều 2 lần/ngày trong suốt thai kì.

Macrolide không phải là lựa chọn điều trị UTI đầu tay ở PNMT. Tuy nhiên, chúng được dung nạp khá tốt bởi người mẹ và thai nhi. Một phân tích meta đã tổng kết rằng mặc dù điều trị bằng kháng sinh hiệu quả ở BN UTIs, nhưng dữ liệu chưa đủ mạnh để khuyến cáo bất cứ phác đồ nào để điều trị UTIs có triệu chứng trong suốt thai kì. Tất cả những kháng sinh được nghiên cứu đều có hiệu quả trong việc tăng tỉ lệ chữa khỏi UTI ở PNMT và giảm tỉ lệ gặp biến cố trên BN. Các phác đồ hiện nay bao gồm:

Phác đồ	Thuốc
Phác đồ ưu tiên	Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystal 100mg, uống 2 lần/ngày, trong vòng 5-7 ngày
	Amoxicillin 500 mg uống 2 lần/ngày (hoặc 250 mg uống 3 lần/ngày) trong vòng 5-7 ngày
	Amoxicillin-clavulanate 500/125 mg, uống 2 lần/ngày, trong vòng 3-7 ngày (Hoặc 250/125 mg uống 3 lần/ngày trong vòng 5-7 ngày)
	Cephalexin 500 mg uống 2 lần/ngày, trong vòng 3-7 ngày
Phác đồ thay thế	Fosfomycin 3 g, uống 1 liều duy nhất với 3-4 oz nước.

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

Phẫu thuật hiếm khi được chỉ định trừ trường hợp nghi ngờ nguyên nhân bệnh lý.

Ở BN có nang niệu đạo hoặc bàng quang, sỏi bàng quang, hội chứng niệu đạo, chấn thương đường tiết niệu dưới, viêm bàng quang kẽ, ung thư bàng quang, việc nội soi bàng quang có thể giúp trong việc chẩn đoán.

Đặt stent ngược dòng hoặc thủ thuật thông ống thận có thể giúp giảm đau niệu quản hoặc giải tỏa hệ thống ống góp bị nhiễm khuẩn do tắc nghẽn. Có nhiều các thủ tục xâm lấn, chẳng hạn như làm nhuyễn sỏi thông qua nội soi, tuy nhiên rất ít khi được sử dụng. Sử dụng biện pháp gây sốc bằng sóng xung kích để tán sỏi (ESWL) chống chỉ định ở PNMT.

Phẫu thuật xâm lấn rất hiếm được chỉ định ở BN, chỉ nên có kế hoạch thực hiện phẫu thuật ở 3 tháng giữa thai kì. Vì can thiệp phẫu thuật trong 3 tháng đầu thai kì thường gây sẩy thai, phẫu thuật ở 3 tháng cuối thai kì thường gây sinh non. Can thiệp phẫu thuật khẩn cấp trong 3 tháng cuối thai kì áp dụng trong trường hợp sinh mổ.

Tính an toàn của một số nhóm thuốc khi mang thai

Lê Thị Hiền, Đoàn Thị Thanh Vân, Nông Thị Bích Vân, DS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Nguồn: Christof Schaefer, Paul Peters, Richard K. Miller. Drug during pregnancy and lactation 3rd 2015.

PHẦN 1: NHÓM GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM, GIÃN CƠ, TRỊ GOUT

1. *Paracetamol (acetyminophen)*

Paracetamol là thuốc giảm đau, hạ sốt được lựa chọn hàng đầu trong thời kỳ mang thai, có thể được sử dụng với bất kỳ chỉ định nào trong 3 tháng đầu.

2. *Acid Acetylsalicylic*

Acid acetylsalicylic (ASA) không phải là thuốc giảm đau, chống viêm được lựa chọn hàng đầu trong thời kỳ mang thai. Paracetamol thích hợp hơn, hoặc khi điều trị chống viêm thì **ibuprofen** hoặc **diclofenac** là lựa chọn hàng đầu của các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). ASA hoặc các NSAID không nên được sử dụng thường xuyên trị giảm đau hoặc chống viêm ở một phần ba cuối của thai kỳ. Sử dụng kéo dài hơn 28 tuần có thể dẫn đến việc đóng sớm ống động mạch của bào thai. Nếu sử dụng thuốc giảm đau như ASA hoặc các NSAID liên tục ở 28 tuần cuối, lưu lượng máu ở ống động mạch và lượng nước ối phải được thường xuyên theo dõi bằng siêu âm. Sử dụng ASA 500 mg gần thời gian sinh có thể làm tăng khả năng chảy máu của người mẹ, thai nhi và trẻ sơ sinh trong quá trình sinh. Điều trị liều thấp với ASA để phòng huyết khối có thể được sử dụng một cách an toàn mà không giới hạn với chỉ định thích hợp.

3. *Dẫn xuất Pyrazolone và phenylbutazone*

Nên tránh sử dụng dẫn xuất của pyrazolone và phenylbutazone trong thời kỳ mang thai. Paracetamol là thuốc giảm đau được lựa chọn trong thời kỳ mang thai, trong từng trường hợp cụ thể có thể kết hợp với codein khi cần thiết. Trong ba tháng đầu không sử dụng dẫn xuất của pyrazolone hoặc phenylbutazone với bất kỳ chỉ định nào. Khi sử dụng nhóm thuốc này liên tục sau tuần 28 của thai kỳ cần quan sát chặt chẽ để đánh giá lưu lượng máu qua ống động mạch bằng cách siêu âm doppler tim, và kiểm soát lượng nước ối bằng siêu âm.

4. *Giảm đau phối hợp và thuốc dùng cho viêm xương khớp*

Tốt nhất nên tránh dùng thuốc trị viêm xương khớp khi mang thai. Tuy nhiên nếu có tiếp xúc vô ý trong thời kỳ phát triển quan trọng của thai nhi thì đây cũng không phải là

chỉ định để tiến hành các chẩn đoán xét nghiệm đặc hiệu.

5. Chất chủ vận opioid và thuốc đối kháng và thuốc giảm đau trung ương khác

Morphine và hydromorphone:

Sử dụng morphine và hydromorphone trong khi mang thai nên hạn chế chỉ dùng ở những tình huống đặc biệt, nếu không có giải pháp thay thế an toàn hơn. Luôn luôn giảm liều từ từ để tránh triệu chứng cai thuốc ở cả mẹ và thai nhi. Trẻ sơ sinh có thể biểu hiện suy hô hấp nếu sử dụng morphine ngay trước khi sinh. Với trường hợp tiếp xúc lâu dài, trẻ sơ sinh có thể có biểu hiện nghiêm trọng của hội chứng cai. Trong những trường hợp này đến ngày gần sinh nên được chuyển đến một trung tâm chuẩn bị cho việc chăm sóc tích cực trẻ sơ sinh.

Pethidine và meptazinol:

Pethidine (hoặc meptazinol) có thể được sử dụng trong quá trình chuyển dạ sau khi có những đánh giá quan trọng, và không có dấu hiệu nhiễm toan thai nhi từ trước. Pethidine thường được chỉ định trong sinh non và cho phép sử dụng trong ba tháng đầu tiên nếu không có giải pháp thay thế an toàn hơn.

Codeine and oxycodone:

Codein có thể được sử dụng ở phụ nữ mang thai như một thuốc giảm đau nếu có chỉ định rõ ràng và thường kết hợp với paracetamol. Khi sử dụng, nên sử dụng có giới hạn cho điều trị ngắn hạn. Codein có thể được sử dụng cho một điều trị ngắn hạn như một thuốc trị ho khi một môi, ho khan không đáp ứng với các biện pháp vật lý khác. Trong mỗi trường hợp có thể có các tương tác với các thuốc khác và khả năng gây nghiện cần phải được cân nhắc kỹ. Oxycodone cũng được chấp nhận sử dụng theo chỉ dẫn nghiêm ngặt. Sử dụng lâu dài được giới hạn chỉ dùng khi có trường hợp đặc biệt. Tùy thuộc vào liều lượng, số lần và thời gian tiếp xúc, trẻ sơ sinh có thể mắc các triệu chứng suy nhược đường hô hấp và hội chứng cai nghiện.

Fentanyl, alfentanil, remifentanil và sufentanil:

Theo chỉ định nghiêm ngặt, fentanyl cũng như các thuốc khác trong nhóm này, có thể được sử dụng trong ba tháng bất kỳ mang thai. Dù quản lý chặt chẽ trong quá trình sinh nở vẫn có nguy cơ suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Sử dụng thuốc opioid trong giảm đau sản khoa nên được tránh trong trường hợp nghi ngờ hoặc xác định nhiễm toan thai nhi vì càng tiếp xúc có thể làm xấu đi tình trạng sức khỏe của thai nhi.

Các opioid khác và thuốc giảm đau không opioid trung ương:

Thuốc cụ thể trong nhóm này với kinh nghiệm sử dụng cho phụ nữ mang thai, như

tramadol hoặc **buprenorphine**, có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai với những chỉ dẫn bắt buộc. Tùy thuộc vào thời gian và liều lượng điều trị, tất cả các chất chủ vận opioid có thể gây suy hô hấp và các hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh. Hội chứng cai thường gặp sau khi tiếp xúc lâu dài, có thể xuất hiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi sinh. Kiểm soát đau dùng **paracetamol** (kết hợp với **codein** nếu cần thiết), hoặc **ibuprofen** cho đến tuần thai 28 được ưa chuộng hơn. Tiếp xúc vô ý với các nhóm này như **ziconotide** hoặc **tapentadol** trong ba tháng đầu tiên thì không cần các chẩn đoán thăm khám đặc hiệu.

Nhóm đối kháng opioid:

Naloxone, naltrexone và **nalorphine**: Naloxone có thể được sử dụng cho phụ nữ mang thai tuy nhiên phải tuân theo chỉ dẫn nghiêm ngặt. Đó là vì naloxon có thể qua nhau thai. Việc dùng naloxon ở mẹ nghiện opioid, thuốc có thể gây ra các triệu chứng cai thuốc ở thai nhi.

6. Chống viêm Non-steroid và thuốc trị thấp khớp

Thuốc ức chế COX không chọn lọc:

Ibuprofen là thuốc giảm đau được lựa chọn thứ hai sau paracetamol, và là chống viêm được lựa chọn đầu tiên cho 28 thai tuần đầu. Cũng có thể sử dụng **diclofenac**. Nên tránh sử dụng liên tục NSAID sau 28 tuần của thai kỳ. Nếu sử dụng nhiều lần trong ba tháng cuối thai kỳ, cần thường xuyên đánh giá lượng máu qua ống động mạch và lượng nước ối bằng siêu âm.

Thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2):

Vì không có nhiều kinh nghiệm sử dụng thuốc ức chế chọn lọc COX-2 với PNMT nên thuốc này chống chỉ định với PNMT và thuốc này còn có khả năng ảnh hưởng đến sự phát triển thận của thai nhi và có nhiều tác dụng phụ khác liên quan đến NSAID. Sử dụng liên tục thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể ngăn chặn sự rụng trứng và nên tránh dùng trong giai đoạn tiền rụng trứng (periovulatory). Nếu tiếp xúc vô ý với các thuốc này trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ thì không cần các chẩn đoán thăm khám đặc hiệu.

7. Điều trị đau nửa đầu

Điều trị cơn đau nửa đầu cho PNMT

Metoclopramide là thuốc chống nôn được đề nghị lựa chọn và được xem là an toàn trong bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Thuốc giảm đau như paracetamol (1 g x 3 lần), paracetamol và codein, hoặc ibuprofen (800 mg x 3 lần) hoặc diclofenac (50 mg x 2-3 lần) đều được xem là an toàn để sử dụng trong điều trị đau nửa đầu. Sử dụng naproxen

hoặc aspirin, hoặc caffeine kết hợp với bất kỳ các loại thuốc nào đều là những lựa chọn được chấp nhận. Sử dụng liên tục các thuốc NSAID tốt nhất là tránh sau 28 tuần thai, và aspirin sử dụng với liều giảm đau nên tránh khi gần sinh. Tuy nhiên, aspirin dùng liều thấp lại được chỉ định trong trường hợp đe dọa sinh non. Trường hợp điều trị với các thuốc thông thường không thành công, dùng **sumatriptan**, hoặc trong các tình huống bắt buộc thì dùng **zolmitriptan** hoặc **rizatriptan** cũng là những lựa chọn được chấp nhận. Các alkaloid của nấm cựa gà (ergot alkaloid) bị chống chỉ định trong thai kỳ.

Phòng ngừa bệnh đau nửa đầu:

Trong suốt thời kì mang thai, thuốc chẹn beta được lựa chọn để phòng ngừa đau nửa đầu gồm **metoprolol**, **propranolol**, hoặc **bisoprolol** khi cân nhắc để điều trị triệu chứng. Các thuốc khác có thể chấp nhận bao gồm thuốc chống trầm cảm ba vòng (**amitriptyline**, **nortriptylin**). Thuốc chống co giật không nên được sử dụng trong thai kỳ để phòng ngừa đau nửa đầu. Các loại thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotensin (các chất ức chế ACE và đối kháng thụ thể Angiotensin II) bị chống chỉ định, và thuốc **flunarizine** và **nhóm** chẹn kênh canxi là nhóm không có kinh nghiệm sử dụng điều trị phòng đau nửa đầu trong quá trình mang thai.

8. Thuốc giãn cơ và thuốc giảm đau khác

Ngoài chỉ định điều trị sốt cao ác tính khẩn cấp bằng **dantrolene**, nên tránh sử dụng thuốc giãn cơ trong khi mang thai. Phương pháp trị liệu vật lý và các thuốc chống viêm được ưa chuộng hơn. Nếu cần thiết, có thể sử dụng **diazepam**, có tác dụng giãn cơ, dùng trong một thời gian ngắn. Tiêm **baclofen** nội tủy sống có thể được xem xét trong điều kiện tình trạng co thắt nặng mạn tính không đáp ứng với pháp đồ điều trị chuẩn, chẳng hạn như trong bệnh đa xơ cứng, tổn thương tủy sống sau chấn thương, hoặc trong tình trạng co cứng khác do thần kinh trương ương.

9. Chế phẩm trị bệnh gút

Điều trị cách quãng: probenecid, benzbromarone, allopurinol, febuxostat

Probenecid là thuốc được lựa chọn trong thai kỳ để tăng thải trừ axit uric máu. **Allopurinol** bị chống chỉ định tương đối. **Pegloticase** không nên được sử dụng trong khi mang thai do thiếu kinh nghiệm. Tuy nhiên, tiếp xúc với allopurinol hay các thuốc khác thuộc nhóm này trong ba tháng đầu tiên thì không có dấu hiệu gây sảy thai. Nên chuyển sang điều trị bằng probenecid, và đánh giá siêu âm để xác nhận sự phát triển bình thường của thai nhi.

Điều trị cơn cấp: colchicine

Với bào thai dưới 28 tuần, **ibuprofen** là thuốc được lựa chọn đầu tiên điều trị cơn đau

cấp gút trong khi mang thai. Tiêm thẳng **corticosteroid** vào trong khớp có thể dùng được trong bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Sử dụng **colchicine** cũng nên hạn chế với các trường hợp đặc biệt. Dùng dài hạn với colchicine có thể cần thiết ngay cả trong thời kỳ mang thai để điều trị Sốt Địa Trung Hải. Bố hoặc mẹ điều trị colchicin lúc thụ thai hoặc là trong ba tháng đầu tiên không cần phải làm thử nghiệm xâm lấn hoặc chấm dứt thai kỳ. Siêu âm nên được tiến hành để xác nhận thai nhi phát triển bình thường khi người mẹ dùng các thuốc trên. Tác nhân sinh học nhằm mục tiêu chặn Interleukin-1 beta (**anakinra, canalizumab**) đã cho thấy hiệu quả trong điều trị viêm khớp gút cấp, nhưng lại gây ra các tác dụng phụ trong khi mang thai.

PHẦN 2: NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG

1. Thuốc kháng histamine H₁

Kháng histamin H₁ có thể được sử dụng để điều trị các bệnh dị ứng khi mang thai. **Loratadine** và **cetirizine** được ưa dùng vì chúng là thuốc kháng histamin được khảo sát kỹ càng nhất. Nếu mong muốn có tác dụng an thần có thể sử dụng như **clemastine**.

2. Trị mẫn cảm quá mức

Liệu pháp miễn dịch chất gây dị ứng không nên được dùng thường xuyên trong khi mang thai, nhưng nếu cần thiết, có thể dùng với liều duy trì. Nếu thai đang trong giai đoạn phân chia tế bào, nên xem xét ngưng liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch chất gây dị ứng có thể dùng duy trì trong suốt thời kỳ mang thai.

3. Thiếu chất ức chế C1-esterase

Chất ức chế tập trung C1-esterase được lựa chọn điều trị trong khi mang thai thiếu C1-IN.

PHẦN 3: NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ HO, HEN PHẾ QUẢN

1. Thuốc chủ vận β 2-adrenergic chọn lọc

Thuốc adrenergic cũng là thuốc kiểm soát một phần hen suyễn trong thai kỳ. Thuốc dạng hít được lựa chọn là albuterol (salbutamol) có tác dụng ngắn được dùng khi cần. Nếu bệnh hen suyễn nặng hơn thì sử dụng thuốc là cần thiết, dùng thuốc chủ vận β 2 có tác dụng kéo dài như formoterol (cùng với một corticoid dạng xịt) là lựa chọn điều trị trong thai kỳ. Các bước trị liệu nêu trên nên được giám sát. Vào cuối thời kỳ mang thai, tác dụng ức chế sự co bóp tử cung và các tác dụng khác của thuốc chủ vận β 2 chọn lọc cần phải được xem xét.

2. Corticosteroid dạng hít

Theo hướng dẫn trị hen suyễn của quốc tế, corticoid dạng hít là thuốc được ưu tiên và lựa chọn điều trị lâu dài trong thời kỳ mang thai. **Budesonide** được ưu tiên sử dụng hơn.

3. Theophylline

Theophylline có thể được sử dụng để điều trị bệnh hen suyễn trong suốt thai kỳ. Để giảm thiểu tác dụng phụ của người mẹ và trẻ sơ sinh, nên điều trị liều thấp nhất có thể

nhưng vẫn hiệu quả.

4. Thuốc đối kháng leukotriene

Montelukast có thể được sử dụng trong thai kỳ khi thuốc khác đã không còn hiệu quả như mong muốn. Khi được sử dụng trong ba tháng đầu tiên, nên theo dõi kết quả siêu âm để xác nhận sự phát triển của thai nhi là bình thường.

5. Thuốc ổn định tế bào Mast (thuốc ức chế)

Acid cromoglicic có thể sử dụng trong thai kỳ để phòng ngừa dị ứng hoặc hen do tập luyện. **Ketotifen** thì không dùng theo pháp đồ điều trị chuẩn cho bệnh hen suyễn, nhưng sử dụng vô ý thì không cần phải can thiệp gì.

6. Thuốc kháng cholinergic

Ipratropium bromide có thể được sử dụng để giãn phế quản trong thai kỳ khi thuốc khác được lựa chọn (chủ vận beta 2 tác dụng ngắn, corticoid dạng xịt, chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài) không đủ hiệu quả.

7. Omalizumab và roflumilast

Các thuốc nêu trên không phải là thuốc được lựa chọn trong khi mang thai. Chúng chỉ nên được sử dụng nếu các liệu pháp thông thường đã không còn hiệu quả.

8. Thuốc long đờm và tiêu nhầy

Nếu liệu pháp dạng xịt và dạng lỏng thất bại, thì thử dùng thuốc long đờm và nhóm tiêu nhầy có thể được thay thế cho thai kỳ. Kali iodua bị chống chỉ định.

9. Thuốc trị ho

Nếu điều trị bằng các biện pháp vật lý đều thất bại, mà ho khan vẫn tiếp diễn, có thể được sử dụng **codeine** để trị ho khi mang thai trong một thời gian ngắn. Nó cũng có thể được sử dụng như một thuốc giảm đau (kết hợp với paracetamol) cho thai kỳ. Trong cả hai tình huống, khả năng tương tác với các thuốc khác và khả năng lạm dụng cần được xem xét. Tùy thuộc vào liều lượng, số lần, và thời gian dùng thuốc, suy hô hấp và hội chứng cai là những tác dụng phụ có thể có ở trẻ sơ sinh.

Dextromethorphan có thể được sử dụng như là một thuốc chống ho, và **dihydrocodeine** cũng có thể được dùng. Các loại thuốc khác không nên sử dụng như là

sự lựa chọn đầu tiên trong quá trình mang thai.

10. Thuốc chủ vận β 2-adrenergic không chọn lọc

Orciprenaline và adrenaline: chỉ sử dụng trong các tình huống khẩn cấp. Tiếp xúc không có vẻ gây nguy cơ sảy thai hoặc cần các can thiệp chẩn đoán xâm lấn. Theo dõi kiểm tra bằng siêu âm có thể cần. Epinephrine có trong một số thuốc tê tại chỗ có thể được xem là vô hại.

Chất chủ vận adrenergic khác:

Thuốc kết hợp với ephedrine, pseudoephedrine, và phenylephedrine không nên được sử dụng trong thai kỳ. Nếu (vô tình) sử dụng đường toàn thân trong ba tháng đầu thai kỳ, có thể xem xét theo dõi bằng siêu âm và có thể phải theo dõi nhiều hơn nếu đã tiếp xúc dài hạn.

PHẦN 4: NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ NÔN, BUỒN NÔN

Kháng Histamin (H_1): *Bucizin, Cyclizin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Meclizin*

Các thuốc kháng histamin thế hệ I và II an toàn và hiệu quả. Nên lựa chọn doxylamin, có thể kết hợp với vitamin B6 (Diclectin), những thuốc kháng histamin thế hệ II như là meclizin có thể được sử dụng nếu dùng kháng histamin thế hệ I gây tác dụng phụ gây buồn ngủ.

Đối kháng thụ thể dopamin: *Domperidon, Droperidol, Metoclopramid, Phenothiazin, Thiethylperazine, Trimethobenzamid*

Thuốc đối kháng thụ thể dopamin được sử dụng rộng rãi trong điều trị nôn – buồn nôn ở PNMT. Metoclopramid an toàn và hiệu quả, ít tác dụng phụ gây buồn ngủ như phenothiazin, và được ưu tiên lựa chọn trong nhóm kháng dopamin.

Pyridoxin (vitamin B6):

Lượng vitamin B6 khuyến cáo sử dụng: 40-80 mg/ngày. Nếu sử dụng đơn độc vitamin B6 không có hiệu quả có thể kết hợp với 10mg doxylamin (Diclectin). Phối hợp này, trước đây là Bendectin, được chấp nhận là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Viên phối hợp phóng thích chậm Diclegis (10 mg doxylamine succinat và 10 mg pyridoxin hydroclorid) được FDA chấp nhận ở thị trường Mỹ.

Thiamin (Vitamin B1)

Bổ sung thêm vitamin B1 vào các biện pháp chống nôn trong điều trị chứng nôn nghén nặng kéo dài. Tiêm tĩnh mạch một liều thiamin 100-500 mg trong 3 ngày, sau đó tiếp tục

duy trì 2-3 mg/ngày. Không truyền tĩnh mạch dextrose mà không sử dụng thiamin trước đó, sự chuyển hóa dextrose sẽ tiêu thụ một phần B1 và làm triệu chứng tệ hơn.

Đối kháng thụ thể serotonin: *Ondansetron, Dolasetron, Granisetron, Palonosetron*

Ondansetron chỉ nên được sử dụng nếu điều trị thất bại với các phương pháp chống nôn khác, cần đánh giá an toàn và tác dụng phụ. Thuốc kháng serotonin không được chỉ định trong chẩn đoán xâm lấn thai nhi hoặc nạo phá thai. Cần tiến hành theo dõi siêu âm nếu sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Glucocorticoid

Corticoid là một phương pháp điều trị hiệu quả đối với chứng nôn nghén nặng, dẫn đến mất nước. Corticoid không được chỉ định trong chẩn đoán xâm lấn thai nhi hoặc nạo phá thai.

Những thuốc chống nôn khác: *Alizaprid, Aprepitant, Fosaprepitant*

Nhóm thuốc chống nôn này chỉ nên được sử dụng khi đã thất bại với những thuốc kể trên.

PHẦN 5: NHÓM THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ TIÊU HÓA,

THUỐC HẠ LIPID MÁU VÀ CHỐNG CO THẮT

Các triệu chứng trên đường tiêu hóa thường gặp ở phụ nữ có thai, khoảng 50% có triệu chứng ợ nóng. Đây là biểu hiện của bệnh trào ngược dạ dày thực quản do sự giảm sinh lý trương lực thành dạ dày và ngã 3 dạ dày – thực quản. Trong hầu hết trường hợp, triệu chứng có thể kiểm soát bằng việc điều chỉnh lối sống và chế độ ăn. Tuy nhiên, nếu cần điều trị bằng thuốc, thuốc kháng acid là lựa chọn đầu tay. Khi thuốc kháng acid không hiệu quả, sử dụng thuốc kháng thụ thể H_2 và PPI, hai lựa chọn tốt nhất lần lượt là ranitidin và omeprazol. Trong trường hợp điều trị *H.pylori*, dùng phác đồ 3 thuốc gồm omeprazol, amoxicillin và clarithromycin.

