



BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ HÀ TĨNH
Khoa Dược – Tổ thông tin thuốc & Dược lâm sàng
Gmail: khoaduocbvdktpht@gmail.com
Website: <http://bvdktphatinh.org.vn/>

LƯU HÀNH NỘI BỘ



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

SỐ III - 2023

NỘI DUNG

THÔNG TIN THUỐC
CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ
CHUYÊN LUẬN DƯỢC LÂM SÀNG

BIÊN TẬP:

DS. Nguyễn Anh Tuấn
Ds. Phan Thị Thanh Hoa
Ds Nguyễn Huyền Thanh
Thảo

HIỆU ĐÍNH:

Ds CKI. Lê Thị Huyền Trang

PHÊ DUYỆT:

Bs CKII. Lê Thị Thanh Thủy

THÔNG TIN THUỐC

10 QUAN NIỆM VỀ ALBUMIN VÀ BẰNG CHỨNG Y VĂN TỚI HIỆN TẠI

Albumin đóng vai trò quan trọng trong chăm sóc tích cực: vừa là marker tiên lượng, vừa là liệu pháp điều trị. Tuy nhiên, việc sử dụng dung dịch albumin người (Human albumin solution - HAS) đã thay đổi theo thời gian do: kết quả các nghiên cứu lâm sàng khác nhau thậm chí có mâu thuẫn, thiếu hướng dẫn rõ ràng và có những quan niệm sai. Tổng quan này đề cập đến mười quan niệm phổ biến và tóm tắt các bằng chứng hiện tại:

Liệu pháp albumin trong chăm sóc tích cực

Gây hại hoặc không có bằng chứng	 Nhiễm khuẩn ngoài phúc mạc ở bệnh nhân xơ gan  Tổn thương não cấp tính	
Có thể có vai trò nhưng bằng chứng hạn chế hoặc không chắc chắn	 Kháng lợi tiểu  Phẫu thuật tim  Sepsis	
Khuyến cáo	 Hồi sức sepsis sau khi bù lượng lớn dịch tinh thể Viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn  Hội chứng gan-thận  Chọc dò dịch màng bụng lấy lượng dịch lớn Siêu lọc ở bệnh nhân giảm albumin	

Biên dịch: Tổ Dược lâm sàng – Khoa Dược Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Nguồn: Joannidis, M., Wiedermann, C.J. & Ostermann, M. Ten myths about albumin. Intensive Care Med (2022).

Bảng 1. 10 quan niệm về albumin

Quan niệm 1	Albumin rò rỉ từ nội mạch vào dịch kẽ và góp phần gây ra phù Không phải
Quan niệm 2	Albumin kém hiệu quả hơn dung dịch tạo keo nhân tạo trong tăng thể tích nội mạch

	Không phải, albumin hiệu quả hơn
Quan niệm 3	Dùng albumin giúp ngăn ngừa tổn thương thận cấp Đúng, nhưng chỉ trong một số trường hợp cụ thể
Quan niệm 4	Albumin giảm tử vong ở bệnh nhân sepsis Có thể, nhưng chưa chắc chắn
Quan niệm 5	Albumin cải thiện tác dụng của thuốc lợi tiểu Có, nhưng chỉ là tạm thời
Quan niệm 6	Albumin cải thiện dịch lấy bỏ trong trị liệu thay thế thận (kidney replacement therapy-KRT) Có
Quan niệm 7	Albumin giúp giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân xơ gan Có, nhưng chỉ ở phân nhóm bệnh nhân cụ thể
Quan niệm 8	Albumin làm tăng tỷ lệ tử vong trong tổn thương não cấp (traumatic brain injury-TBI) Có thể, nhưng không chắc chắn
Quan niệm 9	Thay thế albumin để điều trị giảm albumin máu do mọi nguyên nhân giúp giảm tỷ lệ tử vong. Không phải
Quan niệm 10	Dùng albumin làm tăng nạp NaCl Có thể, nhưng chưa thấy mối liên quan

NỘI DUNG CHI TIẾT

QUAN NIỆM 1	<p>Albumin rò rỉ từ nội mạch vào dịch kẽ và góp phần gây ra phù</p> <p>Không phải</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mỗi giờ có đến 5% albumin nội mạch rò rỉ ra bên ngoài (tốc độ thoát qua mao mạch - TER)) - TER phụ thuộc vào chức năng hàng rào nội mô và glycocalyx (một lớp giống như gel bao phủ bề mặt bên trong của các tế bào nội mô mạch máu). Nghiên cứu trên động vật cho thấy albumin có thể bảo vệ glycocalyx
--------------------	--

- Sau khi rò rỉ ra ngoài mạch, albumin quay trở về mạch máu qua hệ thống bạch huyết với tốc độ tương tự TER và không ở lại trong khoảng kẽ (interstitium)
- Mạch phổi tăng tính thấm albumin và ít phụ thuộc vào glycocalyx. Hệ thống bạch huyết phổi có khả năng tăng tốc độ dòng chảy 7 lần. Sự phát triển phù phổi cấp phụ thuộc vào sự cân bằng giữa: (1) Chênh lệch áp lực keo mô kẽ và áp lực keo nội mạch ở mao mạch và (2) Các yếu tố đối lập như áp lực kẽ đặc trưng tại mô và tốc độ dòng bạch huyết
- Bệnh nặng-nguy kịch ảnh hưởng đến tốc độ tổng hợp và thoái giáng albumin, TER, tốc độ dòng bạch huyết dẫn đến giảm albumin máu và thay đổi phân bố => giảm áp suất keo thẩm thấu => bổ sung HAS giúp tăng áp suất keo thẩm thấu nội mạch và thiết lập lại gradient áp suất keo thẩm thấu qua mao mạch

QUAN NIỆM 2

Albumin kém hiệu quả hơn dung dịch tạo keo nhân tạo trong tăng thể tích nội mạch

Không phải, albumin hiệu quả hơn

- Nghiên cứu Đánh giá dung dịch muối và albumin (SAFE - The Saline versus Albumin Fluid Evaluation) so sánh HAS 4% nhược trương và NaCl 0.9% ở 6997 bệnh nhân nặng: tỷ lệ thể tích HAS so với NaCl 0.9% cần truyền để đạt được mục tiêu huyết động trong 4 ngày đầu tiên là 1:1,4.

- Tỷ lệ này của tinh bột hydroxyetyl (HES) so với các dịch tinh thể xấp xỉ 1:1,2. HAS 20% làm tăng thể tích huyết tương lên gấp đôi thể tích truyền ở cả bệnh nhân bỏng và người tình nguyện khỏe mạnh. Hiệu quả tăng thể tích tổng thể phụ thuộc vào TER, trong đó TER tăng trong các tình trạng viêm

QUAN NIỆM 3

Dùng albumin giúp ngăn ngừa tổn thương thận cấp

Đúng, nhưng chỉ trong một số trường hợp cụ thể

- Hạ albumin máu có liên quan đến tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính (AKI). Dùng HAS đã được chứng minh giúp ngăn ngừa AKI trong một số trường hợp cụ thể:

+ Ở những bệnh nhân xơ gan và cổ trướng, khuyến cáo chọc dò dịch màng bụng lấy lượng dịch lớn kết hợp với HAS để bảo vệ chức năng thận. Điều này cũng áp dụng cho những bệnh nhân xơ gan và viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.

+ HAS cũng có thể có hiệu quả trong việc ngăn ngừa AKI ở bệnh nhân phẫu thuật tim

	<p>- Ở bệnh nhân sepsis nặng hoặc septic shock và hạ albumin máu: không ghi nhận khác biệt về AKI hoặc nhu cầu trị liệu bằng liệu pháp thay thế thận (KRT) ở nhóm dùng HAS 20% và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn.</p>
<p>QUAN NIỆM 4</p>	<p>Albumin giảm tử vong ở bệnh nhân sepsis Có thể, nhưng chưa chắc chắn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phân tích dưới nhóm của nghiên cứu SAFE gợi ý rằng việc sử dụng HAS 4% trong tối đa 28 ngày ở Đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) cho bệnh nhân sepsis giúp giảm tỷ lệ tử vong so với dùng dịch tinh thể. - Thử nghiệm ALBIOS cho thấy xu hướng sống sót tốt hơn ở những bệnh nhân sepsis được dùng HAS 20% để điều chỉnh tình trạng giảm albumin máu; phân tích dưới nhóm cho thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm bệnh nhân sốc nhiễm trùng (septic shock). - Tuy nhiên, nghiên cứu Lactated Ringer so với Albumin trong Điều trị sớm sepsis (nghiên cứu RASP) so sánh HAS 4% với dịch tinh thể đơn độc dùng trong 6 giờ đầu tiên sau khi nhập ICU ở 360 bệnh nhân ung thư bị nhiễm sepsis nặng hoặc sốc nhiễm trùng khẳng định không có sự khác biệt về sống sót trong 7 ngày hoặc 28 ngày. - Một RCT gần đây nghiên cứu tác dụng của HAS 5% so với NaCl 0,9% trên 154 bệnh nhân xơ gan có hạ huyết áp liên quan đến sepsis cho thấy sự cải thiện về ổn định huyết động và sống sót trong 7 ngày ở nhóm HAS.
<p>QUAN NIỆM 5</p>	<p>Albumin cải thiện tác dụng của thuốc lợi tiểu Có, nhưng chỉ là tạm thời</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giảm albumin máu trầm trọng góp phần vào việc kháng thuốc lợi tiểu. Lý do có thể là: <ol style="list-style-type: none"> (1) giảm lượng thuốc lợi tiểu vận chuyển đến ống thận (furosemid liên kết với albumin và sau đó đến ống lượn gần nhờ lưu lượng máu thận), (2) giảm thể tích nội mạch nên giảm thể tích dịch thải (3) furosemid liên kết với albumin trong ống thận ở bệnh nhân có protein niệu. - Một RCT ở 40 bệnh nhân thở máy bị tổn thương phổi cấp tính và giảm protein máu cho thấy bổ sung albumin vào phác đồ furosemid đã cải thiện đáng kể quá trình trao đổi oxy với cân bằng dịch âm (negative fluid balance) lớn hơn và ổn định huyết động tốt hơn. - Một phân tích gộp của 13 RCT so sánh về sử dụng đồng thời lợi tiểu quai và HAS với chỉ dùng lợi tiểu quai ở bệnh nhân người lớn cho thấy phác đồ phối hợp có thể làm tăng bài niệu 31,5 mL/h và tăng thải natri

