



Bản tin

Thông tin thuốc 🌸 Được lâm sàng

Số 02/2022



STATIN

NAFLD

Klebsiella đa kháng

Tương tác thuốc CCĐ

Tổng kết tình hình KSĐ

Chủ biên:

TS.BS. Phan Hoàng Hiệp

TS.DS. Lê Thị Uyển

Chịu trách nhiệm nội dung:

ThS. Lê Thị Thảo

DS. Hồ Thị Thanh Huệ

DS. Đỗ Thị Hiền

DS. Ngô Quỳnh Trang

NỘI DUNG

1. Điểm tin Cục Quản lý Dược - BYT

(Trang 1)

3. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ở người bệnh đái tháo đường type 2

(Trang 9-13)

5. Lựa chọn Statin:

Tổng quan hướng dẫn trong
thực hành lâm sàng

(Trang 19-34)

7. Báo cáo kết quả kháng sinh đồ 6 tháng đầu năm 2022

(Trang 50-59)

2. Những điểm mới trong điều trị suy tim theo ACC/AHA/HFSA 2022

(Trang 2-8)

4. Statin: liều dùng khuyến cáo ở người Châu Á

(Trang 14-18)

6. Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định tại Bệnh viện Nội tiết TW

(Trang 35-49)

8. Phác đồ kháng sinh đề xuất cho nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* kháng Carbapenem của Hiệp hội Vi sinh Hoa Kỳ 2018

(Trang 60-64)



ĐIỂM TIN CỤC QUẢN LÝ DƯỢC – BỘ Y TẾ

Thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường đối với các thuốc chứa rosuvastatin 40 mg do có chống chỉ định cho người châu Á

Ngày 19 tháng 4 năm 2022, Cục Quản lý Dược có Quyết định số 186/QĐ-QLD về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường. Theo đó, Cục Quản lý Dược thu hồi giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường đối với các thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg tại các danh mục sau:

TT	Tên thuốc	Hoạt chất, hàm lượng	Dạng bào chế	Số đăng ký
1	Rofast 40	Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calci) 40mg	Viên nén bao phim	VN-22058-19
2	Lipidorox 40mg	Rosuvastatin 40 mg	Viên nén bao phim	VD-1507-06
3	Crestor	Rosuvastatin (Rosuvastatin calcium) 40mg	Viên nén bao phim	VN-8438-09
4	Avitop 40	Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calci) 40mg	Viên nén bao phim	VN-19620-16

Lý do: Thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg đã có chống chỉ định cho người Châu Á.

Cập nhật chỉ định điều trị suy tim của thuốc Dapagliflozin

Ngày 28/3/2022, công văn số 2111/QLD-ĐK ngày 28/3/2022 của Cục Quản lý dược Việt Nam về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Forxiga. Cụ thể, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã phê duyệt thêm 2 chỉ định mới cho dapagliflozin (một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm SGLT2-i):

- Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường type 2 và có tiền sử bệnh lý tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.

- Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị suy tim (phân loại NYHA II-IV) với phân suất tống máu giảm.

Ngoài thông tin về chỉ định, tờ hướng dẫn sử dụng của Forxiga còn thay đổi và/hoặc bổ sung một số thông tin khác như liều dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (người bệnh suy thận), tác dụng không mong muốn, đặc tính dược lực học, thay đổi một số thuật ngữ chuyên môn.

Trước đó, Cục quản lý dược Việt Nam đã phê duyệt chỉ định của dapagliflozin để kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

NHỮNG ĐIỂM MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM THEO ACC/AHA/HFSA 2022

Hướng dẫn AHA / ACC / HFSA 2022 về Quản lý Suy tim” thay thế “Hướng dẫn ACCF / AHA 2013 về Quản lý Suy tim” và “Cập nhật trọng tâm ACC / AHA / HFSA 2017 của Hướng dẫn ACCF / AHA 2013 về Quản lý Suy tim”. Hướng dẫn này nhằm cung cấp các khuyến cáo lấy bệnh nhân làm trung tâm cho các bác sĩ lâm sàng để ngăn ngừa, chẩn đoán và quản lý bệnh nhân suy tim. Những điểm mới đáng chú ý trong hướng dẫn được lược dịch và tổng hợp tại đây:

Chú ý:

- Class khuyến cáo và mức độ bằng chứng được sử dụng trong bài:

Class (sức mạnh) của khuyến cáo – COR
Class 1 (MẠNH) Lợi ích >>> Nguy cơ
Class 2a (TRUNG BÌNH) Lợi ích >> Nguy cơ
Class 2b (YẾU) Lợi ích ≥ Nguy cơ
Class 3 Không Có Lợi (TRUNG BÌNH) (Nhìn chung, chỉ sử dụng LOE A hoặc B) Lợi ích = Nguy cơ
Class 3 Hại (MẠNH) Nguy cơ > Lợi ích

Mức độ (chất lượng) bằng chứng - LOE
Level A Bằng chứng chất lượng cao từ ≥1 RCT; Là các phân tích gộp (meta-analysis) từ các RCT chất lượng cao; Một hoặc nhiều hơn các RCT được chứng thực bằng các nghiên cứu đăng ký có chất lượng cao
Level B-R (Ngẫu nhiên) Bằng chứng chất lượng trung bình từ ≥1 RCT; Là các phân tích gộp từ các RCT chất lượng trung bình
Level B-NR (Không ngẫu nhiên) Bằng chứng chất lượng trung bình từ ≥1 nghiên cứu không ngẫu nhiên được thực thi, thiết kế tốt, các nghiên cứu quan sát/ đăng ký; Các phân tích gộp từ các nghiên cứu trên
Level C-LD (Tư liệu hạn chế) Các nghiên cứu quan sát/ đăng ký ngẫu nhiên hoặc không ngẫu nhiên với hạn chế về thiết kế và thực thi; Các phân tích gộp từ các nghiên cứu trên; Các nghiên cứu về sinh lý hay cơ chế học trên người.
Level C-EO (Ý kiến chuyên gia) Đồng thuận của các chuyên gia dựa trên kinh nghiệm lâm sàng

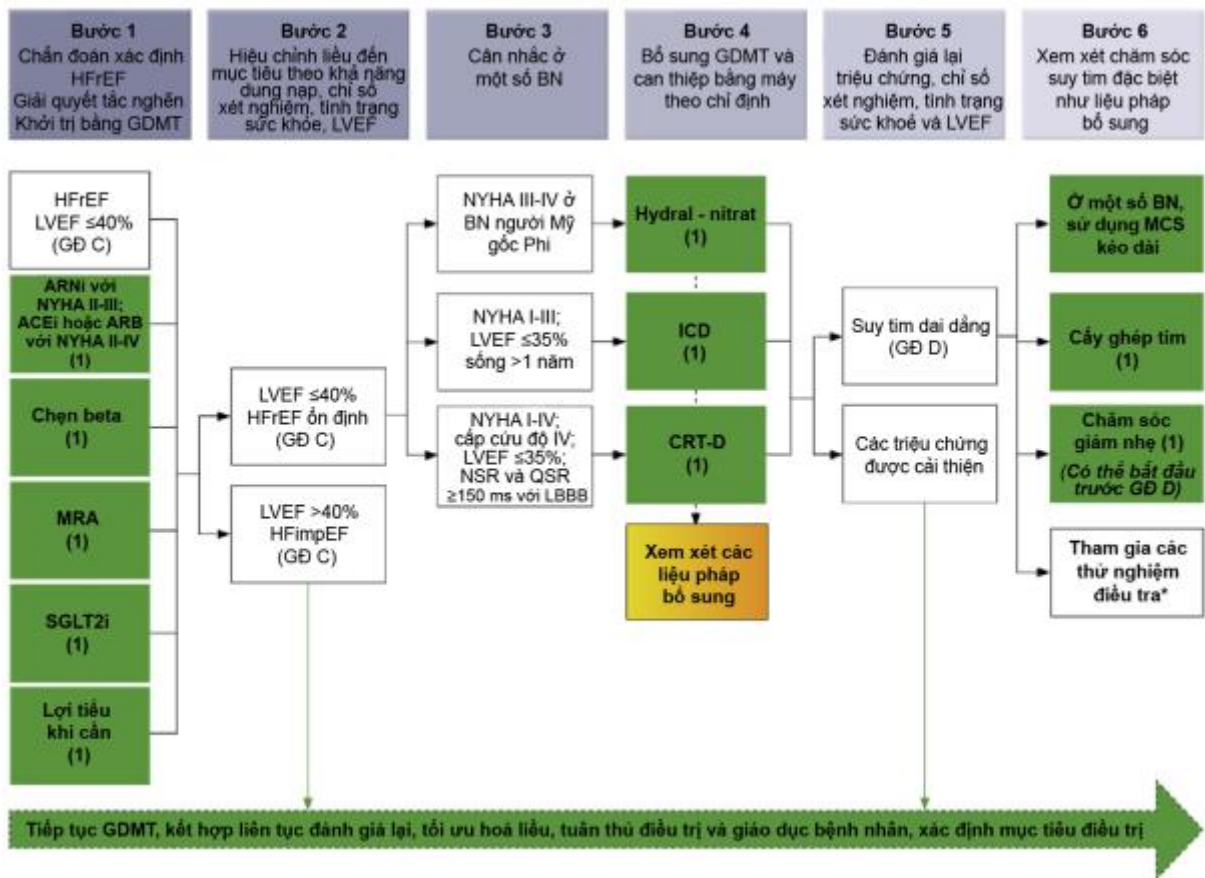
- Chữ viết tắt trong bài:

ACEi	Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin	HFrEF	Suy tim phân suất tống máu giảm
ARNi	Thuốc ức chế thụ thể angiotensin-neprilysin	CRT	Liệu pháp tái đồng bộ cơ tim
ARB	Thuốc chặn thụ thể angiotensin (II)	GDMT	Liệu pháp điều trị theo khuyến cáo
AF	Rung tâm nhĩ	ICD	Máy khử rung tim cấy ghép
HF	Suy tim	MCS	Hỗ trợ tuần hoàn cơ học

HFimpEF	Suy tim phân suất tổng máu cải thiện	MRA	Chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid
HFmrEF	Suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ	NSR	Nhịp xoang bình thường
HFpEF	Suy tim phân suất tổng máu bảo tồn	QALY	Số năm sống được điều chỉnh theo chất lượng cuộc sống

1. Điều trị nội khoa tối ưu cho bệnh suy tim phân suất tổng máu giảm (HFrEF) hiện bao gồm 4 nhóm thuốc, trong đó có thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2i).

Hình 1. Điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm giai đoạn C và D



2. SGLT2i được khuyến cáo mức độ 2a trong điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ (HFmrEF). ARNi, ACEi, ARB, MRA và thuốc chẹn beta được khuyến cáo yếu hơn SGLT2i trong điều trị HFmrEF (2b).

Bảng 1: Khuyến cáo cho suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ

COR	LOE	Các khuyến cáo
2a	B-R	1. Ở NB HFmrEF, SGLT2i có thể hữu ích trong việc giảm số lần nhập viện do HF và tử vong do tim mạch
2b	B-NR	2. Trong số các NB trước đây hoặc hiện tại có triệu chứng HFmrEF (LVEF 41% - 49%), có thể cân nhắc sử dụng thuốc chẹn beta dựa trên bằng chứng, ARNi, ACEi, ARB và MRAS để giảm nguy cơ nhập viện và tỉ lệ tử

COR	LOE	Các khuyến cáo
		vong do tim mạch, đặc biệt ở các NB có LVEF ở mức dưới trong khoảng này.

3. Các khuyến cáo mới cho điều trị suy tim phân suất tổng máu bảo tồn (HFpEF) bao gồm việc sử dụng SGLT2i (COR 2a), MRA (COR 2b) và ARNi (COR 2b). Một số khuyến cáo trước đây đã được thay đổi bao gồm điều trị tăng huyết áp (COR 1), điều trị rung nhĩ (COR 2a), sử dụng ARB (COR 2b) và tránh sử dụng thường quy nitrat hoặc chất ức chế phosphodiesterase-5 (COR 3: Không có lợi).

Bảng 2: Khuyến cáo cho suy tim phân suất tổng máu bảo tồn

COR	LOE	Các khuyến cáo	Ghi chú
1	C-LD	Bệnh nhân có HFpEF và tăng huyết áp nên được điều chỉnh thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp phù hợp với các hướng dẫn thực hành lâm sàng đã được công bố để ngăn ngừa bệnh suất.	Khuyến cáo được thay đổi
2a	B-R	Ở bệnh nhân HFpEF, SGLT2i có thể có lợi trong việc giảm số lần nhập viện do HF và tỷ lệ tử vong do tim mạch.	Khuyến cáo mới
2a	C-EO	Ở bệnh nhân HFpEF, quản lý AF có thể hữu ích để cải thiện các triệu chứng.	Khuyến cáo được thay đổi
2b	B-R	Ở các bệnh nhân HFpEF, MRA có thể được cân nhắc để làm giảm số lần nhập viện, đặc biệt là ở những bệnh nhân có LVEF ở mức thấp hơn trong khoảng này.	Khuyến cáo mới
2b	B-R	Ở một số bệnh nhân HFpEF, việc sử dụng ARB có thể được cân nhắc để làm giảm số lần nhập viện, đặc biệt là ở những bệnh nhân có LVEF ở mức thấp hơn trong khoảng này.	Khuyến cáo được thay đổi
2b	B-R	3. Ở một số bệnh nhân HFpEF, ARNi có thể được xem xét để giảm số lần nhập viện, đặc biệt ở những bệnh nhân có LVEF ở mức thấp hơn trong khoảng này.	Khuyến cáo mới
3.(Không lợi ích)	B-R	Ở những bệnh nhân bị HFpEF, việc sử dụng thường quy nitrat hoặc chất ức chế phosphodiesterase-5 để tăng hoạt động hoặc chất lượng cuộc sống là không hiệu quả	Khuyến cáo được thay đổi

4. “LVEF cải thiện” được sử dụng để chỉ những bệnh nhân có tiền sử HFrEF nhưng hiện có LVEF > 40%. Những bệnh nhân này nên tiếp tục điều trị như trường hợp HFrEF.

Bảng 3: Khuyến cáo cho suy tim phân suất tổng máu cải thiện

COR	LOE	Các khuyến cáo
1	B-R	Ở những bệnh nhân HFimpEF sau khi điều trị, nên tiếp tục GDMT để ngăn ngừa tái phát HF và rối loạn chức năng thất trái, ngay cả ở những bệnh nhân có thể không có triệu chứng.

5. Các tuyên bố giá trị được đưa ra cho một số khuyến cáo có các nghiên cứu chất lượng cao, đạt chi phí - hiệu quả về liệu pháp can thiệp đã được xuất bản.

Bảng 4: Tổng hợp các tuyên bố giá trị

Mức độ của giá trị	Tuyên bố
Cao	Ở những bệnh nhân có các triệu chứng trước đây hoặc hiện tại của HFrEF mãn tính mà ARNi không khả thi, điều trị bằng ACEi hoặc ARB mang lại giá trị kinh tế cao
Cao	Ở những bệnh nhân HFrEF có triệu chứng mãn tính, điều trị bằng ARNi thay vì ACEi mang lại giá trị kinh tế cao
Cao	Ở bệnh nhân HFrEF, với các triệu chứng hiện tại hoặc trước đó, liệu pháp chẹn beta mang lại giá trị kinh tế cao
Cao	Ở các bệnh nhân có các triệu chứng HFrEF và NYHA từ II đến IV, liệu pháp MRA mang lại giá trị kinh tế cao
Cao	Đối với các bệnh nhân tự nhận mình là người Mỹ gốc Phi với NYHA loại III đến IV HFrEF đang được điều trị nội tối ưu với ACEi hoặc ARB, thuốc chẹn beta và MRA, sự kết hợp của hydralazine và isosorbide dinitrate mang lại giá trị kinh tế cao
Cao	Máy khử rung tim cấy qua đường tĩnh mạch mang lại giá trị kinh tế cao trong việc phòng ngừa đột tử tim tiên phát, đặc biệt khi bệnh nhân có nguy cơ tử vong do rối loạn nhịp thất được coi là cao và nguy cơ tử vong không loạn nhịp (hoặc do tim hoặc không do tim) được coi là thấp dựa trên gánh nặng bệnh tật đi kèm và tình trạng chức năng của bệnh nhân
Cao	Đối với những bệnh nhân có LVEF ≤ 35%, nhịp xoang, block nhánh trái với thời gian QRS là ≥ 150 ms, và các NYHA II, III hoặc IV lưu động triệu chứng trên nền GDMT, liệu pháp tái đồng bộ tim cấy mang lại giá trị kinh tế cao
Trung gian	Ở những bệnh nhân HFrEF mãn tính có triệu chứng, liệu pháp SGLT2i mang lại giá trị kinh tế trung bình

Mức độ của giá trị	Tuyên bố
Trung gian	Ở bệnh nhân HF giai đoạn D (tiền triển) mặc dù GDMT, cấy ghép tim cung cấp giá trị kinh tế trung gian
Thấp	Với giá niêm yết năm 2020, tafamidis mang lại giá trị kinh tế thấp (> \$ 180,000 cho mỗi QALY thu được) ở bệnh nhân với HF do bệnh amyloidosis tim transthyretin kiểu hoang dã hoặc biến thể
Không chắc chắn	Ở những bệnh nhân HF rEF tiến triển có các triệu chứng NYHA IV mặc dù GDMT, các dụng cụ hỗ trợ tuần hoàn cơ học bên vững mang lại giá trị kinh tế từ thấp đến trung bình dựa trên chi phí hiện tại và kết quả
Không chắc chắn	Ở những bệnh nhân HF NYHA III có HF nhập viện trong vòng năm trước, theo dõi không dây áp lực động mạch phổi bằng máy theo dõi huyết động được cấy ghép cung cấp giá trị không chắc chắn

6. Bệnh amyloidosis tim có những khuyến cáo mới về điều trị bao gồm: sàng lọc huyết thanh, định lượng các chuỗi nhẹ đơn dòng trong máu và nước tiểu, xạ hình xương, giải trình tự gen, liệu pháp ổn định tetramer và chống đông máu.

7. Bằng chứng ủng hộ tăng áp lực đổ đầy (filling pressures) là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán suy tim nếu LVEF >40%. Bằng chứng này có thể thu được từ các xét nghiệm không xâm lấn (nồng độ peptid lợi niệu Natri, chức năng tâm trương trên hình ảnh) hoặc xâm lấn (đo huyết động).