Táo bón là một vấn đề thường gặp, đặc biệt ở 3 tháng cuối thai kỳ, thường do áp lực của tử cung lên ruột và lượng progesteron tăng cao làm giảm nhu động cơ trơn ở ruột. Khi một chế độ ăn giàu nước và chất xơ không giúp cải thiện chứng táo bón, sử dụng thuốc tạo khối phân, lựa chọn sau đó là lactulose và macrogol.

Đối với tiêu chảy trong thai kỳ, cần điều trị bổ sung nước và cân bằng điện giải. Ngoại trừ các trường hợp nhiễm trùng cần sử dụng kháng sinh, tiêu chảy cấp thường được điều trị bằng việc điều chỉnh chế độ ăn. Trong những trường hợp đó, than hoạt và pectin là sự lựa chọn an toàn. Có thể sử dụng loperamid trong thời gian ngắn, ở một số trường hợp đặc biệt.

Điều trị bệnh viêm ruột (IBD) khá phức tạp. Nhìn chung, mục tiêu điều trị nhằm giảm biến chứng, phụ nữ có thai nên được bắt đầu điều trị khi bệnh chưa phát tác và quan trọng là cần phát hiện và điều trị đầy đủ những cơn cấp trong suốt thời kỳ mang thai. Chế phẩm chứa acid aminosalicylic, mesalazin là thuốc lựa chọn đầu tay trong chữa trị IBD. Khi cần thiết, sử dụng corticoid tại chỗ hay toàn thân, azathioprin hay 6-mercaptopurin. Các thuốc khác có thể xem xét khi các thuốc nêu trên thất bại.

Đối với ứ mật trong thai kỳ, đây là tình trạng thường xảy ra trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ. Acid ursodeoxycholic là lựa chọn điều trị đầu tay.

Điều trị tăng lipid máu trong thai kỳ là một vấn đề khá phức tạp. Khi sử dụng liệu pháp hạ lipid máu, cần chú ý đến sự tăng sinh lý cholesterol và triglycerid, đây là điều cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nên cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ. Thay đổi chế độ ăn uống và kiểm soát trọng lượng cơ thể là biện pháp điều trị ban đầu.

Chỉ sử dụng thuốc trong những trường hợp nghiêm trọng, sau 3 tháng đầu thai kỳ. Ngoài ra, phụ nữ béo phì cần được theo dõi bởi chuyên gia và thuốc giảm cân bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

1. Kháng acid: *Natri bicarbonat, Nhôm phosphat, Calci carbonat, Calci carbaldrat, Nhôm hydroxid*

Muối magie

Thuốc kháng acid có thể sử dụng trong thai kỳ. Nên dùng chế phẩm phối hợp nhôm và magie. Liều điều trị không được vượt quá khuyến cáo.

2. Sulcralfat và pirenzepin

Sulcralfat có thể được sử dụng ở bất kỳ thời điểm nào trong thai kỳ.

Không nên kê toa pirenzepin.

3. Kháng thụ thể H_2 : *Cimetidin, Famotidin, Ranitidin, Nizatidin, Roxatidin*

Thuốc kháng thụ thể H_2 có thể được sử dụng trong thai kỳ. Ranitidin có chứng cứ an toàn tốt nhất và nên được ưu tiên sử dụng.

4. Ức chế bơm proton: *Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol*

PPI có thể được kê toa trong thai kỳ, omeprazol là thuốc thường được lựa chọn.

5. Muối bismuth

Muối bismuth bị chống chỉ định tương đối trong thai kỳ.

6. Điều trị *Helicobacter pylori*

Các loại phác đồ

- Phác đồ 3 thuốc với PPI: PPI + clarithromycin + amoxicillin hoặc metronidazol
- Phác đồ 4 thuốc với bismuth: omeprazol + bismuth + metronidazol + tetracyclin
- Phác đồ nối tiếp:

5 ngày: PPI + clarithromycin; 5 ngày: PPI + clarithromycin + metronidazol

- Phác đồ 4 thuốc không bismuth: amoxicillin + clarithromycin + metronidazole + PPI

Khuyến cáo:

Phác đồ 3 thuốc có thể sử dụng trong thai kỳ khi có chỉ định, chọn omeprazol trong nhóm PPI. Amoxicillin an toàn trong thai kỳ. Không có chứng cứ về việc gia tăng nguy cơ dị tật ở thai nhi khi dùng macrolid, như clarithromycin. Mặc dù không có dữ liệu về nguy cơ trên người, việc sử dụng metronidazol cần được thận trọng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Phác đồ 4 thuốc có bismuth không khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ, bismuth chống chỉ định tương đối và tetracyclin chống chỉ định sau tuần 15 của thai kỳ.

7. Thuốc kích thích tiêu hóa và điều trị đầy hơi: Phối hợp acid citric và men pepsin-proteinase, Pancreatin: lipase, amylase, protease (trypsin và chymotrypsin), Tilactase, Simethicon

Thuốc hỗ trợ tiêu hóa và chống đầy hơi được sử dụng trong thai kỳ.

8. Atropin và chất chống co thắt kháng cholinergic: Atropin, Butylscopolamin, Methanthelin, Darifenacin, Fesoterodin, Glycopyrronium bromid, Hymecromon, Mebeverin, Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Trospium chlorid, Flavoxat, Solifenaci

Chất kháng cholinergic bao gồm atropin chỉ được sử dụng trong thai kỳ với chỉ định nghiêm ngặt, có thể gây tác dụng phụ đối với thai nhi (trên tần số tim). Butylscopolamin là chất chống co thắt được lựa chọn. Ngoài ra, oxybutryn được chấp nhận điều trị một số dạng của sỏi tiểu bàng quang. Tác dụng giãn đồng tử không có hại. Không điều trị thường xuyên cơn tiêu chảy với chất kháng cholinergic.

9. Cholinergic: Pyridostigmin, Neostigmin, Anetholetrithion, Ambenonium, Bethanechol, Carbachol, Distigmin, Edrophonium

Neostigmin, pyridostigmin, distigmin, carbachol và physostigmin có thể được sử dụng trong thai kỳ. Nếu những thuốc khác trong nhóm được sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ, cần theo dõi siêu âm thai.

10. Táo bón trong thai kỳ

- **Chất tạo phân:** hạt lanh, cám và mầm lúa mì, agar, gôm, cellulose, trôm, vỏ hạt mã đề.
- **Thuốc nhuận tràng thẩm thấu:** lactulose, macrogol, thuốc nhuận tràng có muối (natri sulfat, magie sulfat, natri kali tartrat, magie citrat, kali bitartrat, natri citrat)
- **Dẫn xuất triarylmethan:** bisacodyl, natri picosulfat
- **Dẫn xuất anthraquinon:** lá hoặc quả phan tả diệp, rễ đại hoàng, vỏ cây quán sủi, vỏ cây hắc mai, lô hội
- **Dầu thầu dầu**
- **Dầu bôi trơn:** dầu paraffin, docusate, glycerol
- **Các thuốc khác:** methylnaltrexon, prucaloprid

Nếu chế độ ăn giàu chất xơ không có hiệu quả, có thể sử dụng chất tạo phân. Lựa chọn tiếp sau đó là lactulose và macrogol. Nếu thất bại, có thể sử dụng bisacodyl trong thời gian ngắn. Glycerol, natri picosulfat, natri sulfat, mannitol và sorbitol có thể dùng theo đường trực tràng. Hạn chế sử dụng docusat và magie sulfat. Anthraquinon, paraffin, dầu thầu dầu không được sử dụng trong thai kỳ.

11. Điều trị tiêu chảy: Dyphenoxylat, Loperamid, Racecadotril, Tannin, Albumin tannat, Than hoạt

Pectin, Ethacridin lactat

Cơ tiêu chảy cấp hiếm khi cần điều trị ngoại trừ biện pháp điều chỉnh chế độ ăn. Than hoạt và pectin là lựa chọn an toàn. Nếu cần thiết giảm nhu động ruột, có thể sử dụng loperamid, tốt nhất là sau 3 tháng đầu thai kỳ. Albumin tannat và ethacridin lactat không gây hại trong thai kỳ.

12. Thuốc điều trị viêm ruột

- **Corticoid:** budesonid, prednison, prednisolon, methylprednisolon
- **5-aminosalicylic acid:** mesalazin, olsalazin, balsalazid, sulfasalazin
- **Ức chế miễn dịch:** azathioprin, 6-mercaptopurin, thioguanin
- **Tác nhân sinh học:** infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab and natalizumab
- **Liều thấp methotrexate**
- **Thuốc khác:** kháng sinh, PPI, men vi sinh.

Bệnh viêm ruột cần điều trị tùy theo mức độ trong thời kỳ mang thai. Thời kỳ bùng phát bệnh

cần được điều trị vì nó ảnh hưởng bất lợi đến thai nhi và người mẹ. Mesalazin là lựa chọn trong điều trị bệnh viêm ruột và được dùng liều cao khi cần thiết. Tương tự với olsalazin. Sulfalazin có lợi trong trường hợp biểu hiện triệu chứng ngoài ruột. Corticoid có thể sử dụng khi mang thai, toàn thân hoặc tại chỗ. Azathioprin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin có thể sử dụng khi cần thiết. Tác nhân sinh học: infliximab và adalimumab chỉ được sử dụng khi thất bại với những thuốc trên, khi sử dụng trong 3 tháng giữa thai kỳ nên được theo dõi chặt chẽ vì khả năng đi qua hàng rào nhau thai. Methotrexat và mycophenolat mofetil bị chống chỉ định.

13. Acid mật: *Acid chenodeoxycholic, Acid ursodeoxycholic (UDCA)*

Acid chenodeoxycholic acid và acid ursodeoxycholic không nên sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc, nên ngưng thuốc nếu có thể. Ngoại trừ bệnh gan ứ mật mạn tính như xơ gan tiên phát có thể điều trị với UDCA trong thai kỳ. Trong 3 tháng đầu thai kỳ, nếu sử dụng acid mật, cần theo dõi siêu âm thai nhi.

14. Thuốc hạ lipid huyết

- **Dẫn xuất acid clofibrat:** bezafibrat, etofibrat, fenofibrat, ciprofibrat và gemfibrozil
- **Statin:** Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin
- **Colestyramin**

Fibrat không nên sử dụng trong thai kỳ.

Nên ngưng sử dụng statin khi dự định có thai, hoặc khi được chẩn đoán mang thai. Lợi ích của việc điều trị chưa được chứng minh và có thể gây bất lợi cho người mẹ. Tuy nhiên, đối với những người mắc bệnh chuyển hóa nặng, cần đánh giá nguy cơ và lợi ích. Nếu statin được dùng trong dự phòng thứ phát bệnh tim mạch, có thể cần thiết tiếp tục statin trong thai kỳ. Ưu tiên simvastatin (đã được chứng minh). Sau khi sử dụng statin trong 3 tháng đầu thai kỳ, cần theo dõi siêu âm thai.

Colestyramin có thể được sử dụng thay thế UDCA trong điều trị ứ mật. Khi cần thiết, cần dùng colestyramin để hạ lipid huyết. nếu sử dụng trong thời gian dài, cần bổ sung vitamin tan trong dầu, những vitamin này dùng cách xa colestyramin.

- **Thuốc khác:** Dầu cá, acid nicotinic, ezetimib, lomitapid

Chế phẩm chứa dầu cá không chứng minh được hiệu quả và không được khuyến khích sử dụng. Các thuốc hạ lipid huyết không nên được kê đơn nếu thiếu dữ liệu an toàn.

15. Chán ăn, giảm cân, béo phì: *Amfepramon (diethylpropion), Clobenzoren, Fenproporex,*

Mefenorex, Norpseudoephedrin (cathin), Phentermin, Phenylpropanolamin

Phụ nữ béo phì cần được chuyên gia tư vấn. Thuốc giảm cân bị chống chỉ định trong thai kỳ. Việc sử dụng có thể gây sảy thai. Trong trường hợp lạm dụng hoặc sử dụng trong thời gian dài, có thể gây sụt cân nghiêm trọng, cần siêu âm thai chỉ tiết để đánh giá phát triển hình thái, sàng lọc khuyết tật ống thần kinh sử dụng huyết thanh mẹ hoặc dịch ối α -fetoprotein.

PHẦN 6: CÁC KHÁNG SINH

1. Penicillin và chất ức chế β -lactamase

Nhóm penicillin:

Amoxicillin, ampicillin, azidocillin, bacampicillin, benzylpenicillin(PenicillinG), carbenicillin, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, mezlocillin, oxacillin, phenoxymethylpenicillin (penicillin V), piperacillin, pivmecillinam, propicillin và ticarcillin

Chất ức chế β -lactamase: acid clavulanic, sulbactam, tazobactam

Nhóm penicillin là nhóm kháng sinh được lựa chọn trên PNMT. Trong trường hợp vi khuẩn đề kháng, có thể kết hợp penicillin với acid clavulanic, sulbactam hoặc tazobactam

2. Cephalosporin

- *Thế hệ 1:* cefadroxil, cefazolin, cefalexin, cephalotin, cephadrine

- *Thế hệ 2:* cefaclor, cefamandole, cefdinir, cefditoren, cefmetazole, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefprozil, cefuroxime và loracabef

- *Thế hệ 3:* cefdinir, cefditoren, cefixim, cefoperazone, cefotaxime, cefopodoxim, ceftazidime, cetibuten, ceftizoxime, ceftriaxone.

- *Thế hệ 4:* cefepime, cefpirome

- *Thế hệ 5:* ceftaroline, ceftobiprole

Giống penicillin, nhóm cephalosporin cũng là kháng sinh được lựa chọn dùng trên PNMT. Nên ưu tiên sử dụng cephalosporin đã được chứng minh an toàn, ví dụ: cefaclor, cefalexin và cefuroxim

3. Carbapenem và monobactam

- *Carbapenem:* doripenem, ertapenem, meropenem, imipenem

- *Monobactam*: aztreonam

Aztreonam, imipenem và meropenem có thể được dùng khi vi khuẩn đề kháng với những thuốc khác. Doripenem và ertapenem chỉ nên được dùng với PNMT khi không có thuốc nào thay thế được.

4. Erythromycin và các macrolid khác: Erythromycin, azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, josamycin, midecamycin, roxithromycin, troleandomycin, spiramycin, telithromycin

Erythromycin, clarithromycin, azithromycin và roxithromycin có thể được dùng khi vi khuẩn đã kháng các thuốc khác hoặc trong trường hợp dị ứng với penicillin. Do độc tính trên gan, erythromycin estolate không được dùng vào 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Spiramycin là một lựa chọn trong điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Telithromycin và các macrolid khác chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi không có thuốc khác thay thế.

5. Clindamycin và lincomycin

Clindamycin và lincomycin chỉ nên được sử dụng khi đã thất bại điều trị với nhóm penicillin, cephalosporin và macrolide. Clindamycin không nên được sử dụng thường xuyên sau phẫu thuật nha khoa.

6. Tetracycline: Tetracycline, oxytetracycline, chlortetracycline, demeclocycline, meclocycline, doxycycline, minocycline, tigecycline

Tất cả các tetracycline đều chống chỉ định sau tuần thai thứ 15. Trước kia, đây là những kháng sinh được lựa chọn thứ hai trong điều trị. Doxycycline nên được ưu tiên trong những trường hợp này. Trong trường hợp người bệnh đã sử dụng tetracycline sau tuần thứ 15 thì cũng không nên chấm dứt thai kỳ. Nếu thật sự cần thiết, có thể dùng dạng bôi trên diện tích nhỏ. Tigecyclin được dành riêng cho các trường hợp khi các kháng sinh khác đã được kiểm tra là không có hiệu quả đầy đủ.

7. Sulfonamide và trimethoprim

- *Sulfonamides*: sulfadiazine, sulfadoxine, sulfalene, sulfamerazine, sulfamethizole, sulfamethoxazole...

- *Dạng dùng tại chỗ*: Bạc sulfadiazine, sulfacetamide

Sulfonamide, trimethoprim và co-trimoxazole là những kháng sinh thuộc nhóm lựa chọn thứ 2 trên phụ nữ mang thai. Nếu sử dụng liều cao co-trimoxazole trong điều trị viêm phổi do Pneumocystis trong 3 tháng đầu thai kỳ, theo lý thuyết nên bổ sung acid folic và cần kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai. Ở những trường

hợp dọa đẻ non, nên tránh sử dụng sulfonamid do tăng lượng bilirubin ở trẻ sơ sinh. Có thể sử dụng chế phẩm điều trị tại chỗ trong thời gian ngắn, đặc biệt trên diện tích nhỏ.

8. Quinolones: *ciprofloxacin, enoxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, và ofloxacin.*

Gatifloxacin và nadifloxacin chỉ được dùng tại chỗ

Quinolone thuộc nhóm kháng sinh lựa chọn thứ 2 trong khi mang thai. Trong những tình huống cần thiết, khi những kháng sinh được nghiên cứu là an toàn hơn trên PNMT không có hiệu quả, những quinolon được ghi nhận tốt được ưu tiên sử dụng là norfloxacin, ciprofloxacin. Có thể đề nghị kiểm tra siêu âm chi tiết sau khi dùng fluoroquinolone trong 3 tháng đầu thai kỳ. Có thể điều trị tại chỗ bằng quinolone suốt thời gian mang thai.

9. Nitrofurantoin và những thuốc điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu

-Nitrofurantoin: *nitrofurantoin, nifuroxazide, nifurtimox.* Điều trị tại chỗ: *furazolidone, nitrofurantel, nifuratel*

-Methenamine mandelate

-Nitroxoline

-Fosfomycin

Nitrofurantoin có thể được dùng khi mang thai để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu khi các kháng sinh lựa chọn khác không hiệu quả. Nếu có thể thì nên tránh sử dụng vào cuối thai kỳ. Nên tránh sử dụng nifuroxazide, nifurtimox, nitrofurantoin tại chỗ, methenamine và nitroxoline trong thai kỳ.

Khi không thể sử dụng được kháng sinh trong nhóm lựa chọn dùng cho phụ nữ mang thai, có thể dùng fosfomycin tromethamine để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu khi mang thai. Dạng tiêm fosfomycin nên được giới hạn cho các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn khó điều trị.

10. Nitroimidazole: *Metronidazole, Nimorazole, tinidazole, ornidazole*

Metronidazol có thể được sử dụng khi được chỉ định. Dạng uống đơn liều 2g thích hợp hơn so với dùng đường âm đạo trong vài ngày, đặc biệt khi có nghi ngờ về hiệu quả của đường âm đạo. Đường tiêm chỉ được chỉ định trong những nhiễm khuẩn kỵ khí nghiêm trọng. Nên ưu tiên sử dụng metronidazole hơn so với các nitroimidazole ít được kiểm chứng khác.

11. Aminoglycosides: *Amikacin, framycetin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin, paromomycin, ribostamycin, streptomycin, tobramycin*

Aminoglycoside chỉ nên được dùng đường tiêm trong những nhiễm khuẩn đe dọa đến tính

mạng với nguyên nhân gây bệnh là vi khuẩn Gram âm và khi các kháng sinh thuộc nhóm lựa chọn thứ nhất thất bại trong điều trị. Nồng độ thuốc trong huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị. Không cần phá thai dựa trên tính toán rủi ro hoặc chẩn đoán xâm lấn. Nếu dùng đường tiêm kéo dài, nên theo dõi chức năng thận và kiểm tra khả năng nghe trên trẻ sơ sinh. Đường uống và dùng tại chỗ của aminoglycoside có thể được chỉ định vì độ hấp thu toàn thân của các đường này nhỏ.

12. Kháng sinh Glycopeptide và polypeptide

- Kháng sinh Glycopeptides: vancomycin, teicoplanin

-Kháng sinh Lipopeptide: Daptomycin

-Kháng sinh Polypeptide: polymyxin(colistin), polymyxin B, bacitracin, tyrothricin

Glycopeptide chỉ nên sử dụng trong trường hợp nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng trong đó ưu tiên sử dụng vancomycin.

Giới hạn sử dụng daptomycin chỉ trong trường hợp nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng.

Colistin đường tiêm giới hạn trong những trường hợp nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng. Dạng dùng tại chỗ và dạng uống của các kháng sinh polypeptid cần được đánh giá tỉ mỉ.

13. Kháng sinh khác

Chloramphenicol: chloramphenicol, thiamphenicol

Chloramphenicol và thiamphenicol bị chống chỉ định dùng đường toàn thân trong khi mang thai. Ngoại trừ nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng của mẹ mà không đáp ứng với các kháng sinh ít độc hơn. Khi điều trị toàn thân thực sự cần thiết trước khi sinh, phải đặc biệt quan sát xem có triệu chứng nhiễm độc ở trẻ sơ sinh hay không. Dạng dùng tại chỗ cũng nên tránh dùng.

Dapson

Dapsone chỉ dùng cho những chỉ định đặc biệt. Nếu sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên tiến hành kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

Fidaxomicin

Tránh sử dụng khi mang thai. Nếu dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên tiến hành kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

	Linezolid Chưa có nhiều thông tin về việc sử dụng trên PNMT, nên linezolid chỉ nên được sử dụng cho những nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn đặc biệt. Nếu sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên tiến hành kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.
	Pentamidine Pentamidine được dùng trong những trường hợp đặc biệt khi những kháng sinh tốt hơn được thử không có hiệu quả. Nếu dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên tiến hành kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai
	Rifaximin Nên tránh sử dụng khi mang thai (chưa có báo cáo cụ thể)
	Streptogramins: pristinamycin, quinupristin, dalfopristin Nên tránh sử dụng khi mang thai. Nếu dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên tiến hành kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai
14. Điều trị lao First line: Isoniazid (+pyridoxine), rifampicin, ethambutol, pyrazinamide	
Ethambutol Là thuốc đầu tay trong điều trị lao trong khi mang thai	
Isoniazid Là thuốc đầu tay trong điều trị lao trong khi mang thai. Isoniazid cần được kê cùng với pyridoxine	
Pyrazinamide Có thể được sử dụng trong khi mang thai để điều trị bệnh lao	
Rifampicin Rifampicin là thuốc đầu tay trong điều trị lao trong khi mang thai. Khi sử dụng gần lúc sinh thì để tránh xuất huyết nên dự phòng kéo dài bằng vitamin K. Với bất kì các nhiễm khuẩn	

khác ngay cả MRSA, rifampicin chỉ nên được dùng khi nhóm thuốc được lựa chọn đầu tiên dùng cho mang thai không thể sử dụng được.

Streptomycin

Chống chỉ định streptomycin trong khi mang thai vì độc tính của nó. Việc ngừng thai dựa vào đánh giá nguy cơ và việc cần thiết thực hiện các chẩn đoán xâm lấn thì chưa rõ khi vô ý sử dụng những thuốc này vào 3 tháng đầu thai kỳ nhưng nên thực hiện các test thính giác sau sinh

Các thuốc ức chế vi khuẩn lao khác: acid 4-aminosalicylic(PAS), capreomycin, ethionamide, protionamide, rifabutin, rifapentine, thioacetazone, terizidone, amikacin, một số quinolone...

Các thuốc này chỉ nên được sử dụng trong bệnh lao đa kháng thuốc khi liệu pháp tiêu chuẩn không được chỉ định. Việc ngừng thai dựa vào đánh giá nguy cơ và thực hiện các chẩn đoán xâm lấn chưa rõ có cần thiết khi vô ý sử dụng những thuốc này vào 3 tháng đầu thai kỳ nhưng nên xét nghiệm kiểm tra siêu âm thai chi tiết.

15. Kháng sinh tại chỗ

Fusafungine, acid fusidic, mupirocin, retapamulin, taurolidine, aminoglycoside, một số kháng sinh nhóm chloramphenicol, quinolones, macrolide, nitrofurantoin, nitroimidazole, polypeptid, sulfonamide và tetracyclin

Không có nghi ngờ nào về việc dùng kháng sinh ngoài da gây quái thai. Tuy nhiên, sử dụng kháng sinh tại chỗ cũng nên được đánh giá kỹ lưỡng. Kháng sinh an toàn khi dùng toàn thân cũng có thể được sử dụng tại chỗ. Nếu nhất định cần một kháng sinh tại chỗ, nó có thể được sử dụng trong khi mang thai

16. Dự phòng và điều trị sốt rét

Quinine, chloroquine, proguanil, clindamycin

Thuốc dự trữ: Amodiaquine, atovaquone, dapson, lumefantrine, mefloquine, piperaquine, pyrimethamine, sulfadoxine

Nhìn chung, bác sĩ nên thảo luận với bệnh nhân xem có hoãn được các chuyến đi đến vùng nhiệt đới được không. Nguy cơ phơi nhiễm có thể được giảm khi mặc quần áo dài, dùng màn chống muỗi và dùng chất đuổi muỗi. Trong bất cứ trường hợp nào, việc dự phòng và điều trị không nên bị từ chối vì lý do mang thai vì nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi lớn hơn. Nếu sử dụng những thuốc ít được chứng minh lâm sàng trên PNMT trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên đề nghị siêu âm chi tiết. Việc ngừng thai dựa vào đánh giá nguy cơ chưa rõ có cần thiết khi sử dụng những thuốc này trong khi mang thai.

Amidiazine: Có thể được dùng như thuốc dự trữ trong điều trị sốt rét.

