

BỆNH VIỆN CHẨN THƯƠNG CHÍNH HÌNH

ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC



THÔNG TIN THUỐC

BẢN TIN SỐ 02/2023



LƯU HÀNH NỘI BỘ

I. AN TOÀN SỬ DỤNG THUỐC

1. Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): Liều tối đa, thời gian sử dụng tối đa. ----- 1
2. Nguy cơ hội chứng thực bào máu liên quan đến Sulfamethoxazol/trimethoprim ----- 8
3. Sử dụng thuốc giảm đau ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan. ----- 9
4. Acid Zoledronic: Những lưu ý khi sử dụng. ----- 16

II. QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

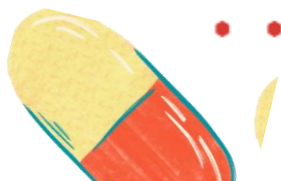
1. Danh mục Thuốc nguy cơ cao. ----- 20
2. Điều trị thoái hoá khớp theo hướng dẫn của NICE 2022 ----- 21
3. Colchicin – Triền vọng mới cho bệnh nhân tim mạch. ----- 23
4. Hóa giải thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (NOAC). --- 26

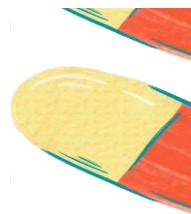
BAN BIÊN TẬP**Chủ biên**

TS.BS. Trương Trí Hữu
DS.CKI. Đặng Hữu Tâm

Nội dung

Ths.DS. Phạm Thị Minh Hiền
Ths.DS. Bùi Thành Tài
DS. Phạm Hồng Nhung
DS. Nguyễn Tuyết Nga
DS. Trương Xuân Hà Linh
DS. Nguyễn Thị Quỳnh Giao
DS. Nguyễn Thị Hoài Thanh
DS. Nguyễn Duy Trọng





CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAIDs): LIỀU TỐI ĐA, THỜI GIAN SỬ DỤNG TỐI ĐA

Hơn 20 loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác nhau được sử dụng tại Bệnh viện hiện nay. Những thuốc này được sử dụng với tác dụng giảm đau, hạ sốt và chống viêm cho nhiều bệnh lý. Lựa chọn một NSAID cho bệnh nhân phụ thuộc vào một số yếu tố như đáp ứng của bệnh nhân, dung nạp, bệnh mắc kèm,... Đáp ứng của bệnh nhân với các NSAID là khác nhau. Thời gian sử dụng thuốc kéo dài có thể làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi như loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, độc tính trên gan, bệnh lý tim mạch.

Các thuốc NSAID được chia thành 2 nhóm bao gồm nhóm sử dụng không cần kê đơn (over-the-counter - OTC) và nhóm sử dụng cần được kê đơn. Các chế phẩm thuộc nhóm OTC có hàm lượng hoạt chất thấp hơn chế phẩm cần kê đơn. Tất cả các thuốc trong 2 nhóm đều được khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất để hạn chế tác dụng bất lợi. Khuyến cáo về thời gian điều trị tối đa khác biệt giữa hai nhóm:

Nhóm NSAID sử dụng không cần kê đơn:

- Để hạ sốt: Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) và Tờ thông tin sản phẩm của các thuốc lưu hành tại Hoa Kỳ đều khuyến cáo không nên sử dụng quá 3 ngày [1].
- Để giảm đau: ANSM khuyến cáo không sử dụng thuốc quá 5 ngày, SPC các thuốc tại Hoa Kỳ khuyến cáo không dùng quá 10 ngày [1].

Nhóm NSAID cần kê đơn trước khi sử dụng:

Tờ thông tin sản phẩm của thuốc NSAID có đề cập đến thời gian sử dụng, tuy nhiên, không có khuyến cáo cụ thể về thời gian sử dụng tối đa. Ví dụ, đối với ibuprofen, đáp ứng lâm sàng khi sử dụng viên nén ibuprofen trong trường hợp mạn tính được ghi nhận sau vài ngày đến 1 tuần, thường trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Đối với diclofenac, thời gian sử dụng thuốc ghi nhận trong một nghiên cứu hồi cứu bệnh - chứng tại Châu Âu có thể lên đến hơn 90 ngày. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng chỉ ra thời gian sử dụng diclofenac kéo dài là một trong các yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương gan liên quan đến thuốc.

Bảng 1: Khuyến cáo liều dùng và thời gian sử dụng một số thuốc NSAIDs ở người lớn

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều dùng, thời gian dùng tối đa
1	Aceclofenac	Viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp	Uống	100mg/lần x 2 lần/ngày	
2	Celecoxib	Viêm xương khớp hoặc viêm cột sống dính khớp	Uống	200 mg/ngày chia 1-2 lần	400 mg/ngày
		Viêm khớp dạng thấp	Uống	100–200 mg/ngày chia 2 lần	400 mg/ngày
		Đau cấp tính	Uống	400 mg/lần/ngày điều trị đầu tiên, sau đó dùng liều 100-200 mg/ngày (nếu cần)	400 mg/ngày Thời gian sử dụng tối đa: 1 tuần
		Đa polyp gia đình	Uống	400 mg/ ngày chia 2 lần	
3	Dexibuprofen	Viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm cấp như: đau lưng, đau răng, đau sau phẫu thuật...	Uống	600mg-900mg/ngày chia 2-3 lần	1200mg/ngày
4	Diclofenac diethylamin	Đau xương, khớp cấp tính	Dùng ngoài	2–4 g/ngày chia 2-3 lần	Thời gian sử dụng tối đa: 1 tuần

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều dùng, thời gian dùng tối đa
5	Diclofenac natri	Viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp	Uống, viên bao tan trong ruột	Khởi đầu: 75 mg/ngày chia 3 lần	100 mg/ngày Để hạn chế nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi trên tim mạch sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể
			Uống, viên giải phóng chậm	Điều trị duy trì: 75 - 100 mg/ngày uống buổi sáng hoặc buổi tối	
			Viên đặt trực tràng	50-100 mg/ngày	
6	Etoricoxib	Thoái hóa khớp	Uống	30 - 60mg/ngày	
		Viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống dính khớp	Uống	60 – 90mg/ngày	
		Viêm khớp thống phong cấp tính, đau cấp tính và đau bụng nguyên phát	Uống	120mg/ngày	Tối đa 8 ngày
		Đau sau PT nha khoa	Uống	90mg/ngày	Tối đa 3 ngày

