



TRUNG TÂM Y TẾ PHÙ CÁT
PHU CAT HEALTH CENTER

BẢN TIN
THÔNG TIN THUỐC VÀ DƯỢC LÂM SÀNG
Số 01/2026
(Lưu hành nội bộ)



BỘ PHẬN THÔNG TIN THUỐC – DƯỢC LÂM SÀNG
TRUNG TÂM Y TẾ PHÙ CÁT

Số 12 Đường 3 tháng 2, Xã Phù Cát, Tỉnh Gia Lai

NỘI DUNG	
I. Điểm tin cảnh giác được	
Các nhóm thuốc gây tác dụng bất lợi trên bệnh nhân suy tim: hướng dẫn từ hội tim mạch châu âu (ESC) 2025	Trang 1
1. Thuốc điều trị đái tháo đường	Trang 2
2. Thuốc chống loạn nhịp tim	Trang 3
3. Thuốc điều trị nhiễm trùng	Trang 4
4. Thuốc hạ huyết áp	Trang 6
5. Thuốc giảm đau, chống viêm	Trang 7
6. Thuốc gây mê	Trang 8
7. Thuốc thần kinh và tâm thần	Trang 9
8. Các thuốc chủ vận β 2-adrenergic trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)	Trang 10
9. Corticosteroid	Trang 12
10. Thuốc điều trị ung thư	Trang 12
II. Sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả	
1.MHRA: Nguy cơ nghẹt mũi hồi ứng, viêm mũi và giảm đáp ứng thuốc do lạm dụng các loại thuốc xịt mũi và nhỏ mũi chứa xylometazolin và oxymetazolin	Trang 15
2. Sử dụng hợp lý, an toàn thuốc ức chế bơm proton	Trang 18
3. Kê đơn an toàn: Colchicin – Độc tính nghiêm trọng khi quá liều	Trang 25
III. Thông tin thuốc	
1. Thuốc bị thu hồi do vi phạm chất lượng	Trang 29
2. Thuốc giả, thuốc lưu hành trái phép	Trang 30
IV. Tổng kết công tác Dược lâm sàng	
1. Tổng kết báo cáo ADR 6 tháng đầu năm 2026	Trang 30
2. Phản hồi về chất lượng thuốc từ các khoa lâm sàng	Trang 32
3. Tổng kết công tác giám sát và can thiệp dược lâm sàng	Trang 32

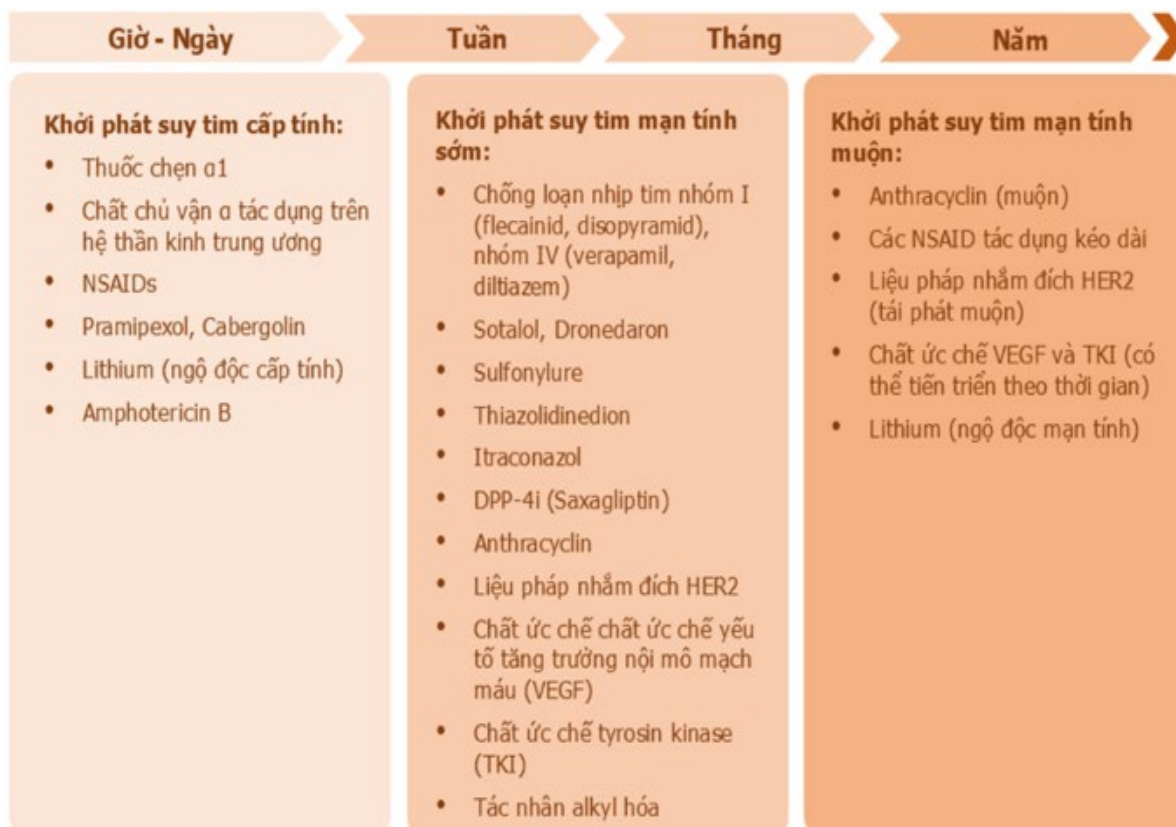
I. ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Các nhóm thuốc gây tác dụng bất lợi trên bệnh nhân suy tim: hướng dẫn từ hội tim mạch Châu Âu (ESC) 2025

Suy tim là bệnh lý tim mạch có tốc độ tiến triển nhanh nhất hiện nay, gây hậu quả nặng nề cho người bệnh và hệ thống y tế trên toàn thế giới. Hơn thế, người bệnh suy tim thường đồng mắc nhiều bệnh lý khác, dẫn đến cần sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc điều trị. Tình trạng đa dược học (polypharmacy) trên bệnh nhân suy tim có thể làm tăng nguy cơ xảy ra tương tác thuốc-thuốc, giảm tuân thủ điều trị và dẫn đến tình trạng kê đơn thiếu hoặc liều thấp hơn khuyến cáo. Ngoài ra, một số loại thuốc có thể trực tiếp làm giảm khả năng co bóp của tim hoặc tác động xấu đến huyết động khi làm tăng tiền gánh hoặc hậu gánh, từ đó gây khởi phát hoặc làm nặng thêm suy tim.

Do đó, hướng dẫn này nhằm cung cấp các khuyến cáo lâm sàng đối với các nhóm thuốc kê đơn có nguy cơ gây độc cơ tim hoặc làm trầm trọng các rối loạn chức năng cơ tim. Đồng thời, tổng hợp các bằng chứng về việc kê đơn thuốc không phù hợp nhằm hỗ trợ các chuyên gia y tế tối ưu hóa quá trình điều trị suy tim, đồng thời giảm thiểu các biến cố bất lợi thông qua cá thể hóa chiến lược điều trị.

Nguy cơ gây độc tim có liên quan đến nhiều nhóm thuốc trên lâm sàng, trong đó, thời gian khởi phát suy tim có thể từ vài giờ đến nhiều năm sau khi sử dụng thuốc. Phân loại các nhóm thuốc có nguy cơ gây suy tim theo thời gian khởi phát suy tim được trình bày chi tiết tại Hình 1.



Hình 1: Phân loại suy tim do thuốc gây ra theo thời gian khởi phát

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1. Thiazolidinedion – TZD

Các thuốc thuộc nhóm TZD, bao gồm rosiglitazon và pioglitazon là các thuốc đường uống phổ biến trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 với nguy cơ hạ đường huyết thấp và có thể đi kèm một số lợi ích trên xơ vữa động mạch.

Tuy nhiên, một số bằng chứng cho thấy nhóm thuốc này làm tăng nguy cơ phù và suy tim sung huyết. Trong đó, phù ngoại vi là tác dụng không mong muốn thường gặp và nguy cơ tăng khi phối hợp với thuốc hạ đường huyết khác như sulfonyleure so với đơn trị. Bên cạnh đó, các thử nghiệm lâm sàng và phân tích gộp đã ghi nhận nguy cơ gia tăng các biến cố suy tim ở bệnh nhân sử dụng TZD.

Do đó, dù đem lại hiệu quả kiểm soát đường huyết tốt và một số lợi ích trên mạch, việc sử dụng nhóm thuốc này trên lâm sàng bị hạn chế đáng kể do các biến cố bất lợi liên quan đến suy tim. Trên bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 đã được chẩn đoán suy tim hoặc có nguy cơ tim mạch cao, nên ưu tiên sử dụng các liệu pháp hạ đường huyết đã được chứng minh an toàn trên tim mạch như SGLT2i.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng TZD (rosiglitazon, pioglitazon) ở bệnh nhân đái tháo đường mắc suy tim, do nguy cơ giữ nước và nhập viện vì suy tim. Nên ưu tiên các thuốc hạ đường huyết khác đã được chứng minh an toàn trên tim mạch.

1.2. Thuốc ức chế DPP-4-DPP4i

Một số thử nghiệm đánh giá các biến cố tim mạch đã khảo sát tính an toàn của các thuốc nhóm DPP4i, bao gồm sitagliptin, saxagliptin, alogliptin và linagliptin trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, đặc biệt tập trung vào biến cố suy tim. Trong đó, thử nghiệm SAVOR-TIMI 53 không ghi nhận sự khác biệt về các tiêu chí chính như tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ khi sử dụng saxagliptin, song nguy cơ nhập viện do suy tim được ghi nhận tăng đáng kể (HR 1.27, 95% CI 1.07 - 1.51). Một nghiên cứu quan sát khác tại Hoa Kỳ cũng ghi nhận nguy cơ nhập viện do suy tim tăng khi sử dụng sitagliptin (OR 1.84, 95% CI 1.16 - 2.92). Ngoài ra, một phân tích gộp bao gồm 84 thử nghiệm cho thấy việc sử dụng DPP4i làm tăng nguy cơ suy tim tổng thể (OR 1.19, 95% CI 1.03 - 1.37), mặc dù kết quả khác biệt giữa các thuốc trong nhóm: saxagliptin có mối liên quan rõ ràng, trong khi sitagliptin và linagliptin không ghi nhận mối liên quan này. Dựa vào những kết quả trên, các thuốc nhóm DPP-4i không làm tăng nguy cơ suy tim một cách nhất quán, tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng saxagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đã được chẩn đoán hoặc có nguy cơ cao mắc suy tim và giám sát hậu mại vẫn là cần thiết.

Khuyến cáo lâm sàng: Nhìn chung, các thuốc DPP-4i an toàn trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, tuy nhiên, saxagliptin có liên quan đến nguy cơ nhập viện do suy tim và tránh sử dụng ở bệnh nhân đã mắc suy tim hoặc có nguy cơ cao. Sitagliptin, linagliptin và alogliptin hiện chưa ghi nhận làm gia tăng nguy cơ suy tim; tuy nhiên, vẫn cần tiếp tục theo dõi giám sát hậu mại.

1.3. Sulfonyleure

Ảnh hưởng của các thuốc sulfonyleure đối với nguy cơ suy tim hiện vẫn chưa rõ ràng. Hai nghiên cứu thuần tập hồi cứu quy mô lớn ghi nhận tỷ lệ tử vong cao hơn 20-60% và tỷ lệ suy tim tăng 20-30% khi so sánh với metformin. Tuy nhiên, một số thử

nghiệm lớn khác, như UKPDS, NAVIGATOR, ADOPT, không ghi nhận nguy cơ suy tim cao hơn khi sử dụng sulfonylure.

Khuyến cáo lâm sàng: Sulfonylure có thể liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ suy tim và tỷ lệ tử vong so với metformin trong các nghiên cứu quan sát; tuy nhiên, các dữ liệu từ thử nghiệm ngẫu nhiên chưa xác nhận rõ mối liên quan này. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng sulfonylure ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 mắc suy tim và ưu tiên các thuốc đã được chứng minh an toàn tim mạch.

2. THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP TIM

Nhóm I

Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, đặc biệt là các thuốc chẹn kênh natri như disopyramid, flecainid, propafenon và procainamid có thể làm suy giảm khả năng co bóp của tim và gây khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm suy tim. Cơ chế một phần liên quan đến ảnh hưởng đến dòng ion qua kênh calci tuýp L và làm thay đổi quá trình trao đổi natri-calci, dẫn đến làm giảm lượng calci nội bào khả dụng.

Disopyramid có tác dụng ức chế cơ tim rõ rệt và gây ra suy tim ngay sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử suy tim trước đó. Flecainid có thể làm giảm đáng kể chức năng tâm thất trái trên bệnh nhân đã có rối loạn chức năng từ trước, đồng thời liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong trong thử nghiệm CAST, qua đó củng cố chống chỉ định của thuốc này trong suy tim, bệnh tim cấu trúc. Propafenon và procainamid đều làm giảm khả năng co bóp của tim và đã ghi nhận làm nặng suy tim, do đó không khuyến khích sử dụng các thuốc này trên bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái. Bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu bảo tồn và không có bất thường về cấu trúc tim hoặc thiếu máu cục bộ, có thể cân nhắc sử dụng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (flecainid, propafenon), do chưa ghi nhận các tín hiệu an toàn nghiêm trọng ở nhóm đối tượng này.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh dùng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (flecainid, disopyramid, propafenon, procainamid) trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF) hoặc bất thường cấu trúc tim do nguy cơ làm trầm trọng thêm suy tim. Có thể cân nhắc sử dụng trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF) khi không có bất thường cấu trúc tim hoặc thiếu máu cục bộ.