	<p>1,76 mEq/h. Hiệu quả điều trị rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh <2,5 g/dl và truyền albumin liều cao (> 30 g), nhưng tính không đồng nhất cao. Đáng lưu ý, tác động lên lượng nước tiểu nổi bật hơn trong 12 giờ đầu sau khi dùng phác đồ phối hợp.</p>
<p>QUAN NIỆM 6</p>	<p>Albumin cải thiện dịch lấy bỏ (removal fluid –RF) trong trị liệu thay thế thận (kidney replacement therapy-KRT)</p> <p>Có</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tụt huyết áp trong quá trình KRT hạn chế việc lấy bỏ chất dịch, kéo dài thời gian quá tải dịch là yếu tố nguy cơ dẫn đến không phục hồi chức năng thận. HAS đã được sử dụng để thúc đẩy quá trình bổ sung huyết tương (plasma refilling) và ngăn ngừa tụt huyết áp trong lọc máu chu kỳ. - Một thử nghiệm chéo ngẫu nhiên ở 65 bệnh nhân AKI hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (end-stage kidney disease-ESKD) bị giảm albumin máu (albumin <3 g/dl) thẩm tách máu ngắt quãng (intermittent haemodialysis-IHD) dùng 100 mL NaCl 0,9% hoặc HAS 25% khi bắt đầu của mỗi lần lọc máu. Phân tích 249 phiên điều trị cho thấy các đợt hạ huyết áp ít hơn đáng kể và lấy bỏ dịch tốt hơn ở những bệnh nhân dùng HAS. - Tương tự, một phân tích thứ cấp của thử nghiệm lâm sàng RENAL ('Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy) ghi nhận 51% trong số 1508 bệnh nhân được dùng HAS 4% hoặc 20%. Sử dụng HAS 20% có liên quan đến cân bằng dịch âm lớn hơn HAS 4%, không có khác biệt nào về tỷ lệ tử vong hoặc hồi phục thận.
<p>QUAN NIỆM 7</p>	<p>Albumin giúp giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân xơ gan</p> <p>Có, nhưng chỉ ở phân nhóm bệnh nhân cụ thể</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ở bệnh nhân xơ gan, albumin được khuyến cáo cho các chỉ định cụ thể bao gồm <ul style="list-style-type: none"> + Chọc dò dịch màng bụng lấy lượng dịch lớn + Hội chứng gan thận (phối hợp với hỗ trợ vận mạch) + Viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn (spontaneous bacterial peritonitis-SBP) và KHÔNG dùng cho nhiễm khuẩn khác ngoài SBP. - Một phân tích gộp của 9 thử nghiệm lâm sàng với 1231 bệnh nhân cho thấy việc sử dụng HAS dài hạn (> 1 tháng) có hiệu quả trong giảm 43% tỷ lệ tử vong trong 1 năm của bệnh nhân xơ gan so với chăm sóc tiêu chuẩn.

	<ul style="list-style-type: none"> - Tuy nhiên, nghiên cứu khác cho thấy HAS ngắn hạn (<1 tháng) không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. - Một RCT ở 777 bệnh nhân xơ gan mất bù và giảm albumin cho thấy truyền albumin để tăng mức albumin lên ≥ 30 g/L không có lợi hơn so với chăm sóc tiêu chuẩn; thậm chí các tác dụng không mong muốn ở nhóm HAS nghiêm trọng hơn.
<p>QUAN NIỆM 8</p>	<p>Albumin làm tăng tỷ lệ tử vong trong tổn thương não cấp (traumatic brain injury-TBI)</p> <p>Có thể, nhưng không chắc chắn</p> <p>Albumin làm tăng tỷ lệ tử vong trong tổn thương não cấp (traumatic brain injury-TBI)</p> <p>Có thể, nhưng không chắc chắn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trong nghiên cứu BaSICS, khi so sánh dịch tinh thể cân bằng nhược trương với NaCl 0,9% thấy rằng bệnh nhân TBI dùng NaCl 0,9% có tỷ lệ sống sót trong 90 ngày cao hơn đáng kể. - Nghiên cứu SAFE-TBI (một phân tích post-hoc theo dõi 460 bệnh nhân TBI từ thử nghiệm SAFE) ghi nhận tỷ lệ tử vong cao hơn ở bệnh nhân dùng HAS 4% so với NaCl 0,9%. Tuy nhiên, độ thẩm thấu thấp của HAS (266–267 mOsmol/L H₂O) có thể là không tối ưu đối với bệnh nhân TBI. - Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật so sánh HAS 4% nhược trương (được sử dụng trong SAFE) với HAS 4% đẳng trương (độ thẩm thấu lý thuyết 288 mOsmol/kg) cho thấy: áp lực nội sọ (ICP) cao hơn khi dùng HAS 4% nhược trương. Kết quả này gợi ý tính trương lực (tonicity) thay vì bản thân albumin ảnh hưởng đến ICP.
<p>QUAN NIỆM 9</p>	<p>Thay thế albumin để điều trị giảm albumin máu do mọi nguyên nhân giúp giảm tỷ lệ tử vong.</p> <p>Không phải</p> <ul style="list-style-type: none"> - Một phân tích thứ cấp của nghiên cứu SAFE so sánh hồi sức bằng dịch truyền HAS 4% so với NaCl 0,9% cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong bất kể nồng độ albumin huyết thanh ban đầu của bệnh nhân là bao nhiêu. - Nghiên cứu ALBIOS ở những bệnh nhân sepsis nặng cũng cho thấy việc sử dụng HAS 20% để duy trì nồng độ albumin huyết thanh ở 30 g/L không cải thiện tỷ lệ sống sót trong 28 và 90 ngày so với chỉ dùng dịch tinh thể. Điều này cũng đúng đối với bệnh nhân xơ gan mất bù nhập viện khi đạt mục tiêu albumin huyết thanh > 30 g/L .

**QUAN
NIỆM
10****Dùng albumin làm tăng nạp NaCl**

Có thể, nhưng chưa thấy mối liên quan

- Việc truyền dịch giàu clo có liên quan đến các kết quả bất lợi ở những bệnh nhân nguy kịch. Mặc dù một số nghiên cứu đã gợi ý rằng dịch giàu clo có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng thận, các thử nghiệm gần đây cho thấy không có nguy cơ có thể đo lường được khi dùng NaCl 0,9% với lượng trung bình (trung vị 2,9 L trong 3 ngày đầu tiên ở nghiên cứu BaSICS).

- Một số sản phẩm HAS 4% và 5% có hàm lượng NaCl cao. HAS có tính trương lực (tonicity) mạnh hơn chứa ít clo hơn. Khi HAS 4% và 20% được dùng như một phần của chiến lược hạn chế clo trong thử nghiệm “Hạn chế Clo IV để Giảm AKI sau phẫu thuật tim mạch” (LICRA), HAS 20% có liên quan đến tỷ lệ tăng clo máu thấp hơn đáng kể nhưng có không có sự khác biệt về kết quả bất lợi trên thận.

Tài liệu tham khảo

1. Joannidis, M., Wiedermann, C.J. & Ostermann, M. Ten myths about albumin.

Intensive Care Med (2022). <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06655-8>

Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06655-8>

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ NHỮNG BƯỚC TIÊN TRONG LIỆU PHÁP INSULIN

1. Đặc điểm dược lý của các loại insulin và sự khác biệt trên lâm sàng

Phát hiện insulin đã đánh dấu một bước đột phá lớn trong y học về liệu pháp kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường. Insulin đầu tiên được chiết xuất thành công từ động vật, sau đó insulin không ngừng được nghiên cứu và cải tiến kỹ thuật để có thể đưa đến hiệu quả điều trị, giảm tác dụng không mong muốn, cũng như sự thuận tiện sử dụng cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, việc sử dụng insulin lại gây ra biến chứng hạ đường huyết trong điều trị đái tháo đường, và đây có thể là yếu tố chính hạn chế kiểm soát đường huyết tích cực. Để giảm biến cố hạ đường huyết thì cần tìm kiếm các insulin ngoại sinh mô phỏng việc tiết insulin nền và insulin theo bữa ăn giống như sinh lý tiết insulin của tụy tạng.