Artemisinin và các dẫn chất: Các dẫn chất của artemisinin có thể được sử dụng trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ. Trong 3 tháng đầu thai kỳ, nó là thuốc dự trữ trong điều trị sốt rét

Atovaquone

Có thể được sử dụng như thuốc dự trữ trong điều trị sốt rét

Chloroquine

Chloroquin có thể được sử dụng để dự phòng và điều trị sốt rét trong suốt thời kỳ mang thai. Nếu kí sinh trùng có thể hoặc đã được kiểm chứng kháng chloroquine, nên sử dụng thuốc khác

Halofantrine

Halofantrine chỉ được sử dụng trong trường hợp sốt rét đe dọa cấp tính không thể xử lý bằng các thuốc đã được test tốt hơn và ít độc hơn. Khi có vấn đề về tim mạch, phải sử dụng các thuốc kháng sốt rét khác.

Lumefantrine

Có thể được sử dụng như thuốc dự trữ trong điều trị sốt rét

Mefloquine

Có thể sử dụng trong suốt khi mang thai để phòng và điều trị sốt rét nếu không bị kháng

Piperaquine

Có thể được sử dụng như thuốc dự trữ trong điều trị sốt rét

Primaquine

Không phải là một lựa chọn điều trị trong khi mang thai. Việc dự phòng bằng cách loại trừ các bào tử trong gan nên được hoãn đến sau khi sinh

Proguanil

Proguanil có thể được sử dụng trong suốt thời kỳ mang thai để phòng và điều trị sốt rét miễn là không bị kháng

Pyrimethamine/sulfadoxine

Pyrimethamine kết hợp với suladoxine có thể được dùng để điều trị sốt rét. Trong nhiễm ký sinh trùng, nó là thuốc được lựa chọn khi kết hợp với sulfonamide kéo dài. Khi sử dụng

pyrimethamine sớm vào giai đoạn mang thai, nên bổ sung thêm acid folic(xem chuơng 2.18.8

Quinine

Mặc dù độc, có thể lựa chọn quinine khi điều trị sốt rét nhiệt đới kháng chloroquine trong trường hợp nguy cơ trên bào thai nhỏ hơn nhiều mức độ bệnh của mẹ. Cần chú ý đến nguy cơ hạ đường huyết ở mẹ. Mặc dù không chắc quinine trong các hợp chất giảm đau có độc tính với phôi, nên tránh những chất này vì thực tiễn điều trị thấy không tốt. Tương tự đối với các đồ uống có chứa quinine

17. Các chất chống nấm Azole

Dạng dùng toàn thân:

Nếu bắt buộc cần điều trị toàn thân bằng một dẫn chất azole, ưu tiên dùng fluconazole và itraconazole vì là những thuốc được chứng minh là tốt hơn. Nếu có thể, nên bắt đầu điều trị sau 3 tháng đầu thai kỳ. Không cần ngưng thai hoặc thực hiện các chẩn đoán xâm lấn khi lỡ sử dụng thuốc, thế nhưng nên xét nghiệm kiểm tra siêu âm thai chi tiết.

Dạng dùng ngoài:

Clotrimazole và miconazole thuộc nhóm kháng nấm tại chỗ được lựa chọn trong khi mang thai. Các dẫn chất azole kháng nấm khác là lựa chọn thứ 2

18. Amphotericin B

Amphotericin B đường tiêm chỉ nên được dùng trong trường hợp nhiễm nấm phổ biến và nghiêm trọng. Dạng liposome có thể được ưu tiên hơn. Nếu điều trị trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai. Dạng amphotericin uống và tại chỗ có thể chấp nhận

19. Echinocandins: Anidulafungin, capsosungin, micafungin

Vì chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng các echinocandin khi mang thai, chỉ nên sử dụng chúng khi không có thuốc thay thế và nhiễm nấm đe dọa tính mạng. Nếu điều trị trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

20. Flucytosine

Flucytosine chỉ nên được sử dụng trong nhiễm nấm phổ biến đe dọa đến tính mạng trong khi mang thai. Nên đánh giá kỹ lưỡng xem có thực sự cần sử dụng nó làm thuốc kháng nấm thứ 2 khi kết hợp với thuốc kháng nấm khác. Nếu điều trị trong 3 tháng đầu, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

21. Griseofulvin

Vì Griseofulvin không được dùng để trị nhiễm nấm đe dọa tính mạng nên tránh sử dụng thuốc này khi mang thai. Nếu điều trị trong 3 tháng đầu, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

22. Terbinafine

Nên tránh sử dụng Terbinafine khi mang thai vì thiếu dữ liệu về tính an toàn và nhiễm nấm móng không yêu cầu điều trị khẩn cấp. Nếu điều trị trong 3 tháng đầu, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai. Dạng dùng ngoài có thể vô hại

23. Thuốc kháng nấm tại chỗ: Clotrimazole, miconazole, amphotericin, terbinafine, Nystatine, natamycin, tolnaftate, amorolfine, butenafine, ciclopirox, haloprogin, naftifin, tolclilate

Nystatin, giống clotrimazole và miconazole là một thuốc được lựa chọn để kháng nấm trong khi mang thai. Nếu có thể, những thuốc này nên được ưu tiên. Nên tránh sử dụng các chế phẩm dùng ngoài của amorolfine, butenafine, ciclopirox, haloprogin, natamycin, naftifin, tolclilate và tolnaftate trong khi mang thai

24. Thuốc trị giun sán

Thuốc trị giun sán nhóm benzimidazole: albendazole, flubendazole, mebendazole, thiabendazole, triclabendazole

Mebendazole có thể được sử dụng trong khi mang thai để trị các bệnh giun liên quan. Albendazole có thể được dùng khi nhiễm sán dây nhỏ. Các thuốc trị giun sán nhóm benzimidazole khác chỉ nên được sử dụng khi có chỉ định thuyết phục và khi các thuốc trị giun sán đã được xác minh không có tác dụng. Sau khi sử dụng thuốc ở 3 tháng đầu thai kỳ thì nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

Ivermectin

Ivermectin có thể được sử dụng trong khi mang thai khi có chỉ định thuyết phục. Sau khi sử dụng thuốc ở 3 tháng đầu thai kỳ thì nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

Niclosamide

Niclosamide có thể được dùng khi mang thai để trị nhiễm sán dây liên quan. Nên đánh giá kỹ lưỡng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ vì nhiễm sán dây thường không gây nguy cơ lớn đối với mẹ và thai nhi. Sau khi sử dụng thuốc ở 3 tháng đầu thai kỳ thì nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

Praziquantel

Praziquantel chỉ dành cho những chỉ định nặng như bệnh sán máng hoặc những chỉ định chống giun sán đã được chẩn đoán kỹ. Sau khi sử dụng ở 3 tháng đầu, nên siêu âm chi tiết để xác định thai nhi phát triển bình thường.

Pyrantel

Nên tránh sử dụng pyrantel khi mang thai vì có các thuốc thay thế tốt hơn trong mọi chỉ định. Sau khi sử dụng thuốc ở 3 tháng đầu thai kỳ thì nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

Pyrvinium

Pyrvinium có thể được sử dụng khi mang thai

Các thuốc trị giun khác: *Diethylcarbamazine, Levamisole, oxamiquine*

Nên tránh sử dụng Diethylcarbamazine, levamisole và oxamniquine khi mang thai vì có thuốc thay thế tốt hơn trong hầu hết các chỉ định. Sau khi sử dụng thuốc ở 3 tháng đầu thai kỳ thì nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

25. Thuốc điều trị Herpes

- **Sử dụng toàn thân:** *acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, famciclovir, Brivudine, cidofovir, foscarnet, fomivirsen, dimepranol, inosine*

Nếu liệu pháp kháng virus được chỉ định cho bệnh nặng ở mẹ, hoặc để bảo vệ bào thai khỏi bị nhiễm trùng, nên sử dụng những thuốc được đánh giá tốt nhất là acyclovir và valacyclovir. Những thuốc kháng virus khác chỉ được chỉ định trong nhiễm trùng khi mà chúng có ưu điểm điều trị hơn acyclovir. Sau khi sử dụng một thuốc ít được kiểm chứng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai.

- **Sử dụng tại chỗ:** *Acyclovir, foscarnet, ganaciclovier, idoxuridine, penciclovir, trifluridine, tromantadine*

Khi được chỉ định, điều trị Herpes tại chỗ có thể được sử dụng trong khi mang thai. Chất làm khô và miếng dán điều trị Herpes thì vô hại. Nên ưu tiên sử dụng acyclovir vì đó là thuốc kháng virus được đánh giá tốt nhất

26. Thuốc kháng virus viêm gan

- **Thuốc kháng virus viêm gan B:** *adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudine*

- *Ribavirin*

- Các thuốc kháng virus viêm gan C khác: boceprevir, simeprevir, telaprevir, sofosbuvir

Ribavirin và các thuốc kháng virus khác chỉ nên được sử dụng khi mang thai khi có chỉ định thuyết phục. Không cần phải ngưng thai nếu đã sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng trong những trường hợp như vậy nên xét nghiệm kiểm tra siêu âm thai chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai

27. Thuốc kháng virus cúm

- Amantadine

- Chất ức chế neuraminidase: oseltamivir, peramivir, zanamivir

Nếu được chỉ định, những chất ức chế neuraminidase là oseltamivir và tanamivir có thể được sử dụng khi mang thai. Nên tránh sử dụng peramivir. Amantadine không còn được khuyến cáo để điều trị cúm virus. Khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên đề nghị thực hiện kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai

28. Chất kháng retrovirus

Zidovudine

29. Tổng quan thuốc kháng retrovirus

Thuốc kháng retrovirus có thể được dùng khi mang thai. Cần theo dõi những nguy cơ cụ thể khi phòng ngừa lây truyền và điều trị HIV ở mẹ. Lựa chọn thuốc và thời gian điều trị phải được quyết định trên từng cá nhân. Khi chọn thuốc, nếu có thể, nên tránh một số thuốc kháng retrovirus khi mang thai, bao gồm efavirenz (gây quái thai) và kết hợp stavudine/didanosine (nhiễm acid lactic). Những thuốc mới như maraviroc, raltegravir, etravirine, có ít hoặc không có dữ liệu về việc sử dụng trên phụ nữ mang thai. Cần thận trọng khi sử dụng nevirapine cho phụ nữ có số lượng tế bào CD4 < 250/mm³ (nhiễm độc gan). Nếu sử dụng nevirapine khi mang thai, cần kiểm tra transaminase thường xuyên, đặc biệt trong 18 tuần đầu điều trị, các triệu chứng lâm sàng cũng cần được theo dõi. Sử dụng nevirapine ngắn hạn để phòng ngừa lây truyền đường như không có nguy cơ này.

Khi sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của bào thai. Những phụ nữ mang thai nhiễm retrovirus được khuyến cáo chăm sóc trong trung tâm chuyên biệt.

30. Chất ức chế enzyme phiên mã ngược là nucleosid(NRTIs): Abacavir, Didanosine, Efavirenz, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, Zidovudine

31. Chất ức chế enzyme phiên mã ngược không nucleosid (NNRTIs): Delavirdine, Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, Rilpivirine

32. Chất ức chế protease: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir

33. Chất ức chế virus xâm nhập: Enfuvirtide, Maraviroc

34. Chất ức chế enzym tích hợp (integrase): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir

35. Sốt cao

Nếu có nhiễm trùng kèm sốt cao, đặc biệt trong giai đoạn đầu mang thai, sốt nên được kiểm soát bằng paracetamol hoặc ibuprofen. Không nên sử dụng Ibuprofen sau tuần thai thứ 28. Nên cân nhắc những biện pháp không dùng thuốc như chườm mát, bổ sung đủ nước. Trong trường hợp có các đợt sốt cao vào đầu thai kỳ, nên siêu âm chi tiết để chắc chắn sự phát triển bình thường của thai nhi. Một đợt sốt không rõ có nên dùng thai dựa trên đánh giá nguy cơ. Nên giới hạn tắm hơi không quá 10 phút và tránh làm cơ thể quá nóng.

36. Chuyển đi và các chuyến bay dài

Phụ nữ mang thai nên xem xét kỹ lưỡng mức nhu cầu các chuyến đi dài, đặc biệt đến vùng nhiệt đới. Phụ nữ với tiền sử sảy thai nên ưu tiên hoãn các chuyến đi. Không phải chỉ định các chẩn đoán can thiệp trước sinh đối với chuyến đi dài ổn định

PHẦN 7: VITAMIN

1. Vitamin A

Phụ nữ mang thai được khuyến cáo không dùng quá 6000 IU vitamin A dưới dạng như retinyl ester, retinal, retinol mỗi ngày. Về cơ bản, không có lý do gì để bổ sung thêm vitamin A đặc biệt khi đã được cân bằng dinh dưỡng tốt. Ngoại trừ bị những bệnh được chứng minh gây ra thiếu vitamin A, ví dụ hạn chế hấp thu ở ruột hoặc sống trong môi trường thức ăn không đủ lượng vitamin A. Tuy nhiên nếu lỡ dùng vitamin A liều hơn 25.000 IU mỗi ngày, không cần phải chỉ định ngừng thai. Nên đánh giá nguy cơ bằng siêu âm thai chi tiết. Những phụ nữ có dự định mang thai không nên ăn gan, tuy nhiên, ăn một vài bữa thì có thể chấp nhận. Tiêu thụ β -caroten thì an toàn với PNMT.

2. Vitamin B1 (thiamine)

Bổ sung vitamin B1 trong khi mang thai theo quy tắc là không cần thiết, tuy nhiên, nếu bị ốm nghén nặng mạn tính, nên bổ sung thiamine để ngăn ngừa bệnh đa dây thần kinh. Không có dữ liệu lâm sàng nào cho thấy quái thai xảy ra khi dùng quá liều thiamine.

3. Vitamin B2 (riboflavin)

Bổ sung vitamin B2 trong khi mang thai theo quy tắc là không cần thiết khi chế độ ăn và

hấp thu đủ. Chưa có báo cáo nào về nhiễm độc phôi thai và bào thai do dùng quá liều riboflavin

4. Vitamin B3 (nicotinamide)

Bổ sung vitamin B3 trong khi mang thai theo quy tắc là không cần thiết. Không có phản ứng có hại nào được biết đến.

5. Vitamin B6 (pyridoxine)

Bổ sung vitamin B6 chỉ cần thiết trong những trường hợp ngoại lệ, ví dụ, trong điều trị trực khuẩn lao bằng isoniazid. Trong điều trị nôn và buồn nôn do nghén.

6. Vitamin B12 (cyanocobalamin)

Mang thai không gây thiếu vitamin B12 nên không cần thiết bổ sung vitamin B12 hàng ngày. Hầu hết, vitamin B12 có thể được chỉ định với người thực hiện chế độ ăn kiêng không cân bằng. Tất nhiên thiếu máu khi mang thai do thiếu vitamin B12 nên được điều trị

7. Vitamin C (acid ascorbic)

Không cần thiết bổ sung vitamin C trong khi mang thai nếu chế độ ăn cân bằng.

8. Acid folic

Để tránh khuyết tật ống thần kinh ở trẻ, **nên bắt đầu bổ sung acid folic 0,4-0,8 mg mỗi ngày sớm ngay khi có thể khi lên kế hoạch mang thai và tiếp tục bổ sung suốt 8 tuần thai đầu tiên.** Phụ nữ mang thai cũng nên được khuyến khích dùng những thực phẩm giàu folate như rau xanh và hoa quả. Nếu người mẹ đã sinh ra một đứa con bị khuyết tật ống thần kinh(tức là có nguy cơ lặp lại), liều bổ sung mỗi ngày nên là 1-5 mg. Dùng cùng một số thuốc đối kháng acid folic. Thiếu acid folic/ thiếu máu nên được điều trị thường xuyên trong khi mang thai. Tuy nhiên, với những phụ nữ không có nguy cơ sinh con bị khuyết tật ống thần kinh thì loại ngũ cốc giàu acid folic là một phương pháp tối ưu để cung cấp acid folic.

9. Nhóm vitamin D

Trong khi mang thai, chống chỉ định liều cao vitamin D bởi vì chúng có thể dẫn đến sự tăng canxi huyết ở cả mẹ và trẻ. Với những phụ nữ khỏe mạnh, nhu cầu vitamin D không tăng trong khi mang thai. Khi chế độ ăn cân bằng thì không cần phải bổ sung. Tuy nhiên, nếu có bằng chứng cho thấy sự thiếu vitamin D, bổ sung vitamin D có thể hoặc thậm chí phải được thực hiện cho đến khi mà nồng độ trong huyết thanh của mẹ bình thường trở lại. Như phải bổ sung liều cao trong trường hợp còi xương di truyền gen trội – còi xương do nhiễm sắc thể kháng vitamin D. Trong trường hợp này, có vẻ rằng gene của bào thai

khỏe mạnh không bị tổn thương ngay cả với liều cao 20.000 IU. Khi bị đái tháo đường giảm phosphate (phosphate diabetes), việc dùng bổ sung vitamin D được xem xét dựa vào triệu chứng của mẹ. Nói chung, với những bệnh này, nên đo nồng độ Canxi và phosphate trong máu cả mẹ và trẻ thường xuyên.

10. Vitamin E (tocopherol)

Bổ sung vitamin E thường xuyên là không cần thiết.

12. Dạng multivitamin

Điều trị dự phòng bằng multivitamin cho các phụ nữ mang thai còn đang được tranh cãi, bởi vì một chế độ ăn cân đối đã cung cấp đủ các vitamin rồi, và vitamin A và D có thể gây độc với phôi thai nếu dùng liều cao (khi các dạng bào chế không được dùng một cách hợp lý). Tuy nhiên, hầu hết các multivitamin cung cấp vitamin A dưới dạng kết hợp β -carotene và một retinyl ester nhằm làm giảm nguy cơ gây độc này.

13. Sắt

Bổ sung sắt trước và trong khi mang thai được chỉ định khi nồng độ hemoglobin ≥ 100 g/L. Tuy nhiên, bất kỳ dấu hiệu thiếu sắt nào nên được đánh giá bằng tổng lượng sắt (Ferritin). Nên sử dụng đường uống và sử dụng dạng sắt (II). Nếu vì lý do nào đó, phải bổ sung dạng tiêm, nên tiêm tĩnh mạch dạng sắt (III).

14. Canxi

Nên uống 500 mg canxi mỗi ngày hoặc uống một lít sữa. Sữa có nhiều ưu điểm hơn vì nó không chỉ cung cấp canxi mà đáp ứng nhu cầu vitamin D hàng ngày.

15. Fluoride

Có thể bổ sung Fluoride khoảng 1mg mỗi ngày trong khi mang thai mà không gây nguy cơ gì. Canxi (bao gồm các sản phẩm sữa) và fluoride không nên dùng cùng nhau vì có thể hình thành Canxi fluoride không tan không hấp thu được. Chống chỉ định liệu pháp liều cao fluoride trong loãng xương. Tuy nhiên, khi lỡ sử dụng liều cao thì việc ngừng thai hay tiến hành các thủ tục chẩn đoán chưa rõ có cần thiết.

16. Strontium

Chỉ định điều trị với strontinum nằm ngoài phạm vi của cuốn sách này. Do vậy và vì có thể gây đột biến, sử dụng strontium không được chỉ định khi mang thai. Trong trường hợp sử dụng strontium ngoài ý muốn, việc thực hiện các chẩn đoán xâm lấn hay ngừng thai cũng chưa rõ có cần thiết.

17. Biphosphonate và các thuốc điều trị loãng xương khác

- Acid alendronatic, acid clodronic, acid etidronic, acid ibandronic, acid pamidronic, acid risedronic, acid tiludronic và acid zoledronic

- Calcitonin, cinacalcet và raloxifen

Biphosphonates và các thuốc trị loãng xương khác không được chỉ định trong khi mang thai. Lỡ sử dụng đơn liều trong 3 tháng đầu thai kỳ không đủ cơ sở để ngừng thai hoặc làm thêm các thủ tục chẩn đoán khác.

19. Nguyên tố vi lượng

Bổ sung nguyên tố vi lượng như Chrom, Đồng, Kẽm là không cần thiết trong khi mang thai, ngoại trừ trường hợp có bằng chứng thiếu hoặc trong chỉ định điều trị đặc biệt (ví dụ: bệnh Wilson). Cũng không nên dùng Selen để “điều trị giải độc”. Tuy nhiên, nếu lỡ dùng cũng không cần làm thêm các xét nghiệm nào khác.

PHẦN 8: CÁC CHẤT KÍCH THÍCH, GÂY NGHIỆN

1. Rượu

Các hướng dẫn về việc tiêu thụ rượu trong khi mang thai không nhất quán. Trong khi một số hướng dẫn khuyên nên hạn chế sử dụng, các hướng dẫn khác lại khuyến cáo theo lượng nhiều nhất hàng ngày có thể uống. Tuy nhiên, không có bằng chứng về mức độ sử dụng nào thì “an toàn” và vì rượu được biết là chất gây quái thai, ảnh hưởng lên thai nhi suốt đời nên việc tránh dùng rượu trong khi mang thai được khuyến cáo mạnh.

- Trong và trước khi mang thai: Tất cả những PNMT đều cần được hỏi về tình trạng sử dụng thuốc và rượu sớm nhất có thể để có những can thiệp thích hợp, kịp thời nhằm giảm thiểu rủi ro ở thai nhi và mẹ. Một số vùng tiến hành chương trình rà soát phát hiện việc sử dụng rượu và thuốc. Việc sử dụng rượu - bao gồm thuốc bổ và những thuốc tan trong rượu (nồng độ > 10%) mặc dù không phải là lạm dụng nhưng cũng nên tránh khi mang thai.

2. Caffeine và các xanthine khác: Caffeine, theobromine, theophylline

Không có đủ bằng chứng khoa học vững chắc cho khuyến cáo cụ thể về lượng caffeine có thể sử dụng mà không gây hại đến bào thai. Một số thầy thuốc khuyên không dùng quá 300 mg caffeine (khoảng 3 cốc cafe) mỗi ngày. Hàm lượng caffeine trong thuốc và các thực phẩm khác như chocolate nên được cân nhắc. Trường hợp dùng caffeine quá mức hoặc có liên quan đến các triệu chứng của mẹ, có thể cần phải có thêm theo dõi trên thai nhi

3. Hút thuốc

Trong thuốc lá có chứa: nicotine, kim loại nặng, cadmium, hexachlorbenzen(HCB), chlorine hữu cơ, polychlorinated biphenyls

Hút thuốc ở bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ đều có khả năng ảnh hưởng xấu không chỉ đến thai nhi mà còn đến cả mẹ, người bố và cả những đứa trẻ khác ở nhà. Người mẹ nên được khuyên ngừng hút thuốc trước khi mang thai và tránh không hút thuốc trong suốt thời kỳ mang thai và sau khi sinh. Việc có sử dụng liệu pháp thay thế nicotine hoặc liệu pháp cai thuốc hay không nên được quyết định trên từng cá nhân. Trong một số tình huống, sử dụng liệu pháp thay thế nicotine có thể thích hợp hơn tiếp tục hút thuốc. Tuy nhiên, nếu có thể thì nên ngừng hút thuốc trong khi mang thai bằng các biện pháp can thiệp không dùng thuốc như liệu pháp nhận thức hành vi và hỗ trợ lâm sàng từ những người chăm sóc sức khỏe nếu có thể.

Không cần ngưng thai kỳ khi đang hút thuốc. Thế nhưng cần theo dõi thêm sự phát triển của thai nhi và sức khỏe có thể được chỉ định khi mẹ hút nhiều thuốc nhưng sẽ được quyết định theo từng trường hợp.

4. Thuốc gây nghiện nói chung:

Amphetamines, Methylamphetamine

PNMT nên tránh sử dụng amphetamine và các dẫn xuất của amphetamine trong toàn thai kỳ do tác dụng phụ trên sự phát triển hệ thần kinh của trẻ, ngay cả khi sau 3 tháng đầu của thai kỳ. Không cần ngưng thai kỳ khi đã sử dụng amphetamine. Những xét nghiệm đánh giá chi tiết bất thường và kiểm soát quá trình lớn lên của thai nhi cần xem xét tùy theo từng trường hợp.

Cocaine

PNMT nên tránh sử dụng cocaine trong mọi tình huống. Tuy nhiên, không cần ngưng thai kỳ khi đã sử dụng cocaine. Nếu người mẹ tiếp tục sử dụng cocaine, nên có những liệu pháp tâm lý và cần theo dõi thai trước khi sinh như kiểm tra siêu âm chi tiết tùy theo từng trường hợp.

Cần sa

PNMT không nên sử dụng cần sa và các chế phẩm liên quan. Trong trường hợp cần sa được dùng như một trị liệu, cần cân nhắc phương pháp điều trị khác, trừ khi đã đánh giá hiệu quả của điều trị cao hơn nguy cơ ảnh hưởng lên hệ thần kinh của bé. Thường thì không cần theo dõi thêm khi mẹ mang thai, nhưng nên theo dõi triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra sớm ở trẻ sơ sinh.