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều dùng, thời gian dùng tối đa
7	Etodolac	Viêm khớp dạng thấp hoặc viêm xương khớp	Uống	200–300 mg x 2 lần/ngày, nếu dung nạp dùng 400-600mg/lần/ngày buổi tối	1000 mg/ngày
8	Ibuprofen + codein	Giảm đau	Uống	1-2 viên tùy theo mức độ đau, sau đó dùng 1 viên mỗi 4-6h	6 viên/ngày
9	Ibuprofen	Giảm đau, hạ sốt	Uống	Không kê đơn: 200-400 mg mỗi 4 giờ (nếu cần)	1200 mg/ngày
		Viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp	Uống	1200mg/ngày	2400 mg/ngày ^a
10	Loxoprofen	Viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm khớp xương, đau thắt lưng, viêm quanh khớp vai, hội chứng cổ-vai-cánh tay, sau phẫu thuật, chấn thương, nhổ răng	Uống	1 viên x 3 lần/ngày, nếu dùng liều đơn: 1-2 viên x 1 lần/ngày	
		Hạ sốt & giảm đau trong viêm đường hô hấp trên cấp	Uống	1 viên x 2-3 lần/ngày	
11	Ketoprofen	Đau xương khớp hay đau cơ do thấp khớp hay đau có nguồn gốc chấn thương: chấn thương, trật khớp, thâm tím, cứng cổ, đau lưng	Dùng ngoài	Bôi 1-2 lần/ngày	

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều dùng, thời gian dùng tối đa
12	Meloxicam	Viêm xương khớp	Uống	Liều khởi đầu 7,5 mg/ngày Liều duy trì thông thường 7,5-15 mg/lần/ngày	15 mg/ngày
		Viêm khớp dạng thấp	Uống	Liều khởi đầu 15 mg (7,5 mg trường hợp nguy cơ gặp ADR cao) Liều duy trì thông thường 7,5-15 mg/lần/ngày	
13	Naproxen	Viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp	Uống	500–1000 mg/ngày	1000 mg/ngày, giới hạn sử dụng liều 1500 mg/ngày trong thời gian ngắn
		Tình trạng đau khác	Uống	500 mg liều khởi đầu, sau đó 250 mg mỗi 6-8 giờ	1250 mg/ngày ngày đầu tiên, 1000 mg các ngày tiếp theo
		Gout cấp	Uống	750 mg liều khởi đầu, sau đó 250 mg mỗi 8 giờ	1000 mg/ngày

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều dùng, thời gian dùng tối đa
		Đau bụng kinh	Uống	500 mg liều khởi đầu, sau đó 250 mg (viên giải phóng ngay) mỗi 6-8 giờ, hoặc 500 mg/lần x 3 lần/ngày (nếu cần)	1000 mg/ngày, giới hạn sử dụng liều 1250 mg/ngày trong thời gian ngắn
14	Nefopam	Đau cấp & mạn tính, đau sau phẫu thuật, nhức răng, đau cơ-xương, đau do chấn thương & đau trong ung thư	Uống	1 viên/lần x 3 - 4 lần/ngày; Đau trầm trọng có thể dùng đơn liều 90 mg	300mg/ngày
15	Piroxicam	Viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp	Uống hoặc đặt trực tràng	10–20 mg/ngày chia 1-2 lần	20 mg/ngày
16	Tenoxicam	Viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp	Uống	10–20 mg/lần/ngày	20 mg/ngày

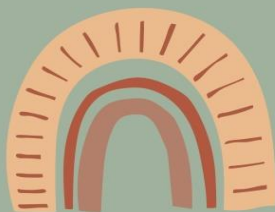
Bảng 2: Khuyến cáo liều dùng và thời gian sử dụng một số thuốc NSAIDs ở trẻ em

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Liều lượng thông thường	Liều tối đa và khuyến cáo
1	Ibuprofen, chế phẩm OTC	Giảm đau, hạ sốt	5–10 mg/kg mỗi 6-8 giờ (nếu cần)	Liều tối đa: 40 mg/kg/ngày Thời gian sử dụng tối đa 3 ngày để hạ sốt, và 5 ngày để giảm đau
2	Naproxen	Viêm khớp dạng thấp thiếu niên	Uống: 10 mg/kg/ngày chia 2 lần	
3	Naproxen natri	Đau đầu ở trẻ em	Uống: 5–7/mg/kg/liều mỗi 8-12 giờ ở trẻ > 2 tuổi	

Như vậy, thời gian sử dụng tối đa của các thuốc NSAID tùy thuộc vào hoạt chất, dạng bào chế, chỉ định, liều lượng, đối tượng sử dụng. Cần nhắc thời gian sử dụng thuốc tối đa với từng trường hợp lâm sàng cụ thể theo khuyến cáo từ các tài liệu thông tin thuốc cập nhật.

Tài liệu tham khảo

- 1. ANSM (2019): “Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l’ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien”.
- 2. Tờ thông tin sản phẩm, emc.



NGUY CƠ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN ĐẾN SULFAMETHOXAZOL/TRIMETHOPRIM



HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LÀ GÌ?

Hội chứng thực bào máu xảy ra khi một số lượng lớn tế bào bạch cầu tập trung lại, phá hủy cơ quan và các tế bào máu khác. Đây là tình trạng hiếm gặp nhưng nguy hiểm và có thể đe dọa tính mạng.

KHUYẾN CÁO NHÂN VIÊN Y TẾ:

- ✓ Có thể có sự liên quan giữa việc sử dụng co-trimoxazol với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.
- ✓ Health Canada đang làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật thông tin sản phẩm nhằm cảnh báo nguy cơ này.
- ✓ Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng co-trimoxazol và các sản phẩm y tế khác.

Tài liệu tham khảo:

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1683728246915>

KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ AN TOÀN CỦA HEALTH CANADA:

- ✓ Vào thời điểm đánh giá, Health Canada chưa ghi nhận báo cáo nào tại Canada về hội chứng thực bào máu liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol tại Canada.
- ✓ Health Canada đã xem xét 10 trường hợp xảy ra hội chứng thực bào máu từ cơ sở dữ liệu Cảnh giác Canada và các tài liệu y văn. Trong đó, 1 ca được đánh giá có nhiều khả năng liên quan đến thuốc, 8 ca có thể liên quan và 1 ca ít có khả năng liên quan. Trong 8 trường hợp có thể liên quan, bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân (hầu hết là các nhiễm trùng thông thường) cũng có thể làm tăng nguy cơ của hội chứng thực bào máu. Với 2 trong số 10 trường hợp tử vong, có 1 trường hợp được phát hiện có thể liên quan đến co-trimoxazol, trường hợp còn lại ít có khả năng liên quan.
- ✓ Health Canada cũng đánh giá 2 bài báo được công bố trong y văn về hội chứng thực bào máu ở bệnh nhân dùng co-trimoxazol. Kết quả là, mối liên hệ giữa việc sử dụng co-trimoxazol và hội chứng thực bào máu chưa thực sự rõ ràng do những hạn chế của nghiên cứu và các yếu tố nguy cơ khác của bệnh nhân.



SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU Ở BỆNH NHÂN TRƯỞNG THÀNH MẮC BỆNH GAN MẠN TÍNH TIẾN TRIỂN HOẶC XƠ GAN

1. Tầm quan trọng của gan.

Kiểm soát cơn đau trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính đang là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Các loại thuốc giảm đau kê đơn và không kê đơn thường được sử dụng như: Acetaminophen, thuốc kháng viêm giảm đau không steroid (NSAID), thuốc giảm đau opioids đều được chuyển hoá qua gan. Các tác dụng không mong muốn của thuốc đều quá quen thuộc có nguy cơ gây tử vong đều có thể phòng tránh được trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính, đặc biệt bệnh nhân mắc bệnh xơ gan hoặc viêm gan.

Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có một phác đồ chính thức nào trong việc điều trị cơn đau ở bệnh nhân mắc các bệnh về gan mạn tính.

Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật (CDC), 101.000 người Mỹ xuất viện với chẩn đoán chính là các bệnh liên quan đến gan mạn tính trong năm 2010. Tổ chức Gan Hoa Kỳ đã báo cáo 30 triệu người Mỹ đang sống chung với các bệnh gan tương đương 10% dân số trong năm 2010. Khi tổng hợp dữ liệu trên có thể thấy được mức độ ảnh hưởng của căn bệnh này.

Bệnh lý về gan mạn tính và xơ gan làm thay đổi quá trình chuyển hoá và tác dụng của thuốc theo các cơ chế khác nhau và có thể gây ra các tác dụng bất lợi nguy hiểm. Tại gan sẽ có ba con đường chuyển hoá thuốc chính:

- Quá trình oxy hoá, khử của hệ thống cytochrome P450 (CYP450).
- Liên hợp với axit glucuronic, sunfat, axetat, glycine, glutathione hoặc nhóm methyl.
- Bài tiết và đào thải qua mật.

2. Sử dụng thuốc giảm đau ở đối tượng trưởng thành mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan

	THAY ĐỔI VỀ ĐÁP ỨNG VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC	KHUYẾN NGHỊ
Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) không chọn lọc bao gồm Aspirin	* Tăng nguy cơ xuất huyết niêm mạc đường tiêu hoá, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, suy giảm chức năng thận và làm tiến triển cổ trướng kháng trị thuốc lợi tiểu khi sử dụng NSAID ở bệnh nhân xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa. * NSAID có thể làm giảm mức độ lọc cầu thận và suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan. * Hầu hết các NSAID được chuyển hóa bởi cytochrom P-450 và gắn kết cao với albumin huyết thanh, làm	* Cần tránh sử dụng NSAID trên bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển và xơ gan. * Nên sử dụng acetaminophen liều thấp thay cho NSAID.

	tăng sinh khả dụng của thuốc và khả năng gây độc ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan. * Các thuốc NSAID nói riêng (ví dụ diclofenac) có liên quan tới độc tính gan.	
Thuốc ức chế chọn lọc COX 2	* Chưa đầy đủ dữ liệu để thiết lập tính an toàn của thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase 2 trên bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển và xơ gan. * Tăng biến cố tim mạch khi sử dụng trên đối tượng bệnh nhân không bị xơ gan	* Trong khi chờ thêm các dữ liệu về tính an toàn, không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase 2 trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan. * Trường hợp sử dụng, theo thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng của celecoxib gợi ý giảm 50% liều trên bệnh nhân xơ gan mức B theo Child-Pugh.
Fentanyl	* Được CYP3A4 chuyển hoá thành chất không hoạt tính (không độc hại). * Có thể tích lũy sau khi dùng liều lặp lại hoặc khi truyền liên tục do khả năng liên kết với mô và protein. * Phóng thích histamin ít	* Lựa chọn tốt nhất cho bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan khi có chỉ định sử dụng opioid. * Lựa chọn phù hợp trên các bệnh nhân xơ gan kèm suy thận. * Không cần chỉnh liều

	hơn so với các loại thuốc opioids khác. * Ít gây rối loạn huyết động so với các thuốc opioids khác.	khí sử dụng liều duy nhất. * Khi sử dụng liều lặp, giảm liều và tần suất sử dụng từ 25% đến 50%. * Khi sử dụng miếng dán qua da cần giảm $\frac{1}{2}$ liều so với bình thường.
Morphine	* Sinh khả dụng đường uống tăng 100% ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan so với người khỏe mạnh do giảm quá trình chuyển hoá lần đầu qua gan. Giữa từng cá thể có thể có sự khác biệt. * Được chuyển hoá tại gan không qua quá trình CYP (thông qua liên hợp glucuronic). * Thời gian bán hủy có thể tăng gấp đôi. * Tích lũy các chất chuyển hoá với tác động phức tạp (ví dụ: suy hô hấp, dung nạp thuốc giảm đau, độc thần kinh) có thể xảy ra ở bệnh nhân xơ gan và suy thận.	* Giảm 50% liều và tần suất sử dụng trên bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan. * Điều chỉnh liều dần dần tránh tích lũy thuốc có hoạt tính. * Tránh sử dụng cho bệnh nhân xơ gan và suy thận.

Tramadol	* Được chuyển hoá thành chất có hoạt tính tại gan thông qua CYP3A4, CYP2D6 và quá trình liên hợp glucuronic. * Không dự đoán trước được khởi phát, hiệu quả giảm đau thay đổi và có nguy cơ tích lũy ở bệnh nhân xơ gan. * Có thể xảy ra tương tác với các thuốc serotonergic, bao gồm các thuốc chống trầm cảm.	* Tránh sử dụng trên bệnh nhân xơ gan mất bù. * Tránh sử dụng ở bệnh nhân có nguy cơ xảy ra co giật. * Dựa trên kinh nghiệm còn hạn chế, có thể xem xét giảm liều 25 mg mỗi 8 giờ để giảm đau ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan được bù.
Carbamazepin	* Carbamazepine là chất cảm ứng mạnh enzym gan, có liên quan đến độc tính trên gan và phản ứng dị ứng nghiêm trọng mang tính cá thể có khuynh hướng di truyền. * Có thể gây mất bù nhanh ở bệnh nhân xơ gan.	* Có các sự lựa chọn an toàn trong điều trị đau thần kinh ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan vì vậy nên tránh sử dụng carbamazepine.
Gabapentin	* Không xảy ra quá trình gắn kết với protein huyết tương và chuyển hoá qua gan. * Để đào thải các thuốc không chuyển hoá phụ thuộc nhiều vào chức năng thận. * An thần, mất điều hoà	* Liều khởi đầu điều trị là 300mg/ngày và điều chỉnh liều từ từ khi sử dụng trong nhiều tuần nếu cần thiết do tác dụng khởi phát

	vận động, chóng mặt và buồn nôn có thể hạn chế hoạt động ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan.	thuốc chậm và giúp cải thiện sự dung nạp thuốc. * Tùy vào chức năng thận để lựa chọn liều duy trì. * Dựa trên thông tin sản phẩm không ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ dẫn đến triệu chứng ngừng thuốc (ví dụ: buồn nôn, mất ngủ, lo lắng) có hoặc không tình trạng co giật tái phát ở bệnh nhân có nguy cơ cao.
Pregabalin	* Không xảy ra quá trình chuyển hoá qua gan và gắn kết với protein huyết tương. * Để đào thải các thuốc không chuyển hoá phụ thuộc nhiều vào chức năng thận. * An thần và chóng mặt có thể hạn chế hoạt động ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tiến triển hoặc xơ gan	* Do sự khởi phát chậm của thuốc bắt đầu điều trị với liều 50mg x 2 lần/ngày. Sau đó có thể điều chỉnh liều dần dần trong khi sử dụng dài tuần. * Liều duy trì phụ thuộc vào chức năng thận. * Trên đối tượng có nguy cơ cao không nên ngừng thuốc đột ngột do có thể