Nhóm III

Ibutilid và sotalol

Thuốc ibutilid sử dụng đường tĩnh mạch thường không gây thay đổi huyết động đáng kể trên bệnh nhân có LVEF $\geq 35\%$. Tuy nhiên, bệnh suy tim làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh do ibutilid, có thể do có kéo dài khoảng QT từ trước.

Thuốc sotalol là hỗn hợp racemic gồm 2 đồng phân đối quang d-sotalol và l-sotalol. Hỗn hợp racemic này không làm tăng tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, đồng phân d-sotalol được ghi nhận liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong trong một thử nghiệm cụ thể. Sotalol có thể làm giảm khả năng co bóp của tim và làm nặng thêm suy tim, đặc biệt trên bệnh nhân mắc rối loạn chức năng tâm thu thất trái (LVSD) nặng. Từ những dữ liệu cũ trước khi đưa vào sử dụng trong thực tế, tình trạng suy tim nặng lên khoảng 3% bệnh nhân không có tiền sử suy tim và lên đến 10% với trường hợp đã có suy tim, phù hợp với tác dụng giảm co bóp cơ tim của thuốc. Do đó, các

hướng dẫn quốc tế hiện hành khuyến cáo không sử dụng sotalol trên bệnh nhân LVSD nặng do nguy cơ làm nặng thêm suy tim.

Khuyến cáo lâm sàng: Thận trọng khi sử dụng ibutilid trên bệnh nhân suy tim do tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh. Tránh sử dụng sotalol trên bệnh nhân LVSD nặng theo khuyến cáo trong hướng dẫn và dữ liệu an toàn trước đó.

Dronedaron

Dronedaron có cấu trúc tương tự amiodaron và tác động lên nhiều kênh ion, thụ thể adrenergic. Trong thử nghiệm ATHENA, dronedaron làm giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện trên bệnh nhân rung nhĩ, tuy nhiên, trong thử nghiệm ANDROMEDA, thuốc được ghi nhận làm tăng đáng kể tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân HFrEF, dẫn đến thử nghiệm phải kết thúc sớm. Thử nghiệm PALLAS thực hiện trên bệnh nhân rung nhĩ vĩnh viễn đi kèm nguy cơ tim mạch cũng phải dừng sớm do gia tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhập viện do suy tim. Tương tác giữa dronedaron và các thuốc digoxin, chẹn beta làm tăng nguy cơ chậm nhịp tim, nên cần hiệu chỉnh liều và theo dõi cẩn thận. Thận trọng khi kết hợp với thuốc chẹn kênh calci (CCB) như verapamil hoặc diltiazem do cả hai đều làm tăng nồng độ thuốc trong cơ thể.

Khuyến cáo lâm sàng: Dronedaron chống chỉ định trên bệnh nhân HFrEF có triệu chứng hoặc rối loạn chức năng thất trái không ổn định do tăng tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim. Thận trọng khi phối hợp với digoxin, thuốc chẹn beta hoặc CCB non-dihydropyridin do nguy cơ tương tác gây nhịp tim chậm.

Nhóm IV

Các thuốc chẹn kênh calci non-dihydropyridin, như diltiazem và verapamil, có tác dụng giảm co bóp cơ tim, làm chậm nhịp tim, giảm dẫn truyền nhĩ thất, do đó chống chỉ định trên bệnh nhân HFrEF vì nguy cơ làm nặng thêm suy tim. Ngoài ra, diltiazem cũng được ghi nhận tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có triệu chứng sung huyết phổi hoặc giảm phân suất tống máu. Cả verapamil và diltiazem đều có thể tương tác với thuốc chẹn beta và CYP3A4, làm tăng nguy cơ chậm nhịp tim, block nhĩ-thất và làm nặng thêm suy tim, đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch hoặc liều cao.

Các thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin có tác dụng giãn mạch, nên có thể bù trừ một phần tác dụng giảm co bóp tim. Tuy nhiên, các nghiên cứu sớm với nifedipin ghi nhận tình trạng lâm sàng của bệnh suy tim tiến triển xấu đi. Amlodipin cho thấy ít ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong nhưng có thể làm tăng phù ngoại vi. Trong nhóm này, amlodipin và felodipin được xem là tương đối an toàn khi dùng bổ trợ bên cạnh liệu pháp chính ở bệnh nhân suy tim có tăng huyết áp dai dẳng hoặc đau thắt ngực.

Trên bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái do rung nhĩ và nhịp thất không kiểm soát, có thể sử dụng ngắn hạn các thuốc dihydropyridin đồng thời theo dõi sát sao để kiểm soát nhịp tim và ngăn ngừa, điều trị bệnh cơ tim do nhịp tim nhanh gây ra.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng CCB non-dihydropyridin (verapamil, diltiazem) trên bệnh nhân HFrEF do giảm khả năng co bóp cơ tim và nguy cơ làm nặng thêm suy tim. Thận trọng khi dùng nhóm dihydropyridin, bao gồm amlodipin và

felodipin trên bệnh nhân tăng huyết áp mạn hoặc đau thắt ngực, tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng CCB thường quy trong HFrEF.

3. THUỐC ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG

Itraconazol

Itraconazol là thuốc kháng nấm thông dụng, có mối liên quan đến độc tính trên tim, bao gồm tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim và làm khởi phát hoặc nặng thêm suy tim. Cơ chế được cho là liên quan đến tác dụng giảm co bóp cơ tim, dù chưa được làm rõ. Bên cạnh đó, nguy cơ suy tim tăng khi dùng liều cao (≥ 400 mg/ngày) và có thể kèm phù phổi, phù ngoại vi.

Ngoài ra, itraconazol có tác dụng ức chế CYP3A4, làm tăng nồng độ và tác dụng bất lợi của các thuốc tim mạch như: CCB, statin, eplerenon, do đó cần theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều khi dùng các phối hợp này, riêng phối hợp eplerenon với itraconazol bị chống chỉ định trên bệnh nhân suy tim.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng itraconazol trên bệnh nhân LVSD, đã chẩn đoán hoặc có nguy cơ cao HF do nguy cơ giảm co bóp cơ tim và rối loạn nhịp tim. Chỉ sử dụng khi không còn lựa chọn an toàn hơn. Theo dõi chặt chẽ tương tác thuốc - thuốc, đặc biệt các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 (CCB, statin, eplerenon). Chống chỉ định dùng eplerenon trên bệnh nhân suy tim đang sử dụng itraconazol.

Các thuốc kháng nấm khác

Amphotericin B deoxycholate có thể gây ra các phản ứng bất lợi khi truyền dịch như tức ngực, khó thở, giảm oxy máu, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp; các triệu chứng này thường cải thiện khi dừng truyền dịch. Đáng lưu ý, sử dụng quá liều (>1.5 mg/kg/ngày) có thể gây ngừng tim hoặc ngừng phổi, đe dọa tính mạng.

Amphotericin B (bao gồm cả dạng bào chế quy ước và dạng bào chế lipid) đã được ghi nhận liên quan đến gia tăng nguy cơ bệnh cơ tim giãn và khởi phát suy tim, tuy nhiên chức năng tim được cải thiện sau khi ngừng thuốc. Amphotericin B cũng thường gây hạ kali máu, tăng độc tính của digoxin, làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim và làm nặng suy tim.

Khuyến cáo lâm sàng: Thận trọng khi sử dụng amphotericin B do nguy cơ xuất hiện các tác dụng bất lợi khi truyền dịch, độc tính phụ thuộc liều, và suy tim có thể đảo ngược. Tránh dùng quá liều (amphotericin B deoxycholate > 1.5 mg/kg/ngày), theo dõi hạ kali máu, điều chỉnh liều pháp digoxin khi cần thiết để giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim và suy tim.

Các thuốc kháng sinh khác

Các thuốc kháng sinh nhóm macrolid, bao gồm clarithromycin và erythromycin, được ghi nhận làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp và có các bệnh tim phổi tiềm ẩn. Trong những trường hợp khác, azithromycin và clarithromycin không cho thấy sự gia tăng đáng kể các biến cố tim mạch.

Các thuốc kháng sinh khác cần cân nhắc trên bệnh nhân suy tim bao gồm fluoroquinolon do kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ loạn nhịp tim, trimethoprim/sulfamethoxazol có thể tăng kali máu trên bệnh nhân đang dùng các

thuốc ức chế hệ RAA hoặc đối vận thụ thể mineralocorticoid, β -lactam đường tĩnh mạch như piperacillin/tazobactam cũng có thể làm nặng thêm tình trạng quá tải dịch.

Khuyến cáo lâm sàng: Trên bệnh nhân suy tim, tránh sử dụng kháng sinh nhóm macrolid như clarithromycin và erythromycin do tăng nguy cơ suy tim và biến cố tim mạch, đặc biệt trên bệnh nhân COPD và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Ưu tiên các lựa chọn thay thế như azithromycin khi phù hợp.

4. THUỐC HẠ HUYẾT ÁP

4.1. Thuốc chẹn α -1

Thuốc chẹn α -1 như doxazosin và prazosin gây giãn động và tĩnh mạch thông qua cơ chế ức chế thụ thể adrenergic α 1. Tuy nhiên, trong thử nghiệm ALLHAT, nhóm điều trị doxazosin đã phải dừng sớm do nguy cơ suy tim cao gấp đôi so với chlorthalidon. Tương tự, trong thử nghiệm V-HeFT I, prazosin không cho thấy lợi ích về giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân HFrEF, trái ngược với phối hợp hydralazin/isosorbide giảm đáng kể tỷ lệ tử vong.

Bằng chứng về thuốc chẹn α 1 (bao gồm thuốc chọn lọc trên đường tiết niệu như tamsulosin và không chọn lọc như prazosin, terazosin, doxazosin) còn hạn chế, song một phân tích hồi cứu trên bệnh nhân suy tim và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính cho thấy tỷ lệ tái nhập viện do suy tim tăng đáng kể khi sử dụng thuốc chẹn α 1 đơn trị so với phối hợp chẹn α 1 và chẹn β .

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng thuốc chẹn α 1, bao gồm cả các thuốc chọn lọc trên đường tiết niệu trên bệnh nhân suy tim, đặc biệt khi không phối hợp cùng thuốc chẹn β , do nguy cơ tăng tỷ lệ nhập viện do suy tim và không có lợi ích về tử vong. Trong trường hợp điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, thận trọng khi sử dụng và cần kết hợp với thuốc chẹn β .

4.2. Thuốc chủ vận α 2-adrenergic trung ương

Suy tim có liên quan đến sự gia tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, điều này tương quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong tăng cao. Các chất chủ vận thụ thể α 2-adrenergic trung ương như clonidine và moxonidine giúp làm giảm hoạt động thần kinh giao cảm, do đó giảm noradrenalin trong huyết tương. Một số thử nghiệm lâm sàng nhỏ trên người khi dùng clonidine mức liều 0.15 mg/lần x 2 lần/ngày đã chứng minh các tác dụng có lợi trên huyết động như giảm tiền gánh, tăng thể tích nhát bóp, giảm hơn 50% nồng độ noradrenalin trong huyết tương, tuy nhiên đi kèm là các tác dụng phụ bao gồm chậm nhịp tim, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất.

Monoxidine, một chất chủ vận thụ thể imidazolin, đã được nghiên cứu trên quy mô lớn trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, song phải dừng sớm do tỷ lệ tử vong tăng đột ngột so với nhóm giả dược. Mặc dù nồng độ noradrenalin giảm và có bằng chứng cho sự tái cấu trúc ngược thất trái, các chuyên gia cho rằng sự giảm đột ngột và đáng kể trương lực giao cảm có thể dẫn đến suy giảm chức năng tim.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng thuốc chủ vận thụ thể α 2 trung ương như monoxidine trên bệnh nhân HFrEF do tăng tỷ lệ tử vong mặc dù mang lại lợi ích hạ huyết áp tiềm tàng. Clonidine có thể có lợi ích về huyết động nhưng cần sử dụng thận trọng do chậm nhịp tim và rối loạn dẫn truyền.

4.3. Minoxidil

Minoxidil có tác dụng giãn động mạch mạnh và đã được chứng minh cải thiện LVEF trong một số nghiên cứu song ghi nhận không giúp cải thiện triệu chứng suy tim hoặc khả năng vận động của bệnh nhân. Bên cạnh đó, sử dụng minoxidil trên bệnh nhân suy tim có liên quan đến tỷ lệ biến cố bất lợi cao hơn, bao gồm: tăng nhu cầu sử dụng thuốc lợi tiểu, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, suy tim nặng hơn và tăng tử vong.

Khuyến cáo lâm sàng: Không khuyến cáo sử dụng minoxidil trên bệnh nhân suy tim do nguy cơ làm nặng thêm suy tim, loạn nhịp tim, đau thắt ngực và tử vong.

5. THUỐC GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM

Thuốc chống viêm không steroid – NSAID

Trên bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc có nguy cơ suy tim, các thuốc NSAID, bất kể tính chọn lọc, làm trầm trọng tình trạng quá tải dịch do giữ natri và nước, từ đó làm giảm hiệu quả của thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, tăng sức cản mạch máu và gây khởi phát hoặc làm nặng suy tim. Dữ liệu cho thấy bệnh nhân suy tim sử dụng NSAID có tỷ lệ nhập viện và tử vong tăng đáng kể, đặc biệt với bệnh nhân suy tim cao tuổi và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu. Bên cạnh đó, thuốc có thời gian bán thải dài hơn có nguy cơ cao hơn.