5. Thuốc an thần

Nhóm opiate: Levomethadone, bupremorphine, naltrexone, diamorphine

Trong khi mang thai không nên thực hiện cai thuốc ngay lập tức. Trường hợp người mẹ phụ thuộc heroin, khuyến cáo thay thế bằng methadone hoặc buprenorphine, theo nhiều chuyên gia thì lựa chọn buprenorphine thích hợp hơn. Việc thay thế yêu cầu phải tính toán liều cẩn thận và chỉ nên do các bác sĩ có kinh nghiệm thực hiện. Sử dụng đồng thời các thuốc kích thích hoặc gây nghiện có thể phát hiện qua xét nghiệm nước tiểu. Nên đánh giá toàn diện về môi trường xã hội và hỗ trợ tích cực trong khi mang thai để tối ưu hóa sức khỏe mẹ và sau khi sinh trong trường hợp trẻ nhận nuôi. Trẻ sơ sinh cần được theo dõi và quan sát cẩn thận, trong một số trường hợp là một vài tuần để hội chứng cai thuốc (có thể gây tử vong) có thể được điều trị bằng opiate và các liệu pháp hỗ trợ.

6. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB)

GHB không nên được sử dụng theo cách tiêu khiển trong khi mang thai. Khi có sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ, chăm sóc sức khỏe thường xuyên như siêu âm bào thai chi tiết phát hiện dị tật được khuyến cáo ở tuần 12 và 20.

CA LÂM SÀNG

Đái tháo đường thai kỳ

“Thế nhưng đường huyết của tôi lên đến 1g/l !”

Trần Tổ Loan, ThS.DS. Nguyễn Duy Hưng

Nguồn: P^r Jacques Lepercq. Diabète gestationnel “Pourtant, j’ai une glycémie de 1 g/l”. Le Moniteur des pharmacies.

Cô P., mang thai tháng thứ 6, đến mua máy đo đường huyết theo đơn thuốc được kê:

- Bác sĩ của tôi nói rằng tôi bị đái tháo đường thai kỳ. Điều đó làm tôi sợ. Tôi không muốn phải tiêm insulin.
- Chị có thể sẽ không cần dùng insulin. Trong hầu hết các trường hợp, chế độ ăn uống phù hợp sẽ giúp đường huyết trở lại bình thường. Để kiểm tra điều này, cần phải tiến hành đo đường huyết 4 lần/ngày. Tôi sẽ giải thích cho chị cách dùng máy.

Đái tháo đường thai kỳ xuất hiện trên 2 - 6% phụ nữ mang thai. Tỷ lệ này có xu hướng ngày càng gia tăng.

Định nghĩa

Đái tháo đường thai kỳ là một chứng rối loạn dung nạp glucose dẫn đến sự tăng đường huyết ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau, được chẩn đoán lần đầu tiên trong thời gian mang thai, vì bất kì nguyên nhân nào có từ trước hay xuất hiện sau khi mang thai (theo định nghĩa của WHO).

Định nghĩa này bao gồm cả hai tình huống khác nhau:

- Tình trạng rối loạn dung nạp glucose có từ trước khi mang thai nhưng chưa được phát hiện (15% các trường hợp). Đây thường là ĐTĐ typ 2 tồn tại từ trước mà được phát hiện trong quá trình mang thai.
- Tình trạng rối loạn dung nạp glucose thường xuất hiện trong nửa sau của thai kỳ và biến mất, ít nhất là tạm thời, sau khi sinh. Trên thực tế, khi mang thai, sẽ xuất hiện sự đề kháng insulin ở các mô ngoại vi. Điều này sẽ được bù đắp bởi sự tăng tiết insulin nội sinh (insulin máu vì vậy có thể tăng từ 100 đến 200%). Vì thế đường huyết trong khi mang thai thường thấp hơn bình thường. Khi sự tiết insulin là không đủ sẽ xuất hiện tăng đường huyết.

Hậu quả

Đường huyết càng cao thì khả năng gặp các biến chứng càng lớn.

Đối với thai nhi

- Đối với thai nhi trong bụng mẹ, nếu không kiểm soát ĐTĐ trước thai kỳ (typ 1 hay 2) sẽ dẫn tới các biến chứng nặng nề (dị tật, thai chết lưu).
- Trong trường hợp ĐTĐ thai kỳ, những nguy cơ này thấp hơn vì rối loạn lượng đường trong máu xảy ra sau sự hình thành của các cơ quan: hậu quả chủ yếu là thai to (em bé có cân nặng khi sinh vượt quá 4 kg) liên quan đến phản ứng tăng insulin ở thai, có thể dẫn đến các chấn thương khi sinh (khó sinh...). Cũng có thể gặp hạ đường huyết hoặc tăng bilirubin máu (bệnh vàng da) ở trẻ lúc mới sinh.
- Trẻ em được sinh ra từ các bà mẹ bị ĐTĐ thai kỳ có nguy cơ cao mắc bệnh béo phì và ĐTĐ typ2, tuy vậy đến nay chưa có khuyến cáo thực hành nào được công bố.

Đối với thai phụ

Đối với người mẹ, có nguy cơ cao mắc tiền sản giật và những khó khăn do trọng lượng quá lớn của em bé trong khi sinh (sinh mổ...)

Các yếu tố nguy cơ

- Các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ thai kỳ gồm có:
 - Tiền sử cá nhân về bệnh ĐTĐ thai kỳ hoặc mang thai to
 - Thành viên gia đình ở thế hệ đầu tiên mắc ĐTĐ typ2
 - Thừa cân ($IBM \geq 23 \text{ kg/m}^2$) (với người châu Á)
 - Tuổi ≥ 35
 - Thuộc một trong các nhóm chủng tộc có một tỷ lệ cao mắc bệnh ĐTĐ (Châu Á, Tây Ấn và Bắc Phi).
- Tăng cân do mang thai, mang thai nhiều lần và mang đa thai dường như không phải là yếu tố nguy cơ của ĐTĐ thai kỳ.

Tầm soát

Cuối năm 2010, các ngưỡng giá trị dùng để chẩn đoán xác định ĐTĐ thai kỳ đã được chỉnh sửa lại thấp hơn so với các giá trị đã dùng trước đó.

Đối tượng

Hiện tại chưa có sự đồng thuận.

- Tầm soát thường quy được khuyến cáo trong trường hợp có ít nhất một yếu tố nguy cơ.
- Trong quần thể nói chung, không có một khuyến cáo cụ thể nào. Hầu hết các bác sĩ chỉ định tầm soát bằng xét nghiệm dung nạp glucose đường uống giữa tuần thứ 24 và 28 của thai kỳ; nhiều người làm xét nghiệm đường huyết khi đói trong quý đầu tiên của thai kỳ.

Cách thức

Quý I

Việc tầm soát được thực hiện qua chỉ số đường huyết khi đói. Theo trường Đại học Sản phụ Quốc gia Pháp (le Collège national des gynécologues et obstétriciens français), đường huyết cao hơn 0,92 g/l (trước là 0,95 g/l) là dấu hiệu của ĐTDĐ thai kỳ. Trong trường hợp đường huyết lúc đói lớn hơn hoặc bằng 1,26 g/l, bệnh nhân sẽ được chẩn đoán ĐTDĐ typ2.

Quý II

- Xét nghiệm chính là test dung nạp glucose đường uống (OGTT) sau khi uống 75 g glucose (xét nghiệm của WHO). Thời gian tiến hành là giữa tuần 24 và 28 của thai kỳ (mang thai khoảng 5 tháng), khi mà sự dung nạp glucose bắt đầu giảm đi. Xét nghiệm được thực hiện trên những bệnh nhân có đường huyết lúc đói bình thường hoặc những người chưa được sàng lọc trong quý đầu tiên.
- Glucose huyết được đo khi đói, 1 giờ và 2 giờ sau khi uống glucose. Nếu một trong các giá trị là bất thường (Glucose khi đói $\geq 0,92$ g/l; glucose 1 giờ $\geq 1,8$ g/l; glucose 2 giờ $\geq 1,53$ g/l), bệnh nhân được chẩn đoán mắc ĐTDĐ thai kỳ.
- Xét nghiệm này không khuyến nghị cho việc tầm soát ĐTDĐ thai kỳ ở quý đầu tiên.

Quý III

- Ở quý thứ ba của thai kỳ, nên tiến hành đo giá trị đường huyết lúc đói ít nhất 1 lần ở phụ nữ có một yếu tố nguy cơ của ĐTDĐ thai kỳ và chưa có sàng lọc ĐTDĐ thai kỳ trong hai quý đầu. Nếu kết quả của các xét nghiệm OGTT là bình thường trong quý thứ hai, không cần lặp lại xét nghiệm nữa.
- Nên làm xét nghiệm OGTT nếu kết quả siêu âm trong quý III có nghi ngờ thai to.

Điều trị

Mục tiêu

Mục tiêu điều trị là như nhau cho đối với bệnh nhân ĐTDĐ typ2 hay ĐTDĐ thai kỳ.

- Cần đạt được glucose huyết lúc đói dưới 0,95 g/l và glucose huyết sau bữa ăn (2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn) dưới 1,20 g/l.
- Bệnh nhân cần biết tự theo dõi đường huyết: cần đo ít nhất 4 lần mỗi ngày (vào buổi sáng khi đói và hai giờ sau khi bắt đầu mỗi bữa ăn).
- Những lời khuyên về dinh dưỡng và lối sống hợp lý là nền tảng của việc điều trị. Chúng giúp đưa nồng độ đường trong máu về giá trị bình thường (khoảng 75-80% các trường hợp) trong 8 đến 10 ngày.
- Nếu đã đạt được mức đường huyết mục tiêu, vẫn phải thực hiện việc tự theo dõi đường huyết 4 lần một ngày.

- Nếu không đạt được mức đường huyết mục tiêu sau 8-10 ngày thay đổi chế độ ăn uống, cần dùng liệu pháp điều trị bằng insulin.

Các biện pháp dinh dưỡng

Những khuyến cáo về chế độ dinh dưỡng cho bệnh nhân cần được xác định sau khi tham khảo các ý kiến chuyên gia và sau khi tham gia một khóa học về dinh dưỡng của chuyên gia dinh dưỡng. Chế độ dinh dưỡng mang tính cá thể hóa, và đáp ứng với cân nặng và thói quen ăn uống của thai phụ.

- Mỗi ngày nên ăn 3 bữa chính và 2 hoặc 3 bữa ăn nhẹ để hạn chế đường huyết tăng quá cao.
- Lượng carbohydrate ăn vào chỉ nên chiếm 40 đến 50% tổng số calo hấp thu. Ưu tiên những thực phẩm có chỉ số đường huyết thấp (bánh mì và ngũ cốc nguyên hạt, tinh bột nấu chín tới để giảm chỉ số đường huyết ...). Việc ăn chất xơ (rau khô, ngũ cốc nguyên hạt ...) cùng với carbohydrate (trái cây, tinh bột ...) làm chậm sự hấp thu của carbohydrat. Nên cắt giảm đồ ngọt (kẹo, bánh quy, sữa chua có đường, nước giải khát ...).
- Nếu bệnh nhân thừa cân trước khi mang thai hoặc tăng cân nhiều trong thai kỳ, cần hạn chế ăn chất béo. Tuy nhiên, lượng năng lượng hấp thu không nên ít hơn 1600 kcal / ngày.
- Các loại rau có thể ăn theo ý muốn (trừ khoai tây, đậu Hà Lan, ngô, củ cải đường, cà rốt ...). Trái cây (3 phần một ngày) có thể được ăn trong bữa ăn chính hoặc bữa ăn nhẹ.

Hoạt động thể chất

Nên tập thể dục thường xuyên (30 phút đi bộ 3-5 lần mỗi tuần) trừ trường hợp có chống chỉ định vì nó giúp đường huyết trở lại bình thường.

Liệu pháp insulin

- Có nhiều loại insulin khác nhau đang được sử dụng. Thông thường, 1 liều insulin (hoặc dạng analog) tác dụng nhanh cho phép kiểm soát đường huyết sau ăn. Nếu mức đường huyết lúc đói vẫn cao, phối hợp thêm insulin tác dụng trung bình để đưa đường huyết về mức cơ bản.
- Các dữ liệu hiện tại là không đủ để chứng minh tác dụng của việc sử dụng thường xuyên insulin dạng analog có tác dụng chậm.
- Các thuốc điều trị ĐTĐ đường uống chưa được cấp phép cho phụ nữ có thai và không được khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn này.

Theo dõi

- Trong trường hợp ĐTĐ được kiểm soát tốt, bởi chế độ ăn uống hoặc liệu pháp insulin, và nếu không có các yếu tố nguy cơ khác hoặc yếu tố ảnh hưởng đến thai nhi, xử trí giống như với thai kỳ bình thường.
- Cần theo dõi tăng cường (Siêu âm, theo dõi huyết áp và albumin niệu ở người mẹ) trong trường hợp mất cân bằng ĐTĐ thai kỳ (đường huyết vượt quá 10% ngưỡng giá trị), nếu

phát hiện bệnh tiểu đường typ2 trong khi mang thai hoặc nếu có các yếu tố nguy cơ bổ sung cho ĐTĐ thai kỳ (béo phì, cao huyết áp ...).

- Cần xem xét lựa chọn phương pháp sinh (sinh mổ, khởi phát chuyển dạ...) dựa trên cân bằng đường huyết và ước tính trọng lượng của em bé khi siêu âm.

Các thông tin chính:

- ĐTĐ thai kỳ được định nghĩa là tình trạng đường huyết lúc đói $\geq 0,92$ g/l trong quý I của thai kỳ.
- Từ tuần 24 đến 28 của thai kỳ, tầm soát bằng test dung nạp glucose đường uống: uống 75 g glucose với đo đường huyết tại 3 thời điểm (lúc đói, 1 giờ và 2 giờ sau khi uống glucose).
- ĐTĐ tăng nguy cơ tiền sản giật cho thai phụ, và với trẻ có thể làm thai to gây khó khăn khi sinh.
- Liệu pháp insulin được chỉ định nếu không đạt được mức đường huyết mục tiêu (đường huyết lúc đói $<0,95$ g/l, sau ăn $<1,20$ g/l) sau 8-10 ngày với chế độ ăn uống thích hợp.

Theo dõi sau sinh

- Trong trường hợp ĐTĐ thai kỳ, cần theo dõi chặt chẽ glucose huyết sau sinh (của mẹ và con) trong 2-3 ngày đầu tiên.
- Khi chế độ ăn uống trở lại "bình thường", cần khuyến khích bệnh nhân tham gia hoạt động thể chất, ăn uống cân bằng và ngừng hút thuốc.
- Theo các nghiên cứu, nguy cơ tái phát của bệnh ĐTĐ thai kỳ thay đổi từ 30-84%. Đặc biệt, nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ typ2 sau đó tăng lên 7 lần trong vòng 25 năm. Nên tiến hành tầm soát ĐTĐ typ2 khi đi khám sau sinh, trước khi mang thai mới và tiến hành thường xuyên mỗi 1-3 năm tùy thuộc vào các yếu tố nguy cơ. Các nguy cơ của bệnh tim mạch cũng tăng lên 1,7 lần.

Bạn sẽ trả lời như thế nào?

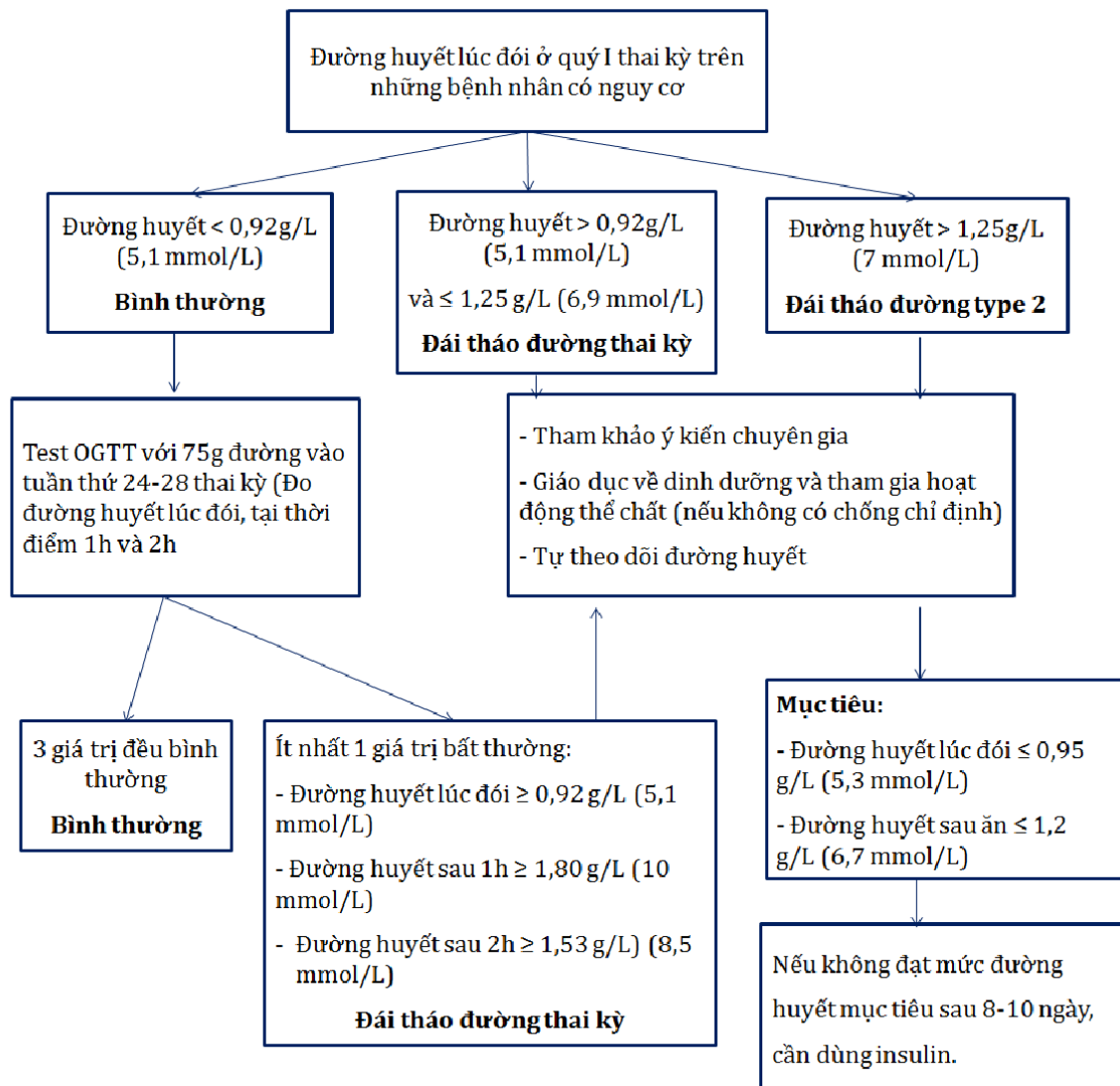
Cô B. đến hỏi về toa thuốc cho xét nghiệm dung nạp glucose đường uống (OGTT) có kê một túi 50 g glucose.

- Em gái tôi cũng đã làm test này, nhưng với 75 g glucose!

- Thực tế, có hai loại xét nghiệm. Bác sĩ đã cho chị làm test O'Sullivan, test này cần thực hiện 2 lần.

Bạn nghĩ gì về câu trả lời cho đồng nghiệp của bạn? Trên thực tế, test O'Sullivan là một xét nghiệm tầm soát, nếu cho kết quả dương tính ở lần đầu, sẽ được tiến hành lại một lần nữa với 100g glucose. Tuy nhiên, xét nghiệm OGTT với 75g glucose có khả năng dung nạp tốt hơn và thời gian ngắn hơn.

SƠ ĐỒ TẦM SOÁT VÀ XỬ LÝ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ



Chảy máu sinh dục

“Tôi bị đau ở vùng bụng dưới”

Người dịch: SVD4. Trần Tổ Loan, Đại học Dược Hà Nội.

Hiệu đính: ThS.DS. Nguyễn Duy Hưng

Nguồn: P^r Jacques Lepercq. Hémorragies génitales “J’ai des douleurs dans le bas du ventrel”. Le Moniteur des pharmacies.

Cô L., 24 tuổi, tay ôm bụng, đến yêu cầu tư vấn:

- Tôi đã làm test thử thai ngày hôm qua và cho kết quả dương tính, tuy nhiên từ sáng nay tôi bị đau và chảy máu nhẹ. Tôi chỉ có thể gặp bác sỹ phụ khoa vào tuần tới, tôi nên làm gì? Chị cần phải đi cấp cứu ngay.

- Chị có nguy cơ bị chữa ngoài tử cung và cần được xử trí nhanh chóng.

QUÝ I

Thai ngoài tử cung

Từ 10 đến 20% phụ nữ mang thai bị chảy máu hoặc đau vùng chậu trong ba tháng đầu của thai kỳ. Trong hầu hết các trường hợp, đó là biểu hiện của việc thai trong tử cung đang tiến triển thuận lợi. Tuy nhiên trong 5-10% trường hợp, đó có thể là chữa ngoài tử cung.

Triệu chứng

Các biểu hiện đau vùng chậu và chảy máu là không đặc hiệu. Có thể bị đau ở bên, tuy nhiên không phải lúc nào cũng xuất hiện. Việc chảy máu thường ít và sẫm màu (nâu đen).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ chính là tuổi (> 40 tuổi), hút thuốc lá, tiền sử nhiễm trùng sinh dục hay phẫu thuật ống dẫn trứng, tiền sử có thai ngoài tử cung, vô sinh được hỗ trợ sinh sản bằng y học.

Phải làm gì

- Cần phải tiến hành xét nghiệm nước tiểu và kèm theo đó là khám bác sỹ phụ khoa.
- Khi xuất hiện các dấu hiệu nghiêm trọng (mệt mỏi, xanh xao, bụng sưng và đau), phải liên lạc ngay với dịch vụ y tế khẩn cấp (nguy cơ vỡ ống dẫn trứng).

Sảy thai

- Khi có nguy cơ sảy thai, có thể xuất hiện chảy máu vừa đôi khi đi kèm với các cơn đau giống như đau bụng kinh.
- Việc sảy thai tự nhiên dẫn đến các cơn đau và chảy máu nghiêm trọng. Điều này thường do quá trình đào thải một phôi thai bất thường.
- Trong mọi trường hợp, cần phải tư vấn y tế khẩn cấp.

QUÝ II VÀ QUÝ III

Hai nguyên nhân nghiêm trọng nhất gây chảy máu là nhau tiền đạo và nhau bong non (cấp cứu sản khoa).

Nhau tiền đạo

- Nhau thai bám vào đoạn dưới tử cung và không di chuyển lên trên như bình thường. Sự xuất hiện của các cơn co thắt tử cung dẫn đến chảy máu.
- Tần suất của nhau tiền đạo dao động trong khoảng 0,3 đến 2,6% các trường hợp mang thai.
- Các yếu tố nguy cơ chính: mang thai nhiều lần, thai phụ cao tuổi, mang thai đôi, hút thuốc, tiền sử các can thiệp tử cung (nạo hút, sinh mổ...) hoặc nhau thai bám thấp.
- Cần phải nhập viện. Nghi ngơi tại giường và dùng thuốc chống co thắt tử cung. Bệnh nhân sẽ được mổ lấy thai trước thời hạn sinh.

Nhau bong non

- Đó là hiện tượng một nhau thai bám bình thường bị bong non.
- Thường gặp đau bụng dữ dội và đột ngột. Chảy máu thường ít gặp hơn.
- Yếu tố nguy cơ: tiền sản giật, thai chậm phát triển trong tử cung, tiền sử nhau bong non, chấn thương, hút thuốc, dùng cocain.
- Chỉ số sinh tồn của mẹ và thai nhi sẽ bị ảnh hưởng trong trường hợp không can thiệp kịp thời.

Nguyên nhân khác

Như trong quý I, chảy máu cũng có thể xuất hiện ở cổ tử cung (do nhiễm trùng, khối u, ung thư cổ tử cung).

Khâu vòng cổ tử cung

Khâu vòng cổ tử cung là việc đặt một đường khâu bằng chỉ không hấp thụ xung quanh cổ tử cung để duy trì tình trạng đóng. Thủ thuật này thường được thực hiện khi bệnh nhân được gây mê toàn thân. Đường khâu sẽ được cắt vào cuối tháng thứ 8 của thai kỳ (thủ thuật không đau không cần gây mê) hoặc trước đó trong trường hợp đe dọa sinh (nguy cơ rách cổ tử cung). Khâu vòng cổ tử cung có thể được thực hiện như một biện pháp phòng ngừa trong

trường hợp cổ tử cung không đủ khả năng đóng, khi bệnh nhân có tiền sử sinh non hoặc sảy thai muộn, và trong trường hợp khẩn cấp đe dọa sảy thai muộn.

Tự kiểm tra

Đúng hay sai?

Việc có thai ngoài tử cung luôn xuất hiện chảy máu ồ ạt và đau dữ dội ở bên.

Trả lời : Sai

Đau thắt lưng

DÙNG IBUPROFEN ĐỂ ĐIỀU TRỊ ĐAU LƯNG

Cô G, mang thai tháng thứ 7:

- Tôi bị đau lưng 1 vài hôm nay. Tôi muốn mua ibuprofen.
- Ibuprofen chống chỉ định với phụ nữ có thai. Chị nên dùng paracetamol thay thế.
- Tôi đã dùng rồi nhưng không có tác dụng.
- Vậy thì tôi khuyên chị nên đi khám bác sỹ để tìm ra nguyên nhân gây đau và áp dụng biện pháp điều trị tốt hơn.

Cứ 2 phụ nữ có thai thì có 1 người bị đau lưng. Con đau lưng thường xuất hiện vào khoảng tháng thứ 4 và đạt đỉnh điểm vào khoảng từ tháng thứ 5 đến tháng thứ 7.