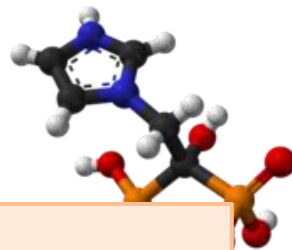
		dẫn đến triệu chứng ngừng thuốc (buồn nôn, mất ngủ, lo lắng) kèm hoặc không co giật.
--	--	--

Tài liệu tham khảo

1. <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/safe-usage-analgesics-patients-chronic-liver-disease-review>.
2. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-with-advanced-chronic-liver-disease-or-cirrhosis>.

ACID ZOLEDRONIC: NHỮNG LƯU Ý KHI SỬ DỤNG

Axit zoledronic, thuộc về nhóm chất bisphosphonate. Thuốc axit zoledronic hoạt động bằng cách gắn vào xương và ức chế hoạt động của các tế bào hủy xương.



Chỉ định:

- ✚ Điều trị tăng calci máu do khối u ác tính.
- ✚ Di căn xương do ung thư hay tổn thương xương do bệnh đa u tủy xương.
- ✚ Bệnh Paget xương.
- ✚ Phòng và điều trị loãng xương (ở phụ nữ sau mãn kinh, nam giới lớn tuổi, loãng xương do sử dụng corticoid).

Chống chỉ định:

- ✚ Mẫn cảm với acid zoledronic, hoặc các bisphosphonat khác, hoặc mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- ✚ Giảm calci máu.
- ✚ Phụ nữ mang thai, cho con bú.
- ✚ $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/phút}$, hoặc bệnh nhân có suy thận cấp.
- ✚ Không dùng khi bệnh nhân đang điều trị bằng một bisphosphonat khác.

Lưu ý khi dùng thuốc:

- + Không sử dụng acid zoledronic nếu đang mang thai. Nó có thể gây hại cho thai nhi.
- + Có vấn đề về gan, thận.
- + Nên giữ vệ sinh răng miệng tốt và kiểm tra nha khoa thường xuyên trong khi điều trị.
- + Cần khám răng và có kế hoạch phòng ngừa về răng trước khi điều trị. Đặc biệt trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân ung thư, đang dùng hóa trị liệu, tia xạ, thuốc corticoid, vệ sinh răng miệng kém). Tránh làm các thủ thuật xâm lấn ở răng.
- + Cần lưu ý ngay vấn đề về răng miệng như răng lung lay, đau, sưng hoặc không lành vết loét hoặc tiết dịch, vì đây có thể là dấu hiệu thoái hóa xương hàm.
- + Thuốc gây giảm nồng độ calci trong máu (hạ calci máu), đôi khi dẫn đến chuột rút, khô da, cảm giác nóng rát, gây co giật hoặc làm rối loạn nhịp tim. Người bệnh cần được bổ sung đầy đủ calci và vitamin D trước khi bắt đầu dùng liệu acid zoledronic đầu tiên.
- + Trước và sau khi dùng thuốc acid zoledronic, phải đảm bảo cơ thể có đủ nước vì thiếu nước trong cơ thể dễ làm tổn thương thận.

Tác động không mong muốn có thể gặp phải:

- + Đau miệng, răng và/hoặc quai hàm, sưng hoặc không lành vết thương bên trong miệng hoặc hàm
- + Nhịp tim bất thường (rung tâm nhĩ)
- + Phản ứng dị ứng nặng: khó thở, sưng chủ yếu ở mặt và cổ họng.
- + Suy thận nặng
- + Mức calci trong máu hạ thấp.

Tương tác thuốc khi dùng chung với acid zoledronic:

- ✚ Nhóm điều trị loãng xương sau mãn kinh và tăng calci máu: calcitonin;
- ✚ Các loại thuốc hạ calci khác: dùng chung có thể khiến nồng độ calci trong máu hạ xuống mức thấp;
- ✚ Thuốc chống Angiogen (được sử dụng để điều trị ung thư) làm tăng nguy cơ thoái hóa xương hàm;
- ✚ Các thuốc lợi niệu quai, kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể hiệp đồng tác dụng làm tăng nguy cơ giảm Ca^{++} máu.
- ✚ Các thuốc có độc tính với thận, các thuốc chống viêm không steroid, Thalidomid làm tăng nguy cơ ADR trên thận của acid zoledronic. Không được trộn lẫn với dung dịch calci hoặc các dung dịch tiêm truyền có cation hóa trị 2 như dung dịch Ringer lactat.

Độ ổn định và bảo quản:

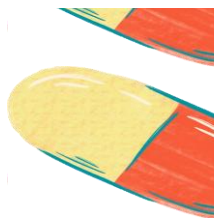
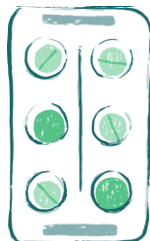
Dung dịch tiêm có chứa acid zoledronic được bảo quản ở nhiệt độ phòng 25 °C, hoặc trong phạm vi từ 15 - 30 °C. Dung dịch truyền đã pha thành 100 ml trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% ổn định trong 24 giờ ở 4 - 8 °C.

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2018), Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018, NXB Y học.
2. <https://Canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/475/PRAC-EMA>
3. <https://www.drugs.com/tips/zoledronic-acid-patient-tips>.
4. <https://www.drugs.com/dosage/zoledronic-acid.html>.



Quản lý sử dụng thuốc



DANH MỤC THUỐC NGUY CƠ CAO

Thuốc chủ vận adrenergic	
	Adrenalin
	Noradrenalin
	Ephedrin
	Phenylephrin
	Dobutamin
	Dopamin
Thuốc mê hô hấp và thuốc mê tĩnh mạch	
	Propofol
	Ketamin
	Isoflurane
	Sevoflurane
	Desflurane
Thuốc chống loạn nhịp	
	Lidocain
	Amiodaron
Opioids và An thần	
	Fentanil
	Sufentanil
	Tramadol
	Morphin
	Diazepam
	Midazolam
Insulin	
	Insulin

Thuốc gây tê ngoài màng cứng	
	Bupivacain
Heparin và chống đông	
	Heparin
	Enoxaparin
	Dabigatran
	Rivaroxaban
Dung dịch ưu trương, điện giải	
	Glucose 30%
	Kali Clorid 10%
	Magnesi sulfat 15%
Hóa trị liệu sử dụng trong điều trị ung thư	
	Cisplatin
	Cyclophosphamide
	Epirubicin hydroclorid
Chế phẩm nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa	
	Các acid amin
	Acid amin + Glucose + Lipid
	Nhũ dịch lipid
Promethazin	
	Promethazin

Thuốc cản quang	
	Iohexol
Phong bế dẫn truyền thần kinh, cơ	
	Rocuronium
	
BIỆN PHÁP QUẢN LÝ	
① Đặt ở vị trí tách biệt và dán nhãn ⚠ THUỐC NGUY CƠ CAO ⚠	
② Ghi đầy đủ, rõ ràng thông tin: tên thuốc, hàm lượng, đường dùng, liều dùng, ... trong y lệnh.	
③ Không gián đoạn trong quá trình cấp phát.	
④ Kiểm tra chéo trước khi cấp phát.	

ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP

THEO HƯỚNG DẪN CỦA NICE THÁNG 10/2022

CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG KHÔNG CẦN HÌNH ẢNH Ở NHỮNG NGƯỜI

- Từ 45 tuổi trở lên và
- bị đau khớp liên quan đến hoạt động và
- không bị cứng khớp liên quan đến buổi sáng hoặc cứng khớp buổi sáng kéo dài không quá 30 phút



1

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

TẬP THỂ DỤC, GIẢM CÂN

2

THUỐC THẤM THẤU QUA DA

3

THUỐC UỐNG

4

THUỐC TIÊM NỘI KHỚP

5

THAY KHỚP

ĐIỀU TRỊ DÙNG THUỐC

Tài liệu tham khảo

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>

(NICE: National Institute for Health and Care Excellence)

ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP

THEO HƯỚNG DẪN CỦA NICE THÁNG 10/2022

01

Thể dục, giảm cân

- Các bài tập trị liệu phù hợp với nhu cầu kết hợp với thay đổi hành vi
- Các bài tập ban đầu có thể gây đau hoặc khó chịu, nhưng tuân thủ luyện tập lâu dài sẽ có lợi cho khớp, giảm đau và cải thiện chức năng
- Giảm cân sẽ cải thiện chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất, đồng thời giảm đau

02

Thuốc thẩm thấu qua da

- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.
- Dùng NSAID tại chỗ cho khớp gối và cân nhắc sử dụng cho các khớp khác.

03

Thuốc uống

- Nếu thuốc bôi không hiệu quả hoặc không phù hợp, cân nhắc sử dụng NSAID đường uống và lưu ý:
 - + Độc tính tiềm ẩn trên đường tiêu hóa, thận, gan, tim mạch
 - + Yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi tác, tình trạng mang thai, thuốc dùng kèm, bệnh đi kèm
 - + Bảo vệ dạ dày (như thuốc ức chế bơm proton).
- Paracetamol hoặc opioid nhẹ chỉ được sử dụng không thường xuyên để giảm đau ngắn hạn và tất cả các phương pháp điều trị bằng thuốc khác đều chống chỉ định, không dung nạp hoặc không hiệu quả.
- Không dùng glucosamin hoặc opioid mạnh vì
 - + Không có bằng chứng mạnh mẽ về lợi ích của glucosamin.
 - + Rủi ro của opioid mạnh lớn hơn lợi ích

04

Thuốc tiêm nội khớp

- Không tiêm hyaluronan vào nội khớp .
- Cân nhắc tiêm corticosteroid nội khớp khi các phương pháp điều trị bằng thuốc khác không hiệu quả hoặc không phù hợp hoặc để hỗ trợ việc tập luyện trị liệu. Những cách này chỉ giúp giảm đau trong thời gian ngắn (2 đến 10 tuần).

05

Thay khớp

- Cân nhắc thay khớp hông, khớp gối hoặc vai nếu:
 - Các triệu chứng khớp (đau, cứng khớp, giảm chức năng hoặc biến dạng khớp tiến triển) đang ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và
 - Tập thể dục trị liệu, giảm cân, giảm đau không hiệu quả hoặc không phù hợp.



Colchicin thuốc là một thuốc lâu đời, có đặc tính chống viêm, đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh gout. Trong những năm gần đây, với những bằng chứng khoa học mới, thuốc Colchicin hứa hẹn trở thành một thuốc phối hợp giúp giảm nguy cơ tái phát biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy. Trong 2 năm 2019 và 2020, hai nghiên cứu lâm sàng lớn nhất COLCOT (năm 2019) và LoDoCo 2 (năm 2020) đã đưa ra những bằng chứng tích cực về lợi ích và độ an toàn của Colchicin liều thấp trên nhóm bệnh nhân có bệnh mạch vành.

Nghiên cứu LoDoCo 2

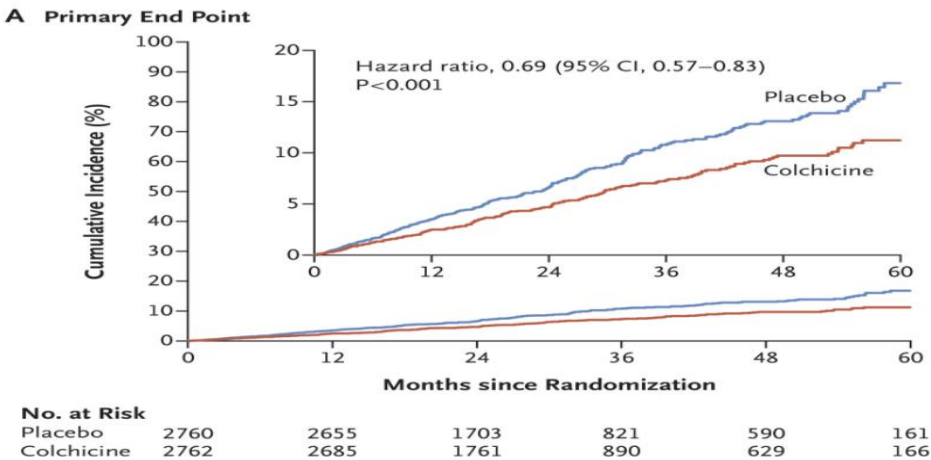
Đối tượng^[1]

6053 bệnh nhân độ tuổi từ 35 đến 82 tuổi có bằng chứng bệnh mạch vành theo chụp mạch vành hoặc chỉ số vôi hóa động mạch vành ít nhất 400 đơn vị Agatston. Bệnh nhân ổn định lâm sàng ít nhất 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu. Tiêu chí loại trừ: Bệnh nhân suy thận vừa đến nặng, suy tim nặng, bệnh van tim nặng hoặc có tác dụng phụ với colchicin.

