



BẢN TIN

Thông tin thuốc Dược lâm sàng



Tổng quan
MRSA

ADA 2023

Chỉ định SGLT2i
trên bệnh thận mạn

Dự phòng loét do
Corticoid bằng PPI ?

STATIN

Tổng kết
tình hình KSD

Chủ biên:

TS.BS. Phan Hoàng Hiệp

TS.DS. Lê Thị Uyển

Chịu trách nhiệm nội dung:

TS.BS. Đỗ Tiến Dũng - Trưởng khoa. HH & CĐTĐ

ThS.DS Lê Thị Thảo

DS. Hồ Thị Thanh Huệ

DS. Đỗ Thị Hiền

DS. Ngô Quỳnh Trang

1. Điểm tin cảnh giác dược
(Trang 01 - 10)

2. Cập nhật ADA 2023
(Trang 11 - 16)

3. Điều trị Statin ở bệnh nhân cao tuổi
(Trang 17 - 22)

4. Quản lý không dung nạp statin
(Trang 23 - 28)

5. Cập nhật chỉ định điều trị Bệnh thận mạn của các thuốc SGLT2i
(Trang 29 - 35)

6. Tổng kết kết quả nuôi cấy và tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh tại Bệnh viện năm 2022
(Trang 36 - 45)

7. Tổng quan về tụ cầu vàng kháng methicilline
(Trang 46 - 52)

8. PPI trong dự phòng loét dạ dày tá tràng do Corticosteroid - Nên hay không?
(Trang 53 - 56)



Điểm tin cảnh giác dược



1. EMA: Đang đánh giá nguy cơ của các thuốc chủ vận trên thụ thể GLP1

Ủy ban đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược châu Âu (PRAC) đang đánh giá nguy cơ tự sát hoặc tự làm tổn thương bản thân ở người bệnh sử dụng thuốc chủ vận trên thụ thể GLP-1 trong giảm cân và điều trị đái tháo đường tít 2, bao gồm: Ozempic (semaglutid), *Saxenda (liraglutid)* và Wegovy (semaglutid). *Đánh giá này được thực hiện sau khi Cơ quan Dược phẩm Iceland có các báo cáo về nguy cơ tự sát hoặc làm tổn thương bản thân ở những người sử dụng liraglutid và semaglutid. Tính đến nay, có khoảng 150 báo cáo về các tác dụng không mong muốn trên đã được ghi nhận.*

Saxenda và Wegovy được cấp phép sử dụng trong kiểm soát cân nặng kết hợp cùng điều chỉnh chế độ ăn và hoạt động thể chất ở những người những người béo phì hoặc thừa cân gặp vấn đề sức khỏe liên quan đến các tình trạng này. Ozempic được cấp phép sử dụng trong điều trị đái tháo đường tít 2 chưa kiểm soát tốt ở người lớn, kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn uống và luyện tập, và không dùng để giảm cân. *Hiện tại, vẫn chưa thể kết luận rõ ràng về mối liên quan giữa những ca được báo cáo và thuốc, bệnh lý nền của bệnh nhân hoặc những yếu tố khác.* Đồng thời, hành vi liên quan đến tự sát chưa được

liệt vào mục tác dụng không mong muốn của bất kỳ thuốc chủ vận trên GLP-1 nào ở Châu Âu. Đánh giá về Ozempic, Saxenda, Wegovy bắt đầu từ tháng 7/2023 và tiếp tục mở rộng trên những thuốc đồng vận GLP-1 khác. Quá trình đánh giá dự kiến có kết luận trong tháng 11/ 2023.

Tài liệu tham khảo

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2401/EMA-danh-gia-nguy-co-thuoc-chu-van-thu-the-GPL-1.htm>



2. Medsafe: Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) và nguy cơ tiềm ẩn bệnh đa hồng cầu

Bệnh đa hồng cầu (erythrocytosis) là tình trạng tăng hemoglobin và/hoặc hematocrit trong máu do tăng sản xuất dòng hồng cầu. Nồng độ hematocrit tăng cao là phản ứng đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2). Do đó, các thuốc ức chế SGLT2 có thể là nguyên nhân tiềm tàng dẫn đến mắc bệnh đa hồng cầu trong trường hợp không xác định được nguyên nhân nào khác.

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã nhận được một báo cáo về trường hợp đa hồng cầu sau khi sử dụng empagliflozin.

Tổng quan về bệnh đa hồng cầu

- Bệnh đa hồng cầu là tình trạng tăng hemoglobin và/hoặc hematocrit trên mức bình thường do tăng sản xuất dòng hồng cầu. Tùy thuộc mỗi nguyên nhân, bệnh đa hồng cầu có hai loại là tăng hồng cầu tương đối (*relative polycythaemia*) và tăng hồng cầu tuyệt đối (*absolute polycythaemia*).

- Tăng hồng cầu tương đối là biểu hiện do giảm thể tích huyết tương (máu cô đặc mà khối lượng hồng cầu không tăng), thường gặp nhất do sử dụng thuốc lợi tiểu, nôn hoặc tiêu chảy.

- Tăng hồng cầu tuyệt đối là biểu hiện do tăng khối lượng hồng cầu, được phân loại thành đa hồng cầu nguyên phát và thứ phát (*primary and secondary polycythaemia*). Đa hồng cầu nguyên phát là do đột biến xuất phát trong các tiền tế bào hồng cầu, còn đa hồng cầu thứ phát là do tình trạng tăng nồng độ erythropoietin trong huyết thanh. Bệnh đa hồng cầu thể *polycythaemia vera* là một dạng của bệnh đa hồng cầu nguyên phát có liên quan đến đột biến Janus kinase 2 (JAK2). Trong khi đó tăng erythropoietin trong đa hồng cầu thứ phát có thể xuất phát từ nguyên nhân thiếu oxy, khối u rắn tăng sản erythropoietin, hoặc một số thuốc như erythropoietin và testosterone.

- Một số thể đa hồng cầu, đặc biệt với đa hồng cầu nguyên phát có thể liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối.

Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm tăng hematocrit do kích thích sản xuất hồng cầu

- Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tăng tái hấp thu glucose thông qua kênh vận chuyển SGLT2 ở thận có thể gây ra những stress cho con đường chuyển hóa. Điều này dẫn đến

tổn thương các tế bào tiết erythropoietin ở thận, kéo theo đó làm giảm nồng độ erythropoietin trong huyết thanh

- Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm giảm stress chuyển hóa ở thận thông qua ức chế kênh đồng vận chuyển này. Từ đó, erythropoietin được tăng bài tiết ở thận, yếu tố này kích thích sản xuất hồng cầu. Do đó, thuốc ức chế SGLT2 có thể là nguyên nhân gây tăng nồng độ hematocrit thứ phát sau khi tăng erythropoietin. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tăng hematocrit so với ban đầu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng empagliflozin hoặc dapagliflozin so với nhóm dùng giả dược (placebo).

Xác định nguyên nhân chính gây bệnh đa hồng cầu đóng vai trò rất quan trọng

- Cần chẩn đoán xác định nguyên nhân gây bệnh đa hồng cầu để có biện pháp xử trí phù hợp. Trong nhiều trường hợp có thể cần tham khảo ý kiến từ chuyên gia và thực hiện theo hướng dẫn điều trị tại đơn vị.

- Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm tăng nồng độ hematocrit và/hoặc hemoglobin của bệnh nhân, ở một số bệnh nhân nồng độ các chất này có thể tăng cao bất thường. Các trường hợp đa hồng cầu liên quan đến sử dụng thuốc ức chế SGLT2 đã được ghi nhận trong các y văn, do đó xem xét các tác nhân này có thể là nguyên nhân tiềm ẩn gây bệnh đa hồng cầu thứ phát.

Tài liệu tham khảo

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2384/Medsafe-Thuoc-uc-che-kenh-dong-van-chuyen-natri-glucose2-SGLT2-va-nguy-co-tiem-an-benh-da-hong-cau.htm>

3. Medsafe: Cảnh báo phù mạch do thuốc ức chế men chuyển (ACEI) có thể gây tử vong

Phù mạch là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân. Phản ứng này có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị.

Trước khi chỉ định thuốc ức chế men chuyển cho bệnh nhân, cần khai thác kỹ bệnh nhân có tiền sử sử dụng thuốc trước đó chưa và có ghi nhận phản ứng bất lợi nào không, đặc biệt với biểu hiện sưng, phù.

Không chỉ định lại bất kỳ thuốc ACEI nào ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch do thuốc ACEI.

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại New Zealand (CARM) đã nhận được một báo cáo về phản ứng phù mạch gây tử vong do thuốc ức chế men chuyển ACEI. Trước đây bệnh nhân đã ghi nhận có biểu hiện sưng phù lưỡi nhẹ khi sử dụng một loại thuốc ACEI. Tuy nhiên sau đó bệnh nhân đã được kê một loại thuốc ACEI khác và kết quả cuối cùng bệnh nhân bị phù mạch và tử vong

Medsafe đã đưa ra cảnh báo các nhân viên y tế cần thận trọng về nguy cơ này và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khai thác kỹ tiền sử phản ứng có hại và dị ứng thuốc của bệnh nhân trước khi chỉ định bất kể loại thuốc nào.

Thuốc ức chế men chuyển ACEI

- Thuốc ức chế men chuyển là thuốc có tác dụng ức chế quá trình chuyển hóa angiotensin I thành angiotensin II, được chỉ định điều trị trong các trường

hợp như tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh thận do đái tháo đường.

- Các thuốc nhóm này được cấp phép sử dụng tại New Zealand bao gồm: captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril và ramipril.

Phản ứng phù mạch do thuốc ức chế men chuyển ACEI

Phù mạch là hiện tượng sưng nề cục bộ ở da/nhiêm mạc mà không có biểu hiện ngứa/mày đay. Các phản ứng phù thường gặp do thuốc ức chế men chuyển bao gồm phù mắt, môi hoặc lưỡi. Các phản ứng phù gây ngạt đường thở có thể dẫn đến tử vong hiếm khi xảy ra. Bên cạnh đó phản ứng phù liên quan đến các tạng dẫn đến triệu chứng ở tiêu hóa cũng được ghi nhận.

Phù mạch xảy ra ở khoảng 0,1% đến 0,7% bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển ACEI. Phản ứng thường khởi phát trong những tuần hoặc tháng đầu tiên sau khi sử dụng thuốc, và cũng có thể xảy ra sau nhiều năm sử dụng. Phản ứng này cũng được ghi nhận với cả các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB: vd candesartan, losartan), tuy nhiên nguy cơ thấp hơn so với thuốc ức chế men chuyển.

Quản lý và phòng ngừa nguy cơ

Trường hợp bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có dấu hiệu phù mạch, xem xét thuốc ức chế men chuyển có thể chính là nguyên nhân và nên ngừng thuốc.

Khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng liên quan đến phù mạch do ACEI cần theo dõi và chăm sóc, hỗ trợ đường thở nếu có phù miệng, cổ

họng cho bệnh nhân. Bệnh nhân có thể gặp phản ứng lặp lại nhiều lần ngay cả khi đã ngừng thuốc. Tư vấn cho bệnh nhân cần liên hệ với bác sĩ/nhân viên y tế ngay lập tức nếu các triệu chứng tái phát.

- Nếu tiếp tục sử dụng ACEI sau khi bệnh nhân đã gặp phản ứng phù mạch lần đầu có thể dẫn đến các biểu hiện nghiêm trọng hơn và đe dọa tính mạng. Do đó chống chỉ định sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch trước đó do thuốc. Nếu có chỉ định lâm sàng, cần nhắc liệu pháp thay thế phù hợp theo hướng dẫn điều trị tại đơn vị.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

- Trước khi chỉ định thuốc ức chế men chuyển cho bệnh nhân, ***cần khai thác kỹ tiền sử sử dụng các loại thuốc*** trước đây và những phản ứng bất lợi đã từng gặp, đặc biệt về các biểu hiện sung, phù.

- Tư vấn cho những bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc ACEI về các biểu hiện phù mạch và lưu ý với họ nên liên hệ với bác sĩ/ nhân viên y tế ngay lập tức nếu xảy ra các triệu chứng này

- Không nên chỉ định thuốc ACEI cho những bệnh nhân đã từng gặp phản ứng phù mạch do thuốc. Đặc biệt lưu ý với bệnh nhân đã từng có tiền sử phù mạch do ACEI nên tránh sử dụng lặp lại các thuốc nhóm này trong tương lai.



Tài liệu tham khảo
<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2383/Medsafe-Canh-bao-phu-mach-do-thuoc-uc-che-men-chuyen-ACEI-co-the-gay-tu-vong.htm>

4. TGA: Thuốc chống đông đường uống và nguy cơ tổn thương thận

Cảnh báo về biến cố tổn thương thận nghiêm trọng đã được cập nhật vào tờ thông tin về đặc tính sản phẩm của các loại thuốc chống đông đường uống đang lưu hành tại Úc. Phản ứng này có tần suất hiếm gặp, tuy nhiên ở mức độ nghiêm trọng và có thể gây ra tổn thương lâu dài, vĩnh viễn hoặc tử vong cho bệnh nhân.

Thuốc chống đông máu và nguy cơ gây tổn thương thận

- Thuốc chống đông là thuốc làm giảm khả năng đông máu tự nhiên của cơ thể được sử dụng trong điều trị một số loại bệnh lý. Chế phẩm đường uống được chỉ định rộng rãi của các loại thuốc này tại Úc thường ở dạng viên nén hoặc viên nang, hầu hết các bệnh nhân đều phải sử dụng thuốc điều trị trong một thời gian dài.

- Có 4 loại thuốc chống đông đường uống hiện đang lưu hành tại Úc bao gồm: apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) và warfarin (Coumadin, Marevan).

- Thuốc có nguy cơ gây chảy máu tại thận, phản ứng này được gọi là bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông (ARN). Đây là phản ứng có hại rất hiếm gặp của thuốc, tuy nhiên ở mức độ nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng.

Biện pháp quản lý nguy cơ của TGA

- Cơ quan quản lý Dược phẩm Úc đã rà soát và đánh giá vấn đề về an toàn này sau khi tiếp nhận thông tin về phản ứng ARN của thuốc (đa phần từ các báo cáo trên thế giới) cũng như

tham khảo ý kiến từ các chuyên gia của Ủy ban cố vấn sử dụng thuốc (ACM).

- Do mức độ sử dụng phổ biến cũng như ảnh hưởng nghiêm trọng trên thận của các thuốc này, **TGA đã quyết định cập nhật cảnh báo vào tờ thông tin sản phẩm/hướng dẫn sử dụng của tất cả các thuốc chống đông đường uống đang lưu hành tại Úc.**

- Cảnh báo về an toàn này đối với các thuốc chống đông đường tiêm có thể chưa cần thiết do đường dùng này chỉ sử dụng trong thời gian ngắn khi bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện.

Khuyến cáo cho bệnh nhân/ người chăm sóc

Trong trường hợp sử dụng thuốc chống đông đường uống, **nếu có bất kỳ thắc mắc nào hãy liên hệ và trao đổi với bác sĩ, không tự ý ngừng sử dụng thuốc nếu như chưa trao đổi, thảo luận.**

Bác sĩ có thể theo dõi chặt chẽ hơn để đánh giá chức năng thận nếu bệnh nhân có tiền sử vấn đề về thận hoặc có dấu hiệu cho thấy liều dùng đang ở mức cao. Bệnh nhân cần liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu gặp bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào dưới đây:

- Tăng huyết áp
- Giảm lượng nước tiểu
- Nước tiểu có lẫn máu
- Sưng nề ở chân, mắt cá chân và quanh vùng mắt

Đây có thể là những dấu hiệu chỉ báo rối loạn chức năng thận

Khuyến cáo cho nhân viên y tế

- TGA đã đưa ra bản cập nhật thông tin về an toàn thuốc cho các cán bộ y tế để hiểu chi tiết hơn về vấn đề này. Việc phát hiện và điều trị sớm biến cố bất lợi trên thận khi sử dụng thuốc

chống đông đường uống là rất quan trọng để giảm nguy cơ tổn thương thận vĩnh viễn hoặc tử vong cho bệnh nhân. Mặc dù phản ứng ARN rất hiếm gặp, tuy nhiên nó có thể được coi là nguyên nhân gây tổn thương thận cấp tính.

