BỘ Y TẾ

CHĂM SÓC DƯỢC

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ VÀ HỌC VIÊN SAU ĐẠI HỌC

Biên soạn: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

CHĂM SÓC DƯỢC

(SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ VÀ HỌC VIÊN SAU ĐẠI HỌC)

Mã số: Đ20.Z07W

Biên soạn: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2011

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học và Đào tạo, Bộ Y tế

BIÊN SOẠN:

PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách "**Chăm sóc dược**" được biên soạn dựa trên chương trình đào tạo sau đại học của Trường Đại học Dược Hà Nội. Sách cũng là tài liệu tham khảo tốt cho sinh viên y dược. Sách được nhà giáo lâu năm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách "**Chăm sóc dược**" đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học của Bộ Y tế thẩm định. Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy - học chính thức của ngành Y tế. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các giảng viên PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền và các cán bộ giảng dạy của Bộ môn Dược lâm sàng đã dành nhiều công sức để hoàn thành cuốn sách này, cảm ơn PGS.TS. Mai Phương Mai và PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực ngành Dược.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Chăm sóc Dược (Pharmaceutical care) là nhiệm vụ tập trung vào việc điều trị bằng thuốc với mục đích cải thiện về chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Dược sĩ là chuyên gia về thuốc, do đó vai trò chính trong chăm sóc dược (CSD) là nhiệm vụ của dược sĩ, cụ thể là dược sĩ lâm sàng.

"Chăm sóc dược" là tài liệu học tập cho các học viên chuyên ngành Dược lâm sàng khi đăng ký một số học phần có liên quan như "Chăm sóc dược", "Thực hành chăm sóc dược", "Đánh giá và quản lý tương tác thuốc", "Sử dụng thuốc trong một số bệnh mạn tính", "Sử dụng thuốc trong một số bệnh xã hội"... Quyển sách này cũng là tài liệu học tập cho các học viên tham gia chương trình đào tạo lại về dược lâm sàng; đồng thời cũng là tài liệu tham khảo cho các dược sĩ đang làm việc trong lĩnh vực dược bệnh viện, dược sĩ tư vấn tại nhà thuốc.

Mục tiêu:

Sau khi học xong, học viên có khả năng:

1. Biết cách thu thập thông tin khi thực hiện CSD.
2. Có được kỹ năng tư vấn khi thực hiện CSD cho bệnh nhân.
3. Xây dựng được kế hoạch theo dõi điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan-thận.
4. Thực hành được việc kiểm soát tương tác thuốc bằng một số phần mềm hiện có ở Việt nam (offline hoặc online).
5. Xây dựng được nội dung tư vấn cho bệnh nhân trong điều trị một số bệnh mạn tính: hen, đái tháo đường, HIV/AIDS.

Để thực hiện các mục tiêu trên, cuốn sách được chia thành các nhóm kiến thức sau:

- Đại cương về chăm sóc Dược: nội dung cơ bản và những nhiệm vụ của DSLS trong mô hình chăm sóc dược.
- Giáo dục và chăm sóc bệnh nhân: cách thức thu thập xử lý thông tin và kỹ năng tư vấn khi thực hiện CSD.
- Theo dõi điều trị khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận: những nội dung cơ bản và những bước cần làm khi thực hành hiệu chỉnh liều.
- Kiểm soát tương tác thuốc trên lâm sàng: các nguyên tắc cơ bản khi kê đơn nhằm giảm thiểu tương tác thuốc (TTT) bất lợi và thực hành kiểm soát TTT bằng các phần mềm hiện có ở Việt Nam.

- Xây dựng được một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân với một số bệnh mạn tính:
  + Những nội dung cần tư vấn để chuẩn bị tâm lý cho BN trước khi bắt đầu điều trị.
  + Tư vấn về sử dụng thuốc: lựa chọn thuốc và dạng bào chế, về tương tác thuốc, về tác dụng không mong muốn, về cách bảo quản thuốc,...
  + Phát những nguyên nhân gây thất bại trong điều trị liên quan đến sử dụng thuốc và đề ra biện pháp khắc phục.

Nội dung của cuốn sách bao gồm 2 phần:

- Phần 1: Những kiến thức cơ bản cần nắm vững trước khi thực hành với 7 chương.
- Phần 2: Phụ lục với 11 bảng tra cứu thông tin. Phần này không chỉ giúp học viên tiến hành các bài seminar mà cả cho việc thực hành trong lâm sàng với tư cách DSLS.

Đây là cuốn sách đầu tiên về lĩnh vực thực hành Dược lâm sàng ở Việt Nam. Tác giả đã cố gắng biên soạn những nội dung cần thiết để giúp các DSLS có thể thiết lập quy trình CSD không chỉ cho các bệnh đã có trong sách mà có thể triển khai rộng hơn tuỳ yêu cầu công việc. Tuy đã có nhiều cố gắng song do kinh nghiệm còn hạn chế nên chắc chắn còn nhiều thiếu sót, rất mong nhận được sự góp ý của các đồng nghiệp Y và Dược!

Tác giả xin trân trọng cảm ơn!

PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền

BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADR: Adverse Drug Reactions	tác dụng bất lợi của thuốc
BN	bệnh nhân
CSD	chăm sóc dược
Clcr: Clearance creatinin	độ thanh thải creatinin
DSLS	dược sĩ lâm sàng
DĐH	dược động học
ĐTĐ	đái tháo đường
GD&TV	giáo dục và tư vấn
GFR: Global Filtration Rate	tốc độ lọc cầu thận
HPQ	hen phế quản
HIV/AIDS Human Immunodeficient Virus / Acquired Immunodeficient Syndroms	virus gây suy giảm miễn dịch / hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
IDDM Insuline Dependent Diabetes Mellitus	đái tháo đường phụ thuộc insulin
NIDDM Non Insuline Dependent Diabetes Mellitus	đái tháo đường không phụ thuộc insulin
THA	tăng huyết áp
TDM: Therapeutic Drug Monitoring	theo dõi điều trị
TTT	tương tác thuốc

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 3

Lời nói đầu 5

Các chữ viết tắt 7

Chương 1. Đại cương về chăm sóc dược 11

Một số khái niệm liên quan đến chăm sóc dược 11

Những nội dung cơ bản trong chăm sóc dược 13

Những nhiệm vụ của DSLS trong mô hình chăm sóc dược 18

Chương 2. Giáo dục và tư vấn cho bệnh nhân trong chăm sóc dược 32

Khái niệm về giáo dục và tư vấn cho bệnh nhân trong CSD 32

Cách thức thu thập và xử lý thông tin trong CSD cho bệnh nhân 33

Điều kiện cần có và kỹ năng tư vấn khi thực hiện CSD 42

Một số tình huống gợi ý cách thu thập và xử lý thông tin khi thực hiện CSD 47

Chương 3. Theo dõi điều trị khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận 50

Theo dõi điều trị khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan 51

Theo dõi điều trị khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận 56

Giới thiệu một số phần mềm online để tính toán khi đánh giá chức năng thận 64

Chương 4. Kiểm soát tương tác thuốc trong điều trị 66

Các nguyên tắc cơ bản khi phối hợp thuốc nhằm giảm tương tác bất lợi 66

Những biện pháp hạn chế tương tác bất lợi trong điều trị 71

Các phần mềm duyệt tương tác thuốc 72

Chương 5. Chăm sóc dược cho bệnh nhân hen phế quản 86

Các bước tiến hành khi thực hiện chăm sóc dược cho bệnh nhân hen phế quản 86

Thực hành chăm sóc dược 99

Chương 6. Chăm sóc dược cho bệnh nhân đái tháo đường 112

Chăm sóc dược trong điều trị đái tháo đường typ 1 112

Chăm sóc dược trong điều trị đái tháo đường typ 2 128
Tư vấn chế độ ăn uống luyện tập và cách tự kiểm tra đường huyết tại nhà 137
Chương 7. Tư vấn chăm sóc dược cho bệnh nhân trong điều trị HIV/AIDS 145
Tư vấn chuẩn bị tâm lý sẵn sàng cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị 146
Tư vấn về sử dụng thuốc trong điều trị HIV/AIDS 149
Sử dụng thuốc cho một số đối tượng đặc biệt 153
Dự phòng nhiễm trùng cơ hội 156
Tương tác thuốc trong điều trị HIV/AIDS 161
Tác dụng không mong muốn và cách xử trí 165
Kiến thức hỗ trợ cho seminar 167
Phần phụ lục 179
Phụ lục 1. Tính diện tích bề mặt cơ thể 180
Phụ lục 2. Điều kiện bảo quản một số thuốc thông dụng 182
Phụ lục 3. Độ ổn định của thuốc sau khi pha vào dịch truyền 184
Phụ lục 4. Tương kỵ của thuốc dạng lỏng với nguyên liệu bao gói 188
Phụ lục 5. Tương kỵ của một số thuốc thông dụng 190
Phụ lục 6. Hướng dẫn thời gian uống thuốc 205
Phụ lục 7. Một số chỉ số xét nghiệm 209
Phụ lục 8. Những trạng thái bệnh lý do thuốc gây ra với một số cơ quan 210
Phụ lục 9. Phân loại thuốc cho phụ nữ có thai 255
Phụ lục 10. Xử trí sốc phản vệ 257
Phụ lục 11. Tra cứu tương tác thuốc 260
Tài liệu tham khảo 270

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CHĂM SÓC DƯỢC

MỤC TIÊU

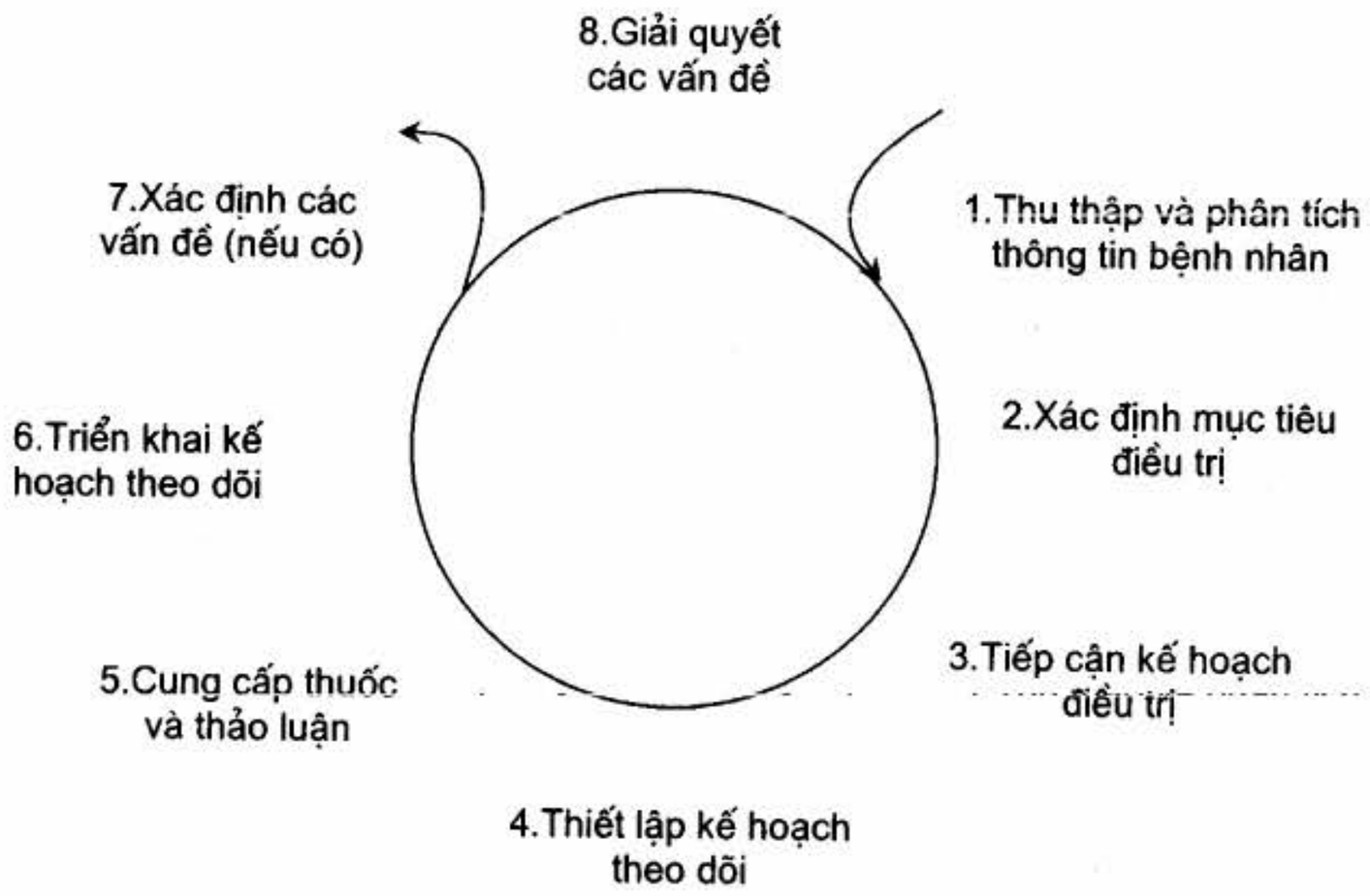
1. Trình bày được các nội dung cơ bản trong chăm sóc dược cho bệnh nhân.

2. Trình bày được những nhiệm vụ của dược sĩ lâm sàng trong mô hình chăm sóc dược.

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN CHĂM SÓC DƯỢC

Khái niệm về chăm sóc dược (CSD) được đề cập tới lần đầu tiên bởi Mikael và cộng sự tại Mỹ vào năm 1975, coi CSD là sự chăm sóc mà một bệnh nhân cụ thể đòi hỏi và được hưởng, giúp đảm bảo việc sử dụng thuốc an toàn và hợp lý. Tiếp theo đến năm 1980, các tác giả Brodie, Parish và Poston đưa ra một định nghĩa cụ thể hơn: "Chăm sóc dược bao gồm việc quyết định phải sử dụng thuốc cho một bệnh nhân cụ thể và việc cung cấp thuốc cần dùng cùng với các dịch vụ cần thiết (trước, trong và sau điều trị) để đảm bảo điều trị an toàn và hợp lý tối đa. Đến năm 1989, Hepler C.D. và Strand L.M. đưa ra một khái niệm về CSD sau này được sử dụng khá phổ biến, nhìn nhận CSD dưới khía cạnh hệ thống và chú trọng đến kết quả đầu ra - một điều chưa được đề cập tới trong định nghĩa trước đó; theo đó CSD là trách nhiệm cung cấp trị liệu bằng thuốc với mục đích đạt được kết quả đầu ra rõ ràng, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trong tài liệu xuất bản năm 1996, Hepler C.D. mô tả rõ hơn: "CSD là một cách tiếp cận có hệ thống, mang tính hợp tác, định hướng kết quả đầu ra để cung cấp trị liệu bằng thuốc nhằm cải thiện tất cả các chỉ số về sức khỏe, liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Cách tiếp cận của ông dường như tập trung nhiều vào các chỉ số bệnh suất liên quan đến thuốc có thể phòng ngừa được. Tuy nhiên đây mới chỉ là một khía cạnh (mặc dù rất quan trọng) của chăm sóc dược bởi vì kể cả khi không có bệnh tật nào liên quan đến thuốc xảy ra thì các biện pháp để nâng cao hơn nữa chất lượng cuộc sống của bệnh nhân thông qua tăng cường sử dụng thuốc hợp lý vẫn luôn cần thiết. Đến năm 1998, Strand L.M. và một số cộng sự: Cipolle R.J. và Morley P.C. lại tiếp cận khái niệm này từ một góc độ mang tính nhân văn hơn khi định nghĩa CSD là một lĩnh vực thực hành trong đó chuyên gia y tế nhận trách nhiệm đáp ứng các nhu

cầu về thuốc của bệnh nhân và luôn luôn phải đảm bảo hoàn thành trách nhiệm đó. Họ nhấn mạnh chăm sóc dược không chỉ là lý thuyết thực hành mà là một triết lý được cả thế giới nhìn nhận.



Hình 1.1: Vòng tròn chăm sóc dược của Hepler

Các quan điểm được thảo luận trong thời gian gần đây đều nêu rõ rằng cần có sự chia sẻ trách nhiệm xung quanh vấn đề sử dụng thuốc, tuy nhiên trách nhiệm chủ yếu thuộc về dược sĩ vì đó là chuyên gia về thuốc.

Tại các nước châu Âu, CSD được hiểu là sự chăm sóc về mặt chuyên môn trong lĩnh vực sử dụng thuốc cho từng bệnh nhân cụ thể. Khái niệm này bao gồm cách thức giáo dục bệnh nhân về thuốc và về cách sử dụng thuốc. Từ chăm sóc đề cập cả tới vấn đề trách nhiệm về theo dõi - giám sát - tư vấn và đánh giá tất cả các kết quả đầu ra của bệnh nhân.

Gần đây nhất, trong cuốn "Thực hành CSD" xuất bản lần thứ 2 vào năm 2007, nhóm tác giả Mỹ Strand L.M., Cipolle R.J. và Morley P.C. hoàn thiện định nghĩa chăm sóc dược một cách đầy đủ và khái quát hơn, theo đó: *Chăm sóc dược là một lĩnh vực thực hành lấy bệnh nhân làm trung tâm, trong đó chuyên gia y tế nhận trách nhiệm về các nhu cầu liên quan đến thuốc của bệnh nhân và luôn luôn phải đảm bảo hoàn thành trách nhiệm đó.*

Như vậy nhìn chung có thể thấy mọi định nghĩa đều thống nhất ở một điểm:

"Chăm sóc Dược là nhiệm vụ tập trung vào việc điều trị bằng thuốc với mục đích cải thiện về chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân".

Để đạt mục tiêu này, bệnh nhân không chỉ được cung cấp thuốc với chất lượng tốt, giá cả phù hợp mà còn được hưởng quyền lợi được nhận các loại thuốc có cách sử dụng thuận tiện, ít gây khó chịu và phiền toái nhất. Mặt khác, thuốc được sử dụng phải chữa khỏi bệnh nhưng cũng phải ít để lại hậu quả nhất sau điều trị, nghĩa là phải hạn chế tối đa phản ứng có hại và các vấn đề phát sinh khi sử dụng thuốc. Câu *"Thuốc đắng dã tật..."* với hiện tại có thể không còn chính xác nữa vì mục tiêu lúc này không chỉ khỏi bệnh mà còn phải đem lại tâm lý thoải mái khi dùng thuốc và cuộc sống tinh thần của bệnh nhân cũng phải được cải thiện. Theo các quan niệm này, vai trò chính trong chăm sóc dược rõ ràng đã đặt vào tay người dược sĩ.

2. NHỮNG NỘI DUNG CƠ BẢN TRONG CHĂM SÓC DƯỢC

Nội dung CSD không chỉ bắt đầu từ khâu phát thuốc mà phải ngay từ khâu lựa chọn thuốc cho kê đơn (tư vấn lựa chọn thuốc); tiếp theo là hướng dẫn sử dụng thuốc, theo dõi hiệu quả, độ an toàn, phát hiện nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến sử dụng thuốc nếu xảy ra (không tuân thủ điều trị, tương tác thuốc, lựa chọn sai thuốc, sai liều,...) và đề xuất biện pháp xử trí. Bảng 1.1 liệt kê các nội dung cần làm trong CSD của dược sĩ lâm sàng (DSLS) với bệnh nhân (BN).

Bảng 1.1. Các nội dung cơ bản trong CSD

TT	Nội dung
1	Xác định mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị
2	Lựa chọn thuốc có chỉ số hiệu quả /an toàn và hiệu quả /kinh tế cao nhất
3	Xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân
4	Xác định được các vấn đề hiện tại và lâu dài liên quan đến sức khỏe
5	Đảm bảo sự phối hợp đồng bộ giữa các bộ phận điều trị
6	Xác định những việc cần làm khi chăm sóc bệnh nhân ngoại trú

Các tiêu chí trên là dành cho DSLS nhưng không có tiêu chí nào cho thấy DSLS đứng riêng lẻ.

2.1. Xác định mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị

Việc xác định mục tiêu ư u tiên hàng đầu trong điều trị nhằm hạn chế tối đa số thuốc trong mỗi lần điều trị, vừa tránh được tương tác thuốc, vừa đạt hiệu quả kinh tế.

Ca 1

Bệnh nhân (BN) nam giới, 36 tuổi, đến bệnh viện khám vì đi ngoài ra máu tươi, nhìn thấy qua phân; hơn nữa gần đây thấy mệt mỏi. BN cho biết mấy tháng gần đây, khi đi ngoài thỉnh thoảng lại thấy có một ít máu ra theo phân, lượng máu ra không nhiều và chỉ phát hiện do thấm vào giấy vệ sinh, bệnh cũng không ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt nên chưa bao giờ điều trị. Bệnh nhân không mắc bệnh nào khác.

Kết quả xét nghiệm máu cho thấy số lượng hồng cầu: 3.600.000/mm^3, huyết áp và nhịp tim bình thường. Qua kết quả khám lâm sàng và nội soi, bác sĩ kết luận bệnh nhân bị bệnh trĩ.

Giải quyết vấn đề

Đây là trường hợp xuất huyết tiêu hoá mạn tính do trĩ. Do mất máu rả rích nên huyết áp và nhịp tim không bị ảnh hưởng. Nếu để tiếp diễn kéo dài thì sẽ dẫn đến thiếu máu trầm trọng. Do đó mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị cho bệnh nhân này là cầm máu; tiếp theo là giải quyết bệnh trĩ. Việc kê đơn ngay từ đầu các thuốc bổ sung sắt và vitamin là chưa cần thiết vì số lượng hồng cầu có giảm nhưng không nhiều và khi cầm được máu, bệnh trĩ được giải quyết thì số lượng hồng cầu sẽ tự phục hồi. Đây là bệnh nhân trẻ tuổi, đường tiêu hoá hoạt động tốt (không bị các bệnh tiêu hoá khác) thì với tuổi của bệnh nhân như trên, các chất dinh dưỡng hoàn toàn có thể bù bằng thực phẩm mà không cần can thiệp bằng thuốc bổ máu hoặc truyền máu.

2.2. Lựa chọn thuốc có chỉ số hiệu quả /an toàn và hiệu quả /kinh tế cao nhất

Trở lại ca lâm sàng 1

Ở đây bệnh nhân có thể được cầm máu bằng nội soi hoặc thuốc. Giả sử nếu sử dụng thuốc, các thuốc đưa thẳng vào đại tràng ở dạng kem bơm vào trực tràng hoặc viên đặt trực tràng được ưu tiên vì tác dụng nhanh và ít ảnh hưởng đến toàn thân.

Vấn đề lựa chọn thuốc có chỉ số hiệu quả /an toàn và hiệu quả /kinh tế cao đã được đề cập đến trong bài 1 của chương trình giảng dạy đại học môn "Dược lâm sàng".

2.3. Xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân

Ca 2

Bà L., 65 tuổi, tới bệnh viện để khám định kỳ. Tiền sử bệnh của bà L. là tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2.

Trong 6 tháng qua, bà L. tự theo dõi đường huyết và nhận thấy tăng dần, 2 tuần gần đây là 11 đến 13 mmol/L.

Thuốc đang dùng là:

- Perindopril 4 mg, 1 viên/ngày

- Metformin 500 mg, 1 viên/lần × 3 lần ngày

- Diamicron MR 30 mg, 1 viên/ngày

Được biết bệnh nhân chưa dị ứng với thuốc nào trước đó.

Tại phòng khám, huyết áp đo được là 135/85 mmHg, nhịp tim 75 lần/phút. Bệnh nhân cân nặng 58kg với chiều cao 1,55 m. Bà L. không nghiện rượu và không hút thuốc lá; tập thể dục và đi bộ đều đặn, mỗi ngày khoảng 1 giờ.

Giải quyết vấn đề

Muốn điều trị thành công bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), việc khống chế mức đường huyết trong giới hạn là rất quan trọng vì sẽ hạn chế được sự xuất hiện các biến chứng của bệnh. Với những bệnh nhân bị bệnh mạn tính như bà L., việc xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân là cần thiết. Nhìn vào các thông tin liên quan đến bệnh của bà L. thì thấy bà bị mắc hai bệnh thường gặp ở người cao tuổi và việc sử dụng thuốc phải lâu dài. Hơn nữa, bệnh có thể tiếp tục diễn biến theo tuổi tác, nên ngoài việc hướng dẫn dùng thuốc, việc hướng dẫn theo dõi diễn biến xấu đi của bệnh cũng là nhiệm vụ của DSLS.

Những thông tin cần cung cấp cho bà L. là:

- Tầm quan trọng phải kiểm tra đường huyết (glucose huyết): trong thực tế, đây là việc không đơn giản vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự cân bằng này như chế độ ăn, liều lượng thuốc, các stress gặp phải (sốt cao, nhiễm khuẩn, bị tai nạn giao thông, bị mổ...) hoặc tăng hoạt động thể lực,... Việc phát hiện mức đường huyết quá cao hoặc quá thấp sẽ giúp bệnh nhân kịp thời điều chỉnh lại chế độ ăn, chế độ luyện tập thể lực và báo kịp thời cho bác sĩ điều trị.

  Để làm tốt việc này, bệnh nhân phải hiểu:

- Mức glucose huyết đo khi đói bao nhiêu là đạt yêu cầu? bao nhiêu là dấu hiệu xấu cho thấy thuốc không kiểm soát đủ?
- Đo đường huyết khi nào thì coi là đo lúc đói.

Về theo dõi điều trị:

Ngoài việc hướng dẫn bệnh nhân cách đo đường huyết tại nhà, phải cho bệnh nhân biết các dấu hiệu nguy cơ khi tiến triển của bệnh xấu đi để lập tức

đến gặp bác sĩ. Ngoài ra cũng phải cho biết thời hạn cho các lần khám định kỳ và tại sao phải định kỳ khám lại cho dù bệnh vẫn ổn định (như trường hợp mức huyết áp nêu trên).

2.4. Xác định được các vấn đề hiện tại và lâu dài liên quan đến sức khỏe

Với ca lâm sàng 2, phải giải thích cho bà L về liên quan giữa bệnh ĐTĐ và huyết áp; các nguy cơ biến chứng do hai bệnh này gây ra.

Các tai biến do không kiểm soát được đường huyết:

- Biến chứng cấp tính: nhiễm toan ceton; hôn mê. Hạ đường huyết quá mức cũng là một loại biến chứng liên quan đến nhiều nguyên nhân, trong đó nguyên nhân liên quan đến sử dụng thuốc là: dùng quá liều chỉ định (thường liên quan đến insulin), dùng thuốc nhưng chế độ ăn không phù hợp (để bị đói, không tăng khẩu phần khi tăng vận động thể lực,...).
- Các biến chứng mạn tính bao gồm: rối loạn lipid huyết, bệnh lý mạch vành, tăng huyết áp, tổn thương nội mạch dẫn đến tắc nghẽn mao mạch, bệnh lý võng mạc, tổn thương thận, tăng khả năng nhiễm khuẩn, nhiễm nấm,...

Các biến chứng liên quan đến tăng huyết áp (THA): suy tim, xuất huyết não, bệnh mạch vành,...

Nói chung đây là 2 bệnh có liên quan rất chặt chẽ với nhau và các tai biến gây ra đều gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến cuộc sống người bệnh.

Bảng 1.2. Một số bệnh phổ biến thường gặp các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc

TT	Tên bệnh	TT	Tên bệnh
1	Tăng huyết áp	13	Thiếu máu cơ tim cục bộ
2	Đái tháo đường	14	Táo bón
3	Loãng xương	15	Thiểu năng tuyến giáp
4	Rối loạn lipid huyết	16	Đau nửa đầu / đau đầu
5	Viêm khớp	17	Mất ngủ
6	Hen phế quản	18	Đau thông thường
7	U đường tiêu hoá	19	Đau thắt ngực
8	Trầm cảm	20	Đau lưng
9	Nhồi máu cơ tim	21	Đột quỵ
10	Triệu chứng mãn kinh	22	Suy tim sung huyết
11	Loạn nhịp tim	23	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)
12	Viêm mũi dị ứng		

2.5. Đảm bảo sự phối hợp đồng bộ giữa các bộ phận điều trị

Hoạt động của DSLS không thể tách rời tập thể điều trị trong đó mối liên hệ mật thiết ở đây là với bác sĩ. DSLS chỉ là người hỗ trợ cho bác sĩ trong việc sử dụng thuốc còn quyết định đổi liều và đổi thuốc phải do bác sĩ quyết định. Vai trò của DSLS đặc biệt quan trọng khi phát thuốc và hướng dẫn bệnh nhân điều trị tại nhà. Với 2 bệnh mà bà L gặp phải, khó khăn lớn nhất là chế độ dùng thuốc kéo dài, suốt phần đời còn lại trong khi số lượng thuốc dùng hàng ngày lại nhiều và cách dùng phức tạp. Việc nhớ để uống thuốc hàng ngày theo đúng chỉ dẫn phối hợp với chế độ ăn là việc làm không đơn giản khi tuổi tác càng cao, vì trí nhớ càng giảm mà bệnh thì có thể nặng thêm do tuổi tác. Dược sĩ sẽ căn dặn bệnh nhân lúc phát thuốc hoặc lúc bán thuốc, phát hiện những sai sót trong dùng thuốc hoặc các dấu hiệu cho thấy bệnh nhân bỏ thuốc hoặc dùng không đủ liều, gặp tương tác thuốc do bệnh nhân uống thêm thuốc khác,... để kịp thời báo cho bác sĩ. Những sai sót này bác sĩ hoặc điều dưỡng khó phát hiện hơn do vị trí của DSLS liên quan trực tiếp đến việc bán hoặc cấp phát thuốc.

2.6. Xác định những việc cần làm khi chăm sóc bệnh nhân ngoại trú

Hoạt động của DSLS bao gồm sử dụng thuốc trong điều trị cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú đã được chẩn đoán bệnh và có phương án điều trị, hướng dẫn bệnh nhân những vấn đề liên quan đến thuốc trước khi bệnh nhân xuất viện bao gồm:

- Sử dụng thuốc thế nào cho đúng.
- Thời gian tái khám.
- Các biện pháp theo dõi hiệu quả của thuốc.
- Cách phát hiện, ghi nhận và báo cáo về tác dụng phụ do thuốc gây ra.
- Có thể mua hoặc lĩnh thuốc ở đâu.
- Biệt dược cùng loại có thể thay thế.

Với ca lâm sàng 2, tiêu chí 6 này rất quan trọng vì bệnh nhân chủ yếu điều trị ngoại trú. Các kỹ năng sử dụng máy đo huyết áp và máy đo đường huyết tại nhà mặc dù bệnh nhân đã thành thục do điều trị đã lâu nhưng thỉnh thoảng vẫn phải kiểm tra vì đo không đúng có thể dẫn đến quyết định không đúng trong điều trị. Việc chọn biệt dược có chất lượng tốt với sinh khả dụng ổn định là nhiệm vụ của DSLS. Các thuốc này đều phải dùng lâu dài nên việc chọn thuốc với giá cả phải chăng phù hợp điều kiện kinh tế của bệnh nhân là nhiệm vụ quan trọng vì cả 3 thuốc trong đơn đều có rất nhiều biệt dược với giá cả rất khác nhau. Tư vấn về dạng bào chế là vấn đề DSLS phải lưu ý: 2 thuốc chống ĐTĐ đều có rất nhiều hàm lượng và dạng bào chế: metformin là tên quốc tế với biệt dược Glucophage, Glucofine, Glyfor, Meglucon... với hàm lượng 500mg, 850mg. Diamicron MR là biệt dược của gliclazid dạng giải phóng kéo dài viên 30mg, dùng 1 lần trong 24 giờ có tác dụng tương đương viên 80mg dạng thường. Như vậy vai trò của DSLS còn hướng dẫn cách dùng, giải thích tác hại của việc nhầm lẫn giữa các dạng bào chế và sự không tuân thủ khoảng cách dùng thuốc.

PHÚ THỌ

3. NHỮNG NHIỆM VỤ CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TRONG MÔ HÌNH CHĂM SÓC DƯỢC

Nhiệm vụ của DSLS là chịu trách nhiệm các vấn đề liên quan đến thuốc: giải quyết vấn đề hiện tại và phòng ngừa các tác hại tiềm tàng do thuốc gây ra.

Nội dung các vấn đề liên quan đến thuốc mà DSLS phải chịu trách nhiệm là:

Bảng 1.3. Những nhiệm vụ của DSLS trong mô hình chăm sóc dược

STT	Chức năng
1	Thu thập các thông tin liên quan đến bệnh nhân
2	Chuẩn bị các thông tin liên quan đến thuốc
3	Thông báo về tác dụng không mong muốn đã biết của thuốc cho BN
4	Tư vấn về cách dùng thuốc
5	Phát hiện những nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến thuốc
6	Kiểm tra lại vấn đề dùng thuốc nhằm chấn chỉnh công tác CSD cho phù hợp
7	Tìm giải pháp khắc phục để đạt hiệu quả sử dụng thuốc tốt nhất

3.1. Thu thập các thông tin liên quan đến bệnh nhân

Dược sĩ cần trao đổi với bệnh nhân để thu thập các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc.

- Với bệnh nhân nội trú: việc này được thực hiện khi đi thăm bệnh ("đi buồng") cùng với đội ngũ điều trị. Công việc này thường được làm vào đầu giờ các buổi sáng. Nội dung công việc nhằm nắm vững tình hình bệnh nhân tại phòng bệnh về: đánh giá kết quả chẩn đoán và đáp ứng của bệnh nhân với thuốc đã được chỉ định. Để thực hiện nhiệm vụ này, các thông tin cần thu thập là: các kết quả chẩn đoán lâm sàng và cận lâm sàng ghi trong bệnh án lúc bệnh nhân nhập viện hoặc lúc kết thúc điều trị (ra viện), tình trạng thực tế của bệnh nhân tại phòng bệnh: các dấu hiệu tiến triển tốt, các dấu hiệu gặp ADR, các dấu hiệu đáp ứng kém hoặc không đáp ứng,...
- Với bệnh nhân ngoại trú: là các đối tượng phải tiếp tục điều trị bằng thuốc tại nhà sau khi ra viện, thường là các bệnh nhân bị các bệnh mạn tính như suy tim, tăng huyết áp, đái tháo đường, xốp xương... Thông tin trao đổi nhằm hướng dẫn việc dùng thuốc và theo dõi điều trị tại nhà.

Các loại thông tin cần thu thập được từ bệnh nhân bao gồm 3 loại:

- Thông tin liên quan đến tình trạng hiện tại:
  + Tuổi, giới, cân nặng.
  + Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng.

+ Các triệu chứng khó chịu liên quan đến bệnh.

– Thông tin liên quan đến tiền sử dùng thuốc:

+ Thuốc gây dị ứng, triệu chứng của dị ứng, thời gian kéo dài và hậu quả.

– Thông tin liên quan đến bản thân và gia đình có ảnh hưởng đến sử dụng thuốc bao gồm: cơ địa dị ứng, bệnh di truyền (huyết áp, ĐTĐ, tâm thần...), tình trạng kinh tế, hôn nhân, thói quen xã hội (nghiện rượu, hút thuốc, sử dụng ma tuý...).

Ca 3

Ông P, 43 tuổi, tiền sử đái tháo đường (ĐTĐ) phụ thuộc insulin đã 26 năm nay. Liều điều trị của insulin đã xác định cho mức đường huyết ổn định là 2 lần mỗi ngày với Neutral- insulin 20 IU và 30 IU. Gần đây bệnh nhân được chẩn đoán là tăng huyết áp (THA) với huyết áp đo được là 150/90 mmHg, sử dụng chế độ luyện tập và ăn kiêng không có hiệu quả. Liệu có thể dùng atenolol để hạ huyết áp cho trường hợp này được không?

Bệnh nhân trong ca lâm sàng 3 điều trị ngoại trú là chủ yếu vì đã xác định được bệnh và liều thích hợp cho bệnh ĐTĐ. Tuy nhiên, việc phát hiện thêm bệnh THA đòi hỏi chọn lựa thuốc phù hợp cho trường hợp này. Cơ sở lựa chọn thuốc điều trị THA phải dựa vào những thông tin nào? Trường hợp này, những thông tin cần thu thập phục vụ cho câu trả lời " Có dùng atenolol điều trị THA cho ông P được không?".

Sau đây là những thông tin khách quan và chủ quan liên quan đến bệnh nhân:

– Bệnh nhân mắc đồng thời 2 bệnh là THA và ĐTĐ: đã được khám và khẳng định chẩn đoán.

– Bệnh nhân nam giới, tuổi trung niên.

– Các xét nghiệm cho thấy chức năng gan thận bình thường.

– Bệnh nhân phải điều trị lâu dài, ngoại trú, dùng thuốc hàng ngày.

Vấn đề cần làm lúc này là ông P có thuộc diện chống chỉ định với atenolol? atenolol có ảnh hưởng gì tới việc điều trị bệnh ĐTĐ ở ông P? Các tác dụng không mong muốn hay gặp với atenolol có thể gây trở ngại cho cuộc sống của ông P?

Ví dụ:

– Ông P có bị hen không? atenolol là thuốc chẹn beta 1 chọn lọc nhưng cũng chỉ được phép cho dùng với mức liều dùng thấp ở những bệnh nhân có hen nhẹ.

– Ông P có bị bệnh Raynaud không? vì atenolol làm giảm tuần hoàn ngoại vi.

– Bệnh tim mạch khác gặp ở ông P: suy tim, chậm nhịp? vì atenolol làm giảm dẫn truyền thần kinh tim, giảm công suất tim.

– Ông P có mang kính sát tròng? vì atenolol làm giảm tiết nước mắt không có lợi cho dụng cụ này.

Đó chỉ là một số thông tin ví dụ nhưng cũng thấy được trước khi quyết định lựa chọn một thuốc, tìm hiểu kỹ BN là hết sức quan trọng.

Ca 4

Anh X., công nhân xây dựng, 23 tuổi. Hai ngày trước đây anh bị ngã do vấp phải thanh gỗ ở sàn nhà và bị xây xước ở cẳng chân trái. Vết xước bị mưng mủ, sưng đỏ và đau nên anh đến bệnh viện để khám bệnh. Anh X vẫn đi lại được tuy có khó khăn hơn bình thường vì chân bị đau và sưng. Vậy cách xử trí thế nào?

Được biết anh chưa từng mắc bệnh gì, rất ít khi dùng thuốc. Anh X. cân nặng 61kg và cao 1,68m.

Với ca lâm sàng 4, BN đến khám vì bị nhiễm trùng. Trường hợp này, các vấn đề liên quan đến thuốc phục vụ cho việc điều trị là:

– Giảm đau.
– Chống nhiễm khuẩn.
– Phòng uốn ván?

Như vậy, để quyết định sử dụng thuốc, cần thu thập các thông tin:

– Bệnh nhân đã sử dụng thuốc gì trước khi đến bệnh viện?
– Đã tiêm phòng uốn ván chưa?
– Tiền sử dị ứng: với thức ăn, với thuốc, đặc biệt là các thuốc giảm đau và kháng sinh.
– Nếu đã bị dị ứng thuốc: thuốc gì, triệu chứng dị ứng đã gặp, cách xử trí (ngừng thuốc rồi tự khỏi hay phải điều trị), hậu quả (có/không).

Ca 5

Anh A, 43 tuổi, đến khám vì thấy có nhiều mảng trắng trên lưỡi và trong miệng, không đau và không sốt nhưng thường bị đi ngoài phân lỏng nhiều ngày. Kết quả làm phết kính cho thấy bệnh nhân bị nhiễm nấm Candida albicans. Được biết nghề nghiệp của anh A là lái xe ôm. Vợ con ở nông thôn và chỉ mình anh lên thành phố kiếm sống.

Hỏi:

Định hướng chẩn đoán?

Nhiễm nấm ở miệng với lứa tuổi như anh A, cộng với tiêu chảy kéo dài không rõ nguyên nhân gợi ý triệu chứng ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, trong đó có khả năng mắc HIV/AIDS. Nghề nghiệp và hoàn cảnh gia đình anh A cũng gợi mở khả năng mắc bệnh này.

3.2. Chuẩn bị các thông tin liên quan đến thuốc

Để lựa chọn thuốc cần nắm rõ các thông tin về thuốc định lựa chọn. Bên cạnh đó cần nhớ rằng thuốc phải phù hợp không chỉ với bệnh mà cả với bệnh nhân cụ thể. Do đó quyết định lựa chọn thuốc phụ thuộc rất nhiều vào các thông tin thu thập từ bệnh nhân. Các thông tin có thể là từ phía chủ quan thu thập được khi hỏi bệnh; loại thông tin này không đo đếm được. Thông tin khách quan do bác sĩ và nhân viên y tế cung cấp qua thăm khám lâm sàng và các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng. Đây cũng là cơ sở cho theo dõi điều trị.

Bảng 1.4. Kiến thức cần thiết về thuốc cần chuẩn bị cho chăm sóc dược

Kiến thức	Nội dung
Các đặc tính Dược lực học	Cơ chế tác dụng/Chỉ định/Độc tính/Tác dụng không mong muốn (ADR)/ Chống chỉ định/Thận trọng
Các đặc tính Dược động học	Hấp thu/Phân bố/Chuyển hoá /Thải trừ
Cách đặc tính Dược học và cách sử dụng	Dạng bào chế / Đường dùng thuốc / Sinh khả dụng Chế độ liều: Liều khởi đầu và liều duy trì Khoảng cách đưa thuốc / Độ dài đợt điều trị Bảo quản thuốc
Kết quả dự kiến về hiệu quả và an toàn	Hiệu quả dược lý mong muốn của thuốc trên diễn biến bệnh: cải thiện các dấu hiệu, triệu chứng và /hoặc kết quả xét nghiệm Tính an toàn: các tác dụng không mong muốn có thể gặp

Trình tự công việc được tiến hành như sau:

Ca lâm sàng 3: từ những thông tin liên quan đến bệnh nhân, chọn ra những thông tin liên quan đến hiệu quả điều trị cần giải quyết:

- Tiếp tục ổn định đường huyết (chọn thuốc điều trị THA không gây thay đổi hiệu quả điều trị của insulin).
- Đưa được huyết áp trở về mức bình thường (xác định chỉ số huyết áp mong muốn).
- Phân tích thông tin để lựa chọn thuốc phù hợp.
- Lập kế hoạch để đạt được đích điều trị mong muốn.

Phần này bao gồm các nội dung:

- Hướng dẫn sử dụng các thuốc có trong phác đồ (toa thuốc).
- Nêu ra các tiêu chí đánh giá hiệu quả và phản ứng bất lợi với các thuốc trong phác đồ; từ đó có được thông tin tư vấn cho bác sĩ về hướng điều trị tiếp tục.

Bảng 1.5. Ví dụ về một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng được sử dụng trong theo dõi hiệu quả điều trị khi CSD

Bệnh được điều trị	Các dấu hiệu lâm cần theo dõi
Dấu hiệu về triệu chứng lâm sàng	
Đau lưng	Mức độ nặng và tần suất đau, cảm giác đau, khả năng đi lại
Đau nửa đầu	Đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn thị giác
Trầm cảm	Thay đổi tâm lý, buồn bã, mất ngủ, lo âu, mệt mỏi, giảm tập trung suy nghĩ, ý định tự tử.
Lo âu	Mức thư giãn, khả năng tập trung, mức độ kích thích, khó ngủ.
Ho	Mức độ và tần suất ho, sự ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày hay giấc ngủ
Phát ban	Thay đổi về màu sắc hoặc kích thước nốt phát ban, mức độ ngứa.
Viêm khớp mạn tính	Đau ở các khớp chịu lực như khớp gối, cột sống, tay- hông.
Chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng	
Tăng lipid máu	Cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerid
Đái tháo đường	Glucose máu, Hb_{A1C}
Thiếu máu	Hematocrit, số lượng hồng cầu, chỉ số hồng cầu lưới, ferritin huyết tương, sắt huyết thanh, B_{12} huyết tương.
Loạn nhịp tim	Điện tâm đồ (ECG)

3.3. Tư vấn cho bác sĩ các thông tin liên quan đến dược động học của thuốc

Đây là phần kiến thức còn thiếu nhiều ở bác sĩ điều trị và không có ở chương trình đào tạo điều dưỡng; vì vậy vai trò tư vấn của DSLS là không thể thiếu được.

Nội dung tư vấn gồm 2 phần:

- Tư vấn dựa trên các thông tin sẵn có trong các toa hướng dẫn hoặc tài liệu chuyên khảo về các thông số dược động học của thuốc như sinh khả dụng, thể tích phân bố, độ thanh thải và thời gian bán thải. Bên cạnh đó, các nội dung liên quan đến những biến đổi các thông số này do tương tác thuốc, lứa tuổi hoặc suy giảm chức năng gan thận cũng phải được đề cập. Các thông tin này giúp cho việc chọn dạng bào chế, đường đưa thuốc, nhịp đưa thuốc phù hợp với người bệnh.
- Tư vấn dựa trên việc định lượng nồng độ thuốc trong máu. Việc này thường được làm với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp như các aminoglycosid, digoxin, theophylin, phenytoin... (có danh mục các thuốc phải giám sát nồng độ tại mỗi bệnh viện). Định lượng thuốc thường được tiến hành tại các phòng thí nghiệm dược động học đặt tại khoa Dược và thường chỉ có ở các bệnh viện lớn tuyến tỉnh và trung ương. Phần này hiện

tại ở Việt nam chỉ mới triển khai thử trong một số công trình nghiên cứu và chắc chắn sẽ phải đưa vào thường quy trong một tương lai gần.

Để định lượng nồng độ thuốc trong máu, nội dung công việc bao gồm:

- Hướng dẫn cách lấy mẫu máu cho điều dưỡng (thời điểm lấy, lấy huyết thanh hay huyết tương? cách bảo quản mẫu trước khi gửi đến khoa dược...).
- Từ kết quả nồng độ thuốc thu được, tính lại liều và khoảng cách đưa thuốc để tư vấn cho bác sĩ điều trị. Thực ra công việc phải làm sau khi đo được nồng độ thuốc rất nhiều và sẽ được cụ thể hoá trong các chuyên luận liên quan đến hiệu chỉnh liều của từng thuốc cụ thể.

Với ca lâm sàng 3, đặc tính dược động học của neutral insulin đã được biết vì bác sĩ đã xác lập được phác đồ điều trị ổn định cho bệnh ĐTĐ. Khi có ý định sử dụng atenolol để điều trị THA, cần phải hiểu rõ đặc tính dược động học: thời gian bán thải, độ dài tác dụng, khả năng qua hàng rào máu -não, bởi những thông tin này liên quan đến nhịp đưa thuốc và tác dụng không mong muốn.

Từ trước tới nay việc hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân thuộc trách nhiệm của bác sĩ. Hiện nay, nhiệm vụ này được chia sẻ cho cả dược sĩ lâm sàng; không những thế vai trò của DSLS lại là chủ chốt. Những lý do dẫn đến sự điều chỉnh này là:

- Thời gian dành cho một cuộc khám bệnh thì có hạn trong khi để chẩn đoán bệnh, nhiệm vụ của bác sĩ nặng nề hơn trước kia. Bên cạnh việc thăm khám lâm sàng thông thường, bác sĩ còn phải dành thêm thời gian và kiến thức cho chẩn đoán hình ảnh, nội soi, xét nghiệm,...
- Sự ra đời nhiều hoạt chất chữa bệnh mới, nhiều dạng bào chế mới... đòi hỏi có sự chuyên sâu về thuốc mới tư vấn được.
- Sự thừa nhận của giới chuyên môn về vai trò của dược sĩ trong hướng dẫn sử dụng thuốc cho BN. Việc này đã đưa đến sự chuyển đổi vị trí làm việc của DSLS từ khoa dược lên bệnh phòng: DSLS tham gia cùng đội ngũ điều trị là bác sĩ - DSLS điều dưỡng.

  DSLS với trách nhiệm của mình cộng thêm kỹ năng tư vấn nhờ được đào tạo và có quỹ thời gian thích hợp cho hướng dẫn sử dụng thuốc, sẽ đóng góp phần quan trọng trong lĩnh vực chăm sóc dược (CSD).

3.4. Thông báo về tác dụng không mong muốn đã biết của thuốc cho bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn của thuốc rất đa dạng và tỷ lệ gặp mỗi loại phản ứng cũng rất khác nhau (xem "Dị ứng thuốc" và "Phản ứng bất lợi của thuốc"). Phòng ngừa phản ứng có hại là một trong hai nhiệm vụ trọng tâm của

công tác dược lâm sàng nhằm nâng cao tính an toàn và tính kinh tế trong sử dụng thuốc. Nếu để phản ứng có hại xảy ra, không chỉ bệnh nhân phải gánh chịu mà việc xử trí hậu quả sẽ đưa lại tổn hại lớn về kinh tế. Các tác dụng không mong muốn cấp tính của thuốc nếu có xảy ra sẽ được xử trí ngay tại bệnh phòng với sự tham gia của các nhân viên y tế. Những phản ứng chậm tiềm tàng khó phát hiện hơn, có thể xảy ra nhiều tháng, nhiều năm sau khi dùng thuốc và liên quan nhiều hơn đến trách nhiệm của DSLS (chịu trách nhiệm với bệnh nhân ngoại trú) tại thời điểm phát thuốc, bán thuốc, lúc hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc. Khi gặp phản ứng có hại trong quá trình điều trị, cần kiểm tra để tìm nguyên nhân: có phải do tương tác thuốc, do liều quá cao hay do chế phẩm thuốc có sản phẩm gây dị ứng?

Ví dụ:

- Bệnh nhân điều trị lao có thể thấy nước tiểu sẫm màu như *máu, nước mắt* có mầu đỏ; đó là mầu do rifampicin khi bài tiết tạo ra. Nếu không báo trước, bệnh nhân có thể hoảng sợ.
- Bệnh nhân bị bệnh Basedow khi sử dụng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp như PTU, carbimazol thường gặp hiện tượng giảm bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính trầm trọng. Triệu chứng do hiện tượng này gây ra là đau họng, sốt, rét run, đau khớp... giống với nhiều bệnh khác như cúm hay nhiễm khuẩn. Bệnh nhân phải được biết điều này để kịp thời ngừng thuốc vì hậu quả sẽ trầm trọng, thậm chí tử vong.

Thông báo về các dấu hiệu của phản ứng có hại còn giúp BN yên tâm điều trị, không hốt hoảng dẫn đến tự ý bỏ thuốc, nhờ đó sẽ góp phần nâng cao tỷ lệ điều trị thành công.

Thông báo cho bệnh nhân những biện pháp để ngăn ngừa hoặc xử trí khi gặp phản ứng bất lợi cũng là nhiệm vụ của DSLS. Việc này thường được làm vào thời điểm sau khi phát thuốc và được tiếp tục trong suốt thời gian điều trị.

3.5. Tư vấn về cách dùng thuốc

Là chuyên gia về thuốc, dược sĩ là người nắm vững những kiến thức về dược động học, dạng bào chế, khả năng tương kỵ và tương tác... Đây là những kiến thức liên quan đến cách sử dụng thuốc. Các nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc bao gồm:

- Cách đưa thuốc vào cơ thể (uống, tiêm, khí dung, đặt, dán, bôi tại chỗ...).
- Cách sử dụng các dụng cụ đưa thuốc (bình xịt định liều, dụng cụ đưa thuốc vào âm đạo, niệu đạo...).
- Cách sử dụng các dạng bào chế đặc biệt (dạng sủi, dạng bao tan trong ruột, dạng thuốc uống tác dụng kéo dài, hệ điều trị qua da...).
- Cách tiêm thuốc (vị trí tiêm, tốc độ truyền, độ pha loãng cho phép).
- Các tương tác và tương kỵ cần tránh.

– Khoảng cách đưa thuốc.

Chỉ dẫn cách dùng không chỉ bảo đảm hiệu quả điều trị mà còn tránh được tai biến do dùng thuốc không đúng cách.

Ca 6

Bé gái 3 tuổi, lên cơn khó thở cấp tính, có thể do hậu quả của nhiễm virus. Triệu chứng gặp ở bệnh nhân là khó thở, cò cử, môi tím tái, ho không nhiều và có đờm trong, quánh, dính. Nhiệt độ cơ thể đo ở nách là 38,2^{0}C. Tiền sử bệnh: có sốt nhẹ vài lần nhưng chưa hề dùng thuốc. Bác sĩ dự định kê đơn salbutamol.

Hỏi:

Ý kiến của DSLS về lựa chọn thuốc cho trường hợp này?

⇨ DSLS là người nắm vững nhất những thông tin liên quan đến đặc tính của hoạt chất và dạng bào chế. Những thông tin này bao gồm:

– Đặc tính dược lực học của thuốc: Thuốc để trị bệnh gì?

– Các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải.

– Cách sử dụng: cách uống thuốc, khoảng cách đư a thuốc, thức ăn đồ uống cần tránh... Hướng dẫn sử dụng thuốc cần đặc biệt lưu ý với các dạng thuốc có cách sử dụng khó như thuốc phun mù (aerosol), nhất là bình phun định liều, các dạng thuốc đưa vào trực tràng hoặc đường tiết niệu - sinh dục. Với dạng uống, cần lưu ý các dạng bào chế hiện đại như dạng tác dụng kéo dài, dạng bao tan trong ruột, dạng sủi. Hiện nay có một số thuốc đóng trong lọ có nắp "chống trẻ em mở" phải chú ý hướng dẫn cho người già hoặc người nhà chăm sóc bệnh nhân.

Nói chung thông tin về dùng thuốc rất đa dạng và các kiến thức về lĩnh vực này sẽ có trong chương trình của nhiều môn học của trường dược.

Với ca lâm sàng 3:

– Thông tin đã có với insulin vì bệnh nhân đã sử dụng trong hàng chục năm qua.

– Thông tin mới cần nắm liên quan đến atenolol:

  + Thuộc nhóm nào (chẹn beta giao cảm chọn lọc. Có tác dụng đối lập với insulin trên mức đường huyết và che lấp dấu hiệu hạ đường huyết, do đó làm chậm khả năng xử trí nếu gặp).

  + Tác dụng không mong muốn: bất lực, lạnh đầu chi (giảm tuần hoàn ngoại vi), chậm nhịp tim quá mức... (tác dụng nào ảnh htưởng đến bệnh nhân này?)

Với ca lâm sàng 6:

- Việc chọn salbutamol là hợp lý nhưng dạng dùng và đường đưa thuốc là rất quan trọng. Trường hợp này dùng dạng uống là không hợp lý vì tác dụng chậm, hơn nữa bệnh nhân đang lên cơn khó thở nên không uống được. Dạng khí dung rất khó thực hiện ở bệnh nhân dưới 5 tuổi vì trẻ chưa biết phối hợp giữa hít vào và thở ra khi dùng bình phun, còn dùng buồng phun thì không phải nơi nào cũng có; vả lại khi đang lên cơn khó thở thì việc phun thuốc là không hợp lý. Đường tiêm là hợp lý nhất vì vừa có tác dụng nhanh, lại dễ thực hiện lúc này; có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đều được.

3.6. Phát hiện những nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến thuốc

Nguyên nhân dẫn đến điều trị không thành công có rất nhiều nhưng ở đây chỉ đề cập đến những nguyên nhân liên quan đến thuốc. Đó là:

- Bệnh nhân bỏ thuốc: do tự đánh giá đã khỏi bệnh, do gặp tác dụng phụ cản trở chất lượng sống, do không hiểu chỉ dẫn, do chán nản không muốn điều trị, do quên...
- Do dùng thuốc không đủ liều lượng, nồng độ (thuốc giả, liều không đủ, gặp tương tác thuốc làm giảm nồng độ thuốc trong máu, do bệnh nặng thêm nên liều hiện dùng không đủ hiệu quả, khoảng cách đưa thuốc quá thưa hoặc độ dài điều trị chưa đủ, do giá cả đắt nên mua không đủ liều, do dùng không đúng cách).
- Phác đồ điều trị phức tạp khó tuân thủ điều trị (phải dùng quá nhiều lần trong ngày) hoặc chọn dạng bào chế không phù hợp.
- Xuất hiện bệnh mới cần dùng thêm thuốc nhưng chưa bổ sung kịp thời.

Phát hiện được nguyên nhân làm giảm hoặc mất hiệu quả điều trị sẽ giúp bác sĩ sửa lại phác đồ, thay thuốc, hiệu chỉnh lại liều, hướng dẫn lại cách dùng thuốc.

Bảng 1.6. Những vấn đề liên quan đến thuốc cần điều chỉnh khi CSD

Vấn đề	Nguyên nhân
Dùng thuốc không cần thiết	Bệnh nhân không có các chỉ định lâm sàng tại thời điểm đó.
Cần điều trị thêm thuốc	Cần thêm thuốc vào để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh lí nào đó mới phát sinh
Thuốc không có hiệu quả	Chế phẩm thuốc không mang lại các đáp ứng được mong đợi một cách hiệu quả.
Liều thuốc quá thấp	Liều quá thấp để mang lại các đáp ứng như mong đợi.
ADR	Thuốc gây ra các tác dụng không mong muốn.
Liều thuốc quá cao	Liều quá cao của thuốc gây ra các tác dụng không mong muốn hoặc độc tính.
Không tuân thủ	Bệnh nhân không có khả năng hoặc không muốn thực hiện đúng chế độ dùng thuốc.

Như vậy, trách nhiệm của DSLS trong CSD rất nhiều. Để hoàn thành được nhiệm vụ của mình, phải xác định rõ ràng các tiêu chí cần đạt được và có được những biện pháp để thực hiện các tiêu chí đã đề ra.

Ca 7

Ông L, 56 tuổi, được chẩn đoán là bị trầm cảm. Trước đó bệnh nhân không biết mình bị mắc bệnh nên chưa dùng thuốc.

Bác sĩ kê đơn: amitriptylin 25 mg, 1 viên hàng ngày vào buổi tối.

Điều trị 1 tuần sau đó khám lại.

Hỏi:

Nếu sau 1 tuần này có xuất hiện các dấu hiệu: khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu tiện, ngủ gà... thì đó là các tác dụng không mong muốn hay là dấu hiệu bệnh nặng thêm? Giải thích lý do?

Tại sao cần lưu ý đối tượng bệnh nhân cao tuổi cần khi sử dụng các thuốc chống trầm cảm?

Thất bại điều trị liên quan đến sử dụng thuốc có thể do rất nhiều nguyên nhân:

- Về phía bệnh nhân:
  + Không tuân thủ điều trị: tự ý bỏ thuốc, uống không đúng liều, không đúng khoảng cách.
  + Do gặp tác dụng phụ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.
  + Do tiền thuốc đắt quá so với thu nhập.
  + Do tự ý dùng thêm thuốc gây tương tác bất lợi hoặc làm bệnh nặng thêm.
  + Do bệnh nặng dần theo tuổi tác hoặc mắc thêm bệnh mới ảnh hưởng đến bệnh đang điều trị.
  + ...
- Về phía bác sĩ:
  + Lựa chọn thuốc chưa phù hợp với người bệnh.
  + Chọn phác đồ phức tạp khiến bệnh nhân khó tuân thủ điều trị.
  + Kê đơn có tương tác bất lợi làm giảm hiệu quả điều trị.
  + Chữ viết khó đọc.
  + ...

Với ca lâm sàng 3, có nhiều nguyên nhân dẫn đến thất bại điều trị nếu chọn atenolol: do tác dụng phụ, do thay đổi khả năng hạ đường huyết của insulin...

Với ca lâm sàng 7, đây là lần đầu tiên ông L điều trị nên chưa biết gì về phản ứng phụ do thuốc gây ra. Thời gian điều trị 1 tuần là quá ngắn để thuốc có tác dụng vì hiệu quả chỉ bắt đầu sau 2 đến 3 tuần trong khi tác dụng phụ lại gặp ngay khi bắt đầu dùng thuốc: khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu tiện, ngủ gà... Những dấu hiệu này nếu không báo trước sẽ làm bệnh nhân lầm tưởng bệnh nặng thêm và tự động bỏ thuốc trong khi những dấu hiệu này thường sẽ tự mất đi sau một thời gian.

Khi điều trị, cần lưu ý lớp người cao tuổi vì đây là đối tượng mắc nhiều bệnh đồng thời. Bảng 6 trình bày một số bệnh thường gặp và các vấn đề phát sinh trong điều trị cần lưu ý khi CSD cho đối tượng này.

Bảng 1.7. Một số bệnh thường có vấn đề dẫn đến thất bại điều trị trong CSD cho người cao tuổi (>65 tuổi)

Bệnh	Vấn đề
Viêm khớp	Chưa phối hợp đủ thuốc
	Liều dùng quá thấp
Tăng huyết áp	Chưa phối hợp đủ thuốc
Lo âu	Chưa phối hợp đủ thuốc
Tăng lipid huyết	Chưa phối hợp đủ thuốc
Tăng huyết áp	Liều dùng quá thấp
Viêm khớp	ADR
Viêm khớp	Không tuân thủ điều trị
Thiếu máu cục bộ cơ tim	Chưa phối hợp đủ thuốc
Đái tháo đường	Liều dùng quá thấp

Như vậy, nếu DSLS biết cách giao tiếp tốt với bệnh nhân thì sẽ hỗ trợ rất nhiều trong việc tìm ra nguyên nhân gây bệnh, nguyên nhân thất bại điều trị và tăng hiệu quả sử dụng thuốc.

3.7. Tìm giải pháp khắc phục để đạt hiệu quả sử dụng thuốc tốt nhất

Căn cứ vào nguyên nhân thất bại, DSLS sẽ trao đổi lại với bác sĩ và tư vấn lại cho bệnh nhân.

Với ca lâm sàng 3, rõ ràng việc chọn atenolol là không hợp lý cho trường hợp này mà nên chọn một thuốc điều trị THA khác thuộc nhóm chẹn kênh calci hoặc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Việc điều trị bệnh THA lúc này không thể chỉ để ý đến "có đưa được huyết áp trở về mức mong muốn" hay không mà còn cần lưu ý đến đặc điểm của bệnh nhân cho trường hợp cụ thể: ở đây bệnh nhân ở tuổi trung niên, chọn thuốc huyết áp phải không ảnh hưởng đến đời sống tình dục, không ảnh hưởng đến công việc (đang đi làm, không thể

uống nhiều lần trong ngày, ít phải kiêng cữ...) là những yếu tố giúp điều trị thành công.

Với ca lâm sàng 4, việc định hướng chọn kháng sinh với vi khuẩn gây mủ là quan trọng, đặc biệt là tụ cầu.

Với ca lâm sàng 5, nếu chỉ chú ý đến thuốc mà không chọn được đường dùng thích hợp với đối tượng sử dụng cũng sẽ thất bại.

Nhận định các thông tin thu thập được liên quan đến thuốc nhằm điều chỉnh việc dùng thuốc cho phù hợp với bệnh nhân (giám sát điều trị). Đây là khâu quan trọng nhất trong CSD.

Những nội dung cần kiểm tra về sử dụng thuốc trong quá trình điều trị bao gồm:

- Đã có chỉ định lâm sàng cho mỗi thuốc trong đơn chưa?
- Các thuốc có trong đơn đã được sử dụng hết chưa?
- Liều dùng đã phù hợp để đạt được mục tiêu điều trị chưa?
- Có gặp phải các tác dụng không mong muốn nào không?
- Có dấu hiệu độc tính?
- Phác đồ kê có dễ tuân thủ?

Trong các nguyên gây thất bại điều trị, tuổi tác đóng góp một phần đáng kể. Bảng 1.7 liệt kê tỷ lệ hay gặp các vấn đề bất ổn khi dùng thuốc cho người cao tuổi so với lứa tuổi thông thường.

Bảng 1.8. Tỷ lệ các vấn đề bất ổn khi dùng thuốc cho người cao tuổi so với lớp tuổi trưởng thành

Nguyên nhân của vấn đề	Bệnh nhân < 65 tuổi	Bệnh nhân > 65 tuổi
Không có chỉ định dùng thuốc hợp lí tại thời điểm điều trị	48,1%	54,6%
Dùng nhiều thuốc điều trị một bệnh trong khi chỉ cần một thuốc	36,8%	37,1%
Sẽ hợp lý hơn nếu không dùng thuốc	9,8%	4,2%
Dùng thuốc để điều trị ADR khi chưa xảy ra	3,0%	3,5%
Lạm dụng thuốc, rượu hay thuốc lá gây ảnh hưởng đến sử dụng thuốc	2,3%	0,7%

Để thực hiện được nhiệm vụ này, DSLS phải phối hợp với đội ngũ điều trị. Đích của điều trị phải căn cứ trên các chỉ tiêu lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng. Có 2 loại đích điều trị: trước mắt và lâu dài.

- Với ca lâm sàng 3: trường hợp này phải ghi rõ mức huyết áp muốn đưa về là bao nhiêu, ví dụ 120/80 mmHg và thời gian để đưa huyết áp từ 150/90

mmHg xuống 120/80 mmHg là bao nhiêu? Mức glucose huyết muốn giữ ở bao nhiêu, ví dụ theo quy định là < 7 mmol/L. Không được ghi chung chung là: đưa huyết áp trở về bình thường và ổn định mức glucose huyết.

Đích lâu dài là tránh nguy cơ bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não và tăng cholesterol huyết.

- Với ca lâm sàng 4, đích trước mắt là khỏi bệnh nhiễm trùng, giảm đau. Những trường hợp bệnh cấp tính thường không có đích lâu dài.

Nhiều trường hợp cùng một lúc phải giải quyết nhiều đích. Lúc này cần cân nhắc cẩn thận từng vấn đề riêng biệt trên tổng thể; nếu có thể thì giải quyết từng vấn đề một sẽ tránh được tương tác thuốc. Ví dụ: khi điều trị loét dạ dày - tá tràng, có 3 đích phải giải quyết:

- Giảm triệu chứng (đau, ợ chua, ợ hơi..).
- Liền sẹo.
- Chống tái phát.

Trường hợp này có thể giải quyết lần lượt bởi vì các thuốc giảm triệu chứng trong trường hợp này thường là các antacid; nếu giải quyết nhiều mục tiêu thì phải dùng thuốc trung hoà dịch vị (các antacid) đồng thời với các thuốc giảm tiết (ví dụ omeprazol) và thuốc diệt *H. pylori* (ví dụ các kháng sinh), việc này dẫn đến tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc; nếu muốn tránh tương tác thì phải thay lại giờ uống thuốc và làm cho phác đồ điều trị phức tạp thêm.

Cũng cần lưu ý khi giải quyết một vấn đề đừng để phát sinh vấn đề mới. Với ca lâm sàng 3, nếu sử dụng atenolol thì có thể phát sinh vấn đề phải hiệu chỉnh lại liều insulin vì atenolol làm giảm hiệu quả của insulin.

Ngoài các đích điều trị bệnh, còn có loại đích khác, đó là giải quyết tác dụng phụ. Ví dụ trong điều trị ung thư, nôn và giảm bạch cầu là những tác dụng phụ ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống bệnh nhân; do đó thường phải giải quyết đồng thời cả những vấn đề này.

Khi thiết lập kế hoạch điều trị, tính kinh tế cũng rất cần quan tâm. Ví dụ việc tiêm kháng sinh nhóm aminoglycosid 1 lần / ngày thay vì 2 - 3 lần như trước kia không chỉ giảm được độc tính mà còn giảm chi phí (chỉ phải tiêm 1 lần và mất 1 bơm tiêm), đồng thời do sử dụng 1 lần /ngày nên chi phí cho việc định lượng nồng độ kháng sinh cũng giảm đi so với phác đồ cũ (chỉ phải giám sát C_{min} thay vì cả C_{min} và C_{max}). Cơ sở thay đổi này nhờ vào hàng loạt công trình nghiên cứu với kháng sinh nhóm aminoglycosid. Tuy nhiên do chưa đủ số liệu nghiên cứu nên một số trường hợp hiện tại không khuyến cáo theo phác đồ này như trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, bệnh nhân suy thận nặng

Với DSLS, có rất nhiều việc có thể làm được nhằm tăng hiệu quả của thuốc, ví dụ:

- Hướng dẫn giờ uống thuốc sao cho có hiệu quả tốt và tránh được tương tác thuốc.
- Hướng dẫn cho bệnh nhân những biện pháp điều trị hỗ trợ không dùng thuốc nhằm giảm được liều lượng thuốc.
- Hướng dẫn cho bệnh nhân cách đánh giá hiệu quả điều trị và phát hiện các dấu hiệu bất thường do thuốc để thông báo lại cho DSLS khi mua hoặc lĩnh thuốc. DSLS sẽ liên hệ lại với bác sĩ điều trị để điều chỉnh lại phác đồ: thay thuốc, thêm thuốc...

KẾT LUẬN

Chăm sóc dược là công việc trọng tâm trong điều trị với sự tham gia của tất cả đội ngũ nhân viên y tế trong bệnh viện nhưng người đứng ở vai trò trung tâm là DSLS. Để hoàn thành công việc này, ngoài kiến thức sâu rộng về thuốc, một kỹ năng giao tiếp là rất cần thiết. Kỹ năng giao tiếp bắt đầu bằng môi trường giao tiếp, thái độ giao tiếp, cách đặt câu hỏi... Phối hợp kiến thức về thuốc, kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân và sự hợp tác chặt chẽ giữa DSLS với các thành viên trong bệnh phòng là mấu chốt để DSLS hoàn thành nhiệm vụ chăm sóc dược, góp phần vào điều trị thành công. Những phần kiến thức trong bài này sẽ là nội dung cho một loạt bài thực hành mà bảng kiểm cho điểm được dựa vào các nội dung trên để xây dựng.

Chương 2

GIÁO DỤC VÀ TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN TRONG CHĂM SÓC DƯỢC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách thức thu thập và xử lý thông tin khi thực hiện CSD.