Bảng 5: Phân loại HF dựa vào LVEF

Phân loại HF theo LVEF	Tiêu chí phân loại
HFrEF (HF với EF giảm)	LVEF ≤ 40%
HFimEF (HF với EF được cải thiện)	LVEF trước đó ≤40% và lần đo tiếp theo LVEF > 40%
HFmrEF (HF với EF giảm nhẹ)	LVEF 41% –49% Bằng chứng về việc tăng áp lực đổ đầy LV tự phát hoặc bị kích thích (ví dụ, peptide bài niệu natri tăng cao, đo huyết động không xâm lấn và xâm lấn)
HFpEF (HF với EF bảo tồn)	LVEF ≥50% Bằng chứng về việc tăng áp lực đổ đầy LV tự phát hoặc bị kích thích (ví dụ, peptide natri lợi niệu tăng cao, đo huyết động không xâm lấn và xâm lấn)

8. Những bệnh nhân suy tim tiến triển (hay suy tim giai đoạn cuối - *advanced HF*) với kỳ vọng kéo dài thời gian sống nên được chăm sóc bởi đội ngũ chuyên khoa về suy tim. Đội ngũ chuyên khoa về suy tim xem xét việc quản lý suy tim, đánh giá tính phù hợp của các phác đồ điều trị suy tim tiến triển và cung cấp dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ bao gồm các thuốc co bóp trợ tim (*palliative inotropes*) phù hợp với mục tiêu chăm sóc người bệnh.

COR	LOE	Khuyến cáo
1	C-LD	Ở các bệnh nhân suy tim tiến triển, khi phù hợp với mục tiêu chăm sóc của bệnh nhân, nên chuyển tuyến kịp thời đến chuyên khoa về suy tim để xem xét việc quản lý và đánh giá sự phù hợp với các liệu pháp suy tim tiến triển (ví dụ: thiết bị trợ giúp thất trái, ghép tim, chăm sóc giảm nhẹ, và thuốc co bóp trợ tim inotropes).

9. Những người có nguy cơ suy tim (giai đoạn A) hoặc tiền suy tim (giai đoạn B) cần được dự phòng nguyên phát. Các giai đoạn của suy tim đã được sửa đổi để nhấn mạnh các thuật ngữ mới là “có nguy cơ mắc suy tim” đối với giai đoạn A và “tiền suy tim” ở giai đoạn B.

Hình 2: Các giai đoạn suy tim



10. Các khuyến cáo cụ thể được cung cấp cho người bệnh suy tim có bệnh đi kèm: thiếu sắt, thiếu máu, tăng huyết áp, rối loạn giấc ngủ, ĐTD tít 2, rung nhĩ, bệnh động mạch vành và bệnh ác tính.

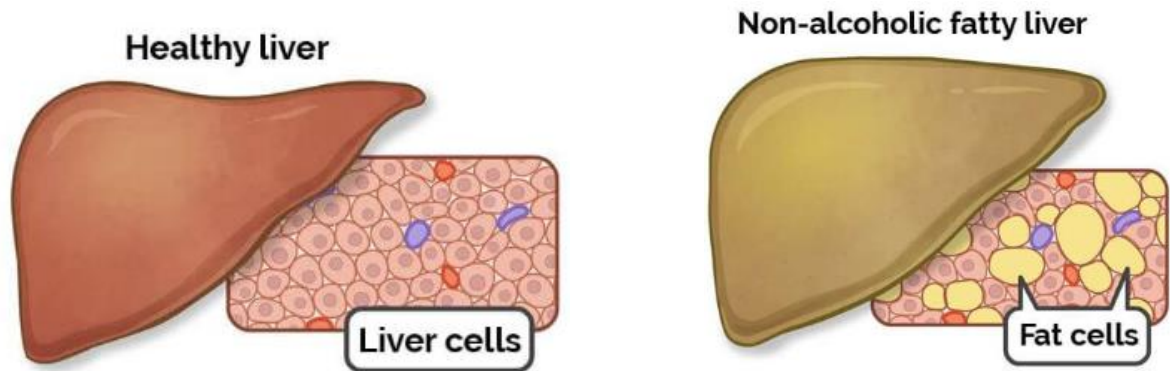
Hình 3: Khuyến cáo cho bệnh nhân suy tim có bệnh mắc kèm



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.

BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU (NAFLD) Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE)



1. Định nghĩa và dịch tễ học của NAFLD

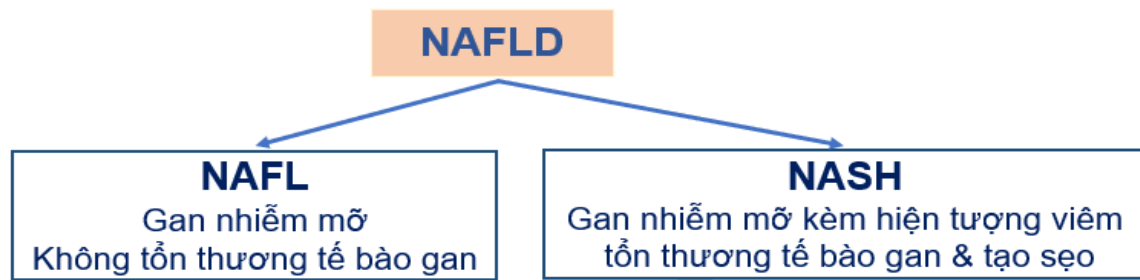
Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) được Hiệp Hội nghiên cứu bệnh lý gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2018 định nghĩa như sau:

- Nhiễm mỡ > 5% tế bào gan trên mô học hay gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học và
- Không có nguyên nhân thứ phát của tích tụ mỡ tại gan như: sử dụng rượu quá mức, sử dụng thuốc gây nhiễm mỡ (corticosteroids, methotrexate...) hoặc các rối loạn chuyển hóa mỡ di truyền [1].

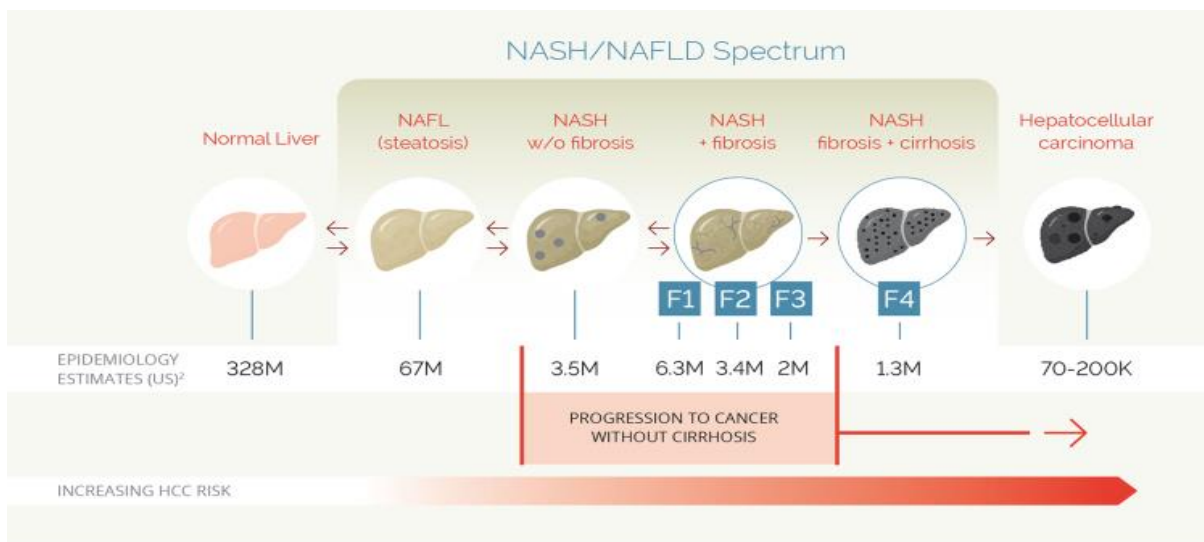
Tỷ lệ mắc NAFLD trên toàn cầu được ước tính là 25%, tỷ lệ cao nhất được báo cáo từ Nam Mỹ và Trung Đông, tiếp theo là Châu Á, Hoa Kỳ và Châu Âu. Tỷ lệ lưu hành cao hơn đáng kể ở người đái tháo đường type 2 và béo phì có lượng mỡ tạng cao. Trong số những người béo phì, tỷ lệ mắc NASH là từ 25% - 30%, trong khi khoảng 30% - 40% người đái tháo đường mắc NASH. NAFLD là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây ra bệnh gan trên toàn thế giới và có thể sẽ trở thành nguyên nhân hàng đầu của bệnh gan giai đoạn cuối trong những thập kỷ tới [2], [4].

2. Diễn tiến tự nhiên của NAFLD

NAFLD bao gồm NAFL và NASH [1]:



Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) diễn tiến thầm lặng. Gan khỏe mạnh kết hợp với các yếu tố nguy cơ chuyển thành NAFL với tỷ lệ mắc mới 3-4%/năm. Tuy nhiên, 60% có thể phục hồi lại bình thường bằng thay đổi lối sống, 25% NAFL bắt đầu có viêm, tiến triển thành NASH. NASH gồm các mức độ viêm của tế bào gan, căng phồng và xơ hóa (F1-F3). Khoảng 20% - 25% người bệnh bị NASH F1-F3 có thể tiến triển thành xơ gan (F4). Mức độ xơ hóa là một yếu tố dự đoán mạnh mẽ về mối tương quan giữa sự tiến triển của NAFLD với các biến chứng đe dọa tính mạng. Mỗi giai đoạn tiến triển xơ hóa của NAFLD kéo dài trong vòng 7 năm, tuy nhiên nếu kèm các bệnh lý khác thì có thể diễn tiến nhanh hơn. Sau khi đã tiến triển thành xơ gan, 1-4%/năm tiếp tục tiến triển thành ung thư biểu mô TB gan (HCC). Ngoài ra, NASH có thể chuyển trực tiếp thành HCC mà không qua bước tiến triển thành xơ gan [3], [5].



Diễn tiến tự nhiên của NAFLD

3. Các yếu tố nguy cơ của NAFLD

Yếu tố nguy cơ thường gặp	Yếu tố khác
Đái tháo đường type 2	Suy giáp
Béo phì	HC ngưng thở khi ngủ
Rối loạn lipid máu	Suy tuyến yên
Hội chứng chuyển hóa*	Suy sinh dục
Hội chứng buồng trứng đa nang	Cắt bỏ khối tá tràng - tụy
	Vây nến

* Khi có ≥ 3 chỉ số: (1). Vòng eo ≥ 102 cm ở nam giới và 88 cm ở nữ; (2). TG ≥ 150 mg / dL; (3). HDL ≤ 40 mg / dL ở nam giới và 50 mg / dL ở phụ nữ; (4). HATT ≥ 130 mm Hg hoặc HATTr ≥ 85 mm Hg; (5). Glucose máu lúc đói ≥ 110 mg / dL (6,1 mmol/L) [1]

4. Chẩn đoán NAFLD

Khuyến cáo của Hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ 2022	Mức khuyến cáo Mức bằng chứng
Bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc những người bị béo phì và/hoặc có các đặc điểm của hội chứng chuyển hóa, những người mắc bệnh tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường type 2 và những người bị gan nhiễm mỡ trên bất kỳ phương pháp hình ảnh học nào và/hoặc nồng độ aminotransferase huyết tương tăng cao liên tục (trên 6 tháng) là “nguy cơ cao” và cần sàng lọc NAFLD và xơ hóa tiến triển.	B Trung bình/Cao
Ở những người mắc bệnh đái tháo đường type 2 , các bác sĩ lâm sàng nên xem xét sàng lọc mức độ xơ hóa (giai đoạn F2-F4) bằng cách sử dụng chỉ số xơ hóa (FIB-4)*, ngay cả khi men gan bình thường.	B Trung bình/Cao

* FIB-4: chỉ số để ước tính nguy cơ xơ gan được tính từ việc tính toán tuổi, aminotransferase huyết tương (AST và ALT) và số lượng tiểu cầu (PLT):

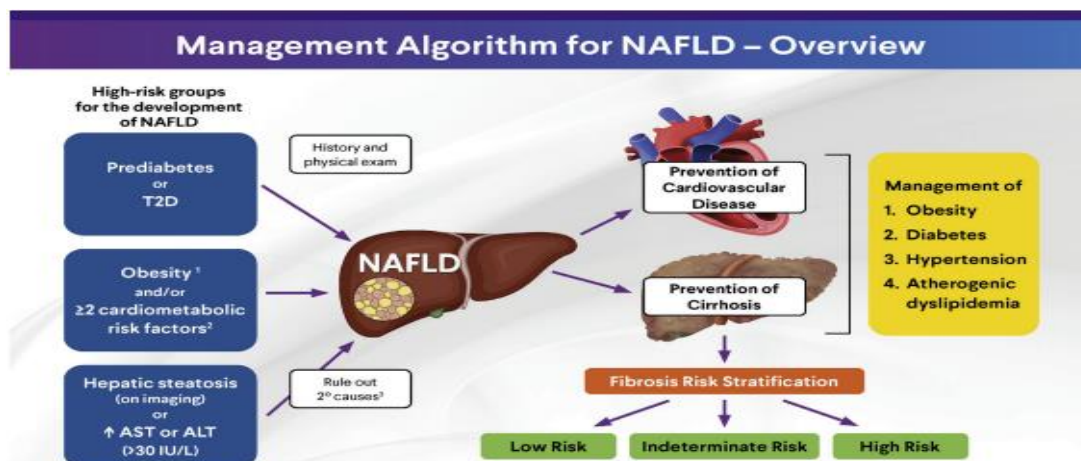
$$\text{Điểm FIB-4} = \text{tuổi (năm)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT (109/L)} \times \text{ALT 1/2 (U/L)}]$$

Sinh thiết gan là “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán NASH, tuy nhiên không nên sử dụng như một phương pháp sàng lọc để chẩn đoán NAFLD do đây là một thủ thuật xâm lấn, có thể xảy ra lỗi khi diễn giải và khó áp dụng cho quần thể lớn.

Chẩn đoán NAFLD dựa trên những tiêu chí sau:

- Có gan nhiễm mỡ trên hình ảnh học;
- Không uống nhiều rượu: nam < 21 ly tiêu chuẩn/tuần, nữ < 14 ly tiêu chuẩn/tuần (1 ly = 14 g rượu nguyên chất);
- Loại trừ các nguyên nhân khác gây nhiễm mỡ gan: viêm gan virus, viêm gan tự miễn, rối loạn chuyển hóa mỡ di truyền... [1] [4]

5. Điều trị NAFLD ở người bệnh đái tháo đường type 2



Sau khi chẩn đoán NAFLD, phải phân tầng những người có nguy cơ xơ gan và bệnh tim mạch và phối hợp theo cách tiếp cận đa ngành (tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh) để kiểm soát bệnh béo phì, đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu [4].

Điều trị NASH cần bắt đầu từ điều chỉnh chế độ ăn và lối sống: giảm cân, giảm lượng calo nạp hàng ngày và tập thể dục [1].

Việc sử dụng thuốc nên cân nhắc ở những người bệnh bị NASH, đặc biệt đối với những người bị xơ hóa nhiều (giai đoạn F2 trở lên). Những bệnh nhân mắc bệnh ít nghiêm trọng hơn, nhưng có nguy cơ tiến triển mạnh (ví dụ: **đái tháo đường**, hội chứng chuyển hóa, ALT tăng liên tục, viêm hoại tử nặng) có thể cân nhắc sử dụng thuốc để ngăn chặn sự tiến triển của bệnh [B1] [6].

Hướng dẫn điều trị của Hiệp Hội nghiên cứu bệnh lý gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2018 thống nhất với đồng thuận trong hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp Hội nghiên cứu về gan/đái tháo đường/béo phì châu Âu (EASL-EASD-EASO) năm 2016 về điều trị NASH bằng thuốc [1], [6]:

Pioglitazone giúp cải thiện mô học gan ở những người bệnh NASH **mắc và không mắc đái tháo đường type 2**

Vitamin E 800 IU/ngày giúp cải thiện mô học gan ở những người bệnh NASH **không mắc đái tháo đường type 2**

Năm 2022, Hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ ban hành Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong chẩn đoán và quản lý NAFLD. Đối với điều trị bằng thuốc, Hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ khuyến cáo như sau [4]:

Khuyến cáo của Hội Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ 2022	Mức khuyến cáo Mức bằng chứng
Pioglitazone và GLP-1 RA được khuyến nghị cho những người bệnh đái tháo đường type 2 mắc NASH đã được chứng minh bằng sinh thiết	A Cao
Cần nhắc điều trị đái tháo đường type 2 bằng pioglitazone và/hoặc GLP-1 RA ở người bệnh có khả năng cao mắc NASH dựa trên nồng độ aminotransferase huyết tương tăng cao và các xét nghiệm không xâm lấn.	A Cao
Vitamin E có thể được cân nhắc để điều trị NASH ở những người bệnh không mắc đái tháo đường type 2, nhưng hiện tại không có đủ bằng chứng để khuyến nghị cho những người bệnh đái tháo đường type 2 hoặc xơ hóa tiến triển	B Cao

Tài liệu tham khảo:

1. AASLD 2018, Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;15(1):11-20.
3. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. J Hepatol. 2017 Oct;67(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.003. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28642059.
4. Usi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JI, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010. PMID: 35569886.
5. Mavra Nasir, Ph.D. et al, Analysis Of The Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) Drug Pipeline & Market: Sizing Up The First Wave.
6. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.