Thiết kế^[1]

Nghiên cứu gồm pha nhân mở trong 1 tháng, tất cả bệnh nhân sử dụng 0,5mg colchicin một lần mỗi ngày. Sau pha này, bệnh nhân có tình trạng ổn định, không bị tác dụng phụ quá mức, tuân thủ phác đồ và vẫn sẵn sàng tham gia nghiên cứu còn 5522 bệnh nhân, được chia đều ngẫu nhiên vào 2 nhóm bằng phương pháp mù đôi: nhóm sử dụng colchicin 0,5mg một lần mỗi ngày và nhóm sử dụng giả dược. Các đánh giá lâm sàng được tiến hành lúc bắt đầu nghiên cứu, thời điểm chia nhóm ngẫu nhiên và mỗi 6 tháng cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

Kết quả^[1]



Hình 1. Tỷ lệ mắc bệnh tích lũy trên kết cục chính

Biến cố kết cục tổng hợp chính gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim tự phát, đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ xảy ra ở 187 bệnh nhân (6,8%) trong nhóm colchicine và 264 bệnh nhân (9,6%) trong nhóm giả dược, với tỷ lệ lần lượt là 2,5 và 3,6 biến cố trên 100 người-năm (tỷ số nguy cơ Hazard Ratio 0,69; khoảng tin cậy 95% [CI] 0,57 đến 0,83; $P < 0,001$) (Hình 1).

Kết luận ^[1]

Trên bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn tính, trong đó hầu hết bệnh nhân đang có được sử dụng các liệu pháp phòng ngừa thứ phát đã được chứng minh, việc sử dụng 0,5 mg colchicine một lần mỗi ngày giúp giảm 31% nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim tự phát, đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ (kết cục chính) so với giả dược, với tỷ số nguy cơ Hazard Ratio là 0,69.

Với kết quả nghiên cứu trên và nhiều nghiên cứu trước đó, đến tháng 06 năm 2023, FDA đã chấp thuận phê duyệt LODOCO (colchicin 0,5mg) cho chỉ định giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ, tái thông mạch vành và tử vong do tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành bị bệnh xơ vữa động mạch hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch với liều khuyến cáo là 0,5mg một lần mỗi ngày. ^[2]

Tài liệu tham khảo

1. Stefan M. Nidorf et al., Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease, *The New England Journal of Medicine* 2020; 383:1838-1847
DOI: 10.1056/NEJMoa2021372

(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021372#article_citing_articles)

2. Thông tin kê toa LODOCO được FDA chấp thuận

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215727s000lbl.pdf)

Gần đây, các thuốc chống đông đường uống thể hệ mới (còn gọi là: Thuốc chống đông đường uống không đối kháng vitamin K (NOAC)) đã được chỉ định để thay thế kháng vitamin K trong điều trị dự phòng đột quỵ rung nhĩ ở bệnh nhân không do bệnh van tim, điều trị và dự phòng thuyên tắc tĩnh mạch sâu. Các thuốc này bao gồm Dabigatran (ức chế trực tiếp yếu tố II), Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban, Betrixapan ức chế yếu tố Xa. Các chỉ định được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt bao gồm điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc hệ thống trong điều trị rung tâm nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) và điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng thứ phát. Ngoài ra, Rivaroxaban đã được FDA chấp thuận để điều trị cấp tính hội chứng mạch vành cấp tính. Dabigatran, Rivaroxaban và Epixaban được FDA chấp thuận để phòng ngừa VTE ban đầu sau khi thay toàn bộ khớp háng (35 ngày) và khớp gối (14 ngày). NOAC có nhiều ưu điểm bao gồm thời gian đạt được hiệu quả nhanh hơn, cửa sổ điều trị rộng với liều chuẩn, khởi phát tác dụng nhanh, dùng đường uống liều cố định 1-2 lần/ngày, ít tương tác thuốc và thức ăn được ghi nhận hơn, hiệu quả chống đông ổn định không cần theo dõi INR thường xuyên và cải thiện sự hài lòng của bệnh.

Tuy nhiên, thiếu thuốc giải độc đặc hiệu là nhược điểm lớn nhất đối với việc sử dụng NOAC và chưa có xét nghiệm đánh giá đặc hiệu trên lâm sàng. Việc sử dụng các thuốc đảo ngược nên được xem xét ở những bệnh nhân đang dùng NOAC có biểu hiện chảy máu nặng (chảy máu đe dọa tính mạng hoặc chảy máu nặng không kiểm soát được), hoặc những người cần đảo ngược thuốc chống đông nhanh chóng cho một thủ thuật phẫu thuật cấp cứu. Vấn đề này đã được khắc phục nhờ sự chấp thuận của FDA đối với Idarucizumab (đối với Dabigatran) vào tháng 10 năm 2015 và Andexanet (đối với chất ức chế trực tiếp Xa). Kết quả cuối cùng của nghiên cứu ANNEXA-4 đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Andexanet alfa đã được công bố năm 2019. Các thuốc hoá giải khác cũng đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng khác nhau, và trong số đó, Ciraparantag đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn. Tuy nhiên, chi phí, hiệu quả và độ an toàn của các thuốc hoá giải NOAC vẫn còn là mối quan tâm.

II. THUỐC HÓA GIẢI CHỐNG ĐÔNG NOAC

1. Các thuốc hoá giải đặc hiệu cho NOAC

Bảng 1. Thuốc đảo ngược đặc hiệu cho NOAC

Thuốc	PCC (Phức hợp prothrombin đậm đặc)	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Mục tiêu	Dabigatran, ức chế Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban), Warfarin, LMWH	Dabigatran	Ức chế yếu tố Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban), Fondaparinux Enoxaparin	Dabigatran, ức chế Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban), LMWH, Heparin không phân đoạn.
Cấu tạo	Phối hợp 3 hoặc 4 yếu tố đông máu	Mạnh kháng thể người	Yếu tố Xa người tái tổ hợp xúc tác bất hoạt	Phân tử hòa tan trong nước tổng hợp (512 Da)
FDA	Không	Phê duyệt (2015)	Phê duyệt (2018)	Dưới sự xem xét của FDA
Cơ chế	-	Gắn với Dabigatran không hoàn toàn với ái lực mạnh hơn thrombin 350 lần	Gắn hoàn toàn với thuốc ức chế trực tiếp Xa	Liên kết trực tiếp với thuốc ức chế Xa và IIa qua cầu nối hydro.
Thời gian khởi phát tác dụng	10 giờ	< 5 phút	2 phút	5-10 phút
Thời gian tác dụng	6-72 giờ	24-72 giờ	12 giờ sau khi ngừng truyền	24 giờ
T1/2	-	45 phút	1 giờ	45 phút
Dạng bào chế	-	Dung dịch 2.5g/50ml trong lọ liều đơn	Lọ 100mg và 200mg được pha với 10ml hoặc 20ml nước vô trùng.	-

Liều lượng	50IU/kg	Hai liều 2,5 mg cách nhau 15 phút	Liều thấp: 400mg tiêm tĩnh mạch nhanh với tốc độ 30mg/phút sau đó truyền liên tục 4mg/phút trong 120 phút. Liều cao: 800mg tiêm tĩnh mạch nhanh với tốc độ 30mg/phút sau đó truyền liên tục 8mg/phút trong 120 phút.	100-300mg tiêm IV bolus liều duy nhất
ADR	-	- Biến cố huyết khối trong 30 ngày: 4.8% - Táo bón: 7% - Nhức đầu: > 5% - Buồn nôn: 5% - Phản ứng quá mẫn	- Biến cố huyết khối trong 30 ngày: 10% - Nhiễm trùng đường tiết niệu: > 5% - Viêm phổi: > 5% - Phản ứng liên quan đến tiêm truyền: > 3%	- Đờ bụng mặt và miệng, rối loạn vị giác

* Ghi chú:

LMWH: Heparin trọng lượng phân tử thấp

2. Tác nhân hoá giải thuốc chống đông NOAC không đặc hiệu

Than hoạt tính

Than hoạt tính có thể làm giảm hấp thu trong trường hợp cấp tính do uống quá nhiều NOAC. Nó có thể được sử dụng trong vòng 1-2 giờ sau khi uống để ngăn chặn sự hấp thu NOAC. Nguy cơ chính với việc sử dụng than hoạt tính là tăng nguy cơ hít phải, đặc biệt ở những bệnh nhân bị giảm ý thức.