2. Trình bày được điều kiện và kỹ năng tư vấn khi thực hiện chăm sóc dược cho bệnh nhân.

1. KHÁI NIỆM VỀ GIÁO DỤC VÀ TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN TRONG CHĂM SÓC DƯỢC

Giáo dục và tư vấn (GD&TV) cho bệnh nhân (BN) là một phần quan trọng trong công tác chăm sóc dược (CSD). Làm tốt công tác này sẽ góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc sức khoẻ và đưa lại kết quả điều trị tốt.

Giáo dục BN trong khuôn khổ công tác CSD là cung cấp kiến thức về bệnh, về thuốc (cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn...) liên quan đến quá trình điều trị của BN.

Tư vấn BN là một kiểu chiến lược giáo dục BN nhằm đưa ra kế hoạch điều trị bằng thuốc để đạt hiệu quả điều trị cao với sự thoả mãn hài lòng của BN. Tư vấn chính là thực hiện điều trị theo từng cá thể, phù hợp với tình trạng bệnh lý và hoàn cảnh kinh tế-xã hội của BN. Nội dung của công việc này là giúp BN hiểu tại sao phải dùng thuốc, dùng thế nào là đúng và hiệu quả sẽ đạt được, từ đó BN tự giác chấp nhận và thực hiện kế hoạch điều trị. Nếu tư vấn tốt, BN sẽ là người giúp đỡ đắc lực cho bác sĩ và DSLS trong việc theo dõi tiến triển của bệnh khi dùng thuốc, báo cáo về các phản ứng bất thường gặp phải,...

Giáo dục và tư vấn BN có thể được thực hiện trong nhiều môi trường: tại bệnh phòng trong các cơ sở y tế, tại các cơ sở chăm sóc sức khoẻ như nhà dưỡng lão, trạm điều dưỡng và các nhà thuốc. Cách thức thực hiện rất đa dạng: trao đổi trực tiếp bằng lời nói hoặc chữ viết hoặc sử dụng trợ giúp của tài liệu chuyên môn và các phương tiện nghe nhìn (radio, video...). Tổ chức thực hiện có thể theo nhóm hoặc cho từng cá nhân (BN hoặc người chăm sóc BN, sau đây gọi là người được tư vấn). Công việc này đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trực tiếp và tương tác giữa DSLS và BN hoặc người chăm sóc BN. Hiệu quả chỉ đạt được nếu có sự

trao đổi thông tin hai chiều chứ không phải chỉ có truyền đạt một phía từ DSLS. Các thông tin thu được từ BN phải được đánh giá nhằm xác định được đúng tình trạng về sức khoẻ BN, từ đó đưa ra được phác đồ điều trị, lựa chọn thuốc, triển khai kế hoạch điều trị, theo dõi điều trị. Chính quá trình trao đổi thông tin sẽ giúp DSLS theo sát BN hơn và có biện pháp thay đổi phù hợp nếu không đạt đích điều trị mong muốn.

Thực tế cho thấy BN nào hiểu rõ lý do phải dùng thuốc, tác dụng của từng thuốc mà mình được kê đơn và cách sử dụng, những tác dụng không mong muốn có thể gặp phải... thì việc tuân thủ điều trị sẽ dễ dàng và khả năng điều trị thành công cao hơn hẳn.

Chuyên đề này bao gồm 3 nội dung chính:

- Các bước cần làm khi thực hiện GD&TV cho BN.
- Cách thức thu thập và xử lý thông tin khi thực hiện CSD.
- Các kỹ năng tư vấn khi thực hiện CSD.

Phần cuối chuyên đề là một số tình huống gợi ý để học viên tham khảo. Các giảng viên có thể chọn lựa các tình huống lâm sàng gặp trong thực tế đưa thêm vào bài tập thực hành. Kỹ năng tư vấn sẽ được học theo phương pháp đóng vai.

2. CÁCH THỨC THU THẬP VÀ XỬ LÝ THÔNG TIN TRONG CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN

SOAP là trình tự được viết tắt của 4 từ tiếng Anh (được chú thích trong bảng dưới đây) diễn đạt 4 bước cần tiến hành khi thực hiện công việc này. Bốn bước được thực hiện kể từ lúc BN nhập viện đến suốt quá trình điều trị.

Bảng 2.1. Trình tự 4 bước thu thập thông tin để phục vụ cho CSD

Trình tự các bước	Nội dung cần làm
Bước 1: S - Subjective	Thu thập các thông tin ban đầu về BN từ lời kể của BN hoặc người chăm sóc BN → Chứng cứ chủ quan
Bước 2: O - Objective	Thu thập các thông tin về bệnh qua bệnh án → Chứng cứ khách quan
Bước 3: A - Assessment	Đánh giá thông tin
Bước 4: P - Plan	Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc và theo dõi điều trị.

Bước 1. **Thu thập các thông tin ban đầu về BN từ lời kể của BN hoặc người chăm sóc BN.**

Đây là các thông tin chủ quan (tự khai). Các thông tin này chưa được kiểm chứng nhưng cần thiết cho hướng chẩn đoán và lựa chọn thuốc. Các nội dung thông tin cần thu thập bao gồm:

– Thông tin cá nhân:

Tuổi, chiều cao, cân nặng, giới tính, điều kiện sống, nghề nghiệp, nếu là phụ nữ: tình trạng có thai?

– Dị ứng:

Dị ứng với thức ăn, lông súc vật hay cỏ, bụi, phấn hoa.

– Dị ứng với thuốc:

Đã gặp với thuốc gì, thời gian gặp dị ứng. Nên đề nghị bệnh nhân mô tả để xác định có phải là dị ứng hay ngộ độc thuốc.

– Tiền sử dùng thuốc:

Các thuốc đã sử dụng trước khi nhập viện, lưu ý cả thuốc do bác sĩ kê đơn trước đó hoặc do BN tự mua: tên thuốc (kể cả nhóm thuốc hỗ trợ dinh dưỡng hay thuốc đông dược), liều lượng, cách dùng và độ dài đợt điều trị.

– Tiền sử mắc bệnh của bệnh nhân:

Chỉ liệt kê những bệnh trầm trọng, phẫu thuật hay chấn thương nặng. Không cần đưa ra những bệnh nhẹ như cảm sốt, đau đầu sổ mũi.

– Tiền sử mắc bệnh của gia đình:

Tình hình sức khoẻ của cha mẹ, anh chị em ruột và con cái. Đặc biệt lưu ý các bệnh di truyền trong gia đình như bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, loét dạ dày, hen, dị ứng...

– Đời sống xã hội:

Bao gồm đặc điểm xã hội của bệnh nhân như tình trạng hôn nhân, số con, trình độ học vấn, nghề nghiệp, hoạt động thể dục thể thao, cách ăn uống hàng ngày và sử dụng thuốc lá, bia rượu hay ma túy...

Việc quan sát để đánh giá thái độ của bệnh nhân đối với điều trị, mối quan tâm, sự hiểu biết về bệnh tật, sự tin tưởng vào cán bộ y tế... là rất quan trọng cho việc chuẩn bị tư vấn khi CSD.

Ở bước này, chất lượng thông tin thu thập được phụ thuộc vào quan hệ giao tiếp trong đó việc làm quen với người được tư vấn và giải thích mục đích tư vấn là bước khởi đầu. Làm quen với người được tư vấn nhằm tạo quan hệ gần gũi, phá bỏ rào cản tâm lý e ngại. Đây là bước khởi đầu tạo lập quan hệ hai phía. Nếu làm tốt bước này thì bệnh nhân sẽ cởi mở hơn, như vậy dược sĩ sẽ có nhiều thông tin hơn và khả năng thu được thông tin chính xác cao hơn. Sự e

ngại, rụt rè thường gặp ở các bệnh nhân mắc các bệnh bị kỳ thị như HIV/AIDS, hoặc bệnh nhân có trình độ học vấn thấp, bệnh nhân ít giao tiếp với xã hội (người già cô đơn, trẻ em không gia đình...). Để phá bỏ rào cản tâm lý, cần làm cho BN hiểu tại sao lại có cuộc nói chuyện này?", nghĩa là giải thích *mục đích tư vấn*.

Bảng 2.2. Vai trò thông tin cá nhân trong công tác CSD

Thông tin về bệnh nhân	Vai trò thông tin với CSD
Tuổi	Nguy cơ thay đổi bệnh tật theo tuổi Nguy cơ phải dùng nhiều /ít thuốc có quan hệ với tuổi bệnh nhân Liều dùng khác biệt lớn giữa các nhóm tuổi Hấp thu, chuyển hoá và thải trừ của đa số thuốc bị ảnh hưởng bởi lứa tuổi. Bệnh nhân trong các độ tuổi khác nhau thường có các vấn đề sức khoẻ khác nhau và do đó có mục tiêu điều trị khác nhau. Tần suất xuất hiện và mức độ của các vấn đề điều trị thay đổi theo tuổi. Phân loại nhóm tuổi để quyết định sử dụng thuốc, lưu ý là các lớp tuổi thuộc đối tượng đặc biệt như trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người cao tuổi. Ví dụ bệnh nhân nhi 7 tuổi khi điều trị viêm khớp thường phải khác bệnh nhân cao tuổi.
Giới	Giới có thể ảnh hưởng tới nguy cơ và tần suất mắc bệnh Các bệnh: nhược năng tuyến giáp, thiếu máu, loãng xương thường hay gặp ở phụ nữ. Các bệnh tim mạch thường hay gặp ở nam giới.
Có thai Đang nuôi con bằng sữa mẹ	Nhiều thuốc gây hại cho thai nhi nếu dùng cho mẹ. Thuốc gây quái thai được coi là chống chỉ định cho phụ nữ có thai. Phụ nữ có thai tăng nhu cầu bổ sung vitamin và các chất dinh dưỡng khác. Phụ nữ trong thời kỳ mang thai dễ gặp đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc các vấn đề liên quan đến sức khoẻ và cần phải điều trị. Có thể gặp các trường hợp trầm cảm sau khi sinh và cần phải điều trị. Cần lưu ý là đa số các thuốc dùng cho phụ nữ cho con bú có thể qua sữa mẹ.
Nghề nghiệp	Một số thuốc có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương, gây buồn ngủ hoặc gây ảo giác từ đó làm giảm tập trung trong công việc. Điều này cần lưu ý với các nghề đặc biệt cần tập trung cao như lái xe, phi công, công nhân xây dựng làm việc ở độ cao... và cần lưu ý để chọn thuốc cùng tác dụng nhưng không ảnh hưởng đến công việc..
Người thân trong gia đình	Người sống cùng nhà với BN có thể hỗ trợ điều trị cho BN. Lưu ý phải bảo quản cẩn thận các loại thuốc, đặc biệt nếu trong gia đình có trẻ em.

***Bước 2.* Thu thập thông tin qua bệnh án**

Các thông tin này là kết quả thăm khám lâm sàng và các kết quả xét nghiệm... ghi trong bệnh án. Đây là chứng cứ khách quan do bác sĩ khám bệnh

(khám tổng quát và khám từng bộ phận: tai mũi họng, mắt, phổi, tim, bụng, bộ phận sinh dục và hậu môn, cơ bắp và tứ chi, thần kinh, ngoài da...) hoặc do máy móc trợ giúp (kết quả xét nghiệm) để xác định bệnh. Nội dung các thông tin này cần thiết để bác sĩ đưa ra quyết định điều trị còn với DSLS thì để chuẩn bị triển khai CSD.

- Tình trạng bệnh tật:
  + Lý do nhập viện
  + Tình trạng bệnh hiện tại
  + Ngày bắt đầu bị bệnh
  + Mức độ trầm trọng (tự cảm nhận) và độ dài mỗi đợt
  + Mức độ ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày (ăn, ngủ, làm việc).
- Xét nghiệm:

Xét nghiệm khi nhập viện và xét nghiệm trong quá trình điều trị, lưu ý mỗi lần bác sĩ thay đổi thuốc hoặc thay đổi phác đồ điều trị.

Bước 3. **Đánh giá thông tin**

Tập hợp các thông tin thu từ bước 1 và 2 để tìm ra thông tin chính xác liên quan đến bệnh và bệnh nhân. Những thông tin này sẽ định hướng cho DSLS chọn nội dung và phương pháp tư vấn cho BN.

Bảng 2.3. Những thông tin cần chuẩn bị liên quan đến bệnh ở BN

Thông tin cần nắm	Nội dung thông tin
Đặc điểm về bệnh	Định nghĩa bệnh Nguyên nhân bệnh Triệu chứng lâm sàng Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng bất thường. Dịch tễ: - Tần suất và phân bố của bệnh tại thời điểm BN nhập viện - Tỷ lệ mắc bệnh tại địa phương tại thời điểm BN nhập viện
Nguyên tắc điều trị	Điều trị không dùng thuốc Điều trị bằng thuốc: Cân nhắc mục đích cần đạt được khi dùng thuốc: . Khả năng chữa khỏi? . Giảm triệu chứng?
Mục đích điều trị	Giải quyết dấu hiệu, triệu chứng và các bất thường trên chỉ số xét nghiệm. Cải thiện: . Hoạt động sinh lý của BN . Chất lượng cuộc sống.

Biết rõ về bệnh sẽ giúp DSLS cân nhắc trong lựa chọn và thiết lập chế độ dùng thuốc cho BN khi thiết lập kế hoạch CSD. Chế độ dùng thuốc cần đạt được:

- Sự hài lòng của bệnh nhân
- Dễ tuân thủ điều trị
- Bảo đảm tính kinh tế (tiết kiệm chi phí): giảm chi phí thuốc.
- Tránh nguy cơ gây biến cố do thuốc

***Bước 4.* Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc và theo dõi điều trị.**

Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc

- Xem kỹ lại các thông tin liên quan đến các thuốc sử dụng cho BN:

DSLS phải chuẩn bị kỹ những nội dung cần cung cấp khi thực hiện tư vấn về sử dụng thuốc: chỉ định của từng thuốc, liều dùng, cách dùng, độ dài đợt điều trị, khả năng dị ứng ở BN, tương tác thuốc... Phần này không chỉ là kiến thức mà cả cách diễn đạt và từ ngữ của DSLS, đặc biệt là phần hỏi về bệnh và thuốc.

- Xác định đích theo dõi điều trị với mỗi bệnh:

Bảng 2.4. Ví dụ về đích cần đạt được khi điều trị một số bệnh mạn tính thường gặp

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
Tăng huyết áp	Huyết áp tâm thu: 115-140 mmHg Huyết áp tâm trương: 75-90 mmHg Với bệnh nhân ĐTĐ hoặc bệnh thận mạn tính: <130/80 mmHg	- Mục tiêu của việc giảm huyết áp là giảm thiểu tổn thương các cơ quan đích bao gồm các bệnh về tim (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim), đột quỵ, suy thận, và/hoặc bệnh lý võng mạc. - Đánh giá hiệu quả của quá trình điều trị bằng thuốc hàng tháng trong 3-6 tháng đầu sau khi bắt đầu hoặc sau khi thay đổi phác đồ điều trị tăng huyết áp.
Tăng lipid huyết	* *Cholesterol toàn phần*: <200mg/dL * *LDL-C: tối ưu* < 100 mg/dL (<2,5-3 mmol) - BN mắc bệnh mạch vành và có thêm 2 yếu tố nguy cơ: <130 mg/dL, (<4 mmol/L) - BN không có yếu tố nguy cơ: <160 mg/dL, (<5 mmol/L) * *HDL:* >40 mg/dL (< 1,04 mmol/L)	- Mục tiêu điều trị biến đổi tùy theo các yếu tố nguy cơ khác có trên bệnh nhân bao gồm: tăng huyết áp, hút thuốc lá, tiền sử gia đình có mắc bệnh mạch vành, tuổi: nam >40 hoặc nữ >45 và HDL <40mg/dL. - Hiệu quả giảm lipid máu cao nhất được đánh giá 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi phác đồ dùng thuốc. - Các statin có thể hạ 18-55% lượng LDL-C và 7-30% lượng TG. - Niacin có thể hạ 5-25% lượng LDL-C và 20-50% TG.

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
	* *Triglycerid (TG)* <150 mg/dL (<3 mmol/L)	- Khi đã đạt được các mục tiêu điều trị, khuyến cáo tiếp tục đánh giá quá trình điều trị sau khi ra viện mỗi 6 tháng đến 1 năm.
Đái tháo đường	- *Glucose huyết:* . lúc đói hoặc trước ăn: 70 -130 mg/dL (3,9 - 7,2 mmol/L) . 2 giờ sau ăn: < 180 mg/dL (< 10 mmol/L) - Hb_{A1C}: < 7%	- Mục tiêu của việc kiểm soát đường huyết là làm giảm thiểu các biến chứng vi mạch bao gồm chậm liền vết thương, bệnh lý võng mạc có thể dẫn đến mù, tiểu nhiều, khát nhiều, ăn nhiều và nhiễm toan ceton do đái tháo đường. - Hb_{A1C} được dùng để đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết trong vòng 2-3 tháng trước đó.
Viêm mũi dị ứng	Giảm hoặc khỏi hẳn các dấu hiệu và triệu chứng: sổ mũi, hắt hơi, xung huyết niêm mạc mũi, chảy nước mũi, và/hoặc viêm kết mạc.	- Tác dụng điều trị của corticoid nhỏ mũi có thể bắt đầu trong vòng 2-3 ngày nhưng cần 2-3 tuần mới quan sát thấy đáp ứng tối đa. - Các kháng histamin thường cho hiệu quả tối đa sau khi dùng thuốc một vài giờ, tốt nhất nếu dùng dự phòng trước khi tiếp xúc với các dị nguyên.
Bệnh lý trào ngược dạ dày - thực quản	- Giảm hoặc hết hẳn các triệu chứng thường gặp: ợ chua, tăng tiết nước bọt, ợ hơi, với trẻ nhỏ: trớ sau khi ăn. - Giảm được tần suất và thời gian trào ngược - Liền được các niêm mạc bị tổn thương. - Phòng ngừa tái phát.	- Sự thuyên giảm các triệu chứng thường quan sát thấy trong vòng 2 tuần. - Cần phải điều trị kéo dài (8-16 tuần) để chữa lành và giảm thiểu tái phát.
Trầm cảm	- Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh bao gồm: tâm trạng suy sụp, mất sự quan tâm và hứng thú, mệt mỏi, uể oải, kém tự tin, kém ngon miệng, ngủ chập chờn và giảm sự tập trung. - Mục tiêu điều trị là làm giảm các triệu chứng và giúp bệnh nhân trở lại tình trạng tâm lý bình thường	- Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm có thể xuất hiện ngay trong vài tuần đầu trong khi các triệu chứng trầm cảm có thể chưa được cải thiện. - Thông thường cần 1-4 tuần để các thuốc chống trầm cảm bắt đầu có tác dụng. Tác dụng đầy đủ thu được sau 6 tuần, thậm chí sau vài tháng trong một số trường hợp. - Một vài triệu chứng có thể cải thiện nhanh chóng như: . Cải thiện sinh lực và sự quan tâm trong vòng 10-14 ngày. . Cải thiện tâm trạng cần 2-4 tuần. - Đánh giá quá trình điều trị tiếp tục sau khi ra viện mỗi 6-8 tuần để đảm bảo kiểm soát bệnh được liên tục.

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
Thiểu năng tuyến giáp	- Đạt được chức năng bình thường của tuyến giáp, cải thiện bất thường về hóa sinh và làm giảm các triệu chứng. - Triệu chứng có thể gồm: chứng ngủ lịm, mệt mỏi, mất sinh lực và ham muốn, da khô, kém chịu lạnh, tăng cân, táo bón, tóc xơ, phù quanh mắt, chuột rút, đau cơ, kinh nguyệt bất thường, giảm tính dục. Hormon: mức TSH thường tăng trong bệnh thiểu năng tuyến giáp nguyên phát. T4 tự do giảm. - Mục tiêu điều trị: . Giảm TSH về các giá trị bình thường: 0,3 - 5mU/L, . Tăng T4 tự do: 0,8-1,5 ng/dL	- Những đáp ứng ban đầu khi điều trị bằng thuốc thường quan sát thấy trong vòng 4-6 tuần. - Nếu cần thay đổi liều lượng, cần 4-6 tuần để xác định hiệu quả của phác đồ điều trị mới. - Cần 4-6 tháng để đạt tới hiệu quả đầy đủ.
Mất ngủ	- Cải thiện các triệu chứng như: khó đi vào giấc ngủ, duy trì giấc ngủ tốt, không mệt mỏi ban ngày và /hoặc cải thiện khả năng tập trung	- Tác dụng an thần của thuốc có thể thu được trong vòng 1-2 giờ. - Tác dụng gây ngủ của các benzodiazepin có thể duy trì trong vòng 1 tháng khi sử dụng vào ban đêm.
Hen phế quản	- Duy trì các mức độ hoạt động bình thường. - Ngăn chặn các triệu chứng - Duy trì ở mức bình thường hoặc cải thiện sự thông khí. - Mục tiêu đạt được của các số đo thông khí phổi thay đổi theo mức độ nặng của hen phế quản từ 1 đến 4: . *Mức độ 1* FEV_1 hoặc PEF > 80-85% . *Mức độ 2* FEV_1 hoặc PEF > 80% . *Mức độ 3* FEV_1 hoặc PEF > 60-80% . *Mức độ 4* FEV_1 hoặc PEF > 60%	- Đánh giá cải thiện ngay dựa trên FEV_1 30 phút sau khi dùng thuốc kích thích beta 2 theo đường khí dung là một tiên lượng đầu ra hữu ích. - Sử dụng các thuốc chủ vận beta 2 đường khí dung hàng ngày hoặc hàng tuần là cần thiết. - Sử dụng thêm phác đồ corticoid là cần thiết. Khi các corticoid đường khí dung được thêm vào để kiểm soát lâu dài, sự cải thiện thể hiện trong vòng 1-2 tuần với hiệu quả tối đa trong vòng 4-8 tuần. - Khi bệnh nặng lên phải điều trị nội trú, cần tới 3-7 ngày để chức năng phổi trở lại bình thường. - Khi bệnh đã ổn định, quá trình điều trị bằng thuốc của bệnh nhân cần được đánh giá sau mỗi 3-6 tuần.

Ghi chú:

mmHg = millimet thủy ngân

FEV_1 = Thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây; PEF = Lưu lượng đỉnh.

– Sắp xếp lịch dùng thuốc cho BN:

Căn cứ vào đơn thuốc bác sĩ đã kê, DSLS sẽ sắp xếp lịch dùng thuốc, hướng dẫn cách dùng cho từng thuốc, hướng dẫn cách tự giám sát kết quả điều trị cho BN. Những điều có thể giúp bệnh nhân tăng tuân thủ điều trị:

– Cho bệnh nhân lịch uống thuốc.
– Cung cấp những lời khuyên rõ ràng và mạch lạc.
– Đưa ra những lời khuyên để giảm thiểu chi phí thuốc khi thích hợp.
– Giải thích những tác dụng phụ và biện pháp để giảm thiểu tác dụng phụ.

Theo dõi điều trị

Trong công tác theo dõi điều trị, việc xác định những vấn đề hiện tại hoặc tiềm tàng ở BN có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng rất quan trọng. DSLS cần cung cấp thông tin về nguy cơ khi không chấp hành lịch dùng thuốc, tự ý bỏ trị, tự ý dùng thêm thuốc... Điều này làm tăng khả năng tuân thủ điều trị, giảm nguy cơ gặp tương tác (thuốc- thuốc, thuốc- thức ăn, thuốc- bệnh).

Những việc cần làm liên quan đến theo dõi điều trị bao gồm:

Ghi lại diễn biến điều trị:

– Tóm tắt các thuốc điều trị theo ngày
– Tóm tắt các kết quả xét nghiệm trong khi điều trị
– Tóm tắt diễn biến lâm sàng

Tổng kết những vấn đề liên quan đến thuốc:

– Chỉ định: đặc biệt là các chỉ định chưa được điều trị; ví dụ bệnh nhân than phiền ho nhưng chưa thấy điều trị.
– Chọn thuốc không thích hợp: thuốc bác sĩ cho điều trị hiện nay hoặc không hiệu nghiệm hoặc có thể gây độc tính.
– Liều lượng: chú ý các trường hợp chưa đạt mức điều trị: liều quá thấp không thu được kết quả điều trị... hoặc ngược lại, dùng liều quá cao.
– Bệnh nhân không dùng thuốc, bệnh nhân không uống thuốc đã mua hoặc không mua thuốc hay y tá không phát cho bệnh nhân thuốc bác sĩ đã kê đơn.
– Tương tác thuốc: có thể là thuốc -thuốc, thuốc-thức ăn, thuốc-bệnh nhưng chỉ nên đặt vấn đề khi tương tác này có khả năng cản trở điều trị hay gây nguy hiểm cho bệnh nhân.
– Thuốc dùng không có chỉ định: không phù hợp với chẩn đoán, không có trong bệnh án.
– Thuốc trùng lặp: do đi khám nhiều bác sĩ nên có khi bác sĩ kê đơn thuốc cùng nhóm.
– Phản ứng phụ của thuốc (ADR).

Xử trí của DSLS

- Phân tích các vấn đề liên quan đến thuốc.
- Đề nghị thuốc thay thế.
- Thảo luận với bác sĩ về các tình huống liên quan đến thuốc trong điều trị.
- Giải thích cho bệnh nhân những việc cần làm liên quan đến sử dụng thuốc.

Bảng 2.5. Các vấn đề cần xem xét khi CSD

Chỉ định	Có cần bổ sung thuốc?
Hiệu quả	Chọn không đúng thuốc nên không có hiệu quả? Liều dùng quá thấp?
An toàn	Gặp phản ứng bất lợi của thuốc? Liều quá cao?
Tuân thủ điều trị	Bệnh nhân không tuân thủ điều trị: lý do?

Để giúp BN lập kế hoạch thực hiện chế độ điều trị hàng ngày, phải hiểu rõ không chỉ về thuốc mà cả cuộc sống, sinh hoạt, thói quen để có kế hoạch phù hợp. Cố gắng phát hiện các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị hoặc tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ bất lợi như (bệnh mắc kèm, thói quen tự điều trị, nghiện rượu, hút thuốc, nghiện ma tuý...). Giải thích cho BN hiệu quả của thuốc, nguy cơ gặp ADR, cách thức hạn chế ADR và thời gian cần có để đạt hiệu quả, nhấn mạnh lợi ích của việc hoàn thành kế hoạch điều trị bằng thuốc sẽ giúp BN chủ động hơn trong việc chấp hành lịch dùng thuốc và tham gia vào theo dõi điều trị. Ngoài ra, việc thảo luận điều kiện bảo quản và những hướng dẫn sử dụng đặc biệt (lắc hỗn dịch trước khi dùng, bảo quản thuốc ở chỗ mát...), giải thích rõ ràng cách thức xử trí nếu BN quên uống thuốc... cũng rất cần thiết.

Nếu tạo lập được mối quan hệ tốt thì DSLS sẽ có thể phát hiện các nguyên nhân không tuân thủ điều trị (do chi phí, do ADR, do không hiểu đúng về độ dài điều trị...). Muốn làm tốt việc này, DSLS cần khuyến khích bệnh nhân đặt câu hỏi để nắm được tâm tư, suy nghĩ, lo lắng của họ. Khi tư vấn, lắng nghe và quan sát để sơ bộ phân loại trình độ người được tư vấn, từ đó có cách dùng từ ngữ tư vấn phù hợp nghĩa là cố gắng nắm bắt tính cách và trình độ của người được tư vấn, từ đó tìm phương pháp tư vấn phù hợp để mang lại hiệu quả cao nhất. Điều này đặc biệt hay gặp khó khăn khi giải thích về bệnh và cách điều trị vì gặp phải nhiều thuật ngữ chuyên môn. Không nên chỉ nói một chiều nghĩa là chỉ DSLS nói. Luôn quan sát thái độ người được tư vấn và tiếp nhận phản hồi về các thông tin đưa ra. Không nên chỉ nêu lợi ích và mặt tốt mà phải làm cho BN hiểu rõ cả nguy cơ liên quan đến tiến trình điều trị. Khi giải thích chi tiết về cách dùng thuốc, nên đề nghị BN nhắc lại để phát hiện và sửa lại những chỗ bệnh nhân hiểu chưa đúng.

Bảng 2.6. Một số vấn đề liên quan đến thuốc thường gặp trong điều trị

Vấn đề	Nguyên nhân
Điều trị thuốc không cần thiết	Không có chỉ định dùng thuốc ở thời điểm hiện tại
	Dùng nhiều thuốc trong khi thực chất chỉ cần đơn trị liệu
	Dùng thuốc để điều trị phản ứng bất lợi trong khi có thể tránh được bằng cách đổi sang dùng thuốc khác
Cần bổ sung thuốc	Phát sinh bệnh mới khi đang điều trị
	Cần thiết phải dùng thuốc để dự phòng nhằm làm giảm nguy cơ mắc bệnh mới.
	Thuốc đang dùng kém hiệu quả nên cần phải thêm thuốc để tăng tác dụng
Hiệu quả điều trị kém	Chưa lựa chọn được thuốc có hiệu quả nhất đối với bệnh
	Dạng dùng của thuốc không phù hợp.
	Liều dùng quá thấp
	Khoảng cách đưa thuốc không phù hợp (quá thưa)
	Tương tác thuốc làm giảm lnồng độ thuốc trong máu
	Đợt điều trị chưa đủ

Bảng 2.7. Các hoạt động theo dõi điều trị

Nhiệm vụ	Nội dung cần làm
Đánh giá tính hiệu quả điều trị	Theo dõi sự giảm nhẹ của các triệu chứng lâm sàng và sự trở về bình thường của các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng
Đánh giá tính an toàn	Tìm các bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các phản ứng bất lợi hoặc độc tính để đánh giá tính an toàn của điều trị.
Đánh giá sự tuân thủ điều trị	Xem xét các phương thức thay đổi nhằm tăng khả năng tuân thủ điều trị của BN
Ra quyết định CSD tiếp theo căn cứ trên tính hiệu quả và an toàn	Điều chỉnh chế độ dùng thuốc và các thay đổi khác cần thiết trong điều trị

3. ĐIỀU KIỆN CẦN CÓ VÀ KỸ NĂNG TƯ VẤN KHI THỰC HIỆN CHĂM SÓC DƯỢC

3.1. Điều kiện cần có khi làm tư vấn

Môi trường giao tiếp là không gian tiếp xúc giữa DSLS với bệnh nhân. Môi trường giao tiếp thuận lợi sẽ tăng khả năng trao đổi và hiệu quả của thông tin. Vì vậy việc tạo ra môi trường thuận lợi là cần thiết. Một môi trường thuận lợi phải đạt các yêu cầu sau:

- Yên tĩnh: môi trường yên tĩnh tạo được độ tập trung của cả 2 phía: DSLS và BN; mặt khác tránh được sự e ngại của BN trước đám đông khi phải trình bày các vấn đề tế nhị liên quan đến sức khoẻ và bệnh tật. Vì vậy lý tưởng nhất là có phòng tư vấn riêng, cách xa chỗ khám bệnh hoặc phát thuốc.
- Không có rào cản: bao gồm cả rào cản cơ học (quầy tủ che chắn) và rào cản tâm lý (sự xa cách về cự ly hoặc thái độ). Việc đầu tiên là phải tạo khoảng cách hợp lý giữa hai người. Theo US Public Health Service (Pharmacist Patient Consultation Program, 2006), khoảng cách 0,46 - 1,22m là phù hợp. Ngồi quá gần hoặc quá xa đều không có lợi vì có thể tạo tâm lý e ngại cho BN. Tư thế ngồi của DS phải thân mật, tránh kiểu ngồi "hỏi cung", cúi sát BN hoặc ngồi ưỡn làm BN khó chịu. Ánh mắt thân thiện, luôn hướng đến BN (cũng theo tài liệu trên, thời gian hướng đến BN ít nhất phải 50 - 70% khoảng thời gian tư vấn) và không nên để ngắt quãng bởi những công việc riêng như nghe điện thoại hoặc tiếp khách và làm công việc khác khi giao tiếp.

Một số đối tượng rất cần lưu ý khi giao tiếp, đó là:

- Người cao tuổi, đặc biệt là đối tượng sống cô đơn. Đây là những người dễ mặc cảm, e ngại hoặc lạnh lùng. Nếu phá vỡ được rào cản tâm lý sẽ tăng khả năng thu nhận thông tin và hợp tác trong điều trị.
- Người có khuyết tật về thị giác hoặc thính giác, suy giảm nhận thức (hay quên). Với đối tượng này, khả năng giao tiếp rất khó khăn, vì vậy cần lựa chọn hình thức giao tiếp phù hợp như lời nói, hình vẽ, bản viết...

Bảng 2.8. Tạo sự gần gũi trong giao tiếp giữa DSLS và BN

Phù hợp	Nên tránh
Khoảng cách phù hợp (Khoảng 0,5 - 1,2m)	Khoảng cách quá gần hoặc quá xa
Thái độ thân thiện: - Tư thế ngồi thoải mái - Luôn hướng tới BN - Ánh mắt thân thiện	Thái độ xa cách hoặc hách dịch: - Tư thế ngồi theo kiểu "hỏi cung" - Không tập trung vào BN - Ánh mắt lạnh lùng

3.2. Kỹ năng giao tiếp

Khi tiếp cận với bệnh nhân cần hết sức nhẹ nhàng, cởi mở, phải thực sự thông cảm với bệnh nhân, xem đau đớn của người bệnh cũng như đau đớn của mình để chia sẻ. Dùng các ngôn ngữ dễ hiểu, không được dùng các từ gây tâm lý hoang mang, lo sợ cho bệnh nhân.

Giọng nói và thuật ngữ rất quan trọng trong giao tiếp. Sử dụng giọng nói và thuật ngữ phải phù hợp với đối tượng. Giọng nói thể hiện rất nhiều điều.

Giọng nói thân mật khi nói chuyện với bệnh nhân sẽ giúp họ trút bỏ được mặc cảm và trở nên cởi mở hơn, như vậy số lượng thông tin thu nhận được sẽ nhiều hơn; ngược lại cách nói chuyện lạnh lùng, giận dữ làm cho bệnh nhân trở nên xa cách, đối phó hơn và thông tin thu được không chỉ ít mà còn thiếu độ tin cậy. Với một số đối tượng đặc biệt như trẻ em, người cao tuổi (đặc biệt là người già cô đơn), người mắc bệnh hiểm nghèo (ung thư), bệnh dễ bị xã hội kỳ thị (phong, HIV/AIDS)..., giọng nói nhiều khi quyết định thành công hay thất bại trong thu thập thông tin.

Về thuật ngữ chuyên môn: không sử dụng thuật ngữ quá chuyên sâu vì sẽ làm bệnh nhân khó hiểu, làm giảm hiệu quả tuân thủ điều trị hoặc lo lắng. Với một số đối tượng như người có trình độ văn hoá thấp, trẻ em dưới 10 tuổi, nên sử dụng cả ngôn ngữ và ký hiệu, nói và làm mẫu để mô tả điều muốn truyền đạt. Với người dân tộc thiểu số không thông thạo ngôn ngữ phổ thông (tiếng Kinh), việc biết tiếng dân tộc hoặc từ ngữ địa phương không chỉ tăng khả năng giao tiếp từ hai phía mà còn tạo được cảm tình từ phía bệnh nhân.

Kỹ năng quan sát cũng giúp DSLS thu thập thông tin. Văn hóa giao tiếp thể hiện văn hóa và cá tính của từng người. Một người đang trong tâm trạng buồn bực, lo âu chắc chắn không thể dấu được tâm trạng của mình khi tiếp chuyện với người khác. Độ chính xác của thông tin phụ thuộc nhiều vào kỹ năng này.

Bảng 2.9. Các thông tin thu được nhờ kỹ năng quan sát

Đặc điểm bệnh nhân	Ví dụ về thông tin thu được nhờ quan sát
Giới tính / Tuổi	Tuổi ước đoán theo năm đối với người cao tuổi Ví dụ: Nam giới, khoảng 80 tuổi
Chiều cao, cân nặng	Chiều cao, cân nặng ước đoán: Ví dụ: Cân nặng bình thường /béo phì /béo bệu
Tình trạng sức khoẻ chung	Đánh giá sức khoẻ thể chất và tinh thần: Ví dụ: Thể chất khoẻ mạnh / gầy/ yếu Tinh thần: tinh nhanh / minh mẫn / mệt mỏi / xanh xao/ lo lắng / lờ đờ / lo âu, đau khổ, lơ đãng
Vệ sinh cá nhân	Ví dụ: gọn gàng, lôi thôi.
Khả năng vận động chung	Mức độ hoạt động thể chất: Đi lại nhanh nhẹn Vận động khó khăn
Khả năng giao tiếp	Khả năng sử dụng ngôn ngữ Có vấn đề về thính giác?
Dấu hiệu bên ngoài của bệnh	Có vấn đề về dinh dưỡng: Xanh xao hay bình thường
Khả năng giao tiếp	Hợp tác / không hợp tác / lạnh lùng / ít chia sẻ / kín đáo

3.3. Các câu hỏi cơ bản khi tư vấn dùng thuốc cho bệnh nhân

3.3.1. Cách đặt câu hỏi

Khi tiếp xúc với bệnh nhân, ngoài các thủ tục chào hỏi ban đầu, một số câu hỏi được quy định như sau tuỳ tình huống.

Bảng 2.10. Các câu hỏi cơ bản hướng dẫn dùng thuốc

Tình huống	Câu hỏi
Khi phát thuốc lần đầu	1. Bác sĩ dặn thuốc này để chữa bệnh gì? 2. Bác sĩ dặn uống thuốc này như thế nào? 3. Bác sĩ dặn uống thuốc này sẽ có những tác dụng gì?
Kiểm tra lại	4. Xin làm ơn nhắc lại thuốc này sẽ được uống như thế nào?
Khi phát thuốc cho lần tái khám	1. Anh/Chị... đã dùng thuốc này để chữa bệnh gì? 2. Anh/Chị... đã uống thế nào? 3. Khi dùng thuốc này có vấn đề gì xảy ra không?

Bảng 2.10 chỉ nêu nội dung cơ bản của câu hỏi, tuỳ tình huống, cách diễn đạt có thể rất khác nhau.

Ví dụ:

- Chỉ cách gọi bệnh nhân bằng anh /chị, ông/bà... hay tên cũng tạo ra sự thân mật, làm thu hẹp khoảng cách giao tiếp.
- Với câu hỏi 1, có thể hỏi nhiều cách:

  . Thuốc này giúp chữa bệnh gì?

  . Thuốc này dùng để làm gì?

  . Vì sao phải dùng thuốc này?
- Với câu hỏi 2:

  . "Bác sĩ dặn uống thuốc này như thế nào?":

Hoặc có thể làm rõ hơn khi hỏi:

. Mỗi lần uống bao nhiêu?

. Sau bao lâu uống 1 lần?

. Uống kéo dài bao lâu?

. Phải làm gì nếu quên uống thuốc?

. Uống 3 lần 1 ngày nghĩa là thế nào?

. Uống xa bữa ăn nghĩa là thế nào?

. Tại sao không được uống thuốc với sữa?

. Hai thuốc nào không được uống cùng một lúc?

.....

Nói chung cách đặt câu hỏi có mục đích làm tăng sự hiểu biết của bệnh nhân, tăng tuân thủ điều trị. Nội dung câu hỏi phụ thuộc nhiều vào trình độ hiểu biết về thuốc của DSLS. Cần lưu ý với các dạng thuốc có cách dùng đặc biệt.

- Với câu hỏi 3 " Bác sĩ dặn uống thuốc này sẽ có những tác dụng gì?": đây là câu hỏi về tác dụng điều trị và tác dụng phụ. Có thể làm rõ như sau:

  . Thuốc này sẽ có hiệu quả gì?

  . Làm thế nào để biết thuốc có hiệu quả?

  . Có thể thấy triệu chứng khó chịu nào?

  . Làm thế nào để giảm bớt buồn nôn khi dùng thuốc này?

Thực ra tất cả thông tin trên đều phải được bác sĩ dặn dò từ trước, nhiệm vụ của DSLS là hỏi để nhắc lại và sửa những nội dung mà bệnh nhân hiểu không đúng, vì vậy, DSLS cần lắng nghe và đề nghị bệnh nhân lặp lại. DSLS cũng có thể làm mẫu để bệnh nhân dễ hiểu hơn. Tư vấn của DSLS với bệnh nhân có tác dụng tốt hơn bác sĩ vì không gian tư vấn là riêng biệt, kiến thức về thuốc như dạng bào chế, tương tác thuốc, dược động học của dược sĩ tốt hơn...

3.3.2. Các loại câu hỏi

- *Câu hỏi mở:*

Câu hỏi mở thường được mở đầu bằng các từ: tại sao? cái gì? như thế nào? bao lâu?, để làm gì?... Loại câu hỏi này khuyến khích bệnh nhân cung cấp thông tin và người nghe dễ dàng đánh giá được nhận thức của người trả lời; tuy nhiên đòi hỏi phải có sự hợp tác và trình độ của bệnh nhân, sự kiên nhẫn và trình độ của DSLS.

- *Câu hỏi đóng:*

Loại câu hỏi này chỉ cần trả lời có hoặc không nhưng khó đánh giá thực sự bệnh nhân có hiểu đúng vấn đề không và không khuyến khích được bệnh nhân tìm hiểu kỹ vấn đề.

- *Câu hỏi dẫn dắt:*

Loại này đưa thông tin mà DSLS muốn kiểm tra lại nhận thức của bệnh nhân để xác định bệnh nhân đã nắm bắt đúng nội dung thông tin đã truyền đạt về cách dùng thuốc chưa, tuy nhiên câu trả lời cũng chỉ là **có** hoặc **không**, vì vậy cũng không đánh giá được hiểu biết thực sự của bệnh nhân .

Ví dụ sau đây hỏi về cách uống thuốc với 3 loại câu hỏi trên để so sánh:

- Câu hỏi đóng: "Bác sĩ có dặn anh /chị cách uống thuốc không?"
- Câu hỏi mở: "Bác sĩ dặn mỗi ngày anh /chị phải uống mấy viên?"
- Câu hỏi dẫn dắt: "Bác sĩ bảo anh /chị uống mỗi ngày 2 viên phải không?"

Rõ ràng câu hỏi mở có ưu việt hơn 2 loại câu hỏi kia. Tuy nhiên, câu hỏi đóng lại thuận tiện với những thông tin đơn giản còn câu hỏi dẫn dắt để hướng sự chú ý của bệnh nhân vào vấn đề cần làm rõ và thuận lợi với bệnh nhân hạn chế về khả năng diễn đạt.

4. MỘT SỐ TÌNH HUỐNG GỢI Ý CÁCH THU THẬP VÀ XỬ LÝ THÔNG TIN KHI THỰC HIỆN CHĂM SÓC DƯỢC

Sau đây là một số tình huống gợi ý tiến hành theo SOAP. Bốn bước này được thực hiện kể từ lúc BN nhập viện đến suốt quá trình điều trị.

Ca 1

Bệnh nhân Nguyễn thị L., 69 tuổi, đến khám bệnh với lý do: gần đây bà luôn thấy mệt mỏi, nặng đầu. Tình trạng này diễn ra khoảng vài tuần nay làm bà lo lắng.

Đây là tình huống thường gặp ở người cao tuổi và rất dễ bỏ qua. Thực chất tình trạng này có thể tiềm ẩn nguy cơ về bệnh. Vì vậy việc trao đổi với BN để thu thập thông tin là rất quan trọng.

S - Thu thập thông tin từ BN

Theo bà L. thì mọi sinh hoạt vẫn diễn ra bình thường: sáng vẫn đi tập thể dục, đi chợ và lo cơm nước cho các cháu; tuy nhiên bà cảm thấy mệt hơn trước, hay phải nghỉ giữa chừng khi làm việc, không đi bộ lâu được như trước, hay muốn nằm nhưng khó ngủ. Lần khám bệnh gần nhất cách đây 10 tuần tại phòng khám đa khoa của bệnh viện cán bộ (bà là cán bộ nghỉ hưu). Trong lần khám đó, bác sĩ phát hiện ra bà bị bệnh đái tháo đường và đã được nhập viện điều trị trong 2 tuần. Lúc ra viện, mức đường huyết ổn định (glucose máu 4-5 mmol/L). Thuốc được kê là gliclazid 5mg x 2 lần /ngày.

- Tiền sử về bệnh:
  . Nhồi máu cơ tim một lần vào năm 2000.
  . Tăng huyết áp (THA) điều trị từ 2002.
  . Gẫy xương đùi do ngã xe đạp năm 2005, hiện vẫn còn đóng đinh.
  . Đái tháo đường (ĐTĐ) typ II được phát hiện và điều trị từ 2007.
- Thuốc đã được kê và hiện đang dùng:
  . Gliclazid 5mg x 2 lần /ngày.
  . Amlodipin 5 mg 1 viên mỗi ngày.
  . Aspirin 100 mg mỗi buổi sáng.
  . Ibuprofen 400 mg x 2 lần /ngày.
  . Phosphalugel[d] 1 gói khi đầy bụng (Nhôm phosphate).
  . Calci-D...
- Hoàn cảnh gia đình:
  Sống với con trai và cháu nội. Kinh tế gia đình ổn định.
  Không nghiện rượu và thuốc lá.

Vấn đề đặt ra ở đây là: liệu tình trạng mệt mỏi trên có liên quan gì tới khả năng thất bại trong điều trị bệnh ĐTĐ, THA hay nguyên nhân khác? Do đó các thông tin từ bệnh án là rất quan trọng.

O - Các thông tin về tình trạng bệnh tật thu được qua bệnh án:

- Lâm sàng:
  - + Toàn trạng: da dẻ hồng hào, cơ thể cân đối cho thấy tình trạng dinh dưỡng tốt và không bị béo phì (bà L cao 1,56m, nặng 53kg). Trạng thái tinh thần thoải mái.
  - + Huyết áp đo được tại bệnh phòng: 130/85 mmHg. Nhịp tim 98 lần /phút.
  - + Mắt: có dấu hiệu bệnh lý võng mạc của ĐTĐ.
- Kết quả xét nghiệm sinh hoá máu:

Na^+	138 mmol/L (Bình thường: 134 -146 mmol/L)
K^+	2,8 mmol/L (Bình thường: 3,5 - 5,0 mmol/L)
Ure	10,6 mmol/L (Bình thường: 3 - 8 mmol/L)
Creatinin	67 µmol/L (Bình thường: < 90 µmol/L)

Giucose máu lúc đói 18 mmol /L (Bình thường: 3 - 6 mmol/L).

A - Nhận định của DSLS

- Không kiểm soát được đường huyết → Phải tìm nguyên nhân! (tuân thủ điều trị?, liều không đủ do bệnh nặng thêm theo tuổi tác? stress ...).
- Ure tăng nhưng creatinin lại bình thường! → có thể do mất nước do ĐTĐ?, do mất nhiều mồ hôi do nhiệt nhưng không bù đủ nước và điện giải (tháng 6 là tháng nóng, đặc biệt thời gian bà L. mắc bệnh là tuần nóng nhất kể từ đầu mùa), mất máu theo phân do thường xuyên dùng thuốc NSAID ?

P - Lập kế hoạch chăm sóc dược cho BN

- Khôi phục lại mức K^+ máu: sửa lại chế độ ăn uống hoặc nếu cần phải bổ sung kali.
- Đề nghị xét nghiệm tìm máu trong phân để có xử trí với việc dùng NSAID; trước mắt tạm thời ngừng ibuprofen chuyển sang dùng ức chế chọn lọc COX 2 nhưng phải theo dõi chặt đông máu và nhịp tim (ADR của nhóm này!).
- Cho BN vào nhóm tư vấn giáo dục về bệnh ĐTĐ. Hướng dẫn BN cách kiểm tra đường huyết ở nhà. Chỉnh lại liều gliclazid nếu cần.
- Theo dõi tiến triển sau khi đã áp dụng các biện pháp trên.

Ca 2. Một người đến hiệu thuốc mua Oresol.

Đây là tình huống hay gặp tại các nhà thuốc. Bình thường thì các dược sĩ bán hàng không để ý và bán thuốc mà không tư vấn. Tuy nhiên, cần hiểu rõ lý do dùng Oresol và cách sử dụng ngay cả với một thuốc đơn giản như Oresol.

S - Thu thập thông tin từ người được tư vấn

- Mua thuốc cho bản thân hay người khác.
- Người bị bệnh là trẻ em hay người lớn. Nếu là trẻ em thì tuổi bao nhiêu?
- Đã mua và sử dụng Oresol lần nào chưa?

O - Các thông tin về tình trạng bệnh tật

Đây là trường hợp mua thuốc OTC và điều trị tại nhà, vì vậy thông tin về bệnh của BN chỉ có được nhờ phỏng vấn. Để có được thông tin chính xác, DSLS cần có kiến thức về bệnh. Với các nước có ngành dược lâm sàng phát triển, DSLS được coi là người chẩn đoán bệnh đầu tiên với các bệnh thông thường (cảm, cúm, táo bón, tiêu chảy...).

- Bị ỉa chảy lâu chưa?
- Phân (màu, mùi)?
- Mỗi ngày đi ngoài mấy lần?
- Bệnh nhân tỉnh táo hay mệt mỏi?
- Tình trạng tiểu tiện?
- Có sốt? nôn?

A - Nhận định của DSLS:

Những thông tin trên sẽ giúp xác định có cần đưa BN nhập viện?

P - Lập kế hoạch CSD cho BN:

Nếu là tình huống cho phép dùng Oresol thì phải hướng dẫn cách pha, cách cho uống (số lần), cách bảo quản sau khi pha, xử lý nếu uống không hết...

Ngoài ra cần tư vấn cách theo dõi tiến triển và các dấu hiệu cho biết tình trạng bệnh xấu đi cần nhập viện.

KẾT LUẬN

Giáo dục và tư vấn cho bệnh nhân là việc làm còn rất mới trong điều trị ở Việt Nam. Công tác này đòi hỏi cả 2 phía: người tư vấn (DSLS) và người được tư vấn (BN hoặc người chăm sóc BN): người được tư vấn cần có sự cởi mở, thiện chí hợp tác. Phía DSLS cần có kiến thức chuyên môn, kỹ năng tư vấn và đặc biệt trách nhiệm và tận tuy. Nếu chỉ có một phía thì chắc chắn hiệu quả thu được sẽ không như mong đợi.

Chương 3

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ KHI DÙNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN - THẬN

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được những nội dung cơ bản trong theo dõi điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.*
2. *Trình bày được những nội dung cơ bản trong theo dõi điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.*
3. *Liệt kê được những bước cần làm khi thực hành hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận.*

MỞ ĐẦU

Theo dõi điều trị (Therapeutic Drug Monitoring = TDM) là giám sát hiệu quả điều trị qua dấu hiệu lâm sàng hoặc nồng độ thuốc trong máu với mục đích bảo đảm được liều hiệu quả - an toàn nhất cho bệnh nhân. TDM cũng dùng để phát hiện những bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

Không phải thuốc nào cũng cần theo dõi qua nồng độ thuốc trong máu. Nếu tác dụng của thuốc có thể đánh giá được qua một chỉ số xét nghiệm (ví dụ mức glucose máu, lipid máu...) hoặc một thông số lâm sàng (đo huyết áp, đo thông khí phổi...) thì giám sát nồng độ chỉ cần khi nghi ngờ độc tính của thuốc. Theo dõi điều trị qua xác định nồng độ thuốc trong máu thường quy chỉ tiến hành với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Tuy nhiên theo dõi đáp ứng lâm sàng vẫn là biện pháp quan trọng nhất trong giám sát điều trị bởi vì đáp ứng cá thể ở BN có thể khác nhau với cùng một nồng độ thuốc trong máu.

Chuyên đề này gồm những nội dung chính sau đây:

- Theo dõi điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
- Theo dõi điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
- Hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu.

1. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ KHI SỬ DỤNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

1.1. Tại sao phải theo dõi điều trị khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan?

Khi chức năng tế bào gan suy giảm, hậu quả dẫn đến là:

- Giảm khả năng chuyển hoá thuốc.
- Giảm sản xuất protein
- Giảm khả năng sản xuất và bài tiết mật.

Những thay đổi này đều ảnh hưởng đến các thông số dược động học (DĐH) của thuốc, trong đó có độ thanh thải của thuốc (Cl_H). Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến các thông số DĐH được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến các thông số DĐH

Biến đổi tại gan	Thông số DĐH bị ảnh hưởng
Q_H ↔, ↑, ↓	Cl_H ↔, ↑, ↓
Enzym gan ↓	Cl_H ↓ (đặc biệt với thuốc có $E_H < 0,3$)
Albumin ↓ và/ hoặc: α- glycoprotein ↓	Cl_H ↑ ($E_H < 0,3$ ↑↑) V_d ↑
Bài tiết mật ↓	Cl_H ↓ (với thuốc bài xuất nhiều qua mật)

Có thể nhận thấy mối liên quan giữa các thông số dược động học với Cl_H theo phương trình:

$$Cl_H = Q_H . \left(\frac{fu . Cli}{Q_H + fu . Cli} \right) = Q_H . E_H$$

Ở đây:

Cl_H: Clearance gan (H = hepatic)

fu: Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do (u = unbound)

Cli: Clearance nội tại (đánh giá hoạt tính của enzym gan, i = intrinsic)

Q_H: Lưu lượng dòng máu qua gan (H = Hepatic)

E_H: Hệ số chiết xuất của thuốc tại gan.

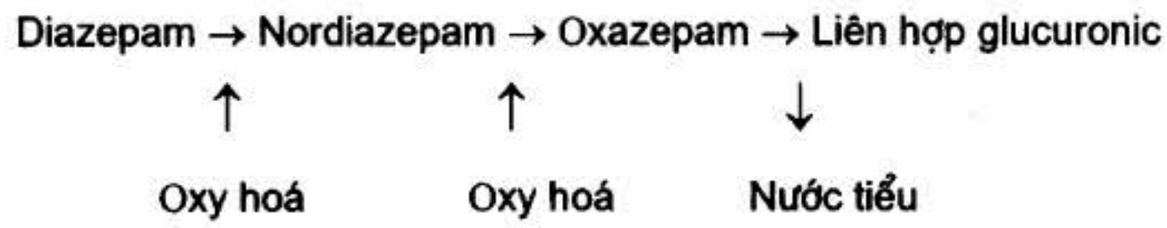
Từ phương trình này có thể thấy sự tổn thương chức năng gan ảnh hưởng rõ nhất đến sự bài xuất thuốc qua gan nhưng mức độ ảnh hưởng nhiều hay ít phụ thuộc vào hệ số chiết xuất của thuốc qua gan (E_H): những thuốc có $E_H > 0,7$ thì $Cl_H \approx Q_H$ có nghĩa là clearance gan phụ thuộc chủ yếu vào lưu lượng dòng máu qua gan. Khi suy giảm chức năng gan, dòng máu qua gan giảm và do đó Cl_H cũng giảm. Hậu quả cuối cùng là làm tăng nồng độ thuốc kéo dài dẫn đến tích luỹ và gây độc; do đó cần có biện pháp thích hợp để tránh độc tính như lựa chọn thuốc hoặc hiệu chỉnh lại liều cho các đối tượng này.

1.2. Các nguyên tắc cơ bản trong sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Có 3 nguyên tắc cơ bản khi sử dụng thuốc ở BN suy gan:

Nên chọn những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận hoặc những thuốc bài xuất qua gan dưới dạng liên hợp glucuronic.

Thường thì nếu tỷ lệ bài xuất > 50% qua gan được coi là lớn. Tuy nhiên, điều này còn tuỳ thuộc độc tính của bản thân hoạt chất và chất chuyển hoá. Ví dụ: diazepam là một chất chuyển hoá qua gan nhưng 2 chất chuyển hoá của diazepam là nordiazepam và oxazepam đều là chất còn hoạt tính và giai đoạn này thực hiện qua cyt.P450. Quá trình bất hoạt diazepam chỉ xảy ra ở giai đoạn cuối với sự liên hợp glucuronic của oxazepam. Như vậy nếu chọn thuốc an thần cho bệnh nhân suy gan thì không nên chọn diazepam mà nên chọn oxazepam. Lý do là sự suy giảm chức năng gan ảnh hưởng nhiều đến hệ enzym chuyển hoá thuốc cyt.P450 nhiều hơn lên quá trình liên hợp glucuronic.



Hình 3.1. Sơ đồ chuyển hoá diazepam tại gan

Bảng 3.1 cho ví dụ về tỷ lệ chuyển hoá qua gan với một số thuốc. Các số liệu trong bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ chuyển hoá của thuốc qua gan rất khác nhau với các thuốc cùng nhóm. Chính đặc điểm này cho phép lựa chọn thuốc có cùng tác dụng nhưng ít hoặc không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan trên bệnh nhân suy gan. Thường thì việc tránh sử dụng thuốc chuyển hoá nhiều qua gan cho suy BN gan được khuyến khích vì khả năng hiệu chỉnh liều cho đối tượng này khó thực hiện.

Bảng 3.2. Tỷ lệ chuyển hoá qua gan với một số thuốc

Nhóm thuốc	Thuốc cụ thể	% chuyển hoá
Giảm đau	Morphin và dẫn chất	100
	Paracetamol	100
Chống tăng huyết áp	Reserpin	~ 100
	Candesartan	52
	Benazepril	54
	Captopril	40-50
	Ramipril	70
	Propranolol	95
	Metoprolol	85
	Esmolol	90
	Amlodipin	90
	Diltiazem	95
	Verapamil	97
Lợi tiểu	Acetazolamid	0
	Furosemid	30-50
	Hydrochlorothiazid	5
	Acid ethacrynic	90
	Idapamid	97
Thuốc an thần kinh, dẫn chất benzodiazepin	Diazepam	100
	Oxazepam	100
	Lorazepam	100
Nitrat	Isosorbide dinitrat	~100
	Isosorbide monohydrat	95
	Nitroglycerin	~100
Kháng sinh	Cefepime	15
	Cefoperazon	80
	Ceftriazon	70
	Cefradin	0
	Clarithromycin	70
	Erythromycin	85
	Dirithromycin	95

Như vậy, việc theo dõi điều trị tuỳ thuộc từng chất cụ thể, trong đó tỷ lệ thuốc bài xuất qua từng cơ quan, độ độc với cơ quan đó là các yếu tố quyết định.

Tránh kê đơn những thuốc:

– Có tỷ lệ liên kết protein cao:

Việc tránh dùng những thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao là do khi bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, tỷ lệ thuốc ở dạng tự do tăng cao dễ dẫn đến tác dụng không mong muốn và quá liều.

Bảng 3.3. Tỷ lệ liên kết của một số thuốc với protein huyết tương

Mức độ liên kết	Tỷ lệ liên kết (%)	Thuốc
Cao	100 → 75	Aspirin Propranolol Diazepam Dicoumarol Ceftriaxon Valproat Na
Trung bình	75 → 25	Cloroquin Morphin Methotrexat Penicilin G
Yếu	≤ 25	Guanethidin Isoniazid Uabain Lithi

– Bị khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu ($E_H > 0,7$)

Như đã nêu ở phần trên, những thuốc bị khử hoạt mạnh (>70%) khi qua vòng tuần hoàn đầu (1^{st} pass) sẽ bị ảnh hưởng nhiều bởi lưu lượng tuần hoàn quan gan và sinh khả dụng rất dễ bị tăng nếu kê đơn cho bệnh nhân suy gan. Bảng 3.4 trình bày hệ số chiết xuất qua gan của một số thuốc thường dùng và bảng 3.5 cho một số ví dụ về sự thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc có $E_H > 0,7$ ở BN xơ gan.

Bảng 3.4. Hệ số chiết xuất qua gan (EH) của một số thuốc

$E_H < 0,3$	$E_H = 0,3 - 0,7$	$E_H > 0,7$
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylate		Pentazocin
Theophylin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamil

Bảng 3.5. Thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc có $E_H > 0,7$ ở BN xơ gan

Thuốc	% tăng sinh khả dụng
Labetalol	91
Midazolam	100
Morphin	115
Nifedipin	78
Propranolol	67
Verapamil	60

Giảm liều những thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan qua cytocrom P-450.

Do không có một thông số dược động học nào cho phép đánh giá chính xác tình trạng và mức độ tổn thương gan giống như thông số clearance - creatinin đối với thận nên vấn đề hiệu chỉnh liều theo trạng thái bệnh lý của gan khó thực hiện. Thường thì việc phân loại xơ gan căn cứ vào dấu hiệu lâm sàng, ví dụ (vàng da, cổ trướng, gan to...) và việc hiệu chỉnh căn cứ vào các dấu hiệu này, ví dụ bảng 3.6 trình bày cách hiệu chỉnh liều pefloxacin theo triệu chứng lâm sàng: liều khuyến cáo bình thường 8 mg/kg, truyền tĩnh mạch trong vòng 60 phút, khoảng cách đưa thuốc tuỳ thuộc dấu hiệu suy giảm chức năng gan.

Bảng 3.6. Hiệu chỉnh liều pefloxacin ở bệnh nhân suy gan căn cứ theo triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Khoảng cách đưa thuốc
Nếu không có vàng da và cổ trướng	2 lần / 24 giờ
Nếu có vàng da	1 lần / 24 giờ
Nếu có cổ trướng	1 lần / 36 giờ
Vừa vàng da vừa cổ trướng	1 lần / 48 giờ

Đa số tài liệu sử dụng bảng phân loại Child-Pugh và nhà sản xuất đưa ra mức liều khuyến cáo căn cứ vào phân loại này (Bảng 3.7).

Bảng 3.7. Phân loại Child-Pugh

(Nguồn: ACP PIER, Journal Club & AHFS DI Essentials)

Chỉ tiêu đánh giá	Điểm		
	1	2	3
Cổ trướng	Không	Nhẹ đến vừa	Căng cứng
Bilirubin/Huyết thanh	≤ 2	2 - 3	≥ 3
Albumin	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	1,7	1,8 - 2,3	≥ 2,4
Encephalopathy	Không	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4

Ghi chú:
INR: international normalized ratio, hệ số Quốc tế thông thường.
Encephalopathy: bệnh não -gan.

Phân độ bệnh não -gan được trình bày trong bảng 3.8.

Bảng 3.8. Phân độ bệnh não - gan

(Nguồn: Principles of Critical Care - 3rd Ed. 2005)

Mức độ bệnh	Triệu chứng lâm sàng
1	Lẫn lộn hoặc thay đổi tâm tính
2	Mộng du hoặc hành vi lẫn lộn, tư duy không rõ ràng
3	Tư duy không rõ ràng, đặc biệt là hành vi lẫn lộn và rối rắm
4	Lãnh đạm hoặc không phản ứng với mọi sự việc

Child-Pugh A từ 5 - 6 điểm, Child-Pugh B từ 7 - 9 điểm và Child-Pugh C từ 10 - 15 điểm. Đánh giá lâm sàng mức độ xơ gan theo phân loại này được trình bày trong bảng 3.9.

Bảng 3.9. Đánh giá lâm sàng xơ gan theo Child-Pugh

Phân loại	Điểm	Đánh giá lâm sàng
A	5 - 6	Nhẹ, còn bù
B	7 9	Nặng, mất bù
C	10 - 15	Rất nặng, mất bù

Tuy nhiên, tương ứng với Child-Pugh A, B, C thì sẽ giảm liều theo tỷ lệ nào đều tuỳ thuộc vào các nghiên cứu lâm sàng của nhà sản xuất và tỷ lệ này không phải lúc nào cũng tương ứng với tỷ lệ suy giảm độ thanh thải của thuốc qua gan, ví dụ: zidovudin khi sử dụng ở bệnh nhân Child-Pugh B/C với Cl_H giảm 44% được khuyến cáo giảm 50% liều thông thường nhưng tolcapone (chất ức chế dopa -decarboxylase dùng phối hợp với L-Dopa để tăng hoạt tính của L-Dopa trong điều trị bệnh Parkinson) khi sử dụng cho bệnh nhân xơ gan có Child-Pugh B cũng chỉ giảm liều 50% trong khi Cl_H giảm 73% ở đối tượng này. Hiện tài liệu đề cập đến hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan không nhiều, đặc biệt là bệnh nhân viêm gan, vì vậy xu hướng tránh sử dụng các thuốc chuyển hoá nhiều qua gan vẫn được chú trọng, nếu không tránh được thì phải theo dõi sát lâm sàng và tốt nhất vẫn là đo nồng độ thuốc trong máu.

2. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ KHI SỬ DỤNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN SUY THẬN

2.1. Tại sao phải theo dõi điều trị khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận?

Có nhiều lý do khiến cho việc dùng thuốc với người suy thận phải thận trọng và cân nhắc, đó là do sự suy giảm chức năng thận sẽ kéo theo thay đổi số phận thuốc trong cơ thể, đặc biệt là sự tích luỹ thuốc. Suy thận không chỉ nguy

hiểm với những trường hợp thuốc được thải trừ qua thận chủ yếu ở dạng còn hoạt tính mà ngay cả với thuốc đã được chuyển hoá phần lớn qua gan thành dạng bất hoạt vì lúc này sự tích luỹ chất chuyển hoá có thể dẫn đến quá tải trong chuyển hoá ở gan. Nhiều thuốc, ví dụ paracetamol, mặc dù chuyển hoá 100% thành chất không hoạt tính tại gan nhưng vẫn phải hiệu chỉnh liều khi suy thận bởi vì sự ứ trệ bài xuất sẽ dẫn đến hậu quả quá tải trong chuyển hoá tại gan và hậu quả là gây tăng nồng độ thuốc trong máu dẫn đến tăng độc tính. Do đó việc nắm vững đặc tính chuyển hoá và bài xuất sẽ giúp cho việc lựa chọn thuốc phù hợp với bệnh nhân. Với bệnh nhân suy thận nếu buộc phải sử dụng thuốc bài xuất qua thận chủ yếu ở dạng còn hoạt tính thì việc hiệu chỉnh liều là cần thiết; lúc này phải căn cứ vào sự thay đổi dược động học của thuốc. Việc theo dõi bệnh nhân trong trường hợp này phải chú trọng cả 2 khâu:

- Chức năng thận còn lại (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin, Clcr).
- Nồng độ thuốc trong máu.

Bảng 3.10 trình bày ví dụ về tỷ lệ bài xuất ở dạng còn hoạt tính qua thận của một số thuốc. Số liệu trong bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính không phải luôn giống nhau ở các trong cùng một nhóm dược lý, thậm chí cùng cấu trúc hoá học. Việc thay đổi nhóm thế trong cấu trúc chung của nhóm nhiều khi dẫn đến thay đổi đặc tính tan của thuốc và thay đổi dược động học. Ví dụ cùng cấu trúc quinolon nhưng ofloxacin lại bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính, tỷ lệ này giảm dần với ciprofloxacin và còn rất thấp ở moxifloxacin.

2.2. Đánh giá chức năng thận

Clearance creatinin được coi là chỉ số tin cậy đánh giá chức năng thận. Với bệnh nhân suy thận mạn, lượng thuốc thải qua thận thay đổi theo độ thanh thải creatinin (Clearance creatinin - Clcr) và liều hiệu chỉnh cũng được tính lại theo mức suy giảm Clcr của bệnh nhân suy thận so với người có chức năng thận bình thường.

Hệ số thanh thải creatinin được tính theo phương trình của Cockcroft & Gault:

$$Clcr = \frac{(140 - Tuổi) \times Thể\ trọng}{Cr/HT \times 72}$$

Ghi chú:

Tuổi bệnh nhân được tính theo năm, Thể trọng tính theo kg.

Cr/HT là nồng độ creatinin trong huyết thanh tính theo mg /dL. Nếu Cr/HT tính theo đơn vị là µmol /L thì thay vì x 72, ta sẽ x với 0,88.

Đơn vị của Clcr là mL/min.

Clcr tính theo công thức trên dành cho nam giới. Clcr-nữ = Clcr-nam x 0,85.

Bảng 3.10. Tỷ lệ thuốc bài xuất ở dạng còn hoạt tính qua thận

Nhóm thuốc	Thuốc	Tỷ lệ (%)
Kháng sinh	Ampicilin	90
	Amoxicilin	70
	Ciprofloxacin	50-60
	Ofloxacin	80
	Moxifloxacin	20
	Tetracyclin	50
	Doxycyclin	35
Chống tăng huyết áp	MetylDOPA	30
	Captopril	40
	Enalapril	88
	Peridopril	90
	Atenolol	85
	Metoprolol	10
Thuốc kháng Histamin H_1	Diphenhydramin	2
	Loratadin	40
	Promethazin	< 2
	Fexophenadin	3-5
Thuốc thần kinh, tâm thần	Carbamazepin	2-3
	Clonazepam	< 1
	Gabapentin	90
	Phenobarbital	19-31
	Acid Valproic	< 5
Thuốc chống đông máu	Ticlopidin	2
	Acid Tranxenamic	90

Bảng 3.11. Phân loại mức độ suy thận theo creatinin huyết thanh và Clcr

Độ suy thận	Creatinin/HT (µmol/l)	Clcr(ml/phút)
Nhẹ	150 - 300	20 - 50
Vừa	300 - 700	20 - 10
Nặng	> 700	< 10

Cần lưu ý rằng nếu đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân suy thận nặng phải thẩm tích thì creatinin trong huyết thanh có thể thay đổi trong quá trình thẩm tích hoặc giữa khoảng thời gian 2 lần thẩm tích, trong khi nếu tính theo công thức trên thì nồng độ creatinin trong huyết thanh có được chỉ sau 1 lần lấy máu mà không phản ánh được cả thời gian điều trị. Vì vậy với những đối tượng phải thẩm tích thì mức liều khuyến cáo căn cứ vào bảng hướng dẫn riêng. Ví dụ: theo *Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guilines for Adult and Children của American College of Physicians* (2007), ofloxacin có mức liều cho người lớn là 200-400mg cách 12 giờ /lần cho các BN có Clcr > 50ml/phút, 200-400mg, cách 24 giờ cho BN có Clcr từ 50-10ml/phút, 200mg cách 24 giờ cho BN có Clcr từ < 10ml/phút. Với bệnh nhân phải thẩm tích thì mức liều khuyến cáo như sau:

- IHD (Intermitent Hemodialysis): 100-200 mg sau thẩm tích.
- PD (Peritoneal Dialysis): 200mg cách 24 giờ.
- CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy): 300mg cách 24 giờ.