Trong 100 năm qua, đã có nhiều loại insulin với đặc điểm dược lý khác nhau ra đời để đáp ứng nhu cầu của thực hành lâm sàng ngày càng tốt hơn.



Hình 1: Phân loại insulin ngoại sinh

Insulin ngoại sinh có thể được phân loại theo nguồn gốc (người, analog) hoặc thời gian tác động (ngắn/nhanh – bán chậm/kéo dài và hỗn hợp). Cụ thể:

Insulin ngắn (regular) và insulin nhanh (aspart, glulisine, lispro) thường được dùng để kiểm soát đường huyết các bữa ăn (insulin bữa ăn).

Insulin bán chậm (NPH) và insulin tác dụng kéo dài (detemir/glargine U100/degludec/glargine U300) có thời gian tác dụng kéo dài, thường được sử dụng để kiểm soát đường huyết nền (insulin nền).

Insulin tác dụng ngắn sau khi tiêm dưới da, các hexamer sẽ phân tách thành dime và monome và được hấp thụ vào máu gây ra sự trễ thời điểm khởi phát tác dụng, do đó cần tiêm ít nhất 30 phút trước bữa ăn. So với insulin tác dụng ngắn, insulin tác dụng nhanh analog có thời gian bắt đầu tác động sau tiêm 5-10 phút và giống với bài tiết sinh lý hơn nên giảm nguy cơ hạ đường huyết sau ăn.

Insulin NPH nên sử dụng ít nhất 2 lần mỗi ngày để đảm bảo nồng độ nền của insulin trong vòng 24 giờ. Khi dùng insulin NPH vào buổi sáng sẽ có thể tăng nguy cơ hạ đường huyết khi không sử dụng bữa ăn tại thời điểm nồng độ insulin NPH đạt đỉnh. Khi dùng insulin NPH vào buổi tối, có thể cần ăn nhẹ trước khi đi ngủ để tránh hạ đường huyết về đêm. So với insulin NPH, các insulin nền analog không có đỉnh, thời gian tác dụng kéo dài hơn (đạt tới 24h) và phù hợp với sinh lý tiết insulin.

Insulin trộn sẵn thường khó kiểm soát tăng đường huyết tại bữa ăn do bệnh nhân có thể không được cung cấp đủ insulin vào thời điểm dùng bữa hoặc gia tăng nguy cơ hạ đường huyết do nồng độ insulin khi không dùng bữa cao quá mức và khó điều chỉnh linh hoạt liều lượng. Nếu cần thay đổi liều insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn, bệnh nhân nên điều chỉnh độc lập insulin bữa ăn thay vì sử dụng tỷ lệ cố định của insulin trộn sẵn.[9]

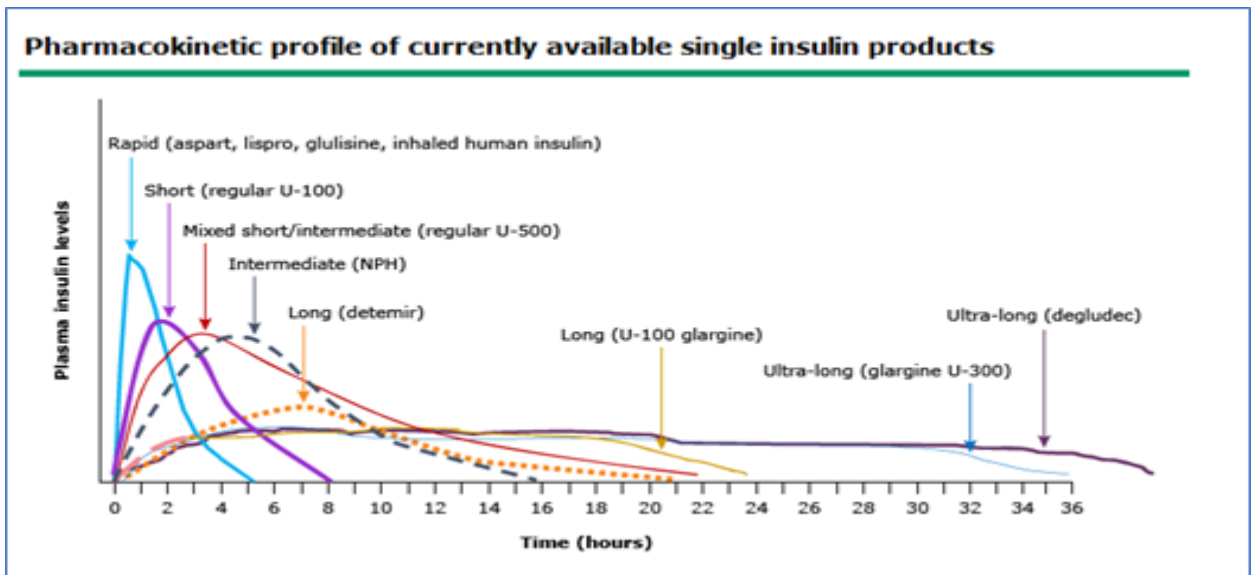
So với các insulin nền analog thế hệ 1 như detemir, glargine U100 (Gla-100), insulin nền thế hệ 2 glargine U300 (Gla-300) có PK/PD vượt trội hơn với đặc điểm thể tích nhỏ hơn tạo ra nồng độ đậm đặc hơn, tạo ra đường cong nồng độ không có đỉnh, thời gian tác dụng kéo dài hơn (vượt 24h, lên tới 36 giờ) và ít dao động hơn. (Hình 3)



Hình 2: Hồ sơ PK/PD khác biệt giữa Gla-300 với Gla-100

Nhờ những đặc tính PK/PD vượt trội nên glargine U300 mang lại những lợi ích tiềm năng trên lâm sàng: tiêm 1 lần/ngày; ít nguy cơ hạ đường huyết và tác dụng giảm đường huyết ổn định. Insulin glargine U300 là insulin nền thế hệ 2 có đặc tính giảm glucose/máu ổn định và ít hạ đường huyết hơn trong giai đoạn chỉnh liều, trở thành lựa chọn tiềm năng trong liệu pháp insulin nền kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân mắc đái tháo đường³.

Dưới đây là thông số dược động học của một số các chế phẩm insulin.



Hình 3. Thông số dược động học của một số các chế phẩm insulin

2. Chuyển đổi sang insulin nền analog thế hệ mới trên lâm sàng điều trị

Theo hướng dẫn của ADA 2021, insulin nền được khuyến cáo khi cần khởi trị insulin cho bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Một khi khởi trị insulin, chỉnh liều là

mẫu chốt giúp kiểm soát các biến chứng ngắn và dài hạn. Trong khi đó, việc lo ngại nguy cơ hạ đường huyết là một rào cản quan trọng khởi trị và chỉnh liều insulin. Do đó, phác đồ hiệu quả cần đảm bảo kiểm soát đường huyết đồng thời tối thiểu được nguy cơ hạ đường huyết.

a. Một số nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng

Trong phác đồ insulin nền kết hợp thuốc viên, chuyển đổi sang Gla-300 giúp kiểm soát đường huyết tương đương, đồng thời giảm tỉ lệ hạ đường huyết ban đêm và ít tăng cân hơn so với chuyển sang Gla-1007. Ở bệnh nhân đang điều trị với phác đồ basal-bolus, chuyển đổi sang Gla-300 giúp kiểm soát đường huyết tương đương, giảm tỉ lệ hạ đường huyết nặng hoặc hạ đường huyết ban đêm xác nhận so với Gla-1007.

Trong đời thực, chuyển đổi sang Gla-300 cho kiểm soát đường huyết tương đương nhưng hạ đường huyết ít hơn so với chuyển sang các insulin nền khác, đồng thời giúp giảm hạ đường huyết phải nhập viện hoặc cấp cứu.[10]

b. Liều chuyển đổi từ insulin nền khác sang insulin Gla-300

Liều Gla-300 được khuyến cáo

Khởi trị với liều 0.2 U/kg

Chuyển đổi từ insulin nền khác

Sử dụng với tỷ lệ 1:1 trong trường hợp đang sử dụng insulin nền khác 1 lần/ngày
80% tổng liều trong trường hợp đang sử dụng insulin nền khác 2 lần/ngày.

Biệt dược Gla-300: Toujeo solostar 300 U/ml

Tài liệu tham khảo

1. Hướng dẫn đoán và điều trị bệnh nội tiết-chuyển hóa.
2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ĐTĐ typ2, BHYT, 2020.
3. Dailey G, Lavernia F. Diabetes Obes Metab 2015;17:1107–14; Steintraesser A, et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:873–6;
4. Tirosh A. et al., Diabetologia (2021) 64 (Suppl 1):S264–S265
5. Gourdy P. et al., Diabetologia (2021) 64 (Suppl 1):S264
6. Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S111-S124
7. Diabetes Care. 2014

8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_en.pdf
9. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus
10. Zhou FL et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1293–97

TĂNG KALI MÁU DO THUỐC

Tăng kali máu là bất thường hay xảy ra trong lâm sàng và có thể là một trong những biến cố gây tử vong hàng đầu nếu không được phát hiện nhanh và xử trí hợp lý. Thuốc được xem là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến tăng kali máu trong lâm sàng [1].