- Cần tư vấn cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông đường uống về nguy cơ gặp phản ứng bất lợi này. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân thông qua xét nghiệm chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ dùng liều cao, có tiền sử vấn đề về thận hoặc nước tiểu có lẫn máu.

Tài liệu tham khảo

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2386/TGA-Thuoc-chong-dong->



duong-uong-va-nguy-co-ton-thuong-than.htm

5. EMA: Nhắc lại về các biện pháp giảm thiểu nguy cơ gặp phản ứng có hại kéo dài, gây tàn tật và không hồi phục của fluoroquinolon

Ủy ban an toàn của EMA (PRAC) **khuyến cáo các nhân viên y tế hạn chế sử dụng kháng sinh đường uống, tiêm hoặc hít do nguy cơ gặp các phản ứng có hại gây tàn tật, kéo dài và có khả năng không hồi phục.**

Các nguy cơ trên đã được công bố vào năm 2019 sau một đánh giá trên toàn EU về các phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng này. Một

nghiên cứu do EMA tài trợ chỉ ra rằng mặc dù việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolon đã giảm nhưng những loại thuốc này vẫn có thể được kê đơn ngoài chỉ định được khuyến cáo.

Hạn chế sử dụng kháng sinh fluoroquinolon có nghĩa là không nên sử dụng trong trường hợp:

- để điều trị các bệnh nhiễm trùng có thể khỏi mà không cần điều trị hoặc không nghiêm trọng (như viêm họng);
- để điều trị các bệnh nhiễm trùng không do vi khuẩn, ví dụ, viêm tuyến tiền liệt (mãn tính) không do vi khuẩn;
- để ngăn ngừa tiêu chảy hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu dưới (nhiễm trùng đường niệu không lan ra ngoài bàng quang) ở người du lịch;
- để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn nhẹ hoặc trung bình trừ khi không thể sử dụng các loại thuốc kháng sinh thường được khuyến dùng cho những bệnh nhiễm trùng này.

Cần tránh sử dụng fluoroquinolon ở những bệnh nhân đã gặp phản ứng có hại nghiêm trọng với kháng sinh fluoroquinolon hoặc quinolon. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc bệnh thận và ở những người đã ghép tạng vì những bệnh nhân này có nguy cơ bị tổn thương gan cao hơn. Vì việc sử dụng corticosteroid với fluoroquinolon cũng làm tăng nguy cơ này, nên tránh sử dụng kết hợp các loại thuốc này.

Nghiên cứu đánh giá dữ liệu từ cơ sở chăm sóc ban đầu ở sáu quốc gia Châu Âu (Bỉ, Pháp, Đức, Hà Lan, Tây Ban Nha và Vương quốc Anh) từ năm 2016 đến năm 2021 cho thấy rằng các biện pháp được thực hiện để hạn chế sử dụng các loại thuốc này có tác động không đáng kể.

Thư gửi cán bộ y tế (DHPC) sẽ nhấn mạnh rằng các sản phẩm này chỉ nên được kê đơn theo các chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro ở từng bệnh nhân.

Thông tin cho bệnh nhân

Thuốc kháng sinh fluoroquinolon có thể gây ra phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến hệ thần kinh, gân, cơ và khớp. Bác sĩ chỉ nên kê đơn các loại thuốc này theo chỉ định đã được phê duyệt.

- Các phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng bao gồm viêm hoặc rách gân, đau hoặc yếu cơ, đau hoặc sưng khớp, đi lại khó khăn, cảm giác kim châm, đau rát, mệt mỏi, trầm cảm, các vấn đề về trí nhớ, giấc ngủ, thị lực và thính giác, và thay đổi hương vị và mùi.

- Sưng và tổn thương gân có thể xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng fluoroquinolon, tuy nhiên thậm chí có thể xảy ra vài tháng sau khi ngừng điều trị.

- Nếu bạn trên 60 tuổi, có tiền sử bệnh thận hoặc đã từng ghép tạng, hoặc nếu bạn đang dùng corticosteroid (các loại thuốc như prednisolon hoặc hydrocortison), bạn có nguy cơ bị tổn thương gan cao hơn khi dùng fluoroquinolon.

- Nếu bạn gặp các biểu hiện sau đây, hãy ngừng điều trị và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức:

+ đau hoặc sưng gân, đặc biệt là ở mắt cá chân hoặc bắp chân. Nếu điều này xảy ra, hãy để vùng bị đau nghỉ ngơi;

+ đau, tê, ngứa ran, sưng hoặc yếu cơ ở các bộ phận khác nhau của cơ thể, thường bắt đầu ở bàn tay hoặc bàn chân, tình trạng này trở nên tồi tệ hơn theo thời gian;

+ mệt mỏi nghiêm trọng, trầm cảm, trí nhớ kém hoặc khó ngủ nghiêm trọng;
+ thay đổi về thị giác, thính giác, vị giác và khứu giác;
+ sưng ở vai, cánh tay hoặc chân, hoặc đau khớp.

Bạn và bác sĩ sẽ quyết định xem bạn có thể tiếp tục điều trị hay thay thế bằng một loại kháng sinh khác

- Bạn không nên dùng thuốc fluoroquinolon nếu đã tiền sử gặp phản ứng có hại nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon.

- Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi hoặc thắc mắc nào về thuốc của mình, hãy nói chuyện với bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

Thông tin cho các nhân viên y tế

- Kết quả của một nghiên cứu do EMA (EUPAS37856) ủy quyền cho thấy rằng fluoroquinolon tiếp tục được kê đơn ngoài chỉ định được khuyến nghị.

- EMA cũng lưu ý rằng nghiên cứu này có những hạn chế và do đó nên thận trọng khi biện giải dữ liệu của nó.

- Nhân viên y tế được nhắc lại về kết quả của một đánh giá trên toàn EU về thuốc kháng sinh quinolon và fluoroquinolon dạng hít và toàn thân đã được EMA tiến hành vào năm 2018. *Đánh giá này đã dẫn đến những hạn chế đáng kể trong việc sử dụng các loại thuốc này do nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại hiếm gặp nhưng kéo dài (lên đến hàng tháng hoặc hàng năm), nghiêm trọng, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục ảnh hưởng đến các hệ thống khác nhau trong cơ thể (cơ xương, hệ thần kinh, tâm thần và các giác quan), đôi khi là đồng thời nhiều hệ thống.*

- *Những phản ứng có hại này có thể được hạn chế bằng cách chỉ kê đơn*

các loại thuốc này theo chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro ở từng bệnh nhân.

- Cần đặc biệt ***thận trọng*** khi kê đơn fluoroquinolon cho bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân ***suy thận, ghép tạng hoặc dùng corticosteroid toàn thân*** vì nguy cơ xảy ra một số phản ứng có hại (ví dụ viêm gân, đứt gân) cao hơn. Nên tránh điều trị đồng thời fluoroquinolon và corticosteroid.

- Bệnh nhân ***nên được thông báo về những rủi ro liên quan đến fluoroquinolon trước khi bắt đầu điều trị***, bao gồm cả tính chất nghiêm trọng và khả năng kéo dài của những tác dụng phụ này, đồng thời khuyến nghị nên ngừng điều trị và thảo luận với bác sĩ khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của những phản ứng bất lợi này.

- Nên ngừng điều trị bằng fluoroquinolon và cân nhắc điều trị ***thay thế khi có dấu hiệu đầu tiên của đau hoặc viêm gân hoặc các triệu chứng của bệnh thần kinh*** như đau, rát, ngứa ran, tê hoặc yếu, để ngăn ngừa sự phát triển của các phản ứng bất lợi không thể đảo ngược.

Thông tin thêm về thuốc

Fluoroquinolon là một nhóm thuốc kháng sinh phổ rộng có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn và chống nhiễm trùng. Chúng được sử dụng để điều trị một số loại nhiễm trùng nghiêm trọng khi các loại kháng sinh khác không phù hợp.

Đánh giá trên toàn EU, được EMA tiến hành vào năm 2018, liên quan đến các loại thuốc fluoroquinolon được sử dụng toàn thân (bằng đường uống hoặc tiêm) và các loại thuốc dạng hít và các loại thuốc được bảo hiểm có chứa

ciprofloxacin, flumequin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin và rufloxacin. Thuốc Fluoroquinolon được cấp phép ở nhiều Quốc gia Thành viên EU dưới các tên thương mại khác nhau

Tài liệu tham khảo

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2371/EMA-nhac-lai-ve-cac-bien-phap-giam-thieu-nguy-co-gap-phan-ung-co-hai-keo-dai-gay-tan-tat-va-khong-hoi-phuc-cua-fluoroquinolon.htm>



6. Medsafe: Nguy cơ nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin

Các báo cáo về nhiễm độc thần kinh khi sử dụng kháng sinh cephalosporin bao gồm rối loạn chức năng não bộ (encephalopathy), cơn động kinh và/hoặc động kinh rung giật cơ đã được ghi nhận.

Các yếu tố nguy cơ xuất hiện các phản ứng này bao gồm: nhóm bệnh nhân cao tuổi, suy giảm chức năng thận, có bệnh lý nền về rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng cephalosporin đường tiêm tĩnh mạch.

Cần nhắc sử dụng cephalosporin do tiềm ẩn nguy cơ gây nhiễm độc thần kinh ở những người có các yếu tố nguy cơ trên và có tình trạng bệnh thần kinh mới khởi phát không rõ nguyên nhân.

Nhiễm độc thần kinh có thể xuất hiện khi sử dụng bất kỳ cephalosporin thế hệ nào

Cephalosporin là kháng sinh beta lactam phổ rộng, thuốc có thể được sử dụng trong phác đồ điều trị đầu tay

(first-line) và phác đồ điều trị thay thế (second-line) trong nhiều bệnh lý nhiễm khuẩn.

Cephalosporins bao gồm 5 thế hệ, dựa trên đặc tính phổ kháng khuẩn và lịch sử nghiên cứu phát triển thuốc.

Bảng 1: Phân loại kháng sinh cephalosporins theo thế hệ lưu hành tại New Zealand

Thế hệ 1	Thế hệ 2	Thế hệ 3	Thế hệ 4	Thế hệ 5
Cefazolin	Cefuroxim	Cefotaxim	Cefepim	Ceftarolin fosamil
Cefalexin	Cefaclor	Ceftazidim		Ceftolozan*
		Ceftriaxon		

* ceftolozan ở dạng phối hợp với tazobactam

Các báo cáo ca và báo cáo chuỗi trên thế giới cho thấy, so với các kháng sinh cephalosporin khác, nhiễm độc thần kinh **chủ yếu ghi nhận được khi sử dụng cefepime**. Tuy nhiên phản ứng này cũng đã được báo cáo đối với các kháng sinh cephalosporin thế hệ khác.

Nhiễm độc thần kinh gây ra bởi cephalosporin có thể biểu hiện bằng nhiều các phản ứng khác nhau

Các báo cáo về nhiễm độc thần kinh do cephalosporin được **mô tả chủ yếu với các tình trạng rối loạn chức năng liên quan đến bệnh lý não, cơn động kinh và động kinh rung giật cơ**.

Bệnh lý não (encephalopathy) là thuật ngữ rộng bao hàm tất cả các bệnh lý làm rối loạn chức năng não bộ, như thay đổi trạng thái tinh thần, biểu hiện thông qua một loạt các triệu chứng từ lú lẫn đến suy giảm ý thức.

Các cơn động kinh liên quan đến dùng cephalosporin có thể biểu hiện dưới dạng co giật hoặc không co giật với cơ chế cephalosporin làm rối loạn chức

năng của chất dẫn truyền thần kinh gamma-aminobutyric acid (GABA). Các triệu chứng nhiễm độc thần kinh được báo cáo xuất hiện trong vòng vài ngày từ lúc bắt đầu điều trị và biến mất sau khi ngừng thuốc.

Suy giảm chức năng thận là một yếu tố nguy cơ, đặc biệt nếu bệnh nhân không được hiệu chỉnh liều

Cephalosporin được thải trừ qua thận. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gặp tình trạng tích lũy cephalosporin, nếu không hiệu chỉnh liều phù hợp có thể dẫn đến nguy cơ gặp độc tính.

Các yếu tố nguy cơ khác đối với nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin như: bệnh nhân cao tuổi, rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng cephalosporin đường tiêm tĩnh mạch với liều cao.

Những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền nặng có thể tăng nhạy cảm với các phản ứng nhiễm độc thần kinh do tăng khả năng xâm nhập của cephalosporin vào thần kinh trung ương.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

Nhận biết về nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin cho bệnh nhân là một thách thức lớn bởi bệnh nhân dùng kháng sinh thường đi kèm với nhiều yếu tố nguy cơ tiềm ẩn.

Tháng 12 năm 2022, MARC đã khuyến cáo các nhân viên y tế nên cân nhắc nguy cơ xảy ra tình trạng nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nêu trên và tình trạng bệnh lý thần kinh mới khởi phát không rõ nguyên nhân. Trong những trường hợp như vậy, việc ngừng thuốc có thể là phù hợp.

Các báo cáo ca ở New Zealand

Kể từ ngày 31 tháng 10 năm 2022, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (CARM) đã nhận được một số báo cáo mô tả tình trạng nhiễm độc thần kinh gây ra khi sử dụng cephalosporin (Bảng 2).

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong những trường hợp này bao gồm cơn động kinh, cơn co giật cơ, lú lẫn, bệnh lý rối loạn chức năng não bộ, kích động, ảo giác và mê sảng.