STATIN: LIỀU DÙNG KHUYẾN CÁO Ở NGƯỜI CHÂU Á

Một số nghiên cứu đã ghi nhận các chủng tộc có đáp ứng khác nhau với các thuốc nhóm statin. Với bệnh nhân người Nhật Bản, liều statin thấp hơn đã chứng minh giảm nguy cơ tương đối mắc biến cố tim mạch tương tự so với người Châu Âu sử dụng statin liều cao hơn. Trong thực hành lâm sàng, liều tối đa atorvastatin tại Nhật Bản được khuyến cáo là 40 mg/ngày, trong khi mức liều này tại Hoa Kỳ là 80 mg/ngày. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng khuyến cáo giảm liều rosuvastatin ở bệnh nhân người Châu Á vì các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ thuốc trong máu ở người Châu Á cao gấp 2 lần so với người da trắng khi sử dụng cùng mức liều rosuvastatin. Liều tối đa các statin hiện có tại Nhật và các nước phương Tây được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1. Liều tối đa của các thuốc nhóm statin tại Nhật Bản và Hoa Kỳ

	Rosuvastatin	Pitavastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin
Nhật (mg)	20	4	40	20	20	60
Hoa Kỳ (mg)	40	4	80	80	80	80

Chương trình DISCOVERY được thực hiện nhằm xác định khả năng giảm biến cố tim mạch khi sử dụng rosuvastatin, bao gồm một loạt các thử nghiệm trên 14.000 bệnh nhân tại một số quốc gia. Ngoài ra, hiệu quả lâm sàng trong một số nhóm quần thể khác nhau và đáp ứng của lipid huyết với rosuvastatin và atorvastatin giữa người Trung Quốc và người da trắng cũng được phân tích. Nghiên cứu này so sánh tỷ lệ thay đổi LDL-C khi sử dụng rosuvastatin và atorvastatin ở bệnh nhân tăng lipid máu loại IIa hoặc IIb giữa người Trung Quốc và người da trắng, được thực hiện bằng các nghiên cứu nhỏ như DISCOVERY-Hong Kong, DISCOVERY-Châu Á, DISCOVERY-Alpha, DISCOVERY-Netherlands, DISCOVERY-PENTA, DISCOVERY-UK, DISCOVERY-Triple Country, và các cơ sở dữ liệu khác. Mức giảm LDL-C với rosuvastatin (10 mg) ở bệnh nhân người Trung Quốc lớn hơn đáng kể so với người phương Tây (-52,8% so với -40,9 đến -49,7%) trong khi không có sự khác biệt đáng kể khi sử dụng atorvastatin (10 mg).

Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy tương quan giữa liều statin và đáp ứng giảm LDL-C của rosuvastatin và atorvastatin tương tự ở người phương Tây và người Châu Á, trong khi liều statin ở người phương Tây cao hơn người Châu Á từ 3-4 lần. Trong báo cáo này, để giảm > 40% LDL-C cần sử dụng atorvastatin liều 80 mg hoặc rosuvastatin liều 40 mg ở người phương Tây, trong khi để đạt kết quả tương tự đối với người Châu Á thì mức liều tương ứng là 18,9 mg hoặc 14,1 mg. Ngoài ra, thời gian cần sử dụng statin để hạ lipid máu ở người phương Tây dài hơn đáng kể so với người Châu Á. Cụ thể, thời gian sử dụng rosuvastatin để giảm LDL-C đến mức mục tiêu ở người Châu Âu so với người Châu Á lần lượt là 24,0 và 10,3 tháng. Thời gian này với atorvastatin lần lượt là 22,0 và 7,8 tháng (Bảng 2).

Bảng 2. So sánh đáp ứng với rosuvastatin hoặc atorvastatin giữa người Châu Á và người phương Tây

	Rosuvastatin			Atorvastatin		
	Người Châu Á (N=304)	Người phương Tây (N=869)	p	Người Châu Á (N=366)	Người phương Tây (N=772)	p
LDL-C ban đầu	123,1 ± 14,6	124,2 ± 5,1	0,93	124,1 ± 12,7	129,8 ± 14,2	0,61
LDL-C sau đó	67,2 ± 13,8	61,9 ± 0,9	0,64	72,9 ± 14,2	73,1 ± 4,1	0,97
Tỷ lệ giảm LDL-C (%)	44,0 ± 4,8	49,9 ± 2,6	0,22	40,7 ± 5,5	43,0 ± 2,1	0,60
Liều statin (mg)	14,1 ± 4,9	40,0 ± 0,0	0,006	18,9 ± 2,9	80,0 ± 0,0	<0,001
Thời gian điều trị (tháng)	10,3 ± 3,7	24,0 ± 0,0	0,016	7,8 ± 2,2	22,0 ± 2,8	<0,001

Tác giả Yang và cộng sự đã phân tích gộp 36 thử nghiệm ngẫu nhiên để kiểm tra tương quan giữa đáp ứng giảm LDL-C với liều lượng của rosuvastatin ở các chủng tộc khác nhau. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mối liên quan giữa liều lượng và đáp ứng giảm LDL-C bằng rosuvastatin ở người phương Tây và người Châu Á. Đối với atorvastatin, dược động học của thuốc không có sự khác biệt giữa người phương Tây và người Châu Á. Đối với simvastatin, thử nghiệm Intervention Lipid tại Nhật Bản ghi nhận LDL-C giảm

26,0% khi sử dụng simvastatin liều 5 mg. Trong khi đó, người phương Tây chỉ đạt mức giảm LDL-C tương tự khi sử dụng simvastatin liều cao hơn (20-40 mg/ngày).

Cơ chế cụ thể về sự khác biệt trong đáp ứng với statin giữa người Châu Á và người phương Tây chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Đến nay, một số nghiên cứu đã báo cáo yếu tố di truyền có liên quan đến sự khác biệt trong đáp ứng với statin và phản ứng có hại của các thuốc này, điều này có thể giải thích sự khác biệt về chủng tộc giữa người Châu Á và người phương Tây. Một nghiên cứu trên toàn bộ bộ gen ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin đã phát hiện được mối liên quan đáng kể giữa các đa hình đơn nucleotid (SNP) nằm trong gen SLCO1B1 trên nhiễm sắc thể số 12 và phản ứng có hại trên cơ của statin. SLCO1B1 mã hóa polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) được biểu hiện trên màng đáy của tế bào gan và có thể tạo điều kiện cho gan hấp thu một số loại thuốc như các statin ngoại trừ fluvastatin.

Đa hình SLCO1B1 bao gồm hai SNP (388A>G, 521T>G) và bốn haplotype (SLCO1B1*1a, SLCO1B1*1b, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15). SLCO1B1*1a là loại nguyên thủy, SLCO1B1*1b có 1 SNP (388A>G), SLCO1B1*5 có một SNP khác (521T>G) và SLCO1B1*15 có cả hai loại SNP. Hoạt động vận chuyển tại tế bào gan tăng ở người có SLCO1B1*1b và giảm ở người có SLCO1B1*5. Hoạt động vận chuyển giảm đáng kể ở người mang biến thể gen SLCO1B1*15. Tần suất 4 kiểu halotype khác nhau giữa các chủng tộc, điều này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với statin của các chủng tộc khác nhau (Bảng 3).

Bảng 3. Sự khác biệt và tần suất 4 halotype trong gen vận chuyển thuốc ở các chủng tộc khác nhau

	Tần suất alen		
	Nhật Bản	Người Mỹ gốc Châu Âu	Người Mỹ gốc Phi
SLCO1B1*1a	0,33	0,61	0,22
SLCO1B1*1b	0,47	0,25	0,76
SLCO1B1*5	0	0,02	0
SLCO1B1*15	0,17	0,14	0,01

Yếu tố di truyền chính quyết định đến dược động học của rosuvastatin là đa hình 421C>A trong gen vận chuyển thuốc ABCG2. Những người mang alen biến thể có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương cao gấp 2 lần so với những người mang kiểu gen nguyên thủy (wild-type). Tác dụng giảm LDL-C của rosuvastatin

cũng bị ảnh hưởng bởi biến thể di truyền. Đa hình ABCG2 ở người Đông Á phổ biến hơn người phương Tây, điều này dẫn tới sự khác biệt về dược động học và đáp ứng giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin giữa hai chủng tộc.

Một phân tích di truyền quy mô lớn trên 148 SNP trong 10 gen tham gia vào quá trình sinh tổng hợp cholesterol, vận chuyển cholesterol và chuyển hóa statin đã được thực hiện [1]. Phân tích đánh giá mức giảm lipid khi sử dụng pravastatin ở 1.536 người tham gia, các chủng tộc này có 2 SNP (SNP 12 và SNP 29) trong gen mã hóa enzym HMG-CoA reductase liên quan đáng kể đến hiệu quả giảm LDL-C của pravastatin. Ở các bệnh nhân có alen hiếm ở cả 2 SNP, hiệu quả hạ cholesterol toàn phần giảm 22% và LDL-C giảm 19% so với các bệnh nhân khác.

Hầu hết phản ứng có hại của statin đều liên quan đến liều dùng. Trong đó, bệnh nhân có nguy cơ tổn thương cơ lớn hơn khi sử dụng statin liều cao hơn. Cụ thể, tỷ lệ viêm cơ ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng của simvastatin lần lượt là 0,02%; 0,07% và 0,3% khi sử dụng thuốc với các mức liều 20 mg/ngày, 40 mg/ngày và 80 mg/ngày. Tính an toàn của rosuvastatin đã được chứng minh trong một thử nghiệm ở 17.802 người trưởng thành khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính trên cơ của rosuvastatin với liều 20 mg/ngày tương tự giả dược. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi sử dụng rosuvastatin liều cao (40 mg) đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cơ. FDA khuyến cáo nên cân nhắc khởi đầu điều trị rosuvastatin ở mức 5 mg/ngày, đồng thời chỉ sử dụng liều lên đến 20 mg/ngày khi chưa đạt mục tiêu điều trị LDL-C với các mức liều thấp hơn ở bệnh nhân người Châu Á. Tờ Thông tin sản phẩm của rosuvastatin lưu hành tại Anh cũng chống chỉ định sử dụng liều 40 mg với bệnh nhân người Châu Á. Gần đây, Cục Quản lý Dược Việt Nam cũng đã có quyết định số 186/QĐ-QLD ngày 19/04/2022 về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường các thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị lipid máu của Hội Tim mạch học Việt Nam 2015 hướng dẫn liều dùng của một số statin theo mức độ hạ LDL-C được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Liều dùng statin

Liều pháp statin cường độ cao (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ trung bình (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ yếu (mg/ngày)
Hạ LDL-C \geq 50%	Hạ LDL-C 30% đến < 50%	Hạ LDL-C < 30%

Liều pháp statin cường độ cao (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ trung bình (mg/ngày)	Liều pháp statin cường độ yếu (mg/ngày)
Atorvastatin 40 mg Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 10 - 20 mg Rosuvastatin 5 – 10 mg Simvastatin 20 – 40 mg Pravastatin 40 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg Pitavastatin 2 – 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 – 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 – 40 mg Pitavastatin 1 mg

Phản ứng có hại liên quan đến cơ của statin vẫn là phản ứng có hại quan trọng – một trong những nguyên nhân chính dẫn đến không tuân thủ và/hoặc ngừng điều trị, góp phần gây ra biến cố tim mạch. Các hội chứng liên quan đến cơ khi sử dụng statin bao gồm đau cơ, viêm cơ, yếu cơ, tổn thương cơ. Khi xuất hiện triệu chứng trên cơ, có thể đánh giá mối liên quan giữa thuốc và phản ứng có hại dựa vào thang điểm SAMS-CI (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index). Để xử trí phản ứng cần ngừng sử dụng statin, đánh giá các nguyên nhân khác có thể dẫn tới phản ứng và xem xét thời gian cải thiện phản ứng. Tùy thuộc vào số điểm SAMS-CI và tình trạng hồi phục sau khi ngừng thuốc, có thể khởi đầu lại bằng statin đã sử dụng với liều thấp hơn, sử dụng chế độ liều cách ngày hoặc chuyển sang loại statin khác.

Tài liệu tham khảo

<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/268#:~:text=Trong%20b%C3%A1o%20c%C3%A1o%20n%C3%A0y%20%20C4%91%E1%BB%83,mg%20ho%E1%BA%B7c%2014%2C1%20mg.>

Lựa chọn Statin: Tổng quan hướng dẫn trong thực hành lâm sàng

Tóm tắt

Statin là một trong những loại thuốc được kê đơn rộng rãi nhất trên thế giới và được chứng minh có hiệu quả trong việc giảm các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, nhiều người bệnh gặp tác dụng không mong muốn dẫn đến gián đoạn điều trị. Bài tổng quan này *cung cấp các thông tin giúp cá thể hóa điều trị bằng statin, xem xét hiệu quả đối với giảm nguy cơ tim mạch và độ an toàn, trong các trường hợp bệnh lý cụ thể, để giảm thiểu tác dụng không mong muốn và cải thiện tuân thủ điều trị*. Bài viết cung cấp bằng chứng cụ thể, có thể giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn các statin trong các bệnh cảnh khác nhau, chẳng hạn như nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường mới, bệnh thận mạn tính, bệnh gan, suy tim và người cao tuổi.

Mở đầu

Theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC), tại Mỹ, hơn 25% người trên 40 tuổi sử dụng statin. *Hiệu lực và hiệu quả của statin đã được chứng minh tương đối rõ ràng. Thuốc làm giảm tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch cho người bệnh có nguy cơ tim mạch thấp, trung bình và cao. Tuy nhiên, nhiều người dùng gặp các tác dụng không mong muốn* của thuốc (ADR) dẫn đến việc điều trị bị gián đoạn. Đây được coi là rào cản trong việc duy trì tuân thủ điều trị statin lâu dài. Mặc dù nguy cơ gặp ADR được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên là khoảng 1- 4/10.000 người bệnh/5 năm, tỷ lệ mắc các triệu chứng cơ liên quan đến statin trong thực tế lớn hơn rất nhiều, từ 10% -20%. Sự khác biệt này có thể là kết quả từ sự thiên lệch trong lựa chọn người bệnh tham gia vào thử nghiệm lâm sàng khi chỉ những người bệnh tuân thủ điều trị tốt hơn được đưa vào nghiên cứu pha tiếp theo. Thay đổi loại statin và liều lượng sau một thời gian ngắn hiệu chỉnh liều thường được khuyến nghị để giảm thiểu tình trạng không dung nạp statin. Tuy nhiên, *lựa chọn statin một cách hợp lý có thể là một chiến lược tốt hơn để giảm tác dụng không mong muốn và để cải thiện sự tuân thủ*. Để đạt được những điều này, *tổng quan này nhằm mục đích hợp lý hóa việc điều trị bằng statin, xem xét hồ sơ rủi ro tim mạch, sự hiện diện của các bệnh đi kèm đáng kể, cũng như tương tác thuốc với thuốc*.

STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (ĐTĐ) MỚI MẮC

Statin có thể gây ra bệnh ĐTĐ không?

Khởi phát ĐTD típ 2 ở người bệnh dùng statin được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng. Thử nghiệm JUPITER (thử nghiệm đánh giá vai trò dự phòng của rosuvastatin), 17.802 người không có tiền sử ĐTD hoặc bệnh tim mạch được chỉ định dùng rosuvastatin 20 mg hoặc giả dược và thời gian theo dõi trung bình là 1,9 năm. Tỷ lệ mắc mới ĐTD cao hơn 25% ở nhóm rosuvastatin (tỷ lệ rủi ro (HR) 1,25, khoảng tin cậy 95% (CI) 1,05-1,49, p=0,01). **Nguy cơ mắc mới ĐTD liên quan đến tuổi cao, tăng glucose máu lúc đói, và hội chứng chuyển hóa.** Gần đây hơn, một phân tích tổng hợp bao gồm 14 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với tổng số 94.943 người tham gia. Trong số này, 4.599 trường hợp khởi phát ĐTD trong thời gian theo dõi 4 năm (OR 1,11; 95% CI 1,0-1,2; p = 0,007). Như vậy, ước tính khoảng 10% -11% người bệnh sẽ mắc ĐTD típ 2 do sử dụng statin.

Statin gây ra bệnh ĐTD như thế nào?

Statin có thể gây ra ĐTD típ 2 thông qua nhiều cơ chế khác nhau.

Các cơ chế có thể:

1) Làm giảm bài tiết insulin do làm biến đổi hệ thống kênh canxi trong tế bào beta tuyến tụy

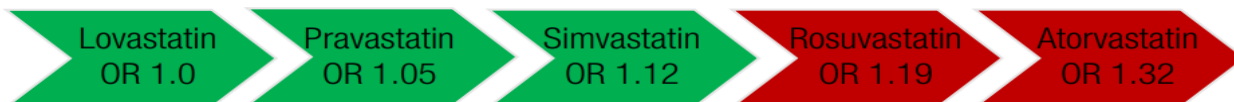
2) Giảm sự chuyển vị của chất vận chuyển glucose loại 4 (GLUT-4) trong các tế bào đích;

Hoặc 3) Giảm các sản phẩm cuối cùng của cholesterol (chẳng hạn như như coenzyme Q10, farnesyl phosphate, geranylgeranyl pyrophosphat và dolichol), do đó giảm tín hiệu nội bào. Các nghiên cứu cũng có đề xuất giảm mức adiponectin và leptin và biệt hóa tế bào mỡ.

Những statin nào có nguy cơ gây khởi phát ĐTD cao hơn?

Nói chung, **statin càng mạnh thì nguy cơ gây mắc ĐTD típ 2 càng lớn.** Trong phân tích dưới nhóm của một phân tích gộp, các statin mạnh nhất, atorvastatin và rosuvastatin, có mối liên quan chặt chẽ nhất với nguy cơ mắc bệnh ĐTD típ 2 (OR 1,29; p = 0,042 và OR: 1,17; p = 0,01, tương ứng). Ngoài ra, **statin hiệu lực thấp, chẳng hạn như pravastatin và pitavastatin, có thể có ít tác động trong quá trình chuyển hóa glucose hơn. Một phân tích tổng hợp khác cho thấy pravastatin cải thiện đáng kể độ nhạy của insulin.** Pitavastatin, khi so sánh với giả dược, không ảnh hưởng đến độ nhạy insulin ở gan hay toàn bộ cơ thể. Tuy nhiên, nguy cơ mắc ĐTD phải cân nhắc với nguy cơ gặp biến cố tim mạch và tử vong. Trong một phân tích tổng hợp gồm 5 thử nghiệm với 32.752 người tham gia, liệu pháp statin tích cực có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc ĐTD so với liệu pháp statin trung bình (OR: 1,12; 95%CI 1,04-1,22). Tuy nhiên, số người bệnh cần điều trị để xảy ra một ca gây hại (NNH – number needed to harm) đối với liệu pháp statin liều cao gây khởi phát ĐTD là 498

người mỗi năm, trong khi số người bệnh cần được điều trị (NNT) để ngăn ngừa 1 ca biến cố tim mạch là 155. *Do đó, không nên tránh các statin có hiệu lực cao vì e sợ gây ra ĐTD ở những người bệnh có nguy cơ tim mạch cao và rất cao.*



Hình 1. Nguy cơ mắc ĐTD ở người bệnh dùng statin

Statin có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát đường huyết ở người bệnh ĐTD?

Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 6.875 người bệnh ĐTD, so sánh statin với giả dược. Kết quả phân tích cho thấy *atorvastatin có thể gây tăng HbA1c* (Độ lệch chuẩn trung bình (SMD) 0,12%, 95% CI 0,06-0,18; $p = 0,000$). *Tuy nhiên, không có sự khác biệt với rosuvastatin, lovastatin, pravastatin và fluvastatin so với giả dược.* Một phân tích tổng hợp với 23 thử nghiệm, 2.703 người bệnh cung cấp bằng chứng mạnh mẽ khi so sánh tác động của các chiến lược statin khác nhau lên kiểm soát đường huyết ở người bệnh ĐTD típ 2. Nhìn chung, statin đã liên quan đến mức HbA1c tăng hơn so với giả dược. Tuy nhiên, atorvastatin cường độ cao làm xấu đi đáng kể kết quả kiểm soát đường huyết, trong khi pitavastatin cường độ trung bình làm giảm đáng kể HbA1c và mức đường huyết lúc đói ở người bệnh ĐTD típ 2. *Pitavastatin có thể là một lựa chọn tốt hơn, nếu chỉ xem xét việc kiểm soát bệnh ĐTD. Tuy nhiên, điều quan trọng là phải xem xét nguy cơ tim mạch của người bệnh. Nguy cơ tim mạch càng lớn, càng cần sử dụng statin cường độ cao, mặc dù khả năng kiểm soát đường huyết trở nên khó hơn.*

STATIN VÀ BỆNH THẬN MẠN (CKD)

Tỷ lệ tử vong do tim mạch có tăng ở người bệnh CKD?

Người bệnh CKD có nguy cơ gia tăng tử vong tim mạch, nguy cơ này tỷ lệ thuận với tốc độ giảm độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) và sự gia tăng albumin niệu. Một phân tích tổng hợp bao gồm 105.872 người tham gia trong 14 nghiên cứu cho thấy HR cho *tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch không đổi khi eGFR và tỷ lệ albumin/creatinine trong phạm vi bình thường.* Tuy nhiên, nó đã tăng lên dần khi eGFR thấp dần. Khi so sánh với những người bệnh có eGFR bình thường, HR cho tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở người bệnh ở eGFR 60, 45 và 15 mL/phút/1,73m² lần lượt là 1,18 (95% CI 1,05-1,32); 1,57 (95% CI 1,39-1,78) và 3,14 (95% CI 2,39-4,13). Kết quả tương tự với nguy cơ tử vong do tim mạch. Tuy nhiên, khi bắt đầu chạy thận, tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch và không do bệnh lý tim mạch tăng lên lần lượt gấp 8,8 (95% CI, 8,6-9,0) và

8,1 (95% CI, 7,9-8,3) lần trong dân số nói chung.

Rối loạn lipid máu cũng là một yếu tố nguy cơ chính đối với bệnh tim mạch ở người bệnh CKD. Một số cơ chế làm tăng nguy cơ tim mạch, chẳng hạn như hoạt hóa quá trình gây viêm qua tín hiệu tế bào, bệnh xơ vữa nội thận và suy giảm tế bào ở vi mạch.

Statin có làm giảm các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong ở người bệnh suy thận không lọc máu?

Ở những người bệnh CKD không lọc máu, statin làm giảm các biến cố tim mạch chính tỷ lệ thuận với mức giảm LDL-c. Trong thử nghiệm SHARP (nghiên cứu về bảo vệ tim và thận) - một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, bao gồm 9.270 người bệnh CKD từ trung bình đến nặng không có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc tái thông mạch vành. Người bệnh được chỉ định dùng một trong hai thuốc (simvastatin 20 mg hoặc ezetimibe) hoặc giả dược. *Sau thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm, nhóm điều trị đạt được mức LDLc thấp hơn 33 mg/dL, giúp giảm 17% tỷ lệ biến cố xơ vữa động mạch chính, giảm 25% đột quỵ không xuất huyết (RR 0,75, KTC 95% 0,60- 0,94, $p = 0,01$).*

Phân tích tổng hợp dữ liệu riêng lẻ với 183.419 người bệnh từ 28 thử nghiệm đã đánh giá tác động của statin đối với biến cố mạch máu lớn (nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do bệnh mạch vành, đột quỵ, hoặc tái thông mạch vành) ở những người bệnh được phân tầng theo eGFR. *Điều trị bằng statin giảm nguy cơ biến cố mạch máu lớn lần đầu 21% trên mỗi mmol/L giảm LDLc ($p < 0,0001$). Lợi ích giảm khi eGFR giảm, đặc biệt là ở những người bệnh eGFR < 30 mL/phút/1,73 m² và người bệnh đang lọc máu. Hiệu ứng này cũng được quan sát thấy đối với các biến cố mạch vành lớn ($p = 0,01$) và tử vong do bệnh mạch vành ($p = 0,03$).*

Một phân tích tổng hợp khác đánh giá biến cố tim mạch chính, tử vong do tất cả nguyên nhân và tử vong do tim mạch. Nghiên cứu này bao gồm các nghiên cứu so sánh 2 chế độ statin ở người bệnh CKD không lọc máu, và các nghiên cứu so sánh statin với placebo. *Trong nghiên cứu này liệu pháp statin ngăn ngừa nhất quán các biến cố tim mạch lớn (RR 0,72, KTC 95% 0,66-0,79), tử vong do mọi nguyên nhân (RR 0,79, KTC 95% 0,69-0,91) và tử vong do tim mạch (RR 0,77, KTC 95% 0,69- 0,87) và nhồi máu cơ tim (MI) (RR 0,55, KTC 95% 0,42-0,72)*

Statin nào làm giảm protein niệu?

Không phải tất cả statin đều làm giảm protein niệu. Trong nghiên cứu PLANET 1 (đánh giá tiên cứu về protein niệu và chức năng thận ở người bệnh ĐTD có bệnh thận tiến triển) - một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, phân nhóm song song đánh giá tác dụng trên thận của atorvastatin 80 mg và rosuvastatin 10 hoặc 40 mg ở người bệnh đái tháo đường và protein niệu. **Nhóm atorvastatin,**

protein niệu giảm 18% ($p = 0,003$) trong 52 tuần kể từ lúc ban đầu, nhưng không ghi nhận được ở nhóm rosuvastatin, mặc dù giảm 54% trong LDLc. Trong phân tích hậu kỳ, eGFR vẫn ổn định với nhóm dùng atorvastatin, nhưng giảm đáng kể trong nhóm dùng rosuvastatin ($p = 0,036$). Ngoài ra, phân tích tổng hợp RCTs ở người bệnh CKD đã chứng minh rằng *pitavastatin và pravastatin có thể giảm albumin niệu so với giả dược.*

Statin có thể làm chậm quá trình mất chức năng thận không?

Tác dụng của statin trong việc bảo tồn chức năng thận chưa được chứng minh rõ ràng và dường như khác nhau với từng loại statin sử dụng. Trong nghiên cứu PLANET 1, người bệnh 18 tuổi, ĐTĐ típ 1 hoặc 2 có kèm protein niệu đang dùng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc sử dụng cả hai thuốc. Những người tham gia được chỉ định dùng atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 10 mg, hoặc rosuvastatin 40 mg mỗi ngày trong 52 tuần. Tiêu chí nghiên cứu chính là sự thay đổi về giá trị trung bình tỷ lệ protein/creatinin nước tiểu từ thời điểm ban đầu đến tuần thứ 52 ở mỗi nhóm điều trị, và tiêu chí nghiên cứu phụ là eGFR. Nghiên cứu thu nhận 353 người bệnh. Mức eGFR trung bình tại thời điểm 52 tuần tương tự như thời điểm ban đầu ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg, dao động trong khoảng 68-73 mL/phút/1,73 m². Trong thời gian theo dõi, trái với sự bảo tồn eGFR ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg, eGFR giảm đáng kể ở nhóm dùng rosuvastatin 10 mg và rosuvastatin 40 mg. Do đó, *atorvastatin chứ không phải rosuvastatin có thể có tác dụng bảo vệ thận ở người bệnh CKD.*

Mặt khác, nghiên cứu SHARP không báo cáo tác dụng hiệp đồng của sự kết hợp giữa simvastatin và ezetimibe trong việc ngăn ngừa giảm chức năng thận. Trong một phân tích dưới nhóm được chỉ định trước, kết quả chính thận là bệnh thận giai đoạn cuối, được định nghĩa là bắt đầu lọc máu hoặc ghép thận; phân tích này cho thấy việc sử dụng simvastatin 20 mg cộng với ezetimibe 10 mg hàng ngày là có lợi. Việc giảm LDLc xuống 38 mg/dL trong vòng 5 năm, ở 6245 người mắc CKD không được lọc máu, không làm chậm quá trình tiến triển của bệnh thận.

Statin có hiệu quả trong việc ngăn ngừa biến cố tim mạch ở người bệnh được lọc máu?

Hiệu quả của statin trong phòng ngừa các biến cố tim mạch ở người bệnh lọc máu vẫn còn nhiều tranh cãi. Thử nghiệm 4D - một thử nghiệm đối chứng với giả dược - bao gồm 1.255 người bệnh đái tháo đường típ 2 có chạy thận nhân tạo. Kết quả nghiên cứu cho thấy atorvastatin 20mg làm giảm mức LDL-c xuống 42%, nhưng không có sự giảm đáng kể tiêu chí gộp (tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quy). Điều kỳ lạ là, tử vong do đột quy tăng ở nhóm dùng

atorvastatin (RR, 2,03; 95% CI 1,05-3,93; p = 0,04). Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác (AURORA), với đối tượng nghiên cứu là các người bệnh từ 50-80 tuổi, được lọc máu ít nhất ba tháng, so sánh rosuvastatin 10mg với giả dược. Tiêu chí chính của nghiên cứu là thời gian xảy ra các biến cố tim mạch lớn (MACE). Vào cuối nghiên cứu, 396 người bệnh trong nhóm điều trị và 408 người bệnh trong nhóm giả dược có xuất hiện biến cố tim mạch lớn (9,2 và 9,5 biến cố trên 100 người bệnh/năm, 0,96; 95% CI 0,84-1,11; p = 0,59). Cả hai nghiên cứu này đưa ra bằng chứng mạnh mẽ cho thấy người bệnh đã chạy thận không đạt được lợi ích gì khi bắt đầu điều trị bằng statin. Tuy nhiên, **hướng dẫn của Brazil về phòng ngừa bệnh tim mạch ở người bệnh ĐTD khuyến cáo không nên tạm ngừng điều trị bằng statin khi bắt đầu chạy thận ở những người bệnh đã sử dụng statin.** Trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu với 14.298 người tham gia, người bệnh đang điều trị statin và tiếp tục sử dụng thuốc trong ít nhất sáu tháng trong năm đầu lọc máu giúp giảm 28% nguy cơ tử vong (HR, 0,72; 95% CI 0,66-0,79) và giảm 18% nguy cơ gặp các biến cố tim mạch gây tử vong (HR đã điều chỉnh, 0,82; 95% CI 0,69-0,90) trong 12 tháng tiếp theo so với những người bệnh ngừng sử dụng.

Statin có an toàn ở người suy thận không?

Hầu hết các **statin phụ thuộc vào quá trình bài tiết qua thận.** Ở một mức độ nào đó, **suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm toàn thân với độc tính của thuốc.** Tuy nhiên, hầu hết các statin có tỷ lệ bài tiết qua thận thấp, ngoại trừ pravastatin. Các statin được dung nạp tốt trong bệnh thận mạn, và điều chỉnh liều theo chức năng thận cần được tuân thủ để tránh các biến cố bất lợi (Bảng 1).

Bảng 1. Liều khuyến cáo của statin theo eGFR

Statin	eGFR mL/min/1.73 m2				
	60-89	45-59	30-44	15-29	<15
Atorvastatin					
Lovastatin				20	20
Pitavastatin		2	2	2	2
Pravastatin		10	10	10	10
Rosuvastatin				10	10
Simvastatin				10	10
Fluvastatin					
Simvastatin/ ezetimibe		20/10	20/10	20/10	20/10

Màu xanh: không cần chỉnh liều. Màu vàng: Liều tối đa khuyến cáo (mg)

STATIN VÀ SUY TIM (HF)

Các kiểu hình khác nhau của suy tim (HF) và statin

Suy tim (HF) thường có *hai kiểu hình chính: suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HF_pEF) và suy tim với giảm phân suất tống máu giảm (HF_rEF)*. HF_pEF liên quan chặt chẽ đến quá trình lão hóa và các tình trạng bệnh lý gây ra, bao gồm các tình trạng tổn thương viêm vi mạch và hệ thống, chẳng hạn như ĐTD, béo phì và tăng huyết áp, là nguyên nhân chủ yếu. Trong kiểu hình này, khối lượng mỡ thượng tâm mạc tăng lên và là một nguồn gây viêm và tổn thương lớp dưới cơ tâm thất, làm suy yếu độ đàn hồi của cơ tâm thất. Quá trình viêm này dường như là cơ chế sinh lý bệnh chính của HF_pEF, do đó, statin có thể có lợi ở những người bệnh này, dựa trên các đặc tính chống viêm của thuốc. Ngược lại, sự mất và căng của tế bào cơ tim dường như là nguyên nhân chính của HF_rEF, trong khi viêm không kiểm soát có thể không phải nguyên nhân sinh lý bệnh chính. Hầu hết các khuyến cáo không ủng hộ việc bắt đầu sử dụng statin ở người bệnh HF không thiếu máu cục bộ; tuy nhiên, tiếp tục điều trị nên được cân nhắc cho những người đã sử dụng statin cho phòng ngừa bệnh mạch vành.

Statin có giúp cải thiện kết cục ở người bệnh HF_rEF?

Hai nghiên cứu mang tính bước ngoặt CORONA và GISSI-HF – hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với quy mô lớn – đánh giá sử dụng rosuvastatin ở những nhóm người bệnh HF với giảm chức năng tâm thu, phân loại NYHA II-IV. Thử nghiệm CORONA bao gồm 5011 người tham gia, từ 60 tuổi trở lên có HF_rEF do thiếu máu cục bộ. Người bệnh được dùng rosuvastatin 10 mg/ngày hoặc giả dược. Tiêu chí chính là tổng hợp thời gian tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính không tử vong và đột quỵ không tử vong. Trong thời gian theo dõi 32,8 tháng; LDL-c giảm 45%, nhưng không có sự khác biệt trong tiêu chí chính hoặc tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, trong các phân tích nhóm phụ của thử nghiệm CORONA, rosuvastatin dường như có lợi với giảm nguy cơ tái nhập viện do HF và nhập viện do mọi nguyên nhân. Nghiên cứu GISSI-HF thu nhận 4574 người bệnh HF từ 18 tuổi trở lên với bất kỳ căn nguyên nào. Rosuvastatin 10 mg/ngày đã được so sánh với giả dược trong thời gian theo dõi trung bình 46,8 tháng. Tiêu chí chính là tổng hợp của thời gian tử vong và thời gian tử vong hoặc nhập viện vì bệnh lý tim mạch. Rosuvastatin lại không ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng ở người bệnh suy tim mạn do bất kỳ căn nguyên nào. Như vậy, có bằng chứng tương đối rõ ràng rằng ở những người bệnh mắc HF_rEF, statin có thể không hữu ích. Tuy nhiên, cũng có bằng chứng cho thấy rằng statin có thể làm giảm hoạt động thần kinh giao cảm của tim và ngăn ngừa tái tạo tim ở người bệnh HF. Trong một phân tích tổng hợp RCTs chỉ ở người bệnh HF_rEF, *statin làm giảm một cách khiêm tốn tỷ lệ nhập*

viện vì tiến triển bệnh, mặc dù không làm giảm tỷ lệ đột tử do tim. Tuy nhiên, những dữ liệu này vẫn cần được xác nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.

Statin có làm giảm kết cục tim mạch ở người bệnh suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF)?

Lợi ích trên tim mạch của statin ở người bệnh HFpEF có vẻ hứa hẹn hơn HFrfEF. Nghiên cứu TOPCAT ban đầu là một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, bao gồm 3.378 người bệnh có EF > 45%, để so sánh tác dụng của spironolacton với giả dược. Tiêu chí nghiên cứu chính là tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim và nhập viện vì HF trong thời gian theo dõi là 3,3 năm. Trong một phân tích dưới nhóm, các tác giả đã cố gắng đánh giá sự tương tác giữa việc sử dụng statin và tiền sử bệnh tim thiếu máu cục bộ. Đặc biệt ở đối tượng người bệnh này, tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn đáng kể trong nhóm được điều trị bằng statin so với nhóm không dùng statin (HR 0,79, 95% CI 0,63-0,99, p = 0,04), một hiệu quả độc lập với sự hiện diện của bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Dữ liệu quan sát từ 9.140 người bệnh HF với phân suất tống máu bảo tồn (hơn 50%) từ Nghiên cứu tiến cứu về suy tim của Thụy Điển cho thấy khoảng 37,5% người bệnh đã được điều trị với statin và sự tương tác giữa việc sử dụng statin và tiêu chí chính (tử vong do mọi nguyên nhân) và tiêu chí phụ được đánh giá. Liệu pháp statin có liên quan đến cải thiện kết cục: thời gian sống thêm 1 năm cao hơn (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,89; p <0,001); giảm tử vong do tim mạch (HR 0,86, 95% CI 0,75-0,98; p = 0,026), và tiêu chí gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do bệnh lý tim mạch) (HR 0,89, 95% CI 0,82-0,96; p = 0,003). *Mặc dù statin có vẻ hứa hẹn trong HFpEF, bằng chứng còn chưa rõ ràng và cần được xác nhận trong các thử nghiệm ngẫu nhiên.*

Statin có an toàn ở người bệnh suy tim không?

Các thử nghiệm chính đánh giá statin ở người bệnh suy tim chứng minh hiệu quả an toàn tương tự ở nhóm điều trị placebo, thậm chí ở nhóm người bệnh nặng hơn, khẳng định lại rằng *statin an toàn ở nhóm dân số này. Vì người bệnh suy tim sử dụng đồng thời nhiều thuốc, bác sĩ nên chú ý đến các tương tác có thể xảy ra.*

Lựa chọn nhóm statin quan trọng ở người bệnh suy tim?

Sự khác biệt giữa statin thân nước và statin thân dầu có thể quan trọng trong lựa chọn statin ở người bệnh suy tim. Trong khi statin thân nước (pravastatin và rosuvastatin) về bản chất là chọn lọc ở gan, thì các statin ưa mỡ (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pitavastatin và lovastatin) có xu hướng ít

chọn lọc hơn đối với gan và có mức phơi nhiễm cao hơn ở các mô ngoài gan.