1. Tổng quan về tăng kali máu

Tăng kali máu là một tình trạng lâm sàng phổ biến có thể được định nghĩa là nồng độ kali huyết thanh vượt quá 5,0 mmol/L [1], [5]. Mặc dù tăng kali máu do thuốc có thể không có triệu chứng, tuy nhiên, nó có thể nghiêm trọng và đe dọa đến tính mạng, đặt ra các vấn đề về chẩn đoán và quản lý đặc biệt là khi kali vượt quá 6 mmol/L [1].

Việc phân loại mức độ nặng của biến cố rối loạn kali máu khác nhau tùy vào ý kiến chủ quan của nhà nghiên cứu nhưng hầu hết đều sử dụng các thang phân loại mức độ biến cố đã được chuẩn hóa. Trong đó, hai thang phân loại thường được sử dụng nhất là thang của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và thang của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI). Chi tiết phân loại mức độ nặng của biến cố rối loạn kali máu theo hai thang này được trình bày trong bảng 1.

BẢNG 1: PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ NẶNG CỦA BIẾN CỐ TĂNG KALI MÁU

Tên thang	Mức độ 1 (Nhẹ)	Mức độ 2 (Trung bình)	Mức độ 3 (Nặng)	Mức độ 4 (Đe dọa tử vong)	Mức độ 5 (Tử vong)
Thang của tổ chức y tế thế giới (WHO) [5]					
	5,6 - 6,0	6,1 - 6,5	6,6 - 7,0	>7,0 hoặc loạn nhịp đe dọa tính mạng	Tử vong
Thang CTCAE của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI) [6]					
	>ULN - 5,5	>5,5 - 6,0	>6,0 - 7,0	>7,0 hoặc đe dọa tính mạng	Tử vong

Ghi chú: ULN: giới hạn trên bình thường; Đơn vị nồng độ kali máu là: mmol/L

Tại Bệnh viện TWQĐ 108, chỉ số kali máu bình thường là: 3.5 -5.1 mmol/L

2. Danh mục các thuốc làm tăng kali máu

Tăng kali máu do thuốc có thể theo nhiều cơ chế khác nhau, tuy nhiên chủ yếu qua bốn cơ chế chính: cơ chế làm tăng vận chuyển kali qua màng, cơ chế tác động lên aldosteron, cơ chế tác động lên ống thận làm kháng aldosteron và do sử dụng các chế phẩm bổ sung kali quá mức [1], [2], [3].

BẢNG 2: DANH MỤC CÁC THUỐC LÀM TĂNG KALI MÁU

<i>STT</i>	<i>Loại thuốc</i>	<i>Hoạt chất</i>	<i>Cơ chế cụ thể</i>
1	<i>Thuốc ức chế men chuyển (ACEI)</i>	Benazepril	Ức chế tổng hợp Angiotensin II và giảm bài tiết aldosterone, làm giảm cung cấp natri đến ống lượn xa
2		Enalapril	
3		Lisinopril	
4		Quinapril	
5		Ramipril	
6		Captopril	
7		Perindopril	
8	<i>Thuốc chặn thụ thể Angiotensin (ARBs)</i>	Candesartan	Liên kết cạnh tranh với thụ thể Angiotensin II với sự giảm tổng hợp aldosterone
9		Irbesartan	
10		Olmesartan	
11		Losartan	
12		Valsartan	
13		Telmisartan	
14		Azilsartan	
15	<i>Thuốc chặn beta</i>	Propranolol	

16		Atenolol	Giảm hoạt động của bơm Na ⁺ /K ⁺ - ATPase và giải phóng Renin
17		Metoprolol	
18		Bisoprolol	
19	Thuốc chống viêm không steroids (NSAIDS) và chất ức chế COX-2	Naproxen	Giảm giải phóng Renin qua trung gian Prostaglandin, giảm lưu lượng máu thận và GFR. Giảm tổng hợp Prostaglandin ở thận dẫn đến giảm lưu lượng động mạch chủ, giảm ức chế bài tiết Renin và Aldosterone. Các yếu tố nguy cơ lớn nhất của tăng kali máu do NSAIDS bao gồm giai đoạn cấp của tăng kali máu, bệnh thận mạn tính, tiểu đường và sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali
20		Ibuprofen	
21		Aspirin	
22		Diclofenac	
23		Meloxicam	
24	Thuốc đối kháng Aldosterone	Spirolactone	Chẹn các thụ thể mineralocorticoid
25		Eplerenone	
26	Thuốc lợi tiểu giữ Kali ngoài thuốc đối kháng aldosterone	Amiloride	Giảm bài tiết kali thụ động qua thận
27		Triamterene	
28	Thuốc chống thải ghép	Cyclosporin	Giảm bài tiết kali qua thận do giảm calcitriol, giảm giải phóng Renin, dẫn tới sự giảm tổng hợp Aldosterone
29		Tacrolimus	

30	Kháng sinh	Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Phong tỏa kênh natri, giảm bài tiết kali qua thận thông qua sự ức chế cạnh tranh tại các kênh natri biểu mô ở ống lượn xa
31	Glycosides tim	Digoxin	Ức chế hoạt động của bơm Na ⁺ /K ⁺ - ATPase
32		Digitalis	
33	Thuốc tạo máu	Epoetin alfa	Cơ chế không xác định
34		Epoetin beta	
35	Heparin	Enoxaparin natri	Ức chế sản xuất Aldosterone tuyến thượng thận + Có thể gây tăng kali máu ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận
36	Chất ức chế Renin trực tiếp	Aliskiren	Ức chế sự chuyển đổi Angiotensinogen thành Angiotensin I với sự giảm hình thành Aldosterone
37	Mannitol hoặc Glucose	Glucose	Gây tình trạng ưu trương do truyền glucose có thể đẩy kali ra khỏi không gian nội bào, dẫn đến tăng kali máu. Tăng kali máu có thể xảy ra khi truyền liên tục hoặc khi tiêm glucose nồng độ cao nhằm tăng đường huyết. Tăng áp suất thẩm thấu với sự gia tăng nhanh của kali ngoại bào.
38		Mannitol	

39	<i>Các cationic amino acids đường tĩnh mạch</i>	Arginine	Tăng nhanh kali ngoại bào. Các acid amin cationic vào các tế bào để trao đổi kali, gây tăng kali máu
40		Lysine	
41		Epsilon aminocaproic acid	
42	<i>Thuốc ức chế Calcineutrin</i>	Tacolimus	Gây tăng kali máu do các cơ chế khác nhau ảnh hưởng đến kali ở ống lượn xa. Giảm tổng hợp Aldosterone và hoạt động của bơm Na ⁺ /K ⁺ -ATPase
43	<i>Muối Kali hoặc các sản phẩm chứa muối Kali</i>	KCL	Cung cấp kali quá mức, có thể gây tăng kali máu
44		KI	
45		Oresol	
46		Ringerlactat	

3. Các biện pháp điều trị tăng kali máu [4], [7]

Tăng kali máu là tình huống khẩn trương, do vậy cần tiến hành ngay xử trí nhanh nhất có thể. Các biện pháp điều trị tăng kali máu gồm: tăng bài niệu đào thải kali, tăng vận chuyển kali từ ngoài vào trong tế bào, dùng các thuốc đối kháng đặc hiệu hoặc lọc máu. Đặc điểm các biện pháp điều trị tăng kali máu được trình bày ở bảng dưới đây:

BẢNG 3: ĐẶC ĐIỂM CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ TĂNG KALI MÁU

Thuốc	Liều dùng	Khởi phát	Tác dụng	Cơ chế hạ kali	Lưu ý
-------	-----------	-----------	----------	----------------	-------

<p>Calci gluconat/ Calci clorid</p>	<p>1g truyền tĩnh mạch trong 2-3 phút</p>	<p>1-2 phút</p>	<p>30-60 phút</p>	<p>Ổn định màng tế bào cơ tim</p>	<p>Do thời gian tác dụng ngắn nên có thể lặp lại liều sau 30-60 phút (nếu cần thiết), cần theo dõi tim liên tục. Có thể dùng calci clorid để thay thế, tuy nhiên calci trong calci clorid chứa nồng độ calci gấp 3 lần calci gluconat và tỉ lệ gây kích ứng da nhiều hơn. Do vậy với calci clorid nên dùng qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm để giảm nguy cơ hoại tử mô da do thuốc thoát ra khỏi lòng mạch.</p>
<p>Insulin nhanh</p>	<p>Pha 10-20 UI Insulin vào 50ml Glucose 50% (25-50g Glucose) hoặc pha vào 500ml Glucose 20% truyền tĩnh mạch</p>	<p>10-30 phút</p>	<p>4-6 giờ</p>	<p>Đưa kali vào trong tế bào</p>	<p>Nên kiểm tra đường huyết sau 5-6 giờ sau khi sử dụng Insulin do có nguy cơ gây hạ đường huyết. Không khuyến cáo sử dụng đơn độc glucose mà không phối hợp với insulin. Liều lặp lại (nếu cần thiết) có thể sau 2-4 giờ.</p>

Natri bicarbonat	50-100mEq (mmol)	30 phút	2-6 giờ	Tăng PH máu, tái phân bố kali vào trong tế bào	Chỉ dùng khi bệnh nhân có nhiễm toan chuyển hóa nặng gây tăng kali.
Furosemid	20-40mg tiêm mỗi 12h hoặc truyền liên tục	5-15 phút	4-6 giờ	Tăng đào thải kali qua nước tiểu	Theo dõi thể tích dịch của bệnh nhân và các chất điện giải khác khi dùng furosemid
Polystyren sulfonat natri	Đường uống: 1g/kg/liều mỗi 6 giờ. Liều tối đa: 15g Đường hậu môn: 1g/kg/liều mỗi 2-6 giờ. Liều tối đa 50g/liều	1 giờ	Thay đổi	Tăng đào thải kali qua phân	Đây là nhựa trao đổi, dạng bào chế bột, dùng đường uống hoặc đặt hậu môn, 1g nhựa lấy ra 1mmol/L kali. Do tác dụng chậm nên không dùng trong xử trí hạ kali đe dọa tính mạng.
Lọc máu		Ngay lập tức		Đào thải kali ra khỏi máu	Phù hợp xử trí cấp cứu tăng kali máu ở bệnh nhân có suy thận nặng.