Bảng 2: Các trường hợp có khả năng nhiễm độc thần kinh do cephalosporin gây ra được báo cáo về Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (CARM), kể từ ngày 31 tháng 10 năm 2022

Thế hệ	Cephalosporin	Số báo cáo	CARM IDs
1	Cefazolin	7	58339, 77512, 86695, 97392, 105241, 122558, 137985
	Cefalexin	2	123136, 136282
2	Cefuroxim	6	24559, 26025, 26764, ^b 52754, 57256, 87469
	Cefaclor	3	22512, 33509, 50548
3	Cefotaxim	2	26764, ^b 105295
	Ceftazidim	2	28172, 136000
	Ceftriaxon	2	107950, 110187
4	Cefepim	2	98398, 108616

Chú ý:

+ Không có báo cáo của cephalosporin thế hệ 5: ceftarolin và ceftolozan

+ Báo cáo 26764 có 2 thuốc nghi ngờ là cefuroxim và cefotaxim

TÀI LIỆU THAM KHẢO

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2352/Medsafe-Nguy-co-nhiem-doc-than-kinh-khi-su-dung-cephalosporin.htm>



CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA HOA KỲ – ADA 2023

Ngày 12/12/2022, dựa trên các nghiên cứu khoa học và thử nghiệm lâm sàng mới, Hiệp Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đã công bố hướng dẫn điều trị đái tháo đường năm 2023. Hướng dẫn này bao gồm các thực hành mới và cập nhật quan trọng trong chăm sóc người bệnh đái tháo đường và tiền đái tháo đường. Trong đó có 1 số điểm mới đáng chú ý so với ADA 2022 như sau:

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
Phần 3. Phòng ngừa hoặc trì hoãn bệnh tiểu đường týp 2 và các bệnh mắc kèm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bổ sung khuyến nghị 3.9: Statin có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường týp 2 ở những người có nguy cơ mắc bệnh cao. Cần theo dõi đường huyết định kỳ và tăng cường phòng bệnh. Tuy nhiên, không khuyến cáo ngưng statin [mức bằng chứng B] ▪ Bổ sung khuyến nghị 3.10: Ở những người có tiền sử đột quy và có bằng chứng về tình trạng kháng insulin và tiền đái tháo đường, pioglitazone có thể được cân nhắc để giảm nguy cơ đột quy hoặc nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, lợi ích này cần được cân đối với nguy cơ tăng cân, phù nề và gãy xương [mức bằng chứng A]. Liều thấp hơn có thể giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng phụ [mức bằng chứng C] ▪ Bổ sung khuyến nghị 3.12: Liệu pháp dược lý (ví dụ:

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
	<p>kiểm soát cân nặng, giảm thiểu tiến triển của tăng đường huyết, giảm nguy cơ tim mạch) có thể được xem xét để hỗ trợ các mục tiêu chăm sóc lấy bệnh nhân làm trung tâm [mức bằng chứng B]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bổ sung khuyến nghị 3.13: Các phương pháp dự phòng chuyên sâu hơn nên được xem xét ở những bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt cao tiến triển thành đái tháo đường, bao gồm cả những người có BMI ≥ 35 kg/m², những người có mức đường huyết cao (ví dụ: đường huyết lúc đói 110–125 mg/dL, glucose sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp 173–199 mg/dL, A1C $\geq 6,0\%$), và những người có tiền sử đái tháo đường thai kỳ [mức bằng chứng A]
<p>Phần 4. Đánh giá toàn diện và bệnh đồng mắc</p>	<p>Tiểu mục Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bổ sung các khuyến nghị về sàng lọc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu: <ul style="list-style-type: none"> + Người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 hoặc tiền đái tháo đường, đặc biệt là những người béo phì hoặc có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch chuyển hóa /bệnh tim mạch đã xác định, nên được sàng lọc/phân tầng nguy cơ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu với xơ hóa đáng kể trên lâm sàng (được định nghĩa là xơ hóa trung bình đến xơ gan) bằng cách sử dụng chỉ số FIB-4 (dựa vào tuổi, ALT, AST và tiểu cầu) ngay cả khi có men gan bình thường [mức bằng chứng B] + Người lớn mắc bệnh đái tháo đường hoặc tiền đái tháo đường có nồng độ aminotransferase huyết tương tăng liên

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
	<p>tục trong hơn 6 tháng và chỉ số FIB-4 thấp nên được đánh giá về các nguyên nhân khác của bệnh gan [mức bằng chứng B]</p> <p>+ Người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 hoặc tiền đái tháo đường có chỉ số FIB-4 không xác định hoặc cao nên được phân tầng nguy cơ bổ sung bằng cách đo độ cứng của gan bằng phương pháp đo độ đàn hồi thoáng qua hoặc xét nghiệm ELF [mức bằng chứng B].</p> <p>+ Người lớn mắc bệnh đái tháo đường týp 2 hoặc tiền đái tháo đường có kết quả không xác định hoặc có nguy cơ cao bị xơ hóa gan đáng kể (theo chỉ số FIB-4, đo độ cứng của gan hoặc ELF) nên được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa hoặc bác sĩ chuyên khoa gan để kiểm tra thêm. Chăm sóc đa ngành được khuyến nghị để quản lý lâu dài [mức bằng chứng B].</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nêu bật những thay đổi lối sống giúp giảm cân, sử dụng thuốc điều trị béo phì, nhấn mạnh điều trị bằng chất chủ vận thụ thể GLP-1, phẫu thuật giảm béo và vai trò của thuốc điều trị đái tháo đường (ví dụ: pioglitazone và chất chủ vận thụ thể GLP-1) để điều trị bệnh đái tháo đường týp 2 mắc kèm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD).
<p>Phần 6. Mục tiêu đường huyết</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Đối với những bệnh nhân được theo dõi đường huyết liên tục, thời gian đường huyết nằm trong ngưỡng (3,9 – 10 mmol/L) cần đạt 70%. ADA 2023 bổ sung thêm mục tiêu này ở người suy yếu hoặc có nguy cơ cao hạ đường huyết: thời gian glucose huyết trong ngưỡng (3,9-10 mmol/L) chỉ

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
	<p>cần đạt ở mức >50% (thay vì >70% như dân số chung) [mức bằng chứng B].</p>
<p>Phần 8. Quản lý béo phì và cân nặng</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Đề cập đến tác dụng hạ đường huyết và giảm cân của Tirzepatide – một thuốc mới được phê duyệt ngày 13/5/2022
<p>Phần 10. Quản lý bệnh tim mạch</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Khuyến nghị 10.1 cập nhật định nghĩa tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường là HA tâm thu ≥ 130 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 80 mmHg ở 2 lần đo tại 2 thời điểm khác nhau [mức bằng chứng A]. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Khuyến nghị 10.4 cập nhật mục tiêu huyết áp ở người bệnh đái tháo đường: mục tiêu huyết áp ở người bệnh đái tháo đường mắc kèm tăng huyết áp là $<130/80$ mmHg, nếu có thể đạt được một cách an toàn [mức bằng chứng B]. ▪ Khuyến nghị 10.7 cập nhật về việc cân nhắc điều trị bằng thuốc ở người bệnh đái tháo đường mắc kèm tăng huyết áp: người bệnh có huyết áp tại phòng khám $\geq 130/80$ mmHg đủ điều kiện bắt đầu dùng thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp khuyến nghị là $<130/80$ mmHg [mức bằng chứng A]. ▪ Khuyến nghị 10.20 đã cập nhật, đưa ra mức LDLc mục tiêu ở BN ĐTĐ độ tuổi 40-75: người bệnh đái tháo đường 40-75 tuổi nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao, bao gồm người bệnh có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch do xơ vữa, nên sử dụng liệu pháp statin cường độ cao để giảm LDLc $\geq 50\%$ và để đạt mục tiêu LDLc < 70 mg/dL [mức bằng chứng B].

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bổ sung khuyến nghị 10.21: người bệnh đái tháo đường ở độ tuổi 40–75 có nguy cơ tim mạch cao, đặc biệt là những người có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch do xơ vữa và LDLc ≥ 70 mg/dL, cân nhắc thêm ezetimibe hoặc chất ức chế PCSK9 vào liệu pháp statin ở liều tối đa dung nạp [mức bằng chứng C]. ▪ Bổ sung khuyến nghị 10.22: người lớn mắc bệnh tiểu đường > 75 tuổi đã điều trị bằng statin, nên tiếp tục điều trị statin [mức bằng chứng B] ▪ Bổ sung khuyến nghị 10.23: người lớn mắc bệnh tiểu đường > 75 tuổi, cân nhắc bắt đầu điều trị bằng statin cường độ trung bình sau khi thảo luận về các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn [mức bằng chứng C]. ▪ Khuyến nghị 10.26 cập nhật điều trị statin cường độ cao ở những người mắc bệnh đái tháo đường và bệnh tim mạch do xơ vữa nhằm mục tiêu giảm cholesterol LDL $\geq 50\%$ và mục tiêu LDLc là < 55 mg/dL. Nếu mục tiêu này không đạt được khi điều trị bằng statin ở liều tối đa dung nạp, cân nhắc bổ sung ezetimibe hoặc chất ức chế PCSK9 [mức bằng chứng B]. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trong tiểu mục “Liệu pháp kết hợp để giảm LDLc”, ngoài ezetimibe và chất ức chế PCSK9, hiện có thêm thuốc inclisiran – 1 siRNA đã được FDA chấp thuận. ▪ Khuyến nghị 10.42b cập nhật vai trò của nhóm thuốc SGLT2i trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2 mắc kèm suy tim phân suất tít máu bảo tồn: người bệnh đái tháo đường

PHẦN	NỘI DUNG CẬP NHẬT
	<p>týp 2 và suy tim phân suất tổng máu bảo tồn hoặc giảm, SGLT2i với lợi ích đã được chứng minh ở nhóm bệnh nhân này được khuyến nghị để cải thiện triệu chứng, hạn chế về thể chất và chất lượng cuộc sống [mức bằng chứng A].</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bổ sung khuyến nghị 10.43: người bệnh đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mạn có albumin niệu được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin liều tối đa dung nạp, nên bổ sung finerenone để cải thiện kết quả tim mạch và giảm nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn [mức bằng chứng A].
<p>Phần 11. Bệnh thận mạn và quản lý nguy cơ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giảm ngưỡng chức năng thận cho phép dùng ức chế SGLT-2 từ 25 xuống 20 ml/phút/1.73 m². ▪ Finerenone (một thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid) được khuyến dùng cùng với các loại thuốc khác để bảo vệ tim mạch và thận ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có bệnh thận mạn thay vì chỉ là liệu pháp thay thế như trước đây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Standards of Care in Diabetes—2023*

SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI

Giới thiệu

Statin là thuốc đầu tay trong điều trị rối loạn lipid máu và là thuốc thiết yếu trong phòng ngừa biến cố tim mạch. Cơ chế hoạt động của statin là ức chế enzyme HMG-CoA reductase, có liên quan đến việc sản xuất cholesterol trong gan. Trong nhiều thập kỷ gần đây, lợi ích của statin trên đối tượng bệnh nhân trẻ tuổi đã được chứng minh. Tuy nhiên, trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi hiện không có các khuyến cáo mạnh mẽ về liệu pháp statin trong quần thể này do dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng còn hạn chế và gây tranh cãi, đặc biệt là liên quan đến phòng ngừa nguyên phát [1].

Nhìn chung, tỷ lệ sử dụng statin ở bệnh nhân trên 65 tuổi là cao [10]. Tuy nhiên, việc sử dụng statin ở bệnh nhân cao tuổi khác nhau tùy thuộc vào dân số được nghiên cứu và định nghĩa "người cao tuổi". Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ sử dụng statin tương đối cao:

Trong một nghiên cứu Medicare ở Hoa Kỳ từ 65 tuổi trở lên, tỷ lệ sử dụng statin là 49% vào năm 2013 [4].

Một nghiên cứu về người cao tuổi ở Hà Lan cho thấy tỷ lệ sử dụng statin tăng từ 16% năm 1995 lên 55% năm 2010 ở những người từ 75 tuổi trở lên [5].

Một nghiên cứu về người cao tuổi sống trong cộng đồng ở Đài Loan cho thấy tỷ lệ sử dụng statin là 42% ở những người từ 75 tuổi trở lên [6].

Các khuyến cáo chỉ ra rằng quyết định bắt đầu sử dụng statin cần được cân nhắc dựa trên nguy cơ tim mạch của từng đối tượng bệnh nhân, lợi ích có thể đạt được của liệu pháp điều trị cũng như nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn.

I. Lợi ích của statin ở bệnh nhân cao tuổi?

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 LDL-c (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 số bệnh nhân cần điều trị (NNT) là 80 trong hai năm [11].

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, $p = 0,014$) [11].*

Nghiên cứu SPARCL lựa chọn ngẫu nhiên 4,731 người bệnh có LDL-c 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 LDL-c, 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, thường xuất hiện và không được hưởng lợi từ statin [11].

Phân tích tổng hợp ở bệnh nhân cao tuổi bao gồm các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng sử dụng statin làm giảm các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong ở người bệnh mắc bệnh mạch vành [10].

II. Statin có an toàn ở người cao tuổi không?

Tuổi cao là một trong các yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của statin [10]. Một số nguyên nhân làm tăng tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của statin ở người cao tuổi bao gồm: suy giảm chức năng của các cơ quan chuyển hóa thải trừ (gan, thận), tăng lượng mỡ trong cơ thể, giảm lượng nước làm thay đổi thể tích phân bố thuốc [2]. Ngoài ra, người cao tuổi thường nhiều bệnh lý mắc kèm cần sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc, do đó tăng tỷ lệ gặp tương tác với statin và dẫn đến các vấn đề nghiêm trọng [2]. Tương tác thuốc statin là một mối quan tâm, chủ yếu vì chúng có khả năng làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ của statin như đau cơ không tăng CK, bệnh cơ tăng CK và tiêu cơ vân hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Khuyến cáo rằng nên bắt đầu dùng statin với liều thấp nếu có suy thận đáng kể và/hoặc khả năng tương tác thuốc, sau đó tăng liều để đạt được mục tiêu điều trị

SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI

LDL-C [7]. Một số lưu ý về khuyến cáo về các thuốc dễ gặp tương tác với statin và hiệu chỉnh liều khi kết hợp các thuốc được liệt kê tại Bảng 1 và Bảng 2 [11].

Bảng 1. 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 2. 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							

SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI

	Diltiazem, Verapamil Amlodipin	Amiodaron	Clopidogrel Prasugrel Warfarin Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ticagrelor	Dabigatran	Gemfibrozil	Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat
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

Tuy nhiên, 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 [11].

III. Khuyến cáo sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi

Theo ESC, khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi như sau:

Bảng 3. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi ESC 2019

Nội dung	Nhóm	Mức độ
Điều trị bằng statin được khuyến nghị cho người cao tuổi mắc bệnh tim mạch do xơ vữa giống như đối với bệnh nhân trẻ tuổi	I	A
Điều trị bằng statin được khuyến cáo để phòng ngừa nguyên phát tùy theo mức độ rủi ro ở người lớn tuổi ≤75 tuổi.	I	A
Có thể xem xét bắt đầu điều trị bằng statin để phòng ngừa tiên phát ở người cao tuổi >75 tuổi nếu có nguy cơ cao trở lên	IIb	B
Khuyến cáo nên bắt đầu dùng statin với liều thấp nếu có suy thận đáng kể và/hoặc khả năng tương tác thuốc, sau đó tăng dần liều để đạt được mục tiêu điều trị LDL-C.	I	C

Theo Khuyến cáo về dự phòng Bệnh lý tim mạch trong Hướng dẫn về phòng ngừa bệnh tim mạch trong thực hành lâm sàng của Hiệp hội Tim mạch châu Âu năm 2021 và Thực hành lâm sàng năm 2022 của Hiệp hội tim mạch học Việt Nam, Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu như sau:

Bảng 4. Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người lớn tuổi (≥ 70 tuổi)

Khuyến cáo	Mức khuyến cáo	Mức bằng chứng
Điều trị Statin được khuyến cáo cho người cao tuổi mắc BTMXV tương tự như ở người trẻ.	I	A
Có thể cân nhắc khởi đầu điều trị với Statin để dự phòng tiên phát cho người cao tuổi ≥ 70 tuổi có nguy cơ tim mạch cao hoặc rất cao.	IIb	B
Khuyến cáo khởi đầu điều trị Statin với liều thấp nếu người bệnh có suy thận và/hoặc có khả năng tương tác thuốc.	I	C

IV. Kết luận

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 càng mạnh thì 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 có thể 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 [11].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cobos-Palacios, Lidia, et al. "Statin therapy in very old patients: lights and shadows." *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8 (2021): 779044.
2. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30423393.
3. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. *Statin use in the elderly: a review*. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):619-623.
4. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. *National Trends in Statin Use and Expenditures in the US Adult Population From 2002 to 2013: Insights From the Medical Expenditure Panel Survey*. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):56-65. doi:10.1001/jamacardio.2016.4700
5. Marengoni A, Onder G, Bonometti F, et al. *Trends in polypharmacy and drug use among older adults in Italy: a population-based study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(6):583-591. doi:10.1002/pds.4416

6. Chang CB, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS. *Prevalence and factors associated with use of lipid-lowering drugs among community-dwelling older adults in Taiwan: a cross-sectional study*. BMC Geriatr. 2017;17(1):278. doi:10.1186/s12877-017-0689-9.
7. ESC 2019, *Guidelines for Management of Dyslipidemias*
8. ADA 2023, *Standards of Medical Care in Diabetes*
9. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Radavoi DG, Diaconu CC. *Treatment with Statins in Elderly Patients*. Medicina (Kaunas). 2019;55(11):721.
10. Hilmer, Sarah, and Danijela Gnjidic. "Statins in older adults." *Australian Prescriber* 36.3 (2013).
11. Choosing statins: a review to guide clinical practice. Arch Endocrinol Metab. 2020;64/6
12. ESC Scientific Document Group. "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *European Heart Journal* 42.34 (2021): 3227-3337.