SINH LÝ BỆNH

- Yếu tố cơ học: sự tăng cân, tăng kích cỡ tử cung và ngực, sự căng của cơ bụng khiến cho phụ nữ có thai có dáng quá ưỡn (làm thận cong quá mức).
- Yếu tố hormone: sự tăng tiết relaxine (hormone tiết ra từ hoàng thể và nội mạc tử cung trong quá trình mang thai) làm giãn các mô liên kết và dây chằng ở cổ và lưng, các khớp ở khung chậu cũng như làm giảm sự thay mới collagen.

CÁC TRƯỜNG HỢP CẦN KHÁM BÁC SỸ

Cần đi khám bác sỹ nếu:

- Đau buốt tăng dần qua ngày (nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên)
- Chấn thương (do ngã)
- Đau vùng chậu
- Sốt, chóng mặt, suy giảm thể trạng chung
- Gặp vấn đề về tiết niệu
- Rối loạn cảm giác chi dưới
- Các triệu chứng không cải thiện trong vòng 48 giờ sau khi điều trị.

BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ

Biện pháp không dùng thuốc

- Nghỉ ngơi
- Ngủ ở chỗ thoải mái, tránh nằm sấp
- Chườm nóng để thư giãn các cơ bắp (dùng túi chườm)
- Tập thể dục nhẹ nhàng thường xuyên (đi bộ, bơi, thể dục nhịp điệu ...)

- Cơ quan quản lý sức khỏe tối cao (La Haute Autorité de la Santé – HAS) khuyến cáo nên tập các bài tập dưới nước, mát xa, và các khóa học học cách làm giảm đau lưng.
- Đeo thắt lưng hỗ trợ phù hợp với phụ nữ có thai (Lombamum Thuasne, Obstemix Velpeau ...) làm giảm đau thắt lưng. Cần tham khảo ý kiến bác sỹ.
- Không nên dùng các miếng dán sưởi ấm có chứa hay không chứa HE (Thermacare, Synthol-kyné ...).

BẠN NÊN TRẢ LỜI NHƯ THẾ NÀO?

Cô V, mang thai tháng thứ 7:

- *Tôi nghĩ là tôi bị đau thần kinh tọa. Tôi đã dùng thuốc giảm đau nhưng không có tác dụng. Một người bạn đã nói với tôi về biện pháp nắn xương. Có thể làm việc đó trong khi mang thai không?*
- Không, do điều đó có thể kích thích cơ tử cung dẫn đến sinh non.

Đồng nghiệp của bạn đúng hay sai?

Sai, nắn xương có thể được thực hiện trong suốt thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh nó có thể làm giảm cơn đau trong các đợt đau lưng. Tuy nhiên, chỉ nên thực hiện nắn xương sau khi đã được bác sỹ cho phép, trừ phi người nắn xương cũng là bác sỹ. Những người không phải bác sỹ hoặc không có kiến thức về y học không được thực hiện nắn xương cho phụ nữ có thai.

Các hành động cần tránh

- Tránh cử động mạnh, vận người, mang vác vật nặng, ngồi lâu.
- Tránh dùng giày cao gót
- Tránh tăng quá nhiều cân.

Các thuốc điều trị đường uống

Thông tin quan trọng:

- NSAID và aspirin với liều trên 500mg: chống chỉ định dùng ở phụ nữ có thai từ tháng thứ 6 và khuyến cáo không nên dùng trong suốt thời gian mang thai.
- Paracetamol và codein dùng được với phụ nữ có thai (codein chống chỉ định với phụ nữ sắp sinh)

- Nên dùng paracetamol như là liệu pháp điều trị đầu tay.
- Một nghiên cứu xuất bản vào năm 2010 đã chỉ ra mối liên hệ giữa paracetamol và sự tăng hội chứng tinh hoàn ẩn ở trẻ em bị phơi nhiễm với paracetamol trong tử cung trong thời gian dài (trên 15 ngày) trong thời gian 3 tháng hoặc 6 tháng đầu tiên. Một nghiên cứu thuần tập lớn hơn không cho thấy điều này.
- Lợi ích của việc sử dụng paracetamol trong thời kỳ mang thai vẫn được coi là vượt trội so với nguy cơ.

***HỘI CHỨNG TINH HOÀN ẨN** là việc thiếu 1 hoặc 2 tinh hoàn trong bìu. Xuất hiện ở khoảng 5% trẻ sơ sinh. Thường tự khỏi do tinh hoàn sẽ tự di chuyển về vị trí trong tháng đầu tiên sau sinh.

Lựa chọn thay thế

- Nếu dùng đơn độc paracetamol không có hiệu quả, nên phối hợp với codein (thuốc giảm đau opioid cấp 2).
- Không nên dùng codein vào cuối thai kỳ do có nguy cơ làm nhiễm độc thai nhi (an thần gây ức chế hô hấp) do cơ quan thải trừ thuốc chưa phát triển.
- Khi dùng với liều cao hơn liều điều trị, có thể xuất hiện hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh
- Cafein làm tăng tác dụng giảm đau của paracetamol (Migralgine, Prontangine ...). Nên dùng cafein một cách hợp lý (không quá 300mg/ngày)
- Nguy cơ sảy thai đã được đề cập đến khi dùng cafein tuy nhiên cho đến nay chưa có bằng chứng xác thực.
- Đã quan sát thấy rối loạn nhịp tim và tăng kích thích ở trẻ sơ sinh khi mẹ dùng liều cao (>500mg)
- Nên chú ý cả đồ uống đã dùng (Một cốc cafe chứa khoảng 100mg cafein và 1 cốc cola 50mg).

Độc tính của NSAIDs

- Sử dụng thường xuyên hoặc lâu dài tất cả các NSAID (bao gồm cả dùng trên 500mg aspirin hoặc thuốc ức chế COX-2) dưới bất kỳ đường dùng nào là chống chỉ định kể từ tháng thứ 5 của thai kỳ, tức là 24 tuần kể từ lúc phát hiện mất kinh.
- Vẫn có thể dùng các thuốc chống kết tập tiểu cầu đối với một vài chỉ định đặc biệt.
- Ở thai nhi, ống động mạch được giữ luôn mở bởi prostagladine thai nhi. Khi dùng NSAID hoặc aspirin liều cao, chúng có thể ức chế sự tổng hợp prostagladine thai nhi dẫn đến co thắt 1 phần hoặc toàn phần ống động mạch, gây ra suy tim phải ở thai nhi kèm theo tăng huyết áp động mạch phổi và gây chết lưu.

***ỐNG ĐỘNG MẠCH:** Ở thai nhi, động mạch phổi nối với động mạch chủ thông qua ống động mạch, ngăn máu tĩnh mạch không đi qua phổi khi phổi chưa hoạt động.

- Các NSAID có thể gây co mạch thận do thận ở trẻ sơ sinh chưa hoạt động. Độc tính này sẽ nặng hơn nếu dùng thuốc trong thời gian dài. Tuy nhiên, biến cố nặng có thể xảy ra với chỉ 1 lần dùng thuốc.
- Nghi ngờ có nguy cơ sảy thai hoặc dị tật khi dùng NSAID trong vòng 3 tháng đầu của thai kỳ
- Tốt nhất là tránh dùng NSAID đường dùng toàn thân trong suốt thời kỳ mang thai.

Ở PHÒNG KHÁM

- Tramadol, thuốc giảm đau opioid cấp 2, có thể được dùng như một lựa chọn thay thế cho codein do codein đã được đánh giá toàn diện hơn trên phụ nữ có thai. Nếu cần phải dùng một thuốc giảm đau opioid cấp 3, có thể dùng morphin như là lựa chọn đầu tay. Nếu dùng gần lúc sinh, các opioid cũng có khả năng gây độc trên thai nhi giống như codein.
- Nếu cần dùng thuốc giãn cơ, nên dùng tetrazepam ở liều thấp nhất có tác dụng. Thiocolchicoside (Coltramine) chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thai. Không nên dùng methocarbamol (Lumirelax) cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu.

Điều trị tại chỗ

- Các NSAID dùng tại chỗ: không nên dùng trong khi mang thai, chống chỉ định cho phụ nữ có thai từ tháng thứ 6.
- Không nên dùng kem bôi ngoài da có chứa dẫn xuất salicylate, tinh dầu, dẫn xuất terpen (Décontractyl, Lumirelax ...)

ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC THEO THAI KỲ

12 NGÀY ĐẦU	NGÀY 13-56	NGÀY 57 – LÚC SAU SINH	
Giai đoạn cấy phôi	Giai đoạn phôi	Giai đoạn thai	Độc tính trên trẻ sơ sinh
	Độc tính trên phôi	Độc tính trên thai	
Chưa có nhiều sự trao đổi giữa mẹ và con. Nguy cơ trên phôi thấp	Có khả năng gây dị tật ở phôi: ảnh hưởng đến các cơ quan đang trong quá trình hình thành	Có khả năng gây độc thai nhi ở trong tử cung: Ảnh hưởng đến sự phát triển và trưởng thành về mô hoặc chức năng của các cơ quan đã được hình thành.	Các thuốc dùng vào cuối thời kỳ mang thai có khả năng gây độc trên trẻ sơ sinh do các cơ quan thải trừ của trẻ sơ sinh chưa phát triển (thận, gan)
	Ví dụ: Acid valproic, acitretine, methotrexate, cyclophosphamide, isotretinoin đường uống, mycophenolate, thalidomide ...	Ví dụ: Sự đóng sớm ống động mạch do NSAID, độc tính trên thận và kém phát triển xương sọ do thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn angiotensin II ...	Ví dụ: Ức chế thần kinh dẫn đến suy hô hấp do các thuốc opioid.

Rối loạn tiêu hóa

DỪNG DONORMYL CHỮA BUỒN NÔN?

Cô U, mang thai tháng thứ 1:

- Tôi bị buồn nôn mấy hôm nay. Một người bạn của tôi nói rằng cô ấy đã dùng Donormyl khi mang thai, tuy nhiên trong tờ hướng dẫn lại ghi thuốc này là để trị mất ngủ!
- Đúng vậy. Thuốc này cũng có tác dụng chống buồn nôn.
- Tuy nhiên nếu tôi dùng thì tôi sẽ buồn ngủ vào ban ngày!
- Nếu tác dụng gây buồn ngủ quá mạnh, chị có thể thử biện pháp châm cứu.

Thông tin quan trọng:

- Buồn nôn: Nếu các biện pháp dinh dưỡng thất bại, có thể dùng doxylamine hoặc châm cứu.
- Nóng rát dạ dày: Ưu tiên dùng muối magie và các alginate. Các thuốc chẹn bơm proton có thể dùng trong trường hợp điều trị thất bại hoặc điều trị các triệu chứng thường gặp.
- Táo bón: Ưu tiên dùng thuốc nhuận tràng làm tăng khối lượng phân hoặc thuốc nhuận tràng thẩm thấu.
- Tiêu chảy: Có thể dùng loperamid hoặc các thuốc có thành phần từ đất sét tự nhiên.

BUỒN NÔN

- Buồn nôn thường xuất hiện ở phụ nữ có thai thường bắt đầu từ tháng đầu tiên và kéo dài đến tận cuối tháng thứ 3, đạt cường độ mạnh nhất vào khoảng tháng thứ 2.
- Buồn nôn có thể xuất hiện vào bất cứ lúc nào trong ngày. Có thể dẫn đến nôn và tăng tiết nước bọt.
- Buồn nôn ở phụ nữ có thai thường lành tính.

Sinh lý bệnh

- Nguồn gốc gây buồn nôn vẫn chưa được biết rõ. Nó là nguyên nhân của việc kích thích quá mức trung tâm gây nôn ở hành tủy. Việc tăng nồng độ hCG trong thời gian 3 tháng đầu có thể là nguyên nhân gây buồn nôn. Sự rối loạn chuyển hóa estrogen ở gan cũng có thể có liên quan.
- Nguy cơ buồn nôn tăng ở những phụ nữ dễ bị buồn nôn và nôn trước khi mang thai và ở những người hay lo âu.

Các trường hợp cần khám bác sỹ

Cần đi khám bác sỹ nếu:

- Vẫn buồn nôn kể từ tháng thứ 4 của thai kỳ
- Nôn không cường lại được gây thay đổi trạng thái cơ thể
- Sụt cân
- Dấu hiệu mất nước (da khô, khát nước, nhịp tim nhanh ...)
- Sốt, nhức đầu, tiêu chảy ...

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Tránh ăn quá no, quá nhiều dầu mỡ hoặc gia vị. Không đi ngủ ngay sau khi ăn.
- Chia nhỏ các bữa, ăn những gì muốn ăn, ưu tiên các đường hấp thu chậm, các sản phẩm từ sữa, hoa quả, rau ...
- Tránh các mùi gây khó chịu
- Ăn bữa sáng trước khi dậy, ăn chậm và tránh các loại đường hấp thu nhanh do chúng kích thích tiết insulin dẫn đến hạ đường huyết.
- Uống nước thường xuyên, từng ngụm nhỏ và ngoài bữa ăn.
- Một môi làm tăng nguy cơ buồn nôn.
- Châm cứu ở điểm P6 (nằm ở mặt trong của cánh tay, nằm phía dưới cổ tay 3 đốt ngón tay) cũng có tác dụng chống nôn.

Biện pháp dùng thuốc

- Trung tâm thông tin về các yếu tố đột biến phôi (Le Centre de référence sur les agents tératogènes – CRAT) khuyến cáo dùng doxylamine như là liệu pháp đầu tay do đã có những đánh giá tốt trên phụ nữ có thai, đặc biệt là tại Canada nơi mà chỉ định chống nôn của thuốc được phê duyệt. Liều dùng khuyến cáo là 20mg vào buổi tối trước khi đi ngủ và 10 mg vào buổi sáng và chiều nếu cần.
- Thuốc có tác dụng không mong muốn giống các thuốc kháng H1 (an thần, táo bón, khô miệng, bí tiểu ...)
- Do chưa có đủ dữ liệu an toàn, tránh dùng dimenhydrinate (Mercialm, Nausicalm ...) và diphenhydramine (Nautamine)
- Cơ quan quản lý sức khỏe tối cao (La haute autorité de santé – HAS) khuyến cáo dùng gừng vào năm 2005. Ủy ban châu Âu về thuốc cho rằng dùng 500mg gừng 3 lần/ngày trong 3-5 ngày có hiệu quả tuy nhiên Ủy ban khuyến cáo không nên dùng trên phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu an toàn (trên động vật, đã quan sát thấy hội chứng androgen)
- Có thể dùng metopimazin (Vogalib) để chống nôn.

TRUNG TÂM THÔNG TIN VỀ CÁC YẾU TỐ ĐỘT BIẾN PHÔI (CRAT)

- CRAT cung cấp cho nhân viên y tế nguy cơ gây đột biến phôi hoặc gây độc thai nhi của thuốc cũng như các tác nhân khác (phóng xạ, virus ...)
- Trang web của trung tâm (www.lecrat.org) cho phép tìm kiếm theo tên thuốc, tên phân tử hoặc phân nhóm điều trị)

TẠI PHÒNG KHÁM

- Trong trường hợp nôn, nếu doxylamine không có tác dụng, CRAT khuyến cáo nên sử dụng metoclopramide (Primpéran). Nếu vẫn không hiệu quả, có thể dùng metopimazin (Vogalène).
- Trong trường hợp nôn không cường lại được, có thể dùng clopromazin (Largactil) hoặc sulpirid (Dogmatil). Nếu không hiệu quả, có thể dùng ondansetron (Zophren) nhưng vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc.

NÓNG RÁT DẠ DÀY

Tần suất xuất hiện nóng rát dạ dày tăng lên trong thời gian mang thai. Điều này xuất hiện ở 8/10 phụ nữ có thai ở 3 tháng cuối của thai kỳ.

Sinh lý bệnh

Tăng áp lực trong khoang bụng và giãn cơ vòng thực quản do hormone là nguyên nhân gây ra nóng rát dạ dày.

Các trường hợp cần khám bác sĩ

Cần đi khám bác sĩ nếu:

- Khó nuốt
- Sụt cân
- Triệu chứng lặp đi lặp lại hoặc không điển hình

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

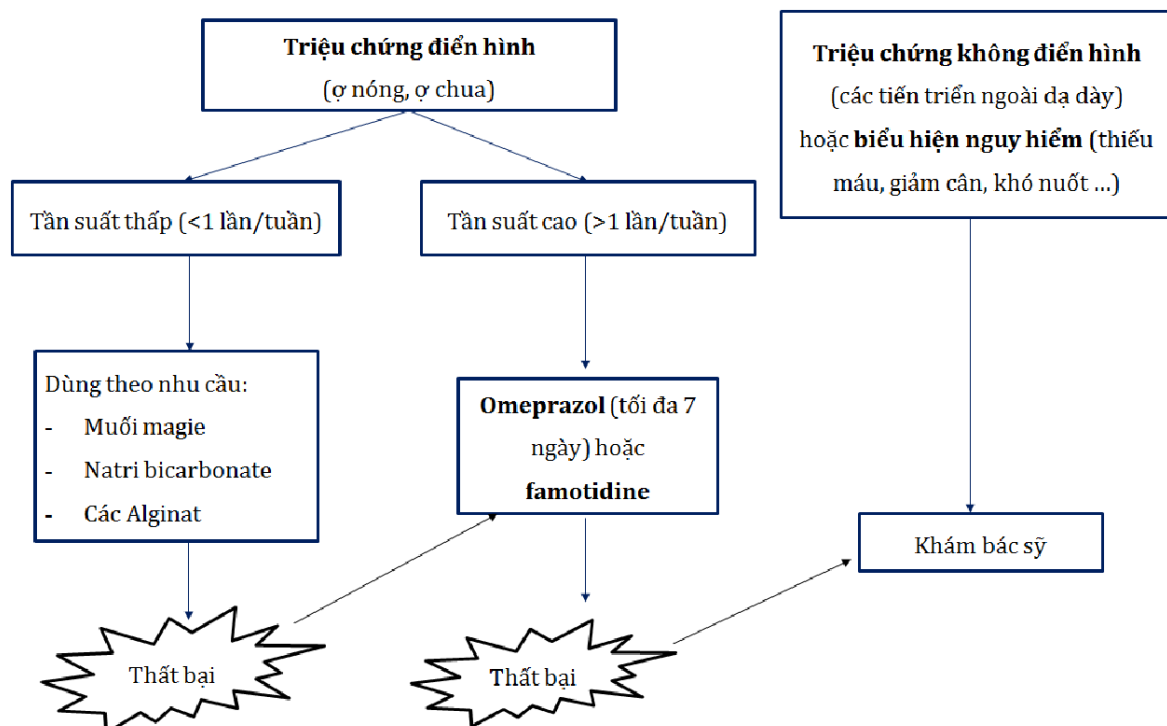
- Chia nhỏ bữa ăn
- Tránh ăn đồ chua (nước cam, quýt, dấm), đồ cay (mù tạt ...), chất béo, cũng như là cafe và sô cô la
- Tránh đồ uống có ga và uống ngoài bữa ăn

- Tránh cúi người về phía trước hoặc mang vác vật nặng
- Nâng đầu giường lên một vài centimet
- Mặc quần áo rộng để tránh tăng áp lực trong khoang bụng
- Không thuốc lá và rượu

Biện pháp dùng thuốc

- Đối với những triệu chứng tạm thời điển hình, có thể dùng những thuốc sau cho phụ nữ có thai:
 - o Ưu tiên dùng muối magie kết hợp với calci carbonat hơn là muối nhôm (có thể gây độc trên thần kinh nếu dùng liều cao). Không nên lạm dụng các thuốc trên do có thể làm mất cân bằng muối khoáng.
 - o Có thể dùng muối alginate với phụ nữ có thai.
- Nếu các triệu chứng không cải thiện sau khi điều trị, có thể dùng omeprazole (Mopral pro, Omédiprol ...) trong vòng 7 ngày.
- Do omeprazol có tác dụng chậm (2-3 ngày), nên có thể dùng kèm một thuốc kháng acid vào ngày đầu tiên
- Nếu cần một liệu pháp điều trị thay thế, ưu tiên dùng famotidine (Pepcidine) hơn là cimetidine (Stomédine, Tagamet).

TRÀO NGƯỢC DA DÀY THỰC QUẢN TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI



TÁO BÓN

Táo bón thường xuất hiện ở phụ nữ có thai: khó rặn và/hoặc giảm lượng phân (< 3/tuần). Phụ nữ bị táo bón mãn tính sẽ có những triệu chứng nặng hơn.

Sinh lý bệnh

Khi mang thai, sự tiết progesterone làm giảm nhu động ruột do ức chế các cơ trơn ống tiêu hóa. Áp lực tử cung lên bụng và sự tăng tái hấp thu nước cũng là nguyên nhân gây táo bón.

Các trường hợp cần khám bác sỹ:

Cần khám bác sỹ nếu:

- Táo bón kéo dài hơn 15 ngày
- Chảy máu trực tràng
- Nôn mửa và ngừng đánh hơi (dấu hiệu tắc nghẽn đường tiêu hóa)
- Tiêu chảy và táo bón xen kẽ
- Đau bụng nhiều
- Sốt, sụt cân
- Dùng thuốc nhuận tràng không hiệu quả

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

Các chế độ dinh dưỡng là căn bản của việc điều trị táo bón:

- Nên ăn các đồ ăn kích thích nhu động ruột: ăn bánh mỳ đen với lượng tăng dần, rau sống hoặc chín, mận khô, sung, dầu olive, sữa, sữa chua.
- Tránh các đồ ăn làm giảm nhu động ruột: bơ, cần tây, củ cải, actiso, thực phẩm giàu tinh bột (đậu lăng, các loại hạt khô), nước sốt thịt, thịt hun khói hoặc thịt thú rừng, cá hun khói, trứng rán, khoai tây, gạo, phô mai trắng hoặc phô mai xanh, chuối, mỡ động vật, khoai tây chiên.
- Uống 1,5 đến 2 lit nước mỗi ngày, đặc biệt là nước giàu magie.
- Duy trì hoạt động thể lực phù hợp thường xuyên (bơi, tập thể dục nhẹ nhàng, đi bộ).
- Dùng bữa vào một giờ cố định, trong không gian yên tĩnh và nhai kỹ.
- Đại tiện hàng ngày vào một giờ cố định. Không nên nhịn.

Biện pháp dùng thuốc

Có thể dùng thuốc nhuận tràng nhẹ, đặc biệt là loại có khả năng giữ ẩm mạnh:

- Thuốc nhuận tràng làm tăng khối lượng phân: gồm Sterculia (Normacol), Ispaghul (Spagulax) hoặc *psyllium* (Transilane). Các thuốc loại này nên được dùng dần dần.

- Thuốc nhuận tràng thẩm thấu: lactulose (Duphalac, Laxaron), lactitol (Importal), sorbitol (Sorbitol Delalande), macrogol (Forlax, Transipeg, Movicol).

Táo bón trực tràng:

- Trong trường hợp khó rặn, nên dùng loại thuốc nhuận tràng tại chỗ: viên đặt glycerin, viên đặt Eductyl, thuốc thụt vi lượng có thành phần là sorbitol (Microlax).
- Nên dùng các thuốc trên ngắt quãng để hạn chế kích thích trực tràng và không ngăn cản phản xạ mót rặn.

Nên tránh:

- Các loại thuốc tẩy thảo mộc có thành phần là dẫn xuất của anthracen (thành phần từ cây bourdaine, cây boldo, cây cascara) có thể gây bí tiểu và kích thích đường tiêu hóa của thai nhi. Cũng không nên dùng natri docusate, bisacodyl và natri picosulfat.
- Các loại thuốc nhuận tràng bôi trơn có thành phần là dầu parafin làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu như A, D, E và K. Nên dùng ngắt quãng.

KHÓ TIÊU

Có thể xuất hiện chứng khó tiêu, đặc biệt là trong giai đoạn thứ 2 của quá trình mang thai.

Sinh lý bệnh

Các triệu chứng khó tiêu như đầy hơi và co thắt dạ dày là do tác động của tử cung khi mang thai lên các cơ quan nội tạng.

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Ăn chậm và nhai kỹ
- Trong trường hợp đầy hơi, tránh các đồ ăn có thể lên men (đậu trắng, cần tây, súp lơ, nho khô, chuối, nước táo ...), tránh uống các đồ uống có gas và ăn kẹo cao su.

Biện pháp dùng thuốc

- Có thể dùng **phloroglucinol** (Solispasm, Spasfon ...) tuy nhiên có thể gặp phản ứng dị ứng nghiêm trọng và tác dụng của thuốc vẫn chưa được chứng minh rõ.
- Có thể dùng các thuốc phủ dạ dày có thành phần là **đất sét tự nhiên** (Actapulgit, Smecta ...) hoặc là **dẫn xuất của silicon** (Polysilane Upsa, Siligaz ...). Không nên dùng Polysilance Delalande do có chứa tinh dầu bạc hà cay và oxyd nhôm.
- Các thuốc có thành phần carbon, thuốc lợi mật, thông mật (Oxyboldine, Digédryl ...) và thuốc thảo dược chưa được nghiên cứu trên phụ nữ có thai.

BẠN NÊN TRẢ LỜI NHƯ THẾ NÀO?