Tài liệu tham khảo

- 1. Chaker Ben Salem (2014):** “*Drugs – induced hyperkalemia*”, PMID: 25047526
- 2. Medsafe (2015):** “*Medicines and hyperkalaemia*”
- 3. EMC** “*Tờ thông tin sản phẩm các hoạt chất trên*”
- 4. Uptodate (2023):** “*Treatment and prevention of hyperkalaemia in adults*”

5. **World Health Organization (2003):** *"WHO Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events"*
6. **National Cancer Institute (2010):** *"Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03"*
7. **Hồi sức cấp cứu toàn tập 2021**

CHUYÊN LUẬN DƯỢC LÂM SÀNG

VAI TRÒ CORTICOID DẠNG HÍT (ICS) CHO BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD) GIAI ĐOẠN ỔN ĐỊNH

1. Vai trò corticoid dạng hít trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là một rối loạn viêm được đặc trưng bởi cả viêm đường thở và viêm toàn thân và liệu pháp glucocorticoid dạng hít (ICS) có thể làm giảm tình trạng viêm này. Do đó, người ta đã đưa ra giả thuyết ICS có thể cải thiện kết cục lâm sàng [2]. Trong điều trị bệnh nhân COPD giai đoạn ổn định, ICS thuộc nhóm điều trị với vai trò chống viêm [1].

Bằng chứng lâm sàng hạn chế cho thấy ICS có lợi trên hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, 40 – 50% bệnh nhân COPD vẫn được điều trị bằng ICS. Lý do cho việc sử dụng này là các bác sĩ thừa nhận rằng COPD có thể chồng lấp hen và các thử nghiệm lâm sàng chứng minh lợi ích của ICS bên cạnh liệu pháp giãn phế quản kép ở bệnh nhân COPD mức độ trung bình đến nặng, có đợt cấp thường xuyên [2].

Hiệu quả lâm sàng:

+ Liệu pháp ICS có tác động rất nhỏ đến chức năng phổi, nhưng lại làm giảm đợt cấp, làm chậm sự tiến triển của các triệu chứng hô hấp và có thể cải thiện phần nào tỷ lệ tử vong do COPD [2]

+ Bệnh nhân đã từng hay đã bỏ thuốc mắc COPD đều được hưởng lợi từ ICS trên chức năng phổi và tỉ lệ đợt cấp. Tuy nhiên mức độ hiệu quả trên bệnh nhân hút thuốc lá nhiều hoặc đang hút thuốc lá thấp hơn bệnh nhân hút thuốc lá ít hoặc đã bỏ thuốc [6]

+ Hiệu quả sử dụng ICS đơn độc: Nhiều nghiên cứu đưa ra rằng điều trị thường xuyên đơn độc ICS không làm cải thiện sự giảm dần của FEV1 và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân COPD [9]

+ Hiệu quả sử dụng ICS phối hợp với giãn phế quản tác dụng kéo dài: Phần lớn các nghiên cứu cho thấy hiệu quả của dạng phối hợp cố định LABA + ICS vượt trội hơn

LABA đơn độc trên tỉ lệ đợt cấp ở bệnh nhân có tiền sử ít nhất một đợt cấp trong vòng năm trước đó [4]

+ Hiệu quả của ICS trên số lượng bạch cầu ái toan: Có một mối quan hệ giữa số lượng bạch cầu ái toan và ảnh hưởng của ICS, không có và/hoặc ảnh hưởng rất nhỏ được quan sát trên số lượng bạch cầu ái toan thấp và hiệu quả tăng ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan cao [5].

2. Khuyến cáo về sử dụng corticoid dạng hít trong điều trị viêm phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định trong GOLD 2023 [1]

- **Nhận định chung về sử dụng ICS**

+ Điều trị dài hạn đơn độc với ICS không được khuyến cáo trên bệnh nhân COPD (*Bảng chứng A*)

+ ICS kết hợp với LABA hiệu quả hơn từng thành phần riêng lẻ trong cải thiện chức năng phổi và tình trạng sức khỏe và làm giảm đợt cấp ở bệnh nhân có đợt cấp trung bình đến rất nặng (*Bảng chứng A*)

+ Việc điều trị thường xuyên với ICS gây tăng nguy cơ viêm phổi, đặc biệt là ở bệnh nhân COPD mức độ nặng (*Bảng chứng A*) + Phối hợp bộ ba LABA + LAMA + ICS làm cải thiện chức năng phổi, triệu chứng và tình trạng sức khỏe, làm giảm đợt cấp khi so sánh với LABA + ICS, LABA + LAMA hoặc LAMA đơn độc (*Bảng chứng A*). Dữ liệu hiện tại gợi ý tác dụng có lợi của phối hợp bộ ba vượt trội hơn so với LABA + LAMA liều cố định trên tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân COPD có triệu chứng với tiền sử đợt cấp thường xuyên và/hoặc nghiêm trọng

Việc bắt đầu sử dụng ICS thêm vào phác đồ giãn phế quản tác dụng kéo dài cho bệnh nhân COPD có thể tham khảo **hình 2.1**

YẾU TỐ CÂN NHẮC KHI KHỞI ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG ICS

Yếu tố cân nhắc khi thêm ICS vào giãn phế quản tác dụng kéo dài:
(lưu ý các trường hợp có thể xảy ra khi ngừng sử dụng ICS)

RẤT ỨNG HỘ SỬ DỤNG

Tiền sử nhập viện do đợt cấp COPD#

≥ 2 đợt cấp trung bình COPD trong năm

Bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μ L

Tiền sử hoặc mắc kèm hen

ỨNG HỘ SỬ DỤNG

1 đợt cấp trung bình COPD trong năm

Bạch cầu ái toan 100 - <300 tế bào/ μ L

KHÔNG SỬ DỤNG

Tái viêm phổi

Bạch cầu ái toan <100 tế bào/ μ L

Tiền sử lao

Mặc dù đã tối ưu phác đồ duy trì giãn phế quản kéo dài

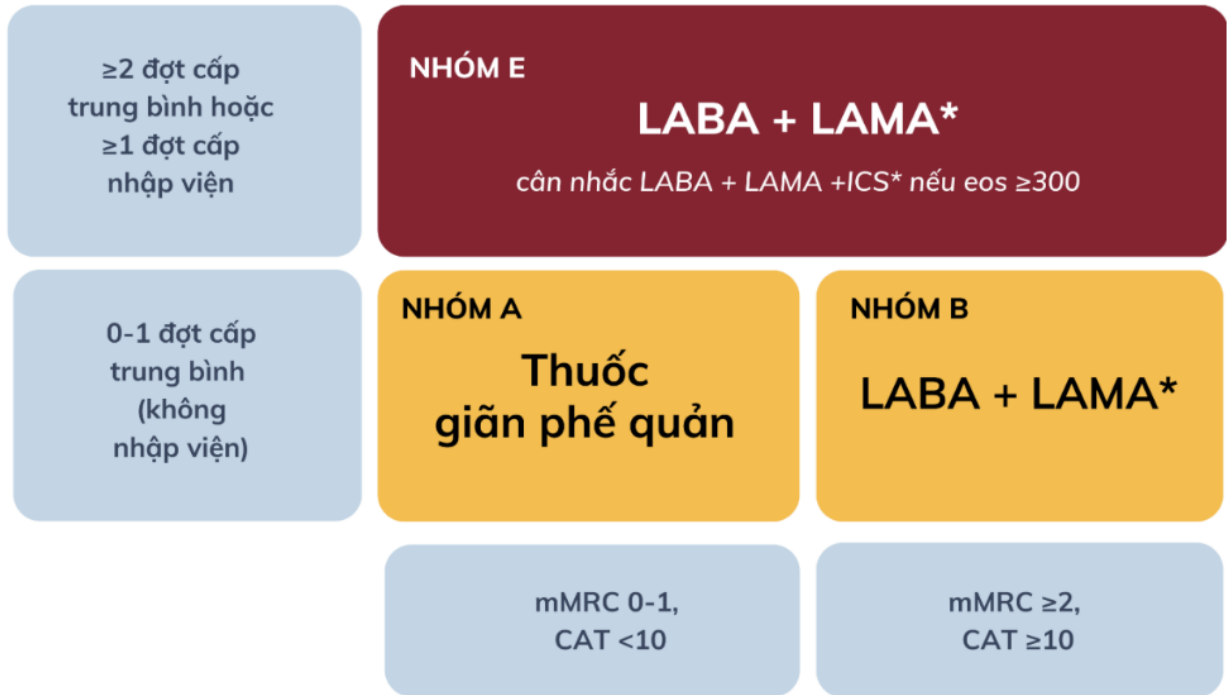
Hình 2.1. Yếu tố cân nhắc khi khởi đầu điều trị bằng ICS

• Điều trị ban đầu cho bệnh nhân COPD

Năm 2023, GOLD đã đề xuất phát triển công cụ đánh giá công cụ đánh giá bệnh nhân COPD ban đầu ABCD thành ABE nhằm nổi bật sự phù hợp trên lâm sàng của đợt cấp và không phụ thuộc vào mức độ của triệu chứng. Theo đó nhóm A và B không thay đổi, nhưng nhóm C và D được gộp lại thành một nhóm E.