Nguy cơ tim mạch khi dùng NSAID phụ thuộc vào liều lượng và cao nhất với diclofenac, indomethacin, piroxicam, rofecoxib. Celecoxib, dù được xem là an toàn hơn, vẫn làm tăng nguy cơ tim mạch khi dùng liều cao hoặc trên bệnh nhân có nguy cơ cao.

Dựa trên bằng chứng hiện có, một số hướng dẫn hiện hành như của ESC khuyến khích các chuyên gia y tế thay thế NSAID bằng các thuốc giảm đau và chống viêm khác trên bệnh nhân đã mắc hoặc có nguy cơ cao bị suy tim (Bảng 1).

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng NSAID trên bệnh nhân suy tim, hoặc phải rất thận trọng khi dùng.

Bảng 1: Các thuốc nguy cơ cao gây độc tim và các lựa chọn thay thế

Nhóm thuốc	Các thuốc đại diện	Lựa chọn thay thế an toàn	Mức độ khuyến cáo
Thuốc giảm đau NSAIDs/ức chế COX-2	Ibuprofen, diclofenac, celecoxib	Paracetamol, NSAIDs dùng ngoài	Mạnh
Thuốc điều trị đái tháo đường TZDs	Pioglitazon, rosiglitazon	Thuốc ức chế SGLT-2 hoặc metformin	Mạnh
DPP4i (chọn lọc)	Saxagliptin	Sitagliptin, linagliptin	Mạnh
Sulfonylureas	Glimepirid, glibenclamid	Thuốc ức chế SGLT-2 hoặc metformin	Mạnh
Thuốc chống loạn nhịp tim Nhóm Ic (↓ EF) Nhóm III (↓ EF)	Nhóm Ic (flecainid, disopyramid) Sotalol, dronedaron	Amiodaron (theo dõi bệnh nhân) Amiodaron (theo dõi bệnh nhân)	Mạnh Trung bình (Sotalol), Mạnh (dronedaron), Trung bình
Non-DHP CCBs (↓ EF)	Verapamil, diltiazem	Amlodipin, felodipin	
Thuốc điều trị tăng huyết áp Thuốc chẹn alpha1	Doxazosin, prazosin	Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác trong hướng dẫn điều trị	Mạnh
Thuốc chủ vận alpha-adrenergic không chọn lọc	Moxonidin, clonidin	Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác trong hướng dẫn điều trị	Mạnh
Thuốc chống nhiễm trùng Macrolid	Clarithromycin, erythromycin	Azithromycin	Trung bình
Thuốc chống nấm	Itraconazol	Fluconazol	Trung bình
Thuốc thần kinh và tâm thần Thuốc chủ vận dopamin (↓ EF) Lithium	Pramipexol, cabergolin Lithium carbonat	Ropinirol, pergolid Valproat, lamotrigin	Trung bình Trung bình
Thuốc điều trị ung thư Anthracyclin (↓ EF)	Doxorubicin, epirubicin	Công thức liposom, dexrazoxan	Mạnh
Thuốc ức chế VEGF (↓ EF)	Sunitinib, bevacizumab	Không có thuốc thay thế an toàn hơn - chỉ dùng nếu cần thiết với sự theo dõi chặt	Trung bình
Liệu pháp nhắm trúng đích HER2 (↓ EF)	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib	Không có thuốc thay thế an toàn hơn - chỉ dùng nếu cần thiết với sự theo dõi chặt	Mạnh
Các tác nhân alkyl hóa (↓ EF)	Cyclophosphamid, ifosfamid, mitomycin C	Không có thuốc thay thế an toàn hơn - chỉ dùng nếu cần thiết với sự theo dõi chặt	Trung bình

6. THUỐC GÂY MÊ

Thuốc gây mê hô hấp

Các thuốc mê hô hấp như isofluran, sevofluran và desfluran giúp giảm liều thuốc mê tĩnh mạch cần thiết và có liên quan đến việc giảm thiểu tổn thương do thiếu máu cục bộ - tái tưới máu cơ tim. Tuy nhiên, halothan và enfluran thường tránh sử dụng do tính chất dễ gây loạn nhịp và ức chế cơ tim. Mặc dù thuốc mê hô hấp được ưu tiên lựa chọn để duy trì mê trên những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất, nhưng việc sử dụng chúng để khởi mê lại bị hạn chế do gây kích ứng đường thở, khởi mê chậm và huyết động không ổn định, đặc biệt ở những bệnh nhân có LVEF giảm.

Khuyến cáo lâm sàng: Các thuốc mê hô hấp như isofluran, sevofluran và desfluran được ưu tiên lựa chọn để duy trì mê ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất. Tuy nhiên, cần tránh sử dụng các thuốc như halothan và enfluran.

Propofol

Propofol là thuốc mê tĩnh mạch có thể gây ra giãn mạch và ức chế cơ tim phụ thuộc vào liều. Ở liều chuẩn, có thể xảy ra tình trạng tụt huyết áp toàn thân do giảm tiền gánh và hậu gánh cũng như trầm trọng thêm tình trạng tụt huyết áp do ức chế phản xạ thụ thể áp lực, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim. Tuy nhiên, thuốc có tác dụng bảo vệ cơ tim và chống loạn nhịp, khiến nó trở thành một lựa chọn khả thi trong điều kiện được theo dõi chặt chẽ.

Khuyến cáo lâm sàng: Propofol có thể được sử dụng an toàn ở các bệnh nhân suy tim dưới sự theo dõi chặt chẽ.

Etomidat

Etomidat được ưu tiên lựa chọn để khởi mê ở những bệnh nhân có huyết động không ổn định do gây ức chế tim mạch ít nhất trong số các thuốc gây mê. Thuốc giúp bảo tồn sức co bóp của cơ tim. Tuy nhiên, việc sử dụng thường quy ngoài giai đoạn khởi mê bị hạn chế.

Khuyến cáo lâm sàng: Sử dụng một liều khởi mê duy nhất thường được xem là an toàn, ngay cả ở những bệnh nhân suy tim nặng.

Ketamin

Ketamin có đặc điểm dược lực học phức tạp: giảm sức co bóp cơ tim và cường giao cảm (làm tăng nhịp tim, huyết áp và cung lượng tim). Tuy nhiên, các cơ chế bù trừ này có thể thất bại và làm nặng thêm suy giảm chức năng tim. Ngoài ra, ketamin cũng làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim.

Khuyến cáo lâm sàng: Ketamin làm tăng nhịp tim và huyết áp thông qua kích thích giao cảm nhưng có thể gây mất ổn định ở bệnh nhân suy tim nặng do tình trạng cạn kiệt catecholamin. Thuốc cũng làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, do đó không an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh mạch vành, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp và suy tim nặng.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin là một chất chủ vận α_2 -adrenergic chọn lọc có tác dụng ức chế giao cảm và cường phế vị, có khả năng gây chậm nhịp tim và tụt huyết áp, đặc biệt là khi tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc trên bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn. Thuốc

giúp giảm liều opioid và ít gây ức chế hô hấp. Tuy nhiên dữ liệu về tính an toàn của thuốc trên bệnh nhân suy tim nặng vẫn còn hạn chế.

Khuyến cáo lâm sàng: Sử dụng dexmedetomidin thận trọng ở những bệnh nhân suy tim do nguy cơ chậm nhịp tim và tụt huyết áp; theo dõi sát huyết động, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc trên những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn.

7. THUỐC THẦN KINH VÀ TÂM THẦN

7.1. Thuốc chống động kinh

Các thuốc chống động kinh có thể gây ảnh hưởng bất lợi lên chức năng tim, làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim và rối loạn chức năng tâm thu thất trái (LVSD), đặc biệt ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân có tổn thương tim mạch.

Carbamazepin, một thuốc ức chế kênh natri phụ thuộc điện thế, được cho là có liên quan đến độc tính trên tim và gây giảm sức co bóp cơ tim trong các trường hợp quá liều, gây ra tình trạng LVSD nghiêm trọng (LVEF < 35%) ngay cả ở những người không có bệnh lý tim mạch nền.

Pregabalin là thuốc có tác dụng giảm đau, giải lo âu, chống co giật và thường được kê đơn để điều trị đau thần kinh và rối loạn lo âu lan tỏa. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã ghi nhận mối liên quan giữa pregabalin với tình trạng suy tim mới khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm LVSD. Ngoài ra, thuốc còn có thể gây phù ngoại vi và tăng cân, những yếu tố có thể góp phần làm nặng tình trạng suy tim.

Khuyến cáo lâm sàng:

Carbamazepin nên tránh sử dụng ở những bệnh nhân suy tim không ổn định hoặc phải dùng hết sức thận trọng ở liều điều trị, đặc biệt trên người cao tuổi hoặc những người đang dùng phối hợp nhiều thuốc có tác dụng giảm sức co bóp cơ tim (ví dụ: thuốc CCB, thuốc chống loạn nhịp). Pregabalin cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim, đặc biệt là nhóm suy tim có HFrEF, đồng thời phải theo dõi sát tình trạng cân bằng dịch. Có thể cân nhắc các thuốc thay thế có tác động trung tính trên huyết động, như duloxetine (trong điều trị đau có nguồn gốc thần kinh), khi phù hợp về mặt lâm sàng.

7.2. Các thuốc điều trị Parkinson và nguy cơ suy tim

Một số thuốc chủ vận dopamin được sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson (PD) đã được ghi nhận có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ suy tim, đặc biệt là pramipexol và cabergolin, ở quần thể người cao tuổi và trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã có cảnh báo năm 2012 về nguy cơ này đối với pramipexol. Tuy nhiên, một số thuốc như ropinirol và pergolid chưa ghi nhận mối liên quan đến việc tăng nguy cơ suy tim. Do đó, việc lựa chọn bệnh nhân kỹ lưỡng và theo dõi chặt chẽ ở người bệnh cao tuổi hoặc những người có bệnh lý tim mạch nền là cần thiết khi khởi trị với pramipexol hoặc cabergolin.

Khuyến cáo lâm sàng: Sử dụng các thuốc chủ vận dopamin như pramipexol và cabergolin một cách thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc tuổi cao và phải theo dõi sát các dấu hiệu của suy tim. Các thuốc chủ vận dopamin thay thế như ropinirol và pergolid có thể là lựa chọn an toàn hơn ở những bệnh nhân nguy cơ cao.

7.3. Các thuốc khác

Lithium đã được ghi nhận có liên quan đến các tác dụng gây độc cho tim mặc dù hiệu quả điều trị tâm thần đã được khẳng định. Thuốc có khoảng trị liệu hẹp, ngay cả ở nồng độ điều trị vẫn có thể gây ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên tim. Đáng lưu ý, hầu hết các tác dụng phụ trên tim đều hồi phục sau khi ngừng sử dụng lithium, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm để kịp thời ngừng thuốc (Hình 2). Do đó, lithium được chống chỉ định ở bệnh nhân có HFrEF (Bảng 2).

Các lựa chọn thay thế an toàn hơn lithium cho điều trị rối loạn lưỡng cực bao gồm acid valproic và lamotrigine, cả hai thuốc này nhìn chung được coi là trung tính trên tim mạch.

Bên cạnh lithium, một số thuốc chống loạn thần nhất định như clozapin hay olanzapin cũng đã được ghi nhận có liên quan đến độc tính tim mạch nghiêm trọng. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần duy trì mức độ cảnh giác cao đối với các triệu chứng tim mạch sớm trong giai đoạn khởi trị bằng các thuốc này.

Khuyến cáo lâm sàng: Chống chỉ định sử dụng lithium trên những bệnh nhân có HFrEF. Nên ưu tiên các thuốc thay thế an toàn hơn như acid valproic hoặc lamotrigine, những thuốc vốn không có độc tính trên tim được ghi nhận. Cần thận trọng đối với clozapin và olanzapin, do tiềm năng gây viêm cơ tim và bệnh cơ tim của các thuốc này trong giai đoạn đầu điều trị.



Hình 2: Các nhóm thuốc nguy cơ cao, cơ chế gây tổn thương, hậu quả và nguyên tắc điều trị suy tim do thuốc

8. CÁC THUỐC CHỦ VẬN β_2 -ADRENERGIC TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD)

Các thuốc chủ vận β_2 -adrenergic dạng hít, như salbutamol, salmeterol, formoterol và terbutalin, là nền tảng trong điều trị triệu chứng của COPD nhưng sở hữu đặc tính tăng tần số tim và tăng sức co bóp cơ tim, có thể làm trầm trọng thêm gánh nặng lên hệ tim mạch và dẫn đến các kết cục bất lợi ở những bệnh nhân có bệnh lý suy tim nền.

Nhiều bằng chứng cho thấy sử dụng các thuốc chủ vận β_2 dạng hít tác dụng ngắn hay kéo dài đều có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột tử do tim và suy tim mất bù cấp.

Việc sử dụng các thuốc giãn phế quản đường hít tác dụng ngắn cũng có liên quan đến các kết cục nội viện tồi tệ hơn. Thêm vào đó, các thuốc cường giao cảm đường toàn thân có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tái nhập viện do loạn nhịp tim cao hơn so với các lựa chọn thay thế dạng hít. Tuy nhiên, một phân tích cho thấy nguy cơ có thể phụ thuộc vào bối cảnh, việc lựa chọn bệnh nhân và mức độ nặng của bệnh.

Từ góc độ lâm sàng, cần tránh tuyệt đối sử dụng các thuốc chủ vận β_2 đường uống ở tất cả bệnh nhân suy tim do tác dụng cường giao cảm toàn thân và tiềm năng gây hại cao của chúng. Đối với thuốc chủ vận β_2 dạng hít, mặc dù đôi khi cần thiết, cần phải sử dụng hết sức thận trọng, và phải nỗ lực tối đa để giảm thiểu cả liều lượng lẫn tần suất sử dụng.