Chạy thận nhân tạo

Chạy thận nhân tạo thành công một phần trong việc loại bỏ Dabigatrin khỏi tuần hoàn, nhưng không hiệu quả đối với DOAC ức chế yếu tố Xa. Nguyên nhân là do Dabigatran có ái lực yếu với protein huyết tương và chủ yếu bài tiết qua thận. Tuy nhiên, chạy thận nhân tạo không được đề xuất ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế yếu tố Xa do mức độ liên kết với protein huyết tương cao. Chạy thận nhân tạo ngắt quãng làm

giảm nồng độ Dabigatran từ 52%-77% nhưng sự hồi phục đạt 87% trong vòng 120 phút sau khi lọc máu đã được quan sát thấy trong một loạt trường hợp gồm 5 bệnh nhân.

Axit tranexamic

Axit tranexamic được sử dụng như một chất cầm máu trong các trường hợp chảy máu nặng liên quan đến NOAC, nhưng hiện tại, không có đủ dữ liệu về hiệu quả của nó. Một nghiên cứu điều trị xuất huyết não ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống không đối kháng vitamin K (NOAC) với Axit tranexamic hoàn thành vào tháng 3 năm 2022 nhằm đánh giá hiệu quả của Axit tranexamic ở bệnh nhân mắc NOAC-ICH. Liều tấn công 1g Axit tranexamic được truyền dưới dạng 100 ml trong 10 phút, tiếp theo là 1g khác trong 250 ml được truyền trong 8 giờ được so sánh với giả dược là nước muối sinh lý 0.9%.

III. Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng đối với các thuốc hoá giải NOAC

Bảng 2. Tóm tắt các thử nghiệm đối với thuốc hoá giải NOAC

Thuốc	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Nghiên cứu in vitro	Hóa giải thời gian đông máu kéo dài do Dabigatran	Hóa giải hoàn toàn và phụ thuộc liều Rivaroxaban, Apixaban và Betrixaban trong huyết tương người	Hóa giải hoàn toàn hoạt động chống Xa của Rivaroxaban, Apixaban và Edoxaban
Mô hình động vật	Giảm mất máu và tử vong trên mô hình lợn chấn thương gan.	Giảm mất máu do Rivaroxaban trên mô hình chuột (đuôi cắt ngang) và thỏ (rách gan).	Giảm chảy máu trên mô hình đuôi chuột cắt ngang.
Thử nghiệm lâm sàng	Pha 1: Hóa giải tức thì, hoàn toàn và kéo dài tác dụng chống đông do Dabigatran ở người khỏe mạnh Pha 3: đã hoàn thành thử nghiệm. Thuốc đã được cấp phép lưu hành	Pha 1: Hóa giải phụ thuộc liều Rivaroxaban ở người khỏe mạnh; Pha 2: Hóa giải nhanh chống Rivaroxaban và Apixaban. Pha 3: Hóa giải nhanh chống Apixaban.	Pha 1: Hóa giải nhanh chống và kéo dài edoxaban

1. Idarucizumab

Trong một nghiên cứu của Pollack (2017) REVERSE AD (nghiên cứu giai đoạn III) đa trung tâm, tiền cứu, nhãn mở trên 503 bệnh nhân được thu nhận để xác định liều 5g idarucizumab tiêm tĩnh mạch có thể đảo ngược tác dụng chống đông máu của Dabigatran

trong vòng 4 giờ sau khi sử dụng Idarucizumab ở những bệnh nhân bị chảy máu không kiểm soát được (nhóm A) hoặc sắp trải qua một thủ thuật khẩn cấp (nhóm B). Kết quả là, ở nhóm A có 137 bệnh nhân (45,5%) xuất huyết tiêu hóa và 98 (32,6%) xuất huyết nội sọ, thời gian trung bình để ngừng chảy máu là 2,5 giờ. Trong nhóm B, cầm máu được đánh giá là bình thường ở 93,4% bệnh nhân, bất thường nhẹ ở 5,1% và bất thường ở mức độ vừa phải ở 1,5%. Sau 90 ngày, các biến cố huyết khối đã xảy ra ở 6,3% bệnh nhân ở nhóm A và 7,4% ở nhóm B, và tỷ lệ tử vong là 18. lần lượt là 8% và 18,9%. Không có dấu hiệu về bất lợi nghiêm trọng nào xảy ra.

Yasaka và cộng sự (2017) đã thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về tính an toàn, khả năng dung nạp, dược động học của một loạt liều tiêm tĩnh mạch Idarucizumab đơn độc và sau khi dùng Dabigatran ở nam giới Nhật Bản khỏe mạnh cho thấy: Ở nhóm dùng liều Idarucizumab đơn lẻ có 6/60 đối tượng được điều trị bằng Idarucizumab xuất hiện kháng thể kháng Idarucizumab. Ở nhóm còn lại Idarucizumab ở liều cao hơn (4g và 5g) giúp đảo ngược tác dụng kháng đông do Dabigatran gây ra ngay lập tức, hoàn toàn và kéo dài trong 72 giờ. Ở liều thấp hơn (1g và 2g), tác dụng chống đông máu của Dabigatran quay trở lại một phần sau 1-2 giờ.

2. Andexanet alpha

Thử nghiệm Phụ lục 1A của Crowther và cộng sự về tính hiệu quả và an toàn của Andexanet trong việc hóa giải Apixaban trên 145 bệnh nhân lớn tuổi cho dùng Apixaban 5mg x 2 lần/ngày trong 4 ngày, Andexanet 400 mg tiêm tĩnh mạch nhanh sau đó 4 mg/phút trong 120 phút. Kết quả cho thấy Andexanet đảo ngược tác dụng chống đông Apixaban trong vòng vài phút sau khi truyền nhanh và trong suốt thời gian truyền mà không có tác dụng độc hại hoặc biến cố huyết khối.