Theo đó việc lựa chọn điều trị dựa trên công cụ đánh giá bệnh nhân ban đầu ABE được trình bày trong **hình 2.2**

ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU



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

LABA: cường β_2 tác dụng kéo dài; LAMA: kháng muscarinic tác dụng kéo dài; ICS: corticosteroid dạng hít; eos: số lượng bạch cầu ái toan trong máu; mMRC: Bộ câu hỏi sửa đổi của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa Anh; CAT: bộ câu hỏi đánh giá COPD

Hình 2.2. Lựa chọn thuốc khởi đầu cho cá thể bệnh nhân theo GOLD 2023

Theo phân loại ABE trên, ICS được lựa chọn khởi đầu sử dụng ở trong nhóm E khi bệnh nhân có từ 2 đợt cấp trung bình hoặc từ một đợt cấp nhập viện trong 12 tháng qua. Trước kia, theo tiếp cận ABCD, LABA + LAMA và LABA + ICS là lựa chọn điều trị ban đầu chỉ cho BN nhóm D trong khi BN nhóm B và C chỉ bắt đầu đơn độc một thuốc giãn phế quản LABA hoặc LAMA. Hiện tại, theo phân loại ABE mới, BN nhóm B và E đều được điều trị với LABA + LAMA ngay từ đầu, và LABA + ICS không còn xuất hiện trong các lựa chọn.

LABA + LAMA là lựa chọn khởi đầu ưa thích hơn ở nhóm E, dựa trên tổng quan hệ thống và phân tích gộp, phối hợp kép này so với đơn lẻ thuốc giãn phế quản kéo dài cho thấy LABA + LAMA là nhóm điều trị có thứ hạng cao nhất do làm giảm đợt cấp COPD. Vì vậy, nếu không có vấn đề về tính sẵn có, giá thành, tác dụng không mong muốn, LABA + LAMA là lựa chọn ưa thích hơn.

- **Không ủng hộ dùng kết hợp LABA + ICS trong COPD.** Nếu cần thiết chỉ định một thuốc ICS, việc phối hợp LABA + LAMA + ICS cho thấy vượt trội hơn LABA + ICS và là lựa chọn ưu tiên hơn.

Kết hợp LABA + LAMA làm giảm nhiều hơn tỉ lệ đợt cấp so với phối hợp LABA + ICS [8]. Ở một nghiên cứu quan sát dịch tễ học lớn nhận thấy hiệu quả LABA + LAMA và LABA + ICS như nhau nhưng nguy cơ viêm phổi lại cao hơn ở nhóm dùng LABA + ICS [7].

- **Cân nhắc LABA + LAMA + ICS nếu bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL** (khuyến cáo trên thực hành). Hiệu quả của ICS trong dự phòng đợt cấp COPD có liên quan đến số lượng bạch cầu ái toan. Vì không có dữ liệu trực tiếp trong các y văn đề cập đến chỉ định của điều trị bộ ba ở các bệnh nhân mới được chẩn đoán, GOLD 2023 cho rằng có một phần cơ sở để dự trữ hướng phối hợp này cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan cao (≥ 300 tế bào/ μL).

- **Bắt buộc phải dùng ICS khi bệnh nhân có COPD mắc kèm hen.** Trường hợp này, bệnh nhân nên được điều trị như bệnh nhân hen.

- **Theo dõi quản lý điều trị**

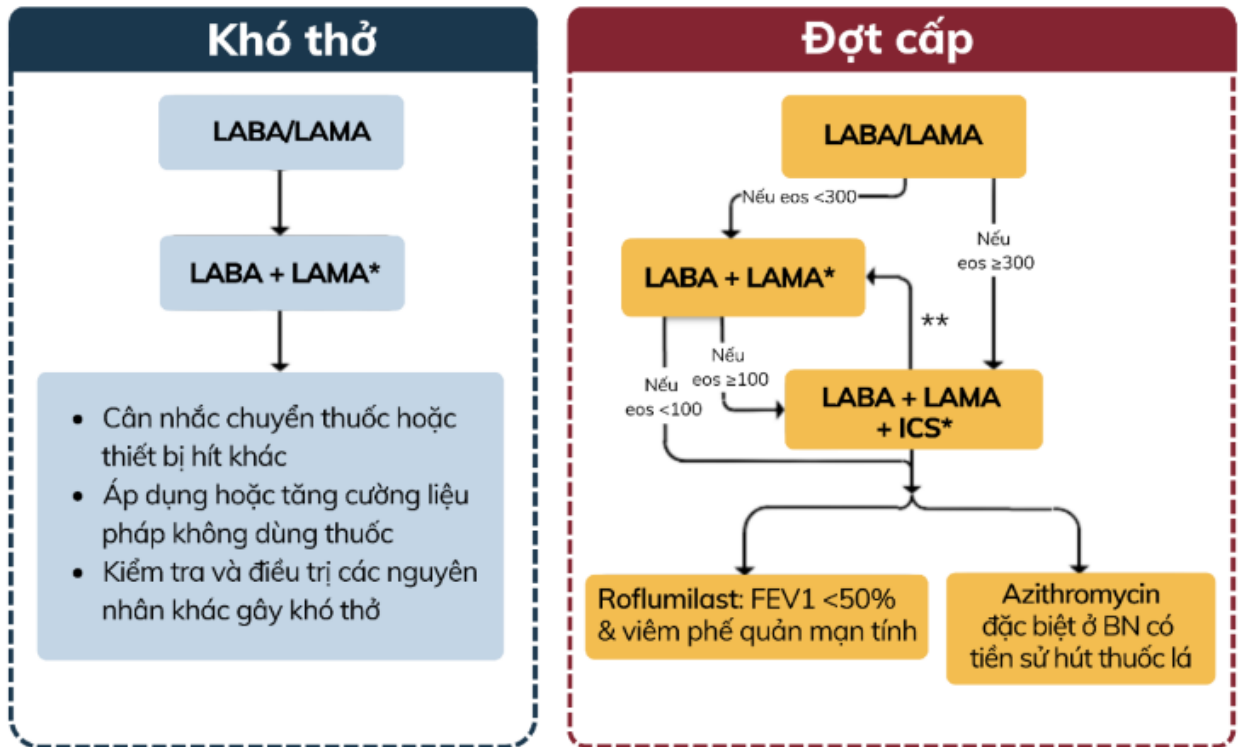
Việc theo dõi quản lý điều trị với cải thiện khó thở và ngăn ngừa đợt cấp tiến triển được trình bày trong lưu đồ **hình 2.3**

THEO DÕI QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN COPD ỔN ĐỊNH

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

2. Nếu không:

- Kiểm tra tuân thủ điều trị, kỹ thuật hít và bệnh mắc kèm có thể ảnh hưởng
- Cân nhắc xu hướng điều trị chính (khó thở hay đợt cấp)
 - Điều trị theo hướng đợt cấp nếu cả đợt cấp và khó thở đều cần giải quyết
- Đưa BN vào ô tương ứng với phác đồ hiện tại và chỉ định theo dõi điều trị
- Xem xét đáp ứng, điều chỉnh và đánh giá
- Các khuyến cáo này không phụ thuộc vào phân loại ABE của BN



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

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

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

Hình 2.3. Lưu đồ theo dõi quản lý điều trị cho khó thở và ngăn ngừa đợt cấp tiến triển cho bệnh nhân COPD theo GOLD 2023

- Nhu cầu nhắm đến mục tiêu chủ yếu là khó thở/hạn chế hoạt động hoặc để ngăn ngừa các đợt cấp nặng hơn nên được đánh giá ở mỗi bệnh nhân.