Ở những bệnh nhân cần sử dụng liệu pháp cắt cơn thường xuyên, các bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc chuyển đổi sang các chiến lược điều trị duy trì thay thế có độ an toàn cao hơn như corticosteroid dạng hít và/hoặc thuốc đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA). Hơn nữa, các thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài cũng làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim, đặc biệt ở bệnh nhân đang sử dụng digoxin.

Khuyến cáo lâm sàng: Mặc dù các thuốc chủ vận β_2 vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị COPD, việc sử dụng chúng ở bệnh nhân có suy tim đồng mắc đòi hỏi sự đánh giá kỹ lưỡng về lợi ích - nguy cơ, kê đơn thận trọng và theo dõi sát sao để giảm thiểu các tổn hại tiềm tàng trên tim mạch.

Bảng 2: Tóm tắt các thuốc nguy cơ cao dựa trên kiểu hình suy tim

Nhóm thuốc	Dùng cho HFrEF	Dùng cho HFmrEF	Dùng cho HFpEF
Thuốc giảm đau NSAIDs/ức chế COX-2	✗ Không	✗ Không	✗ Không
Thuốc điều trị đái tháo đường TZDs (pioglitazon, rosiglitazon) DPP4i (saxagliptin, alogliptin) Sulfonylureas	✗ Không ✗ Không (đặc biệt là saxagliptin) ⚠ Dùng thận trọng	✗ Không ✗ Không ⚠ Dùng thận trọng	✗ Không ✗ Không (đặc biệt là saxagliptin) ⚠ Dùng thận trọng
Thuốc chống loạn nhịp tim Nhóm Ic (flecainid, disopyramid) Nhóm III (dronedaron, sotalol) Thuốc chẹn kênh calci non-DHP	✗ Không ✗ Không ✗ Không	✗ Không ⚠ Dùng thận trọng ✗ Không	✅ Ở những bệnh nhân chọn lọc ✅ Ở những bệnh nhân chọn lọc ✅ Nhìn chung an toàn
Thuốc điều trị tăng huyết áp Thuốc chẹn alpha1 (doxazosin, prazosin) Moxonidin	✗ Không ✗ Không	✗ Không ✗ Không	✗ Không ⚠ Dùng thận trọng
Thuốc chống nhiễm trùng Macrolid (clarithromycin, erythromycin) Itraconazol và amphotericin B	⚠ Dùng thận trọng ✗ Không	⚠ Dùng thận trọng ✗ Không	⚠ Dùng thận trọng ✗ Không
Thuốc thần kinh và tâm thần Pramipexol, cabergolin Lithium	✗ Không ✗ Không	✗ Không ✗ Không	⚠ Dùng thận trọng ⚠ Dùng thận trọng
Thuốc điều trị ung thư Anthracyclin Thuốc ức chế VEGF Liệu pháp nhắm trúng đích HER2 Các tác nhân alkyl hóa	✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng	✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng ✗ Không, theo dõi chặt nếu dùng	⚠ Dùng thận trọng ⚠ Dùng thận trọng ⚠ Dùng thận trọng ⚠ Dùng thận trọng

9. CORTICOSTEROID

Phơi nhiễm corticosteroid dài ngày sẽ thúc đẩy quá trình giữ muối và nước, gây ra nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch (bao gồm béo phì, đề kháng insulin, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp), làm gia tăng tốc độ xơ vữa động mạch, và cuối cùng làm tăng nguy cơ mắc suy tim. Nồng độ cortisol huyết thanh cao là yếu tố tiên lượng tử vong độc lập ở bệnh nhân suy tim. Liệu pháp điều trị corticosteroid liều cao có liên quan đến tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch cao hơn và được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập gây suy tim, đặc biệt ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoặc COPD và nguy cơ dường như phụ thuộc vào liều dùng.

Các mineralocorticoid như fludrocortison có thể đối kháng lại lợi ích điều trị của các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Trên bệnh nhân mắc Addison, việc điều trị thay thế mineralocorticoid quá mức đã được ghi nhận có liên quan đến sự phát triển của LVSD và suy tim sung huyết.

Những nguy cơ này chủ yếu áp dụng đối với tình trạng phơi nhiễm corticosteroid mạn tính và kéo dài. Ngược lại, liệu pháp điều trị ngắn ngày (short-term burst therapy) đã cho thấy những kết quả hứa hẹn trong suy tim cấp và không gây gia tăng các lo ngại về an toàn.

Khuyến cáo lâm sàng: Tránh sử dụng liệu pháp corticosteroid liều cao hoặc kéo dài ở những bệnh nhân đang mắc hoặc có nguy cơ suy tim; sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả khi bắt buộc phải dùng. Cần theo dõi sát khi kê đơn fludrocortison, vì tình trạng dư thừa thuốc có thể khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm suy tim và đối kháng lại các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Liệu pháp corticosteroid ngắn ngày có thể được cân nhắc trên một số bệnh nhân suy tim cấp được chọn lọc dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa.

10. THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

10.1. Các anthracyclin

Anthracyclin vẫn là nền tảng của hóa trị liệu nhưng tiềm ẩn khả năng gây độc tính trên tim theo cơ chế đa yếu tố dẫn đến tổn thương tế bào, rối loạn chức năng co bóp và cuối cùng là suy tim. Độc tính trên tim do anthracyclin (AIC) biểu hiện đa dạng bao gồm: (i) độc tính cấp tính (vài giờ đến vài ngày) với các rối loạn nhịp tim và viêm cơ tim; (ii) độc tính mạn tính khởi phát sớm (trong vòng năm đầu tiên); và (iii) độc tính mạn tính khởi phát muộn (>1 năm), thường biểu hiện dưới dạng suy tim tiến triển, đôi khi không hồi phục. Tỷ lệ mắc AIC cũng có mối liên quan với liều tích lũy.

Dexrazoxan đã cho thấy hiệu quả trong việc giảm độc tính trên tim mà không làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị ung thư trong các phân tích gộp lớn. Các hướng dẫn hiện hành của Hội Tim mạch Châu Âu (ESC) ủng hộ việc sử dụng thuốc này ở bệnh nhân người lớn, đặc biệt khi việc tiếp tục sử dụng anthracyclin là cần thiết. Một thử nghiệm đã cung cấp bằng chứng mạnh mẽ cho thấy atorvastatin là một phương pháp bảo vệ tim khả thi trong quần thể bệnh nhân hóa trị liệu có chứa anthracyclin để điều trị u lympho.

Biện pháp ức chế thần kinh thể dịch bằng các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn beta như enalapril và carvedilol đã được chứng minh giúp bảo tồn LVEF và giảm tỷ lệ mắc suy tim trên lâm sàng.

Khuyến cáo lâm sàng: Nhóm anthracyclin mang nguy cơ đáng kể gây độc tính trên tim phụ thuộc vào liều, biểu hiện cấp tính hoặc nhiều năm sau điều trị, và thường dẫn đến suy tim. Các chiến lược bảo vệ tim là cần thiết. Việc theo dõi tim mạch chặt chẽ và can thiệp kịp thời là bắt buộc ở những bệnh nhân đang tiếp nhận hóa trị liệu bằng anthracyclin.

10.2. Các tác nhân alkyl hóa

Các tác nhân alkyl hóa như cyclophosphamid, ifosfamid và mitomycin C vẫn là những liệu pháp điều trị chủ chốt trong nhiều bệnh lý ác tính khác nhau nhưng lại có liên quan đến tình trạng suy tim cấp, thường phụ thuộc vào liều và có cơ chế khác biệt rõ rệt so với độc tính trên tim do anthracyclin gây ra.

Cyclophosphamid có liên quan đến độc tính tim cấp tính, đặc biệt ở liều cao được sử dụng trong các phác đồ điều kiện hóa, là phác đồ hóa trị và/hoặc xạ trị liều cao, trước khi ghép tế bào gốc tạo máu. Thời gian khởi phát điển hình là trong vòng 1-10 ngày và có thể gây tử vong. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi cao, tiền sử xạ trị và liều tích lũy. Ifosfamid có cơ chế độc tính tương tự cyclophosphamid nhưng ít có liên quan đến suy tim hơn và thường có thể hồi phục. Mitomycin C gây liên kết chéo DNA thông qua việc sinh ra các gốc oxy hóa hoạt động (ROS), đặc biệt trong điều kiện hiếu khí tại tế bào cơ tim, gây suy tim nhưng có thể hồi phục. Nguy cơ độc tính tim tăng lên khi thuốc phối hợp với anthracyclin.

Khuyến cáo lâm sàng: Các tác nhân alkyl hóa đặt ra một nguy cơ suy tim cấp đáng kể nhưng chưa được nhận thức đầy đủ, đặc biệt trong các bối cảnh sử dụng liều cao. Cyclophosphamid là thuốc liên quan nhiều nhất, với cơ chế bệnh sinh được thúc đẩy bởi tổn thương do oxy hóa và tổn thương nội mô. Việc dự phòng phụ thuộc chủ yếu vào kiểm soát liều, phân tầng nguy cơ và theo dõi tim mạch sớm. Cần có thêm các nghiên cứu để làm sáng tỏ các cơ chế phân tử và đánh giá các chiến lược bảo vệ tim trúng đích.

10.3. Các thuốc kháng chuyển hóa

Nhóm fluoropyrimidin, đặc biệt là 5-fluorouracil và capecitabin, gây độc tính trên tim chủ yếu do co thắt mạch vành. Cơn đau thắt ngực do co thắt mạch vành là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất, tuy nhiên hội chứng Takotsubo, viêm cơ tim và HFrEF cũng đã được ghi nhận. Tình trạng rối loạn chức năng cơ tim dưới lâm sàng có thể được phát hiện thông qua chỉ số sức căng dọc toàn bộ (GLS).

Khuyến cáo lâm sàng: 5-fluorouracil và capecitabin có thể gây độc tính trên tim chủ yếu thông qua cơ chế co thắt mạch vành. Bệnh nhân được truyền tĩnh mạch liên tục có nguy cơ cao hơn. Khi xuất hiện triệu chứng hoặc có rối loạn chức năng tim, việc ngừng thuốc ngay lập tức là thiết yếu.

Các liệu pháp nhắm đích

Các liệu pháp điều trị ung thư nhắm đích, bao gồm các kháng thể đơn dòng và thuốc ức chế tyrosin kinase (TKI), đã cải thiện đáng kể các kết cục ung bướu nhưng lại có liên quan đến độc tính trên tim, đặc biệt là rối loạn chức năng thất trái (LV) và suy tim.

Các liệu pháp nhắm trúng đích HER2

Trastuzumab ức chế tín hiệu của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER2), vốn là yếu tố thiết yếu cho sự sống còn của tế bào cơ tim. Khi được phối hợp vào các phác đồ có chứa anthracyclin, thuốc làm tăng nguy cơ độc tính trên tim nhưng có thể hồi phục ở khoảng 80% các trường hợp sau khi ngừng thuốc.

Pertuzumab ức chế quá trình dimer hóa (dimerization) của HER2 và có một hồ sơ an toàn tim mạch thuận lợi. Nguy cơ suy tim vẫn ở mức thấp khi áp dụng quy trình theo dõi tiêu chuẩn.

Lapatinib là một thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) kép nhắm đích HER1/HER2 có độc tính trên tim thấp với khả năng hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Nguy cơ sẽ cao hơn ở những người có tiền sử sử dụng trastuzumab hoặc anthracyclin. Kết quả theo dõi ủng hộ việc sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân có tiền sử độc tính tim trước đó, với điều kiện phải theo dõi sát LVEF.

Khuyến cáo lâm sàng: Các liệu pháp nhắm trúng đích HER2 mang các mức độ nguy cơ độc tính tim khác nhau, chủ yếu là rối loạn chức năng thất trái và suy tim. Việc giám sát tim mạch thường quy và cá thể hóa đánh giá nguy cơ là kim chỉ nam cho việc sử dụng an toàn các thuốc này.

Các thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và các thuốc ức chế tyrosin kinase đa đích

Bevacizumab có liên quan đến nguy cơ suy tim. Hầu hết các trường hợp đều có thể hồi phục, nhưng một số trường hợp cho thấy tình trạng xơ hóa dai dẳng trên cộng hưởng từ tim.

Sunitinib là thuốc TKI đa đích gây suy tim ở tỷ lệ lên đến 10% (với 2% có mức độ ≥ 3). Nguy cơ suy tim cao nhất ở giai đoạn đầu điều trị và có liên quan đến tăng huyết áp và bệnh động mạch vành.

Sorafenib, một TKI nhắm đích VEGF khác, ít gây độc tính trên tim hơn sunitinib nhưng vẫn làm tăng nguy cơ suy tim. Các trường hợp suy tim nặng nhưng có thể hồi phục đã được báo cáo, đặc biệt là ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch nền.

10.4. Các thuốc khác

Erlotinib và pazopanib cũng mang nguy cơ suy tim. Các tác động của erlotinib là hiếm gặp và hầu hết có thể hồi phục, trong khi pazopanib có nguy cơ ở mức trung bình với các biến cố nghiêm trọng thỉnh thoảng có thể xảy ra.

Khuyến cáo lâm sàng: Các thuốc ức chế VEGF và các TKI đa đích mang các mức độ nguy cơ khác nhau về suy tim và độc tính trên tim. Việc đánh giá tim mạch thường quy và quản lý chủ động các yếu tố nguy cơ được khuyến cáo khi sử dụng các thuốc này.