Tuy nhiên, mức liều hiệu chỉnh có thể sai khác chút ít tuỳ thuộc nguồn tài liệu.

Ngoài ra phải chú ý là với một số đối tượng đặc biệt như người già, người bị teo cơ mức creatinin không luôn tương đồng với chức năng thận. Vì vậy liều dùng tính theo công thức hiệu chỉnh trên cơ sở Clcr chỉ có tác dụng thăm dò ban đầu, tiếp theo đó phải điều chỉnh lại liều căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu.

Những trường hợp bệnh nhân nằm ở mức cân nặng và chiều cao bình thường, có thể đánh giá chức năng thận qua tốc độ lọc cầu thận (GFR) theo công thức của MDRD (Modifiaction Diet of Renal Diseases):

$$GFR\ (mL/min/1,73\ m^2) = 186 \times (Cr_s)^{-1,154} \times (Tuổi)^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ})$$

Trong công thức trên, nồng độ creatinin trong huyết thanh được tính theo mg /dL, còn nếu nồng độ creatinin được tính theo µmol/L thì có công thức sau:

$$GFR\ (ml/min/1,73m^2) = 186 \times (Cr_s / 88,4)^{-1,154} \times (Tuổi)^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ})$$

Tuy nhiên công thức này không chính xác bằng công thức của Cockcroft & Gault.

Bảng 3.12. Phân loại suy thận theo tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Mức độ suy thận	GFR (ml/phút/1,73m^2)
I	90+
II	60-89
IIIa	45-59
IIIb	30-44
IV	15-29
V	<15

2.3. Các nguyên tắc cơ bản để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều thuốc ở BN suy thận căn cứ vào:

- Tỷ lệ thuốc còn hoạt tính thải trừ qua thận.
- Mức độ độc của thuốc tức là mối tương quan của hiệu quả và độc tính đến nồng độ thuốc trong máu (phạm vi điều trị rộng hay hẹp).

Cách hiệu chỉnh lại liều có thể là: giảm liều thuốc hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc hoặc phối hợp cả 2 cách này.

Giảm liều cho phép nồng độ thuốc trong máu không tăng nhiều, tránh được nguy cơ độc tính nhưng có nguy cơ không đạt liều điều trị mong muốn. Với một số loại thuốc, trước khi giảm liều, nếu xét cần thiết có hiệu quả ngay thì phải đưa liều tải còn gọi là liều nạp (loading dose). Liều tải của thuốc thường bằng liều thường dùng cho BN không suy thận.

Kéo dài khoảng cách đưa thuốc giúp giữ được nồng độ điều trị nhưng lại có nguy cơ kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc dưới mức điều trị làm tăng khả năng kháng thuốc hoặc bùng phát cơn bệnh. Do đó nếu hệ số hiệu chỉnh quá lớn thì phương án phối hợp cả 2 cách làm trên là hợp lý.

Các bước tiến hành:

Đánh giá tỷ lệ suy giảm chức năng thận ở BN qua hệ số R_F:

$$RF = \frac{\text{Clcr-st.}}{\text{Clcr- bt.}}$$

Ở đây:

Clcr-st là clearance creatinin ở bệnh nhân suy thận

Clcr-bt là clearance creatinin ở BN có chức năng thận bình thường (80 - 120 ml/phút).

Tính hệ số hiệu chỉnh Q:

$$Q = 1 - fe \times (1 - R_F)$$

Ở đây:

Q là hệ số hiệu chỉnh cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.

fe là tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính (được biết từ đặc tính dược động học của thuốc ở người có chức năng thận bình thường).

R_F như vừa nêu trên là tỷ lệ suy giảm của chức năng thận.

Theo công thức trên, chỉ hiệu chỉnh lại liều của phần thuốc thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua thận còn phần thuốc bài xuất qua gan không tính được vì không có một thông số nào cho biết chức năng bài xuất thuốc qua gan sẽ giảm bao nhiêu trong trường hợp chức năng gan bị suy giảm. Đấy cũng là lý do tại

sao khi chức năng gan bị suy giảm, người ta khuyên nên chọn các thuốc không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính.

Công thức hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận sau khi đã có hệ số Q

Có 3 cách hiệu chỉnh:

1/ Giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc và giảm liều:

$$D\text{-}st = D\text{-}bth \times Q$$

2/ Giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

$$\tau\text{-}st. = \tau_bt / Q$$

Ở đây:

τ là khoảng cách đưa thuốc

D-st là liều dùng cho BN suy thận

D-bth là liều dùng cho người không suy thận

3/ Vừa giảm liều, vừa nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

Nhiều trường hợp, nếu dùng hệ số Q để giảm liều thì liều mới không bao giờ đáp ứng được nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức điều trị. Nếu giữ nguyên liều thì tại thời điểm ngay sau khi đưa thuốc, nồng độ lại quá cao nhưng sau đó do khoảng cách quá dài nên giai đoạn thuốc có nồng độ ở dưới mức điều trị cũng kéo dài, do đó hiệu quả điều trị thấp. Những trường hợp này, ta có thể chọn một hệ số Q khác trung gian và dùng kết hợp cả 2 phương pháp: *vừa giảm liều vừa nới rộng khoảng cách.*

Từ nguyên tắc trên, các nhà sản xuất thường đưa ra bảng tính sẵn để người dùng tiện áp dụng.

2.4. Một số ví dụ về hướng dẫn hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng thận theo bảng tính sẵn

Ví dụ 1. Giảm liều và giữ khoảng cách đưa thuốc

Ví dụ hiệu chỉnh liều cephalothin, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch với mức liều bình thường cho người lớn là 500mg - 1g, cứ 4 - 6 giờ một lần tuỳ theo mức độ nhiễm khuẩn. Với bệnh nhân suy thận, liều được khuyến cáo theo bảng 3.13 (Nguồn: *Dược thư Quốc gia* - 2000, tr.241).

Bảng 3.13. Hiệu chỉnh liều cephalothin

Clcr (ml/ph)	Liều duy trì tối đa cho người lớn
> 50	2g, cứ 6 giờ một lần
50 - 25	1,5g, cứ 6 giờ một lần
< 25 - 10	1g, cứ 6 giờ một lần
<10	0,5g, cứ 6 giờ một lần

Ví dụ 2: Nới rộng khoảng cách đưa thuốc nhưng giữ nguyên liều

Nới rộng khoảng cách đưa thuốc của gentamicin dựa vào Clcr; liều bình thường 5-7 mg/kg cách 24 giờ (Nguồn: *Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guilines for Adult and Children của American College of Physicians* (2007):

Bảng 3.14. Nới rộng khoảng cách khi dùng gentamicin

Clcr (mL/ph)	Khoảng cách đưa thuốc
> 50	5-7 mg/kg cách 24 giờ
50 - 10	5-7 mg/kg cách 48 giờ
<10	5-7 mg/kg cách 72 giờ
Thẩm tích máu ngắt quãng (IHD)	Giảm liều 1/2 và đưa sau thẩm tích

Nhiều tài liệu khuyến cáo: khi chức năng thận giảm với Clcr < 20 ml/phút, cần định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương ở nhiều điểm liên tiếp rồi tính lại $t_{1/2}$. Liều tiếp theo sẽ được đưa tuỳ theo $t_{1/2}$ để đạt Cmin < 1mg/L.

Ví dụ 3. Phối hợp cả 2 phương án giảm liều và nới rộng khoảng cách đưa thuốc

Phối hợp cả 2 phương án giảm liều và nới rộng khoảng cách đưa thuốc khi dùng ceftazidim, một kháng sinh đặc hiệu với *P. aeruginosa*. Liều khởi đầu là 1g cách 12 giờ, sau đó các liều kế tiếp thay đổi tuỳ thuộc vào độ thanh thải creatinin ((Nguồn: *Dược thư Quốc gia* - 2000, tr.261).

Bảng 3.15. Hiệu chỉnh liều ceftazidim

Clearance - creatinin (mL/ ph)	Liều	Khoảng cách đưa thuốc
50 - 31	1 g	cách 12 giờ một lần
30 - 16	1 g	cách 24 giờ một lần
15 - 6	500 mg	cách 24 giờ một lần
< 5	500 mg	cách 48 giờ một lần

2.5. Một số trường hợp cần lưu ý

2.5.1. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng cả gan và thận

Một số thuốc có độc tính cao và tỷ lệ bài xuất qua gan và thận gần tương đương nhau, ví dụ: ciprofloxacin bị chuyển hoá qua gan khoảng 40-50% nhưng do độc tính trên gan cao nên vẫn phải hiệu chỉnh liều. Đây là trường hợp phải hiệu chỉnh liều cả khi suy gan và suy thận. Liều cho bệnh nhân suy thận được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Clcr). Khi dùng qua đường tĩnh mạch,

liều khuyến cáo là 200 mg /lần, truyền trong 30 phút với khoảng cách đưa thuốc như sau:

Bảng 3.16. Hiệu chỉnh liều ciprofloxacin

Chức năng Gan - Thận	Nhịp đưa thuốc
Bình thường	200 mg x 2 - 3 lần * / 24 giờ
Bệnh nhân suy thận: Cicr < 20 ml/phút hoặc phải thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc.	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24 giờ
Bệnh nhân suy gan nặng có cổ trướng	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24 giờ

Ghi chú:

* 2 lần /24 giờ cho người có chức năng gan thận bình thường (có thể tới 3 lần /24 giờ nếu bệnh nặng hoặc vi khuẩn kháng thuốc).

2.5.2. Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận với thuốc chuyển hoá chủ yếu qua gan

Ví dụ điển hình với trường hợp này là paracetamol. Bình thường paracetamol chuyển hoá thành dạng bất hoạt qua liên hợp glucuronic (100%) và thải trừ ở dạng đã mất hoạt tính qua thận. Tuy nhiên khi liều dùng quá khả năng bài xuất qua con đường liên hợp glucuronic (thường > 6g/ngày) thì paracetamol sẽ được chuyển hoá theo liên hợp với glutathion. Nếu tiếp tục tăng liều (> 10g/ngày) khả năng chuyển hoá này cũng bị bão hoà, lúc này chất chuyển hoá trung gian của paracetamol là N-parabenzoquinonemine (NAPQUI) sẽ liên kết với protein của gan và gây hoại tử tế bào gan. Như vậy khi chức năng thận suy giảm, có thể liều dùng vẫn ở mức khuyến cáo nhưng nồng độ paracetamol bị vượt ngưỡng chịu đựng của gan và gây độc. Bảng 3.17 trình bày khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho thuốc này (*American College of Physicians (2007), Dosing Guideline for Adults and Children).*

Bảng 3.17. Hiệu chỉnh liều paracetamol theo chức năng thận

Đối tượng sử dụng	Liều bình thường	Mức hiệu chỉnh theo GFR (ml/min) (% liều bình thườngl)		
		> 50	50 - 10	< 10
Trẻ em	10 - 15mg/kg/24 giờ; cách 4 - 6 giờ	100%	100%	Cách 8 giờ
Người lớn	650mg; cách 4 giờ	100%	Cách 6 giờ	Cách 8 giờ

3. GIỚI THIỆU MỘT SỐ PHẦN MỀM ONLINE ĐỂ TÍNH TOÁN KHI ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG THẬN

3.1. Tính tốc độ lọc cầu thận (GFR) cho bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi)

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm

Top of Form Plasma creatinine	(mg/dL)
Age	
African American	Yes No
Gender	Maie Femaie
GFR value:	mL/min/1.73 m^2

3.2. Tính tốc độ lọc cầu thận (GFR) cho bệnh nhân nhi (<18 tuổi)

http://nephron.com/cgi-bin/peds_nic.cgi

Plasma creatinine mg/dL umol/L	
Height centimeters inches	
Age	
Gender	Male Female
Clear	Resets all values when checked

3.3. Tính clearance creatinin

3.3.1. http://www.patient.co.uk

Sex:	Male Female
Weight:	Pounds
Age:	Years
Serum Creatinine:	mg/dL

3.3.2. http://www.mcw.edu/calculators/creatinine.htm

Patient Name: Room:

Age: Male Scr: mg/dL

Height: Inches Weight: Kilograms

Calculate Clear

Chương 4

KIỂM SOÁT TƯƠNG TÁC THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ

MỤC TIÊU

1. Liệt kê và phân tích được 8 nguyên tắc cơ bản khi kê đơn nhằm giảm thiểu tương tác bất lợi.

2. Trình bày được 4 nội dung cần làm nhằm hạn chế tương tác thuốc (TTT) bất lợi.

MỞ ĐẦU

Tương tác thuốc (TTT) là hiện tượng một thuốc bị thay đổi tác dụng hoặc độc tính trên người bệnh khi được sử dụng đồng thời với thuốc khác hoặc với thức ăn đồ uống. Tương tác thuốc có thể làm giảm, mất tác dụng hoặc ngược lại, gây ra những tai biến nguy hiểm, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu cho thấy tác hại do tương tác thuốc gây ra là rất đáng kể, do đó, việc phát hiện và xử lý kịp thời các tương tác thuốc có ý nghĩa quan trọng với mỗi khoa lâm sàng.

Chuyên đề này nhằm cung cấp kiến thức về TTT, cách phát hiện TTT và các biện pháp nhằm hạn chế tác hại do TTT gây ra.

1. CÁC NGUYÊN TẮC CƠ BẢN KHI PHỐI HỢP THUỐC NHẰM GIẢM TƯƠNG TÁC BẤT LỢI

Phần lớn tương tác thuốc có thể dự đoán và ngăn chặn được nhờ sự thận trọng và hiểu biết của bác sĩ về các thuốc khi kê đơn. Tuy nhiên, ngoài những thuốc được bác sĩ chỉ định, bệnh nhân còn dùng các thuốc bán không cần đơn (OTC) hoặc thuốc điều trị các bệnh khác ngoài tầm kiểm soát của bác sĩ đang điều trị. Điều này làm cho việc kiểm soát tương tác thuốc gặp nhiều khó khăn.

Điều kiện tiên quyết để phòng tránh, phát hiện và xử lý tương tác thuốc một cách có hiệu quả là người kê đơn phải có đầy đủ kiến thức về các thuốc kê đơn: các tính chất dược động học, dược lực học, những tác dụng phụ và tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Bên cạnh đó, chức năng của gan và thận - cơ quan chủ yếu thải trừ thuốc, cũng có vai trò rất quan trọng do có thể làm tăng nồng độ thuốc.

Sau đây là 8 nguyên tắc cơ bản để giảm thiểu TTT bất lợi có thể xảy ra trong quá trình kê đơn điều trị:

1. Lựa chọn thuốc phù hợp.

2. Lựa chọn phác đồ phù hợp.

3. Không phối hợp các thuốc có cùng tác dụng phụ hoặc độc tính lên một cơ quan hoặc tổ chức.

4. Lưu ý chức năng gan thận ở bệnh nhân.

5. Lưu ý khi trong đơn có thuốc có độc tính cao và khoảng điều trị hẹp.

6. Lưu ý đến các thuốc gây ra những tương tác bất lợi đã được ghi nhận rõ ràng trong y văn.

7. Lưu ý đơn thuốc của những bệnh nhân khó theo dõi.

8. Lưu ý đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Nguyên tắc 1. Lựa chọn thuốc phù hợp

Trên thực tế, do tính phức tạp của quá trình bệnh lý (bệnh đang điều trị và bệnh khác mắc kèm theo) nên việc kê đồng thời nhiều thuốc là khó tránh khỏi. Trong quá trình điều trị, người kê đơn luôn phải cân nhắc giữa nguy cơ /lợi ích khi lựa chọn một thuốc nào đó. Cùng một nhóm dược lý nhưng có thuốc gây nhiều tương tác, thuốc khác lại không ảnh hưởng. Thuốc có nguy cơ gây tương tác bất lợi với thuốc khác trong đơn chỉ được sử dụng khi thật cần thiết, không thể thay thế được và phải có những chỉ dẫn rõ ràng, cụ thể của bác sĩ về liều lượng, đường dùng, thời gian dùng...

Ví dụ:

- Khi kê đơn điều trị loét dạ dày - tá tràng, nhóm thuốc gây nhiều tương tác nhất là các chất kháng acid. Do đó hạn chế việc kê đơn đồng thời các chất kháng acid với thuốc khác.
- Các chất kháng thụ thể H_2 làm giảm tiết acid dịch vị cũng có khả năng gây tương tác: tương tác do các chất kháng thụ thể H_2 xảy ra chủ yếu ở giai đoạn chuyển hoá (ức chế cytocrom P450). Tuy nhiên mức độ gây tương tác tuỳ thuộc từng thuốc trong nhóm không giống nhau và giảm dần theo thứ tự: cimetidin > ranitidin > famotidin = nizatidin.
- Cùng là kháng sinh nhóm fluoroquinolon nhưng ofloxacin không gây tương tác trên chuyển hoá ở gan qua hệ cyt. P450 trong khi enoxacin hoặc ciprofloxacin lại gây kìm hãm cyt. P450 mạnh.

Như vậy nếu cần sử dụng nhiều thuốc thì nên chọn thuốc không gây tương tác hoặc mức độ tương tác ít không ảnh hưởng đến điều trị. Trong trường hợp vẫn phải dùng thì chú ý giờ uống thuốc (nếu tương tác xảy ra ở giai đoạn hấp thu) hoặc hiệu chỉnh lại liều (khi nồng độ thuốc phối hợp bị ảnh hưởng).

Nguyên tắc 2. Lựa chọn phác đồ phù hợp

Trong quá trình điều trị, người kê đơn luôn phải cân nhắc giữa việc sử dụng hay không sử dụng một thuốc nhất định (cân nhắc nguy cơ /lợi ích). Thuốc có nguy cơ gây tương tác bất lợi với thuốc khác trong đơn chỉ được sử dụng khi thật cần thiết, không thể thay thế được và phải có những chỉ dẫn rõ ràng, cụ thể của bác sĩ về liều lượng, đường dùng, thời gian dùng.

Ví dụ:

- Khi đang điều trị nấm phổi bằng amphotericin B (tiêm tĩnh mạch) không được sử dụng các thuốc hạ K^+ máu như corticoid, thuốc nhuận tràng kích thích (phenolphtalein) vì tăng nguy cơ loạn nhịp, xoắn đỉnh.
- Việc kê thêm vitamin và chất khoáng để tăng cường sức khoẻ cho bệnh nhân là cần thiết nhưng chính các vi chất dinh dưỡng này lại hay gây tương tác thuốc (do độ acid cao của vitamin C, do tính tạo chelat của sắt, calci...).
- Khi sử dụng phác đồ diệt *H. pylori* trong điều trị loét dạ dày - tá tràng không nên đưa thêm các antacid (maalox, phosphalugen...) vì có thể gây giảm nồng độ các kháng sinh hoặc hỏng các thuốc chẹn bơm proton.

Tỷ lệ tương tác thuốc tăng theo số thuốc có trong một liệu trình điều trị. Như vậy cân nhắc để giảm thiểu số thuốc sử dụng sẽ giảm được tương tác bất lợi.

Nguyên tắc 3. Không phối hợp các thuốc có cùng tác dụng phụ hoặc độc tính lên một cơ quan hoặc tổ chức

Trên lâm sàng không phải bao giờ cũng có thể dự đoán được một cách chính xác khả năng và mức độ của tương tác thuốc. Vì vậy, cách tốt nhất để tránh nguy hiểm do tương tác thuốc gây ra là không phối hợp những thuốc có cùng độc tính ở trên một cơ quan.

Ví dụ:

- Erythromycin là kháng sinh có nguy cơ gây loạn nhịp tim và xoắn đỉnh ở nồng độ cao. Nguy cơ này tăng nếu phối hợp với astemisol hoặc terfenadin (kháng histamin H_1) vì các chất này bản thân đã có có tác dụng gây xoắn đỉnh ở mức độ nhẹ (do nguy cơ này nên hiện tại 2 thuốc kháng histamin H_1 trên đã bị rút khỏi thị trường).
- Hậu quả giảm bạch cầu trung tính xảy ra khi kết hợp zidovudin với một trong các thuốc như ganciclovir, sulfadiazin, cotrimoxazol hoặc interferon -α trong cùng phác đồ điều trị.
- Khả năng gây tổn thương thính giác cao nếu phối hợp 2 kháng sinh cùng nhóm aminosid hoặc phối hợp aminosid với furosemid.
- Không được kết hợp 2 thuốc chống viêm không steroid (NSAID) với nhau vì làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng.

Nguyên tắc 4. Lưu ý chức năng gan thận ở bệnh nhân

Sự suy giảm chức năng các cơ quan thải trừ thuốc, đặc biệt là chức năng gan, thận có ảnh hưởng rất lớn đến độ nghiêm trọng của tương tác thuốc.

Ví dụ:

- Những thuốc có độc tính cao trên thận như amphotericin B, kháng sinh aminoglycosid nếu sử dụng ở bệnh nhân suy thận thì nguy cơ độc tính trên thận tăng. Đặc biệt nếu phối hợp các thuốc cùng có độc tính trên thận thì tai biến suy thận sẽ càng trầm trọng thêm.
- Trên đối tượng mắc bệnh gan, nồng độ albumin trong huyết tương giảm, đây là nguyên nhân gây ra tương tác do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương. Ngoài ra, sự giảm chuyển hóa ở bệnh nhân suy gan sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong máu, tăng tích lũy thuốc. Nguy cơ xảy ra tương tác thuốc sẽ dễ gặp nếu phối hợp các thuốc cùng có tỷ lệ liên kết với protein cao, ví dụ phối hợp aspirin với methotrexat, sử dụng một thuốc chống viêm không steroid trên bệnh nhân đang dùng warfarin.

Những tương tác bất lợi nói trên có thể tránh được bằng cách thay đổi liều dùng của thuốc hoặc chọn thuốc không thải trừ qua cơ quan có chức năng suy giảm.

Như vậy lựa chọn thuốc dựa vào các tính chất dược động học, dược lực học sẽ giúp giảm nhẹ ảnh hưởng của bệnh lý do tương tác thuốc bất lợi gây ra.

Nguyên tắc 5. Lưu ý khi khi gặp các thuốc có độc tính cao và khoảng điều trị hẹp.

Tương tác làm tăng nồng độ thuốc sẽ nguy hiểm khi sử dụng các thuốc có khoảng điều trị hẹp (nồng độ điều trị gần với nồng độ gây tác dụng phụ hoặc độc tính) và có độc tính cao như warfarin, digoxin, theophylin, cyclosporin... Khi trong phác đồ điều trị có mặt những thuốc kể trên, dược sĩ cần kiểm tra, rà soát cẩn thận để phát hiện và loại trừ tương tác bất lợi. Kiểm soát chặt tương tác thuốc giúp loại trừ sớm tai biến do thuốc vì nếu chờ khi phát hiện được sự tăng nồng độ quá mức thì đã muộn.

Nguyên tắc 6. Lưu ý đến các thuốc gây ra những tương tác bất lợi đã được ghi nhận rõ ràng trong y văn.

Cần hết sức thận trọng khi trong phác đồ điều trị có mặt một số thuốc có thể gây ra nhiều tương tác dược động học, dược lực học bất lợi có ý nghĩa lâm sàng đã được mô tả trong y văn (các ca lâm sàng, khuyến cáo của nhà sản xuất), có cơ chế rõ ràng, được chứng minh bằng những nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng. Để làm được điều này, việc tự đào tạo, thường xuyên cập nhật kiến thức là rất quan trọng.

Nguyên tắc 7. Lưu ý đơn thuốc của những bệnh nhân khó theo dõi

Bệnh nhân ngoại trú, bệnh nhân mắc bệnh mạn tính là nhóm đối tượng khó theo dõi, do đó có nhiều nguy cơ gặp phải tương tác thuốc bất lợi. Trong

nhiều trường hợp, bệnh nhân ngoại trú được khám và kê đơn bởi nhiều bác sĩ. Do đó tương tác bất lợi có thể xảy ra giữa hai thuốc được kê bởi hai bác sĩ khác nhau. Những tương tác này dễ bị bỏ qua khi người bệnh mua thuốc ở nhiều hiệu thuốc và không cung cấp đầy đủ thông tin về thuốc sử dụng cho dược sĩ. Vì vậy, để phát hiện và hạn chế tương tác bất lợi, dược sĩ cần hỏi bệnh nhân về tất cả những đơn thuốc mà họ đang sử dụng đồng thời khuyên họ nên mua thuốc tại một hiệu thuốc nhất định.

Với những bệnh nhân không được theo dõi và giám sát một cách chặt chẽ, cần cung cấp cho họ những kiến thức cơ bản về cách dùng thuốc, thời gian dùng, đường dùng, đồng thời chỉ cho họ thấy lợi ích của việc tuân thủ những chỉ dẫn của bác sĩ để cải thiện tình trạng bệnh và ngăn ngừa tương tác thuốc bất lợi. Ngoài ra bệnh nhân cần biết một số dấu hiệu, triệu chứng chính của ngộ độc thuốc để có thể sớm nhận biết nếu gặp. Cần kiểm tra kỹ đơn thuốc của tất cả các bệnh nhân để phát hiện và loại trừ tương tác bất lợi trước khi cho phép họ xuất viện hoặc khi tái khám.

Nguyên tắc 8. Lưu ý đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân

– Không tuân thủ do phác đồ phức tạp, khó nhớ

Việc kê đơn nhiều thuốc hoặc một thuốc phải uống nhiều lần trong ngày là nguyên nhân dẫn đến sự không tuân thủ của bệnh nhân với liệu trình điều trị đã kê trong đơn. Điều này gây tăng đáng kể nguy cơ gặp tương tác thuốc.

Ví dụ: một đơn thuốc có ampicilin, vitamin C, phosphalugen... sẽ rất khó thực hiện vì để tránh tương tác thuốc cần phải uống cách nhau một khoảng thời gian thích hợp.

– Không tuân thủ do không hiểu tầm quan trọng của giờ uống thuốc.

Nhiều tương tác dược động học làm giảm hấp thu của thuốc kháng sinh do sự tạo phức chelat bền vững trong đường tiêu hóa hoặc do những cơ chế liên quan đến sự thay đổi pH. Ví dụ sự giảm hấp thu của kháng sinh nhóm fluoroquinolon, kháng sinh dẫn chất azol đã được ghi nhận khi dùng cùng với các antacid, sucralfat hoặc didanosin (tá dược có kiềm). Sinh khả dụng của ketoconazol cũng giảm khi kết hợp với didanosin, các antacid hoặc các chất ức chế tiết acid dạ dày. Những tương tác này có thể được ngăn ngừa hoặc giảm nhẹ nhờ sử dụng hai thuốc với thời gian giãn cách thích hợp. Tuy nhiên, do nhiều nguyên nhân như tuổi tác, tính phức tạp của phác đồ... nên không phải bao giờ bệnh nhân cũng tuân thủ đúng liệu trình điều trị. Vì vậy, dù đã dặn dò cẩn thận trong đơn cũng nên hỏi và đề nghị nhắc lại để khẳng định bệnh nhân đã nắm liệu trình điều trị. Điều này rất quan trọng vì sự không tuân thủ của bệnh nhân có thể dẫn đến thất bại trong điều trị, ví dụ không kiểm soát được huyết áp, đường huyết, mức độ nhiễm trùng... Ngoài ra, với những bệnh nhân có phác đồ điều trị phức tạp, cần lập cho họ một kế hoạch dùng thuốc hàng ngày phù hợp, dễ hiểu và dễ thực hiện. Trong những trường hợp này, cách tốt nhất là nên lựa chọn lại thuốc sao cho có thể tránh được tương tác thuốc, ví dụ: có thể bỏ antacid thay bằng thuốc khác có cùng tác dụng.

2. NHỮNG BIỆN PHÁP HẠN CHẾ TƯƠNG TÁC BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ

1. Nâng cao kiến thức về tương tác thuốc (TTT) cho nhân viên y tế.
2. Nắm rõ các thông tin về bệnh nhân và về việc dùng thuốc.
3. Nâng cao nhận thức về TTT cho bệnh nhân.
4. Cải thiện hệ thống tin học cảnh báo TTT.

2.1. Nâng cao kiến thức về tương tác thuốc cho nhân viên y tế

Việc nhớ được tất cả các TTT là điều khó có thể thực hiện được. Vì vậy sự trợ giúp của sách báo, máy tính là điều cần thiết. Không chỉ phát hiện tương tác thuốc mà còn cần nắm rõ cơ chế của TTT vì điều này sẽ giúp dự đoán được diễn biến của TTT, biết cách xử trí nhằm làm giảm thiểu nguy cơ phản ứng bất lợi do TTT gây ra. Với mỗi chuyên khoa, việc ghi nhớ một số TTT thường gặp là rất cần thiết vì tỷ lệ lặp lại của các thuốc trong mỗi chuyên khoa là rất cao. Một nghiên cứu của Cavuto và cs tiến hành trên 50 hiệu thuốc tại Washington D.C. cho thấy mặc dù có 48 hiệu thuốc có trang bị máy tính và phần mềm duyệt TTT thì vẫn có 16 hiệu thuốc sẵn sàng bán erythromycin và terfenadin với nhau. Đây là một TTT được đánh giá là rất nguy hiểm có thể gây tử vong cho bệnh nhân do tai biến trên tim mạch. Như vậy việc đào tạo thường xuyên và cập nhật kiến thức về TTT là rất cần thiết, đặc biệt trong hoàn cảnh Việt Nam hiện nay.

2.2. Nắm rõ các thông tin về bệnh nhân và về việc dùng thuốc của bệnh nhân

Các thông tin cần nắm bao gồm: thông tin về thuốc (thuốc điều trị bệnh chính và bệnh mắc kèm), liều dùng, thời gian dùng thuốc... Cần lưu ý là việc phối hợp nhiều thuốc chắc chắn sẽ đưa lại khả năng gặp tương tác bất lợi cao; tuy nhiên khi được cảnh báo có tương tác thuốc thì biến cố lâm sàng chưa chắc đã xảy ra. Chính điều này dẫn đến tâm lý nghi ngờ, chủ quan của người kê đơn. Khả năng gặp các biến cố bất lợi của thuốc trên lâm sàng phụ thuộc vào chính các yếu tố thuộc về bệnh nhân và thuộc về cách sử dụng thuốc.

2.3. Nâng cao nhận thức về tương tác thuốc cho bệnh nhân

Chính bệnh nhân cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc làm giảm nguy cơ của một số TTT. Các thông tin đến được với bệnh nhân có thể từ nhiều nguồn: qua chỉ dẫn của thầy thuốc, qua tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp thuốc, các thông tin cảnh báo phụ trên bao gói; bên cạnh đó nguồn thông tin từ sách chuyên môn và trên internet cũng rất quan trọng.

2.4. Cải thiện hệ thống tin học cảnh báo tương tác thuốc

Hiện nay, việc cảnh báo TTT thông qua các phần mềm máy tính cả online và offline trên thế giới đã đạt được một số kết quả nhưng vẫn chưa được như người ta kỳ vọng. Những nguyên nhân của yếu kém bao gồm:

- Do số lượng các TTT trên hệ thống dữ liệu của các phần mềm là rất lớn nên lại đi kèm với việc đưa ra quá nhiều cảnh báo TTT mà việc có ý nghĩa trên lâm sàng hay không lại là một dấu hỏi?. Trên thực tế, ngay tại Mỹ, người ta cũng vẫn bỏ qua hầu hết các cảnh báo TTT trong trường hợp bệnh nhân điều trị ngoại trú. Có những phần mềm cảnh báo TTT online đã đưa ra đến 69 TTT trên một đơn điều trị. Rõ ràng nhà thiết kế cơ sở dữ liệu cho các phần mền này phải xây dựng một hệ thống mang tính chọn lọc hơn.
- Việc phân loại TTT theo nhóm thuốc còn chưa thực sự chính xác. Ví dụ như việc phân loại TTT ở giai đoạn chuyển hóa thường được xây dựng theo nhóm thuốc trong khi các thuốc trong nhóm có thể bị chuyển hóa theo các isozym khác nhau của cytochrom P450. Điều này thường dẫn đến những cảnh báo mang tính thiếu chọn lọc.
- Thiếu các hướng dẫn xử lý: người thầy thuốc không chỉ cần được cung cấp thông tin rằng hai thuốc nào đó có thể TT với nhau mà còn cần nhận được các biện pháp xử trí nhằm làm giảm thiểu các hậu quả bất lợi có thể xảy ra. Các thông tin này có thể là:
- Tránh phối hợp và tìm thuốc thay thế.
- Hiệu chỉnh lại liều.
- Thay đổi cách sử dụng thuốc (ví dụ thay đổi giờ uống thuốc...).
- Giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị.

3. CÁC PHẦN MỀM DUYỆT TƯƠNG TÁC THUỐC

(Các kiến thức trong phần này có sự tư vấn của Thạc sĩ Ngô Chí Dũng, nguyên giảng viên bộ môn Toán - Tin trường đại học Dược Hà Nội)

3.1. Hoàn cảnh ra đời của phần mềm duyệt tương tác thuốc (TTT)

Mối nguy hại từ TTT đã được biết đến ngay từ khi nền công nghiệp Dược hiện đại ra đời. Ngày nay ngành Dược và công nghiệp sản xuất dược phẩm với sự trợ giúp của khoa học kỹ thuật hiện đại đã liên tục đưa vào thử nghiệm những hoạt chất mới, những công thức bào chế mới để phục vụ cho nhu cầu chăm sóc, nâng cao sức khoẻ con người. Mặt trái của vấn đề là cùng với sự gia tăng số lượng thuốc sử dụng là sự gia tăng số lượng các TTT.

Tai biến do sử dụng thuốc không đúng (adverse drug events - ADEs) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, chỉ đứng sau ung thư và các bệnh tim mạch, với chi phí rất cao cả với các nước phát triển như Mỹ, Pháp.

Ở Việt Nam cũng đã có những nghiên cứu về TTT trong điều trị. Các kết quả nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ đơn thuốc có TTT bất lợi là khá cao.

Do những hậu quả to lớn như vậy, vấn đề này đã được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm nhằm giảm thiểu tác hại do TTT gây ra. Trên thế giới, ý tưởng về phần mềm hỗ trợ kê đơn thuốc ra đời từ cuối những năm 1970, trong đó duyệt TTT là một thành phần quan trọng. Đến nay, nhiều phần mềm duyệt TTT đã ra đời, 50 đến 84% TTT đã có thể dự báo trước bằng nhiều cách. Tuy vậy, điều đó không có nghĩa là những TTT được phát hiện đã được loại bỏ và không còn gây nguy hiểm cho người bệnh trong thực tế điều trị.

3.2. Sử dụng phần mềm để quản lý tương tác thuốc

3.2.1. Trên thế giới

Mặc dù số lượng các TTT có thể phát hiện trước là rất lớn nhưng số lượng TTT gặp phải trong kê đơn lại không giảm nhiều. Nguyên nhân đầu tiên là các bác sĩ và dược sĩ ngày nay đã hoàn toàn quá tải trước số lượng dược phẩm khổng lồ và không ngừng gia tăng. Không ai có thể nắm được hết những thông tin cần thiết về từng sản phẩm và những TTT kèm theo. Đã có nhiều sách tra cứu được biên soạn để hỗ trợ đội ngũ nhân viên y tế trong việc phát hiện và quản lý TTT, tuy nhiên chúng nhanh chóng bộc lộ hạn chế trước những yêu cầu về tốc độ tra cứu nhanh, ví dụ với những bộ phận như phòng cấp cứu. Hơn nữa khả năng cập nhật thông tin qua sách thường chậm. Ứng dụng công nghệ thông tin trong kê đơn và sử dụng phần mềm duyệt TTT là một giải pháp hữu hiệu cho những yêu cầu về thời gian và những thay đổi liên tục trong điều trị mà sách tra cứu không đáp ứng được.

Ngay từ những năm 70, các phần mềm duyệt TTT đầu tiên đã được xây dựng. Các nhà xuất bản trước kia chuyên xuất bản những quyển tra cứu đã làm quen với công nghệ thông tin và tung ra sản phẩm mới của mình. Chúng nhanh chóng được áp dụng rộng rãi do những ưu điểm nổi trội và đã giúp nâng cao khả năng của bác sĩ và dược sĩ trong việc phát hiện và kiểm soát TTT bất lợi trong kê đơn. Tuy nhiên, một thực tế là giữa các phần mềm có rất nhiều sự khác biệt về cơ sở dữ liệu, mức độ phân loại TTT, mức độ tin cậy, sự tiện lợi trong sử dụng cũng như mức độ cập nhật thông tin. Trên thế giới nhiều phần mềm duyệt TTT đã ra đời và đang được sử dụng rộng rãi tại nhiều quốc gia, nhiều phần mềm đã được đưa vào sử dụng online trên mạng Internet, và rất nhiều phần mềm đã được biên soạn để sử dụng trên các máy tính bỏ túi (PDA). Kèm theo đó nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm đánh giá các phần mềm trên thị trường theo nhiều tiêu chí khác nhau để mong tìm ra một phần mềm tối ưu cho công tác phát hiện và kiểm soát TTT trên lâm sàng.

3.2.2. Tại Việt Nam

Các phần mềm duyệt TTT của nước ngoài đã xuất hiện trên thị trường Việt Nam trên 10 năm nay nhưng việc áp dụng chúng vẫn còn rất mới mẻ. Việc áp dụng công nghệ thông tin phục vụ cho sử dụng thuốc tại các bệnh viện mới chỉ dừng ở phạm vi quản lý hành chính. Hiện nay chỉ một số ít bệnh viện trung ương mới bắt đầu sử dụng một số phần mềm chuyên ngành y dược, phần mềm quản lý thuốc trong bệnh viện, còn các phần mềm duyệt TTT mới chỉ được sử dụng như một công cụ tham khảo không chính thức. Đối với các cơ sở y tế tuyến dưới, do điều kiện vật chất và điều kiện học tập còn thiếu thốn nên phần mềm duyệt TTT chưa thể đến được tay nhân viên y tế. Ngoài ra, việc ứng dụng các phần mềm duyệt TTT tại Việt Nam còn gặp nhiều khó khăn do cơ sở dữ liệu không phù hợp, ngôn ngữ không thuận tiện... Do những nguyên nhân trên, quá trình đánh giá TTT và ứng dụng phần mềm duyệt TTT ở nước ta vẫn còn đang trong giai đoạn khởi đầu. Cần thêm rất nhiều nghiên cứu mới để có thể kết luận về vấn đề này và mục tiêu cần đạt được là xây dựng phần mềm hỗ trợ kê đơn thuốc của Việt Nam để đưa vào sử dụng rộng rãi.

3.3. Những tiêu chí cần cho một phần mềm duyệt tương tác thuốc

3.3.1. Tiêu chí chung

- Phải dễ dàng và hiệu quả trong sử dụng, phù hợp với nhiều đối tượng khác nhau: dược sĩ, bác sĩ, điều dưỡng...
- Phải cung cấp đầy đủ và nhanh chóng những thông tin cần thiết về TTT để bác sĩ hoặc dược sĩ, lâm sàng có thể đưa ra quyết định can thiệp.
- Phải có khả năng phát hiện đúng các TTT có ý nghĩa lâm sàng và khả năng loại trừ đúng các TTT không có ý nghĩa lâm sàng.
- Phải có một cơ sở dữ liệu đầy đủ và chính xác.

3.3.2. Các tiêu chí cụ thể khi đánh giá phần mềm

Các thông tin trong phần này nhằm giúp học viên lựa chọn được phần mềm thích hợp cho việc phát hiện và cảnh báo TTT.

3.3.2.1. Tiện lợi trong sử dụng

- Có nhiều cửa sổ, phím tắt.
- Nhập được cả tên hoạt chất, biệt dược, tên viết tắt.
- Số thuốc tối đa trong một đơn càng nhiều càng tốt.
- Thao tác để nhập một đơn ít, số thao tác đưa ra kết quả ít.
- Tốc độ nhập đơn thuốc và đưa ra kết quả nhanh.
- Có thể thay đổi thành phần đơn trong khi tra cứu.

- Tra cứu được 2 chiều hoạt chất ↔ biệt dược.
- Khả năng tra cứu các tương tác (TT) của một thuốc và giữa các thuốc trong đơn.

3.3.2.2. Khả năng quản lý tương tác thuốc

- Các loại TT mà phần mềm có khả năng phát hiện:
  + TT thuốc thuốc
  + TT thuốc - thức ăn
  + TT thuốc - đồ uống
  + TT thuốc - bệnh lý,
- Sự trùng lặp dược chất trong đơn.
- Các thông tin về TT:
  + Cơ chế TT
  + Khả năng xảy ra TT
  + Hậu quả của TT.
  + Biểu hiện lâm sàng của TT.
  + Hướng xử trí TT
  + Tài liệu tham khảo về TT.
- Mức độ phân loại TT:
  + Theo độ nghiêm trọng.
  + Theo tốc độ xuất hiện TT.
  + Theo độ tin cậy của tài liệu tham khảo.
  + Khả năng sàng lọc TT.
  + Loại và mức độ TT.

3.4. Vài nét về các phần mềm duyệt tương tác thuốc có tại Việt Nam

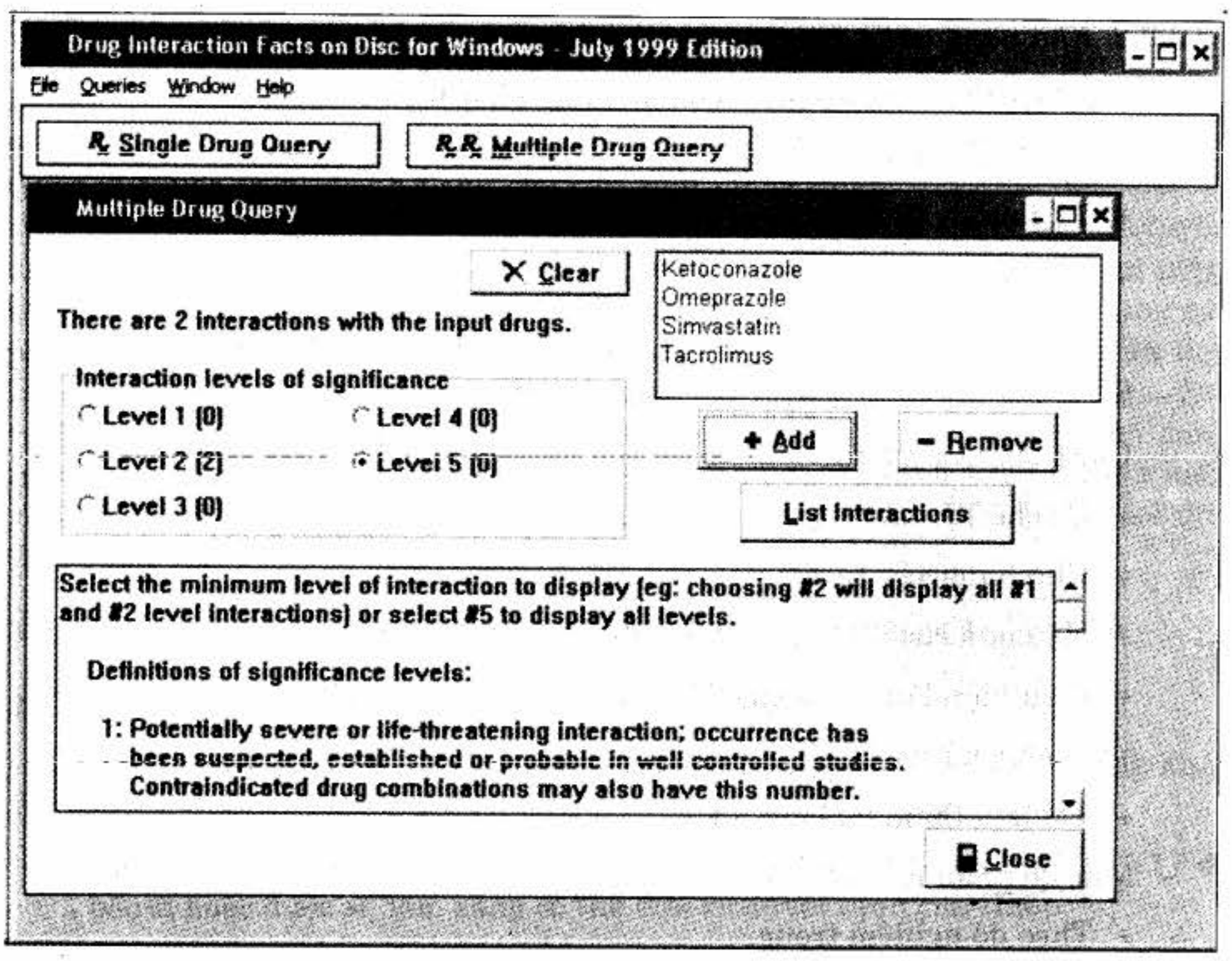
3.4.1. Các phần mềm offline

3.4.1.1. Drug Interation Facts

Đây là phần mềm chuyên dụng cho tra cứu TTT, nhà sản xuất là công ty Facts and Comparisons (Mỹ). Phần mềm này hiện đang được sử dụng rộng rãi ở Bắc Mỹ và đã được đưa lên mạng để tra cứu online.

Cơ sở dữ liệu để xây dựng phần mềm chính là quyển Drug Interaction Facts, quyển sách tra cứu về TTT ra hàng năm của chính Công ty này. Với phần

mềm này, TTT có thể được kiểm tra với một thuốc cụ thể (Single drug query) hoặc với các thuốc có trong đơn (Multiple drugs query).



Hình 4.1. Màn hình duyệt TTT của Drug Interaction Facts

Các TTT có thể xảy ra được phân loại theo 5 phân nhóm từ 1 đến 5 dựa theo độ nghiêm trọng của TT ảnh hưởng tới sức khoẻ người bệnh và theo độ tin cậy của tài liệu tham khảo:

- Phân nhóm 1 là những TT Nặng (Major)
- Phân nhóm 2 là những TT Trung bình (Moderate)
- Phân nhóm 3 là những TT Nhẹ (Minor)
- Phân nhóm 4 gồm những TT từ Trung bình đến Nặng nhưng các nghiên cứu về các TT này còn chưa có kết quả rõ ràng, số lượng tài liệu tham khảo còn hạn chế.
- Phân nhóm 5 có thể từ Nhẹ đến Nặng nhưng khả năng xảy ra là hiếm hoặc nghiên cứu về TT mới chỉ trong giai đoạn đầu.

Những TT có ý nghĩa lâm sàng được phần mềm này xếp vào các phân nhóm 1 và 2.

Các TT trong đơn được đưa ra theo một danh sách sắp xếp theo từng phân nhóm từ 1 đến 5. Nội dung của thông tin bao gồm 4 phần:

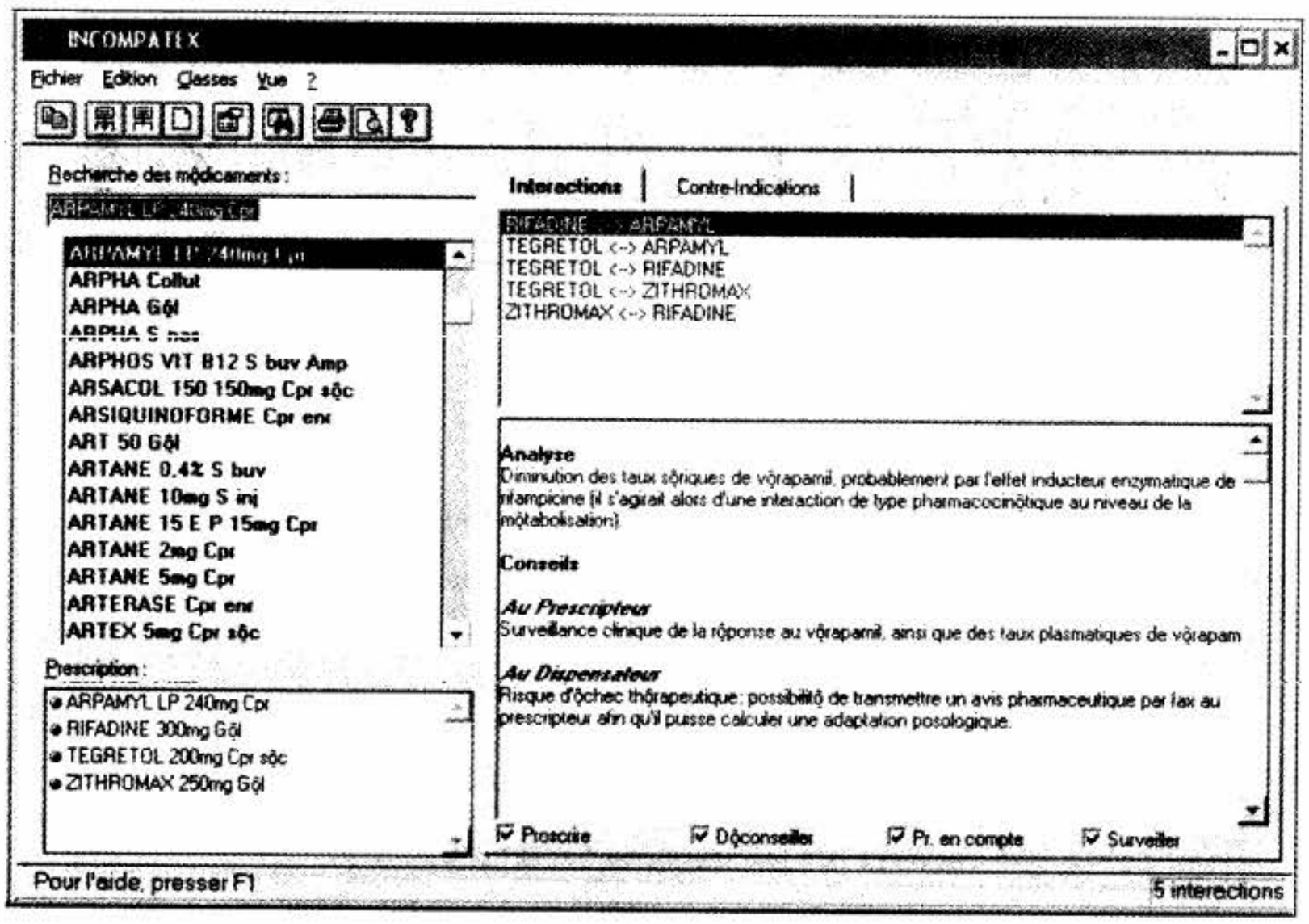
- Ý nghĩa của TT: bao gồm tốc độ xảy ra TT, độ nghiêm trọng của TT, độ tin cậy của tài liệu tham khảo.
- Tóm tắt thông tin về TT: tác dụng của TT đối với cơ thể người bệnh, cơ chế của TT và hướng xử trí.
- Bàn luận về TT.
- Tài liệu tham khảo.

3.4.1.2. Incompatex

Phần mềm này là sản phẩm của nhà sản xuất SEMP (Pháp) và đã có ở Việt Nam từ năm 1988. Mô hình hoạt động của nó đã được Vụ Điều trị, Bộ Y tế lấy làm cơ sở xây dựng phần mềm duyệt TTT cho các bệnh viện ở Việt Nam, hiện vẫn đang thử nghiệm.

Cơ sở dữ liệu của phần mềm này là quyển Incompatex, quyển sách hướng dẫn về TTT và chống chỉ định cũng của nhà sản xuất này ấn bản ra hàng năm.

Phần mềm này chỉ cho tra cứu TT có trong một đơn thuốc, không có chức năng xét TT của một thuốc. Đ ơn thuốc phải được nhập theo tên biệt dược và phải là những biệt dược lưu hành tại Pháp, gây khá nhiều khó khăn cho người sử dụng.



Hình 4.2. Màn hình duyệt TTT của Incompatex

Các TT phân loại theo 4 mức độ, dựa trên độ nghiêm trọng do TT gây ra với sức khoẻ của người bệnh:

- Cấm phối hợp (Proscrire)
- Không nên dùng (Déconseiller)
- Thân trọng khi phối hợp (Pris en compte)
- Phải theo dõi bệnh nhân (Surveiller)

Những TT có ý nghĩa lâm sàng được phần mềm này xếp vào phân nhóm Cấm phối hợp và Không nên dùng.

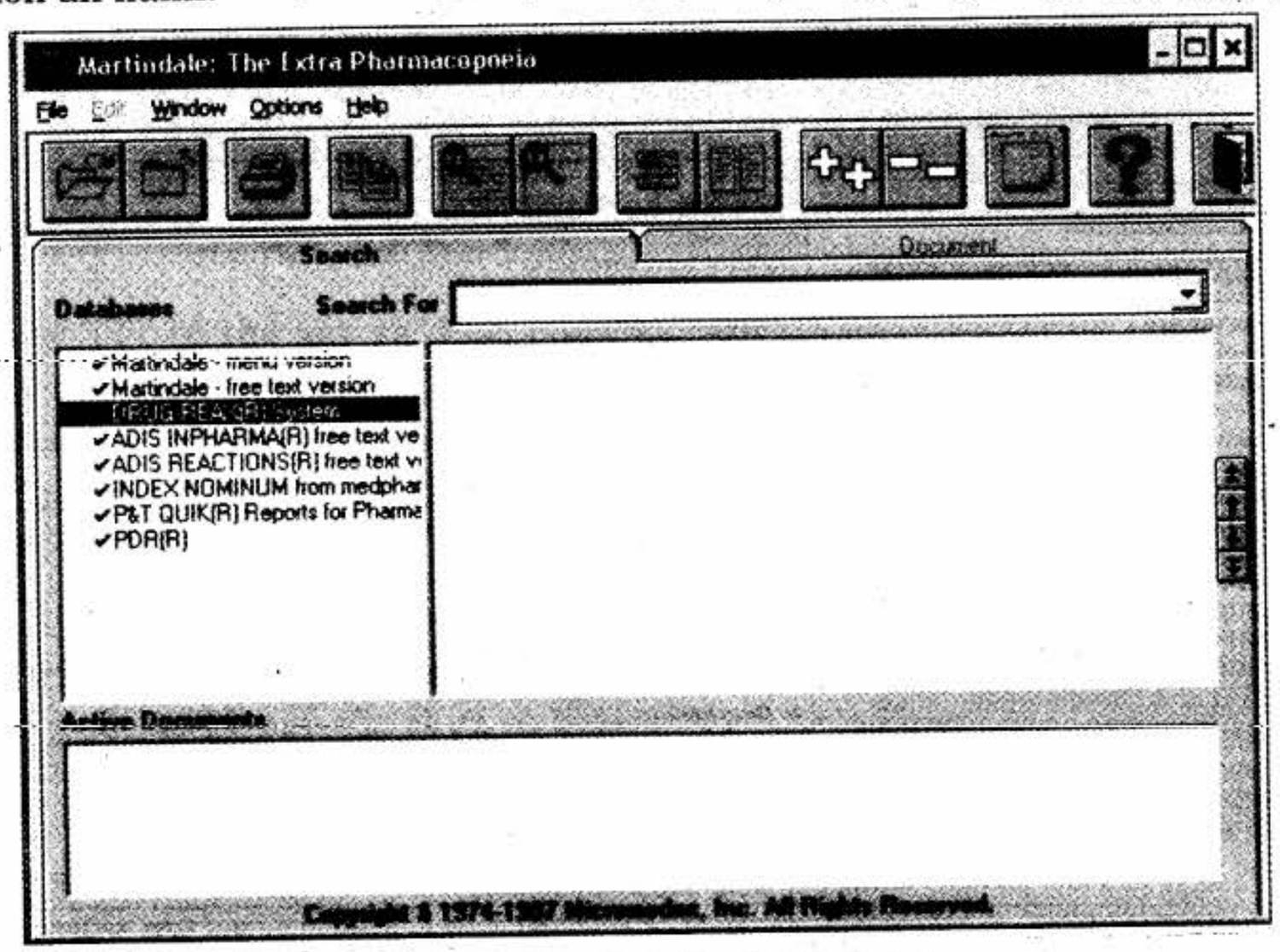
Nội dung cụ thể của thông tin bao gồm:

- Phân tích TT.
- Hướng xử lý.

Ngoài thông tin về TT, phần mềm còn có một số chức năng khác là tra cứu các chống chỉ định của một biệt dược và tra cứu nhóm điều trị của một hoạt chất hay biệt dược.

3.4.1.3. Martindale

Là một phần mềm rất lớn của công ty Thomson Micromedex, cơ sở dữ liệu của Martindale chủ yếu lấy từ quyển Martindale, tập chuyên luận về thuốc của Hiệp hội Dược học Hoàng gia Anh, do nhà xuất bản Pharmaceutical Press, London ấn hành.



Hình 4.3. Màn hình chính của Martindale
(chức năng duyệt TTT nằm trong phần DRUG-REAX System).

Chức năng duyệt TTT chỉ là một trong các chức năng của phần mềm nằm trong phần Drug-Reax. TT có thể được tra với một thuốc cụ thể hay các TT xảy ra trong một đơn thuốc. Sau khi nhập đơn, kết quả về TT sẽ được đưa ra theo trật tự sau:

- Số lượng các TT có trong đơn xuất hiện ngay khi nhập đơn thuốc.
- Danh sách các TT được sếp xếp theo mức độ nghiêm trọng với sức khoẻ của người bệnh.

  Có 3 mức phân loại theo độ nghiêm trọng:

  + Nặng (Major).
  + Trung bình (Moderate).
  + Nhẹ (Minor).

Những TT có ý nghĩa lâm sàng được phần mềm này xếp vào phân nhóm Nặng và Trung bình.

Kèm theo là thông tin tóm tắt về tác hại của TT. Thông tin cụ thể về TT được chia làm 5 mục theo tác nhân gây TT: thuốc - thuốc, thuốc - ethanol, thuốc - thức ăn, thuốc - xét nghiệm và thuốc - tác nhân bệnh lý. Tại mỗi mục cũng đều có số lượng các TT riêng với tác nhân nằm trong mục đó. Nội dung cụ thể của TT, dù với bất cứ tác nhân nào, cũng đều bao gồm các phần:

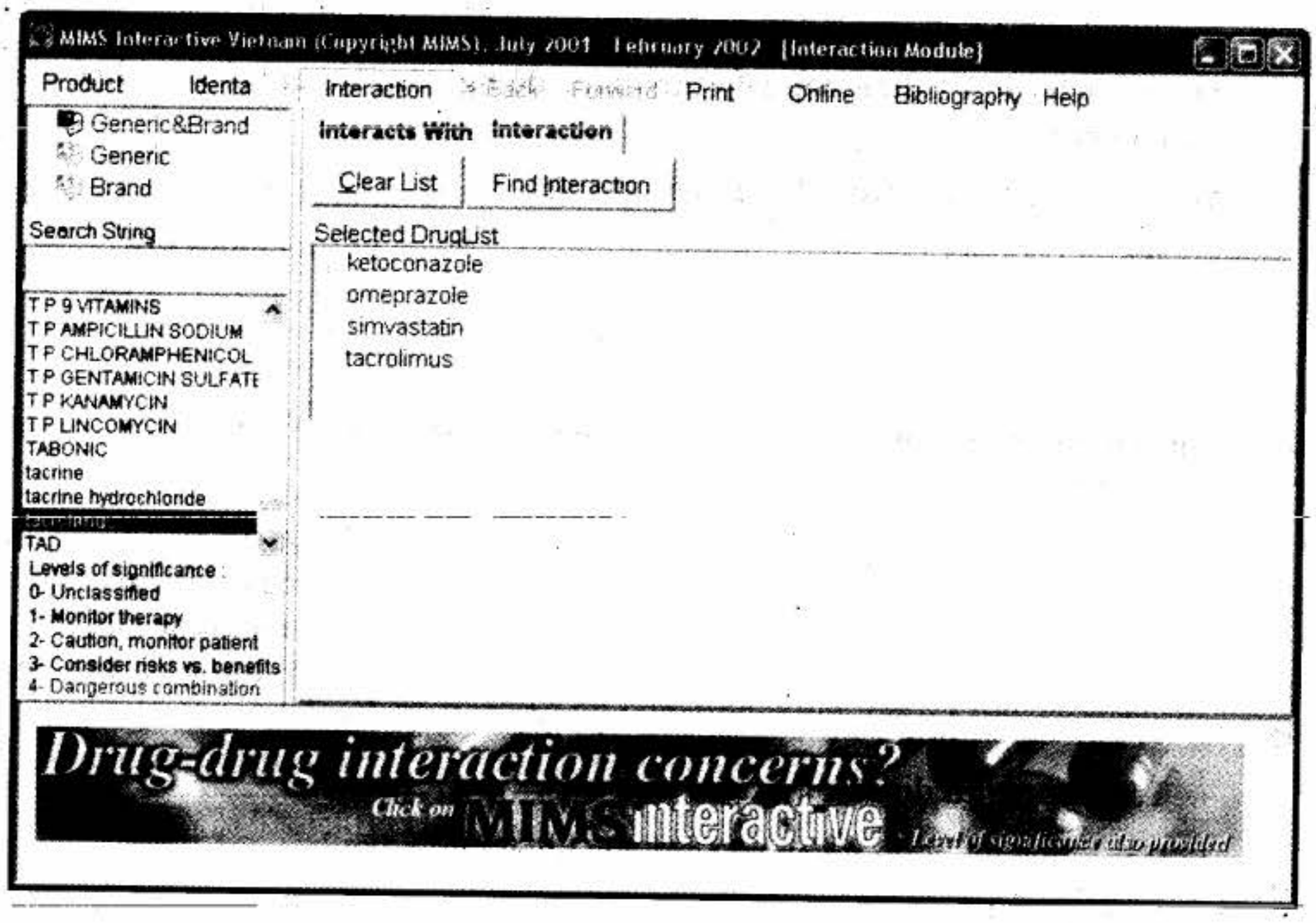
+ Tác dụng phụ do TT gây ra.
+ Cảnh báo về hậu quả của TT tới sức khoẻ người bệnh.
+ Hướng xử lý.
+ Xếp loại TT theo Martindale trên 3 khía cạnh là tốc độ xuất hiện các triệu chứng do TT gây ra, độ nghiêm trọng với sức khoẻ người bệnh và độ tin cậy của tài liệu.
+ Cơ chế TT.
+ Kết luận về TT.
+ Bản báo cáo kết quả thu được khi nghiên cứu về TT.
+ Tài liệu tham khảo: danh sách các chuyên luận đề cập tới TT được trình bày ở dạng tên viết tắt để người sử dụng tiện tra cứu.

3.4.1.4. MIMS

MIMS là phần mềm của nhà sản xuất Havas MediMedia (Australia). Đây là phần mềm chuyên ngành Dược phổ biến khá rộng ở Việt Nam và khu vực Đông Nam Á nói chung. Phần mềm này cũng đã có một phần tra cứu thông tin thuốc được xây dựng bằng tiếng Việt.

Cơ sở dữ liệu xây dựng phần mềm này là quyển MIMS, quyển sách giới thiệu về thuốc ra hàng năm của nhà sản xuất này.

Phần mềm này có 3 chức năng chính là giới thiệu biệt dược, tra cứu thông tin về thuốc và duyệt TTT (MIMS interactive).



Hình 4.4. Màn hình duyệt TTT của MIMS

TT có thể được tra theo các TT xảy ra với một thuốc (Interacts with) hay các TT xảy ra trong một đơn thuốc (Interaction).

Phần mềm này cho phép nhập đơn riêng theo tên hoạt chất, biệt được hay kết hợp cả hai.

Theo cách phân loại của MIMS, TT được chia làm 5 mức độ từ 0 đến 4.

- Phân nhóm 0: là những TT còn chưa rõ ràng, không thể xếp loại (Unclassified).
- Phân nhóm 1: theo dõi điều trị (Monitor therapy).
- Phân nhóm 2: chú ý, theo dõi bệnh nhân (Caution, monitor patient).
- Phân nhóm 3: cân nhắc nguy cơ - lợi ích (Consider risks vs. benefits).
- Phân nhóm 4: phối hợp nguy hiểm (Dangerous combination).

Những TT có ý nghĩa lâm sàng được MIMS xếp vào các phân nhóm 3 và 4.

Nội dung của một TT bao gồm:

- Tác dụng của TT: sự thay đổi tác dụng phụ, độc tính của thuốc do TT gây ra.
- Mức độ nghiêm trọng của TT: xếp loại TT (theo 5 mức độ nói trên) và ảnh hưởng của TT gây ra với sức khoẻ người bệnh.
- Hướng xử lý: các thao tác cụ thể cần tiến hành.
- Thông tin về cặp thuốc TT: nhóm điều trị (theo xếp loại của MIMS) và chỉ định điều trị cụ thể của cặp thuốc.

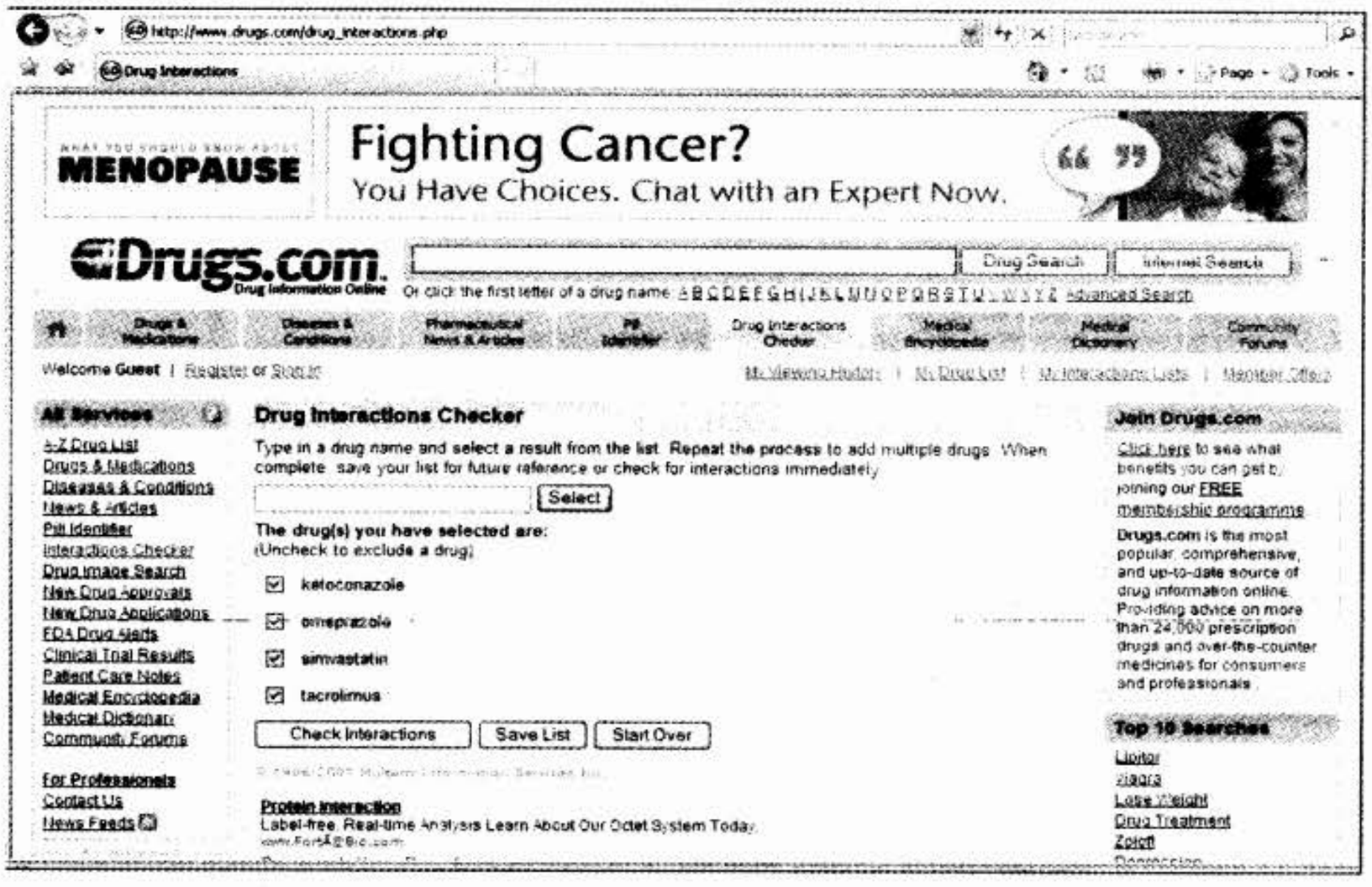
3.4.2. Các phần mềm online

Hiện nay, ngoài các phần mềm kể trên có thể được cài đặt và sử dụng trực tiếp trên các máy tính (offline) còn có nhiều nhà sản xuất đã đưa các phần mềm duyệt TTT của mình lên mạng Internet để người sử dụng có thể tra cứu qua mạng (online). Ưu điểm của các phần mềm online là mức độ cập nhật rất cao, tất cả các thông tin mới nhất từ nhà sản xuất ngay lập tức được đưa đến người sử dụng, tuy nhiên chúng có nhược điểm là trong điều kiện cơ sở hạ tầng hiện nay của chúng ta việc ứng dụng rộng rãi vào thực tế là khó khả thi.

Một số địa chỉ có thể tra cứu TTT là:

3.4.2.1. http://www.drugs.com

Là một trang web tra cứu thông tin thuốc được quản lý bởi Drugsite Trust, một nhà cung cấp thông tin y học có uy tín trên Internet. Drugs.com có cơ sở dữ liệu được cung cấp bởi Micromedex, Facts and Comparisons và Mult:ım.