Theo đó ICS sẽ không có mặt trong việc cải thiện khó thở ở bệnh nhân COPD, và xuất hiện trong phác đồ bộ ba LAMA + LABA + ICS nhằm phòng đợt cấp tiến triển

Số lượng bạch cầu ái toan có khả năng cao cho đáp ứng tốt với ICS, vì vậy có thể dựa trên chỉ số này để đưa ra lựa chọn điều trị cho bệnh nhân:

+ Bệnh nhân có đợt cấp tiến triển khi đã sử dụng một loại thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài và có bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL có thể cân nhắc lên thang LABA + LAMA + ICS

+ Bệnh nhân có đợt cấp tiến triển khi đã sử dụng phối hợp LABA + LAMA nếu có số lượng bạch cầu ái toan ≥ 100 tế bào/ μL có thể có đáp ứng tốt khi lên thang LABA + LAMA + ICS, nếu có số lượng bạch cầu ái toan < 100 tế bào/ μL có thể có khả năng đáp ứng thấp khi lên thang bộ ba.

+ Khi đang điều trị bằng LABA + LAMA + ICS (hoặc bạch cầu ái toan < 100 tế bào/ μL) mà vẫn có đợt cấp thì có thể cân nhắc rút ICS nếu có viêm phổi hoặc gia tăng đáng kể tác dụng phụ. Lưu ý: Nếu bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL , việc xuống thang rất có thể liên quan đến gia tăng đợt cấp và cân nhắc cẩn thận liều của ICS để giảm khả năng tác dụng phụ liên quan đến ICS xảy ra thường xuyên hơn ở liều cao.

- **Bệnh nhân đang điều trị bằng LABA + ICS từ trước đó**

Nếu bệnh nhân COPD không có dấu hiệu hen đã và đang được điều trị bằng LABA + ICS bởi bất kỳ lý do gì và được kiểm soát tốt triệu chứng và đợt cấp, việc tiếp tục dùng LABA + ICS có thể là một lựa chọn. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có (a) xảy ra đợt cấp, cần lên thang LABA + LAMA + ICS, (b) triệu chứng nặng, cân nhắc chuyển sang LABA + LAMA

3. Lưu ý tác dụng bất lợi của corticoid dạng hít

ICS có một số tác dụng bất lợi đã được mô tả rất rõ ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Chúng bao gồm khàn giọng, bầm tím da, nấm candida miệng và tăng tỉ lệ viêm phổi. Nhìn chung, những tác dụng phụ này không quá nghiêm trọng dẫn đến việc thay đổi cách quản lý, nhưng sẽ xuất hiện nhiều hơn khi tăng liều và tiếp xúc lâu dài. Các tác dụng phụ khác, chẳng hạn như đục thủy tinh thể dưới bao, giảm mật độ xương và ức chế trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận, được nghi ngờ nhưng dữ liệu còn mâu thuẫn hoặc ít xảy ra hơn [1], [2].

- Khàn giọng phổ biến ở những người sử dụng ICS. Tỷ lệ gặp phải được báo cáo dao động từ 1% – 60% tùy vào nhóm bệnh nhân, thiết bị, liều dùng, thời gian quan sát và các thức thu thập dữ liệu. Dữ liệu có sẵn hạn chế với bình xịt định liều (MDI) dựa trên hydrofluoroalkane (HFA), nhưng dường như bình xịt định liều HFA có nguy cơ khàn giọng thấp hơn so với bình xịt định liều dựa trên chlorofluorocarbon (CFC) thế hệ cũ hơn. Chúng khàn giọng đôi khi được giảm bớt bằng cách sử dụng buồng đệm với MDI. Nguy cơ này cũng có thể thấp hơn khi sử dụng ống hít bột khô (DPI) budesonide so với bình xịt định liều CFC hoặc ống hít bột khô fluticasone propionate [3].

- Nấm candida hầu họng có thể là vấn đề với một số bệnh nhân, đặc biệt là trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân dùng đồng thời glucocorticoid đường uống, thuốc ức chế miễn dịch hoặc kháng sinh và bệnh nhân dùng ICS liều cao hơn 2 lần mỗi ngày. Đối với bệnh nhân sử dụng MDI, các thiết bị đệm thể tích lớn có thể bảo vệ chống lại nấm candida hầu họng bởi giảm lượng thuốc lắng đọng ở hầu họng. Ngoài ra, một cách phòng ngừa khác là súc miệng và cổ họng bằng nước và khạc ra sau khi sử dụng ICS [3].

- Viêm phổi: Bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi cao hơn bao gồm những người nghiện hút thuốc, độ tuổi ≥ 55 , có tiền sử đợt cấp hoặc viêm phổi trước đó, chỉ số khối cơ thể (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$, khó thở (MRC thấp) và/hoặc tắc nghẽn luồng khí nghiêm trọng. Không phụ thuộc vào việc sử dụng ICS, có bằng chứng cho thấy số lượng bạch cầu ái toan trong máu $< 2\%$ làm tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh viêm phổi. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân COPD mức độ trung bình, ICS đơn độc hoặc kết hợp với LABA không làm tăng nguy cơ viêm phổi [1].

Tài liệu tham khảo

1. Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung (2023), "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease", pp.
2. James K Stoller MD, MS, (Jan 2023), "Role of inhaled glucocorticoid therapy in stable COPD", UpToDate, pp.

3. Kenneth G Saag MD, MScDaniel E Furst, MDPeter J Barnes, DM, DSc, FRCP, FRS, (Jan 2023), "Major side effects of inhaled glucocorticoids", UpToDate, pp.
4. Nannini L. J., Lasserson T. J., et al. (2012), "Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9), pp. CD006829.
5. Singh D., Agusti A., et al. (2022), "Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review", *Am J Respir Crit Care Med*, 206(1), pp. 17-24.
6. Sonnex K., Alleemudder H., et al. (2020), "Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review", *BMJ Open*, 10(4), pp. e037509.
7. Suissa S., Dell'Aniello S., et al. (2019), "Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice", *Chest*, 155(6), pp. 1158-1165.
8. Wedzicha J. A., Banerji D., et al. (2016), "Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD", *N Engl J Med*, 374(23), pp. 2222-34.
9. Yang I. A., Clarke M. S., et al. (2012), "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(7), pp. CD002991.

MỘT SỐ HƯỚNG DẪN KHI SỬ DỤNG THUỐC VIÊN CÓ DẠNG BÀO CHẾ ĐẶC BIỆT

1. Các dạng thuốc viên thường gặp

Thuốc viên có thể bào chế theo rất nhiều cách sử dụng, bao gồm viên đặt trong má, viên đặt dưới lưỡi, viên ngậm, viên nhai, viên pha hỗn dịch ... cách phân loại này giúp bệnh nhân hiểu nhanh được phải dùng thuốc như thế nào.

Một số viên nén đặc biệt kéo dài tác dụng hoặc tránh phá hủy thuốc như viên giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, viên trì hoãn giải phóng, viên bao tan trong ruột, viên bao có kiểm soát giải phóng... Theo các phân loại này, người ta chia thành 3 loại chính:

- Viên phóng thích hoạt chất tức thời (viên quy ước) gồm các viên uống thông thường, tan trong dạ dày, viên ngậm, đặt dưới lưỡi, nhai, viên sủi,... các viên này giải phóng nhanh và hoàn toàn sau khi uống hoặc được hòa tan rồi uống, vì thế thời gian tác dụng thường ngắn (4-8 giờ).

- Viên phóng thích hoạt chất trễ là viên không giải phóng ngay mà đến một thời điểm hoặc vị trí nào đó viên mới bắt đầu giải phóng và tốc độ giải phóng nhanh như viên quy ước, tiêu biểu cho nhóm này là viên bao tan trong ruột sử dụng cho thuốc kém bền với acid dịch dạ dày nên cần được bảo vệ bằng màng bao, khi xuống đến ruột non mới bắt đầu giải phóng

- Viên phóng thích hoạt chất biến đổi gồm các viên giải phóng kéo dài (thời gian tác dụng tối thiểu phải gấp đôi viên quy ước) thường sử dụng các tá dược khác kéo dài thời gian giải phóng dược chất, có thể kết hợp phóng thích chậm với phân liều duy trì và phóng thích nhanh với liều khởi đầu hoặc giải phóng theo đợt

Các dạng bào chế này bao gồm: viên ngậm dưới lưỡi, viên nhai, viên phân tán... Các loại viên này ngoài cách uống thông dụng nhất là nuốt nguyên viên, còn có thể sử dụng bằng các cách như sau:

Bảng 1: Cách sử dụng một số thuốc viên sử dụng đặc biệt

Dạng bào chế	Đặc điểm	Tên thuốc (Hoạt chất)	Cách sử dụng

Viên phân tán trong nước	Thường phối hợp với các chất điều vị, tạo mùi dễ chịu, ưu điểm giống như viên sủi, khắc phục được các nhược điểm của viên nén. Viên thuốc được hòa với 1 lượng nước nhất định (5 - 50ml tùy theo nhà sản xuất) đợi 30 – 60 giây đến viên rã hoàn toàn	Loxoprofen 60mg (Ocefero)	Hòa và phân tán viên thuốc trong 50ml nước rồi uống ngay
		Perindopril 4mg (Oceperido)	
Viên sủi	Không uống trực tiếp mà phải phân tán, hòa tan trong nước tạo thành dung dịch, hỗn dịch, phóng thích CO ₂ từ phản ứng NaHCO ₃ + acid tartric/acid citric – dung dịch thu được thường có vị chua nhẹ. Thường cho tác dụng nhanh, tăng sinh khả dụng. Dạng bào chế này yêu cầu bảo quản ở môi trường có độ ẩm thấp cần vật chứa, vật liệu chống ẩm, khó bảo quản.	Partamol eff (Paracetamol 500mg)	Hòa tan vào trong một lượng nước nhất định (100 – 200ml), uống ngay sau khi viên nén sủi bọt hoàn toàn

2. Ảnh hưởng của nước uống đến hấp thu thuốc

Loại nước, lượng nước dùng để uống thuốc đều có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc do có thể làm thay đổi mức độ hoặc tốc độ hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc. Nhiều trường hợp thậm chí gây ngộ độc cho người dùng. Lượng nước cần để uống thuốc phụ thuộc vào dạng bào chế và bản chất của dược chất.