Quản lý không dung nạp statin

Statin là một trong các phương pháp điều trị tăng lipid máu chính và là nền tảng trong phòng ngừa bệnh tim mạch do xơ vữa [7]. Các triệu chứng trên cơ được ghi nhận trong nhiều báo cáo ở người bệnh sử dụng statin, đây là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất của việc ngừng điều trị bằng statin và có liên quan đến tăng nguy cơ gặp biến quan tim mạch [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ thực sự không dung nạp statin trên toàn thế giới chỉ từ 6 đến 10% [8]. Các tác dụng không mong muốn khác có thể liên quan đến statin bao gồm rối loạn nhận thức thần kinh, nhiễm độc gan, đột quỵ xuất huyết và nhiễm độc thận. Những tác dụng không mong muốn này đều có thể dẫn đến việc ngừng sử dụng, *tuy nhiên mối quan hệ nhân quả này mới chỉ được xác nhận đối với triệu chứng cơ liên quan đến statin, tăng tạm thời enzym gan và bệnh đái tháo đường mới được chẩn đoán* [8]. *Do đó, điều quan trọng là xác định những người bệnh thực sự không dung nạp statin để tránh việc ngừng điều trị statin không cần thiết.* Một số các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng: không phải tất cả các báo cáo về cơ chế do statin và hầu hết người bệnh có thể dung nạp statin sau khi dùng lại, giảm liều hoặc chuyển sang statin khác [7].

1. Không dung nạp statin là gì?

Theo Hiệp hội Lipid Quốc tế (ILEP), định nghĩa thống nhất về không dung nạp statin bao gồm 4 trường hợp:

+ Không có khả năng dung nạp ít nhất 2 loại statin khác nhau – một statin ở liều khởi đầu trung bình hàng ngày thấp nhất và statin còn lại ở bất kỳ liều nào.

+ Không dung nạp liên quan đến tác dụng không mong muốn liên quan đến statin đã được xác nhận, hoặc các bất thường dấu ấn sinh học quan trọng đã được xác nhận.

+ Triệu chứng hoặc thay đổi dấu ấn sinh học được giải quyết hoặc cải thiện đáng kể khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng.

+ Các triệu chứng hoặc thay đổi dấu ấn sinh học không phải do nguyên nhân đã được chứng minh như tương tác thuốc-thuốc và các tình trạng bệnh làm tăng nguy cơ không dung nạp statin [8].

Theo Hiệp hội Lipid Quốc gia Hoa Kỳ (NLA), không dung nạp statin là một hoặc nhiều biến cố bất lợi khi điều trị bằng statin, sẽ được giải quyết hoặc cải thiện khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng statin. Phân loại thành hai nhóm là không dung nạp hoàn toàn (không dung nạp ở bất kỳ liều điều trị nào) hoặc không dung nạp một phần (không có khả năng dung nạp liều cần thiết để đạt

mục tiêu điều trị). Để phân loại không dung nạp statin thì sử dụng ít nhất 2 statin trong đó sử dụng ít nhất 1 statin với liều điều trị thấp nhất trong ngày [2].

2. Các yếu tố nguy cơ không dung nạp statin

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ không dung nạp statin

Các yếu tố liên quan đến người bệnh	Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được
- Tuổi cao (>80 tuổi) [3]	- Liều pháp statin liều cao [3]
- Giới tính nữ [3]	- Uống quá nhiều rượu [3]
- Dân tộc Châu Á [3]	- Tương tác thuốc (đặc biệt là việc sử dụng gemfibrozil, thuốc loạn thần, amiodarone, verapamil, cyclosporine, kháng sinh nhóm macrolide, thuốc kháng nấm nhóm azole, thuốc ức chế protease) [2]
- Tình trạng thần kinh cơ đã có từ trước [3]	- Tập thể dục quá mức [3]
- Tiền sử bệnh cơ hoặc tiền sử gia đình mắc hội chứng bệnh cơ [3]	- Uống quá nhiều nước ép bưởi [3]
- Bệnh gan có từ trước [3]	- Thiếu vitamin D [2]
- Bệnh thận có từ trước [3]	- Béo phì [2]
- Một số đa hình di truyền hiếm gặp điều chỉnh con đường enzym cytochrom gan [3]	- Bệnh đái tháo đường [2]
	- Suy giáp [2]

Các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng không dung nạp statin và việc điều chỉnh các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được giúp cải thiện việc dung nạp statin trong một số trường hợp [2].

3. Tỷ lệ không dung nạp statin

- Tỷ lệ không dung nạp statin được báo cáo ở khoảng 5% đến 30% người bệnh, trong đó tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ lưu hành khác nhau tùy theo dân số nghiên cứu và môi trường [2].

- Có một tỷ lệ nhất định các triệu chứng không mong muốn liên quan đến statin do hiệu ứng NOCEBO*; tuy nhiên, các triệu chứng liên quan vẫn xuất hiện trên lâm sàng [2].

- Những người bệnh gặp tác dụng không mong muốn liên quan đến statin, bất kể nguyên nhân (tức là tác dụng dược lý hoặc tác dụng không mong muốn) đều cần điều trị nồng độ lipid máu gây xơ vữa tăng cao để giảm nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa liên quan đến [2].

**Hiệu ứng NOCEBO: đề cập đến các biến cố bất lợi, thường hoàn toàn mang tính chủ quan, xuất phát từ tâm lý về tác dụng không mong muốn của thuốc, giả dược...Tâm lý này có thể được thúc đẩy bởi nhiều yếu tố như đối tượng nghiên cứu có hiểu biết trong thử nghiệm lâm sàng, được bác sỹ cảnh báo*

về tác dụng không mong muốn khi kê đơn thuốc và thông tin trên phương tiện truyền thông. Hiệu ứng NOCEBO là lời giải thích cho việc các nghiên cứu quan sát và trong thực hành lâm sàng ghi nhận tỉ lệ các triệu chứng đau cơ hoặc các triệu chứng khác liên quan đến Statin cao hơn so với giả dược, trong khi đó tỉ lệ là tương tự so với giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng [9].

4. Một số khuyến cáo về quản lý bệnh tim mạch do xơ vữa trong tình trạng không dung nạp statin

Khuyến cáo của Hiệp hội Lipid Quốc gia Hoa Kỳ (NLA) về quản lý nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa [2] như sau:

Bảng 2. Khuyến cáo của Hiệp hội Lipid Quốc gia Hoa Kỳ (NLA) về quản lý nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa

Nội dung	Khuyến cáo	Mức độ bằng chứng
Đối với người bệnh không tuân thủ hoặc không kiên trì với liệu pháp statin, không dung nạp statin nên được đánh giá là một yếu tố nguy cơ.	I	B-R
Đối với người bệnh nghi ngờ không dung nạp statin, các bác sĩ lâm sàng nên thử nhiều chiến lược để xác định chế độ điều trị statin có thể dung nạp được (ví dụ: liều thấp hơn, chuyển đổi statin, không dùng thuốc hàng ngày), vì không dung nạp hoàn toàn statin là không phổ biến (<5% người bệnh).	I	B-R
Khi sử dụng các liệu pháp không phải statin, nên ưu tiên những liệu pháp đã có dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy giảm nguy cơ biến cố tim mạch.	I	A
Đối với người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ không dung nạp statin có nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa cao hoặc rất cao, nên cân nhắc liệu pháp điều trị không statin trong khi thực hiện thử nghiệm để xác định chế độ điều trị statin có thể dung nạp được để tránh chậm lại việc hạ thấp lipid máu gây xơ vữa	IIa	B-R
Đối với người bệnh không dung nạp statin, có thể xem xét nguyên nhân do hiệu ứng nocebo; tuy nhiên, điều này không làm cho các triệu chứng không mong muốn ít liên quan đến lâm sàng hơn và nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa liên quan đến tăng lipid máu gây xơ vữa nên được điều trị	IIa	A
Đối với người bệnh không dung nạp statin hoàn toàn hoặc	IIa	A

Nội dung	Khuyến cáo	Mức độ bằng chứng
----------	------------	-------------------

một phần, nên xem xét liệu pháp điều trị không phải statin để hỗ trợ giảm lipid máu gây xơ vữa.

5. Các phương pháp giảm lipid máu không phải statin

Tại Mỹ, một số phương pháp điều trị hạ lipid máu có sẵn ở Mỹ [2], bao gồm:

1. Thay đổi lối sống
2. Các Statin
3. Ezetimibe (Ức chế hấp thu cholesterol)
4. Nhóm thuốc ức chế PCSK9
5. Nhóm Resin (Bile acid sequestrants)
6. Acid Bempedoic (Ức chế ATP citrate lyase)
7. Nhóm Fibrates
8. Icosapent ethyl

Một số thông tin về khả năng giảm nguy cơ biến cố tim mạch của các phương pháp điều trị không phải statin, như sau:

- **Ezetimibe** đã được chứng minh hiệu quả giảm nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa trong một số thử nghiệm và thường là kết hợp với statin [2].

- **Nhóm Resin (Bile acid sequestrants)**: hiện tại, có ít dữ liệu chứng minh hiệu quả trên kết cục tim mạch của nhóm thuốc này. Thử nghiệm chính chứng minh hiệu quả của nhóm thuốc này là Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT), kết quả ban đầu được công bố vào năm 1984, trước khi có liệu pháp statin. Trong thử nghiệm này, 3.806 nam giới bị tăng cholesterol máu nguyên phát được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc cholestyramine (24 g/ngày). Sau thời gian theo dõi trung bình là 7,4 năm, nhóm cholestyramine cho thấy giảm 19% kết cục chính của bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong [2].

- **Nhóm Acid Bempedoic (Ức chế ATP citrate lyase)**: hiện tại chưa có kết quả từ các thử nghiệm kết quả tim mạch của acid bempedoic, mặc dù một thử nghiệm như vậy đang được tiến hành ở những đối tượng có nguy cơ cao và rất cao đối với bệnh tim mạch do xơ vữa, người tham gia ghi nhận không dung nạp statin và LDL-c ≥ 100 mg/dL. Các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để dùng giả dược hoặc acid bempedoic 180 mg/ngày. Quá trình đăng ký đã hoàn tất (N=14.014) và thử nghiệm sẽ tiếp tục cho đến khi 1.620 người tham gia gặp

tiêu chí chính về biến cố tim mạch nghiêm trọng. Kết quả dự kiến vào năm 2023 [2].

- *Nhóm Fibrat:*

+ **Gemfibrozil:** cả 2 thử nghiệm RCT quy mô lớn đều cho thấy lợi ích trong việc giảm các biến cố bệnh mạch vành so với giả dược [2].

+ **Fenofibrat:** đối với 2 thử nghiệm nghiên cứu của Fenofibrat, trong đó có cả đối tượng người bệnh đái tháo đường tuýp 2, cho thấy không có lợi ích tổng thể đáng kể nào với tiêu chí tổng hợp (Biến cố bất lợi chính tim mạch hoặc mạch vành) [2].

Kết quả từ các phân tích tổng hợp cho thấy lợi ích của nhóm Fibrat trên người bệnh có triglycerid cao, đặc biệt kèm theo giảm HDL-c. Tuy nhiên, vẫn cần thêm các nghiên cứu trong tương lai để chứng minh lợi ích của nhóm thuốc này [2].

+ **Pemafibrate:** Nghiên cứu Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) trial để đánh giá hiệu quả của pemafibrat trên các người bệnh có nguy cơ cao đái tháo đường tuýp 2 kèm theo tăng Triglycerid và giảm nồng độ HDL-c đã tạm dừng sau khi phân tích kết quả kế hoạch tạm thời cho thấy khó có thể đạt được mục tiêu [2].

- **Nhóm Icosapent ethyl:** hai hoạt chất trong nhóm đều được sử dụng để điều trị tăng triglycerid máu nặng ($TG \geq 500$ mg/dL), nhưng chỉ icosapent ethyl có chỉ định đã được phê duyệt để phòng ngừa thứ phát bệnh tim mạch do xơ vữa [2].

6. Kết quả

Như vậy, tỷ lệ không dung nạp statin hoàn toàn là tương đối thấp. Do đó, khi nghi ngờ người bệnh không dung nạp statin, cần đánh giá người bệnh cẩn thận để tối ưu hóa phác đồ statin (loại statin, liều dùng, tần suất dùng), và để tránh việc ngừng statin không cần thiết hoặc người bệnh phải dùng liều thấp dẫn đến việc không đạt mục tiêu điều trị LDL- C/ non HDL-C giảm biến cố tim mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670–1681.
2. Mary Katherine Cheeley, PharmD, CLS, FNLA, Joseph J. Saseen. June 08, 2022. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient

3. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol.* 2013; 29:1553–1568. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.023.
4. Rodrigo Alonso, 2019, “ Diagnosis and Management of Statin intolerance”, The official journal of the Japan Atherosclerosis Society and the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases.
5. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016; 388: 2532-2561
6. Dr Rani Khatib & Dr Dermot Neely on behalf of the AAC Clinical Subgroup. June 2020. Review date: June 2021. Pathway endorsed by NICE July 2020.
7. Alonso, Rodrigo, Ada Cuevas, and Alberto Cafferata. "Diagnosis and management of statin intolerance." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 26.3 (2019): 207-215.
8. Bytyçi, Ibadete, et al. "Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis." *European heart journal* 43.34 (2022): 3213-3223.
9. Jonathan A Tobert, Connie B Newman, “The nocebo effect in the context of statin intolerance” (2016) *Journal clinical lipidology*.

CẬP NHẬT CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG TRÊN BỆNH THẬN MẠN CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ SGLT2

Nhóm thuốc ức chế SGLT-2 là nhóm thuốc đái tháo đường thế hệ mới, hiện nay có nhiều ưu điểm trong điều trị, tại Việt Nam, hiện lưu hành 2 hoạt chất của nhóm thuốc này là dapagliflozin và empagliflozin.

Thuốc ức chế SGLT2 được phê duyệt chỉ định đầu tiên là điều trị đái tháo đường. Sau đó, thuốc tiếp tục chứng minh lợi ích trên đối tượng bệnh nhân suy tim và gần đây là bệnh thận mạn không đái tháo đường.

1. Một số thông tin cập nhật trên thế giới về chỉ định trên đối tượng bệnh thận mạn của thuốc ức chế SGLT-2

Hiện nay, có 2 nghiên cứu lớn chứng minh được lợi ích của thuốc ức chế SGLT-2 trên bệnh nhân bệnh thận mạn (có hoặc không có đái tháo đường) là Nghiên cứu DAPA-CKD và EMPA-KIDNEY [8], [9].