Một phân tích tổng hợp có 13 thử nghiệm RCT so sánh gián tiếp statin thân dầu (chủ yếu là atorvastatin) với statin thân nước (rosuvastatin) liên quan đến kết quả ở người bệnh mắc HF. Atorvastatin vượt trội so với rosuvastatin về tỷ lệ tử vong do tim mạch [OR 0,62 (KTC 95% 0,25, 0,99); p = 0,04], tình trạng HF xấu đi dẫn đến nhập viện (OR 0,48, KTC 95% 0,13-0,83, p = 0,00005) và tử vong do mọi nguyên nhân (OR 0,50, KTC 95% 0,13-0,87, p = 0,0003). Statin dường như *không có hoặc có ít lợi thế trong HF_{rEF}, nhưng có thể cải thiện một số kết cục lâm sàng, bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, ở người bệnh HF_{pEF}.* Các thử nghiệm lâm sàng đặc biệt ở người bệnh HF và EF bảo tồn là cần thiết.

STATIN VÀ BỆNH GAN

Statin có thể gây bệnh gan không?

Tăng alanin aminotransferase liên tục hơn 3 lần mức giới hạn trên bình thường xảy ra với các statin ở mức độ khác nhau và tỷ lệ từ 0,5- 3% các trường hợp [1]. Độc tính trên gan của statin *rất hiếm và không thể đoán trước, tỷ lệ mắc liên quan đến liều lượng thuốc.* Độc tính thường chủ yếu *xảy ra trong 3 tháng đầu* sử dụng thuốc và thường phụ thuộc vào liều dùng [1]. *Rất hiếm trường hợp tổn thương chức năng gan nặng* và có 1 nghiên cứu gợi ý rằng tác dụng không mong muốn thường xảy ra 3 đến 4 tháng sau khi bắt đầu sử dụng statin và thường trong khoảng 1 tháng đến 10 năm [1]. Trong các phản ứng ADR ghi nhận được tại Mỹ từ năm 1988 đến 2010, 73 các trường hợp tổn thương gan do thuốc có liên quan với statin, tương ứng với 1,2 trường hợp/100.000 người sử dụng. *Statin có thể làm tăng aminotransferase huyết thanh và thường không có triệu chứng, xảy ra trong năm đầu tiên điều trị và thường tự hồi phục.* Tăng alanin aminotransferase liên tục hơn 3 lần mức giới hạn trên bình thường xảy ra với các statin ở mức độ khác nhau và tỷ lệ dưới 3% các trường hợp. *Tất cả các statin được đào thải qua gan, và mức độ bài xuất phụ thuộc vào tính thân lipid của từng statin.* Statin có tính thân lipid cao nhất (simvastatin và lovastatin) hoặc trung bình (atorvastatin và fluvastatin) có mức độ bài xuất qua gan lớn hơn, trong khi những loại thân nước (pravastatin và rosuvastatin) chủ yếu thải trừ qua thận. Một phân tích tổng hợp cho *thấy nguy cơ tương đối với tăng transaminase do statin thân nước cường độ cao gấp 3,54 lần (95% CI 1,83-6,85) so với statin thân nước cường độ thấp.* Mặt khác, *khi so sánh statin thân lipid cường độ cao với statin cường độ thấp, không có mối liên hệ nào với độ tăng của transaminase.* FDA đã sửa đổi khuyến cáo về độ an toàn của statin và coi chúng là an toàn cho gan. *Không khuyến nghị theo dõi transaminase trong quá trình điều trị bằng statin.*

Statin có giảm biến cố tim mạch ở người bệnh gan nhiễm mỡ không do

ruợu (NAFLD) và **Viêm gan nhiễm mỡ không do ruợu (NASH) không?**

Người bệnh NAFLD/NASH thường bị rối loạn lipid máu do xơ vữa có thể làm tăng nguy cơ tim mạch. Một nghiên cứu quan sát của Thụy Điển (70) cho thấy tỷ lệ tử vong gia tăng trong thời gian theo dõi 28 năm. *Tử vong ở người bệnh NASH/NAFLD chọn statin được chứng minh bằng sinh thiết đã tăng 69% so với dân số nói chung và nguyên nhân tử vong chính (30%) là bệnh tim mạch* (70).

Một phân tích hậu kiểm trong nghiên cứu GREACE (71) đã đánh giá hiệu quả của atorvastatin đối với kết cục tim mạch ở người bệnh NAFLD. Đây là một nghiên cứu sinh tồn tiến cứu, ngẫu nhiên, nhãn mở, để so sánh tác dụng của statin đối với kết quả tim mạch của người bệnh CAD và men gan thay đổi, với LDLc > 100 mg/dL và triglyceride < 400 mg/dL.

Nghiên cứu thu nhận 1.248 người bệnh, ở độ tuổi < 75, mắc bệnh tim mạch vành. Trong số này, 880 người nhận được statin và 720 người không nhận được trong ba năm. Sau thời gian theo dõi, **có 112 biến cố tim mạch, 13% ở nhóm statin và 25% ở nhóm không statin, với mức giảm nguy cơ tương đối là 49%, p < 0,0001.**

Statin có cải thiện Bệnh gan nhiễm mỡ không do ruợu (NAFLD)?

Dữ liệu liên quan đến tác dụng thuận lợi của statin đối với cải thiện NAFLD vẫn còn hạn chế. Một tổng quan hệ thống của Cochrane (72) đã chỉ ra rằng men gan và kết quả hình ảnh có thể cải thiện với statin, nhưng những cải thiện về mô học của NASH vẫn chưa có kết luận. Một nghiên cứu thí điểm tiến cứu, kéo dài 1 năm, không kiểm soát đã đánh giá rosuvastatin (10 mg) và lối sống ở những người bệnh mắc NASH. NASH được giải quyết rõ ràng ở 19 trong số 20 người bệnh được chứng minh bằng sinh thiết mắc hội chứng chuyển hóa và rối loạn lipid máu, những người đã dùng rosuvastatin (73). Men gan trở lại bình thường và siêu âm cho thấy không có gan nhiễm mỡ khi kết thúc nghiên cứu.

Hơn nữa, trong phân tích phụ của nghiên cứu GREACE (71), có 227 người bệnh có nồng độ alanine transaminase (ALT) tăng cao do NASH, những người này đã dùng statin. **Khi kết thúc nghiên cứu, nhóm dùng statin cho thấy ALT giảm đáng kể 35% (p < 0,001), trong khi, nhóm không dùng statin cho thấy ALT tăng 12% (p < 0,01)**

Có lợi ích gì khi sử dụng statin cho bệnh gan mạn?

Quan sát gần đây chỉ ra rằng statin có thể làm giảm mức tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Điều này đã mở lại cuộc tranh luận về khả năng xem xét việc sử dụng statin trong bệnh gan mạn tính. Simvastatin có thể cải thiện huyết động tĩnh mạch cửa bằng cách giảm gradient áp lực tĩnh mạch gan và cải thiện tưới máu gan ở người bệnh bị xơ gan. *Statin có thể ngăn chặn tiến triển của xơ gan và các biến*

chứng, chẳng hạn như như tăng áp lực tĩnh mạch cửa, mất bù ở gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Simvastatin cải thiện quá trình tổng hợp oxit nitric ở gan và rối loạn chức năng nội mô gan ở chuột bị xơ gan, giảm gradient tĩnh mạch cửa gan (HVPG), và cải thiện tưới máu gan ở người bệnh xơ gan. Trong một thử nghiệm bao gồm 59 người bệnh xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, người bệnh được chọn ngẫu nhiên cho simvastatin 20-40 mg/ngày hoặc giả dược trong một tháng, độc lập với việc người bệnh có đang được điều trị bằng thuốc chẹn beta-adrenergic hay không. Simvastatin làm giảm đáng kể HVPG so với giả dược, không phụ thuộc vào việc sử dụng đồng thời thuốc chẹn beta và không làm thay đổi huyết áp toàn thân. Chỉ một người bệnh trong mỗi nhóm có tăng các enzym gan. Hơn nữa, những dữ liệu này đã được củng cố bởi những nghiên cứu chỉ ra rằng simvastatin có thể làm giảm tỷ lệ tử vong với bệnh gan mạn tính. Một thử nghiệm song song, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, được thực hiện trên 158 người bệnh xơ gan Child-Pugh A hoặc B được dự phòng để chống tái xuất huyết theo liệu pháp tiêu chuẩn. Nghiên cứu này đã đánh giá liệu việc thêm simvastatin vào liệu pháp tiêu chuẩn có thể giảm tái xuất huyết và tử vong sau khi khắc phục chảy máu ở người bệnh xơ gan. 17 (22%) người bệnh ở nhóm giả dược tử vong so với 6 (9%) người bệnh ở nhóm simvastatin. Điều trị bằng simvastatin có liên quan đến việc giảm 61% nguy cơ tương đối của tỷ lệ tử vong so với giả dược (HR 0,39, 95%CI: 0,15-0,99, $p < 0,030$). Việc bổ sung simvastatin vào liệu pháp tiêu chuẩn có liên quan đến cải thiện tiên lượng tử vong trong 24 tháng, mặc dù tái xuất huyết là tương tự giữa các nhóm. Những dữ liệu này cho thấy rằng simvastatin có khả năng hữu ích trong việc ngăn ngừa các biến chứng trong xơ gan. Tuy nhiên, sử dụng statin trong bệnh gan mạn tính nên được xem xét hết sức cẩn thận. Statin đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm bao gồm cả những người bệnh xơ gan mất bù. Nghiên cứu về LIVERHOPE-SAFETY là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở người bệnh Child-Pugh B hoặc C. Các người bệnh được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng simvastatin 40 mg với rifaximin 1.200 mg, simvastatin 20 mg với rifaximin 1200 mg, hoặc giả dược. Sử dụng simvastatin 40 mg ở người bệnh xơ gan mất bù có liên quan đến sự gia tăng đáng kể các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị, đặc biệt là tiêu cơ vân, so với simvastatin 20 mg. *Bệnh gan mạn tính lâu năm được coi là một chống chỉ định cho việc sử dụng statin.* Mặc dù không nhất thiết phải loại trừ liệu pháp statin, *xơ gan mất bù và suy gan cấp vẫn còn là chống chỉ định chính thức với statin.*

STATIN VÀ NGƯỜI CAO TUỔI

Statin có làm giảm tỷ lệ tử vong ở người cao tuổi không?

Hiệu quả của statin ở người cao tuổi ít được làm rõ trong các nghiên cứu

ngẫu nhiên, nhưng dữ liệu gián tiếp cho thấy họ có thể được hưởng lợi từ statin.

Phần lớn bằng chứng đến từ các kết quả thứ cấp và từ phân tích phụ của các thử nghiệm. Một phân tích tổng hợp bao gồm 28 thử nghiệm ngẫu nhiên với 134.537 người bệnh, chia thành 6 nhóm tuổi khác nhau, từ 50 tuổi đến trên 75 tuổi. Chỉ 8% số người tham gia trên 75 tuổi. Nhìn chung, biến cố tim mạch giảm 21% nguy cơ tương đối tương ứng với mỗi mmol/L của giảm LDLc (RR 0,79, 95% CI 0,77-0,81). Đáng chú ý là nguy cơ càng cao thì cơ hội hưởng lợi càng lớn, đặc biệt ở những người bệnh đã xác định có bệnh tim mạch. Statin được nghiên cứu nhiều nhất ở những người bệnh nguy cơ cao là atorvastatin liều cao. Atorvastatin 80 mg đã được sử dụng trong thử nghiệm PROVE IT TIMI 22, thử nghiệm SAGE và thử nghiệm SPARCL, tất cả các thử nghiệm này đều có số lượng đáng kể người cao tuổi. PROVE IT TIMI 22 đã so sánh atorvastatin 80 với pravastatin 40 mg ở 4162 người bệnh sau hội chứng mạch vành cấp. Trong số đó, 634 người trên 70 tuổi được đưa vào một phân tích phụ. Giảm nguy cơ tương đối ở người cao tuổi cao (khoảng 40%) và giảm thiểu nguy cơ tuyệt đối là 8%, với NNT là 80 trong hai năm.

Thử nghiệm SAGE cũng so sánh atorvastatin 80mg với pravastatin 40 mg ở người bệnh cao tuổi (65-85 tuổi) với tiền sử thiếu máu cục bộ cơ tim. Tổng cộng 893 người bệnh bệnh động mạch vành cấp được đưa vào nghiên cứu. Kết quả chính về hiệu quả (tổng thời gian thiếu máu cục bộ ở tháng thứ 12 so với ban đầu) đã giảm đáng kể ở cả nhóm dùng atorvastatin và nhóm dùng pravastatin ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 ($p < 0,001$ cho mỗi nhóm điều trị) sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm. Điều thú vị là kết cục thứ cấp (tử vong do mọi nguyên nhân) đã giảm ở 77% người bệnh (HR 0,33, 95% CI 0,13-0,83, $p = 0,014$).

Nghiên cứu SPARCL lựa chọn ngẫu nhiên 4,731 người bệnh có LDLc 100-150 mg/dL, tiền sử đột quỵ, hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), dùng atorvastatin 80 mg hoặc giả dược. Một phân tích phụ chia người bệnh thành 2 nhóm (nhỏ hơn hoặc lớn hơn 65 tuổi), có 1.153 người bệnh trên 65 tuổi dùng atorvastatin 80 mg. Mặc dù, không chứng minh được lợi ích trên tiêu chí chính (đột quỵ gây tử vong hoặc không tử vong), atorvastatin 80mg cho thấy hiệu quả quan trọng trong giảm các biến cố nghiêm trọng như đột quỵ và TIA (HR 0,79, 95% IC 0,66- 0,95, $p = 0,01$); các biến cố mạch vành (HR 0,61, 95% CI 0,45-0,81, $p = 0,006$) và tái thông mạch (HR 0,55; 95% CI 0,40-0,77, $p < 0,0005$). *Các mức độ lợi ích ở người cao tuổi phụ thuộc phần lớn vào mức độ giảm LDLc, tương tự như ở đối tượng trẻ. Tuy nhiên, ở người cao tuổi, lợi ích có thể giảm dần do sự hiện diện ngày càng tăng của các bệnh lý mắc kèm, chẳng hạn như HF, thường xuất hiện và không được hưởng lợi từ statin.*

Statin có an toàn ở người cao tuổi không?

Người cao tuổi dễ gặp các tác dụng không mong muốn của thuốc. Sự suy giảm sinh lý, mắc kèm nhiều bệnh và sự hiện diện của các bệnh mắc kèm nghiêm trọng góp phần làm tăng nguy cơ gặp các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc. Đặc biệt liên quan đến sử dụng đồng thời nhiều thuốc, dược động học của thuốc phụ thuộc vào thành phần cơ thể, nồng độ albumin, chuyển hóa qua gan và sự đào thải thuốc, tất cả đều thay đổi theo tuổi tác. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ thuốc, tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn, đặc biệt là các triệu chứng trên cơ liên quan đến statin - tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng - xảy ra trong khoảng 7% - 29% của người dùng statin.

Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng statin có thể được dung nạp tương tự nhau ở người lớn tuổi và trẻ tuổi. Một phân tích tổng hợp lớn từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của liệu pháp statin trong phòng ngừa tiên phát ở người trên 65 tuổi. Họ đã thu thập được 11 thử nghiệm, bao gồm 18.192 người tham gia, trên 65 tuổi (tuổi trung bình 73,7, 43% là nữ). So với giả dược, statin không tăng nguy cơ gặp các phản ứng trên cơ hoặc các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khác. Báo cáo về các ADR trên cơ ở nhóm statin và giả dược lần lượt là 7,7% và 7,5%. Hơn nữa, statin không làm tăng nguy cơ mắc các triệu chứng liên quan đến cơ (RR 1,01; 95% CI 0,90-1,12) và không liên quan đến ngưng điều trị vĩnh viễn. Không có bằng chứng về sự dị biệt ở bất kỳ kết quả nào và không vượt quá tỷ lệ ngừng sử dụng statin ở nhóm placebo trong quần thể.

Mặc dù các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra, statin được coi là an toàn ở người cao tuổi, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và hiếm khi gặp các tác dụng không mong muốn nguy hiểm. Đơn thuốc nên được xem xét chủ yếu dựa trên nguy cơ tim mạch (như statin mạnh càng có thêm lợi ích), những hạn chế trong việc sử dụng statin do không dung nạp chủ yếu liên quan đến tương tác thuốc - thuốc (DDI) nên được đánh giá kỹ lưỡng. Tuy nhiên, bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc việc tránh dùng statin ở những người già yếu có khả năng không mang lại lợi ích do suy giảm sức khỏe hoặc tuổi thọ hạn chế.

Lựa chọn statin ở người cao tuổi dùng nhiều thuốc?

Sự khác biệt trong chuyển hóa statin có ý nghĩa trên lâm sàng và có thể xác định mức độ tương tác thuốc. Isoenzyme CYP3A4 của cytochrome P450 là chất xúc tác chính cho chuyển hóa của nhiều loại thuốc, bao gồm phần lớn các statin. Nguy cơ gặp tương tác thuốc thấp với pravastatin vì sự chuyển hóa của thuốc độc lập với P450 và với fluvastatin, chủ yếu chuyển hóa qua CYP2D9. Sự ức chế cạnh

tranh giữa các thuốc ở cấp độ enzym có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và dẫn đến nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi cao hơn, ví dụ như nhiễm độc gan và các triệu chứng trên cơ. Mặt khác, chất cảm ứng CYP450 có thể làm giảm nồng độ statin trong huyết tương.

Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá cẩn thận về khả năng tương tác thuốc khi kê đơn statin cho người bệnh đang dùng nhiều loại thuốc, xem xét dược động học khác nhau giữa các statin để cá thể hóa điều trị, cân nhắc giữa lợi ích lâm sàng so với nguy cơ rủi ro khi thêm một statin. Bảng 3 khuyến cáo liều của một số loại thuốc thường dùng ở người cao tuổi với các loại statin khác nhau.