Đối với thuốc có kích thước lớn hoặc viên nang: Uống thuốc với lượng nước không đủ có thể làm thuốc lắng đọng tại thực quản dễ gây kích ứng, loét thực quản (nhất là với bệnh nhân nặng, không thể ngồi một thời gian sau khi uống thuốc hoặc người cao tuổi, thành thực quản khô do lượng dịch tiết ít). Bên cạnh làm thuốc không xuống được vị trí hấp thu, uống thuốc với quá ít nước có thể làm giảm độ tan dược chất, giảm khả năng hấp thu và gây ra tác dụng bất lợi trong một số trường hợp. Thuốc giảm đau chống viêm phi steroid (NSAID) thường được sử dụng như aspirin, ibuprofen và naproxen nếu được uống với ít nước làm tăng nguy cơ gây kích thích thực quản hoặc dạ dày hoặc thậm chí gây loét, thủng dạ dày.

Với thuốc có tác dụng chậm: Ngược lại, với một số thuốc dạng viên giải phóng chậm hoặc viên bao tan trong ruột, nếu uống với quá nhiều nước có thể làm thuốc di chuyển quá nhanh trong lòng ống tiêu hóa và ra ngoài trước khi được hấp thu tại vị trí tối ưu.

Trong hầu hết trường hợp, nước đun sôi để nguội là đồ uống thích hợp nhất vì không gây ra tương kỵ hay tương tác thuốc nào khi hòa tan thuốc. Tốt nhất hãy ngồi dậy khi nuốt thuốc và không nằm sớm hơn 30 phút sau khi uống thuốc.

3. Kết luận

Tùy theo mục đích và đối tượng sử dụng, cần lựa chọn đúng dạng bào chế để đảm bảo cho việc sử dụng và tuân thủ thuốc đem lại hiệu quả điều trị như mong đợi.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc, tìm kiếm thông tin về lượng nước nên uống với thuốc là ít hay nhiều. Lượng nước để uống thuốc sẽ tùy thuộc vào loại thuốc cần uống và các bệnh lý mắc kèm. Nếu không chắc chắn về lượng nước nên uống, cần hỏi dược sĩ hoặc nhân viên y tế khác.

Tài liệu tham khảo

1. Florence, A. T. , & Siepmann, J. (Eds.). (2009). Modern Pharmaceutics Volume 1: Basic Principles and Systems. CRC Press, p. 123, p. 482 -484.
2. Lüllmann, H. , & Mohr, K. (2005). Color atlas of pharmacology. Georg Thieme Verlag, p. 8 - 10.
3. Skidmore-Roth, L. (2019). Mosby's 2019 Nursing Drug Reference E-Book. Elsevier Health Sciences.
4. Trường ĐH Dược Hà Nội (2005), Một số chuyên đề về bào chế hiện đại, NXB Y học, Kỹ thuật bào chế Pellet.

SỰ THIẾU HỤT VITAMIN B12, THIẾU FOLATE HOẶC CẢ HAI THỂ HIỆN TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ

1. Tại sao vitamin B12 và folate lại quan trọng?

Vitamin B12 cần cho tạo các tế bào máu mới, đảm bảo hệ thần kinh của bạn hoạt động bình thường.

Cơ thể cần folate để tạo ra các tế bào mới. Folate đặc biệt quan trọng đối với những người có kế hoạch mang thai (hoặc đang mang thai), folate cần thiết để em bé phát triển bình thường, đặc biệt là trong những tuần đầu tiên của thai kỳ, nếu không nhận đủ folate, bé có thể bị thủng xương sống.

2. Nguyên nhân gây ra thiếu hụt vitamin B12 hoặc folate

Mỗi người có thể bị thiếu hụt vitamin B12 hoặc folate khi:

- Không ăn đủ thực phẩm có vitamin B12, Folate có trong nhiều loại hạt, ngũ cốc, thịt nên hầu hết mọi người đều có đủ. Những người ăn chay, đặc biệt người ăn thuần chay nghiêm ngặt, cần bổ sung thêm vitamin B12 (Vitamin B12 được tìm thấy trong thịt và các sản phẩm động vật như trứng.)



- Người ăn thực phẩm có vitamin B12 và folate, nhưng cơ thể không thể hấp thụ hoặc sử dụng vitamin một cách bình thường, điều này có thể xảy ra với một số bệnh như thiếu máu ác tính, sau phẫu thuật giảm cân hoặc do tác dụng phụ của thuốc. Điều này phổ biến hơn đối với vitamin B12.

- Người cần thêm folate hơn bình thường như người mắc một số bệnh thiếu máu và bệnh da.

3. Các triệu chứng của thiếu vitamin B12 và folate

Sự thiếu hụt vitamin B12, folate (hoặc cả hai) có thể gây ra biến đổi số lượng máu, phát hiện qua làm xét nghiệm công thức máu. Số lượng máu thấp có thể ảnh hưởng đến một hoặc nhiều điều sau:

- Hồng cầu: thuật ngữ "thiếu máu" khi một người có quá ít tế bào hồng cầu hoặc giảm huyết sắc tố so với người cùng giới, cùng tuổi, cùng hoàn cảnh sống. Thiếu máu có thể gây đau đầu hoặc khó thở, đặc biệt là khi gắng sức. Thiếu máu khiến bạn cảm thấy mệt mỏi hoặc dễ yếu hơn.

- Tế bào bạch cầu: Số lượng bạch cầu thấp làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.

- Tiểu cầu: Số lượng tiểu cầu thấp có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Thiếu vitamin B12 cũng có thể gây ra các triệu chứng liên quan đến não và tâm thần kinh, như:

- Ngứa ran hoặc tê ở bàn tay hoặc bàn chân

- Đi lại khó khăn

- Thay đổi tâm lý

- Các vấn đề về trí nhớ hoặc khó suy nghĩ rõ ràng.

4. Khi nào cần gặp nhân viên y tế?

Bạn nên đến gặp bác sĩ, điều dưỡng hoặc nhân viên y tế nếu bạn có bất kỳ triệu chứng nào ở trên.

5. Có xét nghiệm xác định tình trạng thiếu vitamin B12 và thiếu folate không?

Bác sĩ hoặc điều dưỡng sẽ giúp bạn làm xét nghiệm máu để xác định sự thiếu hụt và tìm nguyên nhân các bất thường này.

6. Điều trị thiếu hụt vitamin B12 và thiếu folate như thế nào?

Điều trị tình trạng thiếu hụt vitamin B12 bằng cách bổ sung qua uống hoặc tiêm vitamin B12, bạn nên trao đổi với bác sĩ của bạn về cách nào tốt hơn cho tình trạng của bạn.

Điều trị tình trạng thiếu folate bằng cách uống axit folic. Axit folic là dạng folate trong chất bổ sung hoặc được thêm vào thực phẩm. Bất kỳ người đang mang thai hoặc dự định có thai cũng nên đảm bảo rằng họ đang cung cấp đủ axit folic.

Bác sĩ cũng nên điều trị nguyên nhân gây ra tình trạng thiếu hụt vitamin của bạn.

7. Có thể ngăn ngừa thiếu hụt vitamin B12 và thiếu folate không?

Bạn có thể làm giảm nguy cơ bị thiếu hụt vitamin B12 và folate bằng cách ăn các loại thực phẩm có các vitamin, như:

- Thực phẩm có vitamin B12 bao gồm thực phẩm nào từ động vật (thịt, cá, trứng, sữa...). Nếu bạn ăn chay hoặc thuần chay nghiêm ngặt và không ăn bất kỳ loại thịt, thực phẩm từ sữa hoặc trứng nào, bạn nên bổ sung vitamin B12.
- Thực phẩm có folate bao gồm trái cây và rau lá xanh. Nhiều loại ngũ cốc, như bánh mì và ngũ cốc, có thêm axit folic.
- Nếu bạn đã phẫu thuật giảm cân không thể bổ sung đủ các loại vitamin, đặc biệt là vitamin B12, bạn hãy nói chuyện với bác sĩ về những chất bổ sung mà bạn cần dùng.
- Nếu bạn muốn có thai hoặc đang có thai, hãy bắt đầu bổ sung vitamin tổng hợp có axit folic hoặc folate ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu cố gắng mang thai. Chọn loại vitamin tổng hợp có ít nhất 400 microgam axit folic dưới sự hỗ trợ của bác sĩ của bạn.

Tài liệu tham khảo:

1. ThS.BS Lê Ngọc Hà
2. <http://benhviendaihocyhanoi.com/bai-viet/cac-hoat-dong-khac/vai-tro-cua-vitamin-b12-va-folate>