Đặc điểm	Nghiên cứu DAPA-CKD [8]	Nghiên cứu EMPA-KIDNEY [9]
Thuốc nghiên cứu	Dapagliflozin	Empagliflozin
Thời điểm hoàn thành	2020	2022
Thiết kế nghiên cứu	RCT, mù đôi - Nhóm 1: dapagliflozin 10mg/ngày - Nhóm 2: placebo Theo dõi 2,4 năm	RCT, mù đôi - Nhóm 1: empagliflozin 10mg/ngày - Nhóm 2: placebo Theo dõi 2 năm
Tiêu chuẩn lựa chọn	- Người trưởng thành có hoặc không ĐTĐ typ 2 - eGFR 25-75mL/phút/1,73m ² với uACR 200-5000 mg/g - Có hoặc không dùng ACEi/ARB (nếu dùng ACEi/ARB, cần dùng liều ổn định ít nhất 4 tuần)	- Người trưởng thành có hoặc không ĐTĐ - eGFR 20-45 mL/phút/1,73m ² , bất kể mức uACR - eGFR 45-90 mL/phút/1,73m ² với uACR ≥ 200mg/g - Có hoặc không dùng RASi
Tiêu chuẩn loại trừ	- Loại trừ ĐTĐ típ 1, bệnh thận đa nang, bệnh thận lupus hoặc bệnh tự miễn hệ thống không rõ nguyên nhân - Bệnh nhân dùng liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh thận trong 6 tháng gần đây	- Loại trừ bệnh thận đa nang và người ghép thận
Số lượng bệnh nhân	4.304 BN	6.609 BN

CẬP NHẬT CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG TRÊN BỆNH THẬN MẠN CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ SGLT2

Đặc điểm	Nghiên cứu DAPA-CKD [8]	Nghiên cứu EMPA-KIDNEY [9]
Số lượng bệnh nhân Việt Nam	282 BN	0 BN
Kết cục chính		
Bệnh thận tiến triển hoặc tử vong do thận hoặc tử vong do tim mạch	Giảm 39% (NNT=19) ¹ HR 0.61 (95% CI, 0.51–0.72) (p <0.001) - Nhóm ĐTĐ: giảm 36%; HR 0.64 (95% CI, 0.52-0.79) - Nhóm không ĐTĐ: giảm 50%; HR 0.50 (95% CI, 0.35 to 0.72)	Giảm 28% ² HR 0.72 (95% CI, 0.64–0.82), p <0.001
Kết cục phụ		
Tử vong do mọi nguyên nhân	Giảm 31% HR 0.69 (95% CI, 0.53–0.88); p=0.004	Chưa chứng minh được lợi ích HR 0.87 (95% CI, 0.70–1.08); p=0.21
Giảm ổn định eGFR ≥ 50%, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do thận/ Bệnh thận tiến triển	Giảm 44% HR 0.56 (95% CI, 0.45–0.68); p<0.001	Giảm 39% HR 0.71 (95% CI, 0.62–0.81)
Nhập viện do suy tim hoặc tử vong tim mạch	Giảm 29% HR 0.71 (95% CI, 0.55–0.92); p=0.009	Chưa chứng minh được lợi ích HR 0.84 (95% CI, 0.67–1.07); p=0.15
Nhập viện do mọi nguyên nhân	Không có trong đề cương nghiên cứu	Giảm 14% HR 0.86 (95% CI, 0.78–0.95); p=0.003
Tử vong tim mạch	Chưa chứng minh được lợi ích HR 0.81 (95% CI, 0.58–1.12) (p: NA)	Chưa chứng minh được lợi ích HR 0.84 (95% CI, 0.60–1.19)
Biến cố gộp bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong tim mạch	Không có trong đề cương nghiên cứu	Giảm 27% HR 0.73 (95% CI, 0.59–0.89)
Cập nhật chỉ định điều trị bệnh thận mạn		
Châu Âu	✓ (8/2021)	✗
Mỹ - FDA phê duyệt	✓ (4/2021)	✗

Ghi chú: HR: Hazard Ratio

1. Tiêu chí chính: Kết quả gộp của giảm GFR ước tính $\geq 50\%$, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do thận hoặc tim mạch .

2. *Tiêu chí chính: Kết quả gộp của bệnh thận tiến triển (được định nghĩa là bệnh thận giai đoạn cuối, eGFR giảm xuống <10 ml/phút/1,73 m², eGFR giảm ≥40% so với ban đầu hoặc tử vong do thận) hoặc tử vong do tim mạch.*

Kết quả từ các nghiên cứu lớn này là nền tảng cập nhật các khuyến cáo trên bệnh nhân bệnh thận mạn trong hướng dẫn điều trị đái tháo đường của Hoa Kỳ ADA và tờ thông tin sản phẩm.

Bên cạnh đó, theo hướng dẫn của Hội Thận học Quốc Tế KDIGO 2022, thuốc ức chế SGLT2 cũng được khuyến cáo cho bệnh nhân để ngăn ngừa tiến triển của bệnh thận mạn. Tuy nhiên, các khuyến nghị không áp dụng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch được ghép thận. Thuốc ức chế SGLT2 cũng chứng minh được lợi ích trên bệnh nhân bệnh thận mạn không mắc bệnh đái tháo đường; tuy nhiên, mức độ bằng chứng mạnh mẽ hơn trên đối tượng bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Thuốc ức chế SGLT2 với những lợi ích lâm sàng đã được chứng minh trong bệnh thận do đái tháo đường bao gồm canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin [7].

2. Thông tin về chỉ định điều trị và liều dùng trên bệnh thận mạn của các thuốc ức chế SGLT2 trong Dược thư Quốc gia Việt Nam phiên bản mới nhất.

Tại Việt Nam, từ Thông tin sản phẩm của các thuốc ức chế SGLT2 chưa được cập nhật chỉ định trên bệnh thận mạn. Tuy nhiên, chỉ định trên đã được cập nhật trong Dược thư Quốc gia Việt Nam phiên bản mới nhất (được ban hành theo quyết định 3445/QĐ-BYT ngày 23/12/2022 của Bộ Y tế), trong đó, mới chỉ có hoạt chất Dapagliflozin được cập nhật chỉ định điều trị bệnh thận mạn và Empagliflozin chưa được cập nhật chỉ định này, cụ thể như sau:

	Chỉ định	Liều dùng
Dapagliflozin	<p>Đái tháo đường typ 2: Dapagliflozin được chỉ định nhằm kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) bị đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt đường huyết với chế độ ăn kiêng và luyện tập. Dapagliflozin có thể sử dụng đơn trị liệu cho những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp và trị liệu phối hợp với các thuốc giảm đường huyết khác kể cả insulin [2].</p> <p>Dapagliflozin được chỉ định nhằm làm giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2 có bệnh tim mạch hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch [2].</p> <p>Suy tim: Dapagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với phân suất tống máu giảm [2].</p> <p><u>Bệnh thận mạn: Dapagliflozin được chỉ định ở người lớn để điều trị bệnh thận mạn</u> [2]</p>	<p>Đái tháo đường typ 2: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg uống 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 10 mg uống 1 lần/ngày để tăng hiệu quả kiểm soát đường huyết [2].</p> <p>Khi dapagliflozin được sử dụng kết hợp với insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin, chẳng hạn như sulphonylurê, cần nhắc liều insulin hoặc thuốc kích thích bài tiết insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết [2].</p> <p>Suy tim: Liều khuyến cáo là 10 mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác [2].</p> <p><u>Bệnh thận mạn: Liều khuyến cáo là 10mg dapagliflozin 1 lần/ngày. Dapagliflozin được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị bệnh thận mạn khác</u> [2].</p> <p>Đối tượng đặc biệt:</p> <p>+ Suy thận: Không cần điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận. Để kiểm soát đường huyết, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính</p>

	Chỉ định	Liều dùng
		<p>(eGFR) <15 ml/phút/1,73 m². Không khuyến cáo dùng dapagliflozin để cải thiện kiểm soát đường huyết ở BN có eGFR<45 ml/phút/1,73 m². Hiệu quả hạ đường huyết của dapagliflozin bị giảm khi eGFR<45 ml/phút/1,73 m², và có thể không có tác dụng ở bệnh nhân suy thận nặng. Do đó, trên bệnh nhân đái tháo đường, nếu eGFR giảm xuống dưới 45 ml/phút/1,73m², nên xem xét phối hợp thêm các thuốc hạ đường huyết khác [2].</p> <p>Đối với các chỉ định khác, không nên bắt đầu điều trị bằng dapagliflozin ở bệnh nhân có eGFR <15 ml/phút/1,73m², tuy nhiên bệnh nhân có thể tiếp tục uống 10 mg, 1 lần/ngày để giảm nguy cơ suy giảm eGFR, bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD), tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim [2].</p> <p>Chống chỉ định sử dụng dapagliflozin đối với bệnh nhân lọc máu [2].</p> <p>+ <i>Suy gan</i>: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 5 mg. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều lên 10 mg khi có chỉ định [2].</p> <p>+ <i>Người già (≥65 tuổi)</i>: Không có khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên tuổi [2].</p> <p>+ <i>Trẻ em</i>: Tính an toàn và hiệu quả của dapagliflozin ở trẻ em từ 0 đến < 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu [2].</p>

3. Tỷ lệ, điều kiện thanh toán Bảo hiểm y tế của các thuốc ức chế SGLT-2

Trước đây, danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia BHYT được quy định tại các Thông tư 30/2018/TT-BYT, Thông tư 01/2020/TT-BYT, Thông tư 20/2020/TT-BYT [3], [4], [5]. Theo đó, Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán trong trường hợp chỉ định thuốc phù hợp với:

- Chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế cấp phép

- Hoặc Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế.

Hiện nay, các Thông tư nêu trên đã được thay thế bằng Thông tư số 20/2022/TT-BYT ngày 31/12/2022 (hiệu lực thi hành từ 1/3/2023) và trong thông tư mới ban hành này, **Bộ Y tế đã bổ sung thêm 02 nguồn tài liệu tham khảo để thanh toán chi phí thuốc Bảo hiểm y tế** so với thông tư trước đó [6] là:

- **Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc của thuốc biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu đã được Bộ Y tế cấp phép.**

- **Dược thư Quốc gia Việt Nam phiên bản mới nhất.**

Thuốc ức chế SGLT-2 (dapagliflozin và empagliflozin), được Quỹ Bảo hiểm y tế thanh toán 70% khi có chỉ định phù hợp với một trong các tài liệu nêu trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc được Bộ Y tế cấp phép.*
2. *Dược thư Quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ ba (được ban hành theo quyết định 3445/QĐ-BYT ngày 23/12/2022 của Bộ Y tế).*
3. *Thông tư 30/2018/TT-BYT ngày 30/10/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế Ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.*
4. *Thông tư 01/2020/TT-BYT ngày 16/01/2020 sửa đổi, bổ sung Thông tư số 30/2018/TT-BYT ngày 30 tháng 10 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.*
5. *Thông tư 20/2020/TT-BYT ngày 26/11/2020 sửa đổi, bổ sung một số điều của thông tư số 30/2018/TT-BYT ngày 30 tháng 10 năm 2018 của bộ trưởng bộ y tế ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.*

6. Thông tư 20/2022/TT-BYT ngày 31/12/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.

7. Inderbir S. Padda; Arun U. Mahtani; Mayur Parmar. *Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors*. 2023

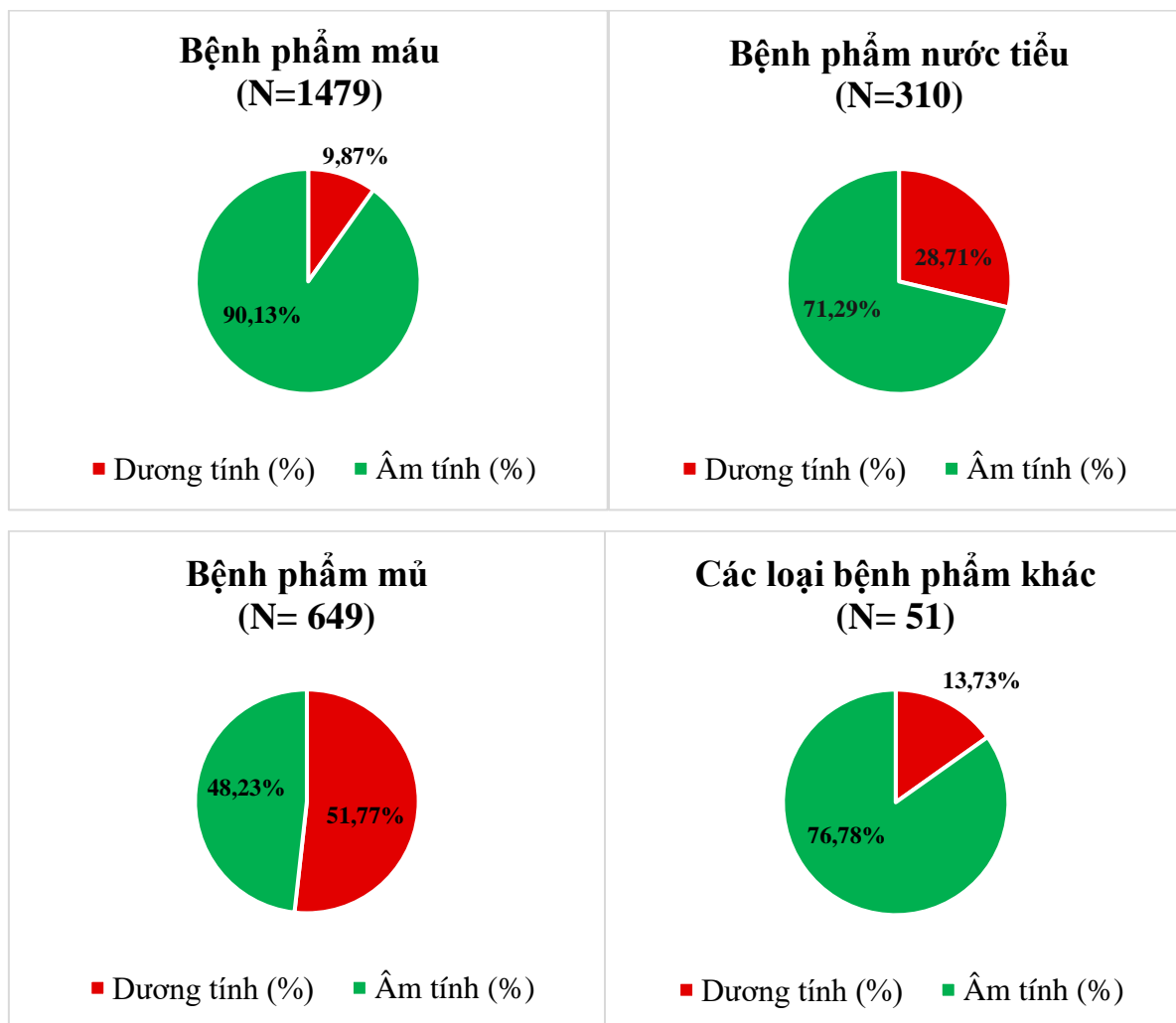
8. Heerspink, Hiddo JL, et al. "Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease." *New England Journal of Medicine*, 383.15 (2020): 1436-1446.

9. EMPA-Kidney Collaborative Group. "Empagliflozin in patients with chronic kidney disease." *New England Journal of Medicine*, 388.2 (2023): 117-127.