Các taxan

Paclitaxel và docetaxel có độc tính trên tim chủ yếu là nhẹ và có thể hồi phục bao gồm tổn thương nội mô, chết tế bào theo chương trình, và các rối loạn nhịp tim thỉnh thoảng xảy ra. Rối loạn chức năng tim là hiếm gặp nhưng có thể xảy ra khi phối hợp với các anthracyclin, do paclitaxel làm suy giảm sự thanh thải doxorubicin.

Khuyến cáo lâm sàng: Các taxan (paclitaxel và docetaxel) nhìn chung có nguy cơ độc tính trên tim thấp, với các tác động chủ yếu là nhẹ và có thể hồi phục. Việc theo

đôi sát LVEF được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp phối hợp, đặc biệt là những người có tiền sử phơi nhiễm anthracyclin.

Các tác nhân chống ung thư khác

Một số thuốc không thuộc nhóm anthracyclin/không thuộc nhóm TKI cũng gây ra độc tính trên tim:

Các thuốc điều hòa miễn dịch (thalidomid, lenalidomid): có liên quan đến huyết khối, rối loạn nhịp tim, và suy tim hiếm gặp, đặc biệt ở các bệnh nhân lớn tuổi hoặc được điều trị bằng corticosteroid.

Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch: viêm cơ tim qua trung gian miễn dịch hiếm gặp nhưng nghiêm trọng

Các thuốc ức chế proteasom (bortezomib, carfilzomib): có liên quan đến tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, và rối loạn chức năng thất trái; carfilzomib mang nguy cơ suy tim cao hơn, nhiều khả năng là thông qua tổn thương do oxy hóa và tổn thương ty thể.

KẾT LUẬN

Việc quản lý suy tim ngày càng gặp nhiều thách thức do sự phức tạp của tình trạng đa thuốc và sử dụng thường xuyên các thuốc có thể khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng tim. Tài liệu này tổng hợp hệ thống các thuốc thường được kê đơn tiềm ẩn nhiều nguy cơ ở những bệnh nhân suy tim. Nhận thức về cơ chế và các tình huống lâm sàng thường gặp khi sử dụng những nhóm thuốc nguy cơ này giúp ngăn ngừa biến cố có thể phòng tránh được. Rà soát sử dụng thuốc đóng vai trò quan trọng để nhận diện thuốc nguy cơ cao từ đó tránh lựa chọn vì các lựa chọn thay thế an toàn hơn thường có sẵn và cần được ưu tiên bất cứ khi nào có thể.

Sự tích hợp của việc rà soát thuốc một cách hệ thống, sự phối hợp giữa các bác sĩ tim mạch, bác sĩ nội khoa, dược sĩ và các chuyên gia khác, cùng các quyết định điều trị cá thể hóa là quan trọng để giảm thiểu các biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng thuốc. Một cách tiếp cận chủ động bao gồm tránh các thuốc nguy cơ cao, theo dõi sát bệnh nhân khi các thuốc tiềm ẩn nguy hại là không thể tránh khỏi và nhận biết kịp thời các tác dụng bất lợi. Điều này có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan đến suy tim. Thông qua việc nâng cao nhận thức về các nguy cơ dược lý, tài liệu này hướng tới mục đích hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc tối ưu hóa điều trị, cải thiện độ an toàn, và cuối cùng là cải thiện các kết cục lâm sàng của người bệnh suy tim.

Nguồn tham khảo:

<https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/331>

II. SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ, AN TOÀN, HIỆU QUẢ

1. MHRA: Nguy cơ nghẹt mũi hồi ứng, viêm mũi và giảm đáp ứng thuốc do lạm dụng các loại thuốc xịt mũi và nhỏ mũi chứa xylometazolin và oxymetazolin

Tại Anh, xylometazolin và oxymetazolin là các thuốc cường giao cảm được sử dụng để điều trị các triệu chứng nghẹt mũi và viêm mũi trong bệnh cảm lạnh, viêm xoang và viêm mũi dị ứng ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

Ngoài ra, cũng được sử dụng để điều trị các triệu chứng cúm trên người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên. Xylometazolin và oxymetazolin hiện có mặt trong nhiều chế phẩm thuốc xịt mũi và nhỏ mũi ở dạng đơn thành phần hay dạng phối hợp với các dược chất khác như dexpanthenol and ipratropium bromid.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) mới đây đã ghi nhận được các báo cáo biến cố bất lợi liên quan các tình trạng nghẹt mũi hồi ứng (rebound congestion), viêm mũi phụ thuộc thuốc (rhinitis medicamentosa) và hiện tượng giảm đáp ứng thuốc nhanh (tachyphylaxis) sau khi sử dụng các thuốc xylometazolin/oxymetazolin, đặc biệt khi sử dụng các thuốc này kéo dài hay vượt quá thời gian khuyến cáo. Nhóm Chuyên gia Tư vấn về Tim mạch, Hô hấp, Thận và Dị ứng (CDRRA EAG) và Nhóm Chuyên gia Tư vấn về Cảnh giác dược (PEAG) thuộc Ủy ban về thuốc sử dụng cho người (CHM) đã tiến hành đánh giá dựa trên các báo cáo tích lũy về phản ứng có hại của thuốc cho đến thời điểm hiện tại.

Theo đó, sau khi hoàn tất đánh giá Nhóm Chuyên gia Tư vấn đã khuyến cáo thay đổi thời gian sử dụng thuốc tối đa từ 7 ngày xuống còn 5 ngày đối với người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên. Các chuyên gia cũng khuyến nghị cập nhật thông tin sản phẩm đối với các chế phẩm chứa xylometazolin/oxymetazolin để lưu ý người bệnh về thời gian sử dụng thuốc và tăng cường cảnh báo về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn khi sử dụng kéo dài. Ngoài ra, bao bì ngoài cũng sẽ được cập nhật để nhấn mạnh khuyến cáo mới liên quan thời gian sử dụng. Thông tin sản phẩm sẽ được sửa đổi trong vòng vài tháng tới.

Nguy cơ nghẹt mũi, viêm mũi do thuốc và dung nạp thuốc

Các tình trạng như nghẹt mũi, viêm mũi do thuốc và dung nạp thuốc đều là mô tả tình trạng nghẹt mũi do hệ quả trực tiếp từ việc lạm dụng các thuốc xịt mũi hay nhỏ mũi gây co mạch chứa xylometazolin và oxymetazolin, nhưng "nghẹt mũi" và "viêm mũi phụ thuộc thuốc" có sự khác biệt rõ rệt về thời gian tiến triển cũng như biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Nghẹt mũi hồi ứng là một phản ứng tạm thời do niêm mạc mũi bị sưng nề vì lạm dụng các thuốc này, đặc trưng bởi tình trạng nghẹt tái phát nghiêm trọng hơn ngay sau khi thuốc hết tác dụng.

Sau đó, tiến triển từ tình trạng nghẹt mũi, viêm mũi do thuốc là một biến chứng mạn tính nghiêm trọng dẫn đến những thay đổi cấu trúc niêm mạc mũi không hồi phục—đôi khi cần can thiệp phẫu thuật—đồng thời tạo ra vòng lặp lệ thuộc thuốc khiến người bệnh phải sử dụng thuốc co mạch ngày càng nhiều hơn để kiểm soát các triệu chứng nghẹt mũi, ngứa hốc mũi hay chảy nước mũi.

Thông thường, bệnh nhân có thể hồi phục hoàn toàn trong vòng 3 tháng nếu được phát hiện sớm và điều trị phù hợp như giảm dần việc sử dụng thuốc chống nghẹt mũi, ngừng thuốc, liệu pháp điều trị thay thế. Tuy nhiên, không phải lúc nào cũng khuyến cáo ngừng thuốc đột ngột vì có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng nghẹt mũi.

Hiện tượng giảm đáp ứng với thuốc nhanh (tachyphylaxis) là hiện tượng giảm đáp ứng cấp tính sau khi sử dụng thuốc, dẫn đến giảm hiệu quả rõ rệt khi thuốc được sử dụng lặp lại hoặc kéo dài vượt khuyến cáo, do đó buộc phải tăng tần suất hoặc kéo dài thời gian dùng thuốc để duy trì hiệu quả điều trị nghẹt mũi ban đầu.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Nghẹt mũi hồi ứng, viêm mũi do thuốc và dung nạp thuốc là tác dụng không mong muốn đã biết khi lạm dụng các thuốc xịt và thuốc nhỏ mũi chứa xylometazolin hoặc oxymetazolin. Các tình trạng này có thể dễ bị nhầm lẫn với các triệu chứng bệnh ban đầu của bệnh nhân.

- Khuyến cáo bệnh nhân không nên sử dụng xylometazolin và oxymetazolin kéo dài trên 5 ngày. Lưu ý bệnh nhân về liều khuyến cáo hàng ngày và khoảng cách liều tối thiểu được khuyến cáo trong thông tin sản phẩm.

- Cân nhắc liệu pháp điều trị thay thế khi triệu chứng nghẹt mũi kéo dài, trầm trọng hơn hoặc không cải thiện sau 5 ngày điều trị.

- Người bệnh gặp tình trạng nghẹt mũi hồi ứng hoặc các tác dụng không mong muốn liên quan có thể dẫn đến vòng xoắn lạm dụng thuốc. Do đó, cần chủ động đánh giá người bệnh có nguy cơ lệ thuộc thuốc và hướng dẫn bệnh nhân giảm dần hoặc ngừng thuốc. Việc ngừng thuốc đột ngột có thể làm triệu chứng nặng hơn. Đa số người bệnh có thể hồi phục trong vòng 3 tháng nếu được phát hiện và điều trị sớm..

- Viêm mũi do thuốc là phản ứng nghiêm trọng nhất trong số các biến cố bất lợi này và có liên quan đến tình trạng nghẹt mũi dai dẳng cùng những thay đổi kéo dài đối với niêm mạc hoặc cấu trúc mũi. Các triệu chứng có thể không thuyên giảm nhanh chóng sau khi ngừng thuốc co mạch và trong những trường hợp nặng, có thể cần can thiệp phẫu thuật. Cần lưu ý ở những bệnh nhân có biểu hiện nghẹt mũi nặng kèm các thay đổi rõ rệt ở niêm mạc mũi hoặc các cấu trúc nội mũi. Các triệu chứng đi kèm có thể bao gồm kích ứng hoặc ngứa mũi, hắt hơi và chảy nước mũi. Việc xử trí có thể cần một kế hoạch điều trị cá thể hóa, bao gồm giảm dần thuốc co mạch, sử dụng các liệu pháp thay thế và theo dõi lâm sàng nhằm đánh giá quá trình hồi phục.

- Chống chỉ định sử dụng thuốc xịt hoặc thuốc nhỏ mũi chứa xylometazolin hoặc oxymetazolin cho những bệnh nhân đang sử dụng các dạng thuốc co mạch cường giao cảm khác đường uống hoặc đường mũi.

Nguồn tham khảo:

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nasal-decongestant-sprays-and-drops-containing-xylometazoline-hydrochloride-slash-oxymetazoline-hydrochloride-increased-risk-of-rebound-congestion-rhinitis-medicamentosa-and-tachyphylaxis-with-overuse>

2. SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨNG CHẾ BƠM PROTON

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

Sử dụng PPI

Việc điều trị các triệu chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị đã bắt đầu từ thời Hy Lạp cổ đại với việc sử dụng bột san hô (calci carbonat) để làm giảm chứng khó tiêu. Trong những năm 1970 và 1980, các thuốc đối kháng thụ thể H₂, như ranitidin đã ra đời, tiếp đó là các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả cao hơn trong giảm tiết acid dịch vị. Hiện PPI đã thay thế phần lớn các thuốc đối kháng thụ thể H₂ trong thực hành, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân. Lợi ích này là nguyên nhân khiến PPI được dùng rộng rãi hơn trong chăm sóc sức khỏe ban đầu so với các nhóm thuốc khác trong điều trị các bệnh lý liên quan đến tăng tiết acid dịch vị.

Năm 2013, trong 1000 bệnh nhân đăng ký điều trị, có 428 người được kê đơn omeprazol, khiến omeprazol trở thành thuốc được kê đơn phổ biến thứ ba tại New Zealand. Số bệnh nhân được kê đơn PPI tăng đều đặn trong 5 năm vừa qua. Trong năm 2013, các cơ sở y tế ở New Zealand đã chi 4,28 triệu đô la cho riêng viên nang omeprazol, trong đó, hơn 1/4 chi phí dành cho viên nang omeprazol 40 mg, dạng bào chế có hàm lượng cao nhất có sẵn trên thị trường của hoạt chất này.

Các PPI chính sử dụng trong thực hành lâm sàng

Ở New Zealand, có 3 thuốc PPI được bảo hiểm xã hội chi trả hoàn toàn trong Danh mục thuốc: omeprazol, lansoprazol và pantoprazol. 3 thuốc này cũng có thể mua với số lượng hạn chế, không cần kê đơn tại các hiệu thuốc. Rabeprazol hiện chưa được bảo hiểm chi trả và cần được kê đơn. Bác sĩ và dược sĩ cần tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng thuốc không kê đơn nào không trước khi cho bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế tiết acid.

Các PPI được chỉ định để:

- Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD), bao gồm cả bệnh thực quản Barrett.
- Dự phòng loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAIDs.
- Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính.
- Diệt *Helicobacter pylori* (phối hợp với kháng sinh).
- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Các thuốc PPI có hiệu quả tương tự nhau khi được dùng ở liều khuyến cáo. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy không có khác biệt về hiệu quả giữa các PPI trong

điều trị viêm thực quản. Sự sẵn có của 3 thuốc PPI được bảo hiểm chi trả giúp bệnh nhân có thể chuyển đổi dùng thuốc khác nếu gặp các tác dụng bất lợi với một PPI và có thêm lựa chọn về dạng bào chế, ví dụ: pantoprazol dạng viên nén nhỏ phù hợp hơn cho bệnh nhân khó nuốt.