Cô Z, mang thai tháng thứ 5:

- Tôi bị nhiễm viêm dạ dày từ con trai. Tôi cần phải uống gì để khỏi tiêu chảy?
- Đáng buồn là, tất cả các thuốc chữa tiêu chảy đều chống chỉ định với phụ nữ có thai. Chị nên ăn nhiều tinh bột, thịt nạc, các loại phô mai chín, sữa chua. Nên tránh sữa, các loại rau trừ cà rốt nấu chín, các loại hoa quả trừ táo, chuối và việt quất.

Đồng nghiệp của bạn đúng hay sai?

Đúng và sai. Việc đưa ra lời khuyên về chế độ dinh dưỡng là đúng. Tuy nhiên, nếu trong trường hợp tiêu chảy cấp tính mà chưa có dấu hiệu nặng lên (sốt, nôn mửa liên tục, phân có mủ và/hoặc máu, lặp đi lặp lại nhiều lần, đang dùng kháng sinh ...), có thể dùng loperamid một cách ngắt quãng. Cũng có thể dùng các thuốc phủ dạ dày có thành phần là đất sét tự nhiên (Smecta, Actapulgite)

Nhiễm khuẩn tai mũi họng

DỪNG TINH DẦU CHỮA NGAT MŨI?

Cô C, mang thai tháng thứ 4:

- Tôi không thể thở được. Tôi muốn mua thuốc hít tinh dầu.
- Chị đang mang thai, không nên dùng tinh dầu.
- Tại sao? Tôi nghĩ đó là một thuốc tự nhiên ...
- Những hoạt chất có trong tinh dầu có thể gây sảy thai hoặc dị tật bẩm sinh.

Thông tin quan trọng:

- Cảm lạnh hoặc viêm mũi: Nên rửa mũi bằng dung dịch sinh lý rồi xì mũi
- Ho khan: CRAT khuyến cáo nên dùng dextromethorphan hoặc codein.
- Ho có đờm: Có thể dùng acetylcysteine hoặc carbocystein.

VIÊM MŨI HỌNG

- Bệnh cảm lạnh, có nguyên nhân do virus, là một bệnh lành tính, thường tự khỏi sau 8-10 ngày.
- Không nên điều trị triệu chứng ở phụ nữ có thai, nên tập trung vào việc điều trị tại chỗ và các biện pháp vệ sinh

Các trường hợp cần khám bác sỹ

Cần khám bác sỹ nếu:

- Sốt cao ($>38,5^{\circ}\text{C}$), tai đau hoặc chảy nước, đau đầu dữ dội, đau ở trong mắt, trên trán và gò má.
- Xuất hiện khó thở hoặc khó thở dai dẳng, ho khan, các dấu hiệu dị ứng.
- Chảy nước mũi một bên kèm theo đau mặt (ngghi ngờ viêm xoang)
- Đau họng nặng, kèm theo sốt, nổi hạch hoặc các dấu hiệu nghiêm trọng khác (ngghi ngờ đau thắt ngực)
- Các triệu chứng dai dẳng kéo dài trên 10 ngày.

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Xì mũi thường xuyên bằng khăn giấy và bỏ đi sau khi dùng.
- Rửa tay thường xuyên bằng nước và xà phòng.
- Có thể dùng được các dung dịch cồn tuy nhiên nên hạn chế số lượng do có một lượng nhỏ cồn (khoảng 1%) có khả năng thấm qua da đi vào vòng tuần hoàn chung.
- Không nên để nhiệt độ trong phòng quá nóng và làm ẩm không khí.
- Nếu bị chảy nước mũi hoặc ngạt mũi nghiêm trọng, ngủ ở tư thế nửa ngồi.

Điều trị viêm mũi

- Nên làm:
 - o Rửa mũi bằng dung dịch sinh lý hoặc dung dịch nước muối biển rồi xì ra. Dung dịch nước muối biển ưu trương cũng có tác dụng giảm ngạt mũi do khả năng thẩm thấu.
 - o Có thể hít hơi nước nóng, không nên cho tinh dầu vào.
- Nên tránh:
 - o Các thuốc kháng histamine H1
 - o Không nên dùng các thuốc co mạch đường uống hoặc đường hít (các đường dùng thuốc toàn thân quan trọng) cho phụ nữ có thai.
 - o Chưa có đủ dữ liệu đánh giá về tác dụng của thuốc nhỏ mũi kháng khuẩn trên phụ nữ có thai. Những thuốc này không có tác dụng trong việc ngăn ngừa bội nhiễm vi khuẩn.
 - o Trong mọi trường hợp, nên tránh dùng các thuốc nhỏ mũi có chứa tinh dầu.

Điều trị đau họng

- Nên làm: Nên ăn kẹo mật ong để giảm kích ứng hoặc uống các đồ nóng.
- Nên tránh:
 - o Chưa có đủ dữ liệu đánh giá về tác dụng của kẹo viên, nước súc miệng và bất cứ dạng thuốc dùng tại chỗ nào (có chứa biclotymol, clohexidin, tetracain ...) trên phụ nữ có thai.
 - o Không nên dùng viên đặt có chứa bismuth. Bismuth có thể đi qua nhau thai và tích lũy tại các mô khác nhau của phôi hoặc bào thai. Mặc dù lượng bismuth có trong viên đặt thấp, do chưa có đủ dữ liệu đánh giá về độc tính của thuốc, nên tránh phơi nhiễm với thuốc trong thời kỳ mang thai.

Điều trị sốt

- Thuốc hạ sốt đầu tay là paracetamol. Các NSAID chống chỉ định kể từ tháng thứ 5 thai kỳ và không được khuyến cáo sử dụng trong khi mang thai.
- Tất cả các trường hợp sốt trong khi mang thai cần phải được xử trí do việc tăng nhiệt độ có thể gây sảy thai hoặc sinh non. Tuy nhiên cần phải tìm nguyên nhân gây sốt do nguyên nhân có thể là do rau thai tiền đạo, do viêm bể thận, do nhiễm khuẩn listeria hoặc do tổn thương màng nhau thai có thể gây nguy hiểm cho cả mẹ và thai nhi.

***RAU THAI TIỀN ĐẠO:** Vị trí bất thường của nhau thai. Hiện tượng này có thể gây sốt và chảy máu trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

HO KHAN

Cần chú ý đến ho khan nặng do có thể kích thích co tử cung.

Các trường hợp cần khám bác sỹ

Cần khám bác sỹ nếu sốt cao (trên 38,5°C), đau ngực và các triệu chứng không cải thiện sau 2-3 ngày dùng thuốc

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây kích ứng (hút thuốc lá thụ động, dùng các sản phẩm tẩy rửa và nước hoa có mùi nặng ...)
- Tránh dùng thuốc lá trong suốt thời kỳ mang thai
- Nếu không khí vào mùa đông quá khô, có thể làm ẩm không khí bằng một cái khăn ẩm hoặc máy làm ẩm.

Biện pháp dùng thuốc

- Liệu pháp điều trị đầu tay: Trong trường hợp ho do kích thích, kẹo hoặc đồ uống nóng có chứa mật ong có thể có tác dụng.
- Liệu pháp thay thế:
 - o Nếu ho nặng (gây cảm giác khó chịu, làm tỉnh giấc giữa đêm), có thể dùng siro có chứa codein hoặc dextromethorphan trong thời gian ngắn.
 - o Nếu gần đến lúc sinh, cần đi khám bác sỹ. Khi sinh, việc dùng thuốc chữa ho có chứa opioid sẽ gây an thần và ức chế hô hấp của trẻ sơ sinh.
 - o Cần đảm bảo siro không chứa cồn trước khi dùng.
- Nên tránh:

- Thuốc chữa ho kháng histamin kháng cholinergic.
- Các chế phẩm thảo dược (Chưa có đủ dữ liệu đánh giá trên phụ nữ có thai)

NGỪNG HÚT THUỐC

- Theo dữ liệu của CRAT, cứ 5 phụ nữ có thai thì có 1 người tiếp tục hút thuốc. Việc hút thuốc thụ động cũng rất phổ biến.
- Việc hút thuốc trong khi mang thai (chủ động hay thụ động) có thể gây ra nhiều biến cố trong quá trình mang thai: tụ máu sau nhau thai và nhau bám thấp, chậm phát triển trong tử cung, sinh non, dị tật, thai chết lưu ...
- Nếu không thể cai thuốc, có thể dùng liệu pháp thay thế nicotin trong khi mang thai. Tuy nhiên, không nên dùng bupropion (Zyban, list I), do đặc tính amphetamine và varenicline (Champix, list 1) , do không ngừng hẳn hút thuốc.

HO CÓ ĐỜM

Là cơ chế bảo vệ tự nhiên của cơ thể, ho có đờm không kèm theo các biểu hiện nghiêm trọng ở phụ nữ có thai không cần bất cứ biện pháp điều trị nào.

Các trường hợp cần khám bác sỹ

Cần khám bác sỹ nếu:

- đờm có mủ (ngghi ngờ bội nhiễm vi khuẩn, viêm phế quản ...)
- sốt
- mệt rũ rời
- khó thở
- thay đổi trạng thái cơ thể
- ho kéo dài trên 1 tuần.

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Uống nước thường xuyên giúp làm loãng dịch tiết phế quản và giúp loại trừ chúng dễ dàng.
- Hít nước nóng cũng giúp làm ẩm các phế quản.
- Không nên để nhiệt độ trong phòng quá nóng, làm ẩm không khí nếu muốn.
- Không hít vào trong trường hợp chảy nước mũi.

Biện pháp dùng thuốc

- Nếu nghẹt mũi nặng, **acetylcysteine** và **carbocysteine** là những chất làm loãng được CRAT cho rằng tác dụng đã được đánh giá đầy đủ trên phụ nữ có thai.
- Nên tránh dùng các dẫn xuất terpenic.

VIÊM MŨI DỊ ỨNG

- Viêm mũi dị ứng có thể tiến triển nặng hơn, đỡ hơn hoặc ổn định trong suốt quá trình mang thai.
- Không được nhầm với viêm mũi không dị ứng, hiện tượng có thể xảy ra ở 3 tháng cuối thai kỳ gây ra bởi sự tiết hormone do nghẹt mũi, còn được gọi là viêm mũi thai kỳ. Hiện tượng này không đáp ứng với các thuốc kháng histamine.
- Cần đi khám bác sĩ nếu bị viêm mũi dị ứng trong khi mang thai.

Biện pháp điều trị

Biện pháp không dùng thuốc

- Tránh tiếp xúc với tác nhân gây dị ứng.
- Rửa sạch khoang mũi bằng dung dịch sinh lý để loại bỏ tác nhân dị ứng.

Biện pháp dùng thuốc

- Nên dùng:
 - o Nên dùng **certirizin** và **loratadin** khi mang thai.
 - o Có thể dùng **beclomethasone** xịt mũi nếu dự đoán có diễn biến lâm sàng nghiêm trọng.
- Nên tránh:
 - o Nên tránh dùng các sản phẩm phối hợp một thuốc kháng histamine và một thuốc co mạch như là pseudoephedrine.
 - o Đặc biệt nên tránh dùng các thuốc kháng histamine thế hệ 1 do vào cuối thai kỳ, thuốc có khả năng gây giảm trương lực ở trẻ sơ sinh do sự tiết atropine.

TẠI PHÒNG KHÁM

Corticoid

Vẫn có thể dùng corticoid ở phụ nữ có thai, tùy thuộc vào đường dùng. Ưu tiên dùng prednisolone (Solupred), prednisone (Cortancyl) hoặc methylprednisolone (Sodu-Médrol)

nếu dùng đường uống và beclomethasone (Béclo-Rhino, Bécosane) và budesonide (Rhinocort) nếu dùng đường hít.

Các kháng sinh có thể dùng được

- Các betalactam: amoxicilline (Clamoxyl, Augmentin ...)
- Các floroquinolon: ciprofloxacin (Ciflox), ofloxacin (Oflocet), Levofloxacin (Tavanic), moxifloxacin (Izilox), pefloxacin (Péflacine), norfloxacin (Noroxine).
- Các cephalosporin: cephalixin (Keforal), cefaclo (Alfatil), cefadroxil (Oracéfa), cũng như là cefadrine (Dexef) hoặc cefuroxime (Zinnat) hoặc cefixim (Oroken), cefotiam (Taketiam) hoặc cefpodoxim (Orelox).
- Cotrimoxazol (Bactrim) kể từ tuần thứ 10 sau khi mất kinh.

Các thuốc kháng histamine có thể dùng khi mang thai

Ngoài cetirizine và loratadine, có thể dùng desloratadine (Aerius), fexofenadine (Telfast) và levocetirizine (Xyzall).

BẠN NÊN TRẢ LỜI NHƯ THẾ NÀO?

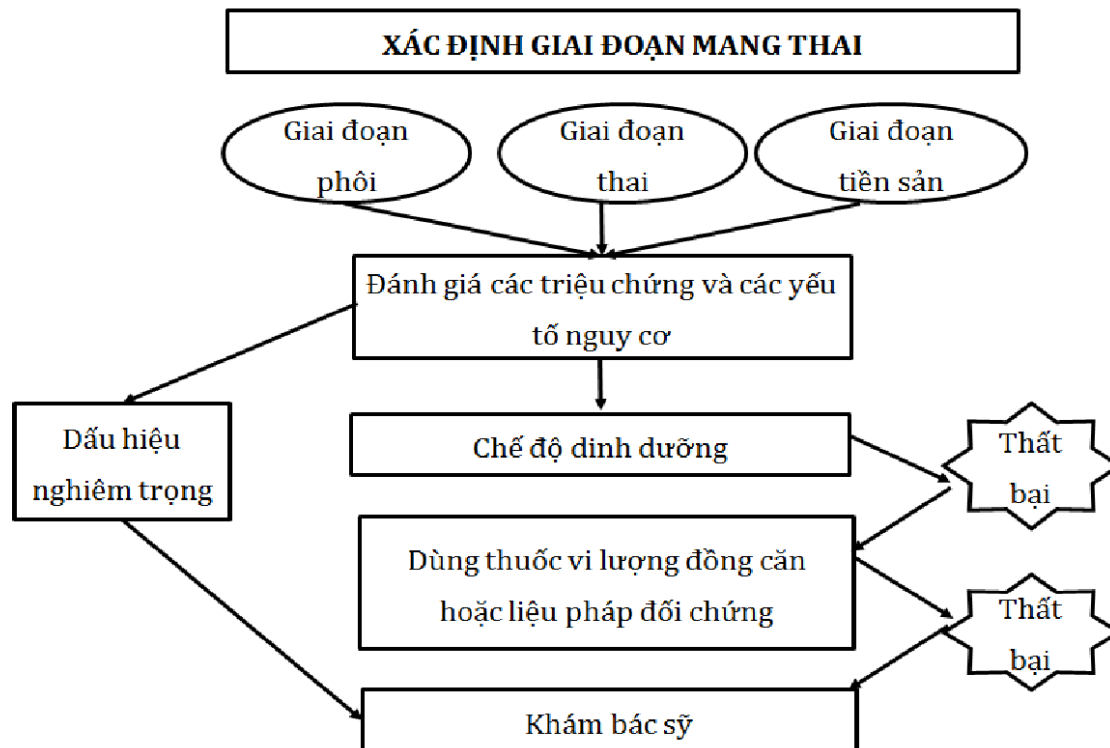
Cô G, mang thai tháng thứ 4:

- *Bác sỹ phụ khoa khuyên tôi nên tiêm vaccine cúm. Điều đó có gây nguy hiểm cho đứa bé không?*
- Không do đó là vaccine bất hoạt.

Đồng nghiệp của bạn đúng hay sai?

- Hội đồng tối cao về y tế công cộng (Le Haut Conseil de la santé publique) khuyên phụ nữ có thai nên tiêm vaccine chống lại bệnh cúm theo mùa dù ở bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ.
- Hầu hết vaccine bất hoạt có thể được dùng cho phụ nữ có thai. Nên tránh dùng vaccine bạch hầu do có thể gây sốt và vaccine bệnh dại và viêm gan A do thiếu dữ liệu lâm sàng. Chống chỉ định dùng vaccine sống trong thời kỳ mang thai.

QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN ĐIỀU TRỊ TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI



Mất ngủ

TÔI MUỐN MUA CÒN THUỐC LẠC TIÊN

Cô T, mang thai tháng thứ 8:

- Tôi bị mất ngủ và tôi không thể chịu được nữa! Tôi muốn mua còn thuốc lạc tiên. Còn thuốc đúng ra là thuốc thảo dược, do đó có một vài nghi vấn về sự an toàn của nó với phụ nữ có thai. Thêm vào đó, còn có trong thuốc chống chỉ định với phụ nữ có thai.

Vào 3 tháng cuối thai kỳ, thời gian pha ngủ chậm nhẹ tăng trong khi thời gian pha ngủ chậm sâu giảm, gây ảnh hưởng đến chất lượng và thời gian ngủ. Trong trường hợp mất ngủ mãn tính, cần khám bác sỹ.

SINH LÝ BỆNH

Chuột rút, việc đi tiểu thường xuyên, đau lưng, di chuyển của thai và sự lo lắng khi sắp đến lúc sinh làm gián đoạn giấc ngủ của phụ nữ có thai.

BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ

Trước hết, hãy thử tìm và giải quyết nguyên nhân gây mất ngủ.

Biện pháp không dùng thuốc

- Chỗ ngủ thoải mái, khép kín, mát mẻ, thoáng gió và tối.
- Tôn trọng giờ giấc đi ngủ và thức dậy. Ngủ trưa không quá 20 phút.
- Ngừng các hoạt động yêu cầu thể lực và trí óc 1 giờ trước khi ngủ. Có thể nghe nhạc nhẹ, đọc sách hoặc thư giãn.
- Chú ý đến các dấu hiệu buồn ngủ: cảm thấy lạnh, ngáp dài, cảm giác như ai chọc vào mắt.
- Ăn vừa đủ vào buổi tối để tránh cảm thấy đói khi đi ngủ, tuy nhiên không ăn quá nhiều do sẽ gây kéo dài quá trình tiêu hóa và gây cảm giác khó chịu.
- Tránh những chất kích thích hoặc lợi tiểu (chè, café, thuốc lá, rượu ...) và một vài đồ ăn gây lợi tiểu (tỏi tây ...). Ưu tiên các sản phẩm làm từ sữa.

Biện pháp dùng thuốc

Tất cả các đợt điều trị mất ngủ nên kéo dài ngắn nhất có thể.

- Có thể dùng **doxylamine** (Donormyl, Noctyl ...) ngắt quãng trong quá trình mang thai.
- Nên tránh dùng các muối bromua (Calcibronat). Dựa trên dữ liệu trong vòng 6 tháng cuối của thai kỳ, nó có thể khiến cho trẻ sơ sinh nôn mửa, mất ngủ, gặp các vấn đề về nuốt hoặc phát bat xuất hiện một vài ngày sau khi sinh.
- Chưa có nhiều đánh giá về tác dụng của các loại thuốc thảo dược (có thành phần từ cây nữ lang, cây sơn trà, cây lạc tiên ...) trên phụ nữ có thai. Euphytose có thành phần từ cây húng hôi (*Ballota nigra*), loại cây có khả năng gây độc trên gan.

TẠI PHÒNG KHÁM

Mất ngủ

Có thể dùng **zolpidem** (Stilnox) hoặc **zopiclone** (Imovane)

Lo âu

- Ưu tiên dùng **oxazepam** (Séresta), thuốc thuộc nhóm benzodiazepine và **hydroxyzine** (Atarax), thuốc an thần kháng histamine H1
- Có thể thay thế các thuốc trên bằng một thuốc benzodiazepine khác: **bromazepam** (Lexomil), **alprazolam** (Xanax), **diazepam** (Valium), **lorazepam** (Témesta), **prazepam** (Lysanxia)...

Trầm cảm

- Việc dùng các thuốc ức chế thu hồi serotonin trong khi mang thai có thể làm tăng nguy cơ gặp các vấn đề về phát triển tâm thần vận động, đặc biệt là vào cuối thai kỳ. Thuốc làm tăng nguy cơ mắc chứng tự kỷ ở trẻ em, nguy cơ này có vẻ cao hơn khi dùng thuốc từ đầu thai kỳ.
- Có thể dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và venlafaxine tuy nhiên có nguy cơ gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ.
- Chỉ nên điều trị bằng thuốc nếu các biện pháp khác đều thất bại và tình trạng trầm cảm trở nên nặng hơn. Có thể dùng paroxetine sau khi qua 3 tháng đầu của thai kỳ.

Tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật

“Tôi bị đau đầu và tôi nhìn thấy những con ruồi”

Văn Thị Hương, DS. Đỗ Thị Hà

Bà T. mang thai được 6 tháng

- Tôi bị những cơn đau đầu nặng từ 2 ngày nay và tôi cảm giác có ruồi bay trước mặt.
- Bà có bị tăng huyết áp không ?
- Không, cho đến giờ mọi việc vẫn ổn.
- Tôi sẽ kiểm tra huyết áp của bà. Nếu cần, tôi sẽ gọi cho bác sỹ của bà.

ĐỊNH NGHĨA

Người ta ước tính rằng khoảng 5 đến 10% phụ nữ mang thai bị biến chứng tăng huyết áp động mạch (THA): $\geq 140/90$ mmHg.

Hai loại THA

THA có trước

Một bệnh THA mãn tính có trước có thể được phát hiện vào thời kỳ mang thai. Bệnh này được ghi nhận trước 20 tuần tuổi thai và dai dẳng trên 12 tuần sau sinh.

THA trong thời kỳ thai nghén

- THA trong thời kỳ thai nghén xuất hiện sau 20 tuần tuổi thai và biến mất trong vòng 6 tuần sau sinh.
- Đôi khi bệnh có thể xuất hiện vào thời kỳ hậu sản.

Sinh lý bệnh học

Việc tăng áp lực động mạch trong thời kỳ mang thai là hậu quả của việc thiếu nhau thai (cấy ghép không tương thích) .

Việc giảm oxi-huyết nhau thai gây ra sự giải phóng các chất trong quá trình tuần hoàn của người mẹ, là nguồn gốc của một cơn co mạch và phù mô.

HẬU QUẢ

Nguy cơ tiền sản giật

- THA trong khi thai nghén dẫn đến nguy cơ tiền sản giật (25% các trường hợp THA trong khi thai nghén), kết hợp tình trạng tăng huyết áp với protein niệu (>300 mg/24h).
- Các biến chứng phổ biến nhất là:
 - **Hội chứng HELLP**, đồng thời kết hợp với hiện tượng giảm lượng tiểu cầu, tiêu máu trong mạch và tăng men chuyển hóa amin;
 - Việc ngưng tuần hoàn nhau
- Các dạng nghiêm trọng có thể là nguồn gốc của bệnh suy thận, phù phổi, chứng sản giật (tăng PA nghiêm trọng gắn với sự xuất hiện các cơn co giật) đặt người mẹ và thai nhi vào tiên lượng xấu.
- Các biến chứng ở thai nhi cũng nghiêm trọng: chậm phát triển bên trong tử cung (do giảm oxi-huyết mô), sinh non, thậm chí chết lưu.

Hậu quả khác

- THA nghiêm trọng, từ 160/110 mmHg, dẫn đến tăng nguy cơ tai biến mạch máu não.
- Về lâu dài, THA trong thời kỳ thai nghén liên quan đến tăng nguy cơ về tim mạch.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

- Các bệnh lý về thận, bệnh tiểu đường, tiền sử tiền sản giật, béo phì, tuổi của người mẹ cao (>40 tuổi), mang đa thai, bệnh THA mãn tính là những yếu tố nguy cơ của bệnh THA trong thời kỳ thai nghén và tiền sản giật.
- Những yếu tố di truyền (tiền sản giật ở người mẹ hoặc chị/em gái) hoặc miễn dịch (đẻ con so) cũng có liên quan.

PHÁT HIỆN BỆNH

- Việc phát hiện bệnh được thực hiện vào mỗi lần khám trước sinh và dựa vào số đo của huyết áp và tìm kiếm albumin niệu.
- Một số dấu hiệu lâm sàng cho biết về tiền sản giật, thậm chí là sản giật: các cơn đau đầu thường kỳ hoặc bất thường, các cơn đau thượng vị, đom đóm mắt (nhìn thấy các đốm sáng), buồn nôn, nôn, phù (tay và mặt), tăng cân nhiều trong vài ngày.

Các thuốc ức chế canxi và cơ mạch

- Các thuốc ức chế canxi đôi khi được sử dụng ngoài hướng dẫn (off-label) không phải như các thuốc chống tăng huyết áp, mà để ức chế các cơn co tử cung trong trường hợp dọa sinh non. Hai phân tử được sử dụng nhiều nhất là nifedipine (Adalate) và nicardipine (Loxen). Các nhóm dihydropyridine này ảnh hưởng đến các sợi cơ trơn của tử cung mà không tác dụng lên sự truyền dẫn tim. Những tác dụng không mong muốn của chúng ít hơn các betamimetic (salbutamol....): chủ yếu là các cơn đau đầu, đỏ bừng, đặc biệt vào lúc bắt đầu điều trị, và chứng tim đập nhanh phản xạ. Chứng giảm huyết áp động mạch ở phụ nữ không bị tăng huyết áp là rất hiếm gặp.