TỔNG KẾT KẾT QUẢ NUÔI CẤY VÀ TÍNH NHẠY CẢM CỦA VI KHUẨN VỚI KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN 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=89)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	58	65.17
2	Staphylococcus aureus	4	4.49
3	Enterbacter cloacae	3	3.37
4	Staphylococcus aureus	3	3.37
5	Klebsiella pneumoniae	2	2.25

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=89)	Tỷ lệ (%)
6	Acinetobacter baumannii	2	2.25
	Khác	17	19.04

***Khác:** *Candida tropicalis*; *Acinetobacter baumannii*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Acinetobacter lwoffii*; *Enterobacter cloacae*; *Serratia plymuthica*; *Acinobacter lwoffii*; *Proteus vulgaris*; *Shigella boydii*; *Enterococcus faecalis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterococcus faecium*; *Candida glabrata*; *Streptococcus agalactiae*; *Aeromonas hydrophila*; *Klebsiella aerogenes*; *Citrobacter freundii*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần)

3. Căn nguyên phân lập từ Mủ

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=336)	Tỷ lệ (%)
1	Staphylococcus aureus	179	53.27
2	Escherichia coli	26	7.74
3	Klebsiella pneumoniae	21	6.25
4	Enterococcus faecalis	16	4.76
5	Proteus mirabilis	15	4.46
6	Pseudomonas aeruginosa	13	3.87
7	Morganella morganii	9	2.68
8	Streptococcus agalactiae	7	2.08
9	Klebsiella aerogenes	6	1.79
10	Serratia marcescens	6	1.79
11	Acinetobacter baumannii	5	1.49
12	Enterobacter cloacae	5	1.49
13	Klebsiella oxytoca	3	0.89
14	Staphylococcus haemolyticus	3	0.89
15	Proteus vulgaris	3	0.89
16	Stenotrophomonas maltophilia	2	0.60
17	Aeromonas hydrophila	2	0.60
18	Enterbacter cloacae	2	0.60
19	Acinetobacter baumannii	2	0.60
20	Providencia rettgeri	2	0.60
	Khác*	9	2.7

***Khác:** *Candida parapsilosis complex*; *Aeromonas veronii* bv *veronii*; *Klebsiella ozaenae*; *Serratia plymuthica*; *Citrobacter freundii*; *Enterococcus faecium*; *Aeromonas caviae*; *Providencia stuartii*; *Streptococcus anginosus*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần)

4. Căn nguyên phân lập từ Máu

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=146)	Tỷ lệ (%)
1	<i>Escherichia coli</i>	42	28.77
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	15.75
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	12.33
4	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	5.48
5	<i>Staphylococcus hominis</i>	8	5.48
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	4.11
7	<i>Burkholderia cepacia complex</i>	6	4.11
8	<i>Burkholderia species</i>	3	2.05
9	<i>Salmonella spp</i>	3	2.05
10	<i>Providencia rettgeri</i>	2	1.37
11	<i>Edwardsiella tarda</i>	2	1.37
12	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	1.37
13	<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	1.37
14	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1.37
15	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1.37
16	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1.37
	Khác*	15	10.2

Khác*: *Salmonella species*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Burkholderia cepacia*; *Morganella morganii*; *Acinetobacter baumannii*; *Enterobacter cloacae*; *Staphylococcus capitis*; *Streptococcus anginosus*; *Proteus mirabilis*; *Staphylococcus warneri*; *Burkholderia cepacia* /*Ralstonia pickettii*; *Staphylococcus equorum*; *Sphingomonas paucimobilis*; *Achromobacter species*; *Stenotrophomonas maltophilia*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần)

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

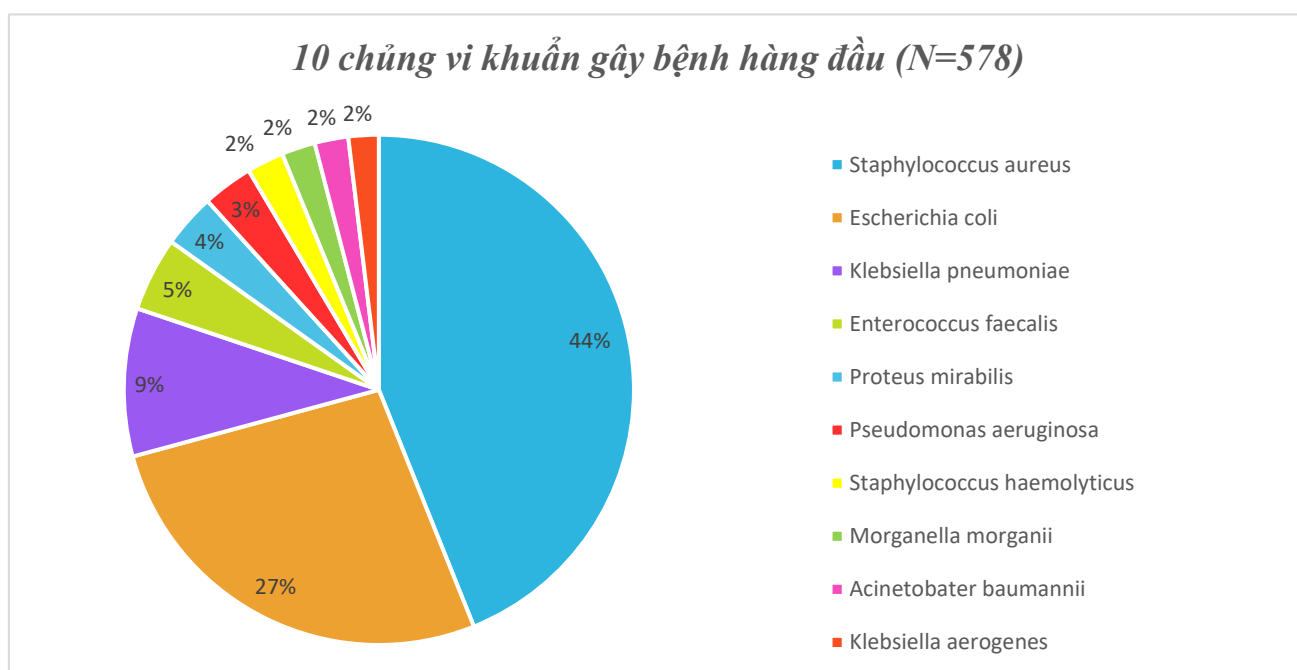
STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=7)	Tỷ lệ (%)
1	Klebsiella pneumoniae	3	42.86
2	Acinetobater baumannii	1	14.29
3	Staphylococcus aureus	1	14.29
4	Pseudomonas aeruginosa	1	14.29
5	Stenotrophomonas maltophilia	1	14.29

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

1. Tổng quan

- Tổng số mẫu nuôi cấy: **2489**
- Tổng số mẫu có kết quả định danh & KSD: **578 (23.2%)**
 - + Tỷ lệ vi khuẩn Gram Âm: **300 (51.9%)**
 - + Tỷ lệ vi khuẩn Gram Dương: **268 (46.3%)s**
 - + Tỷ lệ liên cầu khuẩn: **7 (1.2%)**

2. 10 chủng vi khuẩn gây bệnh hàng đầu



3. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Chăm sóc bàn chân (N = 308)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=308)	Tỷ lệ (%)
1	Staphylococcus aureus	164	53.25

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=308)	Tỷ lệ (%)
2	Escherichia coli	22	7.14
3	Klebsiella pneumoniae	17	5.52
4	Enterococcus faecalis	15	4.87
5	Proteus mirabilis	14	4.55
6	Pseudomonas aeruginosa	13	4.22
7	Morganella morganii	8	2.60
8	Serratia marcescens	6	1.95
9	Klebsiella aerogenes	5	1.62
10	Enterobacter cloacae	4	1.30
11	Staphylococcus haemolyticus	4	1.30
12	Streptococcus agalactiae	4	1.30
13	Providencia rettgeri	4	1.30
14	Stenotrophomonas maltophilia	3	0.97
15	Proteus vulgaris	3	0.97
16	Acinetobacter baumannii	3	0.97
17	Enterbacter cloacae	2	0.65
18	Aeromonas hydrophila	2	0.65
19	Acinetobacter baumannii	2	0.65
20	Klebsiella oxytoca	2	0.65
	Khác*	11	3.52

Khác*: *Serratia plymuthica*; *Staphylococcus equorum*; *Enterococcus faecium*; *Streptococcus anginosus*; *Providencia stuartii*; *Klebsiella ozaenae*; *Staphylococcus epidermidis*; *Citrobacter freundii*; *Candida parapsilosis complex*; *Aeromonas veronii* *by veronii*; *Aeromonas caviae*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

4. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Điều trị tích cực (N = 103)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=103)	Tỷ lệ (%)
1	Staphylococcus aureus	23	22.33
2	Escherichia coli	23	22.33
3	Klebsiella pneumoniae	13	12.62

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=103)	Tỷ lệ (%)
4	Staphylococcus haemolyticus	5	4.85
5	Burkholderia cepacia complex	4	3.88
6	Staphylococcus epidermidis	3	2.91
7	Acinetobacter baumannii	3	2.91
8	Enterococcus faecalis	3	2.91
9	Salmonella spp	3	2.91
10	Edwardsiella tarda	2	1.94
11	Enterobacter cloacae	2	1.94
12	Staphylococcus hominis	2	1.94
13	Streptococcus pneumoniae	2	1.94
14	Morganella morganii	2	1.94
	Khác*	13	12.61

Khác*: *Klebsiella aerogenes*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Proteus vulgaris*; *Staphylococcus warneri*; *Acinetobacter baumannii*; *Burkholderia species*; *Enterococcus faecalis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; *Enterococcus faecium*; *Burkholderia cepacia* /*Ralstonia pickettii*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Staphylococcus saprophyticus*. (Mỗi vi khuẩn phân lập được 1 lần).

5. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Thận – Tiết niệu (Tứ Hiệp) (N = 19)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=19)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	11	57.89
2	Staphylococcus aureus	3	15.79
3	Streptococcus agalactiae	2	10.53
4	Klebsiella aerogenes	1	5.26
5	Candida glabrata	1	5.26
6	Enterbacter cloacae	1	5.26

6. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Thận – Tiết niệu (Thái Thịnh) (N = 9)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=9)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	3	33.33

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=9)	Tỷ lệ (%)
2	Staphylococcus aureus	3	33.33
3	Enterococcus faecalis	1	11.11
4	Staphylococcus saprophyticus	1	11.11
5	Acinetobacter lwoffii	1	11.11

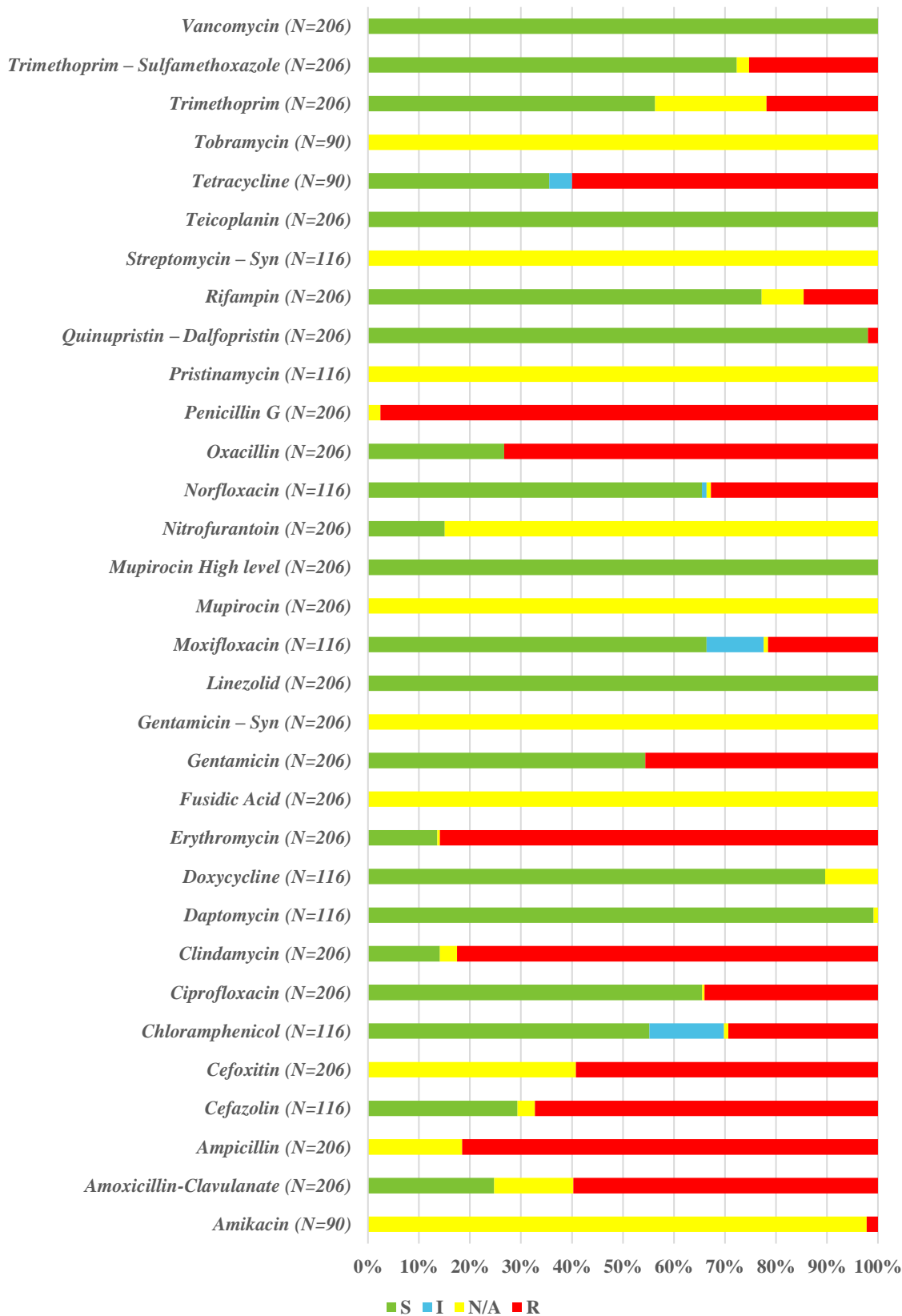
7. Các loại vi khuẩn nuôi cấy tại Khoa Hồi sức cấp cứu (N = 30)

STT	Vi khuẩn	Số chủng (N=30)	Tỷ lệ (%)
1	Escherichia coli	15	50.00
2	Staphylococcus aureus	5	16.67
3	Klebsiella pneumoniae	4	13.33
4	Streptococcus anginosus	1	3.33
5	Staphylococcus hominis	1	3.33
6	Enterococcus faecalis	1	3.33
7	Acinetobacter baumannii	1	3.33
8	Sphingomonas paucimobilis	1	3.33
9	Salmonella species	1	3.33

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

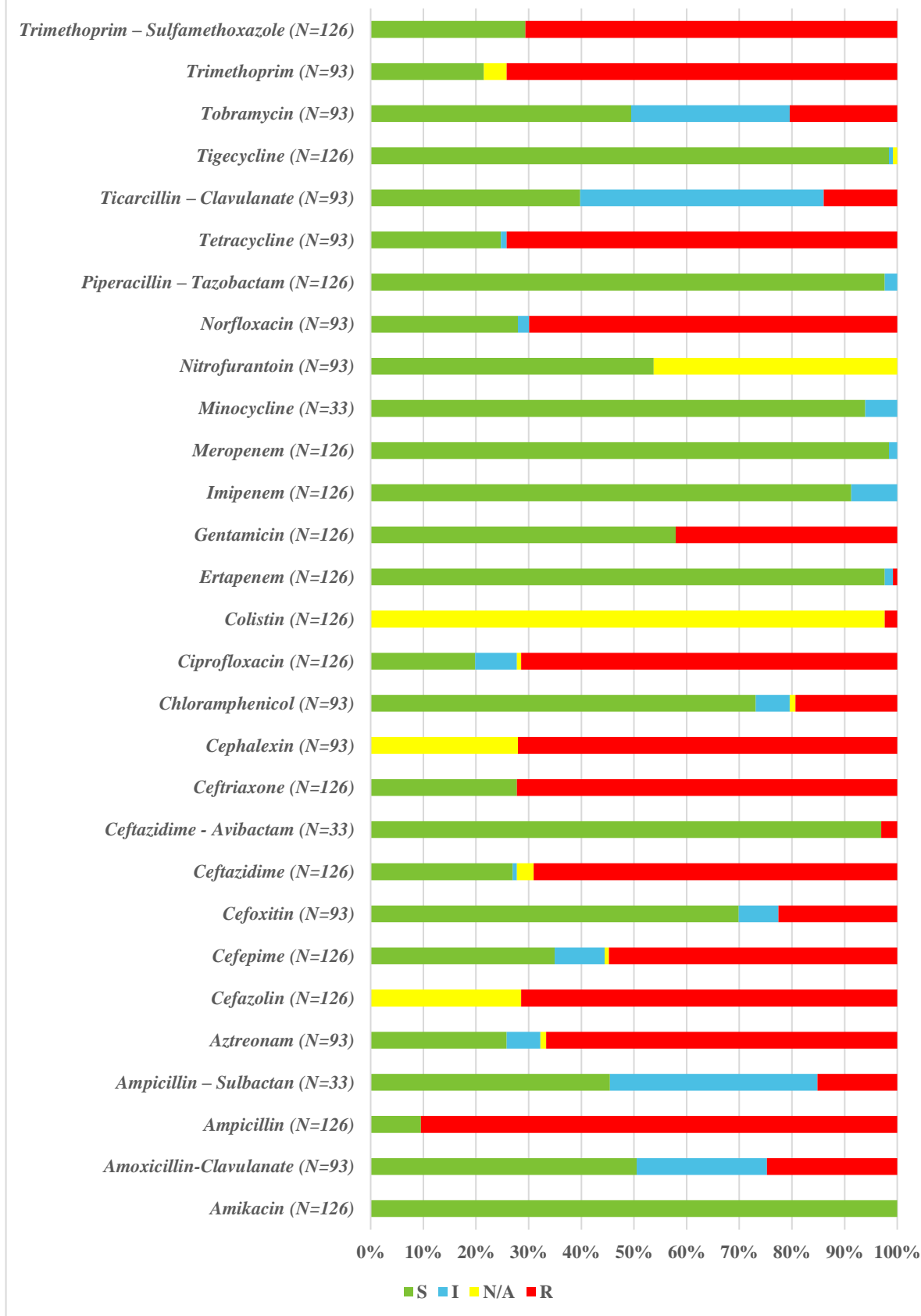
Chú thích: **S:** Nhạy; **I:** Trung gian; **N/A:** Không có thông tin; **R:** Kháng