Hình 4.5. Màn hình duyệt TTT của Drugs.com

Trang web này chủ yếu là cung cấp thông tin thuốc, trong đó có một phần là tra cứu TTT (Drug Interactions Checker).

Thông tin về các TT bao gồm TT thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn và đồ uống. Nội dung thông tin bao gồm:

- Mức độ nghiêm trọng - có 3 mức độ:
  + Nặng (Major).
  + Trung bình (Moderate).
  + Nhẹ (Minor).

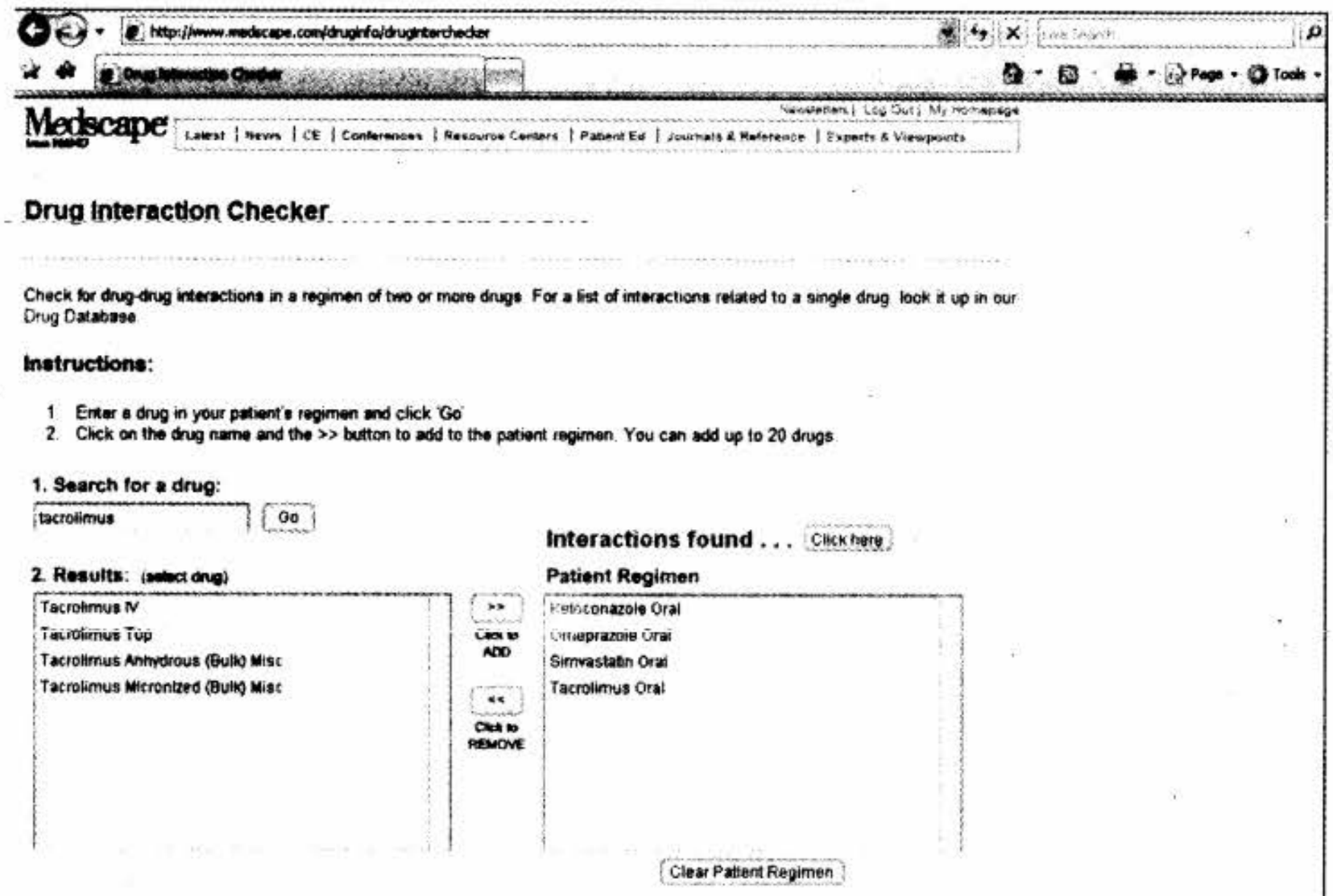
Những TT có ý nghĩa lâm sàng được xếp vào các nhóm Nặng và Trung bình.

Kèm theo là thông tin tóm tắt về TT bao gồm: cơ chế TT, tác hại do TT gây ra, hướng xử lý, các chú ý theo dõi,...

Phần mềm này không cung cấp thông tin tài liệu tham khảo về TT.

3.4.2.2. http://www.medscape.com

Đây là trang web của công ty Medscape LLC; cung cấp thông tin về chăm sóc sức khoẻ. Duyệt TTT chỉ là một phần trong nội dung trang web này.



Hình 4.6. Màn hình duyệt TTT của Medscape.com.

Các TT được phân loại theo mức độ nghiêm trọng theo 3 mức độ:

- Chống chỉ định kết hợp thuốc (Contraindicated Drug Combination).
- TT nặng (Severe Interaction).
- TT trung bình (Moderate Interaction).

Những TT có ý nghĩa lâm sàng được xếp vào các nhóm Chống chỉ định và TT nặng.

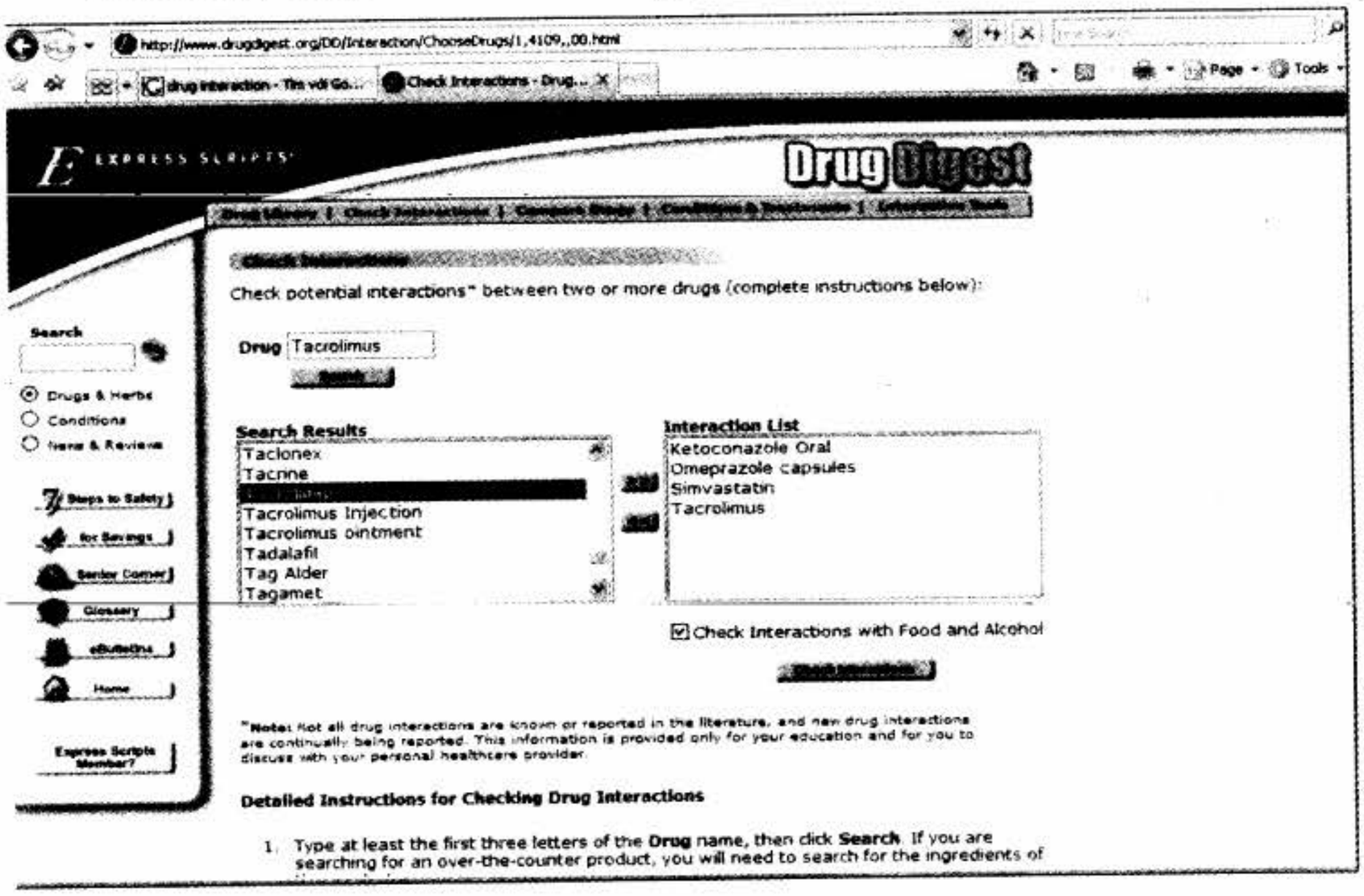
Các TT trong đơn được đưa ra theo một danh sách sắp xếp theo từng phân nhóm từ 1 đến 3. Nội dung của thông tin về TT bao gồm:

- Mức độ nghiêm trọng.
- Cơ chế TT.
- Những biểu hiện lâm sàng.
- Các theo dõi đối với bệnh nhân.
- Bàn luận về TT.
- Các tài liệu tham khảo.

3.4.2.3. http://www.drugdigest.org

Là một trang web cung cấp thông tin về chăm sóc sức khoẻ và thông tin thuốc, được quản lý bởi Express Scripts Inc.

Chức năng tra cứu TTT nằm trong phần (Check Interactions).



Hình 4.7. Màn hình duyệt TTT của DrugDigest.com.

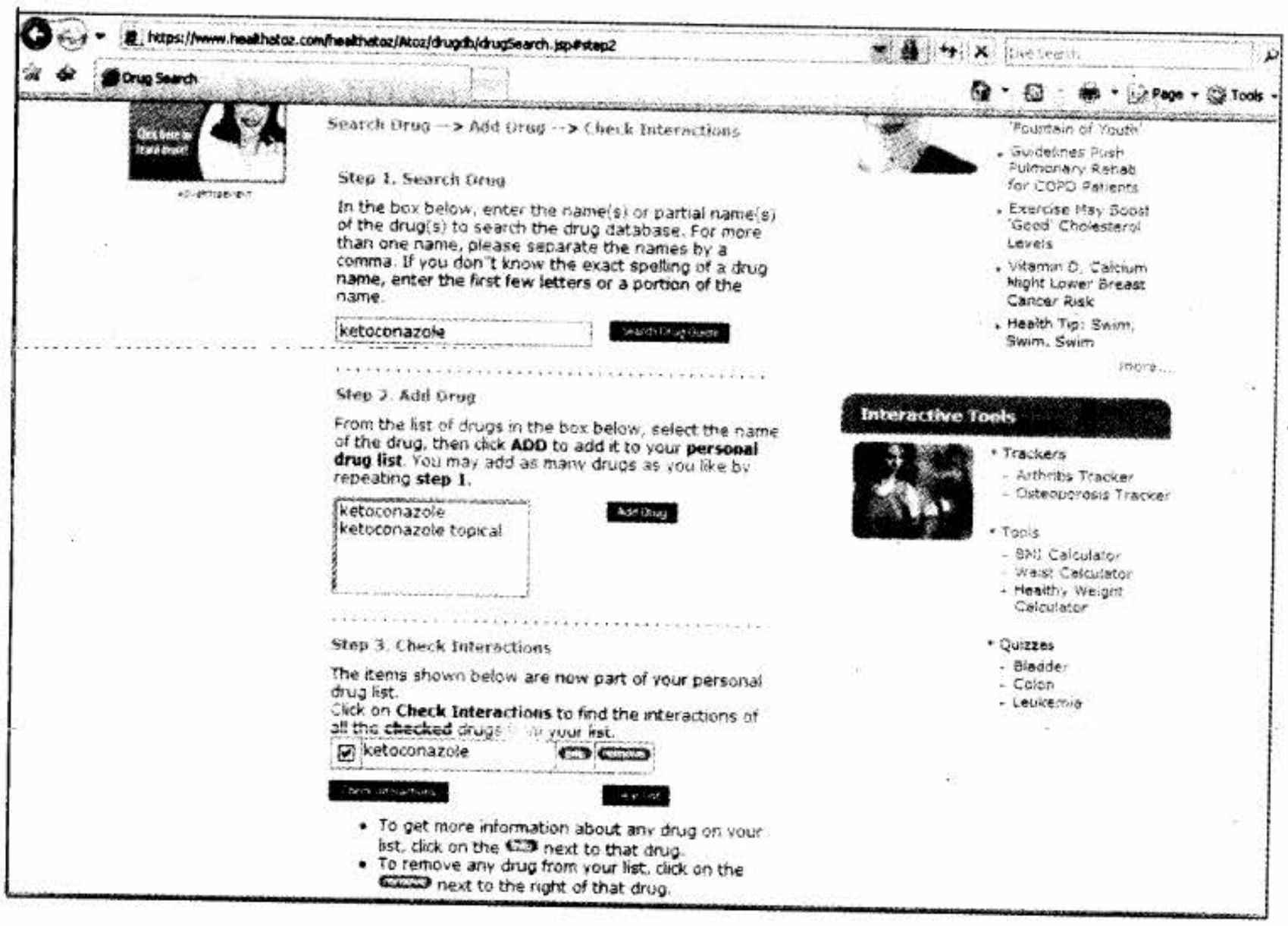
Thông tin về các TT bao gồm TT thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn và đồ uống, được đưa ra bao gồm các nội dung:

- Mô tả về TT, cơ chế TT, các cách xử lý...
- Mức độ nghiêm trọng của TT: chia thành 3 mức độ
  + Nặng (Major).
  + Trung bình (Moderate).
  + Nhẹ (Minor).

  Những TT có ý nghĩa lâm sàng được xếp vào nhóm Nặng và Trung bình.
- Cuối cùng là mức độ tin cậy của thông tin tham khảo.

3.4.2.4. http://www.healthatoz.com

Là trang web của công ty Medical Network Inc., một công ty cung cấp các thông tin về sức khoẻ trên Internet. Thông tin thuốc và tra cứu TTT là một thành phần của trang web này.



Hình 4.8. Màn hình duyệt TTT của HealthAtoZ.com.

Thông tin về các TT thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn và đồ uống, thuốc - rượu được đưa ra bao gồm các nội dung:

- Mô tả TT, các biểu hiện của TT, cơ chế của TT...
- Các chú ý theo dõi ở bệnh nhân.
- Mức độ nghiêm trọng của TT: chia thành 3 mức độ
  + Nặng (Severe).
  + Trung bình (Moderate).
  + Nhẹ (Mild).

  Những TT có ý nghĩa lâm sàng được xếp vào các nhóm Nặng và Trung bình.

  Phần mềm không đưa ra các thông tin về tài liệu tham khảo.

Hiện nay, ngoài các phần mềm trên còn có rất nhiều các phần mềm khác có chức năng duyệt TTT và được sử dụng tại nhiều nước trên thế giới, tuy nhiên việc ứng dụng chúng tại Việt Nam là rất khó khăn do ngôn ngữ không thuận tiện, cơ sở dữ liệu chưa phù hợp... Việc sử dụng phần mềm hỗ trợ kê đơn thuốc tại nước ta mới chỉ bắt đầu, và cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá, triển khai ứng dụng và tiến tới xây dựng phần mềm hỗ trợ kê đơn thuốc của Việt Nam.

KẾT LUẬN

Cách tốt nhất để ngăn chặn tương tác bất lợi là nắm vững và cố gắng hạn chế sử dụng những thuốc có nguy cơ gây tương tác. Tuy nhiên, đa số các trường hợp, dược sỹ lâm sàng (DSLS) chỉ tham gia quản lý thuốc của bệnh nhân khi việc kê đơn và điều trị đã bắt đầu. Do đó, người dược sỹ phải có khả năng đánh giá đơn thuốc để phát hiện tương tác và cung cấp thông tin nhanh chóng, chính xác về tương tác cho bác sĩ điều trị và điều dưỡng, giúp giảm thiểu tác dụng bất lợi do tương tác gây ra. Muốn làm được điều này, dược sĩ cần có đầy đủ kiến thức và hiểu biết về các đặc tính dược động học, dược lực học của thuốc; đồng thời phải nắm được một số nguyên tắc cơ bản để nhanh chóng nhận ra tương tác thuốc bất lợi trong đơn. Ngoài các công cụ về phần mềm và sách báo thì những kinh nghiệm lâm sàng kết hợp với việc theo dõi bệnh nhân chặt chẽ sẽ giúp phát hiện và giảm nhẹ mức độ của tương tác thuốc.

Chương 5

CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN

MỤC TIÊU:

1. *Trình bày được 3 mục tiêu điều trị hen phế quản.*
2. *Thực hành được chăm sóc dược cho bệnh nhân hen phế quản.*

Phần 1. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH KHI THỰC HIỆN CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN

Ông P., 56 tuổi bị hen đã lâu. Ông kể lại khi ngồi ở cạnh một người bạn hút thuốc lá, đột nhiên ông cảm thấy tức ngực, khó thở và trở lại các triệu chứng của cơn hen. Do đã bị bệnh nhiều năm nên ông đã biết cách xử trí: lấy bình xịt thuốc hen ra dùng ngay, tuy nhiên không như mọi lần, lần này không đỡ. Sau khoảng bốn mươi phút không cắt được cơn, ông phải nhập viện.

Các mục tiêu điều trị hen:

Điều trị kịp thời các cơn hen cấp và đợt hen cấp.

2. Áp dụng các biện pháp dự phòng để giảm số cơn hen đến tối thiểu.

3. Lập kế hoạch kiểm soát hen lâu dài và hiệu quả để đảm bảo chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Từ các mục tiêu trên, dược sĩ lâm sàng (DSLS) cần chuẩn bị những kiến thức liên quan để thực hiện công tác chăm sóc dược (CSD).

BƯỚC 1. XÁC ĐỊNH MỤC TIÊU ƯU TIÊN HÀNG ĐẦU TRONG ĐIỀU TRỊ CƠN HEN: CẮT CƠN

Mục tiêu hàng đầu khi gặp cơn hen cấp là phải cắt cơn. Phần kiến thức liên quan bao gồm lựa chọn thuốc và đường đưa thuốc.

Thuốc dùng trong hen phế quản (HPQ) được chia thành hai loại: thuốc cắt cơn và thuốc dự phòng. Với mỗi mục đích lại có nhiều nhóm thuốc được sử dụng vì khi bị hen có nhiều chất trung gian hoá học đồng thời được giải phóng ra trong khi mỗi loại thuốc lại chỉ tác động được lên một khâu của quá trình bệnh lý. Vì vậy thành công trong quản lý HPQ phụ thuộc nhiều vào lựa chọn và sử dụng thuốc: đúng thuốc, đúng đường dùng, đúng cách dùng, phù hợp với với mỗi cá thể.

1.1. Lựa chọn thuốc cắt cơn hen

Nhóm thuốc được lựa chọn là các thuốc giãn phế quản. Đây là các chất làm giãn cơ trơn đường dẫn khí. Loại tác dụng nhanh nhưng ngắn có tác dụng cắt cơn còn loại tác dụng kéo dài có tác dụng dự phòng các cơn tiếp theo, đặc biệt là các cơn hen về đêm và giảm số lần dùng thuốc trong ngày, giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn.

Có 2 nhóm thuốc hay dùng là:

– Theophylin và dẫn chất:

Cơ chế giãn cơ trơn phế quản trực tiếp do ức chế enzym phosphodiesterase, ngoài ra còn có cả tác dụng giảm viêm.

– Các chất kích thích thụ thể β2-adrenergic:

Các dẫn chất thuộc nhóm này làm giãn cơ trơn phế quản gián tiếp thông qua kích thích thụ thể *β2-adrenergic.*

1.2. Lựa chọn đường dùng thuốc trong điều trị cắt cơn hen

1.2.1. Đưa thẳng vào đường hô hấp ở dạng khí dung (aerosol)

Đây là dạng được hít qua miệng đi thẳng vào đường hô hấp. Phương pháp đưa thuốc này giúp thuốc phát huy hiệu quả nhanh nên phù hợp với cắt cơn, giảm được tác dụng không mong muốn nhờ giảm được lượng thuốc vào vòng tuần hoàn so với uống hoặc tiêm. Thời gian tác dụng của khí dung phụ thuộc vào bản chất phân tử thuốc (đặc tính dược động học), ví dụ với liều khuyến cáo, salbutamol, terbutalin và fenoterol có tác dụng từ 3 đến 5 giờ.

Có nhiều cách để phun khí dung: bình xịt định liều, phun qua mặt nạ,... Bình xịt định liều có kỹ thuật sử dụng khá phức tạp: phải phối hợp hít vào - thở ra và bấm nút xịt thuốc. Người bệnh phải được hướng dẫn cẩn thận cách dùng bình khí dung dưới áp lực và điều quan trọng phải kiểm tra xem họ có tiếp tục dùng đúng không, vì kỹ thuật không đúng có thể lầm là thuốc không tác dụng. Đặc biệt, phải nhấn mạnh là họ phải hít vào chậm và nhịn thở trong 10 giây sau khi hít. Phần lớn người bệnh được hướng dẫn sử dụng thành công nhưng một số người, đặc biệt người cao tuổi, những người bệnh không thể thở đồng nhịp với lúc làm khí dung, BN bị bệnh khớp (khớp cổ tay) và trẻ nhỏ... không

thể dùng được bình xịt loại này. Đối với những bệnh loại này, hiện nay đã có nhiều loại dụng cụ phun khí dung đơn giản hơn như qua phễu hoặc mặt nạ.

Một dạng xịt khác không phải khí mà là bột khô, nhược điểm của loại này là hay gây ho khi hít phải bột.

Khi sử dụng aerosol, phải chú ý liều lượng cho mỗi lần xịt thuốc, số lần tối đa được phép hít mỗi lần và trong 24 giờ vì liều cao thuốc kích thích $beta_2$ có thể nguy hiểm đối với một số người bệnh.

Hoạt chất dùng ở dạng aerosol thường là các thuốc giãn phế quản nhóm kích thích thụ thể β2-adrenergic hoặc corticoid. Dung dịch salbutamol và terbutalin cho máy phun khí dung được dùng để điều trị hen cấp ở cả bệnh viện và cả ngoại trú. Người có cơn hen nặng phải xịt thuốc kích thích $beta_2$, có thể dùng cùng oxy vì thuốc kích thích $beta_2$ có thể gây tăng tình trạng giảm oxy huyết động mạch. Tuy nhiên, đối với người bị viêm phế quản mạn và tăng carbon dioxid huyết, oxy có thể nguy hiểm và máy phun mù phải hoạt động bằng không khí thường.

Liều kê đơn cho máy phun mù cao hơn nhiều so với liều kê đơn cho bình xịt định liều vì dạng sau ít mất thuốc hơn. Người bệnh cần phải được cảnh báo sẽ nguy hiểm nếu vượt liều quy định và nếu họ không đáp ứng với liều thông thường, cần khám lại để được tư vấn chứ không nên tự tăng liều.

Các hoạt chất thường dùng là:

- Salbutamol dạng viên hoặc dạng bình xịt định liều (Ventoline).
- Terbutalin (Bricanyl), dạng bình xịt định liều.
- Fenoterol (Berotec), dạng bình xịt định liều.
- Salmeterol (Serevent), dạng bột xịt tác dụng kéo dài 12 giờ.
- Formoterol (Foradil), dạng bột xịt tác dụng kéo dài 12 giờ.

1.2.2. Đường uống

Thuốc uống dùng đơn giản, tuy có thời gian bắt đầu có tác dụng chậm hơn nhưng tác dụng kéo dài hơn so với bình khí dung. Giải phóng kéo dài có nồng độ khá ổn định trong phạm vi điều trị nên hạn chế được tác dụng phụ do dao động mức liều đỉnh - đáy và có tác dụng tốt đối với các cơn hen về đêm.

Theophylin có các dạng kinh điển viên nén, các dạng tác dụng kéo dài với các biệt dược: Theostat, Theolair, Euphylin... chỉ phù hợp với điều trị duy trì.

1.2.3. Đường tiêm

Theophylin có dạng tiêm tĩnh mạch với dẫn chất diaphylin. Salbutamol và terbutalin có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Đường tiêm phù hợp với cơn co thắt phế quản nặng, trong trường hợp này, thuốc cắt cơn dạng xịt được ưu tiên. Thuốc dạng xịt có thể tự dùng, hiệu quả nhanh nhưng nhược điểm của dạng xịt là phải huấn luyện bệnh nhân dùng đúng cách. Trường hợp cơn hen

nặng, chỉ có thuốc giãn cơ trơn trực tiếp (theophylin) mới có hiệu quả và đường tiêm tĩnh mạch cho kết quả chắc chắn hơn.

1.3. Phát hiện những nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến thuốc và kiểm tra lại vấn đề dùng thuốc nhằm chấn chỉnh công tác chăm sóc dược cho phù hợp

Trong ca lâm sàng trên, ông P. là gặp cơn hen cấp nhưng xịt thuốc như mọi lần vẫn không cắt được cơn!

Nguyên nhân nào có thể xảy ra với trường hợp này:

- Dùng có đúng thuốc để cắt cơn không?
- Thuốc đã hết hạn?
- Xịt không đúng cách?
- Xịt không đủ liều?
- Bệnh nặng lên nên cần đổi thuốc hoặc tăng liều?

Như vậy ngay sau phần xử trí cắt cơn cho bệnh nhân, DSLS phải tìm ra nguyên nhân thất bại.

Bác sĩ đề nghị cho xem thuốc đã dùng để cắt cơn thì đó là bình xịt Seretide còn hạn dùng và chưa hết thuốc.

Đề nghị ông P. cho xem hộp thuốc đang dùng để nắm được thực chất ông P. có dùng đúng thuốc cần cắt cơn không? Thuốc còn hạn không? Sau đó sẽ phải kiểm tra lại thao tác xịt thuốc của ông P.

Bình xịt loại này có 2 hoạt chất: salmeterol xinafoate là chất giãn cơ trơn phế quản nhóm kích thích chọn lọc thụ thể β2 và fluticasone propionate là corticoid có tác dụng chống viêm và dự phòng cơn. Hàm lượng thuốc có cho một nhát xịt tuỳ loại bình: 25/50mcg, 25/125mcg và 25/250mcg tương ứng cho 2 hoạt chất. Mỗi bình có 120 liều. Thông thường khi cắt cơn cần 2 nhát xịt cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Hiệu quả cắt cơn cho 3 loại như nhau vì có cùng 25mcg hoạt chất giãn phế quản là salmeterol. Loại bình 25/50mcg thường dùng cho trẻ em 4 đến 12 tuổi hoặc cơn nhẹ.

1.3.1. Kiểm tra quy trình sử dụng bình xịt

Để cắt cơn hen dạng thuốc nhanh và hiệu quả hiện này là phun mù (spray, aerosol). Bình xịt định liều *(MDI, Metered Dose inhalers)* là dạng thuốc mà nhà sản xuất dùng dụng cụ đặc biệt để đẩy thuốc ra ngoài dưới dạng hơi qua miệng vào thẳng phổi với một liều lượng đã được định sẵn (định liều), ví dụ Ventolin® của hãng GlaxoSmithKline chứa salbutamol sulfate, mỗi nhát xịt chứa 100mcg × 200 lần xịt. Mặc dù bình xịt định liều đã được đưa ra thị trường nhiều năm qua, nhưng những ai mới sử dụng lần đầu nếu không được hướng dẫn tường tận sẽ rất khó vận hành đúng.

Bảng 5.1. Cách sử dụng bình xịt định liều

Các bước	Thao tác
Bước 1	Mở nắp bình xịt
Bước 2	Giữ bình xịt thẳng đứng và lắc kỹ
Bước 3	Ngậm miệng bình xịt giữa hai hàm răng nhưng không cắn. Khép môi xung quanh miệng bình xịt và thở ra
Bước 4	Hơi ngửa đầu, hít vào chậm và sâu, đồng thời ấn bình xịt và hít càng nhiều càng tốt.
Bước 5	Nín thở trong 10 giây.
Thao tác như trên cho liều tương ứng một lần xịt 100 mcg. Nếu cần liều gấp đôi thì phải chờ tối thiểu 2 phút trước khi thao tác lại từ đầu: bước 1 đến bước 5. Sau khi hít thuốc xong, cần súc họng thật kỹ để tránh những bất lợi do hít thuốc gây ra.	

Bên cạnh bình xịt định liều, buồng phun khí dung đặc biệt hữu ích cho trẻ em hay người bệnh không có khả năng phối hợp tốt động tác bóp và hít thuốc khi dùng bình xịt. Buồng phun khí dung có buồng để giữ thuốc và van một chiều giúp ngăn thuốc không thoát ngược ra ngoài không khí. Cần lưu ý rằng, mỗi nhà sản xuất có một loại buồng hít riêng chỉ tương thích với ống hít của hãng đó. Vì vậy, không thể dùng buồng hít của hãng này để lắp ống hít của kia và ngược lại. Babyhaler là ví dụ về loại buồng hít dùng cho trẻ em dưới 5 tuổi, đối tượng thường rất khó phối hợp để sử dụng các thuốc dạng ống hít định liều. Cách sử dụng gồm các bước như sau:

Bảng 5.2. Cách sử dụng buồng hít Baybyhaler

Các bước	Thao tác
Bước 1	Tháo nắp ống hít định liều
Bước 2	Lắc ống hít định liều
Bước 3	Lắp ống hít định liều vào babyhaler
Bước 4	Nhẹ nhàng đặt mặt nạ của babyhaler lên mặt của bé, đảm bảo che kín mũi và miệng bé.
Bước 5	Giữ babyhaler và ống hít ở một góc sao cho thuận tiện cho bé và cho bạn.
Bước 6	Ấn vào hộp đựng thuốc (hộp nhỏ hình trụ) trong ống hít định liều để 1 nhát thuốc được bơm vào babyhaler.
Bước 7	Giữ mặt nạ của babyhaler trên mũi và miệng của bé cho đến khi bé hít thở được 5 - 10 lần (thông thường khoảng 15 giây).
Nếu bé cần phải 2 lần xịt thuốc thì phải lặp lại từ bước 2 đến bước 7. Nhớ rửa mặt BN sau khi hít thuốc có corticosteroid.	

Ngoài ra còn rất nhiều dụng cụ xịt thuốc khác như máy phun khí dung - một dạng máy bơm áp lực, nén thuốc dưới dạng lỏng thành dạng hơi (khí dung) qua mặt nạ (mask) mũi-miệng hoặc qua ống thở để vào phổi.

Thuốc để phun gần đây còn có dạng ống hít bột khô (Dosed Pulvered Inhaler - DPI). Loại này hoạt động nhờ tác động hít của người sử dụng, thuốc được giải phóng ra ngoài ống hít qua miệng vào thẳng phổi dưới dạng bột khô được định liều sẵn.

Ông P. bị hen đã lâu nên khả năng dùng bình xịt sai ít có khả năng. Tuy nhiên để cho chắc chắn, DSLS vẫn phải kiểm tra lại quy trình xịt mà ông P đã làm (Bảng 5.1). Việc tăng liều hay cần đổi thuốc sẽ do bác sĩ làm.

1.3.2. Kiểm tra xem ống thuốc còn không?

Đây là một thao tác tuy đơn giản nhưng rất cần thiết, đặc biệt là khi bệnh nhân cần đi xa đến những nơi khó mua thuốc. Bảng trình bày các thao tác để xác định xem ống thuốc trong dụng cụ xịt còn thuốc hay hết thuốc?

Bảng 5.3. Các bước cần làm khi kiểm tra lượng thuốc trong bình xịt

Các bước	Thao tác
Bước 1	Tháo bình xịt ra khỏi ống thuốc
Bước 2	Thả bình xịt vào ly bằng thủy tinh có nước (để dễ quan sát)
Bước 3	Quan sát vị trí bình xịt so với mặt nước để biết lượng thuốc còn lại trong bình: Ống thuốc chìm hẳn là thuốc còn đầy Ống thuốc thẳng đứng, ló một tí trên mặt nước là thuốc còn nhiều Ống thuốc nằm nghiêng: thuốc sắp hết Ống thuốc nổi lềnh bềnh: thuốc hết hẳn.

Như vậy ở bước 1, việc phát hiện những nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến thuốc, kiểm tra lại vấn đề dùng thuốc để tìm giải pháp khắc phục nhằm chấn chỉnh công tác CSD cho phù hợp nhằm đạt hiệu quả sử dụng thuốc tốt nhất.

BƯỚC 2. ÁP DỤNG CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG ĐỂ GIẢM SỐ CƠN HEN ĐẾN TỐI THIỂU

Theo ông P cho biết nguyên nhân lên cơn hen lần này có thể là do ông hít phải khói thuốc lá vì khoảng 20 phút sau khi ngửi khói thuốc, ông bắt đầu có triệu chứng hen.

Những việc cần làm cho giai đoạn này là:

- Tìm nguyên nhân xuất hiện lại cơn hen ở ông P để loại bỏ (nếu có thể).
- Sử dụng thuốc dự phòng.

Chúng ta đều biết rằng nếu hen suyễn không được điều trị, viêm đường hô hấp sẽ làm giảm hoạt động chức năng phổi về lâu về dài và thậm chí làm tổn thương vĩnh viễn. Hơn nữa nếu không được điều trị đúng cách, theo thời gian hen suyễn sẽ trở nên trầm trọng hơn. Chính vì vậy việc tuân thủ kế hoạch điều trị là rất quan trọng. Với bệnh hen, việc sử dụng thuốc cắt cơn là giải pháp tình thế còn việc sử dụng thuốc dự phòng hàng ngày sẽ giúp kiểm soát hen, thậm chí kiểm soát hen triệt để.

2.1. Tìm nguyên nhân xuất hiện lại cơn hen ở ông P để loại bỏ (nếu có thể)

Hen là một bệnh mạn tính mà nguyên nhân nhiều khi rất khó xác định và nhiều trường hợp là không loại bỏ được.

2.1.1. Một số dạng HPQ thường gặp

Hen do dị ứng

Hen do dị ứng khởi phát do phản ứng dị ứng với các dị ứng nguyên như phấn hoa, bụi nhà, lông chó mèo... Những người bị loại hen này thường có tiền sử cá nhân hay tiền sử gia đình bị bệnh về dị ứng, như viêm mũi dị ứng, chàm...

Hen không thuộc dạng dị ứng

Những người này xảy ra cơn hen không đi kèm với dị ứng. Mặc dù những triệu chứng và các thay đổi trên đường dẫn khí cũng tương tự như những đối tượng bị hen dị ứng nhưng cơn hen của những người này không phải do các dị nguyên. Các cơn hen suyễn có thể bị bùng phát hay nặng hơn khi gặp các tác nhân gây cơn không thuộc loại dị ứng bao gồm những chất kích thích trong không khí như khói thuốc lá, khói đốt gỗ, những chất khử mùi dùng cho phòng ở, mùi ống dẫn gas, mùi sơn mới, các sản phẩm lau nhà, mùi thức ăn, nước hoa và ô nhiễm không khí bên ngoài.

Các viêm nhiễm đường hô hấp như cảm lạnh thông thường, cúm hay nhiễm khuẩn mũi xoang cũng có thể gây ra các triệu chứng. Ngoài ra vận động thể lực nặng, không khí lạnh, thay đổi đột ngột nhiệt độ không khí và bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản cũng là các tác nhân gây cơ hen. Các tác nhân này cũng gây khởi phát hoặc làm nặng thêm các cơn hen đối với những bệnh nhân bị hen dị ứng đã nêu trên.

Hen do vận động thể lực

Hen do vận động thể lực là loại hen suyễn bị kích phát do vận động thể lực hoặc các hoạt động gắng sức. Các triệu chứng này thường được ghi nhận trong hay ngay sau khi vận động. Vận động ngoài trời vào mùa đông dễ làm xuất hiện loại hen suyễn này. Tuy nhiên, vận động cũng có thể là yếu tố khởi phát ở những người bị các loại hen suyễn khác.

Hen về đêm

Hen suyễn về đêm có thể xảy ra ở bệnh nhân mắc bất kỳ loại hen nào. Với loại hen suyễn này, các triệu chứng trở nên tồi tệ hơn vào giữa đêm về sáng (khoảng 2 - 4 giờ sáng). Nguyên nhân khởi phát có thể liên quan đến nhịp sinh học của tuyến thượng thận: đây là khoảng thời gian mức corticoid và adrenalin thấp nhất trong ngày. Tác nhân gây triệu chứng hen suyễn trở nên nặng hơn vào ban đêm có thể bao gồm nhiễm khuẩn xoang hay viêm mũi dị ứng.

Hen trong thai kỳ

Phụ nữ có thai bị hen suyễn có thể liên quan đến các thay đổi nội tiết và sinh lý của thời kỳ mang thai. Cải thiện việc kiểm soát hen suyễn trong thai kỳ sẽ giúp giảm các biến chứng liên quan đến thai nhi.

2.1.2. Một số yếu tố khởi phát cơn hen và cách phòng tránh

Trong kiểm soát hen suyễn cần hết sức lưu ý đến các yếu tố có thể gây khởi phát cơn hen và có biện pháp phòng tránh hiệu quả. Sau đây là một số yếu tố thường gặp:

Viêm mũi, viêm xoang và polyp mũi:

Cả viêm xoang cấp và mạn tính, viêm mũi đều có thể làm cho hen suyễn trở nên tồi tệ hơn. Polyp mũi cũng làm hen dễ khởi phát. Điều trị bệnh là biện pháp duy nhất giúp kiểm soát hen.

Nhiễm trùng hô hấp:

Nhiễm trùng hô hấp dễ kích hoạt cơn hen ở nhiều bệnh nhân. Sử dụng kháng sinh là cần thiết nếu do nhiễm khuẩn nhưng cần lưu ý chọn kháng sinh phù hợp ít nguy cơ gây dị ứng và hen,

Mang thai:

Trong lúc mang thai, độ nặng của hen thường tăng; vì vậy bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh thuốc khi cần. Người bị hen suyễn khi mang thai cần được giáo dục về nguy cơ cao cho thai nhi khi hen không được kiểm soát tốt và giáo dục để người mang thai hiểu các thuốc điều trị hen suyễn là an toàn để tự giác chấp hành y lệnh. Khi xảy ra cơn cấp, người mang thai cần được điều trị tích cực để tránh tình trạng thiếu oxy cho thai nhi.

Hồi lưu dạ dày - thực quản:

Người bị hồi lưu dạ dày - thực quản có tần suất bị hen suyễn gấp 3 lần người bình thường. Nên dùng thuốc để làm giảm triệu chứng hồi lưu dạ dày - thực quản để cải thiện bệnh.

Thuốc:

Một nhóm thuốc có nguy cơ gây hen cao là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), trong đó tỷ lệ gặp nhiều nhất với aspirin: có đến 28% người lớn bị cơn hen cấp do aspirin hay các thuốc kháng viêm không steroid khác (NSAID).

Ông P. có thể mắc hen do dị ứng khói thuốc lá. Như vậy cố gắng bảo vệ đường hô hấp khỏi các tác nhân này sẽ góp phần làm giảm số cơn.

Phải cố gắng xác định các yếu tố gây khởi phát cơn hen (tuy không phải bao giờ cũng xác định được) và tránh khi có thể. Tránh các yếu tố khởi phát hen là một bước quan trọng trong kế hoạch kiểm soát hen vì sẽ làm giảm nhu cầu về thuốc men.

2.2. Sử dụng thuốc dự phòng

Hen là một bệnh mạn tính rất khó xác định nguyên nhân nên việc "sống chung với bệnh" là việc mà bệnh nhân phải chấp nhận; như vậy thuốc dự phòng và điều trị sẽ trở thành "bạn đồng hành" với bệnh nhân hen. Với sự phát triển của công nghệ dược phẩm, nhiều loại thuốc và dạng bào chế mới ra đời có hiệu quả cao, cách dùng thuận tiện nên đã giúp cho BN kiểm soát hen tốt hơn. Thuốc giúp BN giảm thiểu các triệu chứng hen suyễn như ho, khò khè, nặng ngực, khó thở..., nhờ đó giảm được số lần phải nhập viện vì hen và giúp ngăn chặn sự tiến triển xấu do cơn bệnh gây ra trên đường hô hấp. Sử dụng thuốc đúng sẽ giúp người bệnh có một cuộc sống khỏe mạnh, có chất lượng sống tốt và hoà nhập được với xã hội như tham gia đầy đủ các hoạt động hàng ngày (lao động, học hành, các hoạt động thể dục thể thao...).

Có 2 nhóm thuốc thường dùng để dự phòng, đó là:

Các corticoid:

Các corticoid giúp làm giảm viêm, giảm tính kích thích của khí quản, do đó giảm được số cơn hen và giảm các tổn thương viêm do hen gây ra. Dạng thuốc thường dùng nhất là khí dung (dạng xịt). Corticoid dạng khí dung có tác dụng trực tiếp trên phổi giúp làm giảm viêm đường dẫn khí. Do thuốc đi thẳng vào đường dẫn khí (nơi cần thuốc đến tác dụng) nên giảm được tác dụng phụ toàn thân so với đường uống. Corticoid dạng khí dung còn giúp ngăn ngừa tổn thương đường dẫn khí có thể xảy ra khi bị HPQ lâu ngày.

Một số thuốc thường dùng là beclomethasone (Becotide, Beclofort), budesonide (Pulmicort), fluticasone (Flixotide), Fluticasone ropionate+ salmeterol xinafoat (Seretide). Corticoid dạng uống (prednisolon) và tiêm tĩnh mạch (hydrocortison) được chỉ định trong điều trị cơn hen nặng hoặc trong đợt cấp.

Cromoglycate sodium:

Là thuốc có tác dụng làm ổn định màng tế bào mast và các tế bào viêm khác để dự phòng hen thay thế corticoid, đặc biệt có hiệu quả trong phòng cơn hen do gắng sức.

Trong ca lâm sàng này, ông P đã sử dụng Seretide có chứa corticoid là 1 trong 2 thành phần của chế phẩm. Như vậy sự xuất hiện cơn hen có thể liên quan đến việc ông P đã dùng thuốc dự phòng có đúng không?

BƯỚC 3. LẬP KẾ HOẠCH KIỂM SOÁT HEN LÂU DÀI VÀ HIỆU QUẢ ĐỂ BẢO ĐẢM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CHO BỆNH NHÂN

Lập kế hoạch kiểm soát hen lâu dài nhằm mục đích:

- Duy trì chức năng hô hấp bình thường hoặc tối ưu.
- Bảo đảm cho BN có được sinh hoạt bình thường về tinh thần và thể chất.

3.1. Kiểm soát hen được hiểu thế nào?

Kiểm soát hen được hiểu là kiểm soát triệu chứng của bệnh hen: triệu chứng lâm sàng (ho, khò khè, khó thở, nặng ngực) của hen và chức năng hô hấp sao cho các triệu chứng lâm sàng càng ít càng tốt và chức năng hô hấp càng gần với bình thường càng tốt. Kiểm soát hen thường được Tổ chức Phòng chống hen toàn cầu - GINA (Global Initiative For Asthma) chia làm 3 mức độ: kiểm soát triệt để, kiểm soát một phần và không kiểm soát được (Bảng 5.4).

Bảng 5.4. Phân loại hen theo mức độ kiểm soát hen

TT	Tiêu chí kiểm soát	Mức độ kiểm soát		
		Triệt để	Một phần	Không kiểm soát được
1	Triệu chứng ban ngày	≤ 2 lần /tuần	> 2 lần / tuần	> 2 lần /tuần
2	Nhu cầu phải dùng thuốc cắt cơn	≤ 2 lần /tuần	> 2 lần / tuần	> 2 lần /tuần
3	Triệu chứng ± thức giấc ban đêm	Không	Có	Có
4	Giới hạn hoạt động	Không	Có	Có
5	PEF/FEV_1 so với trị số tốt nhất (lúc không hen)	≥ 80 %	< 80%	< 80%
6	Số đợt hen kích phát	Không	1 lần /năm	1 lần /tuần
Số tiêu chí phải đạt		Tất cả	2	3

Ghi chú:

PEF (Peak Expiratory Flow): Lưu lượng đỉnh - Lưu lượng ở điểm cao nhất trong quá trình thở mạnh. Peak Flow Meter là dụng cụ để đo PEF do người bệnh tự dùng để theo dõi mức độ bệnh.

FEV_1 *(FEV_1 - Forced expiratory volume in 1st second)* - Thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên; chỉ số này đánh giá mức độ thông thoáng của đường thở.

Cách phân loại này đã dẫn đến những thay đổi quan trọng trong quản lý và điều trị bệnh hen nhằm vào mục tiêu đạt được và duy trì kiểm soát hen. Theo GINA, mục tiêu quản lý bệnh hen phế quản triệt để phải đạt được:

1. Không còn triệu chứng hoặc chỉ có triệu chứng tối thiểu, bao gồm cả triệu chứng về đêm, không bị mất ngủ vì cơn hen.

2. Không còn hay có rất ít cơn hen, cơn kịch phát.

4. Không phải nhập viện hoặc vào cấp cứu vì cơn hen.

5. Không cần dùng đến thuốc cắt cơn nhanh (chủ vận β_2).

6. Không bị giới hạn trong hoạt động thể lực và gắng sức.

7. Có chức năng phổi gần như bình thường.

8. Dùng thuốc không có phản ứng ngoại ý hoặc tối thiểu.

Như vậy, với những tiêu chuẩn trên bệnh nhân hoàn toàn có thể sống bình thường như người khỏe mạnh.

Sau đây là ví dụ về kiểm soát hen ban hành kèm theo Quyết định số 4776//QĐ -BYT ngày 04 tháng 12 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế trong kiểm soát hen cho trẻ em trên 12 tuổi và người lớn:

TEST KIỂM SOÁT HEN - ACT

1 Trong 4 tuần qua, bao nhiêu ngày bệnh hen làm cho bạn phải nghỉ làm, nghỉ học hay phải nghỉ tại nhà?	Tất cả các ngày	1	Hầu hết các ngày	2	Một số ngày	3	Chỉ một ít ngày	4	Không có ngày nào	5	Điểm ☐
2 Trong 4 tuần qua, bạn có thường gặp cơn khó thở không?	>1 lần / ngày	1	= 1 lần / ngày	2	3-6 lần / tuần	3	1-2 lần / tuần	4	Không có lần nào	5	☐
3 Trong 4 tuần qua, bạn có thường phải thức giấc ban đêm hay phải dậy sớm do các triệu chứng của hen như ho, khò khè, khó thở, nặng ngực?	≥4 đêm / 1 tuần	1	2-3 đêm / 1 tuần	2	1 đêm / 1 tuần	3	1-2 lần / 4 tuần	4	Không có lần nào	5	☐
4 Trong 4 tuần qua, bạn có thường sử dụng thuốc cắt cơn dạng xịt hay khí dung không?	≥3 lần / ngày	1	1-2 lần / ngày	2	2-3 lần / 1 tuần	3	≤1 lần / 1 tuần	4	Không có lần nào	5	☐
5 Bạn đánh giá bệnh hen của bạn được kiểm soát như thế nào trong 4 tuần qua?	Không kiểm soát	1	Kiểm soát kém	2	Có kiểm soát	3	Kiểm soát tốt	4	Kiểm soát hoàn toàn	5	☐
									Tổng số điểm		☐

Theo sơ đồ trên, dựa vào tổng số điểm trả lời của 5 câu hỏi để đánh giá kết quả:

- Dưới 20 điểm: Hen chưa được kiểm soát
- 20-24 điểm: Hen được kiểm soát tốt
- 25 điểm: Hen được kiểm soát hoàn toàn

3.2. Các biện pháp giúp bệnh nhân tự theo dõi và quản lý bệnh hen

GINA đã khẳng định việc giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân để họ tự theo dõi và quản lý bệnh của họ là bước quan trọng trong vấn đề kiểm soát bệnh HPQ. Nghiên cứu AIRIAP cho thấy rất nhiều bệnh nhân không biết nguyên nhân và cách điều trị thích hợp HPQ, từ đó gợi ý rằng cung cấp những kiến thức

liên quan đến bệnh tật và điều trị cho BN sẽ tăng cường được chất lượng quản lý hen tốt hơn.

3.2.1. Đo chức năng phổi

Đo chức năng phổi là một phần quan trọng trong quản lý hen: có thể làm ở phòng khám với với dụng cụ đo lưu lượng đỉnh và ở nhà với phế dung kế.

Lưu lượng đỉnh kế (Peak Flow Meter)

Dụng cụ đo lưu lượng đỉnh đơn giản và hiệu quả để đo chức năng hô hấp tại nhà. Đa số trẻ em trên 6 tuổi có thể đo được phế dung và lưu lượng đỉnh thở ra. Cần có nhật ký để ghi lưu lượng đỉnh và triệu chứng hen hàng ngày.

Lưu lượng đỉnh kế là thiết bị để đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí với ưu điểm là giá cả không đắt, dễ dàng mang theo người. Thiết bị này giúp BN xác định luồng khí từ phổi thổi ra qua miệng (trị số thu được là PEF). Kết quả của lưu lượng đỉnh giúp BN xác định khi nào cần phải sử dụng thuốc cắt cơn hen suyễn, dự phòng được trước khi có triệu chứng của hen suyễn (ho, khò khè, nặng ngực, khó thở) điều này giúp BN chủ động hơn trong kiểm soát hen, điều chỉnh kịp thời kế hoạch điều trị.

Lưu lượng đỉnh kế đặc biệt hữu ích đối với những người bị hen suyễn dai dẳng ở mức độ trung bình hay nặng mà phải dùng thuốc dự phòng hen suyễn hàng ngày.

Ích lợi của dụng cụ này còn ở chỗ giúp BN theo dõi điều trị: kết quả tốt hơn hay xấu đi để điều chỉnh liều lượng và nhịp đưa thuốc.

Cần lưu ý là lưu lượng đỉnh kế dùng cho trẻ em khác với loại dùng cho người lớn. Trị số đo dược phụ thuộc rất nhiều vào kỹ thuật đo, do đó thường xuyên kiểm tra và tập huấn lại cách đo là rất cần thiết.

Để xác định trị số tốt nhất của mình, có thể thực hiện đo đều đặn trong 1-2 tuần khi không có cơn hen, thở hoàn toàn bình thường.

Thế nào là một lưu lượng đỉnh bình thường?

Có thể sử dụng một toán đồ quy từ chiều cao và tuổi của BN với thông số riêng tùy theo nam hay nữ.

Phế dung kế (spirometry):

Phế dung kế là dụng cụ đo chức năng hô hấp, trị số đo được là FEV_1 (Forced Expiratory Volume in First second - Thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên). Đây là một test đo chức năng tống khí ra ngoài của phổi, đơn giản và không gây đau đớn - một test rất thông dụng trong chẩn đoán hen suyễn và đánh giá mức độ trầm trọng của bệnh.

Dụng cụ này quan trọng với BN hen vì nhiều khi ngoài cơn hen BN cảm thấy gần như bình thường. Hơn nữa, một số bệnh nhân bị hen suyễn đôi khi có

triệu chứng rất mơ hồ, chẳng hạn như chỉ có ho khan hay chỉ có nặng ngực. Trong những trường hợp này, hen suyễn rất khó chẩn đoán và bị bỏ quên cho đến khi chức năng phổi trở nên quá tồi tệ và phát hiện ra thì đã quá muộn. Ngày nay nhờ phế dung kế việc chẩn đoán hen suyễn trở nên thuận tiện hơn, ngay cả trong giai đoạn sớm.

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen (Ban hành kèm theo Quyết định số 4776/QĐ-BYT ngày 04 tháng 12 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế, những nơi có điều kiện cần đo chức năng hô hấp: lưu lượng đỉnh (PEF) và FEV_1 để đánh giá mức độ nặng nhẹ của cơn hen, khả năng hồi phục và sự dao động của luồng khí tắc nghẽn, giúp khẳng định chẩn đoán hen.

- Với người lớn:
  + PEF được đo nhiều lần bằng lưu lượng đỉnh kế. Sau khi hít thuốc giãn phế quản, PEF tăng 60 lít /phút hoặc tăng 20% so với trước khi dùng thuốc, hoặc PEF thay đổi hàng ngày 20%, gợi ý chẩn đoán hen.
  + Đo FEV_1 bằng máy đo chức năng hô hấp cũng cho kết quả tương tự khi thực hiện test hồi phục phế quản: FEV_1 tăng ≥ 12% hoặc ≥ 200 ml sau khi hít thuốc giãn phế quản *(nếu vẫn nghi ngờ có thể đo lại lần 2)*.
- Với trẻ em:

  Chỉ thực hiện được việc đo chức năng hô hấp ở trẻ lớn:
  + FEV_1 tăng 12% (hoặc 200ml) sau khi hít thuốc giãn phế quản (nếu vẫn nghi ngờ có thể làm lại lần 2).
  + Theo dõi sự thay đổi PEF (Peak Expiratory Flow): PEF tăng 60 lít /phút hoặc 20% sau khi hít thuốc giãn phế quản so với trước khi hít thuốc giãn phế quản hoặc PEF thay đổi hàng ngày 20% có thể gợi ý chẩn đoán hen.
  + Ngoài ra có thể theo dõi nếu PEF giảm hơn 15% sau 6 phút chạy hoặc vận động gắng sức cũng là một gợi ý chẩn đoán hen.

3.2.2. Cung cấp thông tin cho bệnh nhân trong chăm sóc bệnh nhân hen

Các thông tin cần cung cấp bao gồm:

- Về bệnh hen:
  + Các nguyên nhân có thể gây ra hen.
  + Những yếu tố gây khởi phát hen và cách tránh.
  + Nguyên tắc điều trị hen.
- Vai trò của từng thứ thuốc trong điều trị và dự phòng.
- Làm thế nào sử dụng thuốc và dụng cụ theo dõi chức năng hô hấp đúng cách?

- Thăm khám và tư vấn:
  + Định kỳ đến khám bác sĩ để đánh giá lại hen. Tốt nhất là nên đến khám định kỳ với bác sĩ cố định vì họ đã biết rõ độ nặng nhẹ của bệnh, hoàn cảnh gia đình, nghề nghiệp, môi trường sống của BN nên sẽ có được tư vấn sát sao hơn.
  + Bệnh nhân nên tham gia Câu lạc bộ người hen, các phòng quản lý bệnh nhân hen để được hướng dẫn, chăm sóc và nâng cao các kiến thức về hen.
  + Nên đến thăm khám bệnh sớm hơn dự định nếu thấy có triệu chứng không đáp ứng với liều thuốc đã được kê.
  + Không nên làm theo sự mách bảo của những người không phải là cán bộ y tế quản lý hen vì bệnh của mỗi người khác nhau.

Việc theo dõi nên theo hướng dẫn sau: sau lần khám đầu tiên, nếu ổn, bệnh nhân nên được tái khám lần thứ hai sau 1 tháng và sau đó là mỗi 3 tháng một lần. Sau mỗi cơn hen suyễn cấp tính, bệnh nhân nên được tái khám sau đó 2 tuần (nếu ổn). Theo dõi vẫn là cần thiết ngay cả sau khi đạt được kiểm soát tốt, bởi vì suyễn là một bệnh rất hay thay đổi; phải điều chỉnh việc điều trị khi thấy giảm hay mất đáp ứng với điều trị hay khi thấy có triệu chứng xấu báo hiệu cơn cấp. Khi thấy có dấu hiệu cơn hen suyễn cấp cần dùng thuốc cắt cơn ngay và cần đến cơ sở y tế ngay. Sau khi qua cơn cấp, cần nhận diện các yếu tố gây ra cơn cấp để tránh trong tương lai. Nếu được giáo dục đầy đủ, BN hen có thể:

+ Hiểu được kế hoạch kiểm soát hen và chủ động thực hiện.
+ Dùng đúng thuốc, đúng liều đều đặn như toa thuốc đã hướng dẫn.
+ Loại bỏ các yếu tố gây hen, nhất là yếu tố môi trường (bụi bặm, lông súc vật, lạnh đột ngột).

PHẦN 2. THỰC HÀNH CHĂM SÓC DƯỢC

2.1. Ca lâm sàng

Ca lâm sàng 1 (Tiếp)

Sau khi được cắt cơn, ông P được bác sĩ khám lâm sàng và cho kết quả như sau:

BN có nhịp tim nhanh (115 nhịp /phút), thở khò khè, có ran rít ran ngáy, huyết áp tăng (150/95).

Được biết cơn hen gần nhất xảy ra cách đây 2 tháng.

Tình trạng hen trong khoảng 10 năm trở lại đây được kiểm soát tốt và không phải nhập viện lần nào do hen. Ông P cho biết ông dị ứng với tất cả các loại khói: khói than, khói do đốt giấy, khói thuốc.... Tiền sử bị tăng huyết áp và đang dùng Adalat LA 30mg mỗi ngày 1 viên cho kết quả kiểm soát huyết áp tốt.

Các kết quả thu được tại phòng khám: huyết áp: 155/92, mạch: 112, nhiệt độ 37,8°C, trọng lượng cơ thể: 68kg, chiều cao cơ thể: 1m67. Bụng mềm, không có dấu hiệu gì đặc biệt.

Kết quả xét nghiệm:

- Kết quả xét nghiệm sinh hoá và huyết học:

Na	136,0 mEq/L	Hb	14,5 g/dL	AST	26 IU/L
K	3,1 mEq/L	Hct	42,3%	ALT	24 IU/L
Cl	107 mEq/L	RBC	$4,52x10^6/mm^3$	Alk Phos	100IU/L
Ca	8,8 mg/dL	Plt	$292 x10^3/mm^3$	Bili._tp	1.4 mg/dL
Mg	2,1 mg/dL	WBC	$8,9x10^3/mm^3$	Alb	3,7 g/dL
Phos	2,9 mg/dL	MCV	82,1 μm^3	BUN	12 mg/dL
INR	1,1	MCH	27,6 pg	SCr	1,0 mg/dL
pH máu	7,42	MCHC	33,7 g/dL	Glucose	114 mg/dL

- Xét nghiệm đo chức năng phổi:

  PEF: 175 L/min (1 năm trước đây đã đo 480 L/min).

- Khí máu:

  pCO_2 = 42 mmHg, pO_2 = 88 mmHg, HCO_3^- = 23 mEq/L

- *X quang phổi:* sáng bình thường, không có dấu hiệu viêm cấp tính.
- ECG: nhịp nhanh xoang.
- Kết luận: hen do khói thuốc lá.

  Đơn thuốc:

  Ventolin MDI 2 nhát xịt mỗi lần x 2-4 lần /ngày, xịt khi cần.

  Solu-Medrol 125 mg IV.

  Ipratropium bromide MDI 2 nhát xịt mỗi lần x 4 lần /ngày.

  Adalat LA 30mg x 2 viên /ngày, uống 1 lần vào buổi sáng.

Trình tự tiến hành trước khi bắt đầu thực hiện chăm sóc dược

1. Vấn đề cần chuẩn bị:

- Biết được những dấu hiệu và triệu chứng của cơn HPQ.
- Nêu được mục tiêu cần đạt được khi xử trí cơn hen cấp.
- Xem lại chỉ định về thuốc được bác sĩ kê cho BN này: tác dụng của từng thuốc và kiểm tra lại liều lượng từng thuốc có trong đơn.

- Liệt kê danh mục các thuốc đã và sẽ được dùng cho BN.
- Liệt kê ra những dạng thuốc cắt cơn hen phù hợp với lứa tuổi và hướng dẫn được cách đưa thuốc cho từng đối tượng.
- Nhận định tình trạng BN qua kết quả thăm khám lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm.
- Xác định đích điều trị trong trường hợp này.
- Liệt kê các biện pháp điều trị không dùng thuốc cho BN.
- Khởi thảo kế hoạch CSD: thuốc, dạng dùng, liều dùng, nhịp đưa thuốc, độ dài điều trị cho mỗi thuốc trong đợt cấp, những kỹ thuật hỗ trợ đưa thuốc và đánh giá chức năng hô hấp.

Sau 6 giờ nhập viện, BN đã trở lại trạng thái bình thường. PEF tăng đến 70% sau khi điều trị. Các triệu chứng khó thở, khò khè giảm rõ rệt. BN cho biết cảm thấy tốt hơn. BN tiếp tục được theo dõi và điều trị thêm 3 ngày nữa thì trở lại trạng thái bình thường và được cho ra viện.

2. Vấn đề cần xem xét tiếp:

- Chế độ thuốc tiếp tục cho BN nhân này sau khi ra viện?
- Đích lâu dài cho điều trị hen ở BN này?
- Thông số lâm sàng nào cần giám sát để đánh giá hiệu quả của thuốc trong trường hợp này?
- Triệu chứng nào cần cho BN biết để nhận ra tác dụng không mong muốn của thuốc có trong đơn?
- Xét nghiệm nào cần làm để giám sát điều trị trong trường hợp này?

3. Về giáo dục BN:

Trình bày những thông tin cần trao đổi với BN:

- Kiểm tra lại kỹ thuật sử dụng bình xịt định liều.
- Giải thích lại sự khác nhau của thuốc cắt cơn và thuốc kiểm soát hen lâu dài.
- Những biện pháp ngăn ngừa các tác nhân kích thích có thể khởi phát cơn hen (lưu ý vấn đề vận động, các môn thể thao khuyến khích và môn nên tránh, thuốc dự phòng trước khi luyện tập, thực phẩm?).
- Hướng dẫn lại BN sử dụng lưu lượng đỉnh kế để tự theo dõi điều trị.

4. Những vấn đề thảo luận thêm:

- Các bệnh liên quan đến rối loạn chức năng hô hấp khác ngoài hen: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phế quản mạn tính.

- Xác định liên quan giữa trào ngược dạ dày - thực quản (GERD) và hen.
- Xử trí hen ở trẻ nhỏ (dưới 5 tuổi): những vấn đề cần lưu ý!

Chú ý:

Trong các nội dung giáo dục cho BN kiểm soát hen, việc kiểm tra lại cách thức sử dụng bình xịt, nhịp đưa thuốc, kiểm tra thuốc hết hay còn, hạn sử dụng... là rất quan trọng để bảo đảm hiệu quả cắt cơn tốt nhất, tránh những trường hợp đáng tiếc liên quan đến thuốc trong điều trị.

Ca lâm sàng 2:

Cô Nguyễn Thị L., 19 tuổi, nhập viện do một cơn khó thở nặng. Bệnh bột phát sau một đợt cảm lạnh khoảng 4 ngày. Theo BN cho biết ngay khi có triệu chứng đầu tiên, cô đã theo dõi bệnh bằng lưu lượng đỉnh kế, đo 2 lần mỗi ngày để theo dõi điều trị và dùng Seretide như thường lệ nhưng hiệu quả không như mong muốn. Mấy tháng gần đây do lên cơn hen thường xuyên nên đã phải nghỉ chơi bóng và thỉnh thoảng phải nghỉ học. Trị số lưu lượng đỉnh đo được trong 4 ngày vừa qua giao động từ 190 - 250 L/phút và thường ở giới hạn thấp vào lúc sáng sớm.

Bệnh nhân cho biết thường bị thức giấc về sáng do bị khó thở và cảm giác chẹn ngực, ít nhất 2 lần trong mỗi tuần. Khó thở khi nói. Phải ngồi để thở. Tuy nhiên cô cho biết thường quên xịt corticoid vào buổi sáng.

Tiền sử cá nhân:

Cô L. bị bệnh từ 14 năm nay. Cô đã phải nhập viện 2 lần trong 2 năm gần đây vì bị cơn hen nặng và phải nhập viện 4 lần trong 7 tháng qua. Cô L. bị viêm mũi dị ứng mạn tính. Đã bị ban đỏ và khó thở khi dùng aspirin, dị ứng với lông mèo.

Tiền sử gia đình:

Cả bố và mẹ L. đều còn sống. Mẹ 46 tuổi và có tiền sử bị hen. Bố 52 tuổi bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và nghiện thuốc lá nặng. Chị ruột 24 tuổi khoẻ mạnh ngoại trừ có tiền sử dị ứng theo mùa.

Bản thân:

Không nghiện thuốc lá, không nghiện rượu. Là sinh viên đại học năm thứ 2 khoa hoá. Sống cùng gia đình.

Các thuốc đang sử dụng:

Ventoline (Salbutamol, MDI) xịt mỗi lần 2 nhát khi cần

Flovent (Fluticasone, MDI) xịt mỗi lần 2 nhát x 2 lần /ngày

Rhinocort (Budenoside, MDI) một nhát xịt vào mỗi lỗ mũi x 1lần/ngày.

Các thông số đo được khi khám lâm sàng:

Huyết áp: 132/76 mmHg

Mạch: 105

Nhiệt độ: 38,2C

Nhịp thở: 25 lần /phút

Thể trọng: 58 kg

Chiều cao: 1m67

X quang phổi: sáng, không thâm nhiễm

Bụng mềm

Nhịp tim nhanh nhưng đều

Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:

Na^+	132 mEq/L	Hgb	12 g/dL	**Công thức bạch cầu (BC)**	
K^+	4,4 mEq/L	Hct	36%	BC hạt trung tính	67%
Cl^-	102 mEq/L	Tiểu cầu: 180 x 10^3/mm^3		BC đa nhân ưa base	2%
CO_2^-	26 mEq/L	Bạch cầu: 8,0 x 10^3/mm^3		BC Lympho	20%
BUN	22 mg/dL			BC đa nhân ưa acid	8%
SCr	0,9 mg/dL			BC Mono	3%
Glu	104 mg/dL				

Phết mũi: nhiều bạch cầu ưa eosine

PEF: 130 L/phút (giới hạn: 340 L/phút)

Kết luận của bác sĩ:

Hen cấp mức độ trung bình đến nặng. Cơn hen khởi phát sau đợt nhiễm virus đường hô hấp trên sau khi bị nhiễm lạnh.

Tình huống nhập viện:

Bệnh nhân được tiếp nhận vào khoa cấp cứu trong tình trạng khó thở, phải cho thở oxy và tiêm thuốc dãn phế quản, tiếp theo là prednisone 60 mg x 2 lần /ngày, uống.

Sau 4 ngày nằm viện, tình trạng bệnh đã ổn định: hết khó thở, nhịp thở còn 16 lần /phút, PEF đã cải thiện: tăng đến 270 L/phút.

Sau khi hồi phục, cô được xuất viện về điều trị tại nhà với albuterol 2,5 mg x 3 lần/ngày trong 5 ngày, prednisone uống khởi đầu 60 mg hàng ngày rồi giảm dần liều trong 10 ngày.

Câu hỏi:

Về điều trị:

- Liệt kê những vấn đề liên quan đến điều trị bằng thuốc ở bệnh nhân này.
- Những thông tin nào cho thấy đây là trạng thái bệnh hen không kiểm soát được và phát sinh cơn hen cấp.
- Liệu cơn hen này có liên quan gì đến việc sử dụng thuốc không?
- Đích điều trị trong trường hợp này?
- Lập kế hoạch để kiểm soát hen cho BN này: bằng thuốc và không dùng thuốc.
- Đánh giá và theo dõi điều trị:
  + Thông số lâm sàng và cận lâm sàng nào cần cho đánh giá hiệu quả điều trị để đạt đích mong muốn?
  + Dấu hiệu lâm sàng nào cần thông báo cho BN để nhận biết tác dụng phụ của thuốc?

Phần kiến thức cần chuẩn bị cho CSD:

- Nhận biết những triệu chứng và dấu hiệu của cơn do không kiểm soát được hen.
- Nhận biết những nguyên nhân tiềm tàng khởi phát cơn hen:
  + Liên quan đến thuốc: các loại thuốc?
  + Liên quan đến môi trường: cụ thể?
  + Liên quan đến bệnh: bệnh nào?
- Mô tả được những kế hoạch và hành động nhằm cải thiện kiểm soát hen.

Giáo dục BN:

- Khuyến cáo kế hoạch hợp lý toàn diện để kiểm soát hen dai dẳng.
- Trình bày những thông tin cần cung cấp cho BN nhằm tăng khả năng tuân thủ điều trị và bảo đảm hiệu quả cao và giảm tác dụng không mong muốn do thuốc?

Sau một thời gian điều trị theo chỉ dẫn trên, tình trạng bệnh ở BN cải thiện rõ rệt: trong những tháng vừa qua cô Lan chỉ còn gặp một vài lần cơn hen nhẹ về đêm và kiểm soát được bằng thuốc (Ventoline).

Câu hỏi:

- Nếu BN có thai, việc sử dụng thuốc kiểm soát hen có ảnh hưởng thể nào đến thai nhi?
- Nếu BN nữ ở tuổi mãn kinh, làm thế nào để hạn chế tác dụng phụ gây xốp xương khi sử dụng corticoid trong kiểm soát hen?

- Chế độ giảm liều và điều trị duy trì corticoid ở phụ nữ mãn kinh?
- Những nội dung cần giám sát nếu BN giảm liều hoặc ngừng corticoid?
- Vai trò của thuốc ức chế miễn dịch và dị ứng ở BN hen?

Ca lâm sàng 3

Anh Nguyễn văn N., 24 tuổi, bán đồ điện tử tại một cửa hàng, nhập viện lúc 9 giờ sáng vì một cơn khó thở cấp tính tại nơi làm việc. Trên xe cấp cứu, Anh được thở oxy 35%.