Bảng 2. Thuốc ức chế và thuốc cảm ứng chuyển hóa qua gan của statin

Enzym chuyển hóa	Statin	Thuốc ức chế	Thuốc cảm ứng
CYP2C8	Fluvastatin; pitavastatin	Fluvoxamin, gemfibrozil, Ketoconazol, trimethoprim	Rifampicin
CYP2C9	Fluvastatin; Pitavastatin; Rosuvastatin	Amiodaron, cotrimoxazol, fluvoxamin, ketoconazol, metronidazol, oxandrolon, Voriconazol	Carbamazepin, rifampicin, Fenobarbital, phenytoin,
CYP3A4	Atorvastatin; Lovastatin; Simvastatin	Alprazolam, amiodaron, amlodipin, azithromycin, cilostazol, cimetidin, ciprofloxacin, corticosteroid, clarithromycin, fluoxetin, fluconazol, tamoxifen, warfarin, ranitidin, tacrolimus, cyclosporin, danazol, chống trầm cảm 3 vòng	Barbiturates, carbamazepin, cyclophosphamid, dexa- methason, omeprazol, phenobarbital, phenytoin, piogli-tazon, prednison, rifampicin
MDRP	Atorvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Simvastatin	Cyclosporin, itraconazol, erythromycin, ketoconazol, verapamil, ritonavir	Rifampicin
OATP1B1	Tất cả các statin	Clarithromycin, cyclosporin, Gemfibrozil, rifampicin, ritonavir	
UGT	Atorvastatin; lovastatin; pravastatin;	Cyclosporin, gemfibrozil	Rifampicin

Bảng 3. Khuyến cáo sử dụng statin kết hợp với một số thuốc

	Diltiazem, Verapamil Amlodipin	Amiodaron	Clopidogrel Prasugrel Warfarin Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ticagrelor	Dabigatran	Gemfibrozil	Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat
Atorvastatin						20 mg	10 – 20mg
Lovastatin	20- 40mg	40 mg		40 mg			
Pitavastatin						2 mg	2 mg
Pravastatin							
Rosuvastatin						10mg	10 mg
Simvastatin	10- 20mg	20 mg		40 mg			
Fluvastatin							

Ghi chú:

	Không cần điều chỉnh liều
	Hiệu chỉnh liều cẩn thận và dùng liều thấp nhất có thể
	Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Kết luận, tất cả statin đều làm giảm LDLc và có thể có hiệu quả tùy thuộc vào hiệu lực của chúng và nguy cơ tim mạch của người bệnh. Tuy nhiên, lựa chọn statin một cách hợp lý có thể giảm thiểu tác dụng không mong muốn và cải thiện sự tuân thủ điều trị của người bệnh. ***Khi kê đơn statin, trước tiên nên cân nhắc lợi ích về giảm thiểu nguy cơ tim mạch, và điều chỉnh cho phù hợp với các tình trạng lâm sàng dựa trên đặc tính an toàn của thuốc.*** Bảng 4, tóm tắt các gợi ý cho từng tình huống lâm sàng được xem xét kỹ lưỡng trong đánh giá này.

Bảng 4. Khuyến cáo lựa chọn statin cho từng tình huống lâm sàng cụ thể

Tình trạng bệnh lý	Statin gợi ý	
	Dự phòng nguyên phát	Dự phòng thứ phát
Tăng nguy cơ ĐTD mới mắc	Pitavastatin	Statin mạnh
Bệnh thận mạn	Atorvastatin	Atorvastatin
Lọc máu	Không bắt đầu statin ^b	Không bắt đầu statin ^b

Tình trạng bệnh lý	Statin gợi ý	
	Dự phòng nguyên phát	Dự phòng thứ phát
Ghép thận	Fluvastatin	Statin mạnh ^c
Ghép tim	Pravastatin	Statin mạnh ^c
Suy tim phân suất tống máu bảo tồn	Atorvastatin ^d	Atorvastatin ^d
NASH/NAFLD	Bất kì	Statin mạnh
Xơ gan mất bù	Tránh statin	Tránh statin
Người cao tuổi	Pravastatin	Statin mạnh

^b Tiếp tục sử dụng statin, nếu đã sử dụng. ^c Tránh nếu sử dụng với cyclosporine.

^d Dữ liệu sơ bộ. EF: phân suất tống máu; NASH: Bệnh viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu; NAFLD: bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

Tài liệu tham khảo

1. https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?search=statin%20side%20effect&source=search_result&selectedTitle=2~136&usage_type=default&display_rank=1#H2882353898
2. Choosing statins: a review to guide clinical practice. Arch Endocrinol Metab. 2020;64/6

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

(Theo quyết định 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021 của Bộ trưởng Bộ y tế)

Ngày 30/12/2021, Bộ trưởng Bộ y tế đã ban hành Quyết định 5948/QĐ-BYT về danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

Bên cạnh đó, một công cụ tra cứu điện tử tại đường link: <https://tuongtacthuoc.ehealth.gov.vn/Home/CSDLTuongTacThuoc> đã được xây dựng dựa trên danh mục này dưới sự phối hợp của Trung tâm Ứng dụng công nghệ thông tin y tế - Cục Công nghệ thông tin, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trường Đại học Dược Hà Nội để hỗ trợ cán bộ y tế tra cứu nhanh tương tác thuốc chống chỉ định (CCĐ) của 1 hoạt chất bất kỳ hoặc kiểm tra tương tác thuốc CCĐ giữa các thuốc trong đơn.

Đơn vị Thông tin thuốc – Dược lâm sàng đã tổng hợp các cặp tương tác thuốc CCĐ có thể gặp tại Bệnh viện Nội tiết TW dựa trên Quyết định 5948/QĐ-BYT và Danh mục thuốc đang sử dụng tại Bệnh viện để các bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên y tế tham khảo. *Các tương tác được đưa vào danh mục là các tương tác ở mức độ chống chỉ định, nhìn chung không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này trên bệnh nhân do nguy cơ vượt trội lợi ích thuốc có thể đem lại cho người bệnh. Tuy nhiên, tùy theo tình huống lâm sàng cụ thể, bác sĩ có thể tham khảo thông tin và cân nhắc đánh giá lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân để đưa ra quyết định kê đơn phù hợp.*

Lưu ý:

➤ Các cặp tương tác có hoạt chất được **in đậm** là:

- Các cặp tương tác chỉ chống chỉ định trong một số bối cảnh lâm sàng.
- **Hoặc** trên một số đối tượng bệnh nhân cụ thể.
- **Hoặc** nhìn chung tốt nhất nên tránh phối hợp,

Tuy nhiên, trong một số tình huống nhất định, khi không còn lựa chọn thay thế và bắt buộc sử dụng đồng thời, phối hợp thuốc vẫn có thể được cân nhắc sau khi được bác sĩ điều trị cân nhắc, đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ.

➤ Các cặp tương tác không được in đậm (các tương tác còn lại) là các tương tác cần được chống chỉ định trong tất cả các tình huống lâm sàng và trên tất cả các đối tượng bệnh nhân khác nhau.

BẢNG 1. DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC THEO TỪNG HOẠT CHẤT

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
1	Acid tranexamic	Drospirenon	Nguy cơ huyết khối khi sử dụng drospirenon tăng lên khi phối hợp với acid tranexamic	Tăng nguy cơ biến cố huyết khối	<p>1. Chống chỉ định sử dụng acid tranexamic điều trị rong kinh ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai chứa drospirenon.</p> <p>2. Với các chỉ định khác của acid tranexamic, có thể sử dụng ở người đang dùng thuốc tránh thai nhưng cần đặc biệt thận trọng.</p> <p>Lưu ý các yếu tố tăng nguy cơ: béo phì, hút thuốc lá, đặc biệt ở người trên 35 tuổi.</p>
2	Acid tranexamic	Norgestrel	Nguy cơ huyết khối khi sử dụng norgestrel tăng lên khi phối hợp với acid tranexamic	Tăng nguy cơ biến cố huyết khối	<p>1. Chống chỉ định sử dụng acid tranexamic điều trị rong kinh ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai chứa noregestrel.</p> <p>2. Với các chỉ định khác của acid tranexamic, có thể sử dụng ở người đang dùng thuốc tránh thai nhưng cần đặc biệt thận trọng.</p> <p>Lưu ý các yếu tố tăng nguy cơ: béo phì, hút thuốc lá, đặc biệt ở người trên 35 tuổi.</p>
3	Amiodaron	Moxifloxacin	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	<p>1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải.</p> <p>2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng</p>

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
					bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
4	Amiodaron	Fluconazol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cân thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
5	Amiodaron	Colchicin	Amiodaron ức chế P-gp làm giảm thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dùng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
6	Aspirin	Ketorolac	Hiệp đồng tác dụng kích ứng đường tiêu hóa	Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng (sử dụng đồng thời ketorolac với	Chống chỉ định phối hợp. Cần đặc biệt lưu ý nguy cơ tương tác trong trường hợp giảm đau hậu phẫu.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
				1 NSAID khác làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa gấp 5 lần so với phối hợp 2 NSAID khác)	
7	Carvedilol	Colchicin	Carvedilol ức chế P-gp làm giảm thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
8	Clarithromycin	Fluconazol	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
9	Clarithromycin	Simvastatin/ Lovastatin	Clarithromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm	Tăng nồng độ của simvastatin trong huyết	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
			giảm chuyển hóa của simvastatin	thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay clarithromycin bằng azithromycin HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay simvastatin bằng các dẫn chất statin khác (lưu ý liều pravastatin không vượt quá 40 mg/ngày, fluvastatin không vượt quá 20 mg/ngày, thận trọng khi phối hợp với atorvastatin).
10	Clarithromycin	Colchicin	Clarithromycin ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế P-gp làm giảm chuyển hóa và thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dùng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
11	Clarithromycin	Ivabradin	Clarithromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của ivabradin	Tăng nồng độ ivabradin trong huyết thanh, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay clarithromycin bằng azithromycin.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
12	Clarithromycin	Tolvaptan	Clarithromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của tolvaptan	Tăng nồng độ tolvaptan trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn (tăng nồng độ natri huyết thanh, đa niệu, khát nước, giảm thể tích tuần hoàn...)	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay clarithromycin bằng azithromycin.
13	Clarithromycin	Felodipin	Clarithromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của felodipin	Tăng nồng độ felodipin, tăng nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay clarithromycin bằng azithromycin.
14	Colchicin	Diltiazem	Diltiazem ức chế P-gp làm giảm thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
15	Diclofenac	Ketorolac	Hiệp đồng tác dụng kích ứng đường tiêu hóa	Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng (sử dụng đồng thời ketorolac với 1 NSAID khác làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa)	Chống chỉ định phối hợp. Cần đặc biệt lưu ý nguy cơ tương tác trong trường hợp giảm đau hậu phẫu.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
				gấp 5 lần so với phối hợp 2 NSAID khác)	
16	Diltiazem	Ivabradin	Diltiazem ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của ivabradin và hiệp đồng tác dụng làm chậm nhịp tim của ivabradin	Tăng nồng độ ivabradin trong huyết thanh, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp
17	Fentanyl	Linezolid	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và fentanyl. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin)

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
18	Fluconazol	Ondansetron	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	<p>1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải.</p> <p>2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.</p>
19	Gemfibrozil	Repaglinid	Gemfibrozil ức chế CYP2C8 làm giảm chuyển hóa của repaglinid, gemfibrozil cũng ức chế OATP1B1 làm giảm vận chuyển gemfibrozil vào gan.	Tăng nồng độ repaglinid trong huyết thanh, tăng nguy cơ hạ đường huyết	Chống chỉ định phối hợp
20	Ketorolac	Meloxicam	Hiệp đồng tác dụng kích ứng đường tiêu hóa	Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng (sử dụng đồng thời ketorolac với 1 NSAID khác làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa gấp 5 lần so với phối hợp 2 NSAID khác)	Chống chỉ định phối hợp. Cần đặc biệt lưu ý nguy cơ tương tác trong trường hợp giảm đau hậu phẫu.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
21	Linezolid	Sertralin	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và sertralin. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. 2. Trong hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.
22	Linezolid	Pethidin	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và pethidin. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin) 2. Trong hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
23	Linezolid	Tramadol	Hiệp đồng tác dụng serotonin	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	<p>dùng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời linezolid và tramadol. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin) 2. Trong hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng linezolid và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.

BẢNG 2. DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC THEO NHÓM ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
1	Các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) (linezolid...)	Opioid: pethidin, tramadol, fentanyl, dextromethorphan, methadon	Hiệp đồng tác dụng serotonin. Tác dụng ức chế MAO của furazolidon do chất chuyển hóa của thuốc, xuất hiện chậm sau 5 - 10 ngày.	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	<p>1. Cố gắng tránh sử dụng đồng thời các thuốc IMAO và các thuốc làm tăng nồng độ serotonin. Tốt nhất các thuốc này nên sử dụng cách nhau 2 tuần (hoặc 5 tuần với fluoxetin). Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin)</p> <p>2. Trong hợp không thể trì hoãn điều trị được 2 tuần, bắt buộc sử dụng dài ngày hoặc khẩn cấp bằng các thuốc IMAO và không có thuốc khác thay thế, cân bằng lợi ích và nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ, vẫn có thể sử dụng đồng thời nhưng cần giám sát chặt chẽ chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng đồng thời 2 thuốc.</p>
2	Các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) (linezolid...)	Methyl dopa	Chưa rõ. Tác dụng ức chế MAO của furazolidon do chất chuyển hóa của thuốc, xuất hiện chậm sau 5-10 ngày.	Tăng nguy cơ xuất hiện cơn tăng huyết áp (đau đầu, đánh trống ngực, cứng cổ)	Chống chỉ định phối hợp.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
3	Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAID) ¹	Ketorolac	Hiệp đồng tác dụng kích ứng đường tiêu hóa	Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng (sử dụng đồng thời ketorolac với 1 NSAID khác làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa gấp 5 lần so với phối hợp 2 NSAID khác)	Chống chỉ định phối hợp. Cần đặc biệt lưu ý nguy cơ tương tác trong trường hợp giảm đau hậu phẫu.
4	Thuốc cản quang iod²	Metformin	Nguy cơ suy thận cấp liên quan đến cả metformin và thuốc cản quang iod. Suy thận cấp làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.	Tăng nguy cơ nhiễm toan lactic và suy thận cấp	<p>1. Bệnh nhân có MLCT > 30 ml/phút/1,73m² và không có bằng chứng tổn thương thận cấp, được chỉ định tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp (ví dụ: bơm thuốc vào tim phải, động mạch phổi, động mạch cảnh, động mạch dưới đòn, động mạch vành, động mạch mạc treo hay động mạch dưới động mạch thận): tiếp tục sử dụng metformin như bình thường.</p> <p>2. Bệnh nhân (1) MLCT < 30 ml/phút/1,73m² tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch, đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp, hoặc (2) Bệnh nhân tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên (ví dụ: bơm thuốc vào tim trái, động mạch chủ ngực, động mạch chủ bụng trên động mạch thận hoặc động mạch thận) hoặc (3) Có tổn thương thận: Ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó. Sau 48 giờ, chỉ sử dụng lại metformin sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy ổn định.</p> <p>* Lưu ý:</p>

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
					<ul style="list-style-type: none"> - Các yếu tố nguy cơ: suy thận, suy tim, không đủ dịch hoặc thiếu dịch, sử dụng liều cao thuốc cản quang hoặc sử dụng đồng thời các thuốc độc tính trên thận khác. - Khuyến cáo về tương tác này không áp dụng trong trường hợp bơm thuốc cản quang iod để chụp X-quang tử cung - vòi trứng.
5	Dẫn chất statin (simvastatin, lovastatin)	Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (clarithromycin, erythromycin, itraconazol,...)	Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của dẫn chất statin	Tăng nồng độ của dẫn chất statin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	<p>Chống chỉ định phối hợp.</p> <ol style="list-style-type: none"> Chỉ bắt đầu sử dụng simvastatin/lovastatin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần HOẶC Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. <ul style="list-style-type: none"> - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin: thay simvastatin/lovastatin bằng các dẫn chất statin khác (lưu ý về giới hạn về liều của các dẫn chất statin này khi phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh). - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol: thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4). - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid: thay erythromycin, clarithromycin bằng azithromycin.
6	Colchicin	Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế P-gp (verapamil, amiodaron, carvedilol, diltiazem,..) hoặc cả hai (clarithromycin,	Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và/hoặc ức chế P-gp làm giảm chuyển hóa và thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu	<ol style="list-style-type: none"> Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dùng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

STT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
		erythromycin, itraconazol,..)		độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	
7	Dẫn chất statin (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin)	Gemfibrozil	Gemfibrozil ức chế OATP1B1 làm giảm vận chuyển các dẫn chất statin vào gan.	Tăng nồng độ simvastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất fibrat, thay thế gemfibrozil bằng fenofibrat nhưng cần thận trọng khi phối hợp.
8	Dung dịch chứa calci (calci glubionat, calci clorid, calci gluconat) sử dụng đường tĩnh mạch và dịch truyền chứa calci (dung dịch Ringer lactat, dung dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch...)	Ceftriaxon	Hình thành tủa calci - ceftriaxon tại mô phổi và thận khi dùng đồng thời đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh	Tạo kết tủa tại phổi và thận, có thể dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chống chỉ định sử dụng đồng thời ở trẻ sơ sinh (< 28 ngày tuổi). 2. Ở các đối tượng khác, không trộn lẫn calci và ceftriaxon trong cùng 1 đường truyền, dùng 2 thuốc theo 2 đường truyền tại 2 vị trí khác nhau hoặc dùng lần lượt từng thuốc sau đó khi tráng rửa đường truyền bằng dung môi tương hợp.

DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CHỐNG CHỈ ĐỊNH TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TW

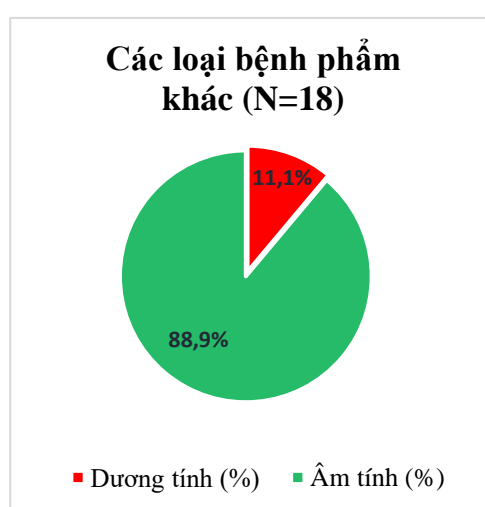
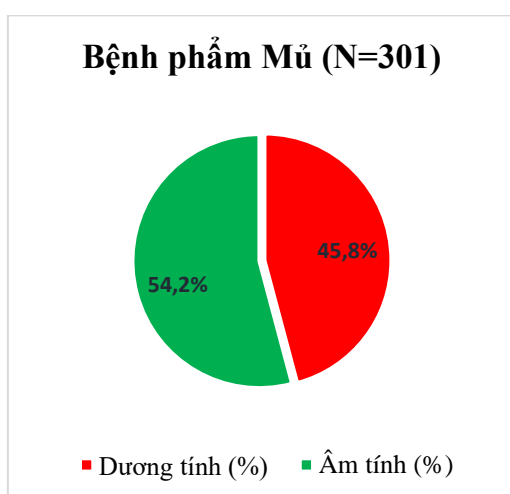
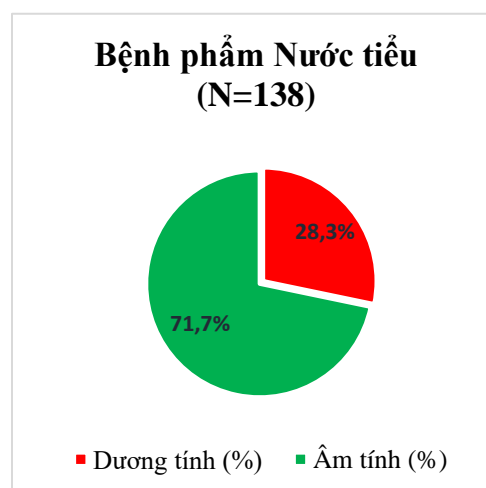
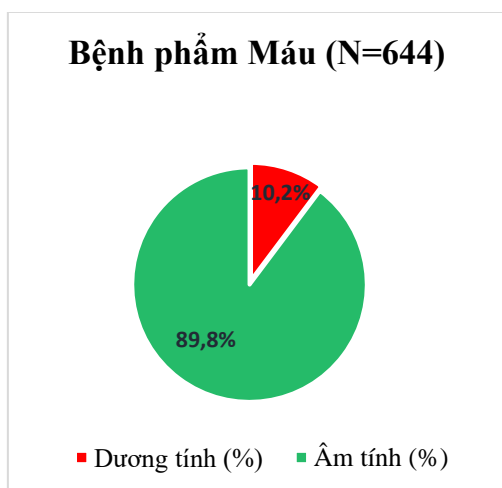
Chú thích:

1	Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAID): aceclofenac, acid mefenamic, aspirin, celecoxib, clonixin, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etodolac, etoricoxib, floctafenin, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam , nabumeton, naproxen, piroxicam, talniflumat, tenoxicam, zaltoprofen
2	Thuốc cản quang iod: adipiodon, iobitridol, iodixanol, iohexol, iopamidol, iopromid, ioxitalamat natri/ioxitalamat meglumin, ioxaglic natri/ioxaglic meglumin

BÁO CÁO KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2022

I. TỔNG SỐ MẪU NUÔI CẤY THEO LOẠI BỆNH PHẨM

1. Tổng quan



2. Căn nguyên phân lập từ Nước tiểu

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=39)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	28	71.79%
2	Staphylococcus aureus	2	5.13%
	Khác*	9	23.04%

***Khác:** *Candida tropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter lwoffii*, *Candida glabrata*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Serratia plymuthica*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

3. Căn nguyên phân lập từ Mủ

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=138)	Tỷ lệ (%)
1	Staphylococcus aureus	60	43.48%
2	Enterococcus faecalis	12	8.70%
3	Escherichia coli	11	7.97%
4	Klebsiella pneumoniae	9	6.52%
5	Pseudomonas aeruginosa	6	4.35%
6	Morganella morganii	5	3.62%
7	Enterobacter cloacae	5	3.62%
8	Streptococcus agalactiae	4	2.90%
9	Proteus mirabilis	4	2.90%
10	Klebsiella aerogenes	4	2.90%
11	Klebsiella oxytoca	3	2.17%
12	Serratia marcescens	2	1.45%
13	Stenotrophomonas maltophilia	2	1.45%
14	Acinetobacter baumannii	2	1.45%
15	Proteus vulgaris	2	1.45%
16	Khác*	7	5.04%

**Khác*: *Citrobacter freundii*, *Aeromonas hydrophila*, *Providencia rettgeri*, *Candida parapsilosis* complex, *Aeromonas veronii* bv *veronii*, *Enterococcus faecium*, *Serratia plymuthica*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

4. Căn nguyên phân lập từ Máu

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=66)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	11	16.67%
2	Staphylococcus aureus	10	15.15%
3	Klebsiella pneumoniae	9	13.64%
4	Burkholderia cepacia complex	6	9.09%
5	Staphylococcus epidermidis	6	9.09%
6	Burkholderia species	3	4.55%
7	Salmonella spp	3	4.55%

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=66)	Tỷ lệ (%)
8	Streptococcus pneumoniae	2	3.03%
9	Klebsiella aerogenes	2	3.03%
10	Staphylococcus haemolyticus	2	3.03%
11	Staphylococcus hominis	2	3.03%
12	Staphylococcus haemolyticus	2	3.03%
	Khác	8	12.16%

***Khác:** *Burkholderia cepacia* / *Ralstonia pickettii*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus anginosus*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus equorum*, *Burkholderia cepacia*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

5. Căn nguyên phân lập từ các loại bệnh phẩm khác

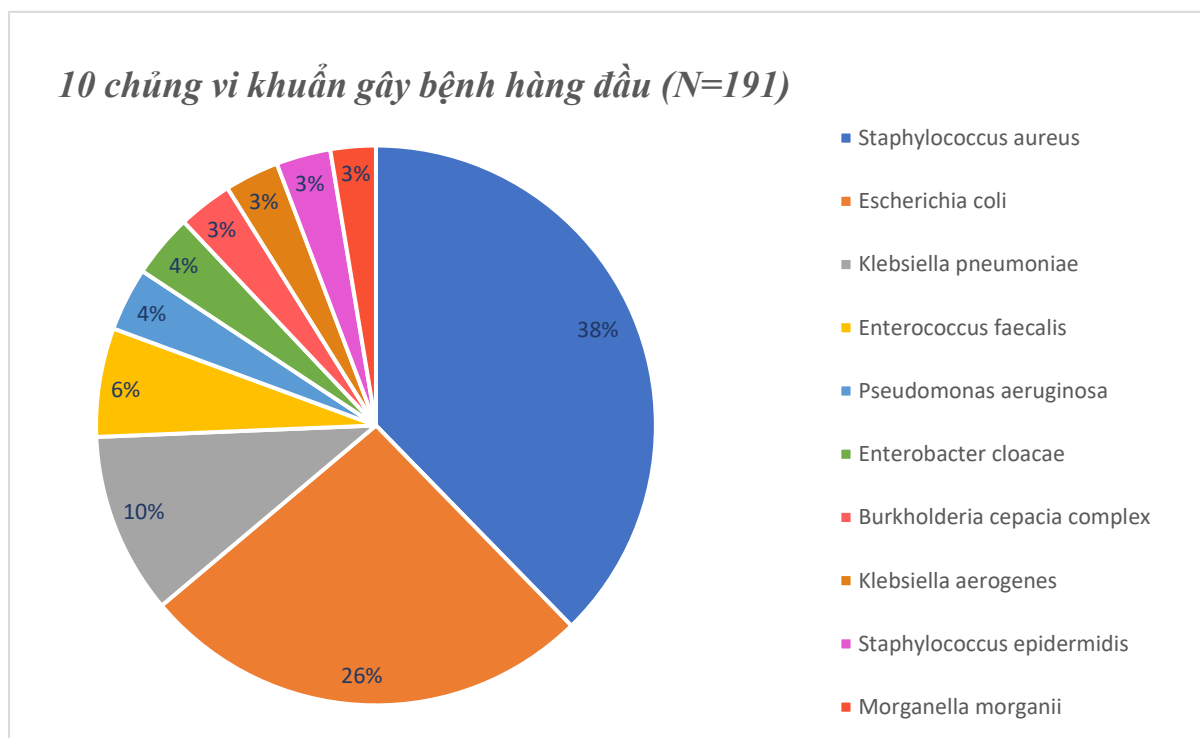
STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=2)	Tỷ lệ (%)
1	Klebsiella pneumoniae	1	50.00%
2	Pseudomonas aeruginosa	1	50.00%

II. TỶ LỆ CÁC LOẠI VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP

1. Tổng quan

- Tổng số mẫu nuôi cấy: **1101**
- Tổng số mẫu có kết quả định danh & KSD: **245 (22.25%)**
 - + Tỷ lệ vi khuẩn Gram Âm: **135 (55.10%)**
 - + Tỷ lệ vi khuẩn Gram Dương: **103 (42.04%)**
 - + Tỷ lệ liên cầu khuẩn: **4 (1.63%)**

2. 10 chủng vi khuẩn gây bệnh hàng đầu



3. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Chăm sóc bàn chân (N = 122)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=122)	Tỷ lệ (%)
1	Staphylococcus aureus	55	45.08%
2	Enterococcus faecalis	11	9.02%
3	Klebsiella pneumoniae	8	6.56%
4	Escherichia coli	7	5.74%
5	Pseudomonas aeruginosa	6	4.92%
6	Proteus mirabilis	4	3.28%
7	Enterobacter cloacae	4	3.28%
8	Klebsiella aerogenes	3	2.46%
9	Morganella morganii	3	2.46%
10	Klebsiella oxytoca	2	1.64%
11	Streptococcus agalactiae	2	1.64%
12	Serratia marcescens	2	1.64%
13	Proteus vulgaris	2	1.64%
14	Stenotrophomonas maltophilia	2	1.64%
15	Acinetobacter baumannii	2	1.64%

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=122)	Tỷ lệ (%)
	Khác*	9	7.38%

**Khác*: *Staphylococcus epidermidis*, *Aeromonas veronii* by *veronii*, *Serratia plymuthica*, *Enterococcus faecium*, *Aeromonas hydrophila*, *Providencia rettgeri*, *Candida parapsilosis* complex, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus equorum*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

4. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Điều trị tích cực (N = 39)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=39)	Tỷ lệ (%)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	17.95%
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	10.26%
3	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	4	10.26%
4	<i>Escherichia coli</i>	3	7.69%
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	7.69%
6	<i>Salmonella</i> spp	3	7.69%
7	<i>Morganella morganii</i>	2	5.13%
8	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	5.13%
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	5.13%
10	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	5.13%
	Khác*	7	17.92%

**Khác*: *Klebsiella aerogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* species, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* /*Ralstonia pickettii*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

5. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Thận – Tiết niệu (Tứ Hiệp) (N = 12)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=12)	Tỷ lệ (%)
1	<i>Escherichia coli</i>	7	58.33%
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	16.67%
3	<i>Candida glabrata</i>	1	8.33%
4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	8.33%
5	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	8.33%

6. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Thận – Tiết niệu (Thái Thịnh) (N = 5)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=5)	Tỷ lệ (%)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	40.00%

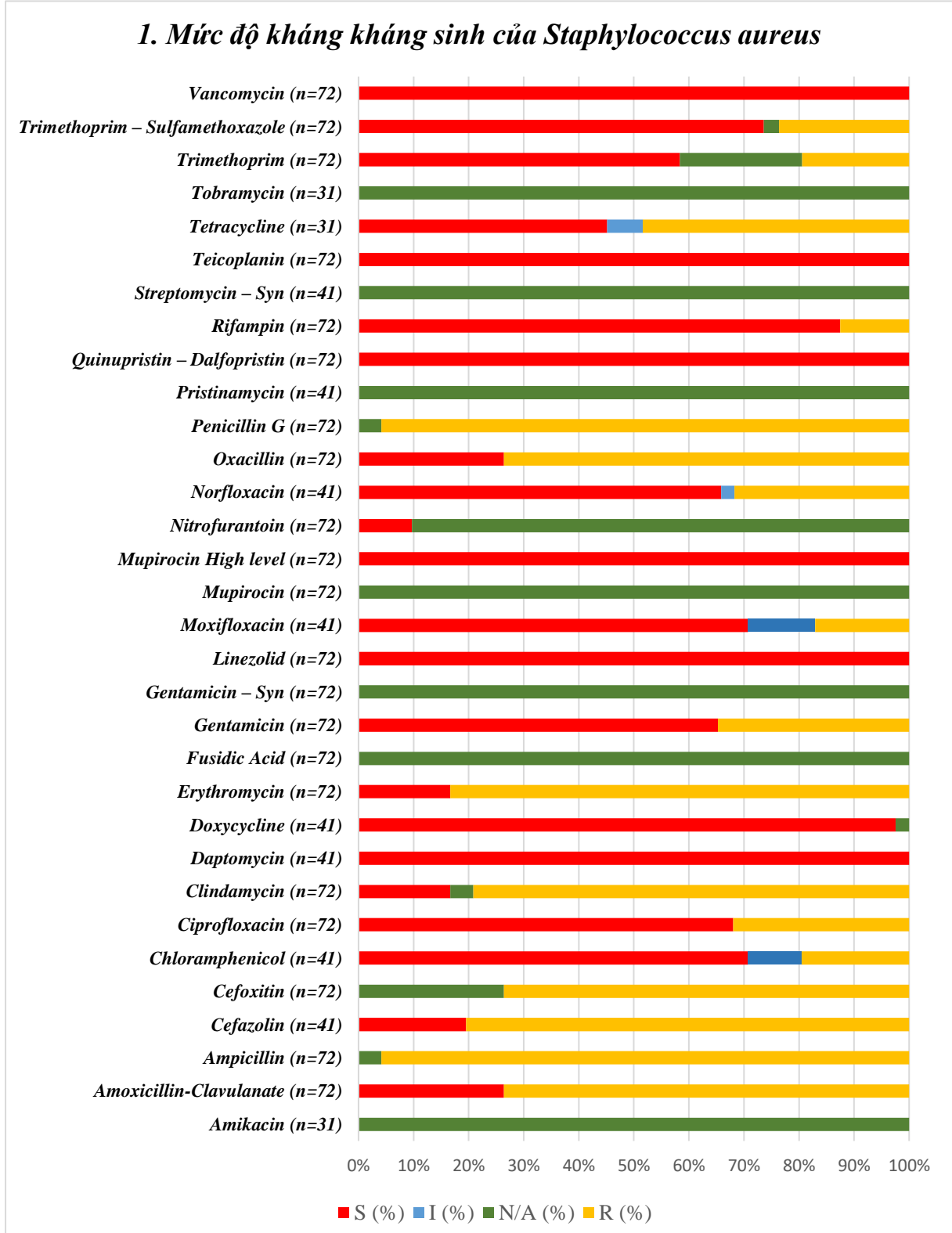
STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=5)	Tỷ lệ (%)
2	Escherichia coli	1	20.00%
3	Staphylococcus saprophyticus	1	20.00%
4	Acinetobacter lwoffii	1	20.00%

7. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Hồi sức cấp cứu (N = 10)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=10)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	3	30.00%
2	Klebsiella pneumoniae	2	20.00%
3	Staphylococcus aureus	2	20.00%
4	Sphingomonas paucimobilis	1	10.00%
5	Staphylococcus hominis	1	10.00%
6	Streptococcus anginosus	1	10.00%

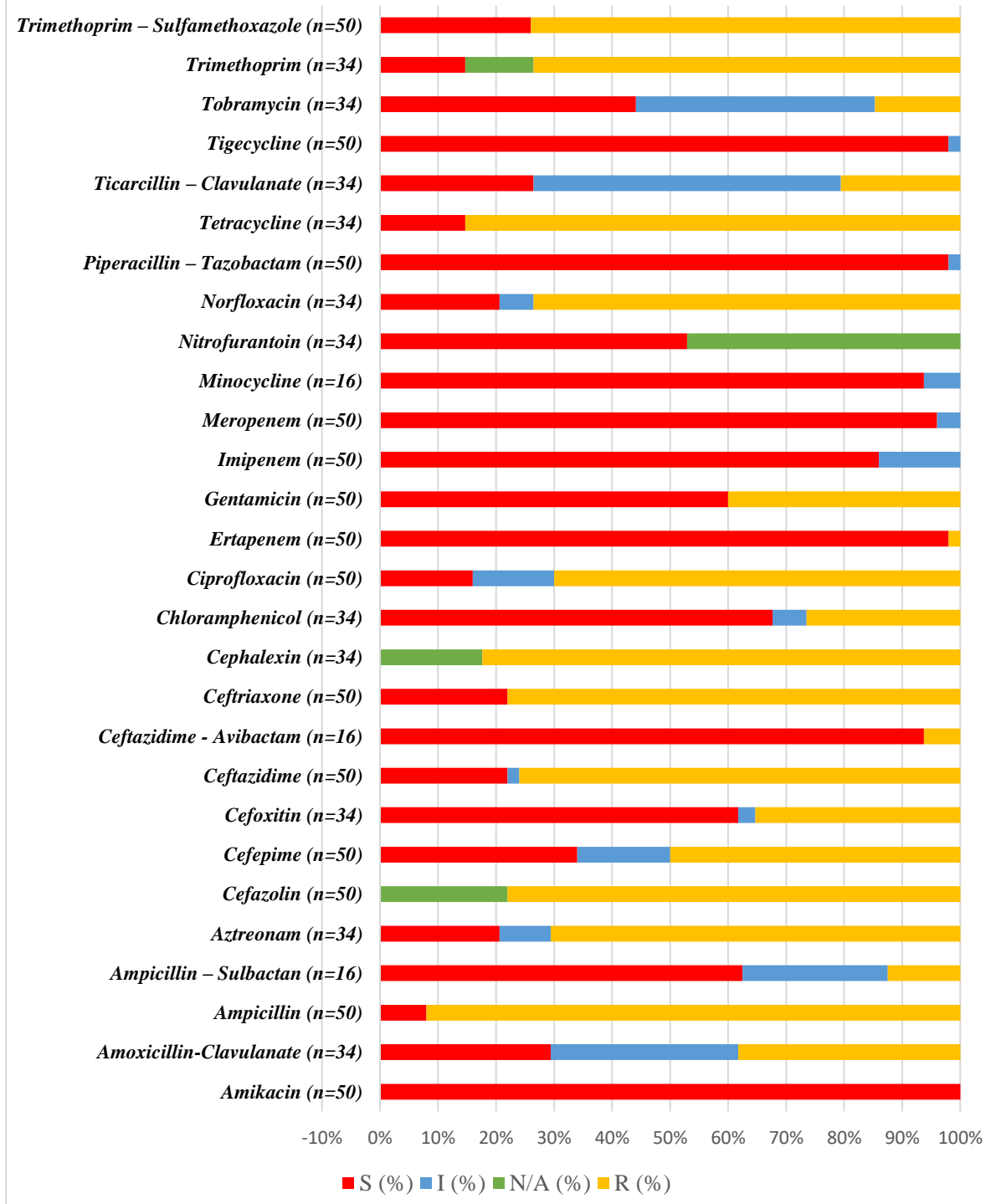
III. TỶ LỆ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ LOẠI VI KHUẨN THƯỜNG GẶP