1. Mức độ kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus*



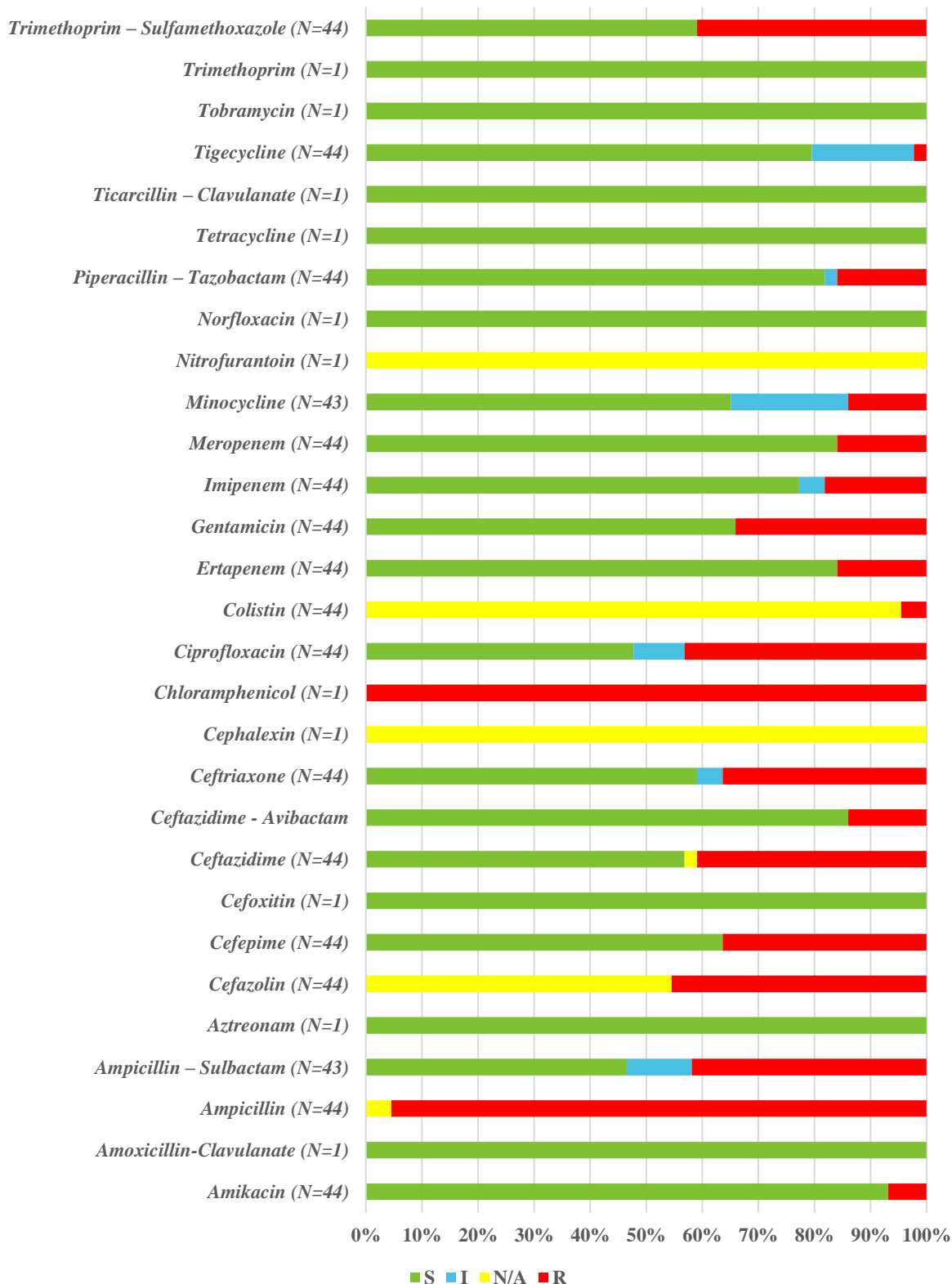
S: Nhạy; I: Trung gian; N/A: Không có thông tin; R: Kháng

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



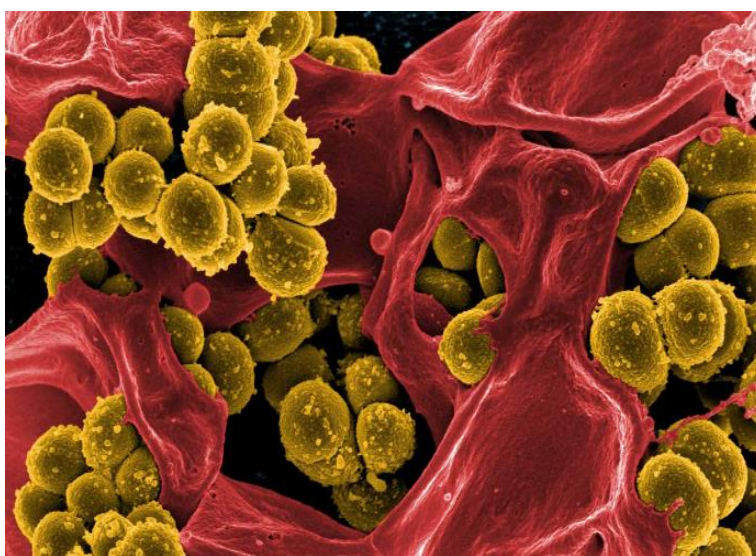
S: Nhạy; I: Trung gian; N/A: Không có thông tin; R: Kháng

3. Mức độ kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae*



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



TỔNG QUAN VỀ TỤ CẦU VÀNG KHÁNG METHICILLINE (MRSA)

1. GIỚI THIỆU VỀ MRSA

Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) là vi khuẩn Gram dương có hình cầu khuẩn và có xu hướng sắp xếp thành từng cụm, hình thái giống chùm nho. Ở nhiệt độ từ 18-40 °C, tụ cầu có thể phát triển hiếu khí hoặc kỵ khí tùy tiện. Các sinh vật này cư trú chủ yếu trên da và niêm mạc người và thường không gây nhiễm trùng trên da lành. Tuy nhiên, khi chúng xâm nhập vào máu hoặc các mô bên trong, các vi khuẩn này có thể dẫn đến tình trạng nhiễm trùng nghiêm trọng [1].

Methicillin là một penicillin bán tổng hợp bảo vệ vòng betalactam không bị thủy phân bởi penicillinase. Ngay sau khi methicillin được đưa vào sử dụng trên lâm sàng, tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) đã được báo cáo [2]. Nhiễm trùng MRSA là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm trùng bệnh viện và thường liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc bệnh, tử vong, thời gian nằm viện và gánh nặng chi phí [3].

2. KHÁNG SINH KHÁNG MRSA

Kháng sinh là lựa chọn điều trị chính cho nhiễm trùng MRSA. Theo Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA), các loại kháng sinh như vancomycin, linezolid, daptomycin và ceftaroline thường được sử dụng để điều trị nhiễm trùng MRSA. Tuy nhiên, IDSA cũng lưu ý rằng tỷ lệ ngày càng tăng của các chủng MRSA kháng kháng sinh cho thấy sự cần thiết phải tiếp tục phát triển các phương pháp điều trị mới [5]. Hồ sơ dược động học/dược lực học của các kháng sinh kháng MRSA được trình bày trong Bảng 1 [4]:

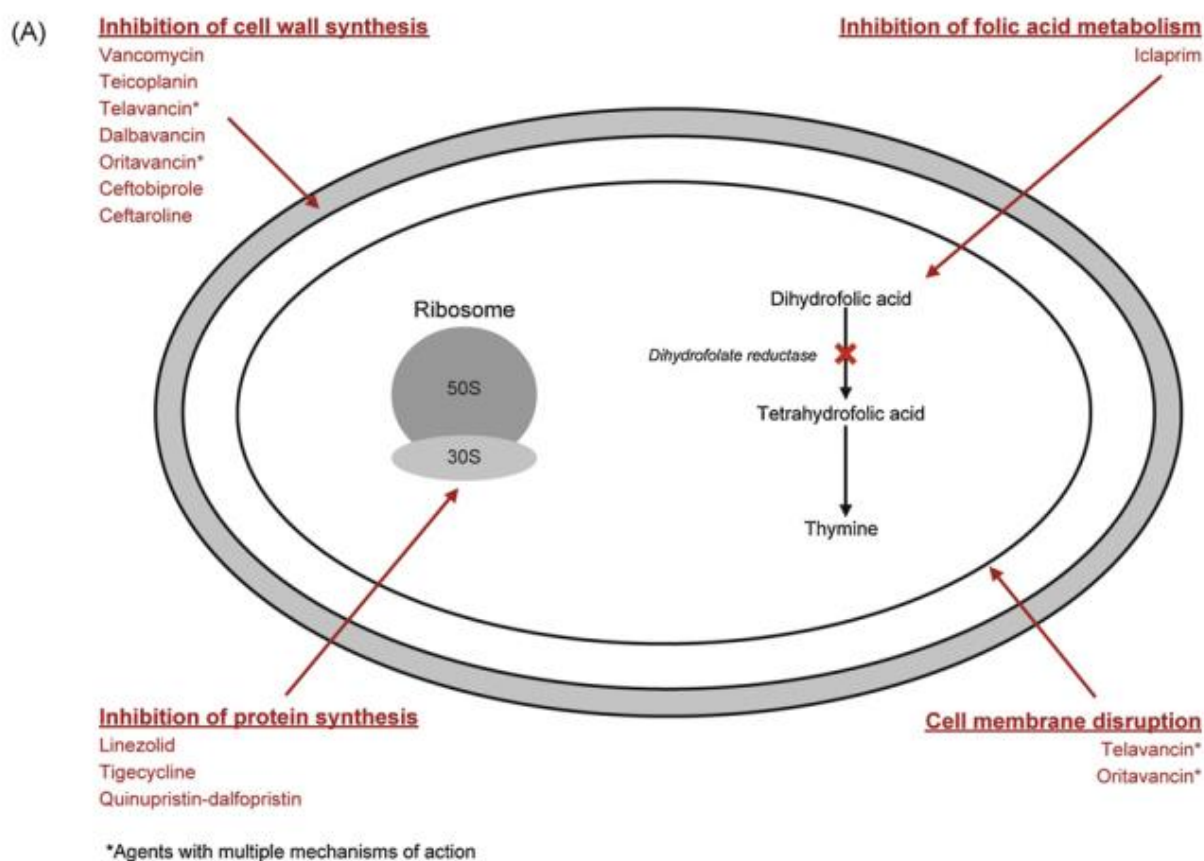
Bảng 1. PK/PD của các kháng sinh kháng MRSA

Kháng sinh	Điểm gãy MIC của S.aureus (microgam/ml)	Chỉ số PK-PD liên quan đến tác dụng	Hoạt tính kháng S.aureus	Liên kết protein (%)	Thời gian bán hủy (h)	Bài tiết
Vancomycin	≤ 2	AUC/MIC	Diệt khuẩn	50	5-11	80%-90% qua thận
Daptomycin	≤ 1	AUC/MIC	Diệt khuẩn	90	8-9	89% qua thận, 6% qua phân
Ceftaroline	≤ 1	T>MIC	Diệt khuẩn	20	2,7	88% qua thận, 6% qua phân
Dalbavancin	≤ 0,12	AUC/MIC	Diệt khuẩn	93	346	33% qua thận, 20% qua phân
Oritavancin	≤ 0,12	AUC/MIC	Diệt khuẩn	85	245	<5% qua thận, <1% qua phân
Telavancin	≤ 0,12	AUC/MIC	Diệt khuẩn	90	6,6-9,6	76% qua thận, <1% qua phân
Tedizolid	≤ 0,5	AUC/MIC	Kìm khuẩn	70-90	12	20% qua thận, 80% qua phân
Linezolid	≤ 4	AUC/MIC	Kìm khuẩn	31	4-5	30% qua thận, 9% qua phân
Tigecycline	≤ 0,25	AUC/MIC	Kìm khuẩn	71-89	42	33% qua thận, 59% qua phân

Cơ chế tác dụng của các kháng sinh kháng MRSA rất đa dạng, bao gồm [4]:

- Ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn: vancomycin, teicoplanin, telavancin, dalbavancin, oritavancin, ceftobiprole, ceftaroline.
- Ức chế tổng hợp protein: linezolid, tigecycline, quinupristin-dalfopristin.
- Ức chế chuyển hóa acid folic: iclaprim.
- Phá vỡ màng tế bào vi khuẩn: telavancin, oritavancin

TỔNG QUAN VỀ TỤ CẦU VÀNG KHÁNG METHICILLINE (MRSA)



Hình 1. Cơ chế tác dụng của các kháng sinh kháng MRSA [4]

Liều lượng và ưu nhược điểm của các kháng sinh kháng MRSA được trình bày trong Bảng 2 [4]:

Bảng 2. Liều lượng và đặc tính của kháng sinh kháng MRSA

Kháng sinh	Liều dùng	Hiệu chỉnh liều	Ưu điểm	Nhược điểm, tác dụng phụ
Vancomycin	Liều nạp: 25-30 mg/kg IV, Liều duy trì: 15 mg/kg IV mỗi 8-12h	Theo chức năng thận	Nhiều kinh nghiệm lâm sàng, chi phí thấp	Hội chứng người đỏ, độc tính trên thận (tăng khi dùng liều cao, dùng đồng thời aminoglycoside hoặc suy thận trước đó)
Linezolid	600 mg IV/PO mỗi 12h	Không hiệu chỉnh liều	Khả năng thâm nhập vào xương và mô rất tốt, sinh khả dụng đường uống >99%	Bệnh thần kinh ngoại biên và thị giác, suy tủy có hồi phục (sau 14 ngày, tăng nguy cơ ở những bệnh nhân có bất thường tiềm ẩn về huyết học hoặc suy thận), hội chứng serotonin do tương tác thuốc

TỔNG QUAN VỀ TỤ CẦU VÀNG KHÁNG METHICILLINE (MRSA)

Kháng sinh	Liều dùng	Hiệu chỉnh liều	Ưu điểm	Nhược điểm, tác dụng phụ
				qua trung gian MAO, giảm tiểu cầu.
Tigecycline	Liều nạp: 100mg IV, Liều duy trì: 50mg IV mỗi 12h	Theo chức năng gan	Phân bố tốt vào mô (Vd 500-700L)	Việc sử dụng điều trị nhiễm khuẩn huyết còn nhiều tranh cãi do nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp khi dùng liều tiêu chuẩn, buồn nôn/nôn, viêm tụy, nhiễm độc gan, tử vong liên quan đến điều trị (cảnh báo đóng hộp của Hoa Kỳ). Thuốc này được chỉ định trong nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng nhưng ngoại trừ nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường.
Daptomycin	6-10 mg/kg IV mỗi 24h	Theo chức năng thận	Bằng chứng mạnh cho nhiều loại nhiễm trùng do MRSA	Có thể sử dụng điều trị thuyên tắc phổi nhiễm trùng nhưng không viêm phổi; CPK tăng cao. <1%: bệnh cơ (tăng nguy cơ khi dùng statin), viêm phổi tăng bạch cầu ái toan (khởi phát 2-4 tuần), bệnh lý thần kinh ngoại biên.
Ceftaroline	600mg IV mỗi 8-12h	Theo chức năng thận	Hoạt động chống VISA, VRSA	
Dalbavancin	Liều đơn 1500mg IV	Theo chức năng thận	Hoạt động chống VISA, VRSA; diệt khuẩn nhanh chóng	Hội chứng người đỏ, tăng ALT
Oritavancin	ABSSSI: liều đơn 1200 mg IV	Theo chức năng thận	Hoạt động chống VISA, một số VRSA và S.aureus	Kéo dài giả tạo các xét nghiệm đông máu (INR, PT, aPTT) trong 48 giờ sau khi sử dụng: chống chỉ định dùng cùng heparin IV