Khám lâm sàng cho thấy: bệnh nhân thở nhanh và nông (28 lần/phút), nhịp tim nhanh (110 lần/phút), huyết áp 150/95. Lưu lượng đỉnh không ghi được. Dấu hiệu X quang không có vùng đông đặc và loại trừ tràn khí màng phổi.

Xét nghiệm khí động mạch ngay sau khi chuyển từ xe cấp cứu vào có kết quả như sau:

pO_2	6,7 kPa	(12,0 - 14,6)
pCO_2	3,7 kPa	(4,5 - 6,0)
pH	7,47	(7,35 - 7,45)
HCO_3	22 mmol/ L	(22 - 27)

Triệu chứng thần kinh ở bệnh nhân bình thường. Nhiệt độ cơ thể 36,6^{0}C. Bạch cầu 6,5 x10^9/ L (4 - 10).

Sau khi có kết quả xét nghiệm, bác sĩ quyết định cho tăng nồng độ oxy trong khí thở qua mặt nạ lên 60%, truyền NaCl 0,9% và kê đơn như sau:

- Hydrocortison 200 mg, tiêm ngay, tiếp theo 3 lần/ngày.
- Salbutamol 5 mg + Ipratropium 500 mcg, cả 2 thuốc này được phun cùng với oxy và phun với tốc độ 6 L/ phút , 6 lần / ngày.
- Cefotaxim 1 g x 3 lần / ngày.
- Aminophylin 250 mg, tiêm ngay, sau đó 1 g / 1 lít NaCl 0,9%, truyền trong vòng 24 giờ.

Hỏi

- *Về bệnh*

Mô tả những dấu hiệu hen cấp tính ở Anh N.?

Những tiêu chuẩn chẩn đoán hen cấp tính?

Lưu lượng đỉnh là gì? Cách đo? Ý nghĩa của thông số này trong điều trị?

Tại sao phải có chẩn đoán loại trừ tràn khí màng phổi?

.....

– *Về thuốc*

* Hydrocortison

1. Hydrocortison thuộc nhóm thuốc nào?
2. Nêu những tác dụng, chống chỉ định, tác dụng phụ của nhóm thuốc đó?
3. Nêu những dạng bào chế, tên khoa học, đường dùng ứng với mỗi dạng bào chế của hydrocortison?
4. Mục đích của chỉ định hydrocortison với bệnh nhân này?
5. Trong trường hợp này nên chọn đường dùng nào là hợp lý? Liều lượng?

* Về Ipratropium:

1. Cơ chế tác dụng?
2. Thuốc thường dùng phối hợp với Ipratropium ?
3. Biệt dược thông dụng?

* Về Cefotaxim

1. Cefotaxim thuộc nhóm kháng sinh nào? Cơ chế tác dụng của nhóm? Tác dụng phụ và chống chỉ định?
2. Phổ tác dụng của cefotaxim? Kể tên một số kháng sinh cùng phân nhóm với cefotaxim?
3. Việc kê đơn cefotaxim trong trường hợp này có hợp lý không? Tại sao?
4. Nếu cần kê đơn kháng sinh cho bệnh nhân này thì kháng sinh nào là thích hợp? (xem xét khả năng nhiễm vi khuẩn nào trong trường hợp này?)

Đến 8 giờ tối, bệnh nhân thấy đỡ nhiều và đã kể lại diễn biến của bệnh trước khi bị đi cấp cứu như sau: Mấy ngày gần đây bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi như bị cúm, khó thở, ho kèm những tiếng thở rít, đặc biệt về đêm. Anh N đã phải xịt salbutamol ít nhất là 10 lần/ngày mà không đỡ. Anh N đã đến bác sĩ tư và được kê đơn:

- Ventolin bình xịt định liều, mỗi lần xịt 1 - 2 nhát, lặp lại khi cần sau vài phút.
- Becotide, bình phun định liều, 250 mcg/ 1 liều. Mỗi lần 1 lần xịt x 2 - 4 lần/ngày.

Anh N không hiểu Becotide có tác dụng gì vì khi xịt không thấy dỡ như xịt Ventolin, do đó sau vài lần dùng thuốc này Anh N đã bỏ không dùng nữa và chỉ dùng Ventolin cho đến ngày phải vào viện cấp cứu.

Hỏi

1. Phân biệt tác dụng của Ventolin và Becotide?
2. Các dạng bào chế khác?
3. Hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc dạng xịt.
4. Tại sao bác sĩ kê đơn bổ sung Becotide cho bệnh nhân này?

Sau 7 ngày điều trị tại bệnh viện, bệnh của Anh D đỡ nhiều và bác sĩ quyết định cho Anh ra viện vào ngày hôm sau. Đơn điều trị tại nhà như sau:

- Ventolin, ống xịt định liều, mỗi lần xịt 2 nhát x 4 lần / ngày hoặc khi cần.
- Becotide 100, mỗi lần xịt 2 nhát x 2 lần / ngày.
- Prednisolon 5 mg, 6 viên / ngày, uống vào buổi sáng x 7 ngày.

Hỏi:

1. Hãy giải thích tác dụng điều trị của từng thứ thuốc cho Anh D.
2. Becotide 100 là gì? Nêu những chất tương tự cùng nhóm?
3. Mục đích kê đơn prednisolon cho bệnh nhân này?
4. Giải thích cách dùng và liều lượng như trong đơn đã kê?

2.2. Xử trí hen

(Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam - 2002)

2.2.1. Xử trí hen cấp ở người lớn

Triệu chứng	Thuốc khuyến cáo	Xử trí
Hen cấp ở người lớn		
Nói bình thường. Mạch < 110/phút. Thở < 25 lần/phút. Lưu lượng đỉnh > 50% trị số lý thuyết hoặc trong giới hạn tốt nhất	Salbutamol dạng xịt 5 mg hoặc terbutalin dạng xịt 10 mg	Điều trị tại nhà nhưng phải đánh giá đáp ứng với điều trị thường xuyên
	Sau khi xịt thuốc salbutamol: *Nếu lưu lượng đỉnh >75% dự kiến hoặc trong giới hạn tốt nhất:* Điều trị thông thường.	Giám sát các triệu chứng và lưu lượng đỉnh. Thiết lập một kế hoạch tự xử trí.
Hen cấp nặng ở người lớn		
Không thể nói đủ thành câu. Mạch ≥ 110/phút. Thở ≥ 25 lần/phút. Lưu lượng đỉnh < 50% trị số lý thuyết	Oxy 40 - 60%, nếu sẵn có. Salbutamol phun sương 5 mg hoặc terbutalin phun sương 10 mg. Prednisolon uống 30 - 60 mg hoặc tiêm tĩnh mạch hydrocortison 200 mg. Giám sát đáp ứng sau phun sương 15 - 30 phút.	*- Nếu còn bất cứ một dấu hiệu hen cấp nào:* Cho nhập viện. *- Nếu triệu chứng cải thiện, hô hấp và mạch ổn định, và lưu lượng đỉnh > 50% trị số lý thuyết hoặc trong giới hạn tốt nhất:* Cho điều trị thông thường và tiếp tục prednisolon.
Hen de dọa tính mạng ở người lớn		
Lồng ngực im lặng. Xanh tím. Tim chậm hoặc kiệt sức. Lưu lượng đỉnh < 33% trị số lý thuyết		Cần cho nhập viện ngay.

2.2.2. Xử trí hen mạn tính ở người lớn

Triệu chứng	Thuốc khuyến cáo	Lưu ý
Bước 1	Đôi khi mới phải dùng thuốc giãn phế quản. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần (không nhiều quá 1 lần/ngày).	Chuyển sang bước 2 nếu cần xịt trên 1 lần/ngày (hoặc triệu chứng hen về đêm).
Bước 2	Dùng liệu pháp dự phòng thường xuyên bằng dạng xịt. Dùng thuốc hít kích thích $beta_2$ tác dụng ngắn, khi cần. *Cộng thêm* corticosteroid dạng xịt đều đặn, liều thông thường. *Hoặc* Cromoglycat hoặc nedocromil dạng xịt đều đặn (phải chuyển sang dạng xịt corticosteroid, nếu không kiểm soát được).	Liều corticosteroid dạng xịt có thể phải cao hơn để đạt kiểm soát ban đầu. Một số người lớn phải dùng liều gấp đôi trong một thời gian ngắn để khống chế cơn hen trầm trọng.
Bước 3	Corticoteroid dạng xịt liều cao hoặc liều thông thường + thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt, tác dụng kéo dài. Dùng thuốc hít kích thích $beta_2$ tác dụng ngắn, khi cần. *Cộng thêm* corticosteroid dạng xịt đều đặn liều cao (bình hít thể tích lớn).	Một số ít người có vấn đề khi dạng xịt corticosteroid liều cao, có thể tiếp tục hít corticosteroid liều thông thường kèm thêm hít đều đặn thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng dài hoặc uống đều đặn theophylin tác dụng kéo dài hoặc có thể thử dùng đều đặn cromoglycat hoặc nedocromil. Ở một số ít người có triệu chứng nặng khác thường về đêm (mặc dù, các thời gian khác, đã kiểm soát tốt với hít corticosteroid liều thông thường hay liều cao) có thể cân nhắc dùng theophylin uống (giải phóng thay đổi) hoặc một thuốc hít kích thích $beta_2$ tác dụng kéo dài hoặc một thuốc kích thích $beta_2$ giải phóng từ từ vào ban đêm.
Bước 4	Corticosteroid dạng xịt liều cao + thuốc giãn phế quản thường xuyên. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần cùng với corticosteroid liều cao dạng xịt đều đặn *Cộng, thử điều trị lần lượt với một hoặc vài thuốc sau:* Thuốc hít kích thích $beta_2$ tác dụng kéo dài. Theophylin uống (giải phóng thay đổi).	Chỉ xét đến thuốc giãn phế quản dạng xịt liều cao nếu người bệnh không đáp ứng với liều thông thường; có thể cho thuốc kích thích $beta_2$ và ipratropium bằng máy phun mù (hoặc xịt nhiều lần bằng bình khí dung có liều định lượng kèm một bình hít thể tích lớn); cho theo nhu cầu trước và khi kê đơn dùng máy phun mù.

Triệu chứng	Thuốc khuyến cáo	Lưu ý
	Ipratropium hoặc Oxitropium dạng xịt. Thuốc uống kích thích $beta_2$ tác dụng kéo dài. Thuốc giãn phế quản dạng xịt liều cao. Cromoglycat hoặc nedocromil.	
Bước 5	Corticosteroid uống thường xuyên. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần. Với corticosteroid hít đều đặn liều cao (bình xịt thể tích lớn) và với một hoặc vài thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (xem bước 4). *Cộng* Prednisolon uống đều đặn (uống liều đơn hàng ngày).	Ngoài viên prednisolon uống đều đặn, tiếp tục hít corticosteroid liều cao (trong trường hợp ngoại lệ, có thể dùng liều vượt quá liều quy định); thường phải đưa những người bệnh đi khoa hen bệnh viện.
Giảm điều trị từng bước Cách 3-6 tháng duyệt lại cách điều trị; nếu đã kiểm chế được bệnh, có thể lùi bước; ở người bệnh mới bắt đầu điều trị ở bước 4 hoặc 5 (hoặc đã dùng corticosteroid dạng uống), thì có thể giảm sau một thời gian ngắn; Với BN hen mạn tính phải có thời gian ổn định từ 3 đến 6 tháng trước khi thực hiện lùi bước.		

2.2.3. Xử trí hen ở trẻ em dưới 5 tuổi

Các bước	Thuốc khuyến cáo	Lưu ý
Bước 1	Đôi khi mới phải dùng thuốc giãn phế quản. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng ngắn, khi cần (không nhiều hơn 1 lần mỗi ngày).	Dùng dạng xịt nếu có thể (uống kém hiệu quả và nhiều tác dụng phụ hơn).
Bước 2	Liệu pháp dự phòng thường xuyên bằng khí dung. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần *Cộng* Cromoglycat hít đều đặn (ống hít bột hoặc bình hít thể tích lớn).	Thử dùng cromoglycat trong 4 - 6 tuần trước khi sang bước 3 (cung cấp lưu lượng đỉnh kế ở nơi thích hợp).
Bước 3	Corticosteroid dạng xịt phải tăng liều. Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần. *Cộng* Corticosteroid hít đều đặn, liều thông thường trẻ em (bình xịt thể tích lớn). Để ổn định, cân nhắc dùng:	Sau 1 tháng, đánh giá tác dụng dựa trên lưu lượng đỉnh và/hoặc triệu chứng và điều chỉnh liều; nếu chưa kiểm soát được, cần cân nhắc tăng liều corticosteroid dạng xịt gấp đôi trong 1 tháng (cách khác: cho uống

Các bước	Thuốc khuyến cáo	Lưu ý
	Prednisolon, 1 - 2 mg/kg uống mỗi ngày, trong 1 - 5 ngày (tối đa 40 mg/ngày) hoặc tạm thời tăng gấp đôi liều hít corticosteroid.	prednisolon một đợt ngắn ngày hoặc cân nhắc dùng cách điều trị khác).
Bước 4	Corticosteroid dạng xịt liều cao + thuốc giãn phế quản thường xuyên Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần. Cộng Corticosteroid hít đều đặn với liều cao trẻ em (bình hít thể tích lớn hoặc ống hít bột khô). Cân nhắc Uống viên prednisolon, 1 - 2 mg/kg/ngày, trong 1 - 5 ngày (tối đa 40 mg/ngày). Dùng đều đặn thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng kéo dài.	Thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng kéo dài có lẽ phải dành để bổ sung điều trị cho trẻ đã dùng cromoglycat hoặc một corticosteroid.
Bước 5a	Dùng thuốc kích thích $beta_2$ dạng xịt tác dụng ngắn, khi cần. Cùng với: corticosteroid hít đều đặn với liều cao trẻ em (bình hít thể tích lớn hoặc ống hít bột khô). Như trong bước 4, cân nhắc dùng prednisolon uống cùng với dùng đều đặn thuốc hít $beta_2$ tác dụng kéo dài. Cộng Uống đều đặn theophylin tác dụng kéo dài có thể có ích (đặc biệt đối với triệu chứng ban đêm), lưu ý tác dụng phụ đáng kể ở tới 1/3 số trẻ em (khuyến cáo giám sát nồng độ huyết tương hoặc nước bọt); uống salbutamol tác dụng kéo dài cho kết quả lâm sàng tương tự, nhưng ít tác dụng phụ hơn.	
Bước 5b	Như bước 5a. Cộng Prednisolon 5 - 10 mg, uống cách ngày.	Cân nhắc Hít đều đặn ipratropium hoặc tiêm dưới da thuốc kích thích $beta_2$ tác dụng ngắn.
Giảm điều trị theo từng bước ở trẻ em Đều đặn duyệt lại nhu cầu điều trị; ở trẻ lớn dùng cách ghi lưu lượng đỉnh để đánh giá tốc độ ngừng thuốc; ngừng cromoglycat hoặc corticosteroid sau 6 - 12 tháng nếu còn ít hoặc không còn triệu chứng (nếu triệu chứng theo mùa, cân nhắc ngừng thuốc vào cuối mùa).		

KẾT LUẬN

Mục tiêu của điều trị hen suyễn là đạt được và duy trì kiểm soát các biểu hiện lâm sàng. Việc này có thể đạt được ở đa số bệnh nhân qua một chuỗi các yếu tố liên quan sau:

- Đánh giá kiểm soát hen suyễn.
- Điều trị để đạt được kiểm soát.
- Theo dõi để duy trì kiểm soát.

Mỗi bệnh nhân nên được đánh giá thường xuyên để thiết lập chế độ điều trị. Phác đồ phải phù hợp cho từng loại hen suyễn : hen suyễn chưa được kiểm soát, hen suyễn được kiểm soát một phần, hen suyễn được kiểm soát tốt.

Để điều trị để đạt được kiểm soát tốt cần tuân thủ nghiêm ngặt chế độ điều trị của bác sĩ và không tự mình đổi thuốc.

Theo dõi liên tục là cần thiết để duy trì kiểm soát và để thiết lập chế độ điều trị có ít thuốc nhất mà vẫn duy trì được kiểm soát. Việc giảm liều thuốc đến thấp nhất giúp cho giảm chi phí điều trị và bảo đảm tính an toàn.

Các thông tin về chăm sóc và điều trị HPQ có thể tìm hiểu và cập nhật trong website: http://www.ginasthma.org.

Các thông tin trong nước có thể cập nhật theo *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản* của Bộ Y tế (số 4776/QĐ-BYT ngày 4/12/2009). Hướng dẫn này áp dụng cho tất cả các cơ sở khám chữa bệnh.

Chương 6

CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được những nội dung cần tư vấn liên quan đến sử dụng insulin: lựa chọn insulin, cách đưa thuốc, bảo quản.*
2. *Trình bày được những nội dung trong quy trình chăm sóc dược cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2.*
3. *Trình bày được những nội dung cần tư vấn trong quản lý đái tháo đường.*

Phần 1. CHĂM SÓC DƯỢC TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1

Ca lâm sàng 1

Anh L., 20 tuổi, cao 1,70 m nặng 63 kg. Anh đến phòng y tế của trường để khám bệnh vì mấy tháng gần đây thấy rất mệt, gầy sút rõ rệt nhưng ăn vẫn nhiều và vẫn thấy rất ngon miệng. Anh nghĩ rằng có lẽ vì sắp tới kỳ thi nên học nhiều, căng thẳng. Bác sĩ cho thử nước tiểu trên băng giấy thấy có đường niệu, do đó cho xét nghiệm đường huyết. Mức đường huyết lúc đói là 1,6 g/L, đo 2 lần cách ngày đều cho cùng kết quả.

Chẩn đoán của bác sĩ là anh bị đái đường typ 1 (DID- Diabet Insulin Dependant).

BƯỚC 1. CHUẨN THÁO BỊ KIẾN THỨC TRƯỚC KHI BẮT ĐẦU THỰC HIỆN CHĂM SÓC DƯỢC

1.1. Các kiến thức liên quan đến bệnh đái tháo đường (ĐTĐ)

Tại sao trường hợp này lại được chẩn đoán là ĐTĐ typ 1?

Bệnh đái tháo đường được xác định bởi triệu chứng cơ bản: tăng đường huyết mạn tính do giảm lượng insulin và / hoặc giảm hiệu quả của insulin.

Phân loại: 2 typ

- Đái tháo đường phụ thuộc insulin (Insuline Dependent Diabetis Mellitus - IDDM). Dạng này thường gặp ở người trẻ tuổi và đặc trưng bởi hiện tượng thiếu insulin trầm trọng, có xu hướng dẫn đến nhiễm toan ceton.
- Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (Non Insuline Dependent Diabetis Mellitus - NIDDM). Dạng này thường gặp ở người cao tuổi (> 40 tuổi) do có sự kháng với insulin hoặc giảm nhạy cảm với insulin của thụ thể.

Bảng 6.1. Phân biệt ĐTĐ typ 1 và typ 2 theo IDF (2005)

Đặc điểm	ĐTĐ typ 1	ĐTĐ typ 2
Khởi phát	Rầm rộ, đủ các triệu chứng	Chậm, thường không rõ triệu chứng
Biểu hiện lâm sàng	- Sút cân nhanh chóng - Đái nhiều - Uống nhiều	- Thể trạng béo - Tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ typ 2 - Đặc tính dân tộc, có tỉ lệ mắc cao - Chứng tiêu gai đen - Hội chứng buồng trứng đa nang
Nhiễm ceton	Dương tính	Thường không có
C-Peptid	Thấp/Mất	Bình thường hoặc tăng
Kháng thể	- Kháng thể kháng tiểu đảo Langerhans (+) - Kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (+)	- Kháng thể kháng tiểu đảo Langerhans (-) - Kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (-)
Điều trị	Bắt buộc dùng insulin	Thay đổi lối sống, thuốc ĐTĐ uống, hoặc insulin
Kèm bệnh tự miễn khác	Có	Không

hi chú:

)F International Diabetes Federation, Liên đoàn đái tháo đường Quốc tế

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ:

Bảng 6.2: Tóm tắt các tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ theo ADA* 2009

Có các triệu chứng của ĐTĐ và đường huyết bất kỳ ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)
Hoặc
Đường huyết lúc đói ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Hoặc
Đường huyết 2 giờ sau khi uống 75 g glucose ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)

Ghi chú:

ADA = American Diabetes Assotiation: Tổ chức đái tháo đường Hoa Kỳ

Chiến lược điều trị ĐTĐ typ 1:

Sử dụng insulin là bắt buộc. Điều quan trọng là tìm được liều insulin thích hợp với bệnh nhân để đưa được mức đường huyết trở về bình thường. Số lần tiêm insulin cho người trẻ có mức hoạt động thể lực cao là 3 - 4 lần/ ngày còn với người cao tuổi chỉ 2, thậm chí 1 lần/ngày. Cần duy trì chế độ ăn cung cấp mức calo như bình thường phối hợp với dùng thuốc.

BƯỚC 2. TƯ VẤN SỬ DỤNG INSULIN

Bác sĩ kê đơn cho anh L. hai loại insulin: Actrapid Novolet và Mixtard 30 Novolet

- *Hai biệt dược này thuộc loại insulin nào?*
- *Lưu ý khi sử dụng các biệt dược này?*

2.1. Các đặc tính của insulin

Bản chất của phân tử insulin:

Insulin được dùng trong trị liệu thay thế ở người bệnh bị thiếu hụt hoàn toàn hoặc một phần insulin. Insulin là một hormon protein có bản chất acid, tạo thành bởi 51 acid amin, gồm 2 chuỗi polypeptid A và B. Chuỗi A gồm 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin. Hai chuỗi được gắn với nhau bằng 2 cầu disulfid ở vị trí acid amin thứ 7 (Cystein – Cystein) và vị trí 20 của nhánh A với 19 của nhánh B (Cystein – Cystein). Ngoài ra, có cầu disulfid thứ 3 nằm trong chuỗi A. Phần đặc hiệu (theo loài) chỉ tập trung vào một số acid amin (8, 9,10 và 11, 12, 14 của chuỗi A và đặc biệt là 30 của chuỗi B). Lựa chọn insulin phải căn cứ vào đặc tính mỗi loại.

Đặc tính dược động học

Insulin có thời gian bán thải rất ngắn (chỉ khoảng 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch), do đó phải sử dụng kỹ thuật bào chế để kéo dài thời gian tác dụng. Insulin được hấp thu khá nhanh sau khi tiêm dưới da, tuy nhiên tốc độ hấp thu thuốc phụ thuộc vào vị trí tiêm (thường tiêm vào thành bụng trên rốn hay dưới rốn, mông, cánh tay hay đùi), độ sâu của mũi tiêm, nhiệt độ da, mô mỡ ít hay nhiều và bản chất của loại chế phẩm sử dụng. Hấp thu thuốc có thể tăng lên khi luyện tập thân thể.

Về nguồn gốc:

Insulin dùng có thể là chế phẩm insulin người (ngày nay insulin người chủ yếu được sản xuất theo hai phương pháp là tái tổ hợp ADN và bán tổng hợp nhờ công nghệ enzym chuyển đổi từ insulin lợn) hoặc là chế phẩm có nguồn gốc động vật có tác dụng giống như insulin của người (insulin bò và lợn).

Bảng 6.3. Khác biệt về cấu trúc phân tử các insulin có nguồn gốc khác nhau

Loại insulin	Nhánh A		Nhánh B
	Vị trí số 8	Vị trí số 10	Vị trí số 30
Insulin bò	Alanin	Valin	Alanin
Insulin lợn	Threonin	Isoleucin	Alanin
Insulin người	Threonin	Isoleucin	Threonin

Phần lớn các insulin được dùng hiện nay là insulin người tái tổ hợp hoặc là insulin nguồn gốc động vật có độ tinh chế cao (đã trải qua các quy trình tinh chế nghiêm ngặt để loại bỏ pro - insulin và các tiền chất khác của insulin, do đó ít có tính kháng nguyên hơn các chế phẩm insulin thông thường được tinh chế bằng phương pháp tái kết tinh).

Các chế phẩm insulin chứa cả insulin bò và insulin lợn theo các tỷ lệ khác nhau và có thể xảy ra miễn dịch kháng các insulin với loại này, loại kia hoặc cả hai nhưng tỷ lệ gặp với insulin bò cao hơn. Do đó các chế phẩm đơn loài có độ tinh chế cao rất có ích đối với người bệnh bị quá mẫn với insulin.

Khi đang dùng các chế phẩm insulin hòa tan thông thường chuyển sang dùng các chế phẩm insulin đơn loài có độ tinh khiết cao cần phải thận trọng vì thường nhu cầu insulin giảm xuống ngay; nếu không chú ý thì có thể gặp các phản ứng hạ đường huyết quá mức.

Cách dùng và nơi tiêm thuốc cũng như thời gian tác dụng khác nhau tùy theo các chế phẩm insulin, mức độ tinh khiết và nồng độ của các chế phẩm.

Với trẻ em và người trẻ tuổi mới được phát hiện bệnh, nên dùng insulin có độ tinh chế cao để điều trị để giảm bớt nguy cơ dị ứng khi dùng lâu dài.

Về màu sắc:

- Màu trong suốt: các insulin nhanh.
- Màu trắng đục: insulin bán chậm, insulin chậm, insulin hỗn hợp.

Về thời gian tác dụng:

Thời gian xuất hiện tác dụng cũng như độ kéo dài tác dụng của insulin tuỳ thuộc kỹ thuật bào chế; theo đó insulin được chia làm 5 loại:

- *Insulin nhanh*: insulin lispro, aspart, giulisin.
- *Insulin tác dụng ngắn*: insulin regular.

Các insulin nhanh và tương đối nhanh còn được gọi chung là insulin hòa tan do chúng ở dạng dung dịch, do vậy có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch.

- *Insulin tác dụng trung bình:* NPH (insulin isophan)
- *Insulin tác dụng kéo dài*: insulin ultralente, insulin glargin, insulin detemir.

– *Insulin hỗn hợp*: là insulin được trộn lẫn giữa insulin nhanh + isophane insulin hoặc insulin nhanh + lente insulin,...

Các insulin tác dụng trung gian, kéo dài hoặc hỗn hợp đều ở dạng hỗn dịch, chỉ được tiêm dưới da.

Bảng 6.4. Phân loại insulin theo thời gian tác dụng

Tên chế phẩm	Bắt đầu tác dụng	Peak	Kéo dài	Cảm quan
Loại xuất hiện tác dụng ngay và thời gian tác dụng ngắn				
Insulin lispro (Humalog®)	15 - 30 phút	30 - 90 phút	3.- 6,5 giờ	Trong
Insulin aspart (NovoLog®)	10 - 20 phút	1 - 3 giờ	3 - 5 giờ	Trong
Insulin glulisine (Apidra™)	25 phút	45 phút	4 - 5,3 giờ	Trong
Loại xuất hiện tác dụng nhanh và thời gian tác dụng trung bình				
Insulin regular (Humulin® R/Novolin® R)	30 phút - 1 giờ	1-5 giờ	6 - 10 giờ	Trong
Loại tác dụng trung bình (Intermediate-acting)				
Isophane (NPH) (Humulin® N / Novolin® N)	1 - 2 giờ	6-14 giờ	16-24 giờ+	Đục
Loại tác dụng dài (Long-acting)				
Insulin glargine (Lantus®)	1,1 giờ	2 - 20 giờ	24 giờ	Trong
Insulin detemir (Levemir®)	1,1-2 giờ	3,2-9,3 giờ	5,7-24 giờ	Trong
Loại hỗn hợp nguồn gốc từ người (Mixtures – human insulin)				
NPH 70% / regular insulin 30% (Humulin® 70/30; Novolin® 70/30)	30 phút	1,5 - 12 giờ	24 giờ+	Đục
NPH 50% / regular insulin 50% (Humulin® 50/50)	30 phút - 1 giờ	1,5 – 4,5 giờ	7,5 - 24 giờ	Đục
Loại hỗn hợp các đồng đẳng của insulin (Mixtures - insulin analogues)				
Insulin lispro protamine 75% /insulin lispro 25% (Humalog® Mix 75/25)	15 - 30 phút	2 giờ	22 giờ +	Đục
Insulin lispro protamine 50% /insulin lispro 50% (Humalog® Mix 50/50)	15 - 30 phút	2 giờ	22 giờ +	Đục
Insulin aspart protamine 70% / insulin aspart 30% (NovoLog® Mix 70/30)	10 - 20 phút	1- 4 giờ	≤ 24 giờ	Đục

Sau đây là một số trường hợp có thể nhầm lẫn về danh pháp do có cách đọc hoặc cách viết tương tự:

Tìm sai sót và hậu quả khi ghi lẫn lộn các tên biệt dược sau:

- Lantus® and Lente®;
- Humalog® and Humulin®;
- NovoLog® and Novolin®;
- Humulin® and Novolin®;
- Humalog® and NovoLog®; and
- Novolin® 70/30 and NovoLog® Mix 70/30.

2.2. Hướng dẫn cách sử dụng các dụng cụ đưa thuốc

Với bệnh nhân sử dụng insulin, ngoài thời điểm dùng, các dược sĩ cần hướng dẫn cụ thể cách sử dụng các dụng cụ đưa thuốc như: bơm tiêm, bút tiêm, máy tiêm insulin tự động; hướng dẫn cách bảo quản, trộn thuốc; các vị trí tiêm insulin và đảm bảo bệnh nhân thực hiện đúng. Bệnh nhân dùng insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin cần được giáo dục để nhận biết các triệu chứng của hạ đường huyết và biết cách xử lý hạ đường huyết kịp thời.

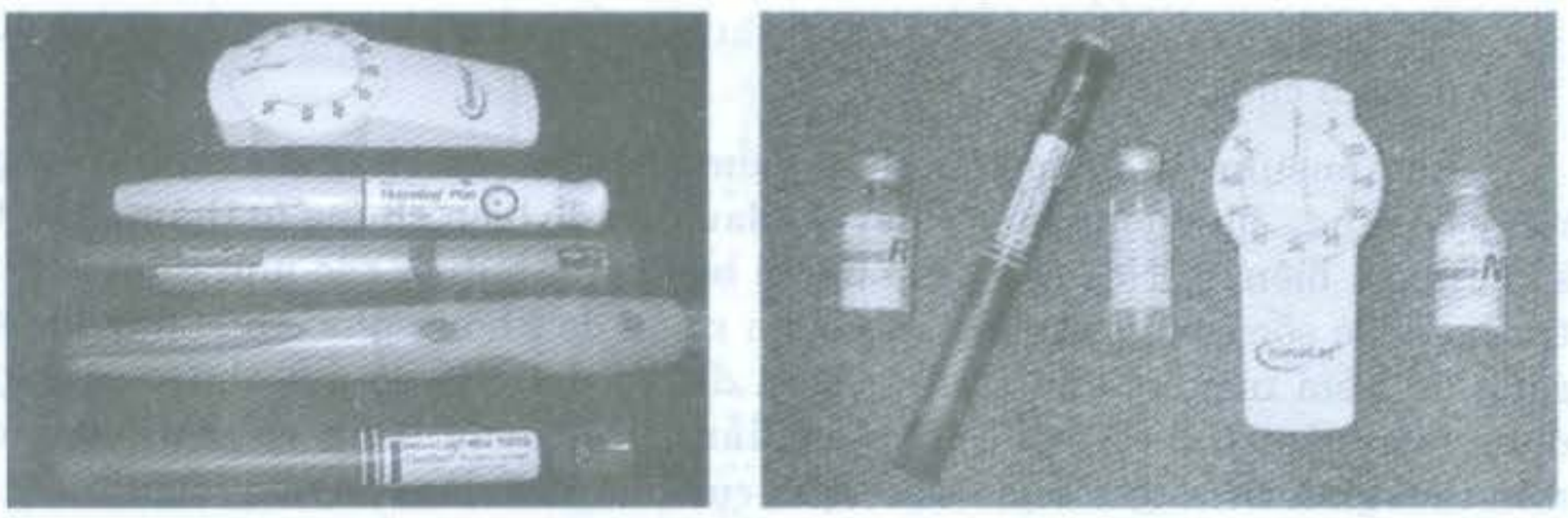
Các dụng cụ và thiết bị tiêm insulin rất phong phú, do đó cần tìm hiểu tính năng và cách dùng đúng. Sau đây là một số dụng cụ đưa thuốc.

2.2.1. Bút và bơm tiêm insulin

Với bút tiêm, trong bút có chứa sẵn insulin. Có các loại bút tiêm chứa insulin nhanh, insulin Mixtard, insulin bán chậm hoặc chậm.

Với bơm tiêm insulin: bơm tiêm được chia vạch theo đơn vị insulin với các loại: 30 IU, 50 IU hoặc 100 IU và 500 IU.

Lựa chọn bút tiêm hay bơm tiêm insulin phụ thuộc vào hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa và phù hợp với tình trạng thực tế của bệnh nhân.



Hình 6.1. Một số loại dụng cụ để tiêm insulin

Sử dụng bơm tiêm phù hợp với liều lượng là rất quan trọng. Bơm cho loại 100 IU không được dùng để rút thuốc loại 500 IU vì nếu cần lấy 50 IU, theo

cách đọc ở bơm 100 IU ta có thể lấy thành 250 IU. Tương tự loại bơm tiêm 500 IU không được dùng để lấy thuốc với các liều dưới 100 IU.

2.2.3. Thiết bị truyền insulin dưới da liên tục



Hình 6.2. Thiết bị truyền insulin liên tục

Thiết bị truyền insulin dưới da liên tục bắt đầu được đưa vào sử dụng từ năm 1976. Ban đầu đó là thiết bị rất cồng kềnh nên gây khó khăn cho người sử dụng. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nó ngày càng trở nên nhỏ gọn.

Để sử dụng tốt thiết bị này, bệnh nhân cần được chỉ dẫn về các vấn đề :

- Biết cách tự theo dõi đường huyết trước bữa ăn và trước khi đi ngủ.
- Phải thường xuyên chống nhiễm trùng ở nơi đặt ống thông bằng cách giữ gìn vệ sinh tốt và thay đổi vị trí đặt.
- Biết cách sử dụng thành thạo bơm và cách xử lí các trục trặc thông thường của dụng cụ.
- Thường xuyên liên lạc với thầy thuốc để có lời khuyên điều chỉnh lượng insulin cho phù hợp.

Bơm insulin tự động cho phép kiểm soát và cân bằng đường huyết, giảm nguy cơ tăng - hạ đường huyết hay sự đau đớn do biến chứng (ở thận, mắt, thần kinh ngoại biên...). Nó cũng giúp người bệnh tránh được các mũi tiêm liên tiếp, trả lại cuộc sống bình thường cho bệnh nhân do không phải thức dậy lúc 4 giờ sáng để tiêm insulin như thường lệ vì đã cài đặt chế độ giờ, thuốc sẽ được tự động bơm vào cơ thể. Bệnh nhân chỉ cần lên chương trình về liều lượng cũng như thời gian tiêm thuốc theo chỉ định của bác sĩ và làm đầy lại insulin khi hết. Bơm tiêm tự động rất cần thiết cho những bệnh nhân tiểu đường typ 1 gặp khó khăn trong kiểm soát đường máu và cũng được khuyên dùng cho bệnh nhân tiểu đường typ 2 khi thuốc uống không đủ kiểm soát.

Để biết cách sử dụng bơm tiêm tự động này, bệnh nhân cần nằm viện vài ngày. Họ sẽ được hướng dẫn cách lên chương trình, sử dụng bơm và làm đầy lại insulin. Khi đã quen, bệnh nhân sẽ chỉ mất 5-10 phút để hoàn tất công việc. Người dùng bơm tiêm insulin tự động cũng có một số bất tiện như phải đeo dụng cụ trên người 24/24 giờ, suốt 7 ngày trong tuần, hoặc chịu một số trục trặc do máy gây ra. Ngoài ra, hiện nay giá thành của dụng cụ này còn quá đắt, chưa phù hợp với khả năng của phần lớn bệnh nhân.

2.3. Hướng dẫn chọn đường đưa thuốc

Đường tĩnh mạch:

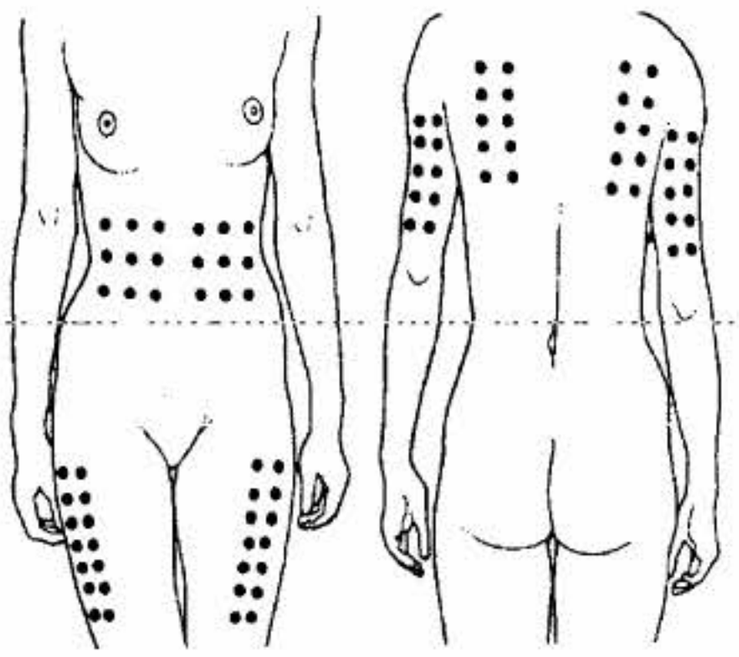
Sử dụng insulin tác dụng nhanh, thường áp dụng trong điều trị cấp cứu. Có thể tiêm từng giai đoạn theo nhu cầu điều trị (liều bolus) hoặc truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện.

Tiêm bắp:

Tiêm vào tới tổ chức cơ ít áp dụng bởi vì nguy cơ hạ đường huyết cao.

Tiêm dưới da:

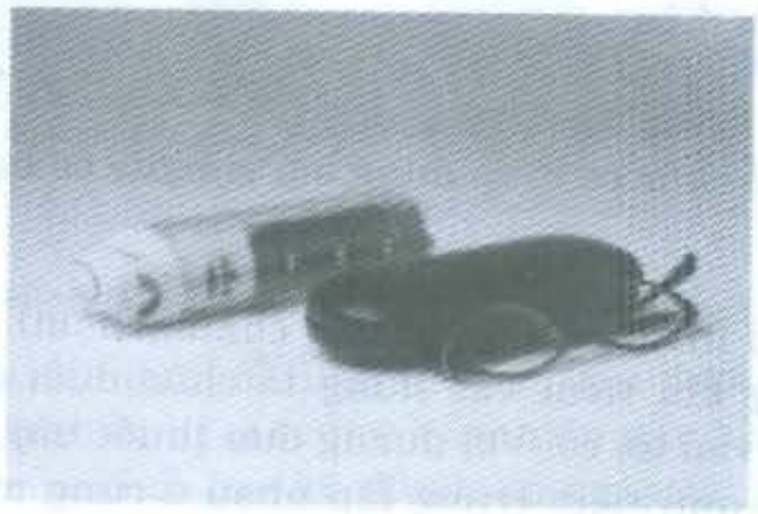
Tất cả các loại insulin (nhanh, bán chậm, chậm) đều có thể tiêm dưới da. Tiêm dưới da đúng khi tiêm vào đúng tổ chức dưới da chứ không phải tiêm trong da hoặc tiêm vào tới cơ. Với đường đưa thuốc này, phải lưu ý chuyển vị trí tiêm, không để các mũi tiêm trùng lặp nhau ở cùng một vị trí; nên quay vòng các vị trí tiêm với mục đích tránh được tổn thương vùng tiêm và teo tổ chức vùng tiêm hoặc có khả năng hấp thu bị giảm. Nên chia mỗi vùng thành nhiều ô nhỏ, mỗi lần tiêm vào một ô tương ứng, chuyển vùng từ trái sang phải hay ngược lại. Vùng cơ delta hai bên, quanh rốn, mặt trước đùi, mông là những vị trí thuận lợi.



Hình 6.3. Các vị trí tiêm insulin dưới da

Đưa insulin qua niêm mạc mũi:

Nồng độ insulin trong huyết tương đạt cao nhanh và trở về bình thường trong vòng một giờ. Tuy nhiên cũng chỉ 10-30% lượng insulin là được hấp thu vào máu vì vậy hiệu quả không đạt yêu cầu. Ngoài ra khả năng hấp thu insulin của niêm mạc mũi còn phụ thuộc vào tình trạng viêm hay không viêm và nhiều yếu tố khác. Sau khi hít insulin được hấp thu qua màng phổi, một số bám vào thành phế quản, chỉ một số lượng nhỏ vào tới phế nang vì vậy khả năng hấp thu vào máu rất thấp. Dạng này đã từng tồn tại (2006) nhưng do gây tổn thương nhu mô phổi nên hiện đã bị chính hãng phát minh (Pfizer) rút khỏi thị trường (10/2007). Hiện tại nhiều hãng vẫn tiếp tục nghiên cứu chế phẩm theo đường xịt mũi và hy vọng sẽ có kết quả trong thời gian gần đây.



Hình 6.4. Thiết bị hít insulin

- *Actrapid Novolet:* là insulin nhanh, đóng dưới dạng bút tiêm 3ml có 100 IU, tác dụng xuất hiện sau 30phút và kéo dài 8 giờ. Có thể tiêm dưới da (SC) hoặc tĩnh mạch (IV).
- *Mixtard 30 Novolet:* là insulin hỗn hợp nhanh và chậm với phối hợp cố định, đóng dưới dạng bút tiêm 3ml có 100 IU, tác dụng xuất hiện sau 30phút và kéo dài 24 giờ. Loại này chỉ được tiêm dưới da (SC). Trong thành phần loại này có chứa protamin và metacresol có khả năng gây dị ứng.

2.4. Các vấn đề cần lưu ý khi sử dụng insulin

- Loại insulin sử dụng.
- Luyện tập, lao động nặng làm cho glucose huyết giảm, vì vậy cơ thể nhạy cảm với tác dụng của insulin hơn.
- Nhiễm khuẩn và béo phì làm giảm tác dụng của insulin.
- Khoảng cách và thành phần các bữa ăn cũng có ảnh hưởng đến tác dụng của insulin.

Chọn câu trả lời đúng trong số các câu sau (có thể một hoặc nhiều tình huống):

a. *Insulin có thể gây tụt đường huyết đột ngột.*

b. *Insulin có thể gây tiêu lipid ở bệnh nhân bị ĐTĐ.*

c. *Phối hợp insulin với miconazol là chống chỉ định.*

d. *Không được uống rượu khi điều trị bằng insulin.*

e. *Insulin chống chỉ định cho phụ nữ có thai.*

Anh L., là sinh viên rất ham mê thể thao.

Nêu nội dung cần tư vấn cho anh L. khi tham gia các hoạt động này!

Tác dụng không mong muốn:

- Hạ đường huyết: nguyên nhân có thể do dùng liều thuốc quá cao, ăn không đúng giờ sau khi tiêm thuốc, hoặc có các yếu tố làm tăng độ nhạy cảm với insulin (bệnh nhân bị suy thượng thận hoặc suy tuyến yên...) hay làm tăng tiêu thụ glucose không phụ thuộc insulin (tập luyện thể thao). Dẫn chất insulin tác dụng kéo dài và ổn định ít gây hạ đường huyết hơn insulin NPH và insulin tác dụng rất ngắn ít gây hạ đường huyết hơn insulin regular.

Phản ứng dị ứng:

Bệnh nhân có thể bị các phản ứng dị ứng tại chỗ tiêm thuốc như ngứa, ban đỏ, phù nề, nhức nhối... xuất hiện trong vòng 1-3 tuần sau khi bắt đầu dùng insulin. Các phản ứng này thường nhẹ và tự hết sau vài ngày đến vài tuần. Kỹ thuật tiêm không tốt cũng có thể gây ra các phản ứng này. Insulin người và lispro insulin ít gây dị ứng hơn insulin có nguồn gốc động vật.

Phản ứng dị ứng toàn thân hiếm gặp, biểu hiện bằng mày đay, khó thở, hạ huyết áp, nhịp nhanh, phù mạch và choáng phản vệ, trường hợp nặng có thể đe dọa tính mạng. Các trường hợp nhẹ có thể xử trí bằng cách cho bệnh nhân dùng thuốc kháng histamin, glucocorticoid được dùng trong các trường hợp nặng hơn.

Teo hoặc phì đại mô mỡ dưới da có thể gặp tại chỗ tiêm thuốc (tiêm thuốc dưới da nhiều lần tại một vị trí). Teo mô mỡ được cho là do phản ứng miễn dịch với một số tạp chất có trong insulin còn phì đại mô mỡ được giải thích bởi tác dụng trên lipid của insulin với nồng độ cao tại nơi tiêm thuốc. Để tránh tác dụng phụ này, nên thay đổi vị trí tiêm thường xuyên và các mũi tiêm cách nhau 3- 4cm (hoặc 2-3 đốt ngón tay).

– Sử dụng cho phụ nữ có thai.

Insulin là thuốc hàng đầu để điều trị đái tháo đường tụy ở phụ nữ mang thai nhằm tránh dị tật bẩm sinh cho trẻ. Nếu đái tháo đường xuất hiện trong thời kỳ mang thai thì người mẹ cần phải được điều trị càng sớm càng tốt bằng insulin và phải được thầy thuốc chuyên khoa theo dõi chặt chẽ. Insulin động vật qua nhau thai người dưới dạng phức hợp insulin - kháng thể và lượng ngấm qua nhau thai tỷ lệ thuận với lượng kháng thể kháng insulin ở người mẹ. Do đó nên chọn loại có độ tinh khiết cao nếu dùng loại có nguồn gốc động vật. Nếu phải dùng insulin thì tốt nhất nên bắt đầu từ trước khi thụ thai để tránh có sự thay đổi đột ngột trong thời kỳ mang thai. Nhu cầu insulin ở người mang thai thường giảm trong nửa đầu thai kỳ và tăng trong nửa cuối thai kỳ.

– Sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Insulin không qua sữa mẹ và dùng an toàn khi cho con bú. Nhu cầu về insulin của người mẹ có thể giảm xuống trong thời kỳ cho con bú.

Liều dùng:

Liệu pháp insulin được thực hiện tại bệnh viện giai đoạn đầu. Liều lượng được thầy thuốc quyết định theo nhu cầu của mỗi người bệnh và phải được điều chỉnh theo kết quả giám sát đều đặn nồng độ glucose máu. *Liều khởi đầu thông thường ở người lớn* vào khoảng 20 - 40 đvqt/ngày, tăng dần khoảng 2 đvqt/ngày, cho tới khi đạt được nồng độ glucose máu mong muốn. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nồng độ glucose trong máu tĩnh mạch toàn phần lúc đói phải giữ trong phạm vi 3,3 đến 5,6 mmol/lít (60 đến 100 mg/decilít) và không được thấp dưới 3 mmol/lít (55 mg/decilít). Tổng liều mỗi ngày vượt quá 80 đvqt là bất thường và có thể nghĩ đến kháng insulin.

Nhiều cách điều trị bao gồm dùng insulin tác dụng ngắn hòa tan cùng với một insulin tác dụng trung gian, như insulin isophan hoặc dịch treo hỗn hợp insulin kẽm. Phối hợp như vậy thường được tiêm dưới da ngày 2 lần với 2/3 tổng liều trong ngày tiêm trước bữa ăn sáng và 1/3 còn lại tiêm trước bữa ăn chiều.

Sử dụng trong hôn mê đái tháo đường, nhiễm toan ceton:

Insulin cũng là một phần điều trị thiết yếu trong xử trí cấp cứu nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Trường hợp này chỉ được dùng insulin tác dụng ngắn hòa tan. Điều trị bao gồm bồi phụ dịch thỏa đáng, liệu pháp bicarbonat, bổ sung kali và trị liệu insulin.

Liều đầu tiên: 10 - 15 đvqt insulin hòa tan (hoặc 0,15 đvqt/kg) tiêm tĩnh mạch cả liều.

Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục insulin: 10 đvqt mỗi giờ (hoặc 0,1 đvqt/kg/giờ).

Hoặc cách khác: tiêm bắp insulin, liều đầu tiên 10 đvqt (hoặc 0,1 đvqt/kg) mỗi giờ nhưng tránh dùng cách này cho người bệnh bị hạ huyết áp vì không dự đoán được sự hấp thu thuốc. Điều chỉnh liều insulin theo nồng độ glucose máu.

Anh L. được ra viện và đơn kê về điều trị tại nhà

Kết quả theo dõi đường huyết cho biết mức đường huyết đạt được như mong muốn và anh L. lại đến trường để dự thi. Môn đầu tiên vào lúc 9 giờ và kết thúc lúc 12 giờ. Ra khỏi phòng thi, anh L thấy đói, xây xẩm mặt mày, mặt nhợt nhạt, nhịp tim nhanh.

Chọn câu trả lời đúng trong các câu sau:

a. *Tiêm ngay insulin.*
b. *Khẩn trương chuyển ngay anh L đến bệnh viện.*
c. *Cho anh L uống ngay một cốc nước đường hoặc ăn vài thìa đường.*
d. *Không phải làm gì vì triệu chứng chỉ thoảng qua và sẽ hết.*

Quá liều và xử trí

Hậu quả chính của quá liều là hạ đường huyết với các triệu chứng nhược cơ, cảm giác đói, vã mồ hôi toàn thân, nhức đầu, run, rối loạn thị giác, dễ bị kích thích, lú lẫn và rồi hôn mê do hạ đường huyết. Các yếu tố thuận lợi làm xuất hiện hạ đường huyết là uống rượu, bị đói, hoạt động thể lực quá mức so với thường ngày, nhầm liều, do đổi dùng từ dạng insulin hòa tan thông thường sang loại insulin đơn loài tinh khiết cao hay do tương tác thuốc.

Nếu gặp hiện tượng quá liều, phải bù đường lập tức và nếu nặng phải chuyển đến bệnh viện. Xử trí quá liều gồm truyền tĩnh mạch dung dịch glucose ưu trương 30% để đưa đường huyết về mức bình thường và nếu cần thiết thì kết hợp với dùng glucagon theo đường tiêm bắp/tĩnh mạch/dưới da (1 mg đối với người lớn; 0,5 mg đối với trẻ em và có thể nhắc lại liều này sau 20 - 25 phút, nếu cần). Trước, trong và sau quá trình điều trị cần theo dõi sát đường huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm insulin để tiêm phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2 đến 8^{0}C, nhưng không được để đông băng.

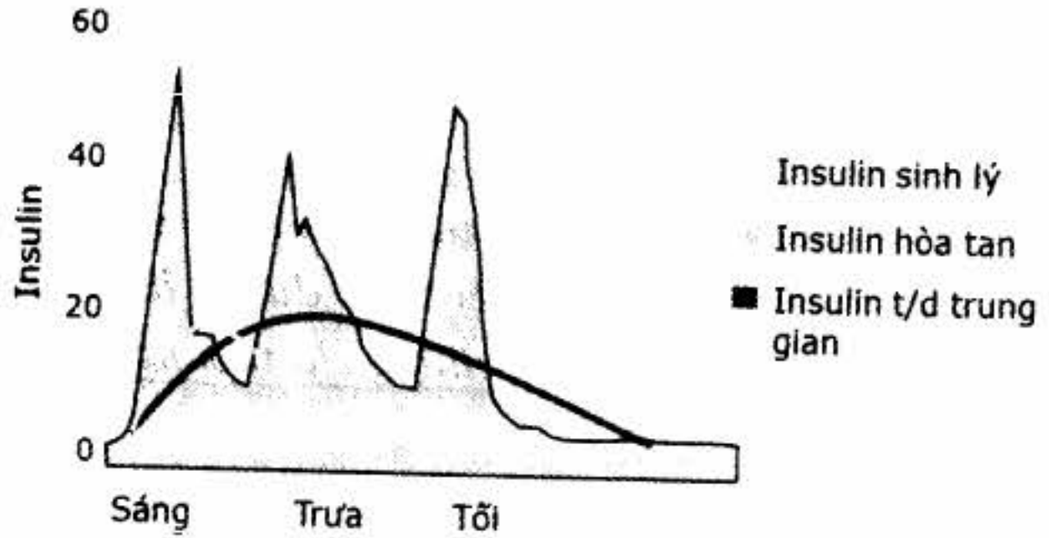
Người bệnh có thể giữ các chế phẩm insulin ở nhiệt độ tới 25°C trong vòng 1 tháng nhưng không được để các lọ thuốc hay hộp thuốc ở nơi nóng và phải tránh ánh nắng trực tiếp. Trước khi rút một liều thuốc ra khỏi lọ cần phải lắc nhẹ lọ thuốc và nếu thuốc được bảo quản trong tủ lạnh cần đưa về nhiệt độ bình thường.

Tìm những tình huống đúng - sai trong các câu sau đây:

a. *Insulin Mixtard 30 Novolet phải lắc kỹ trước khi dùng.*
b. *Insulin Mixtard 30 Novolet ở dạng bút tiêm được đưa theo đường tĩnh mạch.*
c. *Vị trí tiêm không ảnh hưởng đến mức đường huyết.*
d. *Insulin Mixtard 30 Novolet gây dị ứng.*
e. *Insulin ở dạng bút tiêm phải được bảo quản trong ngăn đá.*
f. *Thuốc này sử dụng được cho phụ nữ có thai?*

2.5. Một số phác đồ tiêm insulin

2.5.1. Phác đồ 1 mũi/ngày

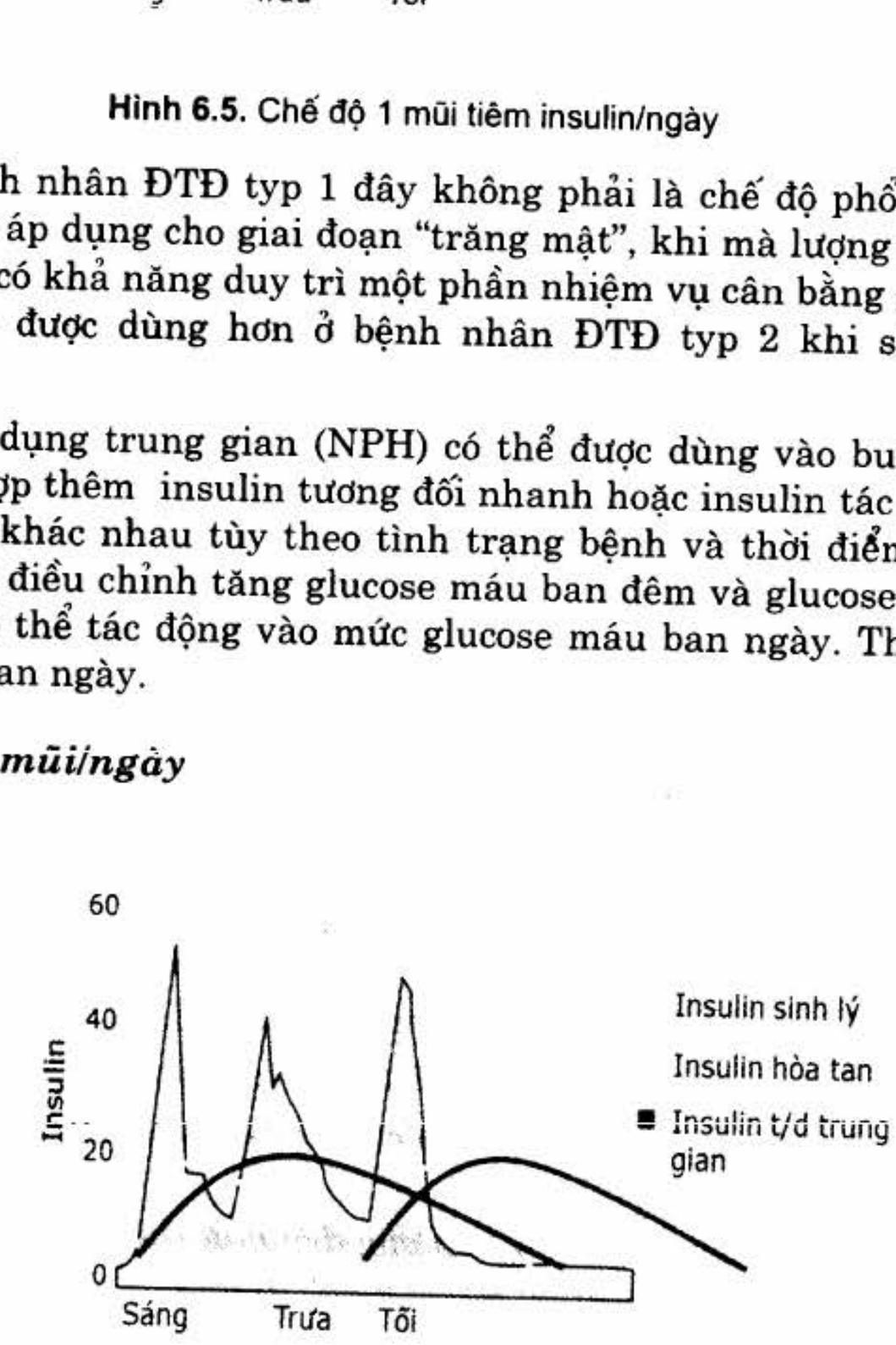


Hình 6.5. Chế độ 1 mũi tiêm insulin/ngày

Đối với bệnh nhân ĐTĐ typ 1 đây không phải là chế độ phổ biến, chế độ này thường được áp dụng cho giai đoạn "trăng mật", khi mà lượng insulin do tế bào β tiết ra còn có khả năng duy trì một phần nhiệm vụ cân bằng glucose máu. Chế độ này hay được dùng hơn ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 khi sử dụng phối hợp thuốc.

Insulin tác dụng trung gian (NPH) có thể được dùng vào buổi sáng hoặc tối, có thể phối hợp thêm insulin tương đối nhanh hoặc insulin tác dụng nhanh theo những tỉ lệ khác nhau tùy theo tình trạng bệnh và thời điểm đưa thuốc. Chế độ này giúp điều chỉnh tăng glucose máu ban đêm và glucose máu lúc đói vào buổi sáng, có thể tác động vào mức glucose máu ban ngày. Thuốc uống có thể tiếp tục vào ban ngày.

2.5.2. Phác đồ 2 mũi/ngày

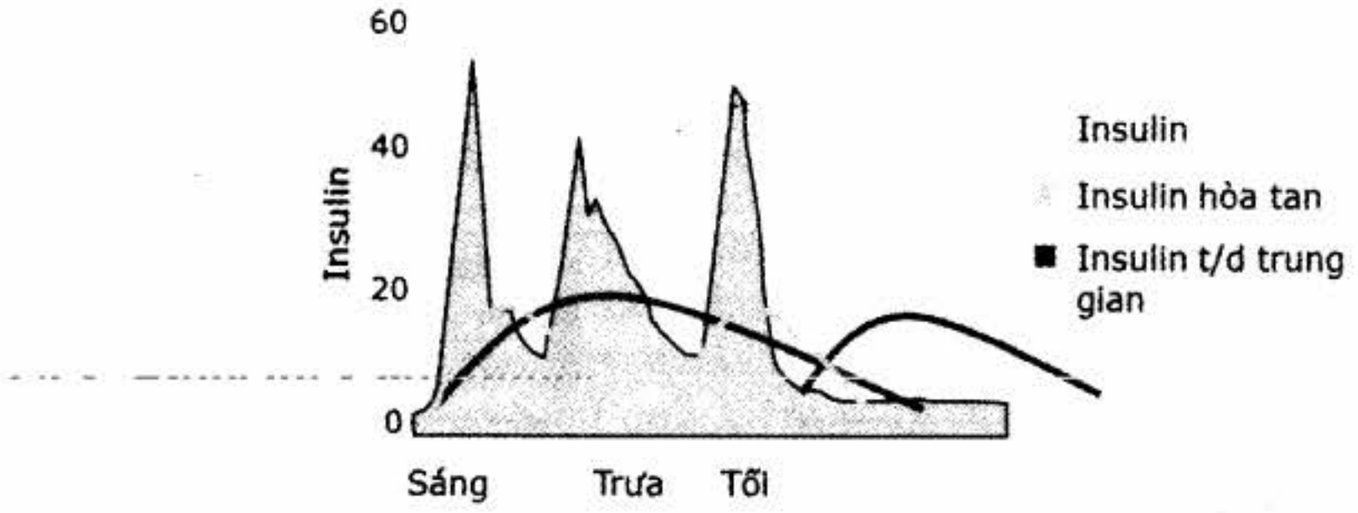


Hình 6.6. Chế độ 2 mũi tiêm insulin/ngày

Chế độ này rất phổ biến đặc biệt ở bệnh nhân typ 2 cần dùng insulin, ít thích hợp với bệnh nhân typ 1. Thường dùng insulin nhanh phối hợp với insulin tác dụng trung gian, vì vậy loại insulin trộn sẵn 70/30, 80/20, 60/40 hoặc 50/50 hay được dùng. Cũng có thể dùng 2 mũi insulin tác dụng trung gian vào bữa sáng hoặc tối, đây là kiểu hay dùng nhất. Phác đồ này thường được sử dụng khi phối hợp với metformin (ĐTĐ typ 2). Cách dùng theo chế độ này yêu cầu bệnh nhân cố định giờ ăn, ăn nhẹ giữa bữa và cố định lượng carbohydrat ăn vào.

2.5.3. Phác đồ 3 mũi/ngày

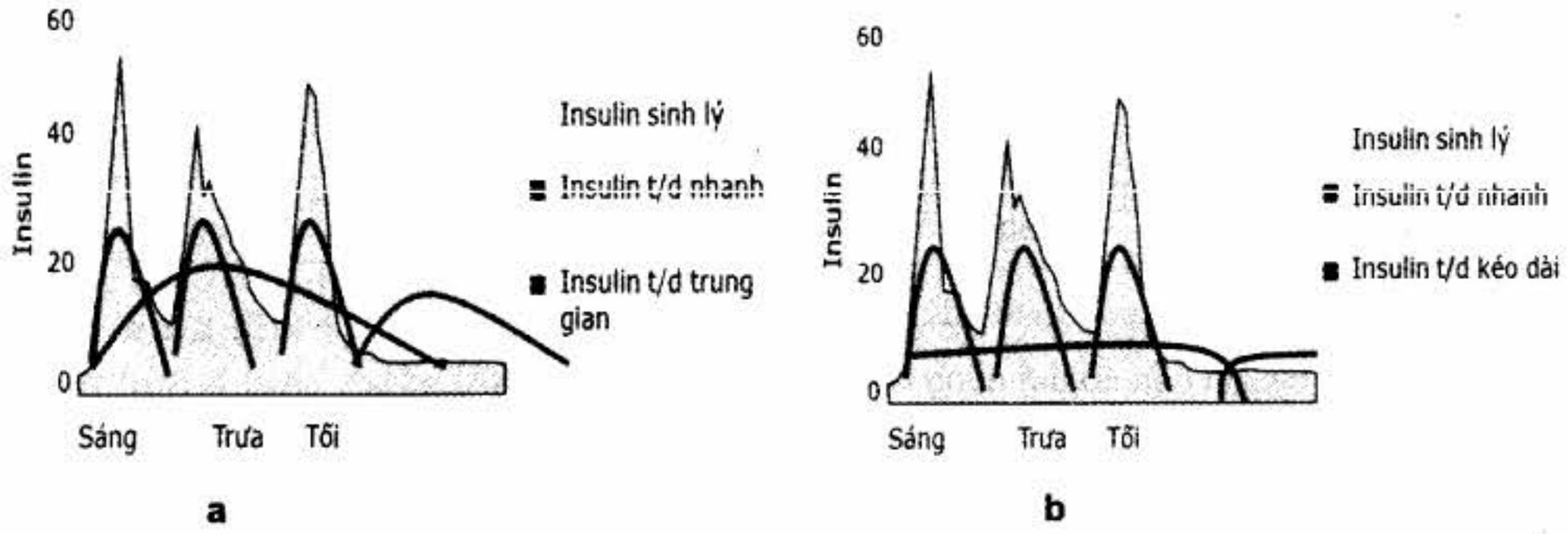
2 mũi nhanh trước bữa ăn + 1 mũi trung gian



Hình 6.7. Chế độ 3 mũi tiêm insulin/ngày

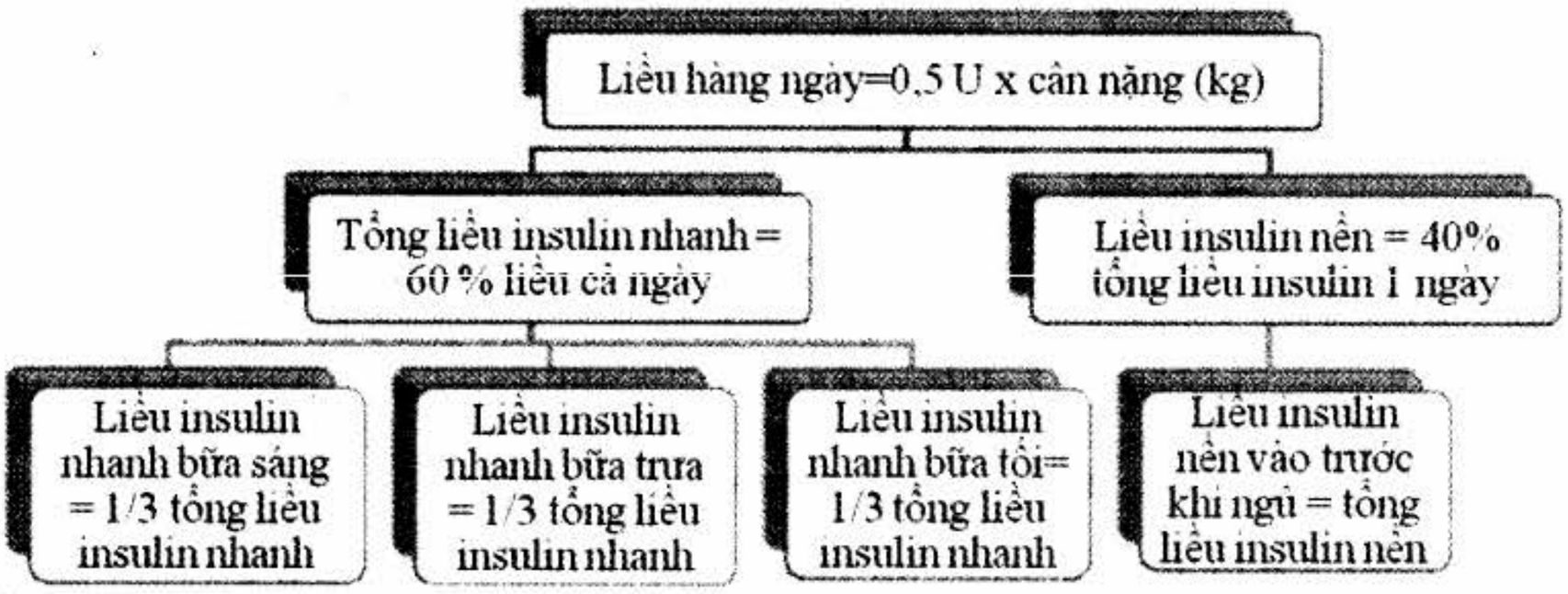
- Tiêm 2 mũi nhanh trước ăn sáng và ăn tối, 1 mũi trung gian liều thấp trước lúc đi ngủ. Phác đồ này thường áp dụng cho bệnh nhân có đường huyết cao và dao động khó quản lý, glucose máu phải được kiểm tra liên tục nhiều lần trong ngày để điều chỉnh liều cho phù hợp.
- Tiêm 2 mũi nhanh trước ăn sáng và ăn tối, 1 mũi trung gian trước ăn sáng. Phác đồ này có ưu điểm tránh hạ đường huyết ban đêm nhưng lại có nguy cơ hạ đường huyết xa bữa ăn, đặc biệt là lúc gần ăn trưa.

2.5.4. Phác đồ Nền-Thêm vào



Hình 6.8. Chế độ Nền-Thêm vào

Chế độ Nền-Thêm vào được quen gọi là điều trị insulin tích cực (IIT: Intesive Insulin Therapy) hay chế độ nhiều mũi một ngày (MDI : Multiple Daily Insulin). Chế độ này tương đối giống với bài tiết sinh lý ở người bình thường. Nói chung, insulin nhanh sẽ được tiêm trước mỗi bữa ăn còn insulin tác dụng trung gian được dùng 1 hoặc 2 lần/ngày để cung cấp mức insulin nền (Hình 6.8a). Có thể dùng insulin tác dụng kéo dài thay cho insulin tác dụng trung gian, lợi ích của nó là không có đỉnh nên ít nguy cơ hạ đường huyết hơn, trong đó có giảm nguy cơ hạ đường huyết về đêm và duy trì lượng insulin cung cấp suốt 24 giờ, đồng thời giảm số mũi tiêm (Hình 6.8b).