Chú thích: **S:** Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng



S: Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng

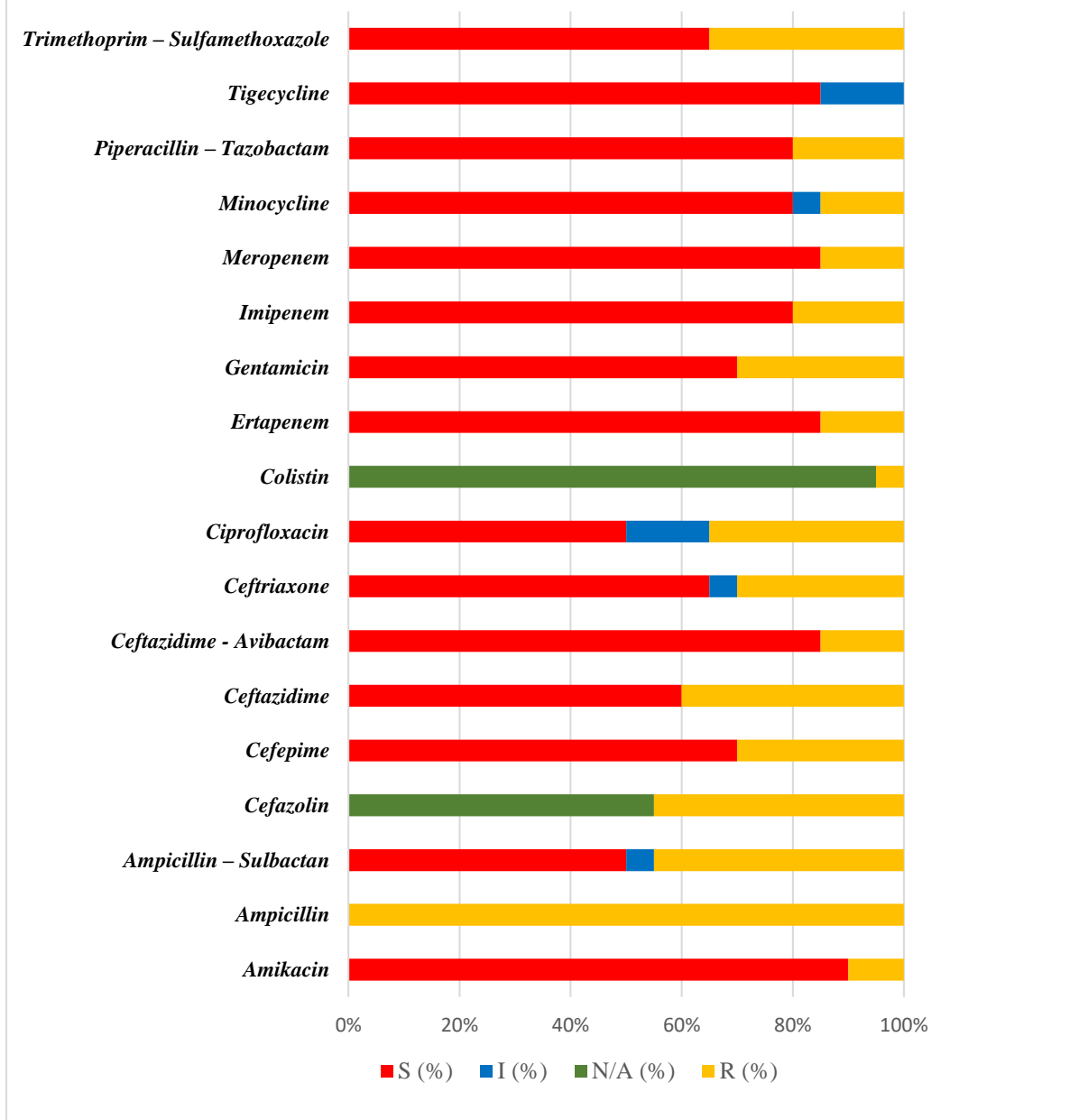
2. Mức độ kháng kháng sinh của *Escherichia coli*



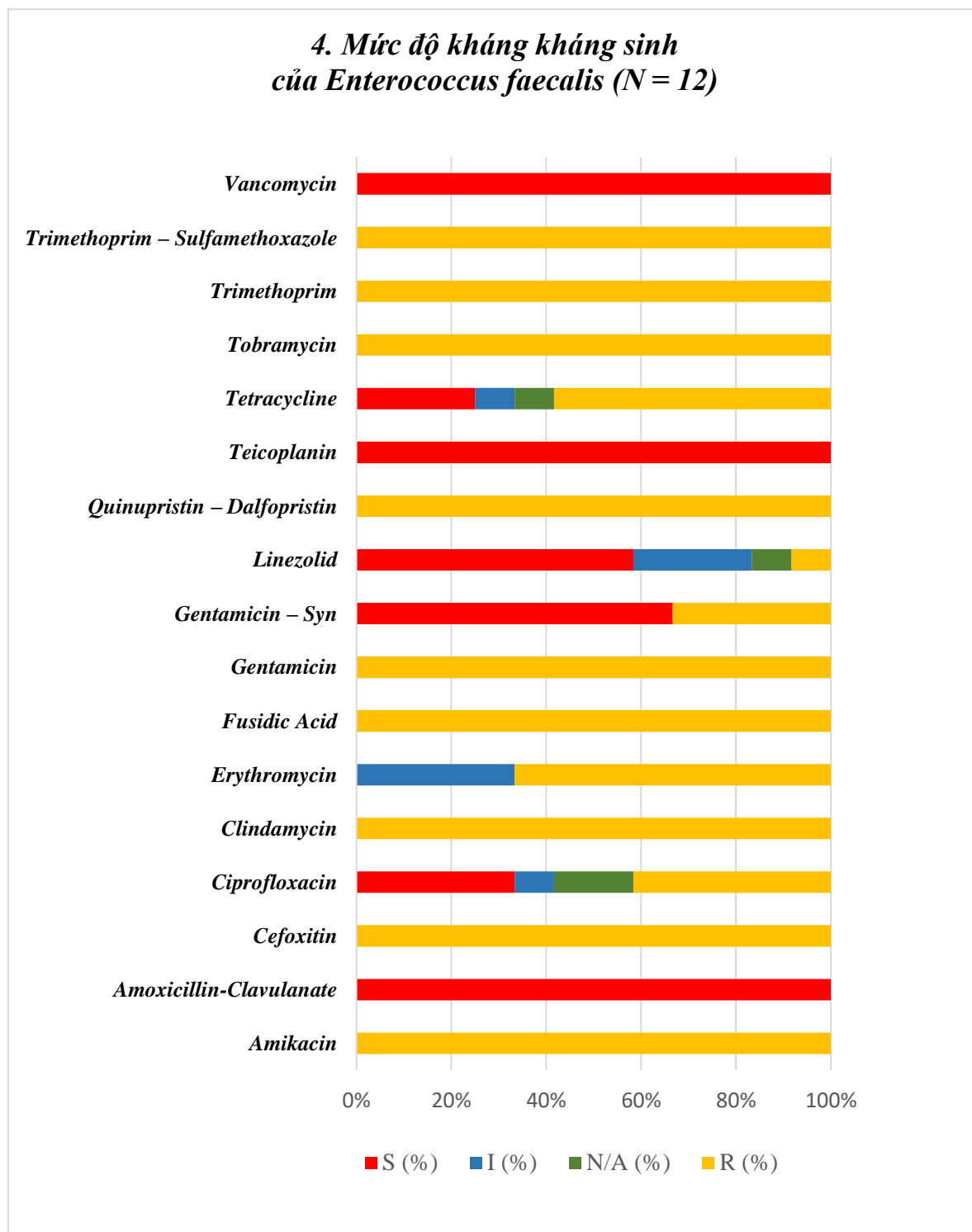
S: Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng

S: Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng

3. Mức độ kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* (N=20)



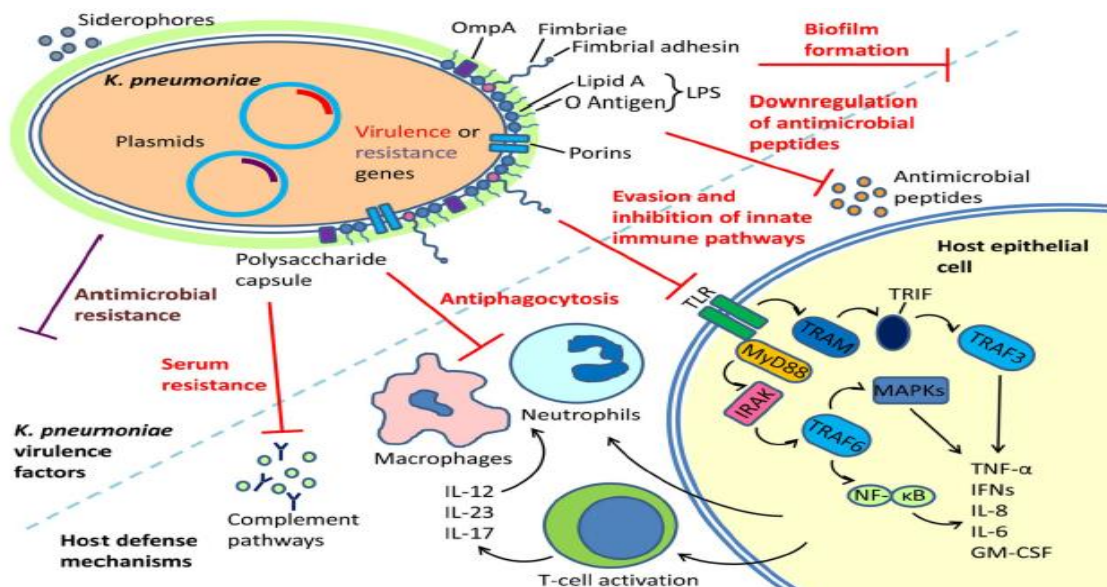
4. Mức độ kháng kháng sinh của *Enterococcus faecalis* (N = 12)



S: Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng

Nguồn tham khảo: Tổng kết từ bộ phận vi sinh, khoa Huyết học và Chẩn đoán tế bào

PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐỀ XUẤT CHO NIỄM KHUẨN DO KLEBSIELLA PNEUMONIAE KHÁNG CARBAPENEM CỦA HIỆP HỘI VI SINH HOA KỲ 2018



Kháng kháng sinh ở vi khuẩn gram âm là một trong những mối đe dọa lớn nhất đối với sức khỏe cộng đồng. Gánh nặng kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm ngày càng gia tăng phần lớn là do β -lactamase - enzym liên kết và vô hiệu hóa các kháng sinh nhóm β -lactam. Trong nhiều năm, carbapenem đã được sử dụng thành công để điều trị nhiễm trùng do Enterobacteriaceae kháng thuốc như *E. coli* và *Klebsiella pneumoniae*. Tuy nhiên, sau đó Enterobacteriaceae sản xuất enzym carbapenemase (CRE) đã xuất hiện tạo ra khả năng kháng rộng rãi đối với hầu hết các kháng sinh β -lactam bao gồm cả các kháng sinh carbapenem “dòng cuối”. Tỷ lệ tử vong do CRE cao và dao động từ 18% đến 48% tùy thuộc vào liệu pháp điều trị [1]. Các phân tích chi tiết về loài và bộ gen của CRE đã cho thấy *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn chính trong các cơ sở chăm sóc dài hạn ở Hoa Kỳ, Tây Ban Nha và Đài Loan [2], [3].

Theo báo cáo kết quả kháng sinh đồ 6 tháng đầu năm 2022 tại bệnh viện Nội tiết Trung ương, *Klebsiella pneumoniae* là 1 trong 3 chủng vi khuẩn gây bệnh hàng đầu với tỷ lệ kháng Ertapenem, Meropenem là 15%, tỷ lệ kháng Imipenem là 20%.

PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐỀ XUẤT CHO NHIỄM KHUẨN DO KLEBSIELLA PNEUMONIAE KHÁNG CARBAPENEM CỦA HIỆP HỘI VI SINH HOA KỲ 2018

Hiệp Hội vi sinh Hoa Kỳ 2018 đã đề xuất phác đồ kháng sinh kinh nghiệm do CRE^a (trong đó có *Klebsiella pneumoniae*) gây ra như sau [3]:

Mức độ nguy cơ, liệu pháp điều trị và tính nhạy cảm		Thuốc
Nguy cơ cao, liệu pháp phối hợp	Nhạy cảm với beta-lactam (dùng theo mức độ nhạy cảm)	- Thuốc chính: +Ceftazidime-avibactam (ưu tiên) hoặc meropenem-vaborbactam; +Meropenem (nếu MIC ≤ 8 mg/lít) hoặc ceftazidime hoặc aztreonam. - Thuốc phối hợp (không có dữ liệu về điều trị phối hợp nếu ceftazidime-avibactam hoặc meropenem-vaborbactam được sử dụng làm thuốc chính): colistin, tigecycline, aminoglycoside hoặc fosfomycin (nếu kết quả phân lập là vi khuẩn đề kháng trung gian với thuốc chính, cân nhắc sử dụng 2 thuốc trong số các thuốc này)
	Kháng tất cả các beta-lactam (kể cả các chủng phân lập có MIC meropenem > 8 mg/lít), nhạy với ít nhất 2 thuốc nhóm khác, bao gồm colistin	- Thuốc chính: colistin -Thuốc phối hợp: tigecycline, aminoglycoside (nguy cơ độc thận cao), hoặc fosfomycin
	Kháng tất cả các beta-lactam và colistin, nhạy với ít nhất 2 thuốc	- Thuốc chính: tigecycline hoặc aminoglycoside -Thuốc phối hợp: tigecycline hoặc aminoglycoside, fosfomycin
	Kháng toàn bộ hoặc chỉ nhạy cảm với 1 thuốc	Meropenem kết hợp với ertapenem hoặc ceftazidime-avibactam kết hợp với aztreonam; thêm thuốc còn nhạy cảm; cân nhắc các thuốc đã được FDA chấp nhận thử nghiệm trên người nếu có; xem xét các thử nghiệm trong ống nghiệm về sự kết hợp cho sức mạnh tổng hợp

Mức độ nguy cơ, liệu pháp điều trị và tính nhạy cảm		Thuốc
Nguy cơ thấp, cđơn trị liệu	Theo tính nhạy cảm	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, meropenem, ceftazidime, aztreonam, colistin, tigecycline, aminoglycoside (nếu nhạy cảm trung gian chọn kháng sinh khác hoặc dùng kết hợp)

a. Cần theo dõi lâm sàng và vi sinh chặt chẽ. Nếu cần sử dụng bất kỳ thuốc nào dưới đây, cân nhắc loại nhiễm khuẩn: colistin, được ưu tiên hơn các thuốc đi kèm khác trong trường hợp HAP/VAP; tigecycline, chủ yếu được xem xét cho cIAI (nếu sử dụng cho HAP, BSI, hoặc cUTI, cân nhắc dùng liều gấp đôi); aminoglycoside, chủ yếu được xem xét cho cUTI (nếu cần cho HAP, cân nhắc dùng liều cao), khuyến cáo TDM; fosfomycin, chủ yếu được cân nhắc cho cUTI, nhưng nếu cần, có thể là thuốc thứ ba cho bất kỳ nhiễm khuẩn nào. Đối với cIAI, cân nhắc thêm metronidazole trừ khi đã dùng meropenem và tigecycline. Nên dành các loại thuốc mới (ceftazidime-avibactam và meropenem-vaborbactam) cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bất cứ khi nào có thể.

HAP/VAP (viêm phổi mắc phải tại bệnh viện/viêm phổi thở máy), cIAI (nhiễm trùng ổ bụng phức tạp), BSI (nhiễm trùng huyết), cUTI (nhiễm trùng tiết niệu phức tạp), TDM (theo dõi nồng độ thuốc trong máu).

b. Nguy cơ cao được định nghĩa là có sốc nhiễm trùng hoặc, đối với nhiễm trùng huyết, điểm tử vong (INCREMENT mortality score) ≥ 8 điểm.

Bảng 1: Điểm tử vong (INCREMENT mortality score)

Tiêu chí	Điểm
Nhiễm trùng huyết nặng hoặc sốc khi nhập viện	5
Điểm Pitt ≥ 6	4
Chỉ số Charlson ≥ 2	3
Nguồn lây nhiễm không phải đường tiết niệu hoặc đường mật	3

Bảng 2: Điểm Pitt [4]

Tiêu chí	Điểm
Thân nhiệt <35°C hoặc >40°C	2

PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐỀ XUẤT CHO NHIỄM KHUẨN DO KLEBSIELLA PNEUMONIAE KHÁNG CARBAPENEM CỦA HIỆP HỘI VI SINH HOA KỲ 2018

Tiêu chí		Điểm
	35,1 - 36 °C hoặc 39 – 39,9 °C	1
	36,1 – 38,9 °C	0
Huyết áp thấp	Tình trạng cấp tính và huyết áp tâm thu giảm >30 mmHg và huyết áp tâm trương giảm >20 mmHg hoặc cần dùng thuốc vận mạch hoặc huyết áp tâm thu < 90 mmHg	2
Máy thở		2
Tim ngừng đập		4
Nhận thức	Tỉnh táo	0
	Mất phương hướng	1
	Mê man	2
	Hôn mê	4

Bảng 3: Chỉ số Charlson [5]

Bệnh mắc kèm	Điểm	Bệnh mắc kèm	Điểm
Nhồi máu cơ tim	1	Liệt nửa người	2
Suy tim sung huyết	1	Bệnh thận mạn tính vừa hoặc nặng	2
Bệnh mạch máu ngoại vi	1	Đái tháo đường (có biến chứng mạn tính)	2
Bệnh mạch máu não	1	Bất kì khối u đặc	2
Sa sút trí tuệ	1	Bệnh bạch cầu cấp	2
Bệnh phổi mãn tính	1	U lympho ác tính	2
Bệnh mô liên kết	1	Bệnh gan vừa hoặc nặng	3
Bệnh viêm loét dạ dày	1	Khối u di căn	6
Bệnh gan nhẹ	1	AIDS	6
Đái tháo đường (Không biến chứng)	1		

c. Nguy cơ thấp được định nghĩa là có điểm tử vong (INCREMENT mortality score) < 8 điểm.

Tài liệu tham khảo

1. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015 May 5;2(2):ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050. PMID: 26125030; PMCID: PMC4462593
2. Chen HY, Jean SS, Lee YL, Lu MC, Ko WC, Liu PY, Hsueh PR. Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 23;11:601968.
3. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Feb 14;31(2):e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. PMID: 29444952; PMCID: PMC5967687.
4. Clinical practice guideline for screening of patients at risk of colonization by carbapenemase-producing Enterobacterales and the treatment of infections caused by these bacteria, <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.
5. Chun-Ming Chang, Adjusted Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Score as a Risk Measure of Perioperative Mortality before Cancer Surgery.



Mọi ý kiến đóng góp xin gửi về:

ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC

KHOA DƯỢC - BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG

Điện thoại: 024.6288.5152 Máy lẻ 154

Email: thongtinthuocdls.bvnt@gmail.com