Kháng sinh	Liều dùng	Hiệu chỉnh liều	Ưu điểm	Nhược điểm, tác dụng phụ
			kháng daptomycin	
Telavancin	cSSSI, HAP: 10mg/kg IV mỗi 24h	Theo chức năng thận	Hoạt động chống VISA, VRSA, và các chủng MRSA kháng vancomycin, linezolid, và daptomycin	Nhiễm độc thận (cảnh báo đóng hộp), hội chứng người đỏ, kéo dài QTc, ảnh hưởng đến các xét nghiệm đông máu (INR, PT, aPTT, ACT) trong 18 giờ sau khi sử dụng: chống chỉ định dùng cùng heparin IV. Ở những người bệnh có CrCl ≤ 50 mL/phút, giảm đáp ứng lâm sàng trong cSSSI, tăng tỉ lệ tử vong trong HAP/VAP (cảnh báo đóng hộp)
Tedizolid	200 mg IV/PO hàng ngày	Không hiệu chỉnh liều	Phân bố tốt vào mô, sinh khả dụng đường uống 91%	

VISA: *S.aureus* kháng trung gian vancomycin: $MIC_{vancomycin}$ từ 4-8 mg/mL

VRSA: *S.aureus* kháng hoàn toàn vancomycin: $MIC_{vancomycin} > 32$ mg/mL

ABSSSI: Nhiễm trùng da và cấu trúc da cấp tính do vi khuẩn

cSSSI: Nhiễm trùng da và cấu trúc da phức tạp

HAP: Viêm phổi bệnh viện

CPK: Creatin phosphokinase

3. MỘT SỐ LƯU Ý TRONG LỰA CHỌN KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ MRSA

MRSA có thể gây ra nhiều bệnh nhiễm trùng ở cơ quan đích, thường gặp nhất là da và mô dưới da, sau đó là các bệnh nhiễm trùng xâm lấn như viêm tủy xương, viêm màng não, viêm phổi, áp xe phổi và viêm mủ màng phổi. Việc lựa chọn liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm để điều trị nhiễm trùng MRSA tùy thuộc vào loại nhiễm trùng, mô hình kháng *S. aureus* tại địa phương, tính sẵn có của thuốc, hồ sơ tác dụng phụ và hồ sơ cá nhân của bệnh nhân [6].

❖ Nhiễm trùng da và mô mềm (SSTI):

Đối với SSTI không biến chứng nghi ngờ nhiễm MRSA, có thể lựa chọn kháng sinh đường uống như trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline (như doxycycline hoặc minocycline) và clindamycin. Liều trimethoprim / sulfamethoxazole cao hơn (160/800 mg, 1 viên x 3 lần/ngày hoặc 2 viên x 2

lần/ngày) được khuyến cáo ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các thuốc mới hơn như linezolid, tedizolid, delafloxacin cũng có thể được sử dụng như phác đồ uống thay thế nếu có sẵn.

Đối với SSTI xâm lấn, có dấu hiệu liên quan đến nhiễm khuẩn toàn thân, tiến triển nhanh chóng các triệu chứng lâm sàng, sự dai dẳng hoặc tiến triển của các triệu chứng sau 48 - 72 giờ điều trị bằng đường uống, suy giảm miễn dịch, hoặc SSTI xảy ra gần thiết bị đặt bên trong cơ thể: liệu pháp kháng sinh đường tiêm được chỉ định. Các kháng sinh tiêm được lựa chọn để điều trị nhiễm trùng da và mô mềm khi đã biết hoặc nghi ngờ có MRSA bao gồm vancomycin và daptomycin. Vancomycin tiêm tĩnh mạch là thuốc được lựa chọn cho hầu hết các trường hợp nhiễm MRSA ở bệnh nhân nhập viện. Daptomycin là một lựa chọn thay thế khi vancomycin không có sẵn hoặc không được dung nạp. Các lựa chọn có thời gian tác dụng ngắn khác bao gồm linezolid, tedizolid, delafloxacin, omadacycline, ceftaroline và telavancin. Các lựa chọn điều trị thời gian tác dụng dài bao gồm dalbavancin và oritavancin. Dalbavancin có thời gian bán hủy là 14 ngày và oritavancin có thời gian bán hủy là 10 ngày do đó thời gian tác dụng của thuốc kéo dài, chỉ cần dùng 1 liều duy nhất hoặc 2 liều cách nhau 1 tuần (dalbavancin) trong cả đợt điều trị. Bất kể lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu là gì, liệu pháp điều trị tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên việc xem xét cẩn thận dữ liệu nuôi cấy và tính nhạy cảm [6], [7].

❖ Nhiễm khuẩn huyết

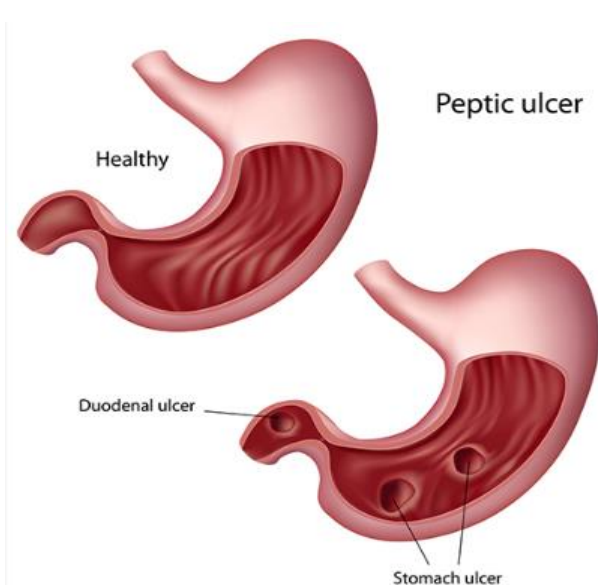
Đối với nhiễm khuẩn huyết do MRSA, vancomycin là lựa chọn đầu tay, daptomycin có thể cân nhắc là lựa chọn thay thế. Các chủng MRSA phân lập trong máu có $MIC_{\text{vancomycin}} \geq 2$ microgam/mL có thể không đáp ứng với vancomycin. Do đó, trong trường hợp này, daptomycin là một lựa chọn. Nếu vancomycin hoặc daptomycin không thể được sử dụng thứ phát do dị ứng, độc tính hoặc kháng thuốc, telavancin và ceftaroline cũng được sử dụng làm kháng sinh thay thế để điều trị nhiễm khuẩn huyết.

Trong những trường hợp khó điều trị, phác đồ kết hợp thuốc kháng sinh đường tiêm cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn như: daptomycin + ceftaroline, vancomycin + ceftaroline, daptomycin + trimethoprim-sulfamethoxazole, ceftaroline + trimethoprim-sulfamethoxazole [6], [7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Tracey A. Taylor; Chandrashekhar G. Unakal, *Staphylococcus aureus Infection*, 2023.
2. Enright, M.C., et al., *The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99 (11): p.7687-92.
3. Siddiqui AH, Koirala J. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, 2023.
4. Holubar M et al. Infect. Dis. N. Am 2016; 30: 491-507.

5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. *Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children*. Clin Infect Dis. 2011;52(3):e18-e55. doi:10.1093/cid/ciq146.
6. Siddiqui AH, Koirala J. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. [Updated 2023 Apr 2].
7. <https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureusmrsa-in-adults-treatment-of-skin-and-soft-tissue-infections>.
8. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/280> “Giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid”



THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON (PPI) TRONG DỰ PHÒNG LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG DO GLUCOCORTICOID NÊN HAY KHÔNG ???

1. LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG DO GLUCOCORTICOID

Loét dạ dày tá tràng được đặc trưng bởi tổn thương ở niêm mạc đường tiêu hóa do sự bài tiết của axit dạ dày hoặc pepsin. Tổn thương là những vết loét ở niêm mạc, có thể xâm lấn sâu hơn qua lớp dưới niêm mạc và thường xảy ra ở dạ dày, tá tràng gần. Cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng là do mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ niêm mạc. Glucocorticoid là một trong những yếu tố tấn công niêm mạc dạ dày tá tràng do nhóm thuốc này làm tăng tiết dịch vị và ức chế prostaglandin – chất kích thích bài tiết chất nhầy bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa [1], [2]. Tuy nhiên, liệu glucocorticoid có gây loét dạ dày tá tràng hay không? Đây vẫn luôn là một câu hỏi gây tranh cãi bởi kết quả của các nghiên cứu từ xưa đến nay chưa chứng minh được rõ ràng glucocorticoid dùng đơn độc gây loét dạ dày tá tràng.

Một phân tích gộp đã được tiến hành năm 1983 bởi J. Messer và cộng sự, tổng hợp dữ liệu từ 71 thử nghiệm lâm sàng. Trong 3064 người bệnh điều trị glucocorticoid được đánh giá về loét dạ dày, có 55 bệnh nhân (1,8%) bị loét so với 23 (0,8%) trong 2897 bệnh nhân nhóm chứng (RR = 2,3; 95% CI: 1,1-2,2). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khi các phân tích riêng biệt được thực hiện cho các nghiên cứu mù đôi, chỉ sử dụng glucocorticoid đường uống, chỉ sử dụng glucocorticoid đường tiêm hoặc loại trừ những bệnh nhân có tiền sử loét, xu hướng thuốc làm tăng nguy cơ loét vẫn nhất quán nhưng không phải nghiên cứu nào cũng đạt được ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này gợi ý rằng glucocorticoid làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng [4].

Một phân tích tổng hợp khác gồm 93 thử nghiệm lâm sàng, 6602 bệnh nhân được thực hiện năm 1994 để xác định liệu glucocorticoid có gây ra sự phát triển

của loét dạ dày tá tràng hay không. Kết quả của nghiên cứu đã chỉ ra rằng, 9/3267 bệnh nhân (0,3%) trong nhóm giả dược và 13/3335 bệnh nhân (0,4%) trong nhóm sử dụng glucocorticoid được báo cáo phát triển loét dạ dày tá tràng ($P > 0,05$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu kết luận loét dạ dày tá tràng là một biến chứng hiếm gặp khi điều trị bằng glucocorticoid [5].

Năm 2018, Daphne Reinau và cộng sự đã tiến hành một cuộc rà soát các ca bệnh xuất huyết do loét dạ dày tá tràng có sử dụng glucocorticoid tại Thụy Sĩ từ năm 2012-2016. Nghiên cứu thu thập được 1191 ca bệnh và thu được kết quả là nguy cơ xuất huyết do loét dạ dày tá tràng tăng mức độ trung bình ở những người bệnh chỉ sử dụng glucocorticoid mà không dùng NSAID (OR = 1,63; 95% CI 1,20 - 2,42) [6].

Như vậy, cho đến nay, các nghiên cứu vẫn chưa khẳng định chắc chắn được glucocorticoid có làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng hay không và việc dự phòng loét do glucocorticoid trong thực hành lâm sàng dường như không hợp lý ở phần lớn bệnh nhân đang điều trị bằng glucocorticoid [1]. Tuy nhiên, sự kết hợp của glucocorticoid và NSAID dẫn đến sự gia tăng hiệp đồng về tỷ lệ mắc các biến cố đường tiêu hóa [8].

2. SỬ DỤNG THUỐC PPI DỰ PHÒNG LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG DO GLUCOCORTICOID

Thuốc PPI đầu tiên ra đời vào năm 1989 là omeprazol, tiếp theo đó là sự ra đời của các thuốc lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol và mới đây nhất là dexlansoprazole. PPI ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm proton do tác dụng chọn lọc trên tế bào thành dạ dày nên thuốc tác dụng nhanh và hiệu quả hơn các thuốc khác. Tỷ lệ liền sẹo (làm lành vết loét) có thể đạt 95% sau 8 tuần điều trị. Rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị, sự bài tiết pepsin, yếu tố nội dạ dày và sự co bóp dạ dày [9]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra PPI đang được sử dụng quá mức và thường xuyên chỉ định không hợp lý [10], [11], [12].

Việc sử dụng kéo dài PPI gây ra nhiều biến cố bất lợi cho người bệnh, gây ảnh hưởng đến quá trình hấp thu và chuyển hóa bao gồm kém hấp thu canxi, tăng nguy cơ gãy xương hông, tăng nguy cơ nhiễm trùng đường ruột do *Clostridium difficile*, nguy cơ viêm phổi cộng đồng hoặc viêm phổi bệnh viện [13], [14], [15]. PPI có thể gây tương tác thuốc làm giảm tác dụng chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel trên bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp [13]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy hậu quả của việc lạm dụng PPI gây ra lãng phí kinh tế rất lớn [10], [11], [12].

Ngày 31/12/2022, Bộ Y tế ban hành thông tư số 20/2022/TT-BYT quy định danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế. Theo đó, PPI được quy định về thanh toán bảo hiểm y tế như sau: “*Quyỹ bảo hiểm y tế thanh toán theo chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc đã được cấp phép hoặc hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế hoặc chỉ định dự phòng loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa tại dạ dày, tá tràng do stress ở bệnh nhân hồi sức tích cực*”. Mặt khác, trong các chỉ định được Bộ Y tế phê duyệt của PPI, không có chỉ định dự phòng loét dạ dày tá tràng do glucocorticoid [7]. Vì vậy, chỉ nên sử dụng thuốc ức chế bơm proton với mục đích dự phòng loét dạ dày tá tràng do glucocorticoid ở bệnh nhân có sử dụng NSAID.

Để đảm bảo sử dụng thuốc hiệu quả, giảm sự lạm dụng PPI đồng thời nâng cao hiệu quả kinh tế, nhân viên y tế cần xem xét, đánh giá bệnh nhân để chỉ định PPI hợp lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2013 Aug 6;4(3):39-40. doi: 10.4292/wjgpt.v4.i3.39. PMID: 23919213; PMCID: PMC3729864.
2. Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. Peptic Ulcer Disease. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
3. Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2013 Aug 6;4(3):39-40. doi: 10.4292/wjgpt.v4.i3.39. PMID: 23919213; PMCID: PMC3729864.
4. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H Jr, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. N Engl J Med. 1983 Jul 7;309(1):21-4. doi: 10.1056/NEJM198307073090105. PMID: 6343871.
5. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med. 1994 Dec;236(6):619-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x. PMID: 7989897
6. Reinau D, Schwenkglenks M, Früh M, Signorell A, Blozik E, Meier CR. Glucocorticoids and the Risk of Peptic Ulcer Bleeding: Case-Control Analysis Based on Swiss Claims Data. Drug Saf. 2018 Jul;41(7):725-730. doi: 10.1007/s40264-018-0645-3. PMID: 29468603.
7. Dược thư Quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ ba (được ban hành theo quyết định 3445/QĐ-BYT ngày 23/12/2022 của Bộ Y tế).

8. <https://www.uptodate.com/contents/unusual-causes-of-peptic-ulcer-disease?>
9. Trường đại học Dược Hà Nội (2007), Dược lý tập 2, trang 104-109.
10. Heidelbaugh J.J. and Inadomi J.M. (2006). Magnitude and Economic Impact of Inappropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Non-ICU Hospitalized Patients. *Am J Gastroenterol*, 101(10), 2200–2205.
11. Perwaiz M. (2010). Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res*. 2(5), 215-219
12. Thomas L., Culley E.J., Gladowski P., et al. (2010). Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*, 16(2), 122–129.
13. Anderson M.E. (2013). Stress Ulcer Prophylaxis in Hospitalized Patients. *Hospital Medicin Clinics*, 2(1), e32–e44
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 41(2), 580–637.
15. Herzig S.J., Howell M.D., Ngo L.H., et al. (2009). Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*, 301(20), 2120–2128

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