Hình 6.9. Tính liều insulin khi bắt đầu dùng chế độ MDI

Bảng 6.5. Một số chế độ Nền-Thêm vào

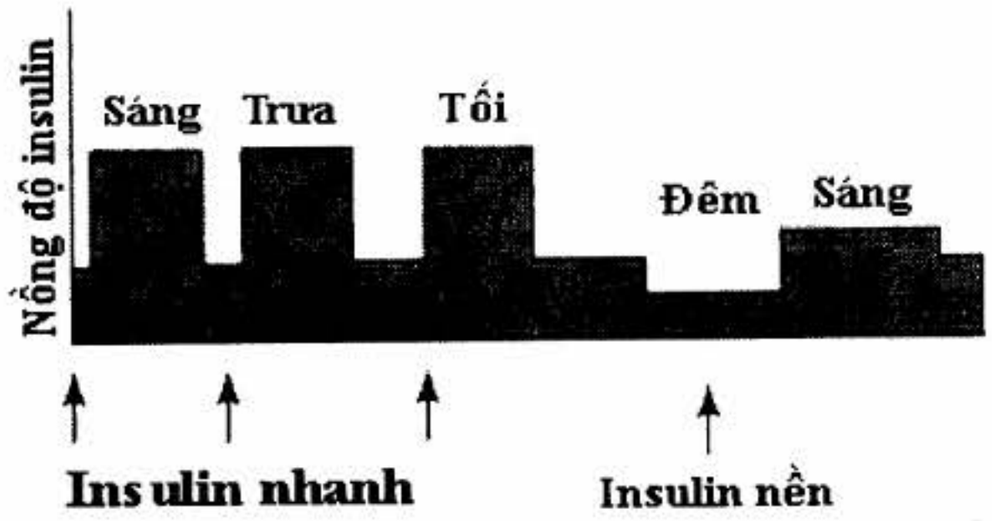
Trước bữa sáng	Trước bữa trưa	Trước bữa tối	Trước khi ngủ
Nhanh	Nhanh	Nhanh	Nền
Nhanh + Nền	Nhanh	Nhanh	Nền
Nhanh + Nền	-	Nhanh	Nền
Nhanh + Nền	Nhanh + Nền	Nhanh + Nền	-

Ghi chú : Insulin nhanh có thể dùng Lispro, Aspart, Regular.

Insulin nền có thể dùng NPH, UltraLente, Glargin.

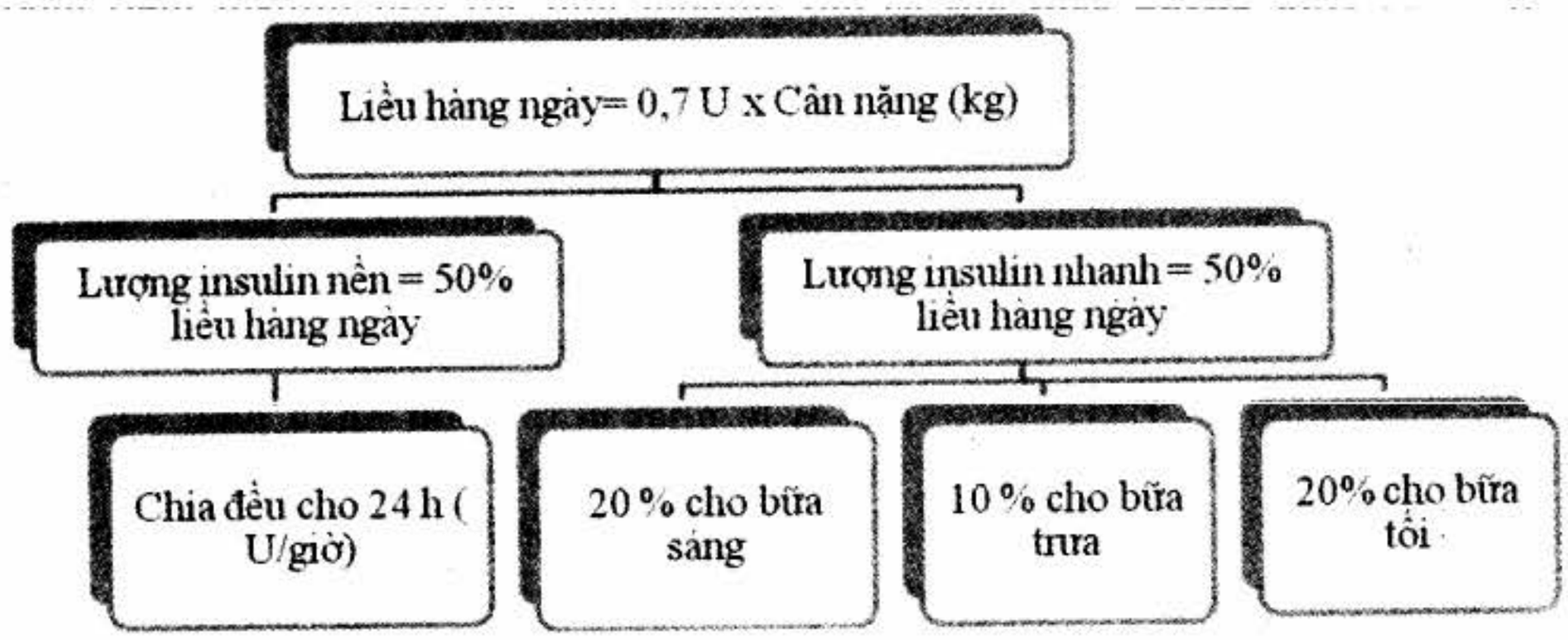
2.5.5. Truyền insulin dưới da liên tục

(CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion).



Hình 6.10. Truyền insulin dưới da liên tục

Đây là phương pháp bù insulin gần giống với bài tiết sinh lý của cơ thể. Bơm tiêm insulin liên tục đưa insulin vào cơ thể theo đường dưới da để giữ lượng glucose máu gần như mức sinh lí. Như vậy bơm insulin liên tục cung cấp một lượng insulin tác dụng nhanh hay ngắn trên cơ sở một lượng insulin nền. Lượng insulin nền thường được đặt theo chương trình đã định trước. So với chế độ MDI, CSII có thể có hiệu quả kiểm soát đường huyết tốt hơn. Đối với người ĐTĐ typ 1, việc dùng CSII hiện giờ vẫn là lựa chọn tốt nhất.



Hình 6.11. Cách tính liều khi truyền insulin dưới da liên tục

Tại bệnh viện, anh L. được cho liều insulin là 20 IU/ ngày và tăng dần mỗi lần 2 đơn vị thêm vào 1 lần tiêm mỗi ngày cho đến khi đạt được 34 IU chia làm 3 lần / ngày theo phác đồ sau:

- Actrapid Novolet: 10 IU sáng, 8 IU trưa.
- Mixtard 30 Novolet: 16 IU đêm.

Phân tích kiểu sử dụng thuốc trong phác đồ này?

PHẦN 2. CHĂM SÓC DƯỢC TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

1. VAI TRÒ CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TRONG CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

ĐTĐ typ 2 là đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Đây là một bệnh mạn tính, trong đó rối loạn chuyển hoá glucid, tăng glucose máu hay đi kèm với những rối loạn chuyển hoá các chất khác như lipid và protein. Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thường mắc đồng thời nhiều bệnh khác như tăng lipid máu, tăng huyết áp... Vì thế trong điều trị ĐTĐ typ 2, ngoài mục tiêu cơ bản là kiểm soát đường huyết, các mục tiêu khác như điều chỉnh rối loạn lipid máu, quản lý số đo huyết áp, chỉ số khối cơ thể... cũng vô cùng quan trọng.

Nhiều nghiên cứu tiến hành tại một số nước trên thế giới đã chứng minh được giá trị của chăm sóc dược trong điều trị cho các bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính như tăng huyết áp, đái tháo đường, hen phế quản, tăng lipid máu, đau mạn tính, thấp khớp hoặc bệnh tâm thần và những bệnh nhân phải sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Trong tình hình thực tế là số lượng bệnh nhân mắc ĐTĐ typ 2 không ngừng gia tăng và vượt quá khả năng chăm sóc của các bệnh viện chuyên khoa, thực thi được mô hình chăm sóc dược với vai trò theo dõi và tư vấn điều trị của các dược sĩ lâm sàng cho các bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong cộng đồng sẽ giúp nâng cao hiệu quả điều trị, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Ở một số nước phát triển, ví dụ như Vương quốc Anh, vai trò của dược sĩ trong công tác này thậm chí được ghi rõ trong hướng dẫn hành nghề của dược sĩ cộng đồng.

Phương pháp chính điều trị ĐTĐ typ 2 vẫn là sử dụng thuốc. Ngoài các thuốc uống điều trị ĐTĐ typ 2, một tỉ lệ nhất định bệnh nhân phải sử dụng insulin tiêm để kiểm soát đường huyết . Hướng dẫn bệnh nhân uống thuốc và tiêm insulin đúng cách để hạn chế tác dụng không mong muốn, ngăn ngừa các tương tác thuốc hay khắc phục các tác dụng không mong muốn khi xảy ra là một trong những lĩnh vực quan trọng mà người dược sĩ có thể đảm nhận. Ngoài việc sử dụng thuốc, chế độ ăn uống luyện tập đóng vai trò không thể thay thế trong điều trị ĐTĐ 2. Với những kiến thức khoa học về chế độ dinh dưỡng và vận động thể lực, thông qua kế hoạch chăm sóc bệnh nhân, các dược sĩ có thể tư vấn, theo dõi và thường xuyên giáo dục bệnh nhân tuân thủ chế độ điều trị không dùng thuốc này để đảm bảo kiểm soát tốt đường huyết, đạt được mục tiêu điều trị.

Biến chứng của bệnh ĐTĐ typ 2 cũng là một vấn đề đáng lưu tâm, bởi đây chính là hậu quả của việc kiểm soát điều trị không tốt và là nguyên nhân khiến

cho chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ĐTĐ bị giảm sút nghiêm trọng và biến họ thành gánh nặng cho xã hội nói chung và ngành y tế nói riêng. Biến chứng cấp tính của ĐTĐ typ 2 gồm có nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, nhiễm toan lactic và hạ đường huyết. Biến chứng mạn tính bao gồm biến chứng mạch máu nhỏ (bệnh lý võng mạc, thận, tổn thương dây thần kinh ngoại biên) và đặc biệt nghiêm trọng là các biến chứng mạch máu lớn – nguyên nhân chính gây tử vong (biến chứng ở động mạch vành, mạch ngoại biên và mạch não, gây tăng huyết áp, vữa xơ mạch dẫn đến hẹp và tắc mạch, gây nên tình trạng vữa mạch cảnh, tắc mạch chi gây hoại tử, nhồi máu cơ tim do hẹp tắc mạch vành, bệnh lý cơ tim).

Nếu có sự tham gia của dược sĩ, với mỗi bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đều có được một kế hoạch chăm sóc cụ thể, kết quả điều trị được định kỳ đánh giá so sánh với mục tiêu điều trị để có thể điều chỉnh trị liệu phù hợp cho từng bệnh nhân, chắc chắn sẽ giúp kiểm soát bệnh ĐTĐ cũng như các bệnh mắc kèm khác tốt hơn, hạn chế tối đa các biến chứng nghiêm trọng xảy ra và tăng tỉ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị.

Nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của mô hình chăm sóc dược trong điều trị ĐTĐ đã được tiến hành, chủ yếu tại các nước phát triển. Tại Anh, một nghiên cứu tiến hành năm 1999- 2000 cho thấy khi áp dụng mô hình chăm sóc dược cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2, dược sĩ cộng đồng tham gia cùng bác sĩ điều trị để tối ưu hoá việc sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ, tăng huyết áp và tăng lipid máu, kết quả đầu ra của việc điều trị cho bệnh nhân đã được nâng cao rõ rệt. 97% các vấn đề tồn tại về thuốc do dược sĩ phát hiện ra đã nhận được sự đồng ý của bác sĩ và 72% đã được giải quyết dứt điểm tại thời điểm đánh giá cuối cùng của nghiên cứu. Trong quá trình can thiệp, các chỉ số Hb_{A1C}, huyết áp và cholesretol toàn phần của bệnh nhân đều giảm có ý nghĩa thống kê. Kiến thức của bệnh nhân về thuốc uống điều trị ĐTĐ chưa thật tốt nhưng đã được cải thiện với tỉ lệ trả lời đúng các câu hỏi trước và sau can thiệp lần lượt là 51% và 72%.

Một nghiên cứu khác mới được tiến hành tại Anh (công bố tháng 2/2009), cũng cho thấy hiệu quả của mô hình chăm sóc dược với sự tham gia của các dược sĩ lâm sàng trong điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Kết quả Hb_{A1C}, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, đều giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có can thiệp chăm sóc dược so với nhóm chứng. Điểm đánh giá chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân can thiệp cũng tăng dần trong quá trình can thiệp, kiến thức về thuốc và mức độ tuân thủ điều trị ở nhóm can thiệp đều được cải thiện nhiều hơn so với nhóm chứng.

2. CÁC BƯỚC TRONG QUY TRÌNH CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Ông A. 48 tuổi, đến phòng y tế cơ quan để khám bệnh. Kiểm tra đường niệu bằng giấy chỉ thị cho thấy có glucose niệu. Mức đường huyết mao mạch là 2,2 g/L. Bác sĩ sơ bộ kết luận ông bị ĐTĐ typ 2.

Câu hỏi:

a. *Tại sao với những dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng như trên, chưa thể kết luận chắc chắn ông A. bị bệnh đái tháo đường.*

b. *Để khẳng định bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ, cần làm thêm xét nghiệm gì?*

c. *Nếu thực sự bị mắc ĐTĐ thì ông A. mắc ĐTĐ typ 1 hay typ 2?*

Bước 1. Đánh giá ban đầu

Trong bước đầu tiên này, các thông tin về bệnh nhân cần được khai thác và ghi chép đầy đủ. Những thông tin khai thác ngay từ ban đầu này sẽ có ý nghĩa trong quá trình chăm sóc bệnh nhân tiếp theo đó. Ví dụ những chỉ số về chiều cao cân nặng sẽ cần dùng để tính chỉ số khối cơ thể bệnh nhân. Bệnh nhân nữ ĐTĐ nếu mang thai sẽ phải chuyển sang dùng insulin, không tiếp tục sử dụng thuốc uống. Những bệnh nhân làm các công việc tĩnh tại sẽ cần phải thay đổi thói quen sinh hoạt, có chế độ luyện tập thể lực phù hợp để kiểm soát đường huyết...

Các thông tin cơ bản của bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cần thiết cho việc xây dựng kế hoạch chăm sóc/điều trị được liệt kê trong bảng 6.7.

Bảng 6.7. Thông tin cần khai thác trong chăm sóc dược cho bệnh nhân ĐTĐ

Tiền sử bệnh
Tuổi và đặc điểm lúc khởi phát bệnh
Thói quen ăn uống, tập luyện, tình trạng dinh dưỡng, cân nặng ban đầu
Đã từng được giáo dục về bệnh ĐTĐ thế nào
Những phác đồ điều trị đã dùng và đáp ứng với phác đồ đó (Hb_{A1C})
Chế độ điều trị hiện tại (thuốc, chế độ ăn, tập luyện, kết quả đường huyết)
Những lần bị hạ đường huyết: dấu hiệu, nguyên nhân và tần suất những lần bị hạ đường huyết nặng
Các biến chứng của ĐTĐ: bệnh mạch máu nhỏ (mắt, thận, thần kinh), bệnh mạch máu lớn (bệnh mạch vành, bệnh mạch não, bệnh động mạch ngoại vi) và các bệnh khác (tâm thần, nha khoa)
Dấu hiệu thực thể
Chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể
Huyết áp

Da (vị trí tiêm insulin)

Kiểm tra bàn chân (tê bì...)

Kết quả xét nghiệm

Hb_{A1C} (trong vòng 2-3 tháng)

Lipid máu (cholesterol toàn phần, HDL, LDL, triglycerid)*

Xét nghiệm chức năng gan*

Albumin niệu*

Creatinin huyết thanh và tính tốc độ lọc cầu thận*

** Các kết quả xét nghiệm chỉ có giá trị trong vòng một năm.*

Cũng trong bước đánh giá ban đầu này, sau khi thu thập đầy đủ thông tin cần thiết, dược sĩ tiến hành "*tư duy về sử dụng thuốc trong điều trị*" cho bệnh nhân ĐTĐ và cần xây dựng được một danh mục các vấn đề tồn tại trong sử dụng thuốc của bệnh nhân, chỉ rõ được những yếu tố khiến cho việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân chưa đạt yêu cầu.

Bước 2. Xây dựng kế hoạch chăm sóc dược cho BN.

2.1. Xác định mục tiêu điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Đây là việc đầu tiên cần làm để xây dựng kế hoạch chăm sóc bệnh nhân. Với một bệnh mạn tính, không thể chữa khỏi như ĐTĐ typ 2, mục tiêu điều trị là làm chậm tiến triển của bệnh. Về thuốc: dùng các thuốc chống đái đường dạng uống như các biguanid, sulfamid hạ đường huyết và các chất ức chế α-glucosidase. Can thiệp bước đầu cho typ này không phải là thuốc mà là chế độ ăn tiết chế calo kết hợp với tăng cường hoạt động thể lực với người quá cân (béo phì). Nếu không đạt kết quả thì dùng thuốc: các biguanid dành cho người béo phì còn sulfamid thì cho người có trọng lượng bình thường. Nếu không có kết quả khi dùng thuốc đơn độc thì phải phối hợp thuốc. Trong trường hợp này, cũng có thể cân nhắc đến khả năng phải dùng insulin.

Các mục tiêu điều trị cụ thể cho bệnh nhân ĐTĐ theo khuyến cáo của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) được nêu trong bảng 6.8.

Tuy nhiên các mục tiêu điều trị này cần được cá thể hoá với từng bệnh nhân cụ thể. Các yếu tố quyết định tới mục tiêu điều trị cụ thể được xác định cho từng bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có thể bao gồm: tuổi của bệnh nhân, thời gian mắc bệnh, các yếu tố nguy cơ, tình trạng mang thai (bệnh nhân nữ), quá trình dùng thuốc và đáp ứng của bệnh nhân. Ví dụ với bệnh nhân ĐTĐ không có bệnh mạch vành, chỉ tiêu kiểm soát LDL- cholesterol thông thường là dưới 2,6 mmol/L; nhưng với bệnh nhân có bệnh mạch vành, chỉ số này cần được duy trì ở mức dưới 1,8 mmol/L. Một ví dụ khác, với bệnh nhân ĐTĐ là phụ nữ mang thai, theo khuyến cáo của Hội thảo quốc tế về đái tháo đường thai nghén lần thứ 5, chỉ số đường huyết cần được duy trì ở mức thấp hơn so với mục tiêu chung ở trên: đường huyết mao mạch lúc đói không được vượt quá 5,3 mmol/L (93

mg/dL) và đỉnh đường huyết mao mạch sau ăn 1 giờ không được vượt quá 7,8 mmol/L (140 mg/dL) hoặc đỉnh đường huyết mao mạch sau ăn 2 giờ không được vượt quá 6,7 mmol/L (120 mg/dL).

Bảng 6.8. Mục tiêu cụ thể trong điều trị ĐTĐ typ 2

Chỉ tiêu	Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ, 2009
Đường huyết	Hb_{A1C} < 7,0%
	Đường huyết mao mạch lúc đói: 3,9-7,2 mmol/L (70–130 mg/dL)
	Đỉnh đường huyết mao mạch sau ăn (1-2 giờ sau ăn): <10,0 mmol/L (180 mg/dL)
Huyết áp	< 130/80 mmHg
Lipid huyết	LDL-Cho < 2,6 mmol/L
	HDL-Cho > 1,0 mmol/L (nam); > 1,3 mmol/L (nữ)
	Triglycerid < 1,7 mmol/L
Chỉ số khối cơ thể (BMI)	BMI < 25 kg/m² (nam); < 24 kg/m² (nữ)

2.2. Xem xét chiến lược điều trị cho BN

Bác sĩ kiểm tra thấy ông A. ở dạng béo phì vì cân nặng 72kg nhưng chỉ cao 1,60m và có sự phân bố mỡ không đều: tỷ lệ chiều cao trên vòng bụng > 0,95.

Trong số những phương án sau, phương án nào là thích hợp nhất với bệnh nhân này:

a. *Kê đơn metformin trong điều trị khởi đầu và giáo dục BN thay đổi lối sống.*
b. *Kê đơn một sulfamid chống đái tháo đường trong điều trị khởi đầu và giáo dục BN thay đổi lối sống.*
c. *Kê đơn một biguanid phối hợp với metformin và giáo dục BN thay đổi lối sống.*

Chiến lược điều trị đúng sẽ đem lại cho BN hiệu quả điều trị tốt nhất, kinh tế nhất, giúp đạt được Hb_{A1C} đích.

Bước 1: Khởi đầu điều trị bằng thay đổi lối sống kết hợp với sử dụng metformin.

Metformin là thuốc được lựa chọn hàng đầu trong điều trị cho tất cả các bệnh nhân ngay tại thời điểm chẩn đoán nếu không có chống chỉ định. Metformin làm giảm đường huyết hiệu quả, không gây tăng cân hay hạ đường huyết, tác dụng không mong muốn không nghiêm trọng, giá tương đối rẻ và được phần đông bệnh nhân chấp nhận.

Liều dùng metformin được tăng dần tới liều tối đa bệnh nhân dung nạp được trong thời gian 1-2 tháng. Nếu bệnh nhân vẫn tăng đường huyết có triệu chứng cần nhanh chóng phối hợp thêm một thuốc khác.

Bước 2: Phối hợp thêm thuốc điều trị ĐTĐ thứ 2

Nếu áp dụng việc thay đổi lối sống kết hợp với metformin dùng liều tối đa sau 2-3 tháng vẫn không đạt được đích điều trị, cần phối hợp thêm thuốc. Cũng có thể sử dụng thuốc khác nếu metformin bị chống chỉ định hoặc không dung nạp được.

Thuốc thứ hai được lựa chọn để phối hợp với metformin là insulin hoặc một thuốc thuộc nhóm sulfonylurea. Chỉ số Hb_{A1C} sẽ là một trong những căn cứ để lựa chọn thuốc phối hợp. Với những bệnh nhân có Hb_{A1C} >8,5% hoặc có triệu chứng rầm rộ, có thể lựa chọn insulin nền (tác dụng trung gian hoặc kéo dài). Những bệnh nhân mới được chẩn đoán thường đáp ứng tốt với thuốc uống chống ĐTĐ và có thể điều trị hiệu quả bằng phối hợp metformin và sulfonylurea.

Bước 3: Điều chỉnh tiếp tục

Nếu việc thay đổi lối sống và dùng thuốc kết hợp metformin với sulfonylurea hoặc insulin nền không giúp đạt được đích điều trị, bước tiếp theo sẽ là bắt đầu sử dụng insulin hoặc thay đổi chế độ dùng insulin. Chế độ insulin sẽ bao gồm insulin nền kết hợp với các mũi tiêm insulin tác dụng ngắn và nhanh, tiêm trước các bữa ăn được chỉ định để làm giảm đường huyết sau ăn. Nếu bệnh nhân chuyển sang dùng insulin, cần ngừng dùng (hoặc giảm dần rồi ngừng) các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulfonylurea hoặc glinid vì không có tác dụng cộng hưởng khi dùng đồng thời.

Nếu bệnh nhân có chỉ số đường huyết gần với đích điều trị (ví dụ Hb_{A1C}< 8,0%), có thể phối hợp thêm một thuốc uống thứ ba. Tuy nhiên hiệu quả thường không tăng thêm nhiều mà chi phí sẽ cao hơn là bắt đầu hoặc điều chỉnh chế độ dùng insulin.

Sau nhiều tháng sử dụng một chế độ ăn có lượng calo thấp phối hợp với hoạt động thể lực đều đặn (đi bộ, đi xe đạp) nhưng mức đường huyết lúc đói ở ông A luôn cao hơn 1,6 g/L, bác sĩ quyết định dùng thuốc cho ông A, đơn kê như sau:

- *Glucophage 850 mg, 2 viên /ngày.*

Trong số những tình huống sau đây, những tình huống nào là đúng cho trường hợp này:

a. *Metformin không làm thay đổi sự tiết insulin mà tác dụng trên sự đối kháng của insulin.*
b. *Metformin không chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận.*
c. *Metformin có thể gây rối loạn tiêu hoá.*
d. *Metformin kê đơn phối hợp với sulfamid chống đái đường là thích hợp với những bệnh nhân béo phì như ông A.*
e. *Metformin có thể tạo ra nhiễm acid lactic nếu không tuân thủ chống chỉ định.*

2.3. Lựa chọn thuốc

Việc lựa chọn thuốc chống tăng đường huyết trong điều trị được căn cứ trên các yếu tố: hiệu quả hạ đường huyết của thuốc, hiệu quả trên các yếu tố giúp giảm biến chứng lâu dài, độ an toàn của thuốc, khả năng dung nạp thuốc, mức độ thuận tiện trong sử dụng và giá cả.

Hiệu quả giảm đường huyết của một thuốc thu được trong điều trị thực tế không chỉ là kết quả của tác dụng của thuốc mà còn tùy thuộc vào thời gian mắc bệnh của bệnh nhân, chỉ số đường huyết lúc bắt đầu điều trị, những trị liệu đã từng áp dụng cho bệnh nhân. Việc lựa chọn thuốc nào để kê đơn cho bệnh nhân cũng sẽ tùy thuộc vào khoảng cách giữa giá trị Hb_{A1C} của bệnh nhân với mục tiêu Hb_{A1C} cần đạt được. Nếu đường huyết cao (ví dụ Hb_{A1C} >8,5%), nên sử dụng những nhóm thuốc có hiệu quả hạ glucose máu nhanh và nhiều hơn, hoặc cần sớm dùng phác đồ phối hợp thuốc. Bệnh nhân mới mắc ĐTĐ thường cũng có đáp ứng điều trị tốt hơn so với bệnh nhân đã mắc bệnh lâu năm. Trong trường hợp đường huyết của bệnh nhân gần với đích điều trị (ví dụ Hb_{A1C} < 7,5%), có thể cân nhắc sử dụng các thuốc có hiệu quả giảm đường huyết ít hơn hoặc/ và có thời gian bắt đầu tác dụng chậm hơn.

Các đặc điểm chính của các nhóm thuốc điều trị ĐTĐ đang được lưu hành, làm cơ sở cho việc lựa chọn thuốc được tóm tắt trong bảng.

Bảng 6.9. Tóm tắt đặc điểm của các thuốc điều trị đái tháo đường

Can thiệp	Giảm Hb_{A1C} với trị liệu đơn độc (%)	Ưu điểm	Nhược điểm
Bậc 1: Cơ bản, đã được chứng minh			
Bước 1: khởi đầu			
Metformin	1- 2	Không ảnh hưởng cân nặng, không tốn kém	Rối loạn tiêu hoá, chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận
Bước hai: thuốc phối hợp thêm			
Insulin	1,5 - 3,5	Không giới hạn liều, hiệu quả nhanh, cải thiện lipid máu	Tiêm 1 – 4lần/ngày, phải theo dõi cẩn thận, tăng cân, hạ đường huyết, dẫn chất insulin đắt
Sulfonylurea	1 - 2	Hiệu quả nhanh	Tăng cân, hạ đường huyết (nhất là glibenclamid và chlorpropamid)
Bậc 2: chưa được chứng minh đầy đủ			
TZD (glitazon)	0,5 -1,4	Cải thiện lipid máu*, giảm nguy cơ NMCT**	Ứ dịch, suy tim sung huyết, tăng cân, gãy xương, đắt, có khả năng tăng nguy cơ NMCT**
Đồng vận GLP-1	0,5 - 1	Giảm cân	Tiêm 2 lần/ ngày, hay gặp TDKMM trên tiêu hoá, độ an toàn lâu dài chưa biết, đắt

Can thiệp	Giảm Hb_{A1C} với trị liệu đơn độc (%)	Ưu điểm	Nhược điểm
Các trị liệu khác			
Ức chế alpha glucosidase	0,5 – 0,8	Không ảnh hưởng cân nặng	Hay gặp TDKMM trên tiêu hoá, đắt, uống nhiều lần (3lần/ ngày)
Glinid	O,5 – 1,5	Thời gian tác dụng ngắn	Uống 3 lần/ ngày, tăng cân, đắt, hạ đường huyết
Pramlintid	0,5 - 1	Giảm cân	Tiêm 3 lần/ngày, hay gặp TDKMM trên tiêu hoá, độ an toàn lâu dài chưa biết, đắt
Ức chế DPP- 4	0,5 – 0,8	Không ảnh hưởng cân nặng	Độ an toàn lâu dài chưa biết, đắt

Ghi chú: * pioglitazon, ** rosiglitazon

ĐTĐ typ 2 là một bệnh tiến triển, tình trạng đường huyết của bệnh nhân ngày càng xấu đi. Theo thời gian, phần lớn các bệnh nhân sẽ phải phối hợp nhiều thuốc điều trị ĐTĐ.

Khi phối hợp các thuốc chống đái tháo đường, cần cân nhắc tới tác dụng hiệp đồng giảm đường huyết và tương tác giữa các thuốc. Những thuốc thuộc các nhóm có cơ chế tác dụng khác nhau sẽ cho tác dụng hiệp đồng tốt nhất. Cần chú ý tránh phối hợp sulfonylurea với dẫn chất glinid vì cùng cơ chế tác dụng.

Nêu những đáp án đúng liên quan đến sử dụng metformin:

a. *Metformin không làm thay đổi sự tiết insulin mà tác dụng trên sự đối kháng của insulin.*
b. *Metformin không chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận.*
c. *Metformin có thể gây rối loạn tiêu hoá.*
d. *Metformin kê đơn phối hợp với sulfamid chống đái đường là thích hợp với những bệnh nhân béo phì như ông A.*
e. *Metformin có thể tạo ra acidose lactic nếu không tuân thủ chống chỉ định.*

Chọn những câu trả lời đúng trong số những câu sau đây:

a. *Sulfamid chống đái tháo đường có nguy cơ gây tụt đường huyết đột ngột.*
b. *Sulfamid chống đái tháo đường có nguy cơ tạo ra nhiễm acid lactic nếu không tuân thủ chống chỉ định.*
c. *Phối hợp sulfamid chống đái tháo đường với miconazol là chống chỉ định.*
d. *Khi sulfamid chống đái tháo đường gây tụt đường huyết đột ngột, cần tiêm ngay glucagon.*

2.4. Lập kế hoạch sử dụng thuốc và giám sát sử dụng thuốc cho bệnh nhân

Sau một thời gian điều trị, mức glucose đo được lúc đói ở ông A. là 140 mg/dl. Xét nghiệm nào sau đây là xét nghiệm tốt nhất để đánh giá bệnh nhân lúc này?

- *Thử Hb_{A1C}*
- *Thử albumin liên hợp với glycosyl*
- *Thử dung nạp glucose trong 2 giờ*
- *Thử một lần nữa mức glucose lúc đói*

Theo dõi kết quả điều trị:

Kết quả điều trị của bệnh nhân cần được định kỳ đánh giá, so sánh với mục tiêu điều trị. Về đường huyết, chỉ số Hb_{A1C} là mục tiêu cơ bản nhất, cần được đánh giá 2-3 tháng một lần. Các chỉ số xét nghiệm còn lại cần được làm hàng năm.

Theo dõi tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc:

Chức năng gan thận không chỉ phản ánh mức độ tiến triển của bệnh mà còn giúp theo dõi ADR. Tại mỗi lần tái khám, dược sĩ cũng cần chủ động phỏng vấn về các ADR của các thuốc điều trị, kiểm tra dấu hiệu các biến chứng của ĐTĐ, chuyển bệnh nhân khám bác sĩ chuyên khoa nếu cần thiết.

Hướng dẫn cách sử dụng thuốc:

Trong sử dụng thuốc, dược sĩ cần thiết lập và hướng dẫn cho bệnh nhân chế độ dùng thuốc cụ thể trong ngày bao gồm cả thời điểm uống thuốc so với bữa ăn, để thuốc phát huy tác dụng tốt nhất đồng thời hạn chế tối đa tác dụng không mong muốn. Thời điểm sử dụng một số thuốc điều trị ĐTĐ được minh hoạ trong bảng 6.10.

Bảng 6.10. Hướng dẫn thời điểm dùng của một số thuốc điều trị ĐTĐ typ 2

TT	Tên thuốc	Thời điểm dùng
1	Sulfonylurea	Uống trước bữa ăn 30 phút, uống vào buổi sáng nếu dùng 1 lần/ngày
2	Glinid	Uống trước mỗi bữa ăn 0-30 phút, thường là 15 phút
3	Metformin	Uống vào bữa ăn (ngay trước khi ăn)
4	Acarbose	Uống ngay trước mỗi bữa ăn
5	Glitazon	Uống một lần mỗi ngày, không cần chú ý đến bữa ăn
6	Exenatid	Tiêm dưới da 1 giờ trước bữa sáng và tối
7	Insulin glulisin, lispro, aspart	Tiêm dưới da ngay trước bữa ăn
8	Insulin regular	Tiêm dưới da 15 - 30 phút trước bữa ăn

Bệnh nhân cần được hướng dẫn và biết cách sử dụng máy đo đường huyết mao mạch để tự kiểm tra đường huyết, điều chỉnh liều lượng thuốc đang sử dụng hoặc bữa ăn.

Ngoài ra, trong kế hoạch chăm sóc dược cho bệnh nhân ĐTĐ, cũng cần bao gồm cả lịch định kỳ khám chuyên khoa để phối hợp điều trị cũng như phát hiện sớm và điều trị kịp thời các biến chứng: khám chuyên khoa mắt (hàng năm), khám nha sĩ, tư vấn về dinh dưỡng, kế hoạch hoá gia đình với phụ nữ độ tuổi sinh sản, chuyên khoa tâm thần (nếu cần)...

PHẦN 3. TƯ VẤN CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG LUYỆN TẬP VÀ CÁCH TỰ KIỂM TRA ĐƯỜNG HUYẾT TẠI NHÀ

Đây là những nội dung cần cho mọi BN mắc ĐTĐ không phân biệt typ 1 hay typ 2.

1. TƯ VẤN CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG VÀ LUYỆN TẬP

Việc thiết lập chế độ ăn uống và luyện tập do bác sĩ điều trị và dinh dưỡng đề ra nhưng dược sĩ cũng cần nắm vững nguyên tắc để thường xuyên nhắc nhở, động viên để bệnh nhân thực hiện đúng yêu cầu bởi vì đây là những biện pháp quan trọng trong can thiệp không dùng thuốc. Nếu BN bảo đảm được chế độ dinh dưỡng hợp lý sẽ giúp kiểm soát không chỉ mức glucose máu mà còn kiểm soát cả huyết áp, lipide máu, giữ cân nặng hợp lý và nâng cao toàn bộ sức khỏe.

Khuyến cáo dinh dưỡng của WHO bao gồm việc gia tăng lượng tiêu thụ rau xanh và các loại rau quả, đậu đỗ ngũ cốc. Đồng thời WHO cũng yêu cầu việc giới hạn khẩu phần ăn chứa nhiều chất béo, chuyển từ tiêu thụ chất béo bão hòa sang chất béo không bão hòa và hạn chế việc dùng đường đơn và đường đôi trong các thực phẩm chế biến sẵn hay các thực phẩm chứa đường cô đặc như mật ong, xi rô và nước trái cây. Một số nội dung khuyến cáo về chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ như sau:

- Chọn thức ăn có chỉ số đường huyết thấp (gạo lức...).
- Ăn chế độ ăn ít mỡ bão hòa.
- Hạn chế muối , đường.
- Tăng lượng rau quả.
- Sử dụng rượu bia vừa phải.
- Sự hằng định trong chế độ ăn có thể giúp kiểm soát đường huyết và cân nặng.
- Các bữa ăn nhỏ có thể làm giảm sự dao động đường huyết tuy nhiên ăn thường xuyên có thể dẫn tới dư năng lượng và tăng cân.
- Đưa bữa ăn phụ vào chế độ ăn nên tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể.

Một khái niệm cũng cần nắm vững khi tư vấn dinh dưỡng cho BN ĐTĐ là "*tải lượng đường huyết*" và "*chỉ số đường huyết*". Tải lượng đường huyết là chỉ số thể hiện về lượng các chất đường bột (carbohydrat) trong một dạng thực phẩm còn chỉ số đường huyết thể hiện về chất như tốc độ tiêu hóa và hấp thụ các chất đường bột của cơ thể. Thực phẩm có thể chứa cùng lượng carbohydrat nhưng có chỉ số đường huyết khác nhau, ví dụ, táo và khoai tây đều cùng có lượng carbohydrat chiếm 30% trọng lượng nhưng chỉ số đường huyết của táo là 40 còn khoai tây là 80 cho nên ăn một củ khoai tây (giả sử 50g) thì sự tác động lên mức đường huyết sẽ gấp đôi so với khi ăn một quả táo có cùng trọng lượng 50g.

Bảng 6.11. Chỉ số đường huyết và tải lượng đường huyết của một số thực phẩm thông dụng tại châu Á

(Nguồn: Đơn vị nghiên cứu dinh dưỡng con người tại Đại học Sydney và Tổ chức Y tế Thế giới)

Thực phẩm chứa carbohydrate	Chỉ số đường huyết	Tải lượng đường huyết
Nếp	94	31
Gạo hạt vừa	75	29
Xôi	88	25
Cơm gạo lức	87	37
Cơm tấm	86	37
Khoai lang	77	13
Bắp (Ngô)	55	18
Bánh mì trắng	75	11
Mật ong	74	16
Cơm rau xào và thịt gà	73	55
Cháo gạo	69	23
Khoai tây luộc	66	16
Khoai tây hấp	62	15
Snack khoai tây	60	12
Bún gạo	58	23
Khoai sọ	48	4
Nước ngọt Coca cola	58	15
Đu đủ	56	4
Xoài	51	8
Nước cam	50	12
Chuối	47	11
Táo	39	6
Dưa hấu	76	5

Dược sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân ĐTĐ có một chế độ ăn cân đối, đảm bảo cung cấp đủ năng lượng nhưng không gây tăng cân (làm giảm cân với bệnh nhân béo phì) và chế độ tập luyện thích hợp (mức độ trung bình ít nhất 3 ngày mỗi tuần, không được nghỉ tập luyện hai ngày liên tiếp và mỗi tuần không được ít hơn 150 phút) giúp làm giảm tính kháng insulin và tăng hiệu quả kiểm soát bệnh. Cùng với chuyên gia dinh dưỡng, dược sĩ cũng có thể tư vấn cho bệnh nhân về các loại thức ăn, cách cấu tạo bữa ăn hợp lý. Tỷ lệ các thành phần thức ăn trong chế độ ăn dành cho bệnh nhân ĐTĐ theo một số khuyến cáo được trình bày trong bảng 6.12.

Bảng 6.12. Tỷ lệ năng lượng từ các thành phần thức ăn

Thành phần	Hiệp hội ĐTĐ của Mỹ (%)	Nhóm chính sách ĐTĐ Châu Á Thái Bình Dương (%)	Đề nghị của Việt Nam (%)
Glucid	50 - 60	50 - 55	60 - 65
Protid	10 - 20	15 - 20	15 - 20
Lipid	35	< 30	15 - 20

2. TƯ VẤN CÁCH TỰ KIỂM TRA ĐƯỜNG HUYẾT

Trong kế hoạch chăm sóc bệnh nhân ĐTĐ, một kỹ thuật quan trọng để đánh giá hiệu quả của trị liệu là "*tự theo dõi đường huyết mao mạch*". Việc làm này sẽ góp phần tích cực vào kết quả điều trị cho bệnh nhân. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, trên thị trường xuất hiện nhiều loại máy đo đường huyết mao mạch khác nhau, thuận tiện cho bệnh nhân tự đo để kiểm tra đường huyết tại nhà. ở đây, dược sĩ có vai trò tư vấn cho bệnh nhân cách dùng máy đo đường huyết chính xác và thời điểm thích hợp để tự kiểm tra đường huyết, từ đó có thể điều chỉnh chế độ dùng thuốc một cách phù hợp.

Anh H. 24 tuổi đến phòng khám với các triệu chứng uống nước nhiều và đi tiểu nhiều. Thử glucose máu ngẫu nhiên cho kết quả 350 mg/dl. Sau 1 thời gian điều trị ổn định, Anh H. được ra viện và cho về điều trị tại nhà.

Hướng dẫn bệnh nhân tự kiểm tra kết quả điều trị ở nhà: dụng cụ, cách sử dụng và các chỉ số cần theo dõi?

2.1. Mục đích tự kiểm tra đường huyết

Tự đo đường huyết là việc làm cần thiết vì bệnh nhân cần biết mức glucose huyết để điều chỉnh liều lượng thuốc cho phù hợp, từ đó có thể góp phần vào việc duy trì đường huyết ở mức độ bình thường và tránh được tai biến do sự dao động đường huyết. Mức đường huyết thay đổi nhiều lần trong ngày; khi đường huyết quá thấp có thể đưa tới chóng mặt, vã mồ hôi, run rẩy, ngất xỉu; đường huyết quá cao đưa tới các tổn thương cho tim, thận, thần kinh, mắt... Căn cứ

vào mức đường huyết, BN có thể thay đổi lượng insulin cần dùng để giữ đường huyết ở mức độ khuyến cáo. Kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy, tự theo dõi đường huyết có thể giảm thiểu rủi ro biến chứng bệnh tiểu đường ở mắt tới 76%, ở thận tới 50%, thần kinh tới 60%... Mức đường huyết thường thay đổi khi BN tăng vận động thể lực, khi bị stress thể chất (bệnh tật) hoặc tâm lý (căng thẳng, đau buồn...) hoặc ở phụ nữ có thai.

Tự đo đường huyết được áp dụng cho tất cả bệnh nhân ĐTĐ. Một số bệnh nhân ĐTĐ có thể cần phải đo đường huyết nhiều lần trong ngày. Số lần cần đo tùy theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

Bảng 6.13. Mức đường huyết yêu cầu (tiêu chuẩn của ADA 2009)

Chỉ số	Mục tiêu
- Kiểm soát đường huyết: . Hb_{A1C} (Mục tiêu chủ yếu) . Đường huyết mao mạch trước ăn . Đỉnh đường huyết mao mạch sau ăn (1-2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn)	 < 7,0 % 3,9-7,2 mmol/L (70-130 mg/dL) < 10 mmol/L (<180 mg/dL)

2.2. Hướng dẫn sử dụng dụng cụ đo đường huyết

2.2.1. Máy đo đường huyết

Bệnh nhân ĐTĐ đều phải tự kiểm tra đường huyết tại nhà bằng "máy đo đường huyết". Đây là một dụng cụ nhỏ gọn có thể mang theo người dễ dàng (Hình 6.12)



Hình 6.12. Một số loại máy đo đường huyết

Máy đo đường huyết tại nhà đầu tiên được Anton H Clements sáng chế năm 1971. Hiện nay, trên thị trường có khoảng 30 loại máy đo đường huyết với các đặc tính khác nhau:

- Kích thước của máy
- Có tự ghi lại các kết quả thử nghiệm?
- Số lượng máu cần lấy để thử.

- Thời gian cho kết quả.
- Giá tiền: mua máy và mua giấy thử.

Các máy thông dụng thường là lấy máu ở đầu ngón tay. Tuy nhiên, hiện nay có cả những loại máy dùng máu ở nơi khác ngoài ngón tay như ở cánh tay và máy có màn hình lớn dễ đọc kết quả, có tiếng nói cho biết kết quả. Cũng có máy chích da bằng tia laser không đau, máy cho phép đưa que giấy thử vào máy rồi mới nhỏ giọt máu lên giấy. Nhiều máy có thể lưu kết quả để dễ theo dõi khi đo nhiều lần trong ngày. Một vài máy cũng có thể chuyển kết quả vào máy vi tính.

Các bộ phận kèm theo máy bao gồm:

1. Máy chính (blood glucose meter)

2. Que thử. Nên để ý là mỗi loại máy dùng que thử riêng biệt cho máy đó.

3. Kim chích lấy máu.

Khi mua dụng cụ này, nên để ý mấy điểm sau đây:

- Hạn dùng trên hộp đựng que thử. Không dùng que thử đã hết hạn vì kết quả sẽ không chính xác.
- Mã số (code number) trên hộp que thử phải đúng với mã số ghi trên máy.

Mỗi loại máy đều có bản hướng dẫn cách sử dụng, nên đọc kỹ và làm đúng theo hướng dẫn. Cất giữ bản hướng dẫn này để khi cần đến có thể xem lại.

2.2.2. Quy trình thao tác máy

- Rửa sạch tay rồi lau cho thật khô. Lưu ý là thức ăn, đường, nước dù chỉ là vết
- Đặt mũi kim vào cán giữ kim.
- Lấy que thử khỏi hộp và đậy hộp lại ngay để tránh cho que khỏi bị ẩm vì hút hơi nước trong không khí. Đôi khi que thử được cất giữ trong máy. Cần bảo đảm là que thử thích hợp với máy đo. Không dùng que thử từ chai đã nứt vỡ, quá hạn dùng.
- Chích ngay phía cạnh ngón tay. Đừng chích đầu ngón tay vì sẽ lấy được rất ít máu và cũng đau hơn.
- Nhỏ giọt máu lên điểm chính của que thử. Để máu tự nhiên nhỏ xuống, đừng bóp vì kết quả sẽ khác đi. Một vài loại máy cho ta đặt que vào máy trước khi nhỏ giọt máu.
- Đè cục bông gòn sạch lên chỗ kim chích để máu khỏi chảy.
- Đưa que thử vào máy cho tới khi nào cảm thấy đầu que đụng vào đáy của máy.
- Đọc và ghi kết quả cũng như giờ thử.

Nên có sổ theo dõi mức glucose máu để biết rõ sự dao động đường huyết trong ngày và để điều chỉnh liều lượng thuốc nếu cần.

2.2.3. Thời điểm đo

Nên đo glucose máu trước bữa ăn, 2 giờ sau mỗi bữa ăn, trước khi lên giường ngủ, lúc 3 giờ sáng và bất cứ khi nào thấy trong người có dấu hiệu nghi ngờ glucose máu tăng hoặc hạ quá mức.

Nên đo thường xuyên hơn nếu thay đổi thuốc chống ĐTĐ, khi có stress (căng thẳng, bị bệnh nặng...).

2.2.4. Những lưu ý khi sử dụng máy

- Đa số các máy có thể đo đường huyết ở mức độ thấp nhất là 0, mức cao nhất có thể là 600mg/dl.
- Thử đường huyết có thể từ máu toàn phần hoặc huyết tương. Đa số các phòng thí ngiệm thử đường trong huyết tương sau khi hút máu ở tĩnh mạch còn ở nhà thì máu thử được lấy ở mao mạch ngoại vi (đầu ngón tay). Mức glucose trong huyết tương thường cao hơn mức glucose trong máu toàn phần từ 10-15%.
- Lấy máu ở đầu ngón tay cho kết quả đường huyết chính xác hơn là ở nơi khác như cánh tay, cẳng tay, bắp đùi vì sự thay đổi mức glucose máu trên mao mạch ở đầu ngón tay xuất hiện rất nhanh.
- Mỗi máy có chỉ dẫn nơi chích máu riêng cho máy đó, vì thế cần chích máu ở vị trí phù hợp. Nên hỏi ý kiến bác sĩ trước khi thay đổi nơi chích máu.
- Đường huyết thay đổi rất nhanh sau khi ăn, vận động thể lực hoặc sau khi tiêm insulin.
- Kết quả bình thường khi đường huyết ở mức độ:
- + 70 - 130 mg/dL (hoặc 3,9mmol/L - 7,2mmol/L) trước khi ăn.
  + < 180 mg/dL (10mmol/L) hai giờ sau khi ăn.
- Kết quả có thể không chính xác nếu:
  + Tay lau chưa khô nên máu lẫn nước hoặc cồn.
  + Tay rửa không sạch nên còn dính xà phòng hoặc thức ăn đồ uống.
  + Giọt máu không đúng kích thước (quá to hoặc quá nhỏ).
  + Que thử bị ẩm ướt.

Kết quả thử nghiệm chính xác hay không là tùy theo loại máy, giấy thử cũng như người thực hiện có làm đúng như hướng dẫn không. Ngoài ra, kết quả còn tùy thuộc vào các yếu tố sau đây:

- Số lượng hồng cầu: người có hồng cầu cao thì đường huyết thấp hơn ở người có hồng cầu trung bình. Ngược lại, khi hồng cầu thấp thì kết quả thử nghiệm đường cao hơn.
- Một vài hóa chất nhu acid ascorbic, acid uric...làm thay đổi kết quả thử nghiệm. Do đó, nên xem kỹ bảng hướng dẫn để tránh các chất có ảnh hưởng tới việc đo đường huyết.

- Thời tiết, độ ẩm, nhiệt độ, độ cao so với mặt biển cũng ảnh hưởng tới giấy thử và kết quả. Do đó cần bảo quản máy theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.
- Máy đo có thể cho kết quả không đúng nếu cơ thể thiếu nước, đang trong tình trạng căng thẳng.
- Dùng giấy thử khác hiệu có thể cho kết quả không chính xác. Nên mua loại giấy thử cùng hãng với nhà sản xuất máy

Nên lưu ý rằng việc thăm khám thường xuyên để đo lại đường huyết ở bệnh viện rất quan trọng vì kỹ thuật dùng trong máy đo tại nhà không chính xác bằng thử nghiệm được thực hiện tại bệnh viện hoặc các phòng thí nghiệm.

2.2.5. Bảo quản máy

Cần lau chùi định kỳ để có kết quả chính xác. Một số máy có dấu báo hiệu khi nào cần lau chùi, một số máy khác lại phải do nhà sản xuất làm công việc bảo trì này.

Để bảo đảm độ chính xác của máy, nhà sản xuất cũng hướng dẫn cách kiểm tra máy với một dung dịch chuẩn kèm theo máy. Cần đọc kỹ hướng dẫn này hoặc đề nghị cán bộ y tế hoặc người bán máy hướng dẫn cách kiểm tra.

Ngoài ra, không nên để máy chỗ nóng quá hoặc lạnh quá, lau chùi máy thường xuyên, thay pin theo chỉ dẫn của nhà sản xuất máy.

Một bệnh nhân tiểu đường typ 1 đưa sổ ghi mức tại nhà để đánh giá. Không thấy dấu hiệu đường xuống thấp, và chế độ thuốc hiện nay là NPH 10 IU và Lispro 4 IU buổi sáng, 6 IU Lispro bữa trưa, 6 IU Lispro với bữa ăn chiều và 20 IU NPH trước khi đi ngủ. Hb_{A1C} thử cách đây 2 tuần là 6,1%. Kết quả đo glucose máu ở nhà như sau:

Trước bữa sáng mg/dl	Trước bữa trưa mg/dl	Trước bữa tối mg/dl	Trước giờ ngủ mg/dl	2-3 AM mg/dl
162	90	82	110	40
154	87	98	103	60
169	92	88	124	38
149	84	110	116	

Giải thích triệu chứng và chọn cách xử trí thích hợp:

a. Hiện tượng bình minh (Dawn), tăng liều NPH lúc đi ngủ

b. Hiện tượng bình minh (Dawn), giảm liều NPH khi đi ngủ

c. Phản ứng Somogyi, tăng NPH lúc đi ngủ

d. Phản ứng Somogyi, giảm liều NPH lúc đi ngủ

Một bệnh nhân tăng 5 kg sau đợt nghỉ tết và không làm sao cho xuống cân được. Mức glucose đo ở nhà như sau:

Trước bữa sáng mg/dl	Trước bữa trưa mg/dl	Trước bữa tối mg/dl	Giờ đi ngủ mg/dl
90	201	78	110
97	172	99	108
101	210	80	118
89	198	82	123

- *Cho nhận xét về kết quả đo glucose máu ở trên !*
- *Nêu biện pháp xử trí?*

KẾT LUẬN

Quy trình chăm sóc dược gồm có ba bước chính là đánh giá ban đầu, xây dựng kế hoạch chăm sóc dược cho bệnh nhân và kế hoạch theo dõi đánh giá trong quá trình điều trị. Để làm tốt các bước này đòi hỏi DSLS phải trang bị kiến thức đầy đủ và biết cách triển khai các bước CSD một cách thành thạo. Cần cập nhật kiến thức để bảo đảm nội dung CSD phù hợp với yêu cầu.

Với các bệnh mạn tính như bệnh ĐTĐ, dược sĩ lâm sàng có thể tham gia với đội ngũ điều trị thông qua vai trò chăm sóc dược. Điều này sẽ giúp nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân ĐTĐ nói riêng và cộng đồng nói chung nhờ nâng cao hiệu quả điều trị và độ an toàn khi sử dụng thuốc, ngăn chặn sự tiến triển của bệnh và hạn chế biến chứng xảy ra.

Chương 7

TƯ VẤN CHĂM SÓC DƯỢC CHO BỆNH NHÂN TRONG ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được những nội dung cần tư vấn để chuẩn bị tâm lý cho bệnh nhân (BN) trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus HIV (ARV).*
2. *Trình bày được các nội dung liên quan đến tư vấn về sử dụng thuốc ARV: tương tác thuốc, tác dụng không mong muốn và sử dụng thuốc.*
3. *Nêu được các nội dung tư vấn về sử dụng thuốc dự phòng cho phụ nữ có thai HIV(+) và trẻ sơ sinh từ các bà mẹ này.*
4. *Có được các kiến thức về nhiễm trùng cơ hội (NTCH) và thuốc điều trị NTCH ở bệnh nhân HIV/AIDS.*

MỞ ĐẦU

Tư vấn cho bệnh nhân HIV/AIDS có rất nhiều mảng: tư vấn tâm lí xã hội, tư vấn chăm sóc bảo vệ bản thân, tư vấn phòng tránh lây truyền HIV, tư vấn về thuốc và sử dụng thuốc trong đó DSLS sẽ tham gia vào lĩnh vực tư vấn về thuốc và sử dụng thuốc. Thuốc điều trị cho bệnh nhân (BN) là thuốc kháng retrovirus (ARV), một nhóm dược chất với rất nhiều tác dụng phụ và có độc tính cao, hơn nữa việc sử dụng trong điều trị lại kéo dài với phác đồ phức tạp, vì vậy tư vấn chăm sóc dược (CSD) là một nội dung quan trọng để điều trị thành công cho bệnh nhân HIV/AIDS. Khi được tư vấn một cách đầy đủ, BN sẽ hiểu và tin tưởng vào sự chữa trị, khả năng tuân thủ điều trị sẽ tốt hơn. Khả năng tuân thủ điều trị tăng nếu những rào cản trong giao tiếp giữa bệnh nhân và người tư vấn được gạt bỏ, tức là người tư vấn tạo được sự thân mật với người bệnh, tôn trọng bí mật riêng tư của họ; sự gần gũi sẽ khuyến khích được tính tự chủ của bệnh nhân trong điều trị và khơi dậy được khả năng tự bảo vệ sức khoẻ của mình, làm cho tỷ lệ thành công cao.

Tư vấn về CSD gồm có:

- Tư vấn chuẩn bị tâm lí sẵn sàng cho điều trị.
- Tư vấn về sử dụng thuốc (về tương tác thuốc, về tác dụng không mong muốn...).
- Tư vấn về nhiễm trùng cơ hội khi bị HIV/AIDS.

– Tư vấn sử dụng thuốc dự phòng cho phụ nữ có thai nhiễm HIV và trẻ sơ sinh.

1. TƯ VẤN CHUẨN BỊ TÂM LÝ SẴN SÀNG CHO BỆNH NHÂN TRƯỚC KHI BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ

Ca 1

Một phụ nữ 23 tuổi, phàn nàn đau họng nhưng rất mệt. Khám thấy có hạch dưới cổ, sốt nhẹ. Cô đến để lấy kết quả xét nghiệm đã làm trong lần khám trước.

Kết quả thử máu khẳng định cô bị nhiễm HIV đã sang giai đoạn AIDS.

Hỏi:

– *Nêu các xét nghiệm cần làm để khẳng định bệnh nhân nhiễm HIV và xác định giai đoạn mắc HIV/AIDS?*

– *Nếu bệnh nhân được khẳng định mắc HIV/AIDS thì có lập tức tiếp nhận vào điều trị bằng thuốc ARV? Tại sao?*

1.1. Tầm quan trọng của tư vấn chuẩn bị tâm lý cho BN trước khi điều trị

Không phải tất cả các bệnh nhân có xét nghiệm HIV(+) đều được đưa vào điều trị ngay bằng thuốc kháng retrovirus (ARV). Lý do cho việc chỉ định hạn chế này là do ARV là nhóm thuốc có độc tính cao, các phác đồ điều trị phức tạp (thường phối hợp nhiều thuốc) và thời gian điều trị kéo dài (cho đến hết cuộc đời). Việc không tuân thủ điều trị sẽ dẫn đến khả năng kháng thuốc; vì vậy công tác tư vấn và lựa chọn BN tham gia điều trị là rất quan trọng vì nếu không chuẩn bị tốt tâm lý thì có thể thất bại, lúc đó nguy cơ phải chuyển phác đồ dẫn đến tăng độc tính và tăng chi phí điều trị.

Trong thực tế, bệnh nhân HIV/AIDS thường xuyên phải chịu sự kì thị và phân biệt đối xử từ xã hội, đồng nghiệp, thậm chí gia đình và người thân. Nguyên nhân này bắt nguồn từ sự thiếu thông tin, thiếu hiểu biết của BN và cộng đồng về các đường lây truyền, về sự "gắn kết" HIV/AIDS với các hành vi "tệ nạn xã hội"... Tất cả những yếu tố đó thường dẫn đến hậu quả là người bệnh không sẵn sàng chấp nhận điều trị, có tâm lí e ngại, lảng tránh điều trị hoặc không tuân thủ điều trị đầy đủ.

Người nhiễm HIV nếu dùng thuốc không đủ liều lượng, thời gian thì chắc chắn không thể nào làm giảm nồng độ HIV một cách thích hợp. Nhiều nghiên cứu cho thấy khoảng 1/3 bệnh nhân quên thuốc trong vòng 3 ngày trước lần tái khám gần nhất, lý do thường là quên, bận rộn, ngủ quên, buồn chán, đi xa thành phố... Để có thể gắn bó lâu dài với việc điều trị, bệnh nhân cần được giải

thích một cách tường tận về lợi ích của việc điều trị, theo dõi và tái khám định kỳ nhằm chuẩn bị tâm lý để sẵn sàng tiếp nhận việc chữa bệnh trong thời gian dài, đồng thời bệnh nhân cũng phải được biết những tai biến và tác dụng phụ quan trọng của từng loại thuốc trong phác đồ, được hướng dẫn dùng thuốc đều đặn theo một thời gian biểu nhất định và được giải thích để hiểu rằng việc dùng thuốc không đúng cách có thể là nguyên nhân chính khiến điều trị thất bại. Khả năng tư vấn thành công nếu người tư vấn có thái độ thân thiện, biết lắng nghe và chia sẻ với BN.

1.2. Nội dung tư vấn chuẩn bị cho BN trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ARV

Để tư vấn cho bệnh nhân HIV/AIDS được hiệu quả, cần phải xem xét các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tuân thủ trước khi bắt đầu điều trị ARV bao gồm:

- Sự hiểu biết về bệnh HIV/AIDS và thuốc kháng HIV (ARV).
- Sự hiểu biết về tuân thủ điều trị.
- Về khả năng tuân thủ điều trị của BN.

1.2.1. Sự hiểu biết về bệnh HIV/AIDS và thuốc ARV

Đây là mảng kiến thức cơ bản để đưa BN đến tiếp cận điều trị và tự giác tham gia điều trị. Những nội dung trắc nghiệm trước tư vấn bao gồm:

- Kiến thức về HIV/AIDS?
- Đã từng uống thuốc ARV?

Nếu đã sử dụng thì là những thuốc gì? Thuốc lấy từ nguồn nào (Tự mua? Có ai đó cung cấp?) Có gặp phiền toái gì khi uống thuốc?

- Có quen ai đã sử dụng thuốc ARV?

Nếu có: có biết những khó khăn mà người quen đã gặp phải khi điều trị bằng thuốc ARV?

- Những kiến thức liên quan đến thuốc và cách sử dụng:
  + Tên thuốc (tất cả các thuốc trong phác đồ).
  + Số lượng thuốc cần uống mỗi lần? mỗi ngày?
  + Giờ uống thuốc?
  + Xử trí khi quên uống thuốc?
  + Chế độ ăn khi uống thuốc?
  + Yêu cầu bảo quản thuốc?
  + Tác dụng phụ (ADR) có thể gặp và cách xử trí? (Dấu hiệu nhận biết ADR)
  + Khi nào cần tái khám hoặc gặp lại bác sĩ điều trị?
  + Cách bảo quản thuốc?

Ca 2

Anh A, 43 tuổi, đến khám vì thấy có nhiều mảng trắng trên lưỡi và trong miệng, không đau và không sốt. Kết quả làm phết kính cho thấy bệnh nhân bị nhiễm nấm Candida albicans. Được biết nghề nghiệp của anh A là lái xe ôm. Vợ con ở nông thôn và chỉ mình anh lên thành phố kiếm sống.

Hỏi:

- *Nêu những yếu tố dẫn đến nghi vấn anh A. có thể là đối tượng nhiễm HIV?*
- *Nếu xác định anh A. có HIV (+), điều kiện nào cần có để chấp nhận cho anh A. được sử dụng thuốc ARV?*

1.2.2. Sự hiểu biết về tuân thủ điều trị

Cần phải làm cho BN hiểu được:

- Tại sao phải tuân thủ điều trị.
- Hậu quả nếu không tuân thủ điều trị?

Tuân thủ điều trị là yếu tố quyết định thành công cho mọi loại điều trị nhưng đặc biệt quan trọng khi điều trị cho BN nhiễm HIV/AIDS. Tuân thủ điều trị nghĩa là bảo đảm số lần uống thuốc đủ. Nếu mỗi tháng (30 ngày) mà quên uống thuốc 3 lần tức là tỷ lệ tuân thủ chỉ còn 90%, tương ứng với tỷ lệ thành công chỉ 64%. Được coi là điều trị thành công khi tải lượng virus < 400 phiên bản (copies)/mm^3; điều này đạt được nếu tỷ lệ tuân thủ điều trị > 95%.

Bảng 7.1. Liên quan giữa mức độ tuân thủ điều trị và tỷ lệ điều trị thành công

Mức độ tuân thủ (%)	Tỷ lệ thành công (%)
> 95	81
90 - 95	64
80 - 89	50
70 - 79	25
< 70	6

1.2.3. Về khả năng tuân thủ điều trị của BN

Để bảo đảm khả năng tuân thủ điều trị của BN, cần nắm được những thông tin sau:

- BN có tự thực hiện được điều trị bằng thuốc?.

  Nếu không: có người hỗ trợ hoặc giám sát giúp đỡ điều trị cho BN không?
- Điều kiện sống của bản thân BN:

  + Có nhà ở ổn định?

+ Có việc làm ổn định?
+ Có thường phải đi công tác xa nhà?

– Bệnh nhân nghĩ gì nếu họ được chấp nhận sử dụng thuốc ARV?
+ Mong muốn được dùng thuốc?
+ Lợi ích và khó khăn khi điều trị?
+ Khả năng tài chính cho chi phí điều trị?
+ Khả năng gặp tác dụng không mong muốn (ADR)?

2. TƯ VẤN VỀ SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

Ca 3

Anh T., 32 tuổi, gần đây thấy bất ổn về sức khoẻ: sốt $39^0$5, ớn lạnh, mệt mỏi, chóng mặt, sụt cân nhiều trong những tháng gần đây.

Kết quả xét nghiệm cho thấy:

– *CD4 150/ mm^3*
– *HIV huyết thanh (+) tính.*

Bác sĩ quyết định cho anh T. điều trị bằng thuốc ARV. Phác đồ điều trị như sau:

Combivir (AZT + 3TC) + Viramune (NVP)

Hỏi:

– *Quyết định cho anh T. điều trị bằng thuốc ARV dựa vào yếu tố nào?*
– *Tại sao mới bắt đầu điều trị mà đã phải phối hợp 3 thuốc?*
– *Nêu tên Quốc tế của thuốc AZT và 3TC.*
– *Nêu những nội dung cần tư vấn cho bệnh nhân này khi điều trị bằng phác đồ trên?*

2.1. Những nguyên tắc cơ bản cần tuân thủ khi sử dụng thuốc ARV

Mục tiêu điều trị cho BN nhiễm HIV/AIDS là:

– Giảm sự nhân lên của HIV
→ Giảm tải lượng vi rút xuống dưới "mức phát hiện".
– Phục hồi miễn dịch
→ Ổn định hoặc tăng số lượng tế bào CD4.
– Ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh
→ Dự phòng các nhiễm trùng cơ hội mới.

- Cải thiện chất lượng cuộc sống.
- Kéo dài thời gian sống của bệnh nhân.

Để bảo đảm được mục tiêu điều trị, cần tuân thủ 4 nguyên tắc sau đây:

1. Phải dùng thuốc ARV suốt đời.
2. Không được dùng 1 hoặc 2 thuốc mà phải phối hợp ít nhất 3 thuốc.
3. Hạn chế ADR trước mắt và lâu dài.
4. Phải luôn bảo đảm nồng độ điều trị của thuốc ARV trong máu.

2.1.1. Phải dùng thuốc ARV suốt đời

Thuốc ARV không chữa khỏi bệnh HIV/AIDS mà chỉ ngăn chặn sự phát triển HIV, nhờ đó giúp bảo toàn và tăng cường hệ thống miễn dịch. Nếu ngừng thuốc, bệnh sẽ chuyển thành AIDS. Chính vì vậy việc quyết định khi nào bắt đầu sử dụng thuốc rất quan trọng.

Năm 2006, WHO đề nghị tất cả bệnh nhân HIV/AIDS bắt đầu sử dụng liệu pháp ART khi chỉ số CD4 (xác định "sức khỏe" của hệ miễn dịch) giảm xuống 200 tế bào/mm^3 hoặc thấp hơn, nhưng những thử nghiệm điều trị cho thấy điều trị ART sớm khi hệ số CD4 ở ngưỡng cao hơn là 350 tế bào/mm^3 đối với tất cả người bệnh HIV/AIDS bất kể triệu chứng sẽ có hiệu quả lớn hơn nhiều.

Năm 2009, Liên hợp quốc công bố nguyên tắc chỉ đạo mới điều trị HIV, theo đó những người trưởng thành và thanh thiếu niên có HIV/AIDS phải được bắt đầu điều trị sớm và các bà mẹ dương tính với HIV phải được sử dụng thuốc tổng hợp ARV trong thời gian cho con bú để tránh lây nhiễm.

Tại Việt Nam, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS năm 2009 (19/8/2009 -BYT), điều trị thuốc ARV được mở rộng hơn và bắt đầu sớm hơn: người nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng 1-2 được bắt đầu điều trị sớm hơn khi số CD4 giảm xuống dưới 250 tế bào/mm^3 máu thay vì dưới 200 tế bào/ mm^3 như hướng dẫn trước đây; khuyến cáo bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt cho những người ở giai đoạn bệnh tiến triển (lâm sàng giai đoạn 4 hoặc số CD4 <100 TB/mm^3, v.v..). Điều này giúp cho người nhiễm HIV phục hồi sức khỏe và khả năng miễn dịch tốt hơn so với điều trị muộn.

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) nhấn mạnh các nguyên tắc chỉ đạo điều trị mới này dựa trên các dữ liệu thu thập được cho đến nay nhằm đảm bảo người có HIV/AIDS sống lâu và khỏe mạnh hơn. Tuy nhiên, thách thức lớn nhất đối với nguyên tắc mới này là việc tăng liều và thời gian điều trị khó thực hiện ở các nước nghèo do cơ sở hạ tầng y tế yếu kém, các nguồn lực tài chính và con người hạn chế, khó kết hợp điều trị đặc biệt cả bà mẹ và trẻ sơ sinh.

Như vậy do phải điều trị lâu dài nên quyết định khi nào bắt đầu cho BN điều trị là rất quan trọng. Các nghiên cứu cho thấy dùng thuốc sớm ngay khi mới phát hiện cũng không có lợi vì:

- Ở giai đoạn này bệnh nhân vẫn sinh hoạt bình thường và quá trình này có thể kéo được khoảng 10 năm.
- Bắt đầu sớm quá thì quá trình dùng thuốc sẽ kéo dài, lúc đó vấn đề chi phí sẽ rất khó khăn.
- Thuốc ARV có rất nhiều tác dụng phụ gây cản trở cuộc sống.

Các nghiên cứu cho thấy rằng việc dùng thuốc càng lâu thì khả năng thành công càng ít và dễ tạo thêm chủng kháng thuốc. Do đó nguyên tắc điều trị là chỉ chọn những đối tượng có khả năng tuân thủ điều trị tốt, không được để BN điều trị nửa vời.

2.1.2. Không được dùng 1 hoặc 2 thuốc mà phải phối hợp ít nhất 3 thuốc ARV

Liệu pháp dùng 3 thuốc gọi là HAART (Highly Active Anti Retroviral Therapy). Chỉ có liệu pháp này mới bảo đảm được mục tiêu điều trị và bảo tồn cuộc sống bình thường cho bệnh nhân vì hiện tại HIV đã kháng thuốc nhiều. Liệu pháp HAART giúp khống chế virus có hiệu quả và ngăn ngừa đột biến.

Liệu pháp HAART là kết hợp 3 thuốc ARV như sau:

2 NRTI + NNRTI

hoặc

2 NRTI + PI

Các phác đồ điều trị HIV/AIDS thường thay đổi liên quan đến tính kháng thuốc, quan điểm điều trị và khả năng sẵn có của thuốc ở từng Quốc gia, vì vậy cần bổ sung kiến thức thường xuyên để đảm bảo thông tin tư vấn chính xác, thống nhất và cập nhật.

Sau đây là một số phác đồ bậc 1 hiện đang sử dụng ở Việt Nam (nguồn: Bộ Y tế - Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS năm 2009).

Phác đồ chính:

AZT + 3TC + NVP hoặc 4dT + 3TC + NVP

Sử dụng 1 trong 2 phác đồ này cho tất cả mọi người bệnh khi bắt đầu điều trị bằng ARV.

Phác đồ thay thế:

- Phác đồ thay thế 1:

AZT + 3TC + EVF hoặc d4T + 3TC + EVF

Sử dụng 1 trong 2 phác đồ này khi người bệnh không sử dụng được NVP

– Phác đồ thay thế 2:

TDF + 3TC + NVP hoặc TDF + 3TC + EVF

Sử dụng 1 trong 2 phác đồ này khi người bệnh không sử dụng được cả AZT và d4T.