THÔNG TIN QUAN TRỌNG

- THA trong thời kỳ thai nghén: $\geq 140/90$ mmHg.
- Tiền sản giật: THA kết hợp với protein niệu.
- Sản giật: THA kết hợp với các cơn co giật.
- Tham khảo một bác sĩ sản khoa nếu có các cơn đau đầu dữ dội hoặc bất thường, đau thượng vị, buồn nôn, nôn, các đốm sáng, phù mắt và tay...: nguy cơ tiền sản giật.
- Các thuốc ức chế canxi, chống tăng huyết áp trung ương, thuốc chẹn beta: được chỉ định nếu huyết áp tâm thu >150 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương >100 mmHg.

ĐIỀU TRỊ

THA trong thời kỳ thai nghén không biến chứng

THA trong thời kỳ thai nghén không biến chứng và THA mãn tính được điều trị ngoại trú. Tuy nhiên, việc theo dõi thai phụ và thai nhi được tăng cường hơn.

Điều trị không dùng thuốc

Việc nghỉ ngơi là biện pháp chính: nó có vẻ cải thiện được tiên lượng bệnh.

- Trong trường hợp THA trong thời kỳ thai nghén tách riêng và vừa phải, chỉ cần hạn chế các hoạt động phù hợp với nghề nghiệp là đủ.
- Trong trường hợp THA nghiêm trọng, việc nhập viện (và vì vậy việc nghỉ ngơi kéo dài) là bắt buộc.

Điều trị dùng thuốc

- Việc điều trị chống tăng huyết áp được chỉ định trong trường hợp huyết áp tâm thu >150mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương >100mmHg. Mục tiêu là đạt được huyết áp tâm thu khoảng từ 130 đến 140mmHg và huyết áp tâm trương từ 80 đến 90 mmHg. Không nên hạ huyết áp xuống dưới 130/80mmHg, gây nguy cơ làm trầm trọng thêm việc giảm thông máu của nhau thai.
- Việc bắt đầu sinh được xem xét trong trường hợp THA nghiêm trọng. Trước 34 tuần tuổi thai, việc tiêm corticoid vào người mẹ nhằm phòng ngừa các biến chứng cho thai nhi liên quan đến việc sinh non (đặc biệt là hiện tượng suy hô hấp).

Tiền sản giật

- Việc nhập viện là cần thiết trong trường hợp bị tiền sản giật. Một nguy cơ lớn đối với người mẹ và/hoặc thai nhi buộc phải dùng việc mang thai (thường dùng nhất là sinh mổ). Nếu không có các dấu hiệu nghiêm trọng, việc mang thai được tiếp tục duy trì dưới sự giám sát chặt chẽ.
- Sau 36 tuần tuổi thai, không có ích lợi nào cho việc tiếp tục mang thai thì việc sinh được thúc đẩy.
- Việc điều trị chống tăng huyết áp dựa trên cùng nguyên tắc với điều trị THA trong thời kỳ thai nghén. Bệnh biến tăng huyết áp phải dùng đến các thuốc chống tăng huyết áp theo đường trong tĩnh mạch. Ma-giê sunfat được chỉ định trong phòng cơn sản giật trong các lần tiền sản giật nghiêm trọng khi có dấu hiệu về thần kinh hoặc trong phòng ngừa tái phát sản giật (thuốc có tác dụng giảm kích động thần kinh).

BẠN SẼ TRẢ LỜI THẾ NÀO?

Một phụ nữ trẻ mang thai 5 tháng được theo dõi THA vừa phải

- Những người xung quanh khuyên tôi hạn chế dùng muối. Tuy nhiên bác sỹ đã không nói với tôi về điều này...

- Trong trường hợp tăng áp lực động mạch, khuyên hạn chế dùng muối để làm giảm áp lực động mạch

Bạn có đồng ý không?

Không, một chế độ không muối hoặc thậm chí ít muối không nên được thực hiện trong trường

hợp tăng áp lực động mạch ở phụ nữ mang thai bởi vì tỷ lệ muối không đóng vai trò gì trong trường hợp này. Trái lại, một chế độ không muối có thể liên quan đến giảm khối lượng huyết tương, có thể làm nghiêm trọng thêm các rối loạn nhau thai.

Thuốc chống tăng huyết áp

Được phép

Các thuốc chống tăng huyết áp có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai là các thuốc ức chế canxi (nifedipine, nicardipine...), các thuốc chống tăng huyết áp trung tâm (đặc biệt là alphamethyldopa) và các thuốc chẹn beta (labetalol được đánh giá tốt nhất về các tác dụng không mong muốn).

Chống chỉ định

- Nhóm ức chế men chuyển và chẹn angiotensin II bị chống chỉ định (nguy cơ dị tật và nguy cơ suy thận ở người mẹ và trẻ em).
- Phải tránh các thuốc lợi niệu do nguy cơ làm giảm thông máu nhau thai.

THEO DÕI

- Việc theo dõi huyết áp là cần thiết trong suốt thời gian hậu sản bởi vì tiền sản giật vẫn có thể biến chứng (chủ yếu trong vòng 24 đến 72 giờ).
- Nếu huyết áp trở lại bình thường mà không cần điều trị sau khi sinh, việc kiểm soát được thực hiện khi khám sau sinh. Nếu không, việc điều trị chống tăng huyết áp được tiếp tục và việc theo dõi hàng tuần với bác sỹ điều trị được tổ chức để quyết định tiếp tục hay dừng điều trị.
- Trong thời gian ngay sau khi sinh thì thuốc tránh thai chứa liều thấp progestative được khuyến dùng.
- Nên hạn chế tăng cân sau thời kỳ mang thai để tránh tái phát tiền sản giật khi mang thai sau này.
- Việc điều trị dự phòng bằng aspirin liều lượng thấp được đề xuất trong một số trường hợp (tiền sản giật nghiêm trọng và sớm) trong thời kỳ mang thai tiếp theo.

Chứng nôn nghén

“Các cơn buồn nôn của tôi sẽ hết chứ?”

Bà L., mang thai được 2 tháng:

- Tôi sẵn sàng cho các cơn nôn nghén trong thời kỳ mang thai của tôi nhưng không nghĩ đến mức như vậy! Tôi đã không nhớ được tên bệnh lý mà bác sỹ đã nói!

- Đó là chứng nôn nghén.

- Nó sẽ kéo dài suốt thời kỳ mang thai của tôi phải không? Tôi không chịu được nữa!

- Không, nói chung chứng nôn nghén sẽ hết vào cuối 3 tháng đầu của thai kỳ.

Chứng nôn nghén là một biến chứng hiếm gặp của thời kỳ mang thai - các cơn buồn nôn không kiểm soát được xảy ra trong 3 tháng đầu tiên. Thường thì chúng sẽ hết vào tháng thứ 4.

CƠ CHẾ

- Cơ chế của chứng nôn nghén vẫn chưa được xác định rõ, nhưng các cơn nôn không kiểm soát được thường đi kèm với một số thay đổi về hóc môn. Trong đó, thường thấy là tăng năng tuyến giáp tạm thời và tỷ lệ hCG cao. Cũng có thể, sự nhạy cảm với hóc môn hCG lớn hơn ở dạ dày, thúc đẩy sự đào thải.
- Một số yếu tố có vẻ tăng nguy cơ chứng nôn nghén: tiền sử về rối loạn đường ruột, tiểu đường, hen suyễn và mang đa thai.
- Các vấn đề tâm lý dường như là hậu quả hơn là nguyên nhân của chứng nôn nghén.

BIỂU CHỨNG

Người mẹ

Tăng cân không đủ

Chứng nôn nghén có thể dẫn đến tăng cân không đủ ở người mẹ trong thời kỳ mang thai.

- Khi tăng cân dưới 7kg, nguy cơ sinh non gia tăng, giống như nguy cơ có chỉ số Apgar giảm.
- Khi tăng cân ở người mẹ là 7kg trở lên, không có biểu chứng nào được ghi nhận.

Sút cân

- *Chứng nôn nghén* có thể là nguyên nhân sút cân ở người mẹ (trên 5% so với cân nặng trước khi mang thai) kèm theo hoặc không tình trạng mất nước với sự mất cân bằng điện phân.
- Hạ kali máu gây nguy cơ dẫn đến suy cơ, các rối loạn về tim mạch, bệnh co cứng cơ. Nó đi kèm với tăng khả năng sinh non.
- Việc tăng creatinine là một yếu tố tăng cường việc thúc đẩy sinh.
- *Chứng nôn nghén* đôi khi cũng làm tiêu tế bào gan.

Chỉ số Apgar: chỉ số này phản ánh tình trạng chung của trẻ được đo từ 1 đến 5 phút sau khi sinh.

Các biến chứng khác

- Các biến chứng khác của *chứng nôn nghén*, liên quan đến đặc tính cơ học của các cơn nôn, có thể nghiêm trọng cho người mẹ: rách thực quản, xâm nhập khí vào trung thất, xuất huyết võng mạc.
- Bệnh não Wernicke, do thiếu hụt vitamin B1 (thiamin), có thể gây tử vong hoặc dẫn đến các di chứng về thần kinh.

Thai nhi

Trong trường hợp *chứng nôn nghén*, đứa trẻ sinh ra có cân nặng khi sinh nhỏ hơn.

ĐIỀU TRỊ

- Các thuốc chống nôn được sử dụng là metoclopramide, domperidone và doxylamine. Các thuốc này được sử dụng ngoài hướng dẫn. Cơ quan Y tế cao cấp (HAS) cũng đã nhấn mạnh tính hiệu quả của gừng và phép châm cứu trong điều trị nôn.
- Trong trường hợp không hiệu quả, các phương pháp điều trị khác được khuyến dùng: mirtazapine, các chất chống H1 (promethazine, meclozine), các thuốc an thần kinh (levomepromazine, chlorpromazine) hoặc một liệu pháp điều trị corticoid.
- *Chứng nôn nghén* buộc phải nhập viện trong trường hợp mất nước và ketone niệu.

Bài kiểm tra

Đúng hay sai? Thuốc doxylamine có thể được sử dụng trong điều trị chứng nôn nghén.

Đáp án: Đúng. Thuốc được sử dụng ngoài hướng dẫn trong chỉ định này.

TU' VẤN

Để hạn chế các cơn buồn nôn và nôn trong thời kỳ mang thai, trong trường hợp có *chứng nôn nghén* hay không:

- Chia nhỏ các bữa ăn: dùng số lượng ít hơn trong các bữa ăn và dự phòng các bữa ăn nhẹ;
- Ưu tiên đường chậm, trong đó tinh bột giàu vitamin B6 (gạo lứt);
- Tránh tối đa các mùi khó chịu;
- Ăn sáng ngay sau khi thức dậy để tránh hạ đường huyết vào buổi sáng;
- Uống nước thường xuyên.

Huyết khối tĩnh mạch sâu

“Tôi đau bắp chân từ sáng nay”

Bà C., mang thai được 8 tháng:

- Từ sáng nay, tôi bị đau bắp chân. Tôi đang mang thai. Tôi có thể dùng loại kem nào vào đó?
- Bà cảm thấy thế nào?
- Bắp chân tôi hơi sưng và nóng. Nó cứng do sưng, tôi nghĩ vậy....
- Tôi sẽ gọi cho bác sỹ của bà: các dấu hiệu mà bà mô tả cho tôi hình như giống với dấu hiệu của bệnh viêm tĩnh mạch. Việc điều trị sớm là quan trọng.

Trên 10.000 phụ nữ mang thai, người ta ước tính số người bị huyết khối tĩnh mạch sâu vào khoảng 8 người và bị nghẽn mạch phổi là 2 người.

ĐỊNH NGHĨA

- Bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch sâu (HKTTMS) gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS) và nghẽn mạch phổi.
- HKTMS là sự tắc toàn bộ hoặc một phần tĩnh mạch sâu bởi một cục máu đông.

Nghẽn mạch phổi, biến chứng chính của HKTMS, được đặc trưng bởi sự di cư của cục máu lên động mạch phổi hoặc các nhánh của động mạch.

CÁC DẤU HIỆU LÂM SÀNG

- HKTMS liên quan nhất đến chi dưới.
- Nó biểu hiện qua việc phù bắp chân kết hợp với giãn tĩnh mạch nông (màu đỏ), tăng nhiệt nóng da tại chỗ và đôi khi là một dây thừng tĩnh mạch bị cứng và đau.
- Con đau xuất hiện nhiều hay ít, thường xuyên hay tạm thời.
- Đôi khi cũng có một cơn sốt vừa 38°C.

THỜI KỲ MANG THAI VÀ HKTMS

Các yếu tố nguy cơ

- Thời kỳ mang thai là một trong những yếu tố nguy cơ bị HKTMS. Nguy cơ tiến triển một bệnh HKTTMS thực tế tăng gấp 5 lần trong thời kỳ mang thai.
- Nguy cơ này càng cao hơn nữa khi kết hợp với các yếu tố nguy cơ khác: tuổi (trên 35 tuổi), béo phì (cân nặng trên 80kg hoặc IMC cao hơn 30), ưu huyết khối, tiền sử gia đình và nhất là tiền sử cá nhân về bệnh HKTMS.
- Các yếu tố khác, có liên quan đến thời kỳ mang thai, làm gia tăng nguy cơ về HKTMS: mang thai do sự kích thích của buồng trứng, nằm quá lâu, tiền sản giật, mang đa thai, từ lần mang thai thứ ba, sinh mổ, xuất huyết sồ nhau.

Cơ chế hoạt động

Những yếu tố khác nhau giải thích cho sự tăng tần suất bệnh HKTTMS ở phụ nữ mang thai:

- làm nghiêm trọng thêm các yếu tố trong bộ ba tam giác Virchow (động máu, kích hoạt các yếu tố đông máu và thương tổn nội mạc tĩnh mạch), chịu trách nhiệm về việc tạo thành HKTMS.
- nén tĩnh mạch xương chậu bởi tử cung.

THÔNG TIN QUAN TRỌNG:

- Nguy cơ bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch tăng 5 lần trong thời kỳ mang thai.
- Việc điều trị mục đích ban đầu là một heparin trọng lượng phân tử thấp. Thuốc AVK, dabigatran và rivaroxaban không được khuyến dùng trong thời kỳ mang thai.

ĐIỀU TRỊ

Nên có một liệu pháp điều trị trong suốt thời kỳ mang thai trước một giai đoạn cấp tính của bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch, cũng như trong phòng ngừa ở một số phụ nữ tùy theo tiền sử bệnh và các yếu tố nguy cơ.

AVK

- Các antivitamin K (warfarine, acenocoumarol và fluindione) không được khuyến dùng trong thời kỳ mang thai. Các tác nhân gây quái thai ở 4 đến 7% phụ nữ mang thai là thủ phạm của một hội chứng dị tật (các dị tật ở xương mũi, điểm đầu xương) trong khoảng thời gian từ 6

đến 12 tuần tuổi thai. Sau đây, nguy cơ tiến triển của các dị tật não đối với thai nhi được ước tính từ 1 đến 2%.

- Trong trường hợp muốn mang thai ở một bệnh nhân đang dùng AVK, ACCP (American College of Chest Physicians) khuyên nên thực hiện kiểm tra thường xuyên trong thời kỳ mang thai và thay thế AVK bằng một heparin không phân đoạn (HNF) hoặc một heparin trọng lượng phân tử thấp (HBPM) sau khi xác nhận việc mang thai.

Heparin

Heparin không phân đoạn

- Heparin natri (Heparin Choay, đường IV tiêm tĩnh mạch) và canxi (Calciparine, đường dung dịch để tiêm dưới da) không xuyên qua rào cản nhau thai và vì thế có thể được kê đơn trong thời kỳ mang thai.
- Nguy cơ xuất huyết, đặc biệt trong lúc sinh, cần thận trọng, đặc biệt là dừng điều trị heparin khi có chỉ định gây tê màng cứng. Cũng tồn tại nguy cơ chứng loãng xương khi điều trị lâu dài với liều lượng cao.
- Nguy cơ giảm lượng tiểu cầu do heparin (TIH) buộc phải theo dõi đếm tiểu cầu 2 lần/1 tuần trong vòng 3 tuần, sau đó là 1 lần/ 1 tuần cho đến khi kết thúc điều trị, vì thế việc đếm lần đầu được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị. Số lượng tiểu cầu thấp hơn $100.000/\text{mm}^3$ hoặc giảm từ 30-50% số lượng tiểu cầu giữa hai định lượng gây nghi ngờ về một TIH và phải buộc khám khẩn cấp.

Heparin trọng lượng phân tử thấp

- Các hội thảo thống nhất ưu tiên việc cho thuốc HBPM so với cho thuốc HNF, nhất là trong 6 tháng cuối. Tính hiệu quả và nguy cơ chứng loãng xương có vẻ như nhau, nhưng nguy cơ xuất huyết và giảm lượng tiểu cầu ở người mẹ sẽ thấp hơn một chút. Mặt khác, HBPM có lợi ích là bệnh nhân có thể tự tiêm.
- Việc theo dõi đếm tiểu cầu gây nhiều tranh cãi:
 - Năm 2003, Cơ quan quốc gia về Công nhận và Đánh giá Sức khỏe (ANAES) khuyên theo dõi việc cho thuốc 2 lần/1 tuần trong vòng 3 tuần đầu tiên và sau đó là 1 lần/ 1 tuần;
 - Hiệp hội y khoa Mỹ ACCP và Nghiệp đoàn Hoàng Gia các Bác sỹ Sản Phụ khoa (RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) không khuyên đếm lượng tiểu cầu thường xuyên trong thời kỳ mang thai ở những phụ nữ được điều trị bằng HBPM. Cơ quan Pháp về an

toàn vệ sinh của các sản phẩm y tế khuyến không theo dõi trong thời kỳ mang thai (không có ghi chú đặc biệt nào trong thời kỳ mang thai);

- Trên thực tế, tại Pháp, việc theo dõi đếm tiểu cầu được thực hiện 2 lần/1 tuần trong vòng 3 tuần đầu tiên, sau đó là khoảng 1 lần/ 1 tháng cho đến khi sinh.

Các thuốc ức chế chọn lọc của yếu tố Xa

Trong thời gian chờ đợi những nghiên cứu mới xác nhận về độ an toàn của nó, việc cho thuốc fondaparinux (Arixtra) chỉ được xem xét trong trường hợp cần thiết tuyệt đối (dị ứng với heparin hoặc TIH): nguy cơ thuốc qua được nhau thai.

Các thuốc chống đông mới qua đường uống

Các dữ liệu liên quan đến việc cho thuốc dabigatran (Pradaxa) và rivaroxaban (Xarelto) trong thời kỳ mang thai là chưa đủ, nhưng những nghiên cứu được thực hiện trên động vật đã cho thấy nguy cơ nhiễm độc khi sinh sản: vì vậy nó không được khuyến dùng trong thời kỳ mang thai.

Tư vấn liên quan:

- Tránh trì trệ và ngồi một chỗ mà không “vận động dù đang nghỉ” thường xuyên
- Tránh tư thế ngồi khoanh chân, ngồi vắt chân chéo nhau.
- Tránh các quần áo “bó sát”
- Nâng chân giường phía chân cao hơn

Nén tĩnh mạch

- Việc nén tĩnh mạch được Cơ quan HAS khuyến dùng trong phòng ngừa ở tất cả các phụ nữ trong suốt thời kỳ mang thai và 6 tuần sau khi sinh (6 tháng nếu sinh mổ). Trước một bệnh tĩnh mạch mãn tính, cỡ III thậm chí cỡ IV được khuyến dùng mà không khác nhau về hiệu quả giữa tất chân, tất đùi hoặc đồ bó sát. Nếu không có bệnh, cỡ II là đủ.
- Việc mặc tất đùi nén tĩnh mạch thấp cũng được khuyến dùng trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, bổ sung vào điều trị chống đông máu.
- Việc nén tĩnh mạch phải được thực hiện cả ngày ngay từ sáng trước khi thức dậy hoặc sau thức dậy sau khi được nằm nghỉ trong 30 phút.

BẠN SẼ TRẢ LỜI THẾ NÀO?

Bà L., mang thai được 5 tháng và dùng thuốc Lovenox, dự định đi máy bay

- *Chúng tôi muốn đi gặp em gái của tôi đang sống tại Canada trước khi sinh! Nhưng vì tôi đã bị bệnh viêm tĩnh mạch cách đây một tháng nên tôi không biết liệu tôi có thể đi máy bay không?*
- Tôi nghĩ rằng máy bay là chống chỉ định trong trường hợp của bà nhưng hãy nói chuyện với bác sĩ của bà.

Dược sĩ đã trả lời đúng chưa?

Chưa, bởi vì một chuyến đi bằng máy bay, thậm chí là nhiều hơn 6 giờ, là có thể nếu như bà L được bảo vệ bằng một HBPM. Trái lại, dược sĩ có lý khi khuyên bệnh nhân của mình nói chuyện với bác sĩ của bà - người sẽ quyết định các biện pháp được thực hiện. Nếu bà L đi máy bay, bà buộc phải mang tất chân nén trong suốt chuyến bay, đi lại vài bước hoặc, tối thiểu vài lần đi chuyển gấp hoặc duỗi chân và uống nhiều nước.

Cần biết: các công ty hàng không thường chỉ chấp nhận phụ nữ mang thai đến tháng thứ 7.

Nhiễm ký sinh trùng

“Tôi sợ bị mắc bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma”

Bà F., mang thai được 4 tháng:

- Tôi đã tiếp xúc với một con mèo vào tuần trước và từ tôi bị sốt từ hôm qua. Tôi lo sợ vì tôi không chúng ngừa nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma.

- Bà có các triệu chứng khác không?

- Nhức mỏi

- Sốt ở phụ nữ mang thai không hẳn là do bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma. Tuy nhiên, để chắc chắn bà phải tham khảo ý kiến của bác sĩ của bà để tìm ra nguyên nhân sốt.

Một cơn sốt có thể là biểu hiện của nhiễm khuẩn - bị mắc trong thời kỳ mang thai, có thể là nghiêm trọng.

BỆNH NHIỄM KÝ SINH TRÙNG TOXOPLASMA

Bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma là một bệnh ký sinh *Toxoplasma gondii*. Nó là bệnh lành tính ở người có hệ miễn dịch bình thường nhưng có nguy cơ gây dị chứng cho trẻ em khi sinh trong trường hợp bị nhiễm bệnh trong thời kỳ mang thai.

Nguy cơ

- Nguy cơ nhiễm bệnh cả mẹ và con gia tăng theo sự phát triển của thai kỳ, bệnh nghiêm trọng hơn vào đầu thời kỳ mang thai: gây bệnh về thần kinh và sảy thai.
- Ở nửa sau của thai kỳ, bệnh ký sinh có thể gây ra các bệnh về mắt (thậm chí dẫn đến mù)- đôi khi chỉ được phát hiện khi vị thành niên hoặc đến tuổi trưởng thành. Việc nhiễm bệnh trong thai kỳ cần được kiểm tra nhãn khoa suốt cuộc đời.

CMV: tầm soát hay không?

- Nhiễm bệnh do Cytomegalovirus trong thời kỳ mang thai, thường không triệu chứng, có nguy cơ gây ra các dị chứng ở thai nhi như khiếm thính hoặc chậm phát triển trong tử cung. Do các biện pháp vệ sinh (hạn chế mọi tiếp xúc với nước tiểu hoặc chất bài tiết từ họng-thanh quản của trẻ nhỏ dưới 3 tuổi) không đủ để tránh nhiễm bệnh và thông báo về việc chuyển đổi huyết tương có thể gây lo lắng điều trị, Cơ quan Y tế cấp cao khuyến không cần phải tầm soát bệnh.

THÔNG TIN QUAN TRỌNG:

- Mọi cơn sốt không giải thích được ở phụ nữ mang thai phải được tìm hiểu rõ nguyên nhân bệnh.
- Nhắc lại các tư vấn để tránh bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma, bệnh nhiễm khuẩn listeria và virus Cytomegalovirus.
- Phòng ngừa nhiễm khuẩn tiết niệu nhờ những tư vấn phù hợp.

TƯ VẤN

Theo dõi huyết thanh

Nên làm huyết thanh học của bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma trước khi thụ thai. Trong trường hợp huyết thanh âm tính, huyết thanh học phải được thực hiện mỗi tháng một lần trong suốt thời kỳ mang thai, vì bệnh trùng bạch cầu ở phụ nữ mang thai không có triệu chứng khoảng 80% các trường hợp.

Bắt buộc về thức ăn

Mọi phụ nữ mang thai không chủng ngừa phải tuân thủ một số quy tắc về dinh dưỡng vệ sinh:

- nấu chín kỹ thịt (nhiệt độ cao hơn 68°C) hoặc chỉ dùng thịt sau khi để đông lạnh trong vài ngày;
- ăn hải sản và rau được nấu chín hoặc nhặt sạch/gọt sạch (thậm chí sau khi đông lạnh);
- rửa kỹ thực phẩm có tiếp xúc với đất (hoa quả, rau, rau thơm,...);
- rửa tay trước bữa ăn, sau khi thao tác trên thực phẩm sống, dính đất bẩn và sau khi làm vườn;
- lau rửa các dụng cụ nấu ăn và bàn bếp sau mỗi lần sử dụng;
- lau chùi tủ lạnh thường xuyên;
- nếu có thể, tránh tự thay ổ rơm ngủ của mèo và mang găng tay nếu cần, kể cả khi làm vườn.

Điều trị

- Trong trường hợp chuyển đổi huyết thanh trong quá trình mang thai, bệnh nhân được theo dõi tăng cường trong trường hợp tiếp tục mang thai: trích nước ối và siêu âm hình thái học.