Đặc tính dược lý của thuốc ức chế bơm proton:

PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, khoảng 1-1,5 giờ. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton $H^+/K^+-ATPase$ ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H^+ vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn; khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI.

Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày. Gần đây, một số nghiên cứu gợi ý rằng khi ngừng sử dụng PPI, cơ thể sẽ tiếp tục sản xuất gastrin với lượng cao hơn so với trước khi điều trị, gây hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng.

Kê đơn PPI khi nào, như thế nào được coi là phù hợp?

Khi bắt đầu sử dụng PPI, cần trao đổi với bệnh nhân về liệu trình điều trị dự kiến, nhằm giúp họ hiểu quá trình điều trị không kéo dài vô thời hạn, trừ khi còn có chỉ định tiếp tục dùng thuốc, cũng như giúp trao đổi lại về việc hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị dễ dàng.

Đối với đa số bệnh nhân, liều khởi đầu phù hợp là omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày (tùy thuộc chỉ định). Với một số bệnh nhân, có thể cần tăng liều lên 40 mg (dùng hàng ngày) nếu không kiểm soát được triệu chứng, nhưng liều khởi đầu omeprazol 40 mg (1 lần/ngày) hiếm khi được chỉ định trong chăm sóc sức khỏe ban đầu. Sau đó, tùy theo chỉ định, có thể giảm liều PPI, ví dụ: giảm liều omeprazol từ 20 mg xuống 10 mg (dùng hàng ngày), hoặc dùng “khi cần” nếu các triệu chứng đã được kiểm soát thích hợp.

Lưu ý:

Trước khi kê đơn PPI, cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư dạ dày, do sử dụng PPI có thể che giấu các triệu chứng của bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày tăng đáng kể sau tuổi 55 và có thể sớm hơn 10 năm ở người gốc châu Á.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định để điều trị các trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định GORD. Phác đồ điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng và khả năng xuất hiện biến chứng. PPI có thể được sử dụng để:

- Thiết lập chẩn đoán GORD thông qua điều trị theo kinh nghiệm trong vài tuần.
- Giảm nhẹ triệu chứng “khi cần” ở bệnh nhân mắc GORD mức độ nhẹ hơn.

- Giảm nhẹ triệu chứng hàng ngày ở bệnh nhân có các triệu chứng nặng hơn.

Khi điều trị bệnh nhân GORD mức độ nhẹ, cần thống nhất giữa bệnh nhân và bác sĩ rằng chế độ điều trị sẽ được đánh giá định kỳ, với mục tiêu kiểm soát các triệu chứng bằng thay đổi lối sống và phụ thuộc tối thiểu vào thuốc. Liều thấp nhất có hiệu quả của PPI nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Loét liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

PPI được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị loét, loét xức do sử dụng NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ (xem bên dưới) và thường được chỉ định điều trị chứng khó tiêu do NSAID. PPI nên được dùng hàng ngày hơn là “khi cần” để ngăn ngừa phản ứng có hại của NSAID, bởi vì loét hay xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra mà không có biểu hiện khó tiêu.

Các yếu tố nguy cơ tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa (như thủng, loét hay chảy máu) liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm:

- Tuổi cao > 65 tuổi.
- Tiền sử gặp phản ứng có hại với NSAID.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa, như thuốc chống đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid.
- Tiền sử mắc bệnh tim mạch.
- Bệnh gan.
- Bệnh thận mạn tính.
- Hút thuốc
- Nghiện rượu.

Nhiều yếu tố nguy cơ trong số này cũng là các chống chỉ định sử dụng NSAID.

PPI là biện pháp dự phòng phù hợp cho bệnh nhân đang dùng NSAID dài ngày có bất cứ yếu tố nguy cơ nào kể trên. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo bất cứ triệu chứng nào trên đường tiêu hóa (như ợ nóng, đi ngoài phân đen) có thể liên quan đến loét hay loét xức. Đồng thời, cần nhắc xét nghiệm huyết sắc tố (hemoglobin) sau 1 tháng điều trị với NSAID.

Để dự phòng loét, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong thời gian sử dụng NSAID. Để điều trị loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAID, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong 4 tuần, có thể kéo dài hơn trong trường hợp cần thiết. Pantoprazol là lựa chọn thay thế cho cả 2 phác đồ trên nếu bệnh nhân không dung nạp omeprazol. Lansoprazol không được chỉ định để dự phòng loét ở bệnh nhân đang dùng NSAID, nhưng có thể được dùng để điều trị loét.

Diệt trừ H. pylori

Sử dụng PPI được khuyến cáo trong phác đồ bộ 3 diệt trừ H. pylori. Ví dụ, một liệu trình điều trị 7 ngày bao gồm:

- Omeprazol 20 mg, 2 lần/ngày; phối hợp với
- Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày; và

- Amoxicilin 1 g, 2 lần/ngày (hoặc metronidazol 400 mg, 2 lần/ngày, cho người bệnh dị ứng với penicilin).

Việc khẳng định diệt trừ *H. pylori* sau khi dùng phác đồ bộ 3 không nhất thiết phải làm đối với đa số bệnh nhân. Việc này chỉ nên được cân nhắc nếu các triệu chứng tái phát, có biến chứng loét hoặc khi người bệnh có bệnh lý mắc kèm quan trọng.

Khi nào có thể cân nhắc ngừng sử dụng PPI?

Nhiều bệnh nhân như bệnh nhân thực quản Barrett cần sử dụng PPI kéo dài và sẽ không phù hợp nếu ngừng thuốc. Với các bệnh nhân khác, như có tiền sử viêm loét thực quản nặng, chỉ nên cân nhắc ngừng PPI sau khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể giảm liều PPI đã được kê đơn, như giảm liều omeprazol từ 20 mg (1 lần/ngày) xuống 10 mg (1 lần/ngày) hoặc chuyển sang chế độ điều trị “khi cần”. Với bệnh nhân dùng PPI kéo dài, nên đánh giá lại sự cần thiết phải tiếp tục điều trị trong tất cả các lần tái khám.

Kỳ vọng của bệnh nhân lần đầu được kê đơn PPI đóng vai trò quan trọng trong việc bệnh nhân chấp thuận đề nghị giảm liều hoặc ngừng PPI. Chưa có bằng chứng rõ ràng về chế độ tốt nhất để giảm liều PPI, nhưng nhìn chung, nên cân nhắc giảm liều từ từ khi đã kiểm soát được các triệu chứng. Ví dụ, một bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg, dùng hàng ngày, trong 4-6 tuần để kiểm soát triệu chứng của GORD. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt và triệu chứng được cải thiện. Sau đó, giảm liều xuống còn 10 mg, dùng hàng ngày, trong 2 tuần, rồi ngừng thuốc. Bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg dùng “khi cần” nếu các triệu chứng tái phát.

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng

Tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy hơn 40 % bệnh nhân không có triệu chứng bị khó tiêu 1 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị 4 tuần với pantoprazol. Định lượng chỉ thị huyết thanh gợi ý có sự tiết acid 1 tuần sau khi ngừng điều trị PPI nhưng sau đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

Các triệu chứng tăng tiết acid hồi ứng, như trào ngược dạ dày - thực quản, cũng là những triệu chứng để chỉ định PPI. Do vậy, có thể điều trị củng cố nếu việc điều trị ban đầu gây ra các triệu chứng yêu cầu phải tiếp tục điều trị. Nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng để bệnh nhân chuẩn bị sẵn sàng sau khi ngừng sử dụng PPI.

Các antacid và chất chống đầy hơi có thể có hiệu quả điều trị tăng tiết acid hồi ứng tốt nhất. Các thuốc này có thể được kê đơn như thuốc “giải nguy” và nếu có tái phát triệu chứng.

Tính an toàn của PPI?

Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến PPI tương đối thấp. Tuy nhiên, cần trao đổi các nguy cơ này với bệnh nhân và cân nhắc giám sát định kỳ đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tất cả các PPI đều có thể gây đau đầu và các biến cố bất lợi trên tiêu hóa, như buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, tiêu chảy hoặc táo bón. Các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của PPI đôi khi có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của GORD, làm cho bác sĩ điều trị tăng liều PPI đang dùng cho bệnh nhân vì cho rằng thuốc chưa đạt hiệu quả mong đợi. Ở mức độ ít gặp hơn, dùng PPI có thể gây khô miệng, phù ngoại vi, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, mệt, rối loạn cảm giác, đau khớp, đau cơ, phát ban, ngứa và viêm thận kẽ.

Chưa phát hiện mối liên quan giữa PPI và tăng tỷ lệ dị tật thai nhi trên người. Do đó, PPI được coi là an toàn trong thai kỳ. Có thể cân nhắc đến các liệu pháp khác phù hợp cho phụ nữ mang thai cần thuốc ức chế acid bao gồm antacid (calci carbonat, alginat) hoặc ranitidin trước. Nếu những thuốc này không đạt hiệu quả mong muốn thì cân nhắc sử dụng PPI.

Nên tránh dùng PPI liều cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình hoặc nặng, do giảm chuyển hóa ở gan có thể gây tích lũy thuốc.

Tăng nguy cơ nhiễm trùng

Tác dụng ức chế tiết acid dịch vị của PPI làm tăng nguy cơ nhiễm trùng từ các căn nguyên ở đường tiêu hóa hay hô hấp, dù nguy cơ khá thấp. Nguy cơ cao hơn được cho là do giảm tác dụng bảo vệ dạ dày của “bức tường acid”, khiến các mầm bệnh sống có thể di chuyển lên hoặc xuống trong đường tiêu hóa và xâm lấn đường hô hấp dưới.

Nếu có thể, cân nhắc trì hoãn sử dụng PPI cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tăng, như bệnh nhân cao tuổi có người nhà bị cúm, bệnh nhân đang dùng kháng sinh. Chưa rõ việc ngừng sử dụng PPI tạm thời trong thời gian bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao có đem lại lợi ích hay không.

Một phân tích gộp gồm 12 nghiên cứu, bao gồm gần 3000 bệnh nhân cho thấy điều trị ức chế tiết acid làm tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*. Nguy cơ này tăng 1,7 lần khi dùng PPI 1 lần/ngày và tăng 2,4 lần nếu dùng nhiều hơn 1 lần/ngày. Sáu nghiên cứu đã phát hiện nguy cơ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter* và *Shigella* tăng cao hơn 3 lần ở bệnh nhân dùng PPI.

Một nghiên cứu khác trên 360.000 người phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng PPI và tăng nguy cơ viêm phổi. Nguy cơ này cũng tăng lên khi tăng liều PPI. Tỷ lệ mắc viêm phổi ở bệnh nhân dùng PPI là 2,45 trên 100 bệnh nhân - năm và ở bệnh nhân không dùng PPI là 0,6 trên 100 bệnh nhân - năm. Một nghiên cứu khác phát hiện khả năng bệnh nhân bị viêm phổi tăng 5 lần trong tuần đầu điều trị với PPI, sau đó giảm còn 1,3 lần ở bệnh nhân được điều trị từ 3 tháng trở lên.

Kém hấp thu các chất dinh dưỡng

Acid dịch vị làm tăng độ tan của các chất ở dạng muối không tan (như calci, sắt) và giúp hấp thu các vitamin liên kết với protein (như vitamin B12). Do đó, việc giảm tiết acid dịch vị có thể làm giảm hấp thu một số chất dinh dưỡng, dẫn đến tăng tỷ

lệ bệnh liên quan đến kém hấp thu. Tuy nhiên, mối liên quan này hiện vẫn còn đang tranh cãi. Ở đa số trường hợp, bệnh nhân có thể yên tâm rằng chế độ ăn uống cân bằng, đầy đủ, chứa các chất thiết yếu và chất khoáng (như calci, sắt, folat, magnesi) là đủ để loại trừ nguy cơ này.

Dùng PPI kéo dài liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ gãy xương. Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) lưu ý rằng mối liên quan giữa sử dụng PPI và nguy cơ gãy xương trong phần lớn các nghiên cứu là nhỏ và hiện chưa cần có biện pháp can thiệp quản lý nào liên quan đến nguy cơ này. Một nghiên cứu trên 15.000 trường hợp gãy xương liên quan đến loãng xương phát hiện tăng tỷ lệ gãy xương hông ở bệnh nhân sau 5 năm dùng PPI (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,62) và nguy cơ tăng thêm nếu tiếp tục điều trị trong 7 năm (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 4,55). Bệnh nhân dùng PPI nhiều hơn 7 năm cũng tăng nguy cơ gãy xương không phải xương hông (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,92).

Tăng nguy cơ loãng xương nên được cân nhắc ở phụ nữ sau mãn kinh sử dụng PPI kéo dài, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, như tiền sử gia đình có người bị loãng xương hoặc sử dụng corticoid kéo dài. Khi đó, có thể làm giảm nguy cơ này bằng cách dùng PPI ở liều thấp nhất có hiệu quả, hoặc dùng “khi cần” nếu phù hợp.

Hạ magnesi máu nặng liên quan đến việc sử dụng PPI trên một số ít bệnh nhân, có thể cải thiện khi ngừng PPI. Năm 2012, Cơ quan Quản lý An toàn Thuốc và Thiết bị y tế New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo rằng hạ magnesi máu, và có thể giảm calci máu, là tác dụng bất lợi hiếm gặp của PPI. Omeprazol, ở mức liều 10-40 mg/ngày, là liều thường gặp nhất liên quan đến các thiếu hụt trên. Magnesi được biết đến có tác động ổn định nội môi của calci bằng cách giảm tiết hormon tuyến cận giáp, giảm đáp ứng của thận và xương với hormon tuyến cận giáp.