Trong một nghiên cứu đơn nhánh ANNEXA-4 ở những bệnh nhân bị chảy máu nặng ≤ 18 giờ sau khi dùng thuốc ức chế yếu tố Xa để đánh giá hiệu quả cầm máu và hoá giải của Andexanet alfa trong xuất huyết nội sọ, bệnh nhân được tiêm bolus cộng với truyền Andexanet trong 2 giờ. Hình ảnh não ở bệnh nhân được chụp lúc ban đầu, lúc 1 giờ và 12 giờ sau khi truyền dịch. Kết quả cho thấy tổng cộng có 227 bệnh nhân được đưa vào nhóm an toàn (51,5% nam giới; tuổi trung bình 79,3 tuổi) và 171 bệnh nhân trong nhóm hiệu quả (99 bệnh nhân chảy máu tự phát và 72 bệnh nhân chảy máu do chấn thương). Ở những bệnh nhân được đánh giá về hiệu quả, khả năng cầm máu xuất sắc/tốt sau 12 giờ sau khi dùng thuốc bằng thuốc xảy ra ở 77 trên 98 (78,6%) và ở 58 trên 70 (82,9%) bệnh nhân bị chảy máu tự phát và chảy máu do chấn thương. Trong vòng 30 ngày, tử vong xảy ra ở 34 trên 227 (15,0%) bệnh nhân và biến cố huyết khối xảy ra ở 21 trên 227 (9,3%)

bệnh nhân. Andexanet làm giảm hoạt tính kháng Xa ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế Xa, với tỷ lệ hiệu quả cầm máu cao. Andexanet có thể mang lại lợi ích đáng kể cho bệnh nhân bị xuất huyết nội sọ, biến chứng nghiêm trọng nhất của thuốc chống đông máu.

3. Ciraparantag

Theo như Ansell và cộng sự, sau Edoxaban (60 mg), một liều duy nhất Ciraparantag (PER977) tiêu tĩnh mạch (100 đến 300 mg) đã cho thấy sự đảo ngược hoàn toàn tác dụng chống đông máu trong vòng 10 phút và duy trì trong 24 giờ. Ảnh hưởng vi điện tử của cục máu đông cho thấy Edoxaban gây ra sự rút ngắn đường kính trung bình của sợi fibrin khoảng 250-125 nm so với đường cơ sở, và được bình thường hóa sau nửa giờ dùng Ciraparantag. Kết quả là dùng Ciraparantag ở những đối tượng khỏe mạnh là an toàn và dung nạp tốt với các tác dụng phụ nhỏ, không giới hạn liều lượng.

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược của Jack Ansell và cộng sự trên hai liều lượng thuốc khác nhau để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của ciraparantag để đảo ngược quá trình chống đông máu do Apixaban hoặc Rivaroxaban gây ra ở người cao tuổi khỏe mạnh 50-70 tuổi. Các đối tượng được dùng Apixaban (Nghiên cứu 1) 10 mg uống hai lần/ngày trong 3,5 ngày hoặc Rivaroxaban (Nghiên cứu 2) 20 mg uống một lần/ngày trong 3 ngày. Ở trạng thái ổn định, các đối tượng dùng thuốc kháng đông được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 3:1 để dùng một liều Ciraparantag tiêu tĩnh mạch (Nghiên cứu 1: 30, 60 hoặc 120 mg; Nghiên cứu 2: 30, 60, 120 hoặc 180 mg) hoặc giả dược. Kết quả cho thấy Ciraparantag mang lại tác dụng hóa giải chống đông máu phụ thuộc vào liều gây ra bởi liều Apixaban hoặc Rivaroxaban ở trạng thái ổn định. Hóa giải bền vững đạt được với 60 mg Ciraparantag đối với Apixaban và 180 mg Ciraparantag đối với Rivaroxaban. Tất cả các liều Ciraparantag đều được dung nạp tốt.

4. PCC - Phức hợp prothrombin đậm đặc

Eerenberg và cộng sự (2011) đã chứng minh rằng, PCC bốn yếu tố (Cofact) tạo ra sự đảo ngược nhanh chóng và hoàn toàn tác dụng chống đông của Rivaroxaban ở những người tham gia khỏe mạnh nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông của Dabigatran ở liều PCC (50IU/kg) mà họ sử dụng. Dabigatran kéo dài thời gian aPTT, ECT, và thrombin, mà không trở lại mức ban đầu khi truyền PCC.

Cả Zahir và cộng sự và Levi và cộng sự đều nhận thấy PCC không có tầm quan trọng lâm sàng đối với việc đảo ngược DOAC. Levi và cộng sự phát hiện ra rằng thời gian prothrombin không quay trở lại đường cơ sở (12 giây) sau khi sử dụng PCC bốn yếu tố để

hóa giải Rivroxaban. ETP tăng lên, aPTT kéo dài và cả PCC cũng như nước muối đều không phục hồi hoạt động Anti-Xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Djulbegovic M, Lee AI. An update on the “Novel” and direct oral anticoagulants, and long-term anticoagulant therapy. *Clin Chest Med*. 2018;39:583–93.
2. Shah SB, Pahade A, Chawla R. Novel reversal agents and laboratory evaluation for direct-acting oral anticoagulants (DOAC): An update. *Indian J Anaesth*. 2019 Mar;63(3):169-181.
3. Heo YA. Andexanet alfa:First global approval. *Drugs*. 2018;78:1049–55.
4. Kalathottukaren MT, Haynes CA, Kizhakkedathu JN. Approaches to prevent bleeding associated with anticoagulants: Current status and recent developments. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8:928–44.
5. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, Dimaandal IL, Chan AS, Shrotriya S, Gundabolu K, Dhakal P. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Adv Hematol*. 2020 Jan 27;2020:7636104.
6. Kalathottukaren MT, Haynes CA, Kizhakkedathu JN. Approaches to prevent bleeding associated with anticoagulants: Current status and recent developments. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8:928–44.
7. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, Ohara T, Goldstein JN, Middeldorp S, Verhamme P, Lopez-Sendon JL, Conley PB, Curnutte JT. ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2096-2105. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030565. Epub 2021 May 10. Erratum in: *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e525.
8. Milling TJ Jr, Connolly SJ. ANNEXA-4 Investigators. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023 Mar 28;147(13):1026-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36802876.
9. Ansell J, Bakhru S, Laulicht BE, Tracey G, Villano S, Freedman D. Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J*. 2022 Mar 7;43(10):985-992. doi: 10.1093/eurheartj/ehab637. PMID: 34534272; PMCID: PMC8900496.

10. Shah SB, Pahade A, Chawla R. Novel reversal agents and laboratory evaluation for direct-acting oral anticoagulants (DOAC): An update. *Indian J Anaesth.* 2019 Mar;63(3):169-181. doi: 10.4103/ija.IJA_734_18. PMID: 30988530; PMCID: PMC6423941.
11. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, Dimaandal IL, Chan AS, Shrotriya S, Gundabolu K, Dhakal P. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Adv Hematol.* 2020 Jan 27;2020:7636104. doi: 10.1155/2020/7636104. PMID: 32231703; PMCID: PMC7097770.