– Phác đồ thay thế 3:

AZT + 3TC + TDF

Sử dụng phác đồ này khi người bệnh không sử dụng được cả NVP và ECF.

2.1.3. Hạn chế ADR trước mắt và lâu dài

Thuốc ARV có rất nhiều tác dụng phụ, đặc biệt khi dùng phác đồ HAART. Theo các số liệu đã công bố thì có tới 40% bệnh nhân sử dụng HAART phải ngừng thuốc trong năm đầu do gặp ADR. Tỷ lệ ADR phụ thuộc cơ địa bệnh nhân, tương tác thuốc và bản thân phân tử thuốc.

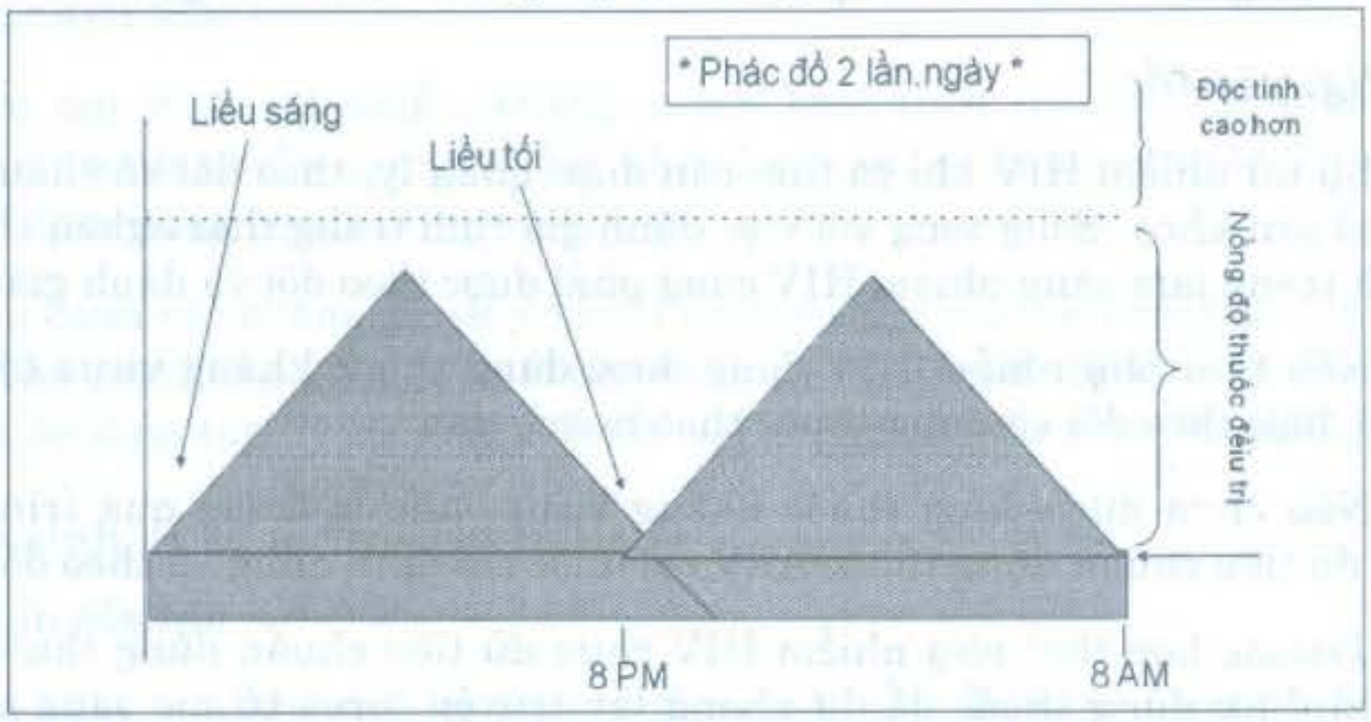
Những loại ADR nhẹ như ban đỏ, ỉa chảy, mệt mỏi, nhức đầu... nếu kéo dài cũng ảnh hưởng không nhỏ đến cuộc sống bình thường của bệnh nhân. Tuy nhiên thường thì tác dụng phụ loại này hết sau khoảng 1 tháng điều trị. Tác dụng phụ nguy hiểm phải cân nhắc kỹ trước khi chỉ định là viêm gan, thiếu máu, rối loạn chuyển hoá (nhiễm toan lactic, tăng đường huyết, tăng lipid huyết...).

Nhiều khi ADR chỉ là phản ứng ngoài da nhưng lại ảnh hưởng nhiều đến sự hoà nhập của bệnh nhân với cộng đồng. Thường thì bệnh nhân vẫn đi làm và dấu bệnh, do đó nếu thường xuyên có mụn đỏ trên da thì bệnh nhân khó chấp nhận.

Các yếu tố dẫn đến phát sinh ADR không chỉ liên quan đến thuốc mà cả đến BN. Do đó hiểu rõ tiền sử dùng thuốc của BN, nắm thông tin về các bệnh mắc kèm, về chức năng gan - thận là rất quan trọng. Bệnh nhân nhiễm HIV có hệ miễn dịch bị suy giảm trầm trọng, khả năng thải trừ thuốc giảm... là những nguyên nhân làm tăng độ nhạy cảm với độc tính của thuốc. Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc và tương tác thuốc là nhiệm vụ của DSLS. Hiểu rõ về ADR và tình trạng sức khoẻ của bệnh nhân là việc cần làm trước khi lựa chọn phác đồ.

Hiện nay theo khuyến cáo của Bộ Y tế, để hạn chế ADR khi điều trị HIV, AZT được đưa vào phác đồ điều trị ARV hàng thứ nhất ưu tiên, hạn chế việc sử dụng d4T. Điều này sẽ giúp giảm thiểu những biến chứng lâu dài liên quan đến d4T như bệnh lý thần kinh ngoại vi, rối loạn phân bố mô mỡ.

2.1.4. Phải luôn bảo đảm nồng độ điều trị



Hình 7.1. Tuân thủ điều trị để bảo đảm nồng độ thuốc ARV

Những nguyên nhân ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu có thể là:

- Uống không đủ liều.
- Uống không đúng khoảng cách quy định.
- Gặp tương tác thuốc.
- Chất lượng thuốc không bảo đảm.

Các nguyên nhân này liên quan đến nhiều khả năng tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Việc tự ý bỏ thuốc, quên uống thuốc sẽ giảm tỷ lệ thành công.

Phải hướng dẫn cho BN "làm gì khi quên uống thuốc":

- Phải uống ngay khi nhớ ra.

Nếu thời điểm uống cách giờ uống kế tiếp trên 4 giờ thì uống liều kế tiếp theo giờ quy định. Nếu cách thời điểm kế tiếp chưa đủ 4 giờ thì uống liều kế tiếp sau 4 giờ. Không được uống 2 liều để bù. Nếu phải bỏ qua 2 lần trong 1 tuần thì phải báo lại với bác sĩ để xem xét khả năng đổi phác đồ.

Như vậy, việc tư vấn dùng thuốc để bệnh nhân chấp nhận uống thuốc đều đặn là rất quan trọng.

3. SỬ DỤNG THUỐC CHO MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Ca 4.

Chị A. mang thai có HIV (+) được tiếp nhận vào phòng chờ sinh.

Hỏi:

- *Nếu chị A. đang là đối tượng được điều trị bằng thuốc ARV thì việc sử dụng thuốc dự phòng cho trẻ sơ sinh có cần không? Tại sao?*
- *Nếu chị A. chưa thuộc diện dùng thuốc ARV thì chế độ dự phòng lây nhiễm cho con ra sao? Trình bày phác đồ dự phòng?*

3.1. Sử dụng thuốc ARV cho phụ nữ nhiễm HIV khi mang thai

3.1.1. Nguyên tắc

Phụ nữ nhiễm HIV khi có thai cần được quản lý, theo dõi và chăm sóc tại các cơ sở sản khoa. Song song với việc đánh giá tình trạng thai nghén theo định kỳ, tình trạng lâm sàng nhiễm HIV cũng phải được theo dõi và đánh giá sát.

Nếu thai phụ nhiễm HIV đang được dùng thuốc kháng virus (ARV) thì tiếp tục được theo dõi và dùng thuốc theo hướng dẫn

Nếu chưa được dùng thuốc kháng virus nhưng trong quá trình mang thai có đủ tiêu chuẩn dùng thuốc ARV thì được chỉ định dùng và theo dõi.

Trường hợp thai phụ nhiễm HIV chưa đủ tiêu chuẩn dùng thuốc kháng virus thì được dùng thuốc để dự phòng lây truyền virus từ mẹ sang con. Tùy thuộc vào thời điểm xác định HIV dương tính vào giai đoạn mấy của thai kỳ mà có các chỉ định dự phòng khác.

Thông thường thai phụ sẽ được uống thuốc dự phòng từ lúc xác định HIV dương tính cho đến trước khi chuyển dạ và một liều khi bắt đầu chuyển dạ.

Người mẹ sau khi sinh tiếp tục được theo dõi, xem xét chỉ định dùng thuốc kháng virus, dự phòng các nhiễm trùng cơ hội và dự phòng cho cộng đồng như những người nhiễm HIV khác.

3.1.2. Các phác đồ điều trị trước và trong khi đẻ

Theo hướng dẫn năm 2009 của Bộ Y tế, tùy điều kiện có thể chọn một trong hai phác đồ sau

a. Phác đồ sử dụng Nevirapine:

- Chỉ định: khi bắt đầu chuyển dạ thực sự hoặc trước khi mổ lấy thai.
- Điều trị: uống một lần duy nhất 1 viên Nevirapine 200mg.
- Theo dõi cuộc chuyển dạ và tiếp tục đỡ đẻ như bình thường.

b. Phác đồ sử dụng Zindovudine

- Zindovudine 600 mg/ ngày, chia 2 lần, uống bắt đầu từ tuần thai thứ 28 đến khi chuyển dạ.

Trong trường hợp thai phụ đến muộn (sau tuần thứ 28), cũng cho uống với liều trên cho đến khi chuyển dạ.

- Trong khi chuyển dạ để tiếp tục dùng Zidovudine 300 mg/lần, cứ 3 giờ cho uống 1 lần đến lúc cặp và cắt dây rốn thì ngừng uống thuốc.

- Cần cho thêm thuốc uống chống thiếu máu bằng cách bổ sung viên sắt hoặc axit folic.
- Nếu người mẹ có nhiễm trùng cơ hội kèm theo thì điều trị như những người bệnh nhiễm trùng cơ hội khác hoặc gửi đi khám chuyên khoa để có chỉ định dùng thuốc đúng và hợp lý.

Bên cạnh các chăm sóc về y tế thì những chăm sóc về tinh thần và tư vấn sẽ giúp cho người mẹ thêm kiến thức về đường lây truyền HIV/AIDS là cơ sở để thai phụ ổn định tâm lý và tuân thủ tốt các hướng dẫn điều trị, dự phòng.

3.2. Trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV

3.2.1. Nguyên tắc

Trẻ ngay sau khi sinh cần được tắm ngay, sau đó được dùng thuốc kháng virus để dự phòng; tùy từng loại thuốc có thể dùng trong 48 giờ đầu hoặc cho đến một tuần tuổi.

Tiếp sau đó, trẻ cần được theo dõi và xét nghiệm để khẳng định có nhiễm HIV hay không, đồng thời dự phòng các nhiễm trùng cơ hội có thể xảy ra và xem xét chỉ định điều trị thuốc kháng virus nếu trẻ có đủ tiêu chuẩn được dùng thuốc. Hiện nay, thông thường người ta chẩn đoán nhiễm HIV trẻ sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV khi trẻ từ 18 tháng tuổi trở lên, có xét nghiệm kháng thể HIV dương tính 3 lần với 3 phương pháp khác nhau.

Những trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV chưa chẩn đoán xác định nhiễm HIV không có những lưu ý đặc biệt về tiêm chủng so với trẻ bình thường, ngoại trừ cần lưu ý theo dõi để phát hiện các biến chứng sau khi tiêm BCG (vaccin phòng lao). Trong trường hợp trẻ đã được xác định nhiễm HIV và có các biểu hiện lâm sàng của AIDS các giai đoạn thì tiêm chủng theo sự hướng dẫn của các bác sĩ chuyên khoa.

3.2.2. Phác đồ

- Nếu người mẹ uống Nevirapine thì cho con uống duy nhất một lần xi-rô Nevirapine 2mg/kg cân nặng, trong vòng 72 giờ sau khi sinh.
- Nếu người mẹ uống Zidovudine thì cho con uống xi-rô Zidovudine 2mg/kg/6 giờ, bắt đầu khoảng 8 -10 giờ sau khi sinh, kéo dài trong 6 tuần. Trong trường hợp không có xi-rô Zidovudine thì sử dụng xi-rô Nevirapine như trên.

4. DỰ PHÒNG NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI

Ca 5.

Chị H., 32 tuổi, làm nghề giúp việc cho một gia đình ở thành phố, có chồng là tài xế xe tải. Chị đến phòng khám vì gần đây thấy bị sụt cân nhiều, người hay mệt mỏi và thường sốt nhẹ về chiều kèm theo ho. Sau khi khám toàn trạng và làm xét nghiệm, bác sĩ cho biết chị H. bị lao. Kết quả thử máu xác nhận chị H. đã bị nhiễm HIV.

Hỏi:

Khả năng gặp nhiễm trùng cơ hội thường ở giai đoạn nào trên bệnh nhân HIV (+).

Khi mức CD4 bao nhiêu thì có khả năng mắc lao? Lao thường gặp ở bệnh nhân AIDS là lao phổi hay ngoài phổi?

Chị H. có con 5 tháng tuổi. Do lo sợ khả năng mắc bệnh của con nên có bế con đến trạm y tế xin tiêm phòng lao.

Hỏi:

Những nội dung cần tư vấn về vấn đề phòng NTCH nói chung và ngừa lao nói riêng cho con chị H.

Chị H. muốn biết con chị đã được sử dụng thuốc ARV lúc mới sinh thì nay có cần sử dụng thuốc ARV tiếp tục hay không?

Hãy chuẩn bị những nội dung tư vấn cho chị H. về dự phòng hoặc điều trị HIV cho cháu bé này?

4.1. Nhiễm trùng cơ hội là gì?

Sau khi virus HIV xâm nhập cơ thể người, người đó có thể không có dấu hiệu và triệu chứng của AIDS trong vòng 5 đến 10 năm. Tuy nhiên, cũng có thể có một vài triệu chứng nhiễm trùng ban đầu như bị cúm nặng. Khi hệ thống miễn dịch ở người bắt đầu suy giảm, các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm miễm dịch mắc phải (AIDS) bắt đầu phát triển. Những dấu hiệu và triệu chứng náy có thể là:

- Giảm hơn 10% trọng lượng cơ thể.
- Sốt kéo dài hơn một tháng.
- Các bệnh bạch huyết.
- Tiêu chảy kéo dài hơn một tháng (thỉnh thoảng hoặc liên tục).
- Trầy xước da.
- Mệt mỏi kéo dài.

– Ra nhiều mồ hôi khi ngủ.

– Ho khan kéo dài.

Ở giai đoạn cuối cùng là AIDS, người nhiễm có thể sẽ mắc lao, viêm phổi, ỉa chảy và các bệnh truyền nhiễm mạn tính - được gọi là các nhiễm trùng cơ hội. Bệnh nhân AIDS thường chết vì các bệnh này.

Như vậy, ngoài những tác động về mặt sức khỏe và tâm-sinh lý, người có HIV luôn phải đối mặt với những nhiễm trùng cơ hội từ mức độ nhẹ đến nặng. Chăm sóc và điều trị cho người có HIV không chỉ đơn thuần căn cứ vào những con số mô tả các biến động sinh học hay chọn lựa thuốc kháng virus mà còn cần có những bước dự phòng thích hợp tùy từng giai đoạn cụ thể.

Bảng 7.2. Mối tương quan giữa các biến chứng với số lượng CD4

Số lượng CD4	Bệnh lý nhiễm trùng	Bệnh lý không nhiễm trùng
> 500 tế bào/mm³	Hội chứng nhiễm Retrovirus cấp Viêm âm đạo do Candida	Bệnh lý toàn thân kéo dài Hội chứng Guillain - Barré Bệnh lý cơ Viêm màng não vô khuẩn
200 - 500 tế bào/mm³	Viêm phổi do phế cầu và vi khuẩn khác Lao phổi Zona (*Herpes zoster).* Tưa lưỡi Viêm thực quản do Candida Bệnh Cryptosporidia Sarcoma kaposi Bạch sản lông miệng	Ung thư biểu mô cổ tử cung Ung thư cổ tử cung U lympho tế bào B Thiếu máu Viêm đa dây TK ngoại biên Ban xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ căn nguyên U lympho Hodgkin Viêm phổi kẽ lympho
< 200 tế bào/mm³	Viêm phổi *P. carinii* *Herpes simplex* lan toả mạn tính Bệnh Toxoplasma Bệnh Cryptococcus Bệnh Histoplasma và Coccidioido lan toả Bệnh Cryptosporidia mạn tính Bệnh Microsporidia mạn tính Bệnh Microsporidia Lao kê / lao ngoài phổi Bệnh lý não trắng đa ổ tiến triển Viêm thực quản Candida	Gầy mòn Bệnh lý thần kinh ngoại biên Sa sút trí tuệ liên quan tới HIV U lympho hệ thần kinh trung ương Bệnh lý cơ tim Bệnh lý tưa không bào Bệnh lý đa rễ thần kinh tiến triển U lympho nguyên bào miễn dịch
< 50 tế bào/mm³	*Cytomegalo virus* (CMV) lan toả Phức hệ *M. avium* lan toả	

Bảng 7.3. Vị trí tổn thương do các tác nhân gây nhiễm trùng cơ hội thường gặp trong bệnh lý HIV/AIDS

Loại tác nhân gây bệnh	Tên tác nhân gây bệnh	Vị trí tổn thương
Ký sinh trùng	*Pneumocystis pneumonia*	Phổi
	Toxoplasma	Hệ thần kinh trung ương, võng mạc, phổi, toàn thân
	Cryptosporridium	Đường ruột, đường mật
	Isospororia	Đường ruột
	Anguillulose	Toàn thân
Nấm	Candida	Thực quản
	Cryptococcus	TKTW, phổi và rải rác các nơi
	Histoplasma	Rải rác các nơi
	Aspergillose	Phổi và rải rác các nơi
Vi khuẩn	Mycobacteria	Rải rác các nơi
	Lao	Phổi và ngoài phổi
	Phó thương hàn	Nhiễm trùng huyết tái diễn
Virus	Nhiễm Cytomegalo virus (CMV)	Võng mạc, thần kinh trung ương, ống tiêu hoá, phổi
	Herpes	Viêm da niêm mạc mãn tính, phổi, ống tiêu hoá
	Papovavirus	Viêm não đa ổ tiến triển

4.2. Dự phòng đặc hiệu bằng tiêm chủng

Trẻ sinh ra từ bà mẹ có virus HIV cũng cần được tiêm phòng các loại thuốc tiêm chủng trong chương trình tiêm chủng quốc gia và một số thuốc tiêm chủng khác.

Đối với trẻ đã có triệu chứng gợi ý nhiễm HIV hoặc có bằng chứng về suy giảm miễn dịch (giai đoạn 3 theo phân loại của WHO hoặc CDC) thì KHÔNG tiêm các thuốc chủng: lao, sởi, thủy đậu, quai bị và Rubella. Riêng những trẻ đã tiêm vaccin ngừa lao (BCG) từ sơ sinh sẽ được theo dõi sát để phát hiện sớm và điều trị kịp thời các bệnh lý do BCG.

Đối với người trưởng thành có HIV, cần tiêm phòng vaccin viêm gan B (khi không có kháng thể HBc và kháng nguyên bề mặt HbsAg) và các vaccin viêm não - viêm màng não, vaccin phế cầu và cúm (nếu có điều kiện).

4.3. Dự phòng đặc hiệu bằng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn

Theo các nghiên cứu đã báo cáo trên thế giới, các tác nhân gây bệnh thường gặp là:

- Vi khuẩn:
  + *Mycobacterium tuberculosis*
  + *M.avium*

+ *Streptococcus pneumonie*
+ *Haemophilus influenzae*
+ *Legionella pneumophila*
+ *Nocardia asteroids*
+ *Staphylococcus aureus...*

– Ký sinh trùng:

+ *Pneumocystis jiroveci*

– Nấm:

+ *Cryptococcus neoformans*
+ *Histoplasma capsulatum*
+ *Candida albicans.*
+ *Penicilium marneffei*

– Virus:

+ Cytomegalovirus, HIV...

Hình ảnh tác nhân gây bệnh trong nhiễm trùng cơ hội khác với nhiễm trùng thông thường, do đó phác đồ điều trị cũng có đặc thù với bệnh nhân AIDS.

Bảng 7.4. Phác đồ dự phòng NTCH cho bệnh nhân AIDS bằng kháng sinh

Dự phòng đặc hiệu	Giai đoạn miễn dịch	Phác đồ điều trị	Thời gian điều trị
Dự phòng viêm phổi do *Pneucystis carinii* (PCP)	Người nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng II, III, IV không phụ thuộc vào số CD4.	TMP-SMX (Cotrimoxazole/Biseptol) 80 mg/400mg/ 2 viên (hoặc 1 viên)/ngày Hoặc: Dapsone 100mg uống 1 lần/ngày	Duy trì suốt đời. Có thể dừng dự phòng khi bệnh nhân được điều trị ARV có CD4 > 200 tế bào/mm^3 kéo dài trên 3-6 tháng.
	Người nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng I có CD4 < 200 tế bào/mm^3. Hoặc giai đoạn lâm sàng II có tổng số tế bào lympho < 1200/mm^3	TMP-SMX (Cotrimoxazole/Biseptol) 5 mg/kg/ngày Hoặc: Dapsone 2mg/kg uống mỗi ngày 1 lần hoặc 4mg/kg uống 1 lần/tuần với trẻ > 1 tháng tuổi.	
	* *Với trẻ em:* Trẻ sơ sinh của bà mẹ có HIV, bắt đầu từ 4-6 tuần tuổi, không phụ thuộc vào số tế bào CD4.		Duy trì suốt đời cho trẻ được xác định nhiễm HIV và không được điều trị ARV

Dự phòng đặc hiệu	Giai đoạn miễn dịch	Phác đồ điều trị	Thời gian điều trị
	Trẻ nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng II, III, IV Hoặc có tỷ lệ CD4 <15%.		Dừng điều trị khi: trẻ được xác định là không nhiễm HIV hoặc trẻ được điều trị ARV và CD4>15% trong 3-6 tháng liên tục.
Dự phòng viêm não do Toxoplasma	Người nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng IV Có kháng thể IgG với toxoplasma (+) khi số CD4 giảm xuống <100 tế bào/mm3.	Cotrimoxazol 80 mg/400mg 2 viên/ngày Hoặc: Sulfadiazine 500 mg 4 lần/ngày (2000 mg/ngày) cộng với pyrimethamine 25 mg/ngày.	Duy trì suốt đời. Có thể dừng khi bệnh nhân được điều trị ARV có số CD4 > 200 tế bào/mm^3 trong ít nhất 3 tháng.
Dự phòng viêm màng não do nấm Cryptococcus	Có số TCD4 < 100 tế bào/mm^3.	Fluconazole 200mg/ngày uống 2 ngày 1 lần. Hoặc: Fluconazole 400mg mỗi tuần 1 lần	Duy trì suốt đời. Có thể dừng dự phòng khi bệnh nhân được điều trị ARV có số TCD4 > 100 tế bào/mm^3 trong 3-6 tháng. Lưu ý: Không dự phòng fluconazole cho phụ nữ mang thai.
Dự phòng lao	Dựa vào các biểu hiện triệu chứng, sàng lọc khi có các triệu chứng lao và chụp X quang phổi cho người nhiễm HIV.	Isoniazid (INH) 5 mg/kg (tối đa 300 ng/ngày) Pyridoxine 50 mg/ngày trong 6 tháng	
Dự phòng bệnh do phức hợp *Mycobacterium avium complex*	Có chỉ số TCD4 < 50 tế bào/mm^3.	Azithromycin uống 1200mg, 1 lần/tuần, hoặc : Clarithromycin uống 500mg, 2 lần/ngày, hoặc: Rifabutin uống 300mg/ngày, hoặc : Azithromycin 1200mg/tuần + Rifabutin uống 300mg/ngày	Thời gian dự phòng: suốt đời. Có thể dừng dự phòng nếu bệnh nhân điều trị ARV có số CD4 > 100 tế bào kéo dài trên 3 tháng.

Như vậy, bên cạnh tác dụng của các thuốc ARV thì vai trò của các biện pháp dự phòng là không thể thiếu được trong quá trình điều trị. Bên cạnh đó, người có HIV cũng cần được tư vấn, cung cấp những kỹ năng theo dõi và các biện pháp dự phòng tùy từng giai đoạn lâm sàng để có những ứng phó cũng như tìm đến nguồn hỗ trợ phù hợp cho hoàn cảnh của mình.

5. TƯƠNG TÁC THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

Ca 3 (tiếp)

Khám lâm sàng phát hiện anh T. bị nhiễm Candida ở vùng hầu - họng.

X quang phổi: đục phía phổi trái.

Xét nghiệm đờm thấy có mặt trực khuẩn kháng acid - cồn, sau đó nhận dạng bằng cấy vi khuẩn cho thấy đó là BK.

Phác đồ điều trị như sau:

- *Fluconazol 200 mg, 1 viên / ngày.*
- *Cotrimoxazol 480 mg, 2 viên x 2 lần / ngày.*
- *Izoniazid 5 mg / kg / ngày.*
- *Rifampicin 10 mg / kg / ngày.*
- *Pyrazinamid 20 mg / kg / ngày.*
- *Ethambutol 12 mg / kg / ngày.*
- *Vitamin B_1 (0,01) 2 viên x 2 lần / ngày*
- *Vitamin B_6 (0,025) 2 viên x 2 lần / ngày.*

Hỏi:

- Tìm xem trong đơn trên có gặp tương tác thuốc bất lợi nào không?
- Khi điều trị lao và nấm có cần ngừng thuốc ARV?

Những nội dung cần căn dặn bệnh nhân khi thực hiện đơn thuốc trên?

5.1. Một số thuốc hay dùng kèm với thuốc ARV

Điều trị HIV/AIDS là một quá trình kéo dài và phức tạp. Bệnh nhân thường hay mắc kèm nhiều bệnh nên việc dùng đồng thời thuốc ARV với các thuốc khác không thể tránh khỏi. Vì vậy, cần hết sức chú ý đến tương tác giữa thuốc ARV với các thuốc dùng kèm, ngay cả với các liệu pháp thay thế và thảo dược. Dưới đây là một số hay dùng kèm với thuốc ARV:

Bảng 7.5. Một số thuốc thường dùng phối hợp với thuốc ARV

Tên hoạt chất	Tên thương mại thông dụng
Thuốc chống Mycobacteria	
Rifabutin Rifampin	Mycobutin Rifadin, Rimactane
Thuốc chống nấm	
Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Voriconazol	Diflucan Sporanox Nizoral Vfend
Thuốc chống động kinh	
Carbamazepin Levetiracetam Phenobarbital Phenytoin Valproic acid	Carbatrol, Tegretol Keppra Solfoton Dilantin Depakene, Depakote
Thuốc an thần dẫn chất benzodiazepin	
Alprazolam Clonazepam Midazolam Triazolam	Xanax Klonopin Versed Halcion

5.2. Tương tác thuốc liên quan đến chuyển hóa của các thuốc ARV trong HAART

Các thuốc sử dụng trong HAART, đặc biệt nhóm NNRTI và PI, chuyển hóa qua cytochrom P450. Isoenzym chịu trách nhiệm lớn trong chuyển hóa này là CYP3A4, mặc dù 2C19, 2D6 và 1A2 cũng có vai trò. Các chất chuyển hóa tương tác với hệ thống CYP450 theo 1 trong 3 cách: ức chế, cảm ứng và tác dụng như một chất nền.

Bảng 7.6. Khả năng tương tác của các thuốc cai nghiện (rượu, ma tuý) với thuốc trong HAART

Thuốc	Chuyển hóa	Khả năng tương tác
Methadone (được sử dụng để điều trị phụ thuộc opioid)	CYP450 2B6 >CYP2C19> CYP3A4	Tương tác thuốc khi dùng đồng thời với NNRTI, EFV, NVP và có khả năng với LPV/r
Buprenorphine (được sử dụng để điều trị phụ thuộc opioid)	CYP3A4	Có khả năng tương tác khi dùng đồng thời với NNRTI và PI
Naltrexone (được sử dụng để điều trị phụ thuộc narcotic và rượu)	Chuyển hóa ở gan nhưng không qua hệ thống CYP450.	Ít tương tác với thuốc ARV
Disulfiram (được sử dụng để điều trị phụ thuộc rượu)	Ức chế một số enzym CYP450	Có thể tương tác với thuốc ARV

5.3. Tương tác thuốc ARV với thức ăn

Thuốc ARV phải dùng suốt đời kể nên khả năng gặp tương tác thuốc với thức ăn là khó tránh khỏi. Do đây là nhóm chất có phạm vi điều trị hẹp, việc bảo đảm mức nồng độ trong phạm vi quy định là bắt buộc; do đó hướng dẫn BN giờ uống thuốc là một nhiệm vụ của DSLS.

Bảng 7.7. Một số ví dụ về ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu thuốc ARV và thời điểm uống thuốc so với bữa ăn

Tên quốc tế	Ảnh hưởng của thức ăn đến sinh khả dụng	Thời điểm khuyến cáo uống thuốc so với bữa ăn
Efavirenz	↑ khi bữa ăn giàu chất béo: ↑ 51% với dạng viên nang, ↑ 79% với dạng viên nén	Xa bữa ăn
Didanozin	↓ 55%	Xa bữa ăn
Saquinavir	↑ 200% với thức ăn	Xa bữa ăn
	↑ 40-100% với nước bưởi	Tránh dùng đồng thời

Ghi chú : ↑↓ Tăng/Giảm hấp thu

5.4. Cách hạn chế tương tác bất lợi

- Phải nắm vững tất cả các thuốc bệnh nhân đang điều trị, kể cả các thuốc không kê đơn để tránh tương tác thuốc có thể gặp phải.
- Hạn chế tối đa số thuốc trong mỗi lần kê đơn.

- Giám sát chặt chẽ những trường hợp có tương tác bất lợi để kịp thời xử trí (giảm liều, thay thuốc...).
- Không được kê đơn những thuốc có tương tác chống chỉ định.

Hậu quả do phối hợp thuốc mang lại rất khó đoán trước vì nhiều khi bản thân các ARV vừa là thuốc gây tương tác lại vừa là thuốc chịu tương tác. May mắn là tương tác gây hậu quả nghiêm trọng buộc phải chống chỉ định không nhiều. Nếu những thuốc điều trị bệnh gặp phải trong quá trình dùng ARV được dùng với thời gian ngắn thì chỉ cần theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

- Lưu ý tương tác thuốc ARV với bữa ăn để chỉ định giờ uống thuốc hợp lý.

Do thức ăn có thể thay đổi sinh khả dụng của thuốc ARV nên phải nhắc nhở BN tuân thủ giờ uống thuốc so với bữa ăn nhằm tránh việc tăng hoặc giảm nồng độ của thuốc theo dự kiến của nhà sản xuất. Những trường hợp thức ăn làm tăng hấp thu, nên tránh uống cùng bữa ăn vì sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong máu dẫn đến tăng ADR. Ngược lại nhiều khi bữa ăn lại được lợi dụng nếu uống lúc ăn sẽ giảm được buồn nôn, tuy nhiên chỉ được lợi dụng khi thức ăn không ảnh hưởng tới sinh khả dụng (tăng hoặc giảm).

Cũng như mọi trị liệu khác với những bệnh phải điều trị lâu dài, phác đồ càng đơn giản thì khả năng thành công càng lớn. Một phác đồ đơn giản là:

- Số lần dùng thuốc trong ngày ít (lý tưởng là 1 lần/ngày).
- Số viên thuốc phải uống mỗi lần ít.
- Giờ uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn.

Với thuốc ARV, hiện tại số lần dùng thuốc đều 2 lần một ngày và đây cũng là trở ngại lớn cho điều trị. Số viên thuốc nếu dùng viên riêng lẻ thì có khi rất nhiều, ví dụ: nelfinavir (viracept) viên 250mg mỗi lần phải uống tới 5 viên, cộng với 2 viên của 2 thuốc khác là 7 viên cho mỗi lần. Nevirapin (NVP) viên 250mg phải 4 viên 1 lần. Sự phức tạp của phác đồ còn thể hiện ở số viên thuốc phải uống ở từng giai đoạn, ví dụ phác đồ hàng 1 hiện nay là d4T + 3TC + NVP: trong 2 tuần đầu mỗi ngày uống sáng 2 viên (2 thuốc), chiều 3 viên (3 thuốc), sau 2 tuần thì phác đồ đổi lại với số viên sáng và chiều bằng nhau (3/3).

Những khó khăn này phải có sự trợ giúp của dược sĩ lâm sàng: phát thuốc, hướng dẫn và để tránh quên thì cách tốt nhất là có hộp chia liều ("Hộp thuốc viên nhắc nhở").

Việc bào chế ra các viên phối hợp cũng là một giải pháp tốt giúp giảm bớt số viên uống mỗi lần.

Hạn chế số thuốc trong mỗi lần kê đơn và chú ý hướng dẫn giờ uống thuốc so với bữa ăn cũng góp phần hạn chế tác dụng không mong muốn và độc tính, bảo đảm được nồng độ điều trị.

6. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁCH XỬ TRÍ

6.1. Tác dụng không mong muốn

ADR của thuốc kháng HIV là trở ngại lớn nhất cho điều trị HIV/AIDS. Tỷ lệ ADR tăng khi gặp tương tác thuốc. Bản thân bệnh nhân với bệnh mắc kèm (gan, thận, tiểu đường, rối loạn lipid máu...) cũng làm tăng nguy cơ ADR và làm trầm trọng thêm các tai biến do dùng thuốc. Theo nhiều nghiên cứu đã công bố, tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng thuốc trong năm đầu điều trị bằng liệu pháp HAART là 40%. Điều trị ARV là phải dùng thuốc suốt đời trong khi chế độ ăn uống cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ gặp và mức độ trầm trọng của ADR. Trong 3 nhóm thuốc thì nhóm PI có tỷ lệ gây ADR cao nhất và các ADR cũng thường nghiêm trọng.

6.2. Cách xử trí khi gặp ADR

Hầu hết các ADR do ARV gây ra gặp nhiều trong tháng đầu điều trị rồi giảm dần sau khoảng 4 tuần mà không cần ngừng thuốc hoặc xử trí. Vì vậy phải giải thích rõ cho bệnh nhân để họ chấp nhận và yên tâm điều trị, không tự ý ngừng thuốc mà phải liên hệ chặt chẽ với bác sĩ điều trị để được tư vấn.

Một số biện pháp có thể giúp hạn chế ADR là:

- Chọn giờ uống thuốc phù hợp:

  Có thể chọn giờ uống thuốc để hạn chế bớt ADR, ví dụ:

  + Một số tác dụng phụ ở đường tiêu hoá như buồn nôn, nôn... có thể giảm nếu uống thuốc lúc ăn. Tuy nhiên, điều này không được làm nếu thức ăn ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.
  + Cho bệnh nhân uống thuốc trước khi ngủ ban đêm để giảm bớt tác dụng kích thích, bồn chồn,...

- Khám kỹ lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng trước khi lựa chọn phác đồ. Những bệnh nhân có bệnh gan, thận, tiểu đường, tăng lipid máu, bệnh cơ quan tạo máu... phải được lưu ý để tránh các thuốc làm tổn hại thêm các cơ quan này.
- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân định kỳ trong quá trình điều trị để xử trí kịp thời khi các ADR kéo dài hoặc nghiêm trọng.
- Hạn chế được liều lượng cũng góp phần hạn chế ADR, do đó nhiều khi người ta lợi dụng tương tác thuốc để đạt mục đích này; ví dụ Kaletra là biệt dược phối hợp Lopinavir và Ritonavir nhằm lợi dụng tương tác kìm hãm CYP3A4 để hạn chế liều (bình thường nếu dùng đơn độc liều của ritonavir là 600mg/ngày trong khi nếu dùng phối hợp thì chỉ còn 200mg/ngày).

Bảng 7.8. Các tác dụng không mong muốn (ADR) và cách xử trí

ADR			Xử trí
Thường gặp	**Hiếm gặp**	**Nguy cơ tăng**	
Stavudin (d4T)			
Bệnh lý thần kinh ngoại vi Đau đầu, mất ngủ, ban đỏ, loạn dưỡng mỡ, tiêu chảy, buồn nôn	Viêm tuỵ, nhiễm toan lactic kèm thoái hoá mỡ gan	Phối hợp với: - Các thuốc có cùng ADR (didanosin) - Các chất kìm hãm CYP3A4	Giám sát chặt các bệnh lý mắc kèm ở bệnh nhân và chức năng gan thận. Chú ý giờ uống thuốc.
Lamivudine (3TC, Epivir)			
Đau đầu, mất ngủ, ban đỏ, buồn nôn, mệt mỏi	Bệnh lý TKNV, nhiễm toan lactic kèm thoái hoá mỡ gan (tỷ lệ ít hơn stavudin)	HIV tiến triển, có bệnh lý TKNV Phối hợp với thuốc có cùng ADR	Nên uống thuốc vào buổi tối
Efavirenz (EFV, Stocrin)			
Đau đầu, mất ngủ, ác mộng, khó tập trung, lú lẫn Ban đỏ, buồn nôn, tiêu chảy	Hội chứng Stevens-Johnson, Ý định tự vẫn Dị dạng bào thai		ADR giảm dần sau khoảng 4 tuần. Uống trước khi ngủ
Nevirapine (NVP, Viramune)			
Đau đầu	Ban đỏ, Viêm gan, hoại tử gan		
Zidovudine (AZT, Retrovir)			
Đau đầu, mệt mỏi, buồn nôn	Ức chế tuỷ xương, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, nhiễm toan lactic kèm thoái hoá mỡ gan, bệnh lý cơ		Uống khi ăn với bữa ăn ít chất béo nếu buồn nôn Nếu có dấu hiệu ức chế tuỷ xương, phải ngừng cho đến khi hồi phục mới được dùng lại
Didanosine (DDI, Videx)			
Đau đầu, mất ngủ, tiêu chảy, buồn nôn	Viêm tuỵ, bệnh lý TKTƯ, nhiễm toan lactic kèm thoá hoá mỡ gan, bệnh lý võng mạc		Phải ngừng nếu gặp ADR trầm trọng: viêm tuỵ
Kaletra (Lopinavir + Ritonavir, LPV/RTV)			
Đau đầu, mất ngủ, tiêu chảy, mệt mỏi, buồn nôn	Viêm tuỵ, tăng nguy cơ xuất huyết, tăng transaminase Bất thường về chuyển hoá lipid, tăng glucose huyết		Giám sát chặt bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và tiểu đường, rối loạn lipid máu Thay đổi chế độ ăn, giảm mỡ, ngừng thuốc nếu cần

7. KIẾN THỨC HỖ TRỢ CHO SEMINAR

Bảng 7.9. Tên một số thuốc ARV hiện đang lưu hành

Tên quốc tế	Tên biệt dược	Tên viết tắt
NRTI (Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors)		
Zidovudin	Retrovir	AZT, ZDV
Didanosin	Videx	ddI
Lamivudin	Epivir	3TC
Stavudin	Zerit	d4T
Abacavir	Ziagen	ABC
Zalcitabin	Hivid	ddC
NtRTI (Nucleotid Reverse Transcriptase Inhibitors)		
Tenofovir	Viread	TDF
NNRTI (Non Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors)		
Delavirdin	Rescriptor	DLV
Nevirapin	Viramune	NVP
Efavirenz	Sustiva, Stocrin	EFV
Pi (Protease inhibitors)		
Amprinavir	Agenerase	AMP
Indinavir	Crixivan	IDV
Lopinavir	Kaletra	LOP
Nelfinavir	Viracept	NFV
Fosamprenavir	Lextiva	fosAPV
Ritonavir	Norvir	RIT
Saquinavir	Invirase	SAQ
Thuốc phối hợp		
2 thuốc	Combivir, Lamzidivir	AZT + 3TC
3 thuốc	Nevitro, Triamune	d4T + 3TC + NVP

Bảng 7.10. Thông số dược động học của các NRTI
(HIV/AIDS Treatment Information Service - 2000)

Thông số	*Zidovudin*	*Lamivudin*	*Stavudin*	*Didanosin*	*Abacavir*	*Zalcitabin*
SKD %	64	86	86	40	83	85
Ảnh hưởng của thức ăn	↓ 24%	↔	↔	↓ 50%	-	↓ 15%
$T_{1/2}$/ HT (giờ)	1,1	5	1,4	1,4	1,5	2
$T_{1/2}$ /TB (giờ)	3 - 4	12	3,5	8 - 24	3	2 - 3
Liên kết protein %	35	< 35	< 5	< 5	50	< 5
Chuyển hoá %	80	< 20	60	50	> 80	30
Bài xuất %	20	> 80	40	50	< 5	70

Bảng 7.11. Thông số dược động học của các NNRT
(HIV/AIDS Treatment Information Service - 2000)

Thông số	*Nevirapin*	*Efavirenz*	*Delavirdin*
SKD %	50	43	85
Ảnh hưởng của thức ăn	↓ 25-30%	↓ 40-50%	↓ 2-11%
$T_{1/2}$ HT (giờ)	25	48	5,8
Liên kết protein %	60	99	98
Đặc tính chuyển hoá	Cảm ứng	Kìm hãm	Kìm hãm
Bài xuất qua thận dạng còn hoạt tính %	< 3	< 3	< 3

Bảng 7.12. Thông số dược động học của các PI
(HIV/AIDS Treatment Information Service - 2000)

Thông số	*Amprenavir*	*Indinavir*	*Nelfinavir*	*Ritonavir*	*Saquinavir*	*Lopinavir*
SKD %	35 - 90	60	20 - 80	60	12	?
Ảnh hưởng của thức ăn	↓ 21%	↓ 77%	↑ 300%	↑ 15%	↑ 600%	↑ 50%
$T_{1/2}$ HT (giờ)	7 - 11	1,5 - 2	3,5 - 3	3 - 5	7 - 12	6 - 8
Liên kết protein %	10	60	98	99	98	99
Ức chế CYP 3A4	++	++	++	++++	+	+++
Bài xuất (%)	< 3	11`	1 - 2	3,5	< 3	< 3

Bảng 7.13. Liều dùng với một số ARV thông dụng
(Liều người lớn)

Thuốc	Liều thông thường
NRTI	
Abacavir	300 mg cách 12 giờ
Didanosin (ddI)	<60 kg: 250 mg mỗi ngày
	>60 kg: 400 mg mỗi ngày hoặc 250mg nếu dùng kèm tenofovir
Lamivudin (3TC)	150 mg cách 12 giờ
Stavudin (d4T)	<60 kg: 30 mg cách 12giờ
	>60 kg: 40 mg cách 12 giờ
Tenofovir	300 mg mỗi ngày
Zaicitabin (ddC)	0.75 mg cách 8 giờ
Zidovudin (ZDV)	250 mg cách 12h hoặc 200 mg cách 8 giờ
Zidovudin + lamivudin	300+150 mg cách 12 giờ
Zidovudin + lamivudin + abacavir	300+150+300 mg cách 12 giờ
NNRTI	
Delavirdin	400 mg cách 8 giờ

Thuốc	Liều thông thường
Efavirenz	600 mg mỗi ngày
Nevirapin	200 mg mỗi tuần trong 2 tuần tiếp theo 200mg, cách 12 giờ
PI	
Amprenavir	>50 kg: 1200 mg cách 12 giờ hoặc 600 mg cách 12 giờ khi phối hợp với liều thấp ritonavir (100 mg cách 12 giờ) <50 kg: 20 mg/kg mỗi 12 giờ
Indinavir	800 mg cách 8 giờ hoặc 800 mg cách 12 giờ khi phối hợp với liều thấp ritonavir (100 mg cách 12 giờ)
Lopinavir +ritonavir	400+100 mg cách 12 giờ
Nelfinavir	750 mg cách 8 giờ hoặc 1250 mg cách 12 giờ
Ritonavir	600 mg cách 12 giờ (dung nạp kém nếu dùng đơn độc với mức liều này. Thường phối hợp với một PI khác liều thấp
Saquinavir	1200 mg cách 8 giờ hoặc 1000 mg cách 12 giờ khi phối hợp với ritonavir liều thấp 100 mg cách 12 giờ)

Bảng 7.14. Các thuốc ARV hiện có ở Việt Nam

(Nguồn: SCMS - 2008)

NRTI	NNRTI	Phối hợp	PI
3TC	NVP	ZDV/3TC	
D4T	EFV	D4T-6/3TC/NVP	
ZDV		D4T-12/3TC/NVP	
		D4T-30/3TC/NVP	
TDF		ZDV/3TC/NVP	
ABC			RTV
DDI			LPVr

Ghi chú chữ viết tắt:

- Các NRTI

D4T – Stavudine (ZERIT, STAVIR)

3TC – Lamivudine (EPIVIR, AVOLAM, LAMIVIR)

ZDV – Zidovudine (RETROVIR)

TDF – Tenofovir (VIREAD)

ABC – Abacavir (ZIAGEN)

DDI – Didanosine (VIDEX)

- Các NNRTI:

NVP – Nevirapine (VIRAMUNE)

EFV – Efavirenz (STORCIN)

Các PI:

LPVr – Lopinavir/Ritonavir (ALUVIA, KALETRA)

RTV – Ritonavir (NORVIR)

Bảng 7.15. Dự phòng và điều trị nhiễm trùng cơ hội

1. *Candida albicans* (Hầu họng)

ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Fluconazole 50mg/ngày (uống) x 10 - 14 ngày, hoặc: Itraconazole 100 mg (uống)/ngày x10 - 14 ngày, hoặc: Miconazole gel 3 ml 2% uống 6 giờ/lần x 10 - 14 ngày, hoặc: Nistatin lỏng 1ml uống 6 giờ/lần x 10 - 14 ngày	Nếu tái phát thường xuyên: Fluconazole 50mg/ngày (uống) hàng ngày hoặc: 150 mg mỗi tuần/lần	Chưa xác định

2. *Candida albicans* thực quản

ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Fluconazole 200mg (uống) khởi đầu tiếp theo 100mg uống hàng ngày x 14 ngày Hoặc: Itraconazole 200mg (uống) hàng ngày x 14 ngày, hoặc: Ketoconazole 200mg (uống) hàng ngày x 14 ngày	Nếu tái phát: Fluconazole 100mg (uống) hàng ngày, hoặc: Itraconazole 200mg (uống) hàng ngày, hoặc: Ketoconazole 200mg (uống) hàng ngày x 14 ngày	Chưa xác định

3. *Criptococcus neoforman*

ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Amphotericin 0,75mg/kg tiêm TM hàng ngày trong 2 - 4 tuần Dùng đơn độc hoặc phối hợp với: Flucitosin 25mg/kg tiêm TM hoặc uống 6 giờ/lần x 14 ngày** Hoặc: nếu bệnh nhẹ, chỉ dùng 1 thuốc. Hoặc: Fluconazol 800mg, uống hoặc tiêm TM khởi đầu rồi 400mg hàng ngày.	Fluconazol 200mg uống hàng ngày	Không có chỉ định Điều trị dự phòng cho *Candida albicans* không có hiệu quả với Cryptococcus

4. Cytomegalovirus		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Valgalciclovir 900mg uống 12 giờ/lần x 14 - 21 ngày, hoặc: Ganciclovir 5mg/kg tiêm TM 12 giờ/lần x 14-21 ngày, hoặc: Foscarnet 90mg/kg tiêm TM, 12 giờ/lần x 14-21 ngày (liều thực tế căn cứ vào clearance creatinin), hoặc: Cidofovir 5mg/kg tiêm TM mỗi tuần x 2 tuần, phối hợp với probenecid (chống chỉ định nếu protein niệu > 2 hoặc Clcr < 55 ml/ph.	Valgalciclovir 900mg uống hàng ngày hoặc: Ganciclovir 5mg/kg tiêm 5 lần/tuần hoặc: Ganciclovir 10mg/kg tiêm TM 3 lần/tuần hoặc: Foscarnet 90mg-120mg/kg tiêm TM, 1 lần/ngày x 5 lần/tuần (liều thực tế căn cứ vào clearance creatinin) Cidofovir 5mg/kg tiêm TM mỗi 2 tuần, phối hợp với probenecid (chống chỉ định nếu protein niệu > 2 hoặc Clcr < 55 ml/phút.	Không xác định
5. Herpes simplex virus		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Famciclovir 500mg uống, 12 giờ/lần x 7-10 ngày, hoặc: Valciclovir 500mg uống 12 giờ/lần x 7-10 ngày, hoặc: Aciclovir 200mg uống, 5 lần/ngày x 7-10 ngày	Với những trường hợp tái phát thường xuyên, nặng: Famciclovir 500mg uống, 12 giờ/lần, hoặc: Valciclovir 500mg uống 12 giờ/lần hoặc: Aciclovir 200mg uống, 8 giờ/lần hoặc 400mg, uống, 12 giờ/lần	Chưa xác định
6. *Mycobacterium avium complex* (MAC)		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Thuốc 1. Ethambutol 15-25mg/kg uống hàng Thuốc 2: 1 trong 2 thuốc sau: Clarithromycin 500mg uống 12 giờ/lần hoặc:	Như điều trị khởi đầu Dùng 2 hoặc 3 thuốc tuỳ khả năng dung nạp và tương tác thuốc	Dùng khi CD4< 75/microlid: Azithromycin 1,2g hàng ngày hoặc: Clarithromycin 500mg 12 giờ/lần, hoặc: Rifabutin 300mg uống hàng ngày****

Azithromycin 600mg uống mỗi ngày Thuốc 3. (có hoặc không): Rifabutin 300mg uống hàng ngày ****		
7. Mycobacterium tuberculosis**		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Chỉ được điều trị bởi các chuyên gia về HIV/AIDS và Lao. Tương tác giữa thuốc điều trị HIV và thuốc lao cản trở việc sử dụng phác đồ chuẩn trong điều trị lao.	Không xác định	Nếu Test Mantoux dương tính (> 5mm ở bệnh nhân chưa tiêm chủng BCG), dùng: Isoniazid 300mg uống hàng ngày trong 9 tháng
8. Pneumocytis carinii		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Trimethoprim + Sulfomethoxazol 5+25mg/kg uống hoặc tiêm TM 6-8 giờ/lần x 21 ngày Pentamidin 4mg/kg đến 300mg hàng ngày, tiêm TM trong 21 ngày Hoặc (chỉ bệnh nhẹ hoặc vừa): Dapson 100mg hàng ngày Phối hợp với: Trimethoprim 5-7,5mg/kg, uống 12 giờ/lần trong 21 ngày Hoặc (chỉ bệnh nhẹ hoặc vừa), dùng đơn độc 1 thuốc: Atovaquon 750mg uống 12 giờ/lần trong 21 ngày	Trimethoprim + Sulfomethoxazol 80 + 400 hoặc 160 + 800 uống hàng ngày hoặc 160 + 800 uống 3-4 lần/tuần hoặc 12 giờ/lần x 2 lần/tuần Hoặc pentamidin 300mg tiêm TM hoặc aerosol mỗi 2-4 tuần hoặc: Dapson 100mg hàng ngày x 3 lần/tuần	Khi CD4< 200 Dùng như điều trị duy trì
9. Toxoplasma gondii		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
Sulfadiazine 1 đến 1,5 g uống/TM mỗi 6 giờ trong 3-6 tuần Phối hợp với: pyrimethamine 50 - 100 mg uống khởi đầu, sau đó 25 -50 mg hàng ngày trong 3-6 tuần	Sulfadiazine 500 mg uống mỗi 6 giờ hoặc 1 g uống mỗi 12 giờ Phối hợp với: Pyrimethamine 25 - 50 mg uống mỗi ngày Nếu mẫn cảm với	Dự phòng *P. carinii* với trimethoprim + sulfamethoxazole hiệu quả với nhiễm Toxoplasma

Nếu mẫn cảm với sulfadiazin, thay bằng clindamycin 600 mg uống/TM mỗi 6 giờ trong 3-6 tuần	sulfadiazin, thay bằng clindamycin 600 mg uống/TM mỗi 8 giờ	
10. Varicella-zoster virus		
ĐT khởi đầu	ĐT duy trì*	Dự phòng tiên phát*
- Famciclovir 500 mg uống mỗi 8 giờ trong 7-14 ngày hoặc: - Valaciclovir 1 g uống mỗi 8 giờ trong 7-14 ngày hoặc: - Aciclovir 800 mg uống 5 lần mỗi ngày trong 7 - 14 ngày hoặc: - Aciclovir 10 mg/kg IV mỗi 8 trong 7-14 ngày	Bình thường không cần trừ sau đợt ngắn nhiễm *Varicella-Zoster Virus*	- Không xác định.

Tương tác khi phối hợp các thuốc ARV với thuốc khác

Trong bảng chúng tôi sắp xếp theo hậu quả - nguyên nhân do tương tác thuốc nhằm giúp DSLS có cách xử trí phù hợp: thay thuốc nào, hiệu chỉnh liều ra sao... (Xem chương xử trí tương tác thuốc).

Bảng 7.16. ARV là nguyên nhân gây tương tác thuốc
(Sắp xếp tên thuốc theo vần ABC)

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
Amprenavir	Diazepam	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2)
	Amlodipin, dapson, felodipin, quinidin, tacrolimus, chống trầm cảm ba vòng, verapamil	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2)
Delavirdine	Alprazolam, midazolam, triazolam	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → tăng an thần và dãn cơ
	Cisaprid	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → kéo dài QT
	Dẫn chất Ergotamin	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2)
	Indinavir	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → Tăng độc tính
	Dapson, quinolon, itraconazol viên nang, ketoconazol	Do dạng bào chế của didanosin có tá dược $NaHCO_3$ (viên nhai, bột pha dung dịch uống cho trẻ em) nên gây kiềm hoá dịch vị → giảm hấp thu thuốc (2) → Uống cách nhau 1 giờ

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
Didanozine	Indinavir	Tương tác do chất kiềm trong tá dược của didanosin như nêu trên → giảm hấp thu thuốc (2)
Efavirenz	Amprenavir, caspofungin, indinavir, lopinavir, saquinavir	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của các thuốc (2)
	Cisaprid	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → Kéo dài QT
	Dẫn chất ergos	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → Tăng độc tính
	Midazolam, triazolam	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → Tăng tác dụng an thần và dãn cơ
	Nelfinavir, ritonavir	Tăng nồng độ và t1/2 của thuốc (2) → Tăng độc tính
	Nelfinavir	Tăng nồng độ cả thuốc (1) và (2)
Lamivudine	Zidovudin	Tăng độc tính trên hệ tạo máu → Theo dõi công thức máu hàng tháng
Nelfinavir	Amiodaron, quinidin	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (2) → Kéo dài khoảng QT
	Chẹn kênh Ca++	Tăng nồng độ thuốc (2)
Nevirapine	Amprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir	Giảm nồng độ các thuốc (2)
Ức chế Protease Inhibitors : amprenavir indinavir lopinavir nelfinavir ritonavir saquinavir	Midazolam, triazolam	Tăng nồng độ thuốc (2) → Tăng ức chế TKTƯ và ức chế hô hấp
	Cisaprid, pimozid	Tăng nồng độ thuốc (2) Tăng nguy cơ loạn nhịp tim
	Amiodaron, lignocain	Tăng nồng độ thuốc (2) → Tăng nguy cơ loạn nhịp tim
	Dẫn chất ergos	Tăng nồng độ thuốc (2) → Tăng độc tính
	Dextropropoxyphen, fentanyl, tramadol	Tăng nồng độ thuốc (2) → Tăng độc tính
	Macrolid	Ritonavir và amprenavir có thể làm tăng nồng độ erythromycin Lopinavir và ritonavir có thể làm tăng nồng độ clarithromycin Ritonavir và saquinavir có thể làm tăng nồng độ azithromycin
	Các chất ức chế HMC-CoA reductase (Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin)	Tăng nồng độ thuốc (2), trong đó: Simvastatin có thể gây bệnh lý cơ và tiêu cơ vân → Chống chỉ định

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
		Hậu quả với các chất còn lại ít hơn → Thận trọng → Cũng có tài liệu chống chỉ định phối hợp với tất cả các statin
	Ketoconazol, itraconazol	Indinavir, saquinavir bị tăng nồng độ → Giảm liều indinavir nhưng không cần chỉnh liều với saquinavir Amprenavir, lopinavir, ritonavir làm tăng nồng độ thuốc (2) → Giảm liều thuốc (2)
	Sildenafil	Tăng nồng độ thuốc (2) → Nguy cơ tụt huyết áp và cương đau dương vật
	Cyclosporin, tacrolimus	Amprenavir, lopinavir làm tăng nồng độ thuốc (2) → Theo dõi nồng độ máu của thuốc (2)
Ritonavir	Amiodaron, quinidin	Tăng nguy cơ kéo dài QT
	Clarithromycin	Tăng ADR của thuốc (2)
	Các ức chế protease nói chung	Tăng nồng độ thuốc (2) → Tăng ADR
	Lamivudin	Thường dùng phối hợp mặc dù độc tính trên máu tăng → Theo dõi số lượng hồng cầu hàng tháng trong 3 tháng đầu
	Paracetamol	Tăng nguy cơ độc tính trên gan và giảm bạch cầu trung tính
	Vancomycin	Tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính

Bảng 7.17. ARV chịu hậu quả tương tác do thuốc dùng đồng thời gây ra
(Sắp xếp tên thuốc theo vần ABC)

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
Indinavir	Efavirenz, nevirapin, dexamethason	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (1)
	Delavirdin	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (1)
	Clarithromycin, amprenavir, saquinavir	Tăng nồng độ và $t_{1/2}$ của thuốc (1) → Tăng độc tính
	Các chất kháng H_2 và chẹn bơm proton	Do thuốc (2) tăng pH dạ dày nên làm giảm hấp thu thuốc (1) → Không phối hợp
	Ganciclovir	Giảm bài xuất thuốc (1) qua thận → Tăng độc tính
	Indinavir	Tương tác do chất kiềm trong tá dược của didanosin như nêu trên
	Tenofovir	Tăng nồng độ thuốc (1) → Tăng độc tính → Giảm liều thuốc (1) và theo dõi điều trị chặt chẽ

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
	Rifampicin	Giảm nồng độ thuốc (1)
	Delavirdin	Tăng nồng độ thuốc (1) → Tăng độc tính
	Efavirenz, Nevirapin	Giảm nồng độ thuốc (1) → Giảm hiệu quả điều trị
	Didanosin	Tương tác do chất kiềm trong tá dược của didanosin như nêu trên → Giảm hấp thu thuốc (1)
Lamivudine	Zidovudin	Tăng độc tính trên hệ tạo máu → Theo dõi công thức máu hàng tháng
Lopinavir +Rtonavir	Efavirenz	Giảm nồng độ thuốc (1) → Xem xét khả năng phải tăng liều thuốc (1)
	Nevirapin	Giảm nồng độ lopinavir
	Efavirenz	Giảm nồng độ thuốc (1) → Xem xét khả năng phải tăng liều thuốc (1)
	Delavirdin	Tăng nồng độ thuốc (1)
	Rifampicin	Giảm nồng độ các thuốc (1)
Ritonavir	Amiodaron, quinidin	Tăng nguy cơ kéo dài QT
	dexamethason	Giảm sinh khả dụng thuốc (1)
	Efavirenz, nevirapin	Tăng nồng độ thuốc (1)
Stavudin	Ribavirin	Giảm nồng độ thuốc (1)
Zidovudin	Ganciclovir	Tăng độc tính trên máu của thuốc (1) → Giảm liều hoặc ngừng thuốc (1)
	Lamivudin	Thường dùng phối hợp mặc dù độc tính trên máu tăng → Theo dõi số lượng hồng cầu hàng tháng trong 3 tháng đầu
	Lorazepam, Oxazepam	Tăng sinh khả dụng thuốc (1)
	Paracetamol	Tăng nguy cơ độc tính trên gan và giảm bạch cầu trung tính
	Vancomycin	Tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính

Bảng 7.18. Tương tác qua lại 2 chiều giữa 2 nhóm thuốc
(Sắp xếp tên thuốc theo vần ABC)

Thuốc ARV (1)	Thuốc phối hợp (2)	Hậu quả
Didanosin	Rifampicin, rifabutin	Thuốc (1) làm giảm chuyển hoá thuốc (2) → Tăng độc tính thuốc (2) Thuốc (2) làm tăng chuyển hoá, do đó giảm nồng độ thuốc (1) → Giảm hiệu quả thuốc (1)
Indinavir	Nelfinavir	Tăng nồng độ cả thuốc (1) và (2) → Tăng độc tính
	Indinavir	Tăng nồng độ cả thuốc (1) và (2) → Tăng độc tính
	Rifabutin	Giảm nồng độ thuốc (1), đặc biệt là ritonavir và saquinavir → Không được phối hợp Tăng nồng độ thuốc (2) → Có thể phải giảm 50% liều của thuốc (2) khi phối hợp với indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir
	Efavirenz	Tăng nồng độ cả thuốc (1) và (2)
Saquinavir	amprenavir	Tăng nồng độ cả thuốc (1) và (2)

KẾT LUẬN

Kiến thức về HIV cũng như về dự phòng và điều trị HIV/AIDS thay đổi nhanh chóng theo sự phát triển của kiến thức Y học cũng như khả năng tài chính mỗi nước, do đó cần cập nhật thường xuyên khi thực hiện CSD. Ở nước ta trang tin của Bộ Y tế là nguồn cần tham khảo trước khi bắt đầu thực hiện tư vấn và điều trị HIV/AIDS.

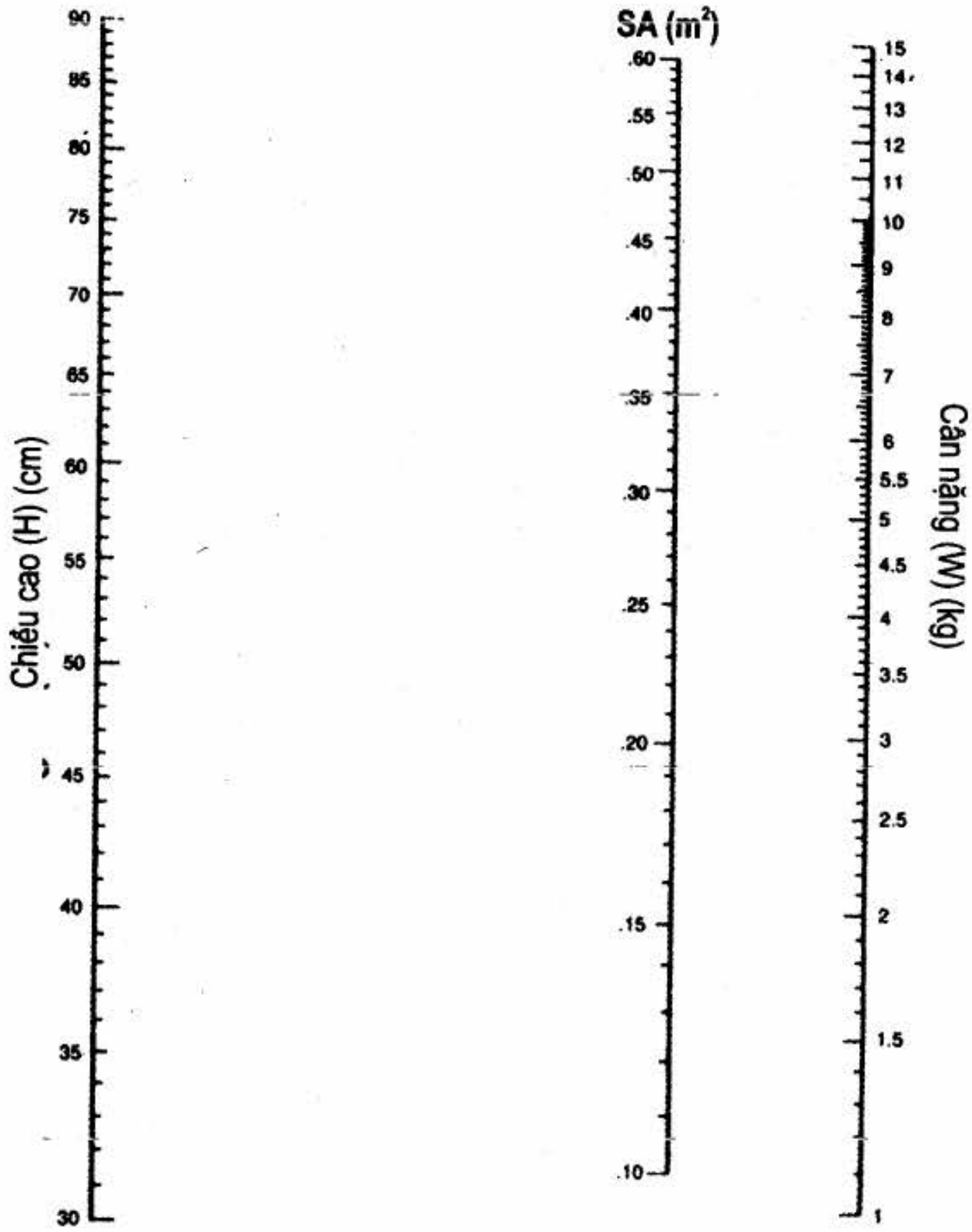
PHẦN PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Tính diện tích bề mặt cơ thể
Phụ lục 2. Điều kiện bảo quản một số thuốc thông dụng
Phụ lục 3. Độ ổn định của thuốc sau khi pha vào dịch truyền
Phụ lục 4. Tương kỵ của thuốc dạng lỏng với nguyên liệu bao gói
Phụ lục 5. Tương kỵ của một số thuốc thông dụng
Phụ lục 6. Hướng dẫn thời gian uống thuốc
Phụ lục 7. Một số chỉ số xét nghiệm
Phụ lục 8. Những trạng thái bệnh lý do thuốc gây ra với một số cơ quan
Phụ lục 9. Phân loại thuốc cho phụ nữ có thai
Phụ lục 10. Xử trí sốc phản vệ
Phụ lục 11. Tra cứu tương tác thuốc.