Bệnh nhân đang sử dụng PPI, có tiền sử nghiện rượu, có nguy cơ hạ magnesi máu tăng lên do tác dụng hiệp đồng của sử dụng ethanol mạn tính đến chức năng chuyển hóa. Sử dụng thuốc lợi tiểu, ciclosporin hoặc kháng sinh aminoglycosid đồng thời với PPI làm tăng nguy cơ hạ magnesi máu. Các triệu chứng của hạ magnesi máu thường không rõ ràng, có thể bao gồm chuột rút, yếu cơ, dễ bị kích thích hoặc lú lẫn.

Không khuyến cáo xét nghiệm magnesi định kỳ ở bệnh nhân dùng PPI. Trong trường hợp bệnh nhân đang sử dụng PPI kéo dài và có các triệu chứng không rõ nguyên nhân, tương tự các triệu chứng của hạ magnesi máu thì nên cân nhắc xét nghiệm magnesi máu. Tăng sử dụng đồ ăn giàu magnesi, ví dụ các loại hạt, rau mồng tơi, lúa mì, hoặc thực phẩm bổ sung có chứa magnesi có thể giúp cải thiện nồng độ magnesi máu trong quá trình điều trị bằng PPI.

Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến sử dụng PPI ở bệnh nhân cao tuổi. Một số nghiên cứu cho thấy PPI làm giảm hấp thu vitamin B12 trong thức ăn. Ở bệnh nhân cao tuổi có chế độ dinh dưỡng kém, đang dùng PPI kéo dài, cần cân nhắc xét nghiệm vitamin B12 định kỳ.

Giảm natri máu liên quan đến việc sử dụng PPI gặp ở rất ít bệnh nhân, và thường gặp hơn ở người cao tuổi.

Viêm thận kẽ cấp tính liên quan đến PPI

Tính đến tháng 6/2011, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã ghi nhận 65 trường hợp viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng PPI. Viêm thận kẽ có thể dẫn đến tổn thương thận vĩnh viễn. Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm thận kẽ bao gồm: sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ái toan, khó chịu, đau cơ, đau khớp, giảm cân, thay đổi lượng nước tiểu, đái ra máu hoặc mủ có kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp. NSAID cũng được biết đến khá rõ về nguy cơ gây độc thận, do đó, nên chú ý nghi ngờ hơn khả năng viêm thận kẽ ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID có xuất hiện các triệu chứng này. Các yếu tố nguy cơ gây viêm thận kẽ khác bao gồm kháng sinh beta lactam (penicilin, cephalosporin), sulfonamid, thuốc lợi tiểu, bệnh lý nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hoặc ung thư. Trong trường hợp nghi ngờ viêm thận kẽ, cần soi nước tiểu và kiểm tra chức năng thận. Bệnh nhân cũng nên được gửi khám chuyên khoa thận. Để chẩn đoán xác định viêm thận kẽ, bắt buộc phải sinh thiết thận.

Tương tác thuốc

Quan ngại về khả năng tương tác giữa omeprazol và clopidogrel không chắc chắn có ý nghĩa lâm sàng. MARC đã đánh giá bằng chứng về tương tác giữa PPI và clopidogrel và kết luận rằng bằng chứng hiện có cho thấy PPI có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của clopidogrel in vitro, nhưng điều này chưa ngoại suy được có dẫn đến hậu quả bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết phải thay đổi chế độ điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng đồng thời một thuốc PPI và clopidogrel. Tuy nhiên, nếu bác sĩ đang cân nhắc kê đơn PPI và clopidogrel, thì khuyến cáo nên chọn pantoprazol do ít có tác dụng ức chế enzym CYP2C19 hơn so với omeprazol và lansoprazol.

PPI có thể làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của warfarin hoặc giảm tác dụng này khi ngừng PPI. Bệnh nhân đang dùng warfarin nên được đánh giá trị số INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, hoặc ngừng PPI để đảm bảo không gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Những điểm cần lưu ý về PPI:

- Rà soát toàn bộ các bệnh nhân đang dùng PPI kéo dài và đánh giá xem có nên tiếp tục sử dụng hay có thể giảm liều PPI hay không.
- Với bệnh nhân lần đầu dùng PPI, cần trao đổi với người bệnh về thời gian điều trị dự kiến và có kế hoạch giảm liều hoặc ngừng điều trị.
- Đa số bệnh nhân trong chăm sóc sức khỏe ban đầu không cần dùng omeprazol với liều khởi đầu 40 mg/ngày (hoặc tương đương).
- Rất ít bệnh nhân cần phải dùng omeprazol với liều 40 mg, hàng ngày, kéo dài.
- Cân nhắc chế độ liều “khi cần” có phù hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng PPI hàng ngày hay không.
- Tư vấn để bệnh nhân nắm được về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Trong trường hợp đó, có thể dùng thuốc kháng acid như một thuốc “giải nguy” để làm giảm các triệu chứng.

Nguồn tham khảo:

<https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/133>

3. KÊ ĐƠN AN TOÀN: COLCHICIN – ĐỘC TÍNH NGHIÊM TRỌNG KHI QUÁ LIỀU

Colchicin là alkaloid có nguồn gốc thực vật, chiết xuất từ các loài thực vật *Colchium autumnale* (tỏi độc, bả chó, thu thủy tiên) và *Gloriosa superba* (ngọt ngào) được dùng để điều trị gút và một số bệnh lý viêm. Colchicin được coi là thuốc có nguy cơ cao do có thể gây độc tính nghiêm trọng nếu không được sử dụng đúng cách.

Từ lâu, colchicin đã được dùng để điều trị đợt gút cấp nhờ đặc tính kháng viêm của thuốc. Mặc dù không phải là chỉ định được phê duyệt (ở New Zealand), colchicin cũng được dùng để dự phòng đợt gút cấp, đặc biệt trong vài tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat (thường là allopurinol). Colchicin ức chế sự di chuyển, hóa ứng động, sự bám dính và thực bào của bạch cầu trung tính tại ổ viêm. Thuốc làm giảm phản ứng viêm với tinh thể urat, tuy nhiên không có tác dụng đối với sự sản xuất hay thải trừ acid uric.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như naproxen) và corticosteroid liều thấp cũng được dùng để điều trị đợt gút cấp và dự phòng đợt gút cấp trong giai đoạn điều trị khởi đầu bằng thuốc hạ urat. Với đa số bệnh nhân, NSAIDs gây ít tác dụng không mong muốn và nguy cơ gây độc thấp hơn colchicin, nên có thể cân nhắc là liệu pháp điều trị ưu tiên. Tuy vậy, colchicin hiện vẫn là lựa chọn quan trọng do thuốc đặc biệt có hiệu quả trên bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm bao gồm đái tháo đường, suy thận, loét tiêu hóa, là đối tượng mà NSAIDs và corticosteroid có thể gây những tác dụng không mong muốn rõ rệt.

Colchicin có thể có độc tính nghiêm trọng và gây tử vong

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, nghĩa là khoảng cách giữa mức liều điều trị và mức liều gây độc rất nhỏ, thậm chí trong một số trường hợp có thể đan xen nhau. Quá liều cấp với mức liều trên 0,5 mg/kg cân nặng thường gây tử vong. Một số ít trường hợp tử vong cũng đã được ghi nhận ở mức liều thấp hơn (7 mg). Colchicin đặc biệt độc với trẻ em, chỉ cần vô tình uống 1 hoặc 2 viên thuốc cũng có thể gây ngộ độc nghiêm trọng.

Rối loạn tiêu hóa thường là dấu hiệu ngộ độc đầu tiên

Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn mửa thường là những triệu chứng đầu tiên của ngộ độc colchicin. Cảm giác nóng rát họng, bụng hoặc trên da cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng này, đặc biệt là tiêu chảy, cũng có thể xảy ra ở liều điều trị. Các biểu hiện tiếp theo của ngộ độc (từ 24 giờ đến 7 ngày sau khi uống) bao gồm thở nhanh, rối loạn điện giải (hạ calci máu, hạ phosphat máu), giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), loạn nhịp, suy thận và tổn thương gan. Tử vong thường do suy đa tạng tiến triển và nhiễm trùng.

Tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện ở liều “an toàn”

Trước năm 2005, hướng dẫn sử dụng colchicin khuyến cáo tiếp tục sử dụng thuốc đến khi kiểm soát được cơn đau hoặc xuất hiện tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa. Hiện nay, hướng dẫn này đã được điều chỉnh để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Theo đó, khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin ngay nếu xuất hiện đau thượng vị, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn, hoặc có cảm giác nóng rát ở họng, dạ dày hoặc trên da.

Liều dùng khuyến cáo hiện nay tại New Zealand của colchicin trong điều trị gút được trình bày trong *bảng 1*. Trên thế giới, đặc biệt ở Úc và Mỹ, còn khuyến cáo sử dụng colchicin với liều thấp hơn. Một nghiên cứu so sánh colchicin liều thấp (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg trong 1 giờ; tổng liều 1,8 mg) với liều cao (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg

mỗi giờ trong 6 giờ; tổng liều 4,8 mg) cho thấy hiệu quả tương đương giữa 2 chế độ liều, nhưng tỷ lệ tác dụng không mong muốn giảm đáng kể ở chế độ liều thấp.

Theo hướng dẫn về liều colchicin để điều trị đợt gút cấp trong Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2012 (tập I), tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4-6 mg và cũng không được uống lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày để tránh nguy cơ ngộ độc do tích tụ colchicin. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp năm 2014 (ban hành kèm theo quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25/01/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế) cũng hướng dẫn không nên sử dụng colchicin liều cao để chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn vì có tác dụng không mong muốn. Colchicin cũng được khuyến cáo sử dụng trong phẫu thuật cắt bỏ hạt tôphi nhằm tránh khởi phát cơn gút cấp và cần kết hợp với thuốc hạ acid uric máu.

Bảng 1: Chế độ liều khuyến cáo của colchicin trong điều trị gút ở New Zealand

Chỉ định	Liều dùng
Điều trị đợt gút cấp	1 mg, tiếp đó 500 microgam mỗi 6 giờ đến khi hết triệu chứng đau, đến liều tối đa 2,5 mg (5 viên nén hàm lượng 500 microgam) trong ngày đầu; tối đa 1,5 mg (3 viên nén) trong các ngày tiếp theo; tổng cộng tối đa 6 mg (12 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày. Chú ý: Người cao tuổi, bệnh nhân có suy giảm chức năng gan hoặc thận, hoặc có cân nặng dưới 50 kg, nếu có chỉ định dùng colchicin thì liều khởi đầu không nên vượt quá 1 mg (2 viên nén 500 microgam) trong 24 giờ đầu; tổng cộng tối đa 3 mg (6 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày.
Dự phòng trong thời gian bắt đầu dùng thuốc hạ urat	500 microgam, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày, trong 3-6 tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat như allopurinol.

Bảng 2: Hướng dẫn sử dụng colchicin trong điều trị gút trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp của Bộ Y tế năm 2014

Chỉ định	Liều dùng
Chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn	Nên sử dụng liều 1 mg/ngày, nhưng cần dùng càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ đầu khởi phát cơn gút). Phối hợp với một thuốc NSAID (nếu không có chống chỉ định của thuốc này) để tăng hiệu quả cắt cơn gút.

	Trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với NSAIDs, dùng colchicin với liều 1 mg x 3 lần trong ngày đầu tiên (có thể cho 0,5 mg cách nhau 2 giờ một lần, nhưng tối đa không quá 4 mg), 1 mg x 2 lần trong ngày thứ hai, 1 mg từ ngày thứ ba trở đi. Triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh thông thường sau 24-48 giờ sử dụng.
Test colchicin	2 ngày đầu: 1 mg x 3 lần; triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh sau 48 giờ. Tuy nhiên, sau 48 giờ thường có tiêu chảy, cần kết hợp một số thuốc như loperamid 2 mg ngày 02 viên, chia 2 lần để kiểm soát triệu chứng này.
Dự phòng tái phát	0,5-1,2 mg uống 1-2 lần/ngày, trung bình 1 mg/ngày kéo dài ít nhất 6 tháng. Cần chú ý giảm liều ở bệnh nhân có bệnh thận mạn, cao tuổi (trên 70 tuổi), ... Trong trường hợp không sử dụng được colchicin, có thể dự phòng bằng các NSAID liều thấp.

Tương tác làm tăng nguy cơ ngộ độc colchicin

Nguy cơ ngộ độc colchicin tăng khi dùng kèm với chất ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hoặc P-glycoprotein (P-gp) như các thuốc chống nấm nhóm azol (như fluconazol), thuốc chẹn kênh calci (như diltiazem, verapamil) và kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin).

Nếu sử dụng đồng thời các thuốc trên với colchicin, cần giảm liều colchicin và theo dõi bệnh nhân để phát hiện các triệu chứng, dấu hiệu ngộ độc colchicin. Các phối hợp này bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận do tăng nguy cơ ngộ độc thuốc.

Xử trí ngộ độc colchicin

Bệnh nhân đã có chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ quá liều colchicin, hoặc có biểu hiện triệu chứng ngộ độc colchicin, cần được nhập viện ngay. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu trong trường hợp quá liều colchicin và các biện pháp điều trị còn hạn chế. Thẩm tách máu và lọc máu hấp phụ (haemoperfusion) không hiệu quả do colchicin có thể tích phân bố lớn, liên kết mạnh với protein huyết tương và phân bố nhanh vào mô. Nếu dấu hiệu ngộ độc xuất hiện sớm ngay sau khi uống thuốc, có thể dùng than hoạt lập lại nhiều lần để giúp loại bỏ colchicin ở đường tiêu hóa. Mặc dù được hấp thu nhanh, việc loại bỏ dù chỉ một lượng nhỏ colchicin cũng giúp cải thiện tiên lượng. Bệnh nhân có biểu hiện ngộ độc xuất hiện muộn sau khi uống thuốc hay có suy giảm chức năng gan hoặc thận thường có tiên lượng bệnh kém hơn. Điều trị ngộ độc colchicin chủ yếu là điều trị hỗ trợ.

Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2012 (tập I) mô tả cách xử trí ngộ độc colchicin chi tiết hơn. Cụ thể, mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe dọa tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm co

thất cơ trơn bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thâm phân máu, lợi niệu cưỡng bức, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thâm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

Dự phòng tác dụng bất lợi của colchicin

Kiểm soát bệnh gút chặt chẽ hơn

Bệnh nhân sử dụng colchicin thường xuyên để điều trị đợt gút cấp nên được tư vấn sử dụng dài hạn thuốc hạ urat như allopurinol. Điều trị dự phòng giúp làm giảm tần suất xuất hiện cơn gút cấp, do đó làm giảm nhu cầu sử dụng colchicin cùng nguy cơ ngộ độc. Thuốc hạ urat được chỉ định cho bệnh nhân gút: có các đợt cấp tái phát (≥ 2 lần trong 1 năm), có sạn urat, suy giảm chức năng thận hoặc có hình ảnh tổn thương gút thay đổi trên phim X-quang. Thuốc hạ urat tốt nhất nên được bắt đầu sử dụng sớm trước khi xuất hiện tổn thương ăn mòn khớp hoặc sạn urat.

Tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân

Bệnh nhân có nguy cơ quá liều nếu không hiểu rõ về cách dùng colchicin và các tác dụng không mong muốn có thể gặp của thuốc. Các biện pháp giáo dục bệnh nhân phù hợp bao gồm:

- Hướng dẫn rõ ràng về cách dùng colchicin, đặc biệt là liều tối đa của thuốc.
- Khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin và đến khám bác sĩ nếu có các biểu hiện buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy; chảy máu hoặc có các vết thâm tím bất thường; đau hoặc yếu cơ; tê hoặc đau nhói dây thần kinh ở ngón tay hoặc ngón chân.
- Đảm bảo bệnh nhân nhận thức được rằng colchicin không phải thuốc giảm đau thông thường và không nên dùng để giảm đau không phải do nguyên nhân gút.
- Dẫn bệnh nhân thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ tất cả các thuốc đang dùng và kiểm tra lại thông tin về sử dụng colchicin trước khi kê đơn thêm các thuốc mới.

Lời khuyên dành cho bệnh nhân nên được điều chỉnh theo trình độ hiểu biết về y tế của từng người bệnh. Rào cản về ngôn ngữ, khác biệt về văn hóa, khả năng đọc, hiểu thông tin y tế của bệnh nhân có thể là những nguyên nhân vô ý sử dụng quá liều thuốc.

Lời khuyên dành cho cán bộ y tế:

- Cung cấp hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng colchicin cho bệnh nhân, bằng cả lời nói và y lệnh, đồng thời kiểm tra xem bệnh nhân đã hiểu rõ chưa. Cảnh báo bệnh nhân về sự nguy hiểm của việc sử dụng quá liều hoặc lạm dụng colchicin và tầm quan trọng của việc bảo quản thuốc an toàn.
- Giới hạn số thuốc kê đơn đến tối đa 12 viên nén (hàm lượng 500 microgam) cho đợt gút cấp (6 viên nén cho người cao tuổi).
- Kê đơn hàng tháng trong điều trị dự phòng và đảm bảo rằng việc dùng colchicin với mục đích này được ngừng sau 3-6 tháng.
- Luôn thận trọng về các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với colchicin.

Nguồn tham khảo:

<https://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/137>

III. CẬP NHẬT THÔNG TIN THUỐC

Từ ngày 01/01/2026 đến 30/06/2026 bộ phận dược lâm sàng đã nhận được các thông báo về thuốc kém chất lượng và thuốc lưu hành trái phép trên thị trường như sau:

T T	Tên thuốc, hoạt chất, số ĐKLH	Số đăng ký, Số lô, NSX, HD	Nhà sản xuất	Mức độ vi phạm	Ghi chú
I. Thuốc bị thu hồi do vi phạm chất lượng					
1	Viên nang cứng Diacerin 50	SĐK: 893110447024 Số lô: 0125 NSX: 20/04/25 HD: 20/04/2028	Cty CP Dược phẩm và Sinh học Y tế	3	Không đạt TCCL về chỉ tiêu hàm lượng nước (583/SYT- NVD ngày 26/01/26)
2	A.T Pantoprazol	SĐK: VD-24732- 16 Số lô: 309039 NSX: 29/08/2023 HD: 08/08/2026	Cty CPDP An Thiên	3	Không đạt TCCL về chỉ tiêu mất khối lượng do làm khô (893/SYT- NVD ngày 04/02/26)
3	Viên nén bao phim Aclon	SĐK: VD-18521- 13 Số lô: ACT3003 NSX: 28/03/2023 HD: 27/04/2026	Cty TNHH DP Shinpoong Deawoo	2	Không đạt TCCL về chỉ tiêu độ đồng đều đơn vị; tạp chất liên quan; hàm lượng nước; định lượng. (2057/SYT- NVD ngày 24/3/26)
4	Viên nén bao phim Aceclofenac STELLA 100mg	SĐK: VD-20124- 13 Số lô: 070423 NSX: 07/04/2023 HD: 07/04/2026	Cty TNHH liên doanh Stellapharm	2	Không đạt TCCL về chỉ tiêu Tạp chất liên quan. (2294/SYT- NVD ngày 01/04/26)

5	Mebifaclor	SDK: VD-34770-20 Số lô: 0723 NSX: 09/06/2023 HD: 09/06/2026	Cty CP Dược phẩm và Sinh học Y tế	2	Không đạt TCCL về chỉ tiêu, tính chất, hàm lượng nước, tạp chất liên quan và định lượng. (2968/SYT- NVD ngày 23/4/26)
2. Thuốc giả, thuốc lưu hành trái phép					
1	Thuốc tiêm YEZTUGO (lenacapavir) injection 463.5g/1.5mL (309mg/mL)	Chưa cấp Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam	Cty Gilead Science Inc		Địa chỉ nơi sản xuất: 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404, USA. Phone: +1(650) 574 3000. (2079/SYT- NVD ngày 25/3/26)

IV. BÁO CÁO CÔNG TÁC DƯỢC LÂM SÀNG

1. Tổng kết báo cáo ADR 6 tháng đầu năm 2026

❖ Thông tin về số lượng báo cáo ADR

Từ ngày 01/01/2026 - 30/06/2026 Trung tâm Y tế Phù Cát đã ghi nhận được 05 ca ADR. Số lượng báo cáo giảm so với cùng kỳ các năm trước, được tổng hợp trong bảng sau:

Khoa Tháng	Khoa Truyền nhiễm	Khoa Kiểm soát bệnh tật	Khoa Nội	Tổng
Tháng 2	1			1
Tháng 3	1			1
Tháng 5		1		1
Tháng 6		1	1	2

- Tất cả ADR đều được báo cáo trực tuyến về trung tâm DI & ADR Quốc gia.
- Về chất lượng báo cáo: Tất cả báo cáo đều ghi đầy đủ thông tin gồm thông tin chung, thông tin bệnh nhân, thông tin về phản ứng có hại, thông tin về thuốc nghi ngờ

phản ứng có hại, thẩm định của đơn vị gửi báo cáo.

- Các báo cáo ADR được thu thập bởi nhiều đối tượng cán bộ y tế như điều dưỡng, bác sĩ. Tất cả báo cáo ADR đều được dược sĩ lâm sàng thẩm định các thông tin và báo cáo kịp thời về trung tâm DI & ADR Quốc gia.

❖ **Thông tin về thuốc nghi ngờ ADR**

STT	Tên thuốc	Tên hoạt chất	Số lô	Số ĐK	Số ca nghi ngờ ADR
1	Huyết thanh kháng độc tố uốn ván (SAT)	Globulin kháng độc tố uốn ván tinh chế	566-00-25; 567-00-25	893410250823 (QLSP-1037-17)	02
2	Cefuroxime 750	Cefuroxim	A34004	VD-19006-13	01
3	Cefoperazone 1g	Cefoperazon	C10C004	VD-31709-19	01
4	Cefotaxime 1000	Cefotaxim	B45029	VD-19007-13	01

• **Mức độ nghiêm trọng phản ứng ghi nhận:**

- Đe dọa tính mạng: khi sử dụng Cefoperazone 1g (01 ca).
- Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện: khi sử dụng Huyết thanh kháng độc tố uốn ván (SAT) (01 ca), Cefotaxime 1000 (01 ca)
- Không nghiêm trọng: các thuốc còn lại (02 ca).

• **Nhận xét:**

- Tần suất báo cáo ADR liên quan đến các nhóm thuốc:
 - + Kháng sinh nhóm cephalosporin: 3/5 báo cáo (60%)
 - + Huyết thanh: 2/5 báo cáo (40%)
- Ghi nhận tỷ lệ phản ứng cao ở kháng sinh, chiếm phần lớn trong danh sách, đặc biệt là các kháng sinh phổ rộng (Cephalosporin thế hệ 3). Đây là nhóm dễ gây dị ứng, phản vệ và rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn...).

• **Kiến nghị**

- Theo dõi sát các thuốc kháng sinh phổ rộng, đặc biệt khi dùng lần đầu cho bệnh nhân.
- Tăng cường báo cáo ADR để có cơ sở đánh giá chính xác hơn mức độ nguy cơ.
- Cảnh báo nội bộ và đào tạo nhân viên y tế về các thuốc có tần suất ADR cao hoặc nguy cơ phản vệ.

• **Thông tin về bệnh nhân trong các báo cáo ADR**

Các phản ứng có hại của thuốc được ghi nhận ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc hay dị nguyên chiếm tỉ lệ còn thấp. Do đó, việc khai tiền sử dị ứng thuốc hay dị nguyên đóng vai trò quan trọng trong việc theo dõi, phát hiện và kịp thời xử trí các phản ứng có hại của thuốc.

2. Phản hồi về chất lượng thuốc từ các khoa lâm sàng:

Từ 01/01/2026 đến 30/06/2026 bộ phận thông tin thuốc được lâm sàng không ghi nhận báo cáo bất thường về tình trạng chất lượng thuốc.

3. Tổng kết công tác giám sát và can thiệp được lâm sàng

Ngoại trú:

Trong 6 tháng đầu năm 2026, bộ phận Dược lâm sàng đã duy trì thực hiện giám sát đơn thuốc ngoại trú nhằm bảo đảm việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả. Nội dung giám sát tập trung vào các tiêu chí: tính phù hợp của chỉ định, lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng, thời điểm sử dụng, thời gian điều trị; phát hiện các vấn đề liên quan đến tương tác thuốc, chống chỉ định, trùng hoạt chất, sử dụng thuốc trên người cao tuổi, sử dụng kháng sinh và các thuốc nguy cơ cao. Cụ thể đã tiến hành kiểm tra 20.812 đơn thuốc điều trị ngoại trú, phát hiện 28 đơn thuốc có sai sót (chiếm tỷ lệ 0,13%).

Nội dung sai sót	Số lượng	Mức độ
Phối hợp thuốc chưa hợp lý	15	Trung bình
Sai số lượng	6	Nhẹ
Kê sai chỉ định dùng thuốc	4	Nghiêm trọng
Sai liều, khoảng cách dùng thuốc	3	Trung bình

Các trường hợp kê đơn chưa phù hợp được bộ phận Dược lâm sàng kịp thời trao đổi, phản hồi trực tiếp với bác sĩ điều trị để thống nhất điều chỉnh trước khi cấp phát thuốc cho người bệnh, góp phần hạn chế các sai sót liên quan đến sử dụng thuốc. Tổng số can thiệp: 28 trường hợp; bác sĩ điều chỉnh 28/28 trường hợp, tỷ lệ chấp nhận 100%.

Nội trú:

Trong 6 tháng đầu năm 2026, bộ phận Dược lâm sàng đã triển khai hoạt động rà soát hồ sơ bệnh án, đánh giá y lệnh điều trị, phân tích các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc như tương tác thuốc, phản ứng có hại của thuốc (ADR), chỉ định, liều dùng và tính phù hợp của phác đồ điều trị.

Đặc biệt, bộ phận Dược lâm sàng tập trung theo dõi các nhóm người bệnh có nguy cơ cao như: người bệnh từ 65 tuổi trở lên, người bệnh đa bệnh lý, sử dụng từ 05 thuốc trở lên, sử dụng từ 03 kháng sinh trở lên, người bệnh suy giảm chức năng gan, thận hoặc sử dụng các thuốc có nguy cơ cao.

Bộ phận Dược lâm sàng đã triển khai giám sát bệnh án nội trú tại khoa lâm sàng. Với các nội dung được giám sát như sau:

Nội dung	Kết quả
Tổng số bệnh án được khảo sát	1.414
Số bệnh án có sử dụng kháng sinh	357
Số bệnh án có sử dụng thuốc tiêm truyền	397
Số lượt tương tác thuốc (trong đó có nhiều trường hợp trùng lặp cho một bệnh nhân)	138
Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và sử dụng từ 3 loại kháng sinh khác nhau	03
Số bệnh án có ADR được báo cáo	05

Trong các ca can thiệp đa phần có sự thống nhất ý kiến giữa dược lâm sàng và bác sĩ điều trị. Qua đó, Dược lâm sàng cần tăng cường can thiệp, sâu sát hơn khi duyệt y lệnh.