- Một phương pháp điều trị bằng **spiramycin** thường được sử dụng để tránh truyền từ mẹ sang con. Trong trường hợp phát hiện thai nhi bị nhiễm bệnh bằng trích nước ối, việc điều trị bằng thuốc **pyrimethamine** (Malocide), **sulfadoxine** (kết hợp với pyrimethamine trong biệt dược Fansidar) và **acid folinique** để tránh các tác dụng không mong muốn trên gan và máu trong quá trình điều trị. Sự kết hợp này đôi khi được dùng ngay lập tức trong trường hợp chuyển đổi huyết thanh muộn.

LISTERIA

Listeria là một bệnh nhiễm khuẩn hiếm nhưng nghiêm trọng do vi khuẩn *Listeria monocytogenes* gây ra. Đây là một bệnh lây truyền chủ yếu qua đường tiêu hóa (rất hiếm qua đường da).

Nguy cơ

Trong trường hợp nhiễm bệnh không được điều trị trong thời kỳ mang thai, các hậu quả đối với thai nhi là cực kỳ nghiêm trọng: sảy thai, chết lưu, sinh non, nhiễm bệnh khi sinh (nhiễm khuẩn huyết).

Tư vấn

- Listeria phải được tránh tối đa trong thời kỳ mang thai. Vì thế, phải nhắc nhở về các quy tắc bảo quản và xử lý thực phẩm mà tất cả mọi người dù có nguy cơ mắc hay không, đều phải tuân thủ:
 - rửa tay và lau rửa kỹ các dụng cụ nấu ăn cũng như bàn bếp trước và sau khi xử lý thực phẩm;
 - rửa kỹ hoa quả, rau, rau thơm trước khi sử dụng;
 - xác minh rằng nhiệt độ của tủ lạnh thấp hơn hoặc bằng 4°C và khử trùng thường xuyên;
 - tách thực phẩm sống và thức ăn chín;
 - tuân thủ hạn sử dụng.
- Những người có nguy cơ, như phụ nữ mang thai, phải cẩn trọng hơn:
 - tránh ăn một số thức ăn như: phô mát (sữa tươi, bột mềm), cá hun khói, tarama, surimi, hạt đã nảy mầm, một số sản phẩm từ thịt lợn (pa tê, chả lợn, gan ngỗng)
 - nấu kỹ thịt, thịt lợn và hải sản;
 - nên dùng các sản phẩm được đóng gói và dùng chúng ngay sau khi mở.

Điều trị

- Ở phụ nữ mang thai, mọi cơn sốt đều khiến chúng ta nghĩ đến bệnh nhiễm khuẩn listeria và được điều trị ngay bằng amoxicilline (4g/ngày)
- Trong trường hợp chẩn đoán được đưa ra, amoxicilline thường được cho dùng nhất qua đường tiêm kết hợp với gentamycine.
- Trường hợp dị ứng với penicilline, việc điều trị bằng cotrimoxazole thường được thảo luận.

NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU

Nguồn gốc

- Trong phần lớn các trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu, mầm mống gây bệnh là vi khuẩn *Escherichia coli*.
- Sự kiểm hóa nước tiểu, tăng kích thước tử cung, đè xuống ống đái, và việc giãn đường tiết niệu giải thích cho tần suất lớn nhất của bệnh nhiễm khuẩn này trong thời kỳ mang thai.
- Việc tăng sự tập trung glucose trong nước tiểu, trong trường hợp ĐTĐ thai nghén, cũng tạo thuận lợi cho sự tăng sinh của vi khuẩn.

Nguy cơ

Nguy cơ chính của bệnh nhiễm khuẩn tiết niệu là tiến triển thành viêm thận (sốt, đau thắt lưng, đôi khi kèm theo rối loạn tiêu hóa và cơn run rét).

Bệnh này cần phải được thăm khám khẩn cấp bởi vì nó có thể làm chậm quá trình phát triển của thai, thậm chí là sinh non.

Phát hiện bệnh

- HAS khuyến nên tìm kiếm triệ để bệnh nhiễm khuẩn tiết niệu bằng một xét nghiệm dải nước tiểu từ tháng thứ 4 của thai kỳ bởi vì một bệnh nhiễm khuẩn tiết niệu ở phụ nữ mang thai có thể là không triệu chứng.
- Các bạch cầu xuất hiện trong trường hợp viêm bộ tiết niệu (một chứng tăng bạch cầu lên 15000/mm³ là về mặt sinh lý trong thời kỳ mang thai) và các nitrit trong trường hợp nhiễm khuẩn đường ruột, mầm gây bệnh nhiều nhất của nhiễm khuẩn tiết niệu.
- Một xét nghiệm tế bào vi khuẩn học nước tiểu có thể được đề xuất trong thăm khám lần đầu (trước 10 tuần tuổi thai) sau đó là hàng tháng, đặc biệt trong trường hợp xét nghiệm dương tính trên dải nước tiểu, tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc ĐTĐ.

Điều trị

- Vi khuẩn niệu không triệu chứng được điều trị bằng một kháng sinh nhạy cảm với mầm bệnh, được quyết định theo kháng sinh đồ.
- Viêm bàng đái cấp tính được điều trị ngay bằng cefixime hoặc nitrofurantoin, và kháng sinh được tiếp tục sử dụng sau đó hoặc được thay thế bằng một kháng sinh nhạy cảm theo kết quả kháng sinh đồ.
- Một xét nghiệm tế bào vi khuẩn học nước tiểu kiểm soát được thực hiện từ 8 đến 10 ngày sau khi dùng điều trị, sau đó là hàng tháng.
- Viêm thận được điều trị tại bệnh viện.

Tư vấn

- Uống ít nhất 1,5 đến 2 lít nước mỗi ngày.
- Đi tiểu thường xuyên khi cần và sau khi quan hệ tình dục.
- Sử dụng một sản phẩm vệ sinh riêng có tính axit pH
- Lau từ trước ra sau.
- Tránh các quần áo chật.

Kiểm tra bạn

Ăn thịt sống có nguy cơ lan truyền:

- a) bệnh nhiễm Toxoplasma
- b) bệnh nhiễm khuẩn listeria
- c) cả hai

Đáp án: c

Đâu là vai trò của dược sĩ đối với phụ nữ mang thai?

Khi bệnh nhân ghé mua một thử test có thai hay không, dược sĩ phải khuyến khích bệnh nhân tham khảo nhanh nhất ý kiến bác sĩ phụ khoa của mình nếu xét nghiệm là dương tính. Điều này cho phép lường trước một số nguy cơ, giai đoạn trước khi thụ thai do đây là một giai đoạn nhạy cảm của thời kỳ mang thai. Dược sĩ cần tìm hiểu thông tin tiền sử bệnh và dùng thuốc của PNMT để phát hiện được một số bệnh nhân có nguy cơ (mang thai lần đầu muộn, trước đó sinh non...). Dược sĩ cũng là người biết các bệnh nhân đang điều trị mãn tính bằng thuốc gì và như vậy có thể định hướng cho họ để áp dụng một phương pháp điều trị tương thích với thời kỳ mang thai. Cũng phải chú ý khi bán thuốc theo đơn: trấn an bệnh nhân khi

thông báo cho bệnh nhân khi dùng một số thuốc mà dữ liệu an toàn trên PNMT chưa có, đồng thời cần thận phá hiện các thuốc có nguy cơ gây quái thai.

Làm thế nào phát hiện được các dấu hiệu gợi ý biến chứng?

- Một số dấu hiệu có thể là vô hại nhưng trong tình trạng đang mang thai chúng có thể trở nên nghiêm trọng. Một chứng ngứa âm đạo có thể là dấu hiệu nhiễm khuẩn có thể gây ra các cơn co, cần phải tránh ở một bệnh nhân nữ đã sinh non trong lần mang thai đầu tiên. Trấn an bệnh nhân, khuyên không nên tự ý dùng thuốc và hướng dẫn đến gặp bác sỹ chuyên khoa khi có những nghi ngờ nhỏ nhất.

Về việc theo dõi PNMT, vai trò của dược sỹ là gì?

- Dược sỹ có thể tham gia vào việc theo dõi đường huyết, huyết áp và cân nặng của một bệnh nhân mang thai. Nhưng đặc biệt họ có vai trò rất quan trọng sau khi sinh. Một phần ba các bệnh nhân nữ mắc ĐTĐ thai nghén tiến triển thành bệnh ĐTĐ tuýp 2 trong khi đó chỉ 10% trong số họ được phát hiện bệnh sau khi sinh.
- Dược sỹ cũng đóng một vai trò quan trọng trong thời kỳ bú sữa của các trẻ sinh non.

Động kinh

Lê Thị Hoa, DS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Nguồn: Roger Walker. Chapter 47 – Drugs in pregnancy and lactation. Clinical pharmacy and therapeutics 5th, 2012.

Ca lâm sàng số 1

Bệnh nhân nữ mang thai 6 tuần được chẩn đoán bị trầm cảm và cần điều trị bằng thuốc. Bệnh nhân được khuyến cáo sử dụng venlafaxine, thuốc được coi là an toàn trước đó. Bệnh nhân cũng lo lắng khi cô sử dụng rượu trong khoảng thời gian mang thai có thể gây hại cho em bé.

Câu hỏi:

1. Thuốc chống trầm cảm nào an toàn nhất cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ?
2. Sử dụng Venlafaxine cho phụ nữ có thai có phù hợp không?
3. Có bất kỳ nguy cơ nào từ việc sử dụng rượu (ethanol) không?

Trả lời:

1. Thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs) được sử dụng rộng rãi cho PNMT và thường được xem là an toàn. Chính vì lý do này, trong thực hành lâm sàng, khi xem xét nguy cơ gây quái thai cho thai nhi, TCAs thường khuyến cáo ưu tiên sử dụng hơn trong điều trị trầm cảm ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, TCAs có tác dụng phụ bao gồm nguy cơ độc tính trên tim, đặc biệt khi

sử dụng quá liều khuyến cáo. Hơn nữa, các dữ liệu có sẵn liên quan đến việc sử dụng TCAs cho PNMT không chứng minh được thuốc này ít nguy cơ gây quái thai hơn các thuốc chống trầm cảm khác như nhóm ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenaline (SNRIs) và nhóm ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs). Một thuốc chống trầm cảm khác TCAs có thể được lựa chọn sử dụng cho PNMT tùy từng trường hợp cụ thể, khi đó cần đánh giá nguy cơ, lợi ích và thảo luận với bệnh nhân.

2. Kinh nghiệm về sử dụng **venlafaxine** và nhiều thuốc chống trầm cảm khác như **moclobemide** cho PNMT vẫn còn hạn chế. Tuy nhiên, trong một vài trường hợp, nếu cần thiết có thể sử dụng thuốc ví dụ như **velafaxin**. Ví dụ: nếu bà mẹ đã có tiền sử trầm cảm nặng không đáp ứng khi sử dụng các thuốc chống trầm cảm khác, khi đó **Venlafaxin** có thể được xem xét là lựa chọn thích hợp nhất. Trong ca lâm sàng này, nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến sử dụng **Velanfaxin** có thể ít hơn so với việc điều trị trầm cảm không đầy đủ.
3. Ethanol (rượu) là một tác nhân gây quái thai. Rối loạn gây ra cho bào thai được đặc trưng bởi giảm cân, dị dạng khuôn mặt và kìm hãm sự phát triển thai nhi. Giới hạn ngưỡng rượu an toàn cho PNMT chưa được xác định, và có thể với lượng rất thấp rượu cũng có thể ảnh hưởng tới thai nhi. Vì vậy, nên tránh tất cả các loại rượu trong thời kỳ mang thai. Trong ca lâm sàng này, người mẹ có sử dụng rượu trong thời gian thụ thai (conception). Nên trao đổi để bệnh nhân yên tâm rằng đây được coi là khoảng thời gian tương đối an toàn và có thể không ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy nhiên, về sau nên tránh sử dụng rượu.

Ca lâm sàng số 2

Phụ nữ 30 tuổi bị động kinh hiện tại đang uống thuốc **Valproic** 1.500 mg/ ngày. Cô ấy muốn mang thai nhưng lo lắng về khả năng dị tật thai nhi do sử dụng **Valproic** trong thời kỳ mang thai. Con co giật của cô ấy rất khó để kiểm soát bằng các thuốc chống co giật khác.

Câu hỏi:

1. Nguy cơ gì gặp phải khi sử dụng **Valproat** điều trị ở phụ nữ có thai?
2. Nguy cơ này có thể được hạn chế thấp nhất bằng cách như thế nào?

Trả lời:

1. **Valproat** có nguy cơ gây quái thai. Sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ, 1-2 % nguy cơ bị khuyết tật ống thần kinh, cũng như dị tật khác như hở hàm ếch. **Valproat** cũng liên quan đến các biến chứng ở trẻ sơ sinh như gầy còm. Nên tránh sử dụng **Valproat** cho PNMT và liều **Valproat** nên được giảm dần và ngưng trước khi có thai. Tuy nhiên, điều này lại không khả thi với nhiều phụ nữ bị động kinh. Con co giật có thể dẫn đến các vấn đề quan trọng hơn như chấn thương ở mẹ và con, sẩy thai, thiếu oxy.

Bệnh nhân cần được trấn an rằng hầu hết các PNMT có động kinh vẫn sinh em bé có sức khỏe tốt và không có dị dạng thai nhi. Lo lắng về dị tật thai nhi có thể khiến BN không tuân thủ điều trị, điều này còn làm tăng nguy cơ gây hại cho mẹ - con hơn là nguy cơ gây ra bởi sử dụng thuốc. Vì bệnh nhân hiện chưa có thai, nên đây là thời điểm rất phù hợp để xem xét và tối ưu hóa lại liệu pháp dùng thuốc hiện tại bởi các bác sỹ thần kinh hoặc chuyên gia y tế có

chuyên môn trong quản lý động kinh ở PNMT. Có một vài bằng chứng gợi ý rằng liều cao/nồng độ cao valproat có liên quan đến nguy cơ cao dị tật thai nhi. Nên lựa chọn Valproat liều thấp nhất trong suốt thời kỳ mang thai. Theo dõi nồng độ Valproat tự do có thể hữu ích trong thời kỳ có thai, nên duy trì nồng độ thuốc trong máu ở mức có tác dụng ở giai đoạn không mang thai. Phụ nữ bị động kinh nên được khuyến cáo sử dụng liều cao **acid folic** 4-5 mg/ngày thời gian đầu thai kỳ. Họ cũng nên được cung cấp kiến thức về các kỹ thuật chuẩn đoán trước sinh phát hiện các khuyết tật ống thần kinh ví dụ như siêu âm và test α -fetoprotein.

Bảng 1: Kí hiệu nhận biết thuốc giải phóng kéo dài

Kí hiệu	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
LA	Long acting	Tác dụng kéo dài
CR	Controlled release	Phóng thích có kiểm soát
CD	controlled delivery	Phóng thích có kiểm soát
SR	Sustained release	Phóng thích chậm
XL/XR	Extended release	Phóng thích kéo dài
SA	Sustained action	Tác dụng kéo dài
DA	Delayed action	Tác dụng kéo dài
MR	Modified release	Tác dụng kéo dài
ER	Extended release	Tác dụng kéo dài
PA	Prolonged action	Tác dụng kéo dài
Retard	Retard	Chậm

Huế, ngày 31 tháng 10 năm 2016

THỜI ĐIỂM UỐNG THUỐC SO VỚI BỮA ĂN

Một trong những yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc chính là sự tương tác giữa thuốc với thức ăn. Một số loại thuốc sẽ hấp thu, phân phối hay chuyển hóa nhanh hay chậm tùy thuộc vào tình trạng dạ dày (rỗng hay đầy thức ăn). Hơn nữa một số loại thuốc còn gây ra khó chịu và kích ứng dạ dày. Vì vậy việc tư vấn cho bệnh nhân về thời điểm uống thuốc là rất cần thiết.

Đa phần những trường hợp thức ăn làm tăng hấp thu thuốc đều được tận dụng để tăng nồng độ thuốc trong máu. Tuy nhiên, với những thuốc mà nồng độ máu quá cao có thể gây độc thì nên tránh uống vào bữa ăn. Những thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu thì phải uống xa bữa ăn. Các trường hợp còn lại nên uống vào bữa ăn để giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.

Bảng dưới đây trình bày một số nhóm thuốc đặc biệt nên **uống lúc đói** (1h trước khi ăn hay 2h sau khi ăn) hay **uống trước bữa ăn** (từ 30 phút đến 1h).

Nhóm thuốc	Thuốc	Biệt dược	Thời gian sử dụng	Chú ý
THUỐC KHÁNG SINH				
Tetracycline	Doxycycline	Doxycycline 100mg		Tránh uống cùng với sữa
Macrolide	Erythromycin (dạng base hay stearat)	Erythromycin 250/500mg		- Trước ăn 1h - Nếu bị kích ứng tiêu hóa thì uống cùng bữa ăn
	Roxithromycin	Ruxict 150mg Dorolid 150mg		
THUỐC TIÊU HÓA				
PPI	Esomeprazole	Colaezole 20mg Esomeprazol Stada 20mg SaVi Esomeprazole 40mg Nexium Mups tab 40mg		- Trước ăn 30 phút Không được bẻ đôi, nhai hay nuốt viên thuốc
	Lansoprazole	Scolanzo 30mg		
	Omeprazole	Omeprazol 20mg Prazav 20mg		
	Rabeprazole	Barole 10mg Pariet 10mg Acilesol 20mg Arpizol 20mg		
	Pantoprazole	Bio-panto 40mg		
Sucralfat	Sucralfat	Eftisucral 1g Sucrate gel 1g/5ml Fudophos 1g gel		Trước ăn 30 phút hay vào lúc sáng sớm

Chống nôn	Domperidone	Domperidone gsk 10mg		Trước ăn 30 phút
Men vi sinh	Men vi sinh	Bidisubtilis Normagut 250mg		Trước ăn sáng 30 phút
Thuốc nhuận tràng	Sorbitol	Sorbitol 3,3%		Trước ăn 10 phút
THUỐC TIM MẠCH				
ACEI	Captopril	Captopril 25mg Taguar 25mg		- Trước ăn 1h - Tránh ăn cùng thực phẩm chứa nhiều Kali: chuối, phomat, thịt bò, thuốc chứa kali...
	Perindopril	Coversyl Perindopril Erbumine		
Glycoside	Digoxin	Digoxin 0,25mg		Tránh uống thuốc cùng thực phẩm chứa nhiều chất xơ hay cam thảo.
HORMONE				
Thyroid	Levothyroxin	Tamidan		- Trước ăn sáng 30 phút - Thận trọng khi dùng các thực phẩm như đậu tương, quả óc chó, thực phẩm chứa nhiều chất xơ.
THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU				
Ion	Fe(++)	Bidiferon Tardyferon B9 Pymeferon B9		- Trước ăn 1h - Nếu kích ứng tiêu hóa có thể uống sau ăn 2h
THUỐC MIỄN DỊCH				
Thuốc ức chế miễn dịch	Mycophenolate	Cellcept 250/500mg		- Không được bẻ nát hoặc nhai thuốc Không dùng thuốc kháng acid chứa Magie và Nhôm cùng một lần với Mycophenolate



Uống **trước** bữa ăn



Uống **lúc đói** (1h trước khi ăn hay 2h sau khi ăn)

<http://www.globalrph.com/drugfoodrxn.htm>

QUẢN LÝ ADR HÓA TRỊ LIỆU

HÓA TRỊ LIỆU	ĐỘC TÍNH	THẬN TRỌNG
1. Muối platine (tạo các cầu nối giữa 2 chuỗi ADN và cản trở mở xoắn trong khi nhân đôi)		
Cisplatin (CDDP, Cisplatyl)	Thận Thần kinh thính giác Nôn/Buồn nôn	Tăng bù nước 3L/24h trước và sau dùng thuốc Theo dõi creatinin máu + ClCr Thuốc trị nôn: Aprepitant (Emend) 120mg vào ngày đầu tiên D1 – dùng 1h trước khi dùng thuốc hóa trị; 80mg vào ngày thứ 2 và 3 (D2, D3) – một lần vào buổi sáng +/- Ondansetron (Zophren).
Carboplatine (Paraplatine)	Giảm tiểu cầu Thần kinh thính giác	
Oxaliplatin (LOHP, Eloxatine)	Bệnh thần kinh ngoại vi (cảm giác lạnh)	Không uống đồ uống lạnh → co thắt thanh quản dễ gây lạc sang đường thở (hóc)
2. Nhóm Anthracycline (đỏ) (Ức chế các enzyme chịu trách nhiệm điều hòa cấu trúc về không gian của ADN + hình thành các gốc tự do)		
Daunorubicine (Cerubicine) Doxorubicin (Adriblastine) Myocet (dạng liposome) Caelyx (dạng liposome pegyl) Epirubicine (Farmorubicine)	Tim Hoại tử +++ (Trong trường hợp thoát mạch) Nôn+++/Buồn nôn Rụng tóc ++	FEV (tỷ suất tổng máu tâm thu) ECG <u>Đường dùng ưu tiên</u> : qua thiết bị tĩnh mạch cấy trong da (Dispositif Veineux Implanté - DVI) + kiểm tra trào ngược máu mỗi lần tiêm truyền thuốc là bắt buộc!
3. Nhóm Alkyl (Tấn công trực tiếp ADN, tạo các gốc tự do (alkyl))		
Cyclophosphamide (Edoxan) Ifosfamide (Holoxan)	Viêm bàng quang xuất huyết Độc tính thần kinh: bệnh não (buồn ngủ, đảo ngược ngày và đêm, ... hôn mê)	Thanh test nước tiểu – tìm kiếm máu trong nước tiểu Bổ sung dịch kiềm (bicarbonat) và pH nước tiểu > 7.5 Bảo vệ niêm mạc bàng quang: mesna (Uromitexan)
Dacarbazine (Deticene) Temozolomide (Temodal) PO	Buồn nôn/Nôn Bệnh tắc tĩnh mạch (viêm tắc tĩnh mạch do hóa chất bậc I) ⇒ Giảm tiểu cầu	Chống nôn: Aprepitant 120mg vào D1; 80mg vào D2, D3 Theo dõi: công thức máu

Tài liệu tham khảo – Sử dụng trong điều kiện cập nhật các kiến thức và thực hành – Dùng thuốc theo y lệnh y khoa và protocole điều trị là bắt buộc.

Biên soạn: Laurent Guerreiro (Điều dưỡng – Montpellier 34 - Pháp) – Email laahhh@hotmail.com – 03/2009. Dịch: DS. Võ Thị Hà – Nhịp cầu Dược lâm sàng – nhipcauduoclamvang.com

4. Nhóm kháng chuyển hóa (Cản trở tổng hợp ADN (Pha S của vòng phát triển tế bào), nó thay thế các acid amine hoặc nucleotide)		
Cytarabine (Aracytine)	Hội chứng tiểu não, viêm niêm mạc +++	
Gemcitabine (Gemzar)	Hội chứng giả cúm Nhạy cảm với phóng xạ , viêm niêm mạc +++	Chống chỉ định dùng phóng xạ
5-FluoroUracile (5-FU) Xeloda (Capecitabine) PO	Tim (co thắt mạch vành: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim...)	Nếu đau ngực : dừng truyền, để bệnh nhân ở vị trí nửa ngồi (lưng nghiêng 45 độ), oxy, enzyme tim, ECG + liên lạc bác sĩ
Methotrexate (Vàng)	Thận , viêm niêm mạc +++, gan	Bổ sung dịch kiềm (bicarbonat) và pH nước tiểu > 7.5 + mesna (Uromitexan)
5. Nhóm Alkaloid dừa cạn (cản trở hình thành trực tiếp nhiễm sắc thể - quá trình cho phép tách các NST trong quá trình phân bào)		
Vincristine (Oncovin) Vindesine (Eldisine) Vinblastine (Velbe) Vinorelbine (Nalvelbine)	Bệnh thần kinh ngoại vi (Ngón chân, ngón tay) Táo bón (tắc) Độc tính trên tĩnh mạch (xơ cứng, hoại tử) Đau khớp, đau cơ	Có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị Thuốc nhuận tràng để phòng <u>Đường dùng ưu tiên</u> : qua thiết bị tĩnh mạch cấy trong da (Dispositif Veineux Implanté - DVI) hoặc đường tĩnh mạch trung tâm (Voie Veineuse Centrale - VVC) là bắt buộc!
6. Nhóm taxan (Ức chế phân chia tế bào bằng cách làm đảo lộn trục của NST (siêu ống))		
Paclitaxel (Taxol) Docetaxel (Taxotere)	Phản ứng dị ứng +++ Hội chứng giữ nước (phù chi, tràn dịch màng phổi và màng ngoài tim) Bệnh thần kinh Vấn đề về nhịp tim Phẫu thuật ngón chân/Rụng tóc+++	Dùng thuốc phòng dị ứng : +++ Loc khi truyền IV (dung dịch lipid) Corticoide liều cao
7. Nhóm thay đổi ADN (hình thành gốc tự do làm thay đổi ADN)		
Bleomycine	Xơ phổi	Thăm dò chức năng phổi, truyền carbon monoxyde
Etoposide (Vd-16)		
Irinotecan (CPT-11, campto)	Hội chứng cholinergic Tiêu chảy	Tiêm atropine tiêm dưới da (thuốc phòng bệnh – premedication)