PHỤ LỤC 1. TÍNH DIỆN TÍCH BỀ MẶT CƠ THỂ

(Nguồn: Handbook of Clinical Drug Data, 10th edition, Aderson Philip O. et all, McGrawn Hill)

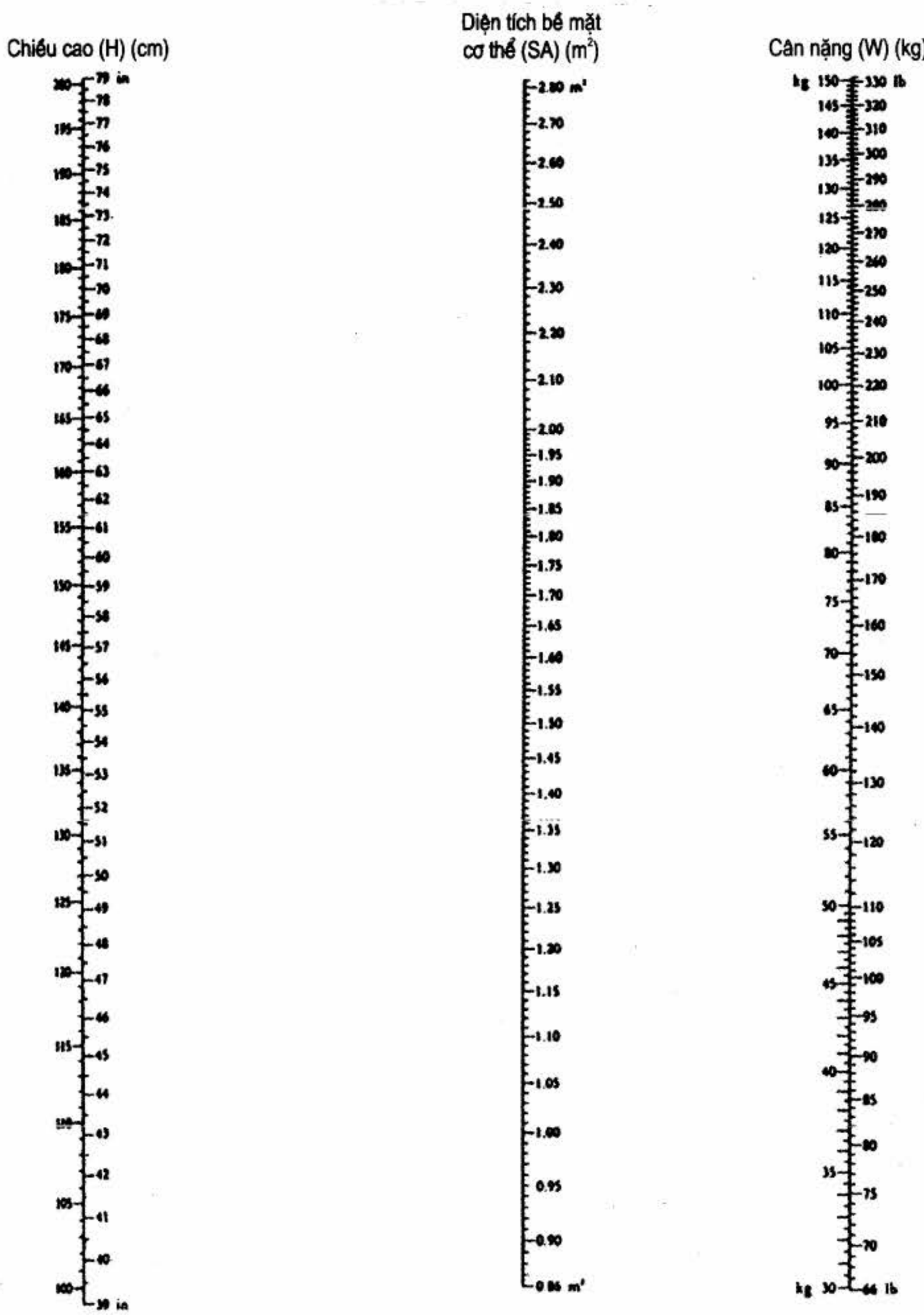
Cho trẻ em có cân nặng và chiều cao bình thường



$$SA = W^{0,5378} \times H^{0,3964} \times 0,024265$$

SA: Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)
H: Chiều cao (cm)
W: Cân nặng (kg)

Cho người lớn



$$SA = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

PHỤ LỤC 2. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

Các thuốc bảo quản ở 4°C			
Albumine người Amphotericin B tiêm Antithrombine III Asparaginase Calcitonin Carmustin Chymopapain Cisplatin Clonazepam (+2 đến +16°C)	Diammaglobuline 16,5% Vindesin Embryoglobuline viên đạn Yếu tố VIII (đậm đặc) Yếu tố IX Fibrinogene Glucagon Hormon tăng trưởng	Menotropin (+4 đến +18°C) Immugolobulin Insuline Inteferon alpha Lypressin Lymphoglobulin Noxytiolin Pentagastrin Plycamycin Huyết thanh kháng nọc rắn	Huyết thanh kháng uốn ván Somatostatin Streptozocin Thiopental Tuberculine L-Thyroxine (dung dịch uống) Urokinase Vaccin Vinblastin Vincristin
Các thuốc cần bảo quản tránh ánh sáng			
Acide nalidixic tiêm Acebutolol 200-400 mg Alimemazin viên đạn, giọt Azathioprin viên nén Amrinon Aminoglutethimid Amikacin Amphotericin B tiêm Betamethason Doxorubicin Carmustin tiêm Calcitonin 0,25 µg Clonazepat dikali tiêm Ceftazidim Cisplatin Cefotaxim	Clomifen Clopromazin giọt uống, viên nén, tiêm Cobalamid Diazoxid tiêm Dibencozid Doxycycline hyclat Dopamine tiêm Dydrogesteron Eryfluid Ergocalciferol giọt Furosemid Fluorouracil Glucose phosphat di natri Huyết thanh chống uốn ván Imipramin tiêm Isoprenalin Isosorbid dinitrat tiêm	Haloperidol uống, tiêm Hyaluronate natri Hematoporphyrin Hydroxyzin tiêm Ketamin Lomustin viên Levomepromazin nang Lymphoglobuline Labetalol tiêm Mebeverin viên nén Metoprolol tiêm Maprotilin tiêm Methylergometrin Methotrexate Metoclopramid tiêm Metopimazin tiêm Naproxen Nitroprussiate	Nicergolin tiêm Ornidazol tiêm Propericiazin Pefloxacin tiêm Pentagastrin Prometazin Salbutamol 0,01%-0,1% Pralidoxin tiêm Piribedil tiêm Ranitidin tiêm Salbutamol siro Selen sulfur Streptozocin Terbutalin tiêm Thymogobuline Tolbutamid tiêm Trimipramin giọt Vacxin lao Vitamin K_1 tiêm

Các thuốc bảo quản ở chỗ mát (<15°C) hoặc tránh nóng (< 25°C)			
ACTH tổng hợp	Chỗ mát	Doxycycline hyclat	Tránh nhiệt
Amikacin	Tránh nhiệt	Dydrogesteron	Chỗ mát
Aspirin tiêm	Tránh nhiệt	Eryfluid	15 → 25°C
Betametason đạn	Tránh nhiệt	Fluoro-uracil	Chỗ mát
Caici giuconat	Chỗ mát	Furosemid tiêm	Tránh nhiệt
Cefotaxim	Tránh nhiệt	Hematoporphyrin	Tránh nhiệt
Clomifen nang	Tránh nhiệt	L-ornithin oxoglurat	Tránh nhiệt
Clomipramin tiêm	Tránh nhiệt	Ergocalciferon	Tránh nhiệt
Cyclophosphamid tiêm	Tránh nhiệt	Ocytocin	Tránh nhiệt
Dacarbazin	Tránh nhiệt	Iomustin	Tránh nhiệt
Deferoxamin	8 → 15°C		

Ghi chú :

- Bảo quản chỗ mát: $8^0C \rightarrow 15^0C$.
- Để ở tủ lạnh: $2^0C \rightarrow 8^0C$.
- Đông lạnh: $-25^0C \rightarrow 10^0C$.

PHỤ LỤC 3. ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC SAU KHI PHA VÀO DỊCH TRUYỀN

(Nguồn: Handbook on Injectable Drugs, Lawrence A Trissel, American Society of Health System Pharmacist, 2001)

Tên quốc tế	Dung môi	Độ ổn định	Ghi chú
Penicilin G	Nước cất pha tiêm	Nguy cơ tủa trong glucose 5%, NaCl 9%	Không nên tiêm bắp Nếu tiêm bắp phải tiêm sâu
Oxacilin	Nước cất pha tiêm truyền: dd NaCl 9%, Glucose 5%	Ổn định ở nhiệt độ phòng trong dd NaCl 9% Glucose 5%	Tiêm bắp phải tiêm sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm
Cloxacilin	Nước cất pha tiêm Nước cất pha tiêm + alcool benxylic (IM)	Dùng ngay	
Amoxilin + acid clavulanic (Augmentin)	Tiêm TM: Nước cất pha tiêm, NaCl 9%	Dùng ngay	Không dùng dung dịch glucose
Ampicilin	NaCl 9%	Nhiệt độ phòng trong dd NaCl 9%, 6 - 8 giờ	Không dùng dung dịch glucose
Piperacilin	Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng 48 giờ ở 4° C	
Azlocilin	Nước cất pha tiêm (TM)	24 giờ ở nhiệt độ phòng 48 giờ ở 4° C	
Ticarcilin	Tất cả các dd thông thường trừ các loại dd keo và máu	Ở nhiệt độ phòng	
Cefazolin	Dung dịch lidocaine 0,8% Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng 48 giờ trong tủ lạnh	Dạng tiêm bắp không dùng cho trẻ em dưới 30 tháng tuổi
Cefapirin	Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng 48 giờ ở 4° C	Tránh ánh sáng
Celalotin	Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5%	6 giờ ở nhiệt độ phòng.	Dd đậm đặc có nguy cơ sẫm màu ở nhiệt độ phòng
Cefazolin	Dd lidocain HCl Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng 48 giờ ở 4° C	

Tên quốc tế	Dung môi	Độ ổn định	Ghi chú
	NaCl 9% Glucose 5%, 10% Ringer lactat Ringer		
Cefamandol	Glucose 5%, 10% NaCl 9%	24 giờ ở nhiệt độ phòng 96 giờ ở 4° C	
Cefuroxim	Glucose 5%, 10% NaCl 9%	24 giờ ở nhiệt độ phòng 72 giờ ở 4° C	
Cefoxitin	Glucose 5%, 10% NaCl 9%	Dùng ngay	
Cefotetan	TB: lidocaine chlorhydrat 0,5% TM: Nước cất pha tiêm	12 giờ ở nhiệt độ phòng 7 ngày ở 4° C	
Ceftizoxim	TM: NaCl 9%. Nước cất pha tiêm TB: Dung dịch lidocain 1% Nước cất pha tiêm	4 ngày ở 4°C	
Cefoperazon	Nước cất pha tiêm NaCl 9%	24 giờ ở nhiệt độ phòng 5 ngày ở 4° C	
Cefotaxim	TM: Nước cất pha tiêm TB: Nước cất pha tiêm + lidocain HCl	24 giờ ở nhiệt độ 4°C	
Ceftazidim	TB, TM: Nước cất pha tiêm Truyền: NaCl 9% Glucose 5% Ringer Ringer lactat	6 giờ ở nhiệt độ phòng 24 giờ ở 4°C	
Cefotiam	TM: Nước cất pha tiêm TB : Dung dịch lidocain 2%	12 giờ ở nhiệt độ phòng 24 giờ ở 4° C	
Celtriaxon	TB: lidocaine 1% TM: Nước cất pha tiêm NaCl 9%, Glucose 5%	6 giờ ở nhiệt độ phòng 24 giờ ở 4° C	
Amikacin	Nước cất tiêm Truyền: NaCl 9%	24 giờ ở 4° C	Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp

Tên quốc tế	Dung môi	Độ ổn định	Ghi chú
	Glucosse 5%, 10%		
Dibekacin	Na Citrate Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5%		Khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định, dùng đường tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, truyền chậm
Gentamicin	Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5% với tỷ lệ 1 mg kháng sinh/ 1 ml		Khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định, dùng đường tiêm dưới da hoặc truyền ngắt quãng
Tobramycin	Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5% với tỷ lệ 1 mg kháng sinh/ 1 ml		Khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định, dùng đường tiêm dưới da hoặc truyền ngắt quãng
Netilmicin	Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5% với tỷ lệ 1 mg kháng sinh/ 1 ml		Khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định, dùng đường tiêm dưới da hoặc truyền ngắt quãng, không tiêm dưới da vì nguy cơ hoại tử
Sisomicin	Nước cất pha tiêm NaCl 9% Glucose 5% với tỷ lệ 1 mg kháng sinh/ 1 ml		Khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định, dùng đường tiêm dưới da hoặc truyền ngắt quãng, không tiêm dưới da vì nguy cơ hoại tử
Streptomycin	Nước cất pha tiêm Truyền: NaCl 9% Glucose 5%	24 giờ ở 4°C	
Erythromicin	TM: Nước cất pha tiêm Truyền: NaCl 9%	Vài giờ ở 4°C	
Spiramycin1,5 M UI	Nước cất pha tiêm Glucose 5% (100ml)		Truyền trong 1 giờ. Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc tiêm bắp
Clindamycin	Truyền: Glucose 5% NaCl 9%	24 giờ ở nhiệt độ phòng	Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp

Tên quốc tế	Dung môi	Độ ổn định	Ghi chú
Mynocyclin	TM: Nước cất pha tiêm TB: lidocain HCl	Dùng ngay	
Doxicyclin	Truyền: NaCl 9% Glucose 5%	Dùng ngay	
Thiamphenicol	TB, TM: Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng	
Polymyxin B	Nước cất pha tiêm Sau đó pha loãng thêm với NaCl 9%, Glucose 5%		
Rifampicin	Nước cất pha tiêm	24 giờ ở nhiệt độ phòng	
Onidazol	Truyền: NaCl 9% Glucose 5%	1 - 2 giờ với điều kiện tránh ánh sáng	Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp

Ghi chú: TB: Tiêm bắp

TM: Tĩnh mạch

PHỤ LỤC 4. TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC DẠNG LỎNG VỚI NGUYÊN LIỆU BAO GÓI

(Nguồn: Handbook on Injectable Drugs, Lawrence A Trissel, American Society of Health System Pharmacist, 2001)

Hoạt chất	Thuỷ tinh	PVC	PE	PP	PA	EVA	Si	Ester của cellulose (nitrate & acetate)	CP
Nitroglycerin	0	++	±	0	0	++	++	0	+
Dinitrat isosorbid	0	+	0	0	0		+	0	
Insulin	++	++	+	+	+	+	++		
Diazepam	0	++	0	0		++		0	+
Clonazepam	0	++							
Clomethazol		+	0	0			++		++
Thiopental	-	+	±	0	-		++	-	++
Methohexital		+							
Warfarin		±							
Chlorpromazin		++	±				+		++
Trifluoperazin		++					+		
Retinol acetat	0	++							
Carmustin	0	±	–	–			– –		– –
Bleomycin	0	+							
Doxorubicin	+	0							
Fluro-uracil	+	0							
Mithramycin								++	
Vincristin								++	
Diliazem					+				
Ester acid benzoic & hydroxybenzoic		+	0						
Acid salicylic					+				
Acid sorbic			0		+				
Phenol			0		++				
Chlorocresol			±		++				

Hoạt chất	Thuỷ tinh	PVC	PE	PP	PA	EVA	Si	Ester của cellulose (nitrate & acetate)	CP
Alcol benzylic			±						
Chlorobutol			++	±					
Phenylmercure acetat			++						
Benzalkonium clorid			+	0					
Chlorhexidin		+	±	±					
Chloroquin	++			0					

Ghi chú:

* Các chữ viết tắt:

PVC - Polyvinylclorua PE - Polyetylen PP - Plyprophylen PA - Polyamid

EVA - Ethylenvinylacetat Si - Silicon CP - Cellulose propionat

* Mức độ ảnh hưởng:

0 không ảnh hưởng ± ít hoặc không ảnh hưởng

\+ ảnh hưởng vừa phải ++ ảnh hưởng đáng kể

PHỤ LỤC 5. TƯƠNG KỴ CỦA MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

Thuốc	Tương kỵ với	
Acetazolamid	Protein thuỷ phân	Các dung dịch tiêm
Acid ascorbic	Hydrocortison Phenylbutazon Dung dịch Ringer lactat	Dung dịch Ringer Thiopental
Acid aminocaproic	Protein thuỷ phân	Dung dịch natri lactat
ACTH (Bền ở pH từ 3-7)	Aminophylin Amobarbital natri Benzylpenicilin Glutamat Natri và Kali	Natri bicarbonat Novobiocin Protein thuỷ phân
Adrenaiin	Ampicilin Cephalotin Cloramphenicol Clorpromazin (HCl) Calci clorid Novobiocin Penicilin G	Pentobarbital Methylprednisolon (hemisuccinat) Các dung dịch kiềm Tetracyclin Thiopental Warfarin
Alcol ethylic	Dung dịch Natri lactat Dung dịch Ringer lactat	Dung dịch Ringer
Alimemazin	Oxytetracyclin	
Aminolphylin	Acid ascorbic Amobarbital Ampicilin Benzylpenicilin Cephalotin Cloramphenicol Clorpromazin Clortetracyclin Codein Corticotropin Dilanthin Dimenhydrinat Diphenylhydrantoin Erythromycin Heparin Insulin Kanamycin	Methylpresnisolon (Hemisuccinate) Morphin (HCl và sulfat Nitrofurantoin Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Phenolthiazin Promethazin Succinylcholin Sulfafurazol Tetracyclin Thiophental Vancomycin Vitamin B Complex Warfarin

Thuốc	Tương kỵ với	
Amobabital	Atropin Erythromycin Hydrocortison Novobiocin	Oxytetracyclin Pentobarbital Phenothiazin Succinylcholin
Amphotericin B	Nitrofurantoin Penicilin G	Tetracyclin (HCl)
Ampicilin	Adrenalin Amobarbital Atropin Chloramphenicol Chlortetracyclin Novobiocin Noradrenalin	Oxytetracyclin Pentobarbital Phenolthiazin Succinylcholin Tetracyclin Thiopental Vitamin B Complex
Arginin	Oxytetracyclin	
Atropin	Amobarbital Ampicilin Methicilin Natri bicarbonat	Novobiocin Pentobarbital Phenolthiazin Warfarin
Barbituric	Atropin Các dung dịch acid Calci (chlorid, gluconat) Kanamycin Novobiocin Oxytetracyclin	Penicilin G Pentobarbital Tetracyclin Thiopental Vancomycin Vitamin B Comlex
Calci clorid	Adrenalin Cephalotin Clortetracyclin Digitoxin Hydrocortison Natri bicarbonat	Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Sulfadiazin Sulfafurazol Tetracyclin
Calci glucoheptonat	Cephalotin Clortetracyclin Digitoxin Hydrocortison Kanamycin	Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Tetracyclin Thiopental

Thuốc	Tương kỵ với	
	Methylprednisolon Natri bicarbonat	Triamcinolon
Carbazochrom	Antihistamin Oxytetracyclin	Tetracyclin
Cephalotin (Chỉ ổn định ở pH từ 4 đến 7)	Adrenalin Aminophylin Amytal Calci clorid Calci glucoheptonat Calci gluconat Cloramphenicol Clortetracyclin Diphenhydramin Diphenylhydrantoin Erythromycin Hydrocortison Kanamycin nitrofurantoin Noradrenalin	Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Pentobarbital (natri) Phenolthiazin Phytonadion Polymyxine B Polymyxin (sulfat) Succinylcholin Sulfadiazin Sulfafurazol Terramycin Tetramycin Thiopental
Cephaloridin	Thiopental	THAM
Cloramphenicol	Adrenalin Aminophylin Ampicilin Cephalotin Digitoxin Diphenylhydrantoin Erythromycin Heparin Hydrocortison Hydroxyzin Mercaptomerin Methylprednisolon Nitrofurantoin Novobiocin Oxacilin Oxytetracyclin Pentobarbital Phenothiazin	Polymyxin B Promethazin Protein thuỷ phân Pyribenzamin Rolitetracylin Succinylcholin Sulfadiazin Sulfafurazol Sulfamerazin Sulfisoxazol Terramycin Tetracyclin Theophylin Thiopental Tripelennamin Vancomycin Vitamin complex B

Thuốc	Tương kỵ với	
Clorothiazol	Barbituric	
Clorothiazid	Aminosol 5% Digitoxin Dung dịch glucose 5%	Noradrenalin Pentobarbital Vitamin complex B
Clorpromazin	Alpha-chymotrysin Diazepam Heparin	Oxytetracyclin Thiopental Triamcinolon
Clortetracyclin	Aminophyllin Aminosol 5% Ampicilin Cephalotin Calci clorid Calci gluconat Novobiocin	Pentobarbital Plasmagel Polymyxin B Promazin Sulfadiazin Thiopental Vancomycin Vitamin complex B
Colimycin (d/c Polymycin)	Cephalotin Clorpromazin Clortetracyclin Erythromycin Hydrocortison Levomepromazin	Methylprednisolon Natri bicarbonat Oxytetracyclin Papaverin Promethazin Tetracyclin
Cytochrom C	Dung dịch bicarbonat	
Dehydrocholat natri	Aminosol Beclysyl Inosol	Normosol Dung dịch fructose Dung dịch glucose
Dexamethason	Clorpromazin (HCl) Phenolthiazin	Prochlorperazin (HCl) Vancomycin
Dextromoramid	Gamma-OH	Thiopental
Diethiazin	Hydrocortison hydroxydion	Thiopental
Digitoxin	Cloramphenicol Clorothiazin Calci clorid Calci gluconat Methylprednisolon	Novobiocin Pentobarbital Phytonadion Vitamin complex B

Thuốc	Tương kỵ với	
Dimenhydrinat	Aminophylin Diphenylhydrantoin Heparin Hydrocortison Hydroxyzin	Phenobarbital Phenolthiazin Promethazin Vistaril
Diphenylhydrantoin	Aminophylin Cephalotin Cloramphenicol Clortetracyclin Dexamethason Dimenhydrinat Erythromycin Heparin Kanamycin Noradrenalin Novobiocin oxytetracyclin Penicilin G Pentobarbital	Phenobarbital Phenolthiazin Procainamid Promethazin Phytonadion Pyribenzamin Sulfafurazol Tetracyclin Thiopental Tripelennamin Vancomycin Vistaril Vitamin complex B Warfarin
D-Turbocurarin	Hydrocortison	Thiopental
Ephedrin	Hydrocortison	Protein thuỷ phân
Erythromycin (Chỉ ổn định ở pH từ 6 đến 7,5)	Aminophylin Amobarbital Cephalotin Cloramphenicol Colimycin Diphenylhydrantoin Heparin Heparin (Natri) Natri bicarbonat Novobiocin Oxytetracyclin Penicilin G	Pentobarbital Phenobarbital Protein thuỷ phân Dung dịch natri chlorid Dung dịch glucose 5% Dung dịch natri lactat Dung dịch Ringer lactat Dung dịch Ringer Tetracyclin Thiopental Vitamin complex B
Ethionamid	PAS Các dung dịch acid	Dung dịch glucose
Estrogen	Dung dịch Ringer lactat	Dung dịch Ringer

Thuốc	Tương kỵ với	
Framycetin	Methylprednisolon	Triamcinolon
Gallamin	Promethazin	
Gentamicin	Dung dịch Ringer	
Hyaluronidase	Novobiocin Pentobarbital	Tetracyclin
Hydrocortison	Acid ascorbic Aminophylin Amobarbital Cephalotin Cloramphenicol Calci clorid Cloprothixen Colimycin Dimenhydrinat D-Turbocurarin Ephedin Fusosemid Calci gluconat Heparin	Isoprenalin Kanamycin Methicilin Nitrofurantoin Noradrenalin Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Phenolthiazin Phytonadion Promethazin Tetracyclin Vancomycin Vitamin complex B
Natri glucoheptonat	Cephalotin	Tetracyclin
Halothan	Cao su	Các nguyên liệu plastic
Heparin	Dimenhydrinat Erythromycin Hydrocortison Hydroxyzin Kanamycin Kanamycin (sulfate) Nhóm SO_4 Noradrenalin Novobiocin Oxytetracyclin Papaverin Penicilin G	Penicilin G (Kali) Pentobarbital Phenolthiazin Phenylbutazon Promethazin Promethazin (HCl) Succinylcholin Sulfadiazin Tetracyclin Tetracyclin (HCl) Thiopental Vancomycin Vitamin Complex B
	Ddịch glucose 2,5 → 10% Dung dịch natri lactate	Methylprednisolon Pethidin

Thuốc	Tương kỵ với	
Histamin	Dung dịch lactate Ringer Kanamycin Magnesi sulfat	Plasmagel Promethazin Protein thuỷ phân
Insulin	Dung dịch glucose Dung dịch kiềm Methylprednisolon	Polyethylen Vitamin Complex B
Iod (dẫn chất)	Các dẫn chất của thuỷ ngân	
Isoprenalin	Hydrocortison Methylprednisolon	Protein thuỷ phân
Kali clorid	Methicilin Nitrofurantoin Novobiocin Oxytetracyclin	Pentobarbital Succinylcholin Thiopental Warfarin
Kanamycin	Aminophylin Calci gluconat Cephalotin Cloramphenicol Diphenylhydrantoin Heparin (calci) Heparin (natri) Hydrocortison Hydroxydion Methicilin Methylprednisolon Natri bicarbonat	Nitrofurantoin Noradrenalin Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Phenobarbital Phenolthiazin Prochlorperazin Sulfafurazoi Sulfisoxazol Thiopental Vitamin Complex B
Ketamin	Barbituric	
Lignocain	Hexomedin Methylprednisolon	Thiopental Vincristin
Neosynephrin	Diphenylhydrantoin	Hydrocortison
Noradrenalin	Ampicilin Bicarbonat Cephalotin Clorothiazin Diphenylhydrantoin Heparin Hydrocortison	Novobiocin Oxacillin Pentobarbital Phenobarbital Sulfadiazin Sulfisoxazol Tetracyclin

Thuốc	Tương kỵ với	
	Metaraminol	Thiopental
	Methycillin	Vitamin Complex B
	Nitrofurantoin	Warfarin
Novobioxin	Adrenalin	Kanamycin
	Aminophylin	Methicilin
	Aminosol	Natri bicarbonat
	Amobarbital	Nitrofurantoin
	Ampicillin	Noradrenalin
	Atropin	Novobiocin
	Calci clorid	Oxacilin
	Calci gluconat	Oxytetracyclin
	Cephalotin	Penicilin G
	Cloramphenicol	Pentobarbital
	Clorothiazid	Phenobarbital
	Clortetracylin	Phenolthiazin
	Dextran trong dd muối	Phytonadion
	Digitoxin	Succinylcholin
	Diphenylhydrantoin	Sulfadiazol
	Ergonovin	Tetracyclin
	Erythromycin	Thiopental
	Heparin	Vancomycin
	Hyaluronidase	Nitrofurantoin
	Hydrocortison	Warfarin
Oleandomycin	Clorothiazid	Papaverin
	Methylprednisolon	Theophylin
Oxacilin	Nitrofurantoin	Pentobarbital
	Noradrenalin	Succinylcholin
	Novobiocin	Tetracyclin
	Oxytetracyclin	Vitamin Complex B
Oxygen	Dầu	Chất béo
	Alimemazin	Nitrofurantoin
	Amobarbital	Novobiocin
	Ampicilin	Oxacilin
	Arginin-Sorbitol	Papaverin
	Calci clorid	Penicilin G
	Calci gluconat	Pentobarbital
	Cephalotin	Phenobarbital

Thuốc	Tương kỵ với	
Oxytetracyclin	Cloramphenicol Clopromazin Colimycin Diphenylhydrantoin Erythromycin Heparin Hydrocortison Kanamycin Lincomycin Lipidiol Methicilin Methylprednisolon Natri bicarbonat	Phenolthiazin Phenytoin Streptomicin Succinylcholin Sulfadiazin Sulfadiazol Thiopental Triamcinolon Vancomycin Vitamin nhóm B Vitamin Complex B Vitamin K1 Warafin
Papaverin	Aminophyllin Calcium clorid Colimycin Heparin Hydrocortison Long não	Methylprednisolon Oleandomycin Sulfamid Terramycin Thiopental Trophysan
PAS	Ethionamid	
Penicilin G	Adrenalin Amphotericin B Clorpromazin Dung dịch glucose Heparin Hydroxyzin Metaraminol Novobiocin Oxytetracyclin	Pentobarbital Phenolthiazin Phenytoin Prochlorperazin Promethazin Terramycin Tetracylin Thiopental Vancomycin
Pentobarbital	Adrenalin Aminophylin Aminosol Ampicilin Atropin Calci Clorid Calci Gluconat Cephaloridin	Kanamycin Methicilin Natri bicarbonat Nitrofurantoin Noradrenalin Novobiocin Oxacilin Oxytetracyclin

Thuốc	Tương kỵ với	
	Chloramphenicol Chlorothiazid Clorpromazin Clortetracyclin Digitoxin Diphenhydramin Diphenylhydrantoin Ergonovin Erythromycin Heparin Hyaluronidase hydrocortison Kali clorid	Penicillin G Pentobarbital Phenolthiazin Prochlorperazin Promethazin Succinylcholin Sulfadiazin Sulfisoxazol Tetracyclin Thiopental Vancomycin Vitamin Complex B Warfarin
Pethidin	Barbituric	Hydroxydion
Phenazon	Muối sắt Phenol	Piperazin Uroformin
Phenobarbital Natri	Ampicilin Clorothiazid Diphenylhydrantoin Erythromycin Hydrocortison Hydroxyzin Kanamycin Natri bicarbonat Nitrofurantoin Noradrenalin	Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital Phenolthiazin Prochlorperazin Promethazin Sulfisoxazol Thiopental Vancomycin Warfarin
Phenolthiazin	Adrenalin Aminophylin Cloramphenicol Clorpromazin Dexamethason Diphenylhydrantoin Dimenhydrinat Erythromycin Heparin Kanamycin	Methicilin Methylprednisolon Oxytetracyclin Penicilin G Pentobarbital Plasmagel Sulfafurazol Terramycin Vancomycin Vitamin Complex B

Thuốc	Tương kỵ với	
Phenylbutazon	Acid ascorbic Heparin	Methylprednisolon Thiamin
Piperazin	Phenazon	
Plasmagel	Chlortetracylin Oxytetracyclin	Phenolthiazin
Polymicyxin B	Cephalotin Cloromycetin Clortetracyclin	Nitrofurantoin Prednisolon Tetracyclin
Procain	Methylprednisolon Penthiobarbital	Dung dịch Ringer
Procainamid	Diphenylhydrantoin	
Prochlorperazin	Aminophylin Calci gluconat Cephalotin Chloramphenicol Diphenylhydrantoin Heparin Hydrocortison Kanamycin Methicillin Novobiocin	Oxytetracyclin Penicilin G Pentobarbital Phenobarbital Sulfisoxazol Tetracyclin Thiopental Vancomycin Vitamin Complex B
Promethazin	Aminophylin Cloramphenicol Colimycin Diphenylhydrantoin Heparin Hydrocortison	Methicilin Methylprednisolon Penicilin G Sulfisoxazol Thiopental Triamcinolon
Protein thuỷ phân	Acetazolamid Acid aminocaproic ACTH Adrenalin Albumin người Alcol ethylic Aminophylin Ammoni clorid Angiotensin	Insulin Isoproterenol Kalium clorid Magnesi Sulfat Methamphtamin Methicilin Morphin Natri dehydrocholat Natri Iodid

Thuốc	Tương kỵ với	
	Calcium gluconat	Nicethamid
	Cephalotin	Nitrofurantoin
	Chloramphenicol	Noradrenalin
	Cyanocobalamin	Ocytocin
	Cyclophosphamid	Oestrogen
	Dexpenthenol	Oxacilin
	Dimenhydrinat	Oxytetracyclin
	Diphenydramin	Papaverin
	D-Turbocurarin	Penicilin G
	Dung dịch natri bicarbonat	Pentetrazol
	Ephedrin	Pentobarbital
	Ergonovin	Polymyxin B
	Erythromycin	Procain
	Ethamivan	Promethazin
	Enthionamid	Rifomycin
	5-Fluoro-uracil	Succinylcholin
	Heparin	Tetracyclin
	Histamin	Tribennamin
	Hyaluronidase	Uabain
	Hydralazin	Warfarin
	Hydrocortison	
Streptomycin	Aminophylin	Nitrofurantoin
	Amobarbital	Novobiocin
	Ampicilin	Oxacilin
	Cephalotin	Oxytetracyclin
	Cloramphenicol	Pentobarbital
	Heparin	Sulfadiazin
	Kali Clorid	Sulfisoxazol
	Metaraminol	Thiopental
	Methicilin	Warfarin
Sulfadiazin	Adrenalin	Oxytetracyclin
	Aminophylin	Pentobarbital
	Calci Clorid	Phenobarbital
	Cephalotin	Sulfisoxazol
	Cloramphenicol	Tetracyclin
	Clortetracyclin	Thiopental
	Heparin	Vancomycin
	Methicilin	Vitamin Complex B
	Nitrofurantoin	Warfarin
	Novobiocin	

Thuốc	Tương kỵ với	
Sulfamerazin	Triamcinolon	
Sulfamid	Papaverin	
Sulfisoxazol	Aminophylin Amobarbital Ampicilin Cephalotin Cloramphenicol Dimenhydrinat Diphenylhydrantoin Heparin Hydroxyzin Kanamycin Levallorphan Metaraminol Methicillin Nitrofurantoin	Noradrenalin Novobiocin Oxytetracyclin Penicilin G Pentobarbital Phenobarbital Phenolthiazin Prochlorperazin Succinylcholin Sulfadiazin Tetracyclin Thiopental Vancomycin Vitamin Complex B Warfarin
Sultiren	Penicilin G	
Tetracyclin	Adrenalin Aminophylin Amphotericin B Ampicilin Cephalotin Calci clorid Calci gluconat Colimycin Diphenylhydrantoin Erythromycin Heparin Hyaluronidase Hydrocortison Methicilin methylprednisolon	Natri bicarbonat Nitrofurantoin Noradrenalin Novobiocin Oxacilin Penicilin G Pentobarbital Phenobarbital Phenolthiazin Polymyxin B Sulfadiazin Sulfisoxazol Triamcinolon Vitamin Complex B Warfarin
THAM	Cephaloridin	
Thiamin	Penthiobarbital Phenolthiazin	Phenylbutazon
	Acid ascorbic	Metamphetamine

Thuốc	Tương kỵ với	
Thiopental	Adrenalin	Methicilln
	Aminophylin	Methylprednisolon
	Ampicillin	Natri Bicarbonat
	Arfonad	Noradrenalin
	Atropin	Novobiocin
	Calci gluconat	Oxytetracyclin
	Cephaiotin	Pancuronium
	Cloramphenicol	Papaverin
	Chlortetracyclin	Penicilin G
	Digitoxin	Pethidin
	D-Tubocurarin	Phenothiazin
	Diphenylhydrantoin	Procain
	Dung dịch glucose	Promethazin
	Dung dịch protid	Succinylcholin
	Erythromycin	Sulfadiazin
	Heparin	Sulfisoxazol
	Kali clorid	Tetracyclin
	Kanamycin	Thiamin
	Lignocain	Vitamin Complex B
Triamciolon	Aspartat	Oxytetracyclin
	Calci gluconat	Promethazin
	Clorpromazin	Streptomycin
	Framycetin	Sulfamerazin
	Kanamycin	Tetracyclin
Tripelennamin	Cloramphenicol	Phenobarbital
	Pentobarbirtal	Phenytoin
Vancomycin	Aminophylin	Nitrofurantoin
	Cloramphenicol	Novobiocin
	Clotetracyclin	Penicilin G
	Dexamethason	Pentobarbital
	Diphenylhydrantoin	Phenobarbital
	Heparin	Promethazin
	Hydrocortison	Sulfadiazin
	Methicilin	Sulfisoxazol
	Natri Bicarbonat	Vitamin Complex B
Viomycin	ACTH	
Vincaleucoblastin	Các chất chống phân bào khác	Methylprednisolon

Thuốc	Tương kỵ với	
Vincristin	Các chất chống phân bào khác	Methylprednisolon
Vitamin B Complex	Aminophylin Ampicilin Cloramphenicol Chlorothiazin Clorpromazin Clortetracyclin Digitoxin Diphenylhydantoin Erythromycin Heparin Hydrocortison Hydroxydion Insulin Methicilin Methylprednisolon	Natri Bicarbonat Nitrofurantoin Noradrenalin Novobiocin Oxacillin Oxytetracyclin Pentobarbital Penicilin G Phenolthiazin Sulfisoxazol Tetracyclin Thiopental Vancomycin Warfarin
Vitamin K1	Ampicilin Cephalotin Digitoxin Diphenylhydantoin Hydrocortison Methicilin Methylprednisolon Nitrofurantoin Novobiocin	Oxytetracyclin Pentobarbital Phenobarbital Prochloprerazin Sulfadiazin Thiopental Vancomycin Warfarin
Warfarin	Adrenalin Aminophylin Atropin Kali clorid Methicilin Nitrofuratoin Noradrenalin Novobiocin Oxytetracyclin Pentobarbital	Phenobarbital Phenothiazin Promethazin Dung dịch fructose Dung dịch glucose Succinylcholin Sulfadiazin Sulfisoxazol Tetracyclin Vitamin B Complex

PHỤ LỤC 6. HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC

(với một số thuốc thông dụng)

(Nguồn: Dược lâm sàng, Bộ môn Dược lâm sàng, NXB Y học 2006)

Tên Quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	xa bữa ăn	lúc ăn	tùy ý			
Amoxicilin	o				+	
Ampicilin	●				+	
Oxacilin	●					
Penicilin V (muối K)	●				+	
Pivmecilinam			o	sữa, alcol		
Amoxicilin + A.Clavulanic			o	sữa		
Cefaclor	o					
Cefalexin	o			sữa, alcol		
Cefadroxil		o				
Cefradin	o			alcol		
Tất cả tetracyclin thế hệ 1	●			sữa		Khoảng cách 2-3 giờ giữa thuốc và sữa
Doxycyclin mynocyclin		● ●		sữa sữa		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Erythromycin ethylsuccinat			o	nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hoá
Erythromycin propionat	o			nước quả	+	nt
Josamycin	o					nt
Spiramycin			o			nt
Clindamycin			o	nước soda		Không uống ở tư thế nằm
Lincomycin	●			nước soda		Không uống ở tư thế nằm

Cloramphe-nicol			o	alcol		
Co-trimoxazol		o				
Acid nalidixic		o				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Acid oxolinic		o				nt
Acid pipemidic		o				nt
Peflacin		o				nt
Rosoxacin	o					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Etham butol	o					Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc vào buổi sáng lúc đói
Isoniazid	●			alcol	tránh thức ăn có tyramin	
Rifampicin	●					
AmphotericinB	●					
Griseofulvin		●		alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		o		alcol	nhiều nước quả	nt
Metronidazol		o		alcol		
Cioroquin						
Chống đông máu AVK	vào một giờ cố định			alcol		Tránh thức ăn giàu vit K
Hydralazin		●		alcol		
Prazosin			o	alcol		
Captopril	o			alcol		
Enalapril			o	alcol		
Ramipril			o	alcol		
Atenolol	o			alcol		
Bisoprolol			o	alcol		Buổi sáng
Celiprolol	o			alcol		Trước bữa sáng
Labetalol		o		alcol		Sau khi ăn
Nadolol				alcol		
Propranolol		o		alcol		Dạng LP uống vào buổi sáng

Aspirin		●		alcol		Tác dụng giao động theo thời điểm uống
Paracetamol	o			alcol, nước quả		
Propoxyphen		o		alcol		
Theophylin	o	o		sữa		Tác dụng tốt vào buổi sáng
Theophylin LP	o					Thường uống đêm để bảo vệ giấc ngủ
Thuốc chống ung thư	o					Không nhai hoặc phá vỡ viên
Vitamin & muối khoáng		●				

Ghi chú: ● bắt buộc tuân thủ o có thể thay đổi thời điểm uống

PHỤ LỤC 7. MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM

(Xếp theo thứ tự ABC)

(Nguồn: Dược lâm sàng, Bộ môn Dược lâm sàng, NXB Y học 2006)

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số
	Đơn vị cũ	Đơn vị mới	Chuyển đổi
Alanin amino transferase (ALAT, GPT)	0-35 U/l	0 - 0,58 µkat/l	0,01667
Aspartat amino transferase (ASAT, GOT)	0-35 U/l	0-0,58 µkat/l	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dl	40-50 g/l	10
Áp suất thẩm thấu*	280-300 mOsm/kg	280-300 mOsm/kg	1
Bilirubin toàn phần	0,1- 1,0 mg/dl	2-18 µmol/l	17,10
Bilirubin trực tiếp	0 - 0,2 mg/dl	0 - 4 µmol/l	17,10
Ca^{++}	8,8 - 10,3 mg/dl	2,20-2,58 mmol/l	0,2495
Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dl	4,1-4,6 mmol/l	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dl	1,30-3,30 mmol/l	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dl	0,80-1,80 mmol/l	0,02586
CO_2 toàn phần	22-28 mEq/l	22-28 mmol/l	1
Cl^-	95-105 mEq/l	95-105 mmol/l	1
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/l	0-2,16 µkat/l	0,01667
Creatinin	0,6-1,2 mg/dl	50-110 µmol/l	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75-125 ml/phút	1,24-2,08 ml/s	0,01667
Globulin	2,3-3,5 g/dl	23-35 g/l	10
Glucose	70-110 mg/dl	3,9-6,1 mmol/l	0,05551
K^+	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	1
Lactat dehydrogenase	50-150 u/l	0,82-2,66 µkat/l	0,01667
Na^+	135-147 mEq/l	135-147 mmol/l	1
Phosphat	2,5-5,0 mg/dl	0,80-1,60 mmol/l	0,3229
Phosphatase acid	0-5,5 U/l	0-90 hkat/l	16,67
Phosphatase kiềm	30-120 U/l	0,5-2,0 µkat/l	0,01667
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/dl	60-80 g/l	10
Transaminase (GOT) Trasaminase (GPT)	xem ASAT và ALAT		
Triglycerid	< 160 mg/dl	< 1,80 mmol/l	0,01129
Ure	20- 40 mg/dl	3,3-6,6 mmol/	0,165
Acid uric	2,0-7,0 mg/dl	120-420 µmol/l	59,48

PHỤ LỤC 8. NHỮNG TRẠNG THÁI BỆNH LÍ DO THUỐC GÂY RA VỚI MỘT SỐ CƠ QUAN

Phần này liệt kê những trạng thái bệnh lý do thuốc gây ra với một số cơ quan trọng của cơ thể. Mục đích của phần này nhằm giúp DSLS có thêm thông tin về thuốc để tư vấn cho thầy thuốc và hướng dẫn dùng thuốc cho bệnh nhân và cũng là tài liệu để tiến hành phần thực hành và seminar. Phần danh mục thuốc đưa vào chương này được chọn lựa theo danh mục có trong dược thư Quốc gia, những thuốc thuộc chuyên khoa quá hẹp, ít phổ biến không đề cập đến.

Thông tin trong chương này lấy từ 3 nguồn chính:

- Dược thư Quốc gia Việt nam (Bộ Y tế, 2002).
- British National Formulary, 2001.
- Handbook of Clinical Drug Data (Philip O.Anderson, James E.Knober, William G. Troutman, Appleton & Lange, 10th edition, 2002.

Đánh giá về tác dụng không mong muốn (ADR) dựa trên tỷ lệ gặp của mỗi loại, chia thành 3 mức độ theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO):

- Thường gặp: ADR > 1/100 số người dùng thuốc
- Ít gặp: 1/1000 < ADR < 1/100
- Hiếm gặp: ADR < 1/1000

Chúng tôi không đề cập đến cách xử trí ADR. Những thông tin này có thể tham khảo ở Dược thư Quốc gia Việt Nam và những tài liệu chuyên khảo về thuốc.

Những trạng thái bệnh lý được trình bày trong phần này bao gồm:

1. Rối loạn tạo máu do thuốc
2. Bệnh gan do thuốc
3. Bệnh thận do thuốc
4. Bệnh mắt do thuốc
5. Bệnh tai do thuốc
6. Viêm tuỵ do thuốc
7. Rối loạn chức năng tình dục do thuốc
8. Bệnh da do thuốc

(Nguồn: Handbook of Clinical Drug Data, 10th edition, Aderson Philip O. et all, McGrawn Hill, 2002)

1. RỐI LOẠN TẠO MÁU DO THUỐC (Drug- Induced Dysrasia)

Phần này không đề cập đến rối loạn tạo máu do các hoá chất điều trị ung thư.

Có 5 loại rối loạn máu (RLM) được viết tắt như sau:

AA	Thiếu máu bất sản	Aplastic Anemia
AGN	Mất hoặc giảm bạch cầu hạt	Agranulocytosis/ Granulocytopenia
HA	Thiếu máu do tan máu	Hemolytic Anemia
MA	Thiếu máu hồng cầu to	Macrocytic Anemia
Th	Giảm tiểu cầu	Thrombocytopenia

Thuốc	Loại RLTM	Tần suất và nguyên nhân có thể gây RLTM
Acetaminophen	Th	1/1000 < ADR < 1/100, có thể do phản ứng miễn dịch
Acid Ascorbic	HA	1/1000 < ADR < 1/100, xảy ra khi dùng liều cao ở người thiếu G6PD
Alpha Interferon	Th	ADR >1/100
Alcol	HA	Hay gặp ở người nghiện rượu mạn tính
	MA	Hậu quả của suy dinh dưỡng và giảm hấp thu và/hoặc sử dụng folat. Đáp ứng nhanh với điều trị bằng acid folic
	Th	Thoáng qua ở nhiều người uống rượu; giảm tiểu cầu kéo dài thường đi kèm với bệnh gan do rượu tiến triển
Amphotericin B	AGN	ADR < 1/1000
	Th	< 1/1000
Aspirin	HA	ADR>1/100. Hầu hết gặp ở người thiếu G6PD, thường gặp khi mắc kèm thêm bệnh nhiễm trùng hoặc các yếu tố bệnh lý khác
	Th	1/1000<ADR<100. Ngoài tác dụng của thuốc lên kết tập tiểu cầu, giảm tiểu cầu có thể xảy ra; có thể là do phản ứng miễn dịch
Azathioprin	AGN	ADR>1/100. Số lượng bạch cầu giảm < 2500/μL xảy ra ở khoảng 3% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị điều trị bằng azathioprin. Khoảng 15% bệnh nhân giảm bạch cầu ở mức độ nhẹ hơn.

Captopril	AGN	Tần suất gặp 1/5000 bệnh nhân. Tăng lên đáng kể ở bệnh nhân giảm chức năng thận và/hoặc có bệnh về chất tạo keo ở mạch (tới 7%). Thường gặp ở 3 tuần đầu khi điều trị.
Carbamazepin	AA	ADR<1/1000. Từ 1964- 1988 có 27 ca được báo cáo. Có thể xảy ra muộn, vài tuần hay vài tháng sau khi bắt đầu điều trị.
	AGN	ADR>1/100. Giảm bạch cầu thoáng qua gặp ở 10% bệnh nhân, thường trong tháng đầu tiên điều trị. Phục hồi trong vòng một tuần sau khi ngừng thuốc. Giảm bạch cầu kéo dài gặp ở khoảng 2% bệnh nhân.
	Th	Tần suất gặp khoảng 2%.
Cephalosporin	AGN	Hiếm gặp, có thể là do phản ứng miễn dịch nhưng thường xảy ra khi dùng liều cao.
	HA	Test Coombs dương tính thường xảy ra và kéo dài tới 2 tháng sau khi ngừng thuốc. Tan máu hiếm gặp.
	Th	Hiếm gặp, là hậu quả của phản ứng miễn dịch. Thường xảy ra ở cuối quá trình điều trị.
Chloramphenicol	AA	Tần suất gặp khoảng 1/12000- 1/50000. Đa số ca xảy ra khi dùng đường uống và sau khi đã ngừng thuốc, có thể là do chất chuyển hoá độc. Thiếu máu bất sản có thể xảy ra cả khi dùng chloramphenicol nhỏ mắt nhưng rất hiếm. Không nên nhầm lẫn AA với thiếu máu phụ thuộc liều do chloramphenicol.
	AGN	1/1000 <ADR <1/100
	HA	1/1000 <ADR <1/100; ở người thiếu G6PD.
Chống trầm cảm, dị vòng	AGN	Phản ứng đặc ứng do độc tính trực tiếp chứ không phải dị ứng. Hay gặp ở tuần thứ 2 - 8 dùng thuốc.
Cimetidin	AA	ADR <1/1000
	AGN	ADR <1/1000. Thường xảy ra với bệnh nhân có bệnh hệ thống hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến tạo máu.
Cloroquin	AGN	ADR <1/1000. Hiếm gặp, có thể phụ thuộc liều
	HA	Hiếm gặp. Nghi ngờ có thể là do thiếu G6PD
Dapson	AGN	ADR <1/1000. Nhiều ca xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc khác nên khó kết luận liệu dapson có phải là nguyên nhân hay không

	HA	ADR>1/100, gặp ở bệnh nhân thiếu G6PD; cũng có thể do các cơ chế khác. Có thể phụ thuộc liều: ít gặp ở liều 100mg/ngày nhưng hay gặp ở liều 200- 300mg/ngày.
Digoxin	Th	Hiếm gặp. Có bằng chứng là do cơ chế miễn dịch.
Dimercaprol	HA	Ở bệnh nhân thiếu G6PD
Fluconazol	Th	ADR<1/1000
Flucytosin	AGN Th	ADR<1/1000. Phụ thuộc liều, khi nồng độ thuốc trong huyết tương > 125mg/L ADR<1/1000. Phụ thuộc liều, khi nồng độ thuốc trong huyết tương > 125mg/L
Foscarnet	AGN	ADR<1/1000. Đã gặp giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân dùng foscarnet điều trị viêm võng mạc do cytomegalovirus
Furosemid	Th	ADR<1/1000; Thường nhẹ và không triệu chứng
Ganciclovir	AGN Th	ADR>1/100. Giảm bạch cầu đa nhân gặp ở khoảng 40% bệnh nhân, thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng đã xảy ra những trường hợp không hồi phục và gây tử vong. ADR>1/100. Giảm tiểu cầu gặp ở khoảng 20% bệnh nhân
Globulin miễn dịch	AGN HA	Giảm bạch cầu thoáng qua thường xảy ra khi tiêm tĩnh mạch. Tan máu, test Coombs dương tính cấp đã gặp ở bệnh nhân dùng liều cao.
Heparin	Th	ADR>1/100. Rất nhiều bệnh nhân có giảm tiểu cầu nhẹ hoặc thoáng qua sau 5-8 ngày dùng heparin. Khoảng 3% bệnh nhân có giảm tiểu cầu kéo dài qua cơ chế trung gian miễn dịch, kèm theo tăng tạo thrombin và dẫn tới huyết khối trầm trọng ở 30-60% trường hợp. Xảy ra khi dùng truyền ngắt quãng, truyền liên tục và chế độ liều nhỏ ("minidose"). Ít gặp với tiêm dưới da. Ngừng heparin định kỳ giúp giảm bớt những biến chứng, số lượng tiểu cầu trở về bình thường trong vòng 7-10 ngày. So với heparin phân tử lượng lớn, heparin phân tử lượng thấp (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin) ít kích thích sự tạo thành các phức hợp miễn dịch dẫn tới giảm tiểu cầu hơn nhiều lần. Tuy nhiên heparin phân tử lượng thấp không giúp hạn chế giảm tiểu cầu ở những bệnh nhân đã hình thành kháng thể liên quan đến heparin

Indomethacin	AA	ADR<1/1000Mặc dù hiếm gặp, nguy cơ thiếu máu bất sản do indomethacin cao gấp 12,7 lần so với người không dùng thuốc, đặc biệt là khi dùng thường xuyên và kéo dài.
	AGN	ADR<1/1000. Mặc dù hiếm gặp, nguy cơ cao gấp 9 lần so với người không dùng thuốc
Isoniazid	AGN	1/1000<ADR<1/100. Có thể do phản ứng miễn dịch.
	Th	1/1000<ADR<1/100. Có thể do phản ứng miễn dịch.
Levamisol	AGN	Có thể là kết quả của phản ứng tự miễn, tuần suất >4% ở một số nghiên cứu. Sự có mặt của HLA-B27 phenotype trong dấu hiệu viêm khớp dạng thấp huyết thanh dương tính có thể là yếu tố khởi phát quan trọng
	Th	Hiếm gặp
Levodopa	HA	ADR<1/1000. Phản ứng tự miễn, test Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính phổ biến, nhưng tan máu hiếm gặp. Dạng phối hợp carbidopa-levodopa cũng gây tan máu
Lợi tiểu nhóm thiazid	HA	ADR<1/1000. Cơ chế chính xác chưa rõ, có thể là phản ứng miễn dịch
	Th	ADR<1/1000. Giảm tiểu cầu nhẹ thường gặp nhưng hiếm gặp với những trường hợp nặng. Có thể do phản ứng miễn dịch.
Mefenamic acid	HA	Được dự đoán là do tự miễn
Methimazol	AA	Hiếm gặp nhưng có nguy cơ tăng. Thường xảy ra trong 3 tháng điều trị đầu tiên
	AGN	Tần suất khoảng 0,31%. Xảy ra ở chủ yếu ở nữ giới và có biểu hiện tăng theo tuổi. Đa số trường hợp xảy ra trong 3 tháng đầu dùng thuốc. Theo dõi bệnh nhân trong giai đoạn này có thể phát hiện mất bạch cầu hạt trước khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng
Methyldopa	HA	ADR<1/1000. Phản ứng tự miễn, test Coombs dương tính ở 5-25% bệnh nhân, phụ thuộc liều; tan máu xảy ra ở <1%, khởi phát từ từ sau ≥ 4 tháng dùng thuốc. Hồi phục nhanh chóng sau khi ngừng thuốc
	Th	ADR<1/1000. Có thể do phản ứng miễn dịch

Muối vàng	AA	Không phụ thuộc liều, tuy tác dụng này không phổ biến nhưng đã gặp một số ca tử vong
	AGN	Thường ngắn và tự hết khi ngừng thuốc
	Th	Không phụ thuộc liều và thời gian dùng; tần suất ước tính 1-3%. Thường xảy ra khi dùng liều nạp (1000mg đầu tiên) nhưng cũng có thể xuất hiện muộn hơn sau khi đã ngừng thuốc. Cơ chế chưa rõ, nhưng thường do trung gian miễn dịch. Khoảng 85% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu do muối vàng có HLA- DR3 phenotype, tỉ lệ có HLA-DR3 ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là 30%
Nalidixic acid	HA	ADR<1/1000; ở bệnh nhân thiếu G6PD. Có thể do cơ chế khác
	Th	ADR<1/1000, có thể liên quan đến suy thận
Nitrofurantoin	HA	ADR<1/100; ở bệnh nhân thiếu G6PD, cũng có thể do thiếu enolase (cơ chế chưa rõ)
Penicilamin	AA	1/1000<ADR<1/100; thường xảy ra sau vài tháng điều trị, do tác dụng độc trực tiếp trên tuỷ xương
	AGN	1/1000<ADR<1/100; đa số ca xảy ra trong tháng đầu điều trị.
	HA	1/1000<ADR<1/100; có thể do thiếu G6PD hoặc thay đổi lượng đồng khi điều trị bệnh Wilson.
	Th	1/1000<ADR<1/100; có thể là do phản ứng miễn dịch. Thường xảy ra trong 6 tháng điều trị đầu tiên
Penicilin (các loại penicilin)	AA	ADR < 1/1000
	AGN	Hiếm gặp với hầu hết các penicillin nhưng hay gặp với methicilin. Nguy cơ giảm bạch cầu tăng khi dùng đường tiêm kéo dài >2 tuần
	HA	Test Coombs' trực tiếp dương tính khi tiêm tĩnh mạch liều cao. Tan máu hiếm gặp
Phenobarbital	MA	ADR < 1/1000. Thường đáp ứng với acid folic
Phenytoin	AA	ADR < 1/1000.
	AGN	ADR < 1/1000. Xuất hiện sau vài ngày đến nhiều năm [illegible] điều trị.

	MA Th	Thiếu máu hồng cầu to thể nhẹ rất hay gặp (ADR > 1/100), khởi phát không dự đoán trước được nhưng thường sau >6 tháng điều trị. Do giảm hấp thu và/hoặc giảm sử dụng folat, đáp ứng với điều trị bằng acid folic (tuy nhiên dùng folic có thể làm giảm nồng độ phenytoin). ADR < 1/1000; có thể do phản ứng miễn dịch.
Primaquin	HA	1/1000 < ADR < 1/100. Gặp ở bệnh nhân thiếu G6PD
Primidon	MA	Tương tự như phenobarbital, tỷ lệ gặp có thể thấp hơn; khởi phát không dự đoán được, có thể muộn tới vài năm sau khi đang dùng thuốc, một số trường hợp đáp ứng với điều trị bằng acid folic.
Procainamid	AGN ...	ADR < 1/1000 nhưng khoảng 25% trong số đó tử vong. Xảy ra với cả dạng bào chế thông thường và dạng viên tác dụng kéo dài. Thường xảy ra trong vòng 90 ngày dùng thuốc đầu tiên. Không có mối liên quan đến liều dùng hàng ngày hay tổng liều.
Propylthiouracil	AA AGN	ADR < 1/1000 nhưng là có tăng nguy cơ. Thường xảy ra trong 3 tháng dùng thuốc đầu tiên 1/1000 < ADR < 1/100; xảy ra chủ yếu ở nữ giới và có xu hướng tăng cùng tuổi tác. Đa số trường hợp xảy ra trong 3 tháng đầu dùng thuốc. Theo dõi bệnh nhân trong giai đoạn này có thể phát hiện thiếu bạch cầu đa nhân trước khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng. Có một cố bằng chứng cho thấy là hậu quả của phản ứng miễn dịch.
Quinacrin	AA HA	ADR < 1/1000. Khoảng 50% số ca được báo cáo khởi đầu bằng mẩn đỏ hoặc ban dạng liken Gặp ở người thiếu G6PD, khi mắc kèm thêm bệnh nhiễm trùng hoặc các yếu tố bệnh lý khác
Quinidin	AGN HA Th	Hiếm gặp; có liên quan đến cơ chế miễn dịch Ở bệnh nhân thiếu G6PD (không gặp ở người da đen); Cơ chế miễn dịch khởi phát nhanh đã được đề cập đến Gây bởi kháng thể đặc hiệu với quinidin, hầu như không có phản ứng chéo với quinin. Chiếm tỉ lệ lớn của giảm tiểu cầu gây ra do thuốc.

Quinin	AGN	ADR < 1/1000
	HA	ADR < 1/1000; gặp ở bệnh nhân thiếu G6PD (không gặp ở người da đen), có thể là do cơ chế miễn dịch vì kháng thể với hồng cầu phụ thuộc quinin được tìm thấy trong hội chứng tan huyết- urê huyết gây ra bởi quinin.
	Th	ADR < 1/1000; gây ra bởi kháng thể đặc hiệu với quinin, hầu như không có phản ứng chéo với quinidin. Tử vong đã được báo cáo. Đã gặp ở người uống nước tăng lực có chứa quinin.
Rifampicin	HA	ADR < 1/1000, nhưng nhiều bệnh nhân có test Coombs' dương tính, khởi phát sau vài giờ ở những bệnh nhân mẫn cảm
	Th	ADR < 1/1000. Phá huỷ tiểu cầu ở ngoại vi có lẽ là hậu quả của phản ứng miễn dịch; rất khó kết luận có phải là do rifampin hay không vì thuốc này luôn được dùng kèm với các thuốc khác
Sulfasalazin	AGN	1/1000 < ADR < 1/100. Khởi phát trong 3 tháng đầu tiên dùng thuốc, hồi phục trong 2 tuần sau khi ngừng thuốc.
	HA	ADR > 1/100; gặp ở bệnh nhân thiếu G6PD, tuy nhiên cũng có thể gặp ở người không thiếu enzym này. Tan máu có thể gặp nhiều hơn ở những người acetyl hoá chậm
	MA	ADR < 1/1000
Sulfonamid (nhóm thuốc kháng khuẩn cấu trúc sulfonamid)	AA	Hầu hết là do các sulfonamid thế hệ cũ gây ra, rất hiếm gặp với các sulfonamid hiện đang được sử dụng
	AGN	Hầu hết là do các sulfonamid thế hệ cũ gây ra, rất hiếm với các sulfonamid hiện đang được sử dụng. Hiện tại xảy ra chủ yếu ở các trường hợp có phối hợp với trimethoprim; cũng gặp ở dạng phối hợp như sulfadiazin-bạc. Khởi phát thường nhanh.
	HA	Ở bệnh nhân thiếu G6PD, tuy nhiên cũng có thể gặp ở người không thiếu enzym này
	Th	ADR < 1/1000. Có lẽ là do phản ứng miễn dịch.
Thuốc tránh thai đường uống	MA	Hậu quả của giảm hấp thu và/hoặc giảm sử dụng folat. Chỉ xảy ra khi hàm lượng folat của bệnh nhân giảm đáng kể
Ticlopidin	AA	ADR < 1/1000. Xu hướng gặp ngày càng tăng
	AGN	ADR > 1/100, trong đó 1/1000 < ADR < 1/100 với trường hợp giảm trầm trọng. Kiểm tra công thức máu 2 tuần 1 lần trong 3 tháng đầu tiên. Ngừng ticlopidin nếu số lượng bạch cầu đa nhân <1200/μL.

	Th	ADR < 1/1000 gặp với ban xuất huyết do giảm tiểu cầu huyết khối. Thời gian khởi phát trung bình là 22 ngày. Điều trị thay thế huyết tương giúp giảm tỉ lệ tử vong.
Triamteren	MA	Hiếm gặp. Là chất ức chế mạnh men dihydrofolat reductase, nguy cơ cao nhất gặp ở người thiếu folat trước khi điều trị (ví dụ người nghiện rượu)
Trimethoprim	AGN	ADR < 1/1000; xảy ra khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với sulfonamid (dạng phối hợp hay gặp hơn).
	MA	ADR < 1/1000; đa số ca xảy ra 1-2 tuần sau điều trị. Thuốc này có tác dụng kháng folat yếu trên người nên chỉ cần chú ý với những người thiếu folat trước điều trị (ví dụ như người nghiện rượu)
	Th	ADR < 1/1000. Hay gặp nhất khi dùng phối hợp với sulfonamid. Nguy cơ cao gấp 124 lần so với người không dùng thuốc.
Vaccin	Th	Một nghiên cứu với 9 triệu liều vaccin sởi, rubella, quai bị dùng cho trẻ đã xác định tỉ lệ giảm tiểu cầu là 0,17 ca/100 000 liều vaccin sởi và lần lượt là 0,23; 0,87; 0,95 ca/100 000 liều đối với rubella, sởi- rubella, quai bị- sởi- rubella. Tỉ lệ này tương tự như tỉ lệ bị giảm tiểu cầu sau khi mắc bệnh ở những trẻ không tiêm chủng. Đa số trường hợp, số lượng tiểu cầu > 10000/μL.
Valproic acid	Th	ADR > 1/100. Với trường hợp giảm tiểu cầu nặng: ADR < 1/1000. Có thể do cơ chế miễn dịch và phụ thuộc liều
Vancomycin	AGN	ADR < 1/1000. Cơ chế chưa rõ
Vitamin K	HA	Gặp ở người thiếu G6PD, khi mắc kèm thêm bệnh nhiễm trùng hoặc các yếu tố bệnh lý khác. Tan huyết khi dùng liều cao, có thể gây vàng da ở trẻ sơ sinh, ít khi gây độc ở trẻ lớn và người lớn
Xanh methylen	HA	Ở bệnh nhân thiếu G6PD
Zidovudin	AGN	ADR > 1/100. Hầu hết bệnh nhân giảm ít nhất 25% số lượng bạch cầu trung tính. Thường khởi phát trong 3 tháng đầu điều trị.
	MA	ADR > 1/100; thường bắt đầu trong những tuần đầu tiên dùng thuốc. Zidovudin là thuốc hay gây bệnh thiếu máu đại hồng cầu do thuốc nhất.

2. ĐỘC TÍNH TRÊN GAN DO THUỐC (Drug - induced hepatotoxicity)

Phần này chỉ bao gồm các thuốc đã có báo cáo xác thực là gây độc với gan. Những thuốc không liệt kê trong phần này vẫn có thể gây độc với gan bởi vì hầu hết các thuốc đều được báo cáo là làm tăng men gan. Phối hợp các thuốc có khả năng độc với gan sẽ làm tăng độc tính trên gan. Nhìn chung, độc tính với gan do thuốc thường xảy ra ở bệnh nhân cao tuổi, phụ nữ và người có tiền sử suy gan.

Thuốc	Thông tin
Acetaminophen	Viêm gan do acetaminophen mặc dù ít, vẫn được báo cáo với những bệnh nhân dùng thuốc liều cao với mục đích điều trị. Hoại tử trung tâm tiểu thuỳ gan có thể xảy ra sau khi quá liều đột ngột (≥140mg/kg cho trẻ em hoặc ≥ 6g ở người lớn). Những liều này làm bão hoà con đường chuyển hoá thuốc thông thường, tạo ra một lượng lớn chất chuyển hoá độc với gan. Trẻ em ít có nguy cơ viêm gan do acetaminophen hơn người lớn. Kết quả xét nghiệm cho thấy độc tính đối với gan đạt cao nhất sau 3 ngày kể từ khi bị ngộ độc cấp. Nghiện rượu, hoặc đang nhịn đói làm tăng độc tính của thuốc.
Acid valproic	Men gan cao xảy ra ở 7- 44% bệnh nhân, với 0,05- 1% bệnh nhân có triệu chứng trên lâm sàng. Độc gan gây tử vong hay gặp nhất với bệnh nhân ≤ 2 tuổi điều trị đồng thời nhiều thuốc (1/600) và 3- 10 tuổi điều trị thuốc đơn độc (1/16 000) hoặc phối hợp (1/8 300). Tổn thương tế bào gan lan toả, thoái hoá mỡ vi nang, hoại tử gan xảy ra không phụ thuộc liều và hay gặp nhất trong 2-3 tháng đầu điều trị. Một loạt các xét nghiệm chức năng gan không giúp dự đoán bệnh nhân có nguy cơ nhưng vẫn được khuyến cáo rộng rãi bởi việc ngừng thuốc ngay có thể đảo ngược được tình hình.
Alcol	Gan nhiễm mỡ xảy ra ở 70-100% người nghiện rượu, thường không có biểu hiện lâm sàng, nhưng khoảng 30% người nghiện rượu bị viêm gan do rượu và khoảng 10% bị xơ gan. Suy dinh dưỡng làm tăng thêm bệnh gan do rượu và rượu có thể làm tăng thêm độc tính với gan của các thuốc khác.
Allopurinol	U hạt ở gan, viêm gan, hoại tử gan có thể đi kèm với các triệu chứng khác (đặc biệt là mẩn ngứa, sốt, tăng bạch cầu ưa eosin, viêm mạch) ở những trường hợp mẫn cảm với allopurinol. Tổn thương thường khu trú nhưng cũng có những trường hợp tổn thương lan toả. Phản ứng này hiếm, nhưng nếu xảy ra rất nguy hiểm. Thường xảy ra sau 3-6 tuần điều trị. Suy thận có thể là yếu tố khởi phát của viêm gan do allopurinol. Tắc mật cũng có thể xảy ra.

Thuốc	Thông tin
Amiodaron	ADR < 1/1000. Transminase và LDH tăng nhẹ xảy ra ở một nửa số bệnh nhân trong khi loạn dưỡng phospholipid xảy ra ở hầu hết bệnh nhân; các xét nghiệm trở về bình thường khi ngừng thuốc. Các triệu chứng (vàng da, nôn buồn, nôn, gan to, sụt cân) xảy ra ở 1-4% trường hợp. Khởi phát điển hình sau 2-4 tháng điều trị, tuy nhiên có thể muộn tới ≥ 1 năm. Thời gian hồi phục sau khi ngừng thuốc kéo dài từ vài tháng tới ≥ 1 năm. Tác dụng độc liên quan đến liều của amiodaron dễ gặp ở bệnh nhân viêm gan do rượu. Xơ gan và tử vong cũng đã được báo cáo.
Amoxicillin + Acid clavulanic	1/1000 < ADR < 1/100. Tần suất tổn thương gan cấp do amoxicillin/ acid clavulanic cao hơn khi dùng đơn độc amoxicillin. Trong đa số trường hợp, tổn thương gan gặp là ứ mật. Nguy cơ tăng khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần, dùng liều cao, điều trị cho người cao tuổi.
Asparaginase	Thoái hoá mỡ hồi phục chậm xảy ra ở 50- 90% bệnh nhân, có vẻ do tác dụng lên quá trình tổng hợp protein của thuốc. Dùng thuốc hàng ngày có thể độc với gan hơn là dùng hàng tuần.
Azathioprin	1/1000<ADR<1/100. Thuốc này ít độc với gan hơn chất chuyển hoá là mercaptopurin. Độc tính trên gan của thuốc chủ yếu là ứ mật hơn là tổn thương tế bào gan. Tổn thương mạch, bao gồm tắc mạch, ban xuất huyết do bệnh gan đều đã được báo cáo, nhưng tần suất chưa rõ. Đã gặp thoái hoá tăng sản hạch khi dùng thuốc này ở bệnh nhân ghép thận hoặc gan.
Busulfan	Sử dụng cho bệnh nhân ghép tuỷ có thể gây ra bệnh tắc tĩnh mạch ở gan (có thể phụ thuộc liều). Mặc dù khó xác định chính xác nguyên nhân do đâu, hội chứng này xảy ra ở 20% người lớn và 50% trẻ em khi điều trị với tổng liều ≥ 16mg/kg.
Carbamazepin	ADR > 1/100. Thay đổi nhẹ kết quả xét nghiệm chức năng gan xảy ra thường xuyên. Hoại tử gan, u hạt ở gan, ứ mật cũng có thể xảy ra, một số ca có dấu hiệu của quá mẫn. Khởi phát thường trong 4 tuần đầu điều trị. Tử vong cũng đã được báo cáo.
Cephalosporin	Tăng nhẹ thoáng qua các chỉ số AST, ALT, phosphatase kiềm xảy ra thường xuyên. Ceftriaxon liên quan đến sự lắng cặn ở túi mật ở 25% bệnh nhân dùng thuốc.
Clorpropamid	Đa số phản ứng độc với gan là gây ứ mật và rõ ràng là do cơ chế miễn dịch. Tần suất ước tính khoảng 0,5 – 1%, thường xảy ra trong vòng 2 tháng đầu tiên dùng thuốc.

Thuốc	Thông tin
Clorzoxazon	Tổn thương tế bào gan đặc ứng hiếm xảy ra, tuy nhiên tử vong đã được báo cáo. Ngừng thuốc nếu phát hiện thấy transminase hoặc bilirubin tăng.
Chống trầm cảm, dị vòng	Tần suất tổn thương gan khoảng 1%, đa số trường hợp biểu hiện là ứ mật. Phản ứng mang tính đặc ứng này tương tự như ứ mật do phenothiazin.
Chống viêm phi steroid (NSAIDs)	Tỉ lệ mắc mới tổn thương gan có biểu hiện trên lâm sàng do NSAID ước tính là 1/10 000 bệnh nhân- năm. Tỉ lệ này gây ra do sundilac có thể cao gấp 5-10 lần so với các thuốc khác cùng nhóm. Một nửa các phản ứng với sundilac là ứ mật và 25% là tổn thương tế bào gan. Mặc dù các báo cáo trước kia có đề cập tỉ lệ độc gan cao hơn với diclofenac, các nghiên cứu gần đay không công nhận điều này.
Cisplatin	1/1000<ADR<1/100. Men gan tăng thoáng qua, phụ thuộc liều.
Clozapin	Tăng men gan thoáng qua xảy ra phổ biến trong 3 tháng đầu tiên dùng thuốc. Mặc dù một số ca viêm gan đột phát đã được báo cáo, nguy cơ độc với gan của clozapin là nhỏ và một số nhà nghiên cứu cho rằng không cần thiết phải kiểm tra thường qui.
Cocain	Hoại tử gan đã được báo cáo với các trường hợp lạm dụng cocain, ít nhất đã có 1 ca tử vong. Tần suất chưa xác định được.
Cyclosporin	Tăng nồng độ phosphatase kiềm và bilirubin liên hợp đi kèm với ứ mật xảy ra ở 50- 60% bệnh nhân. Sự thay đổi này thường la nhẹ và ít nguy cơ.
Dantrolen	Ít nhất có 1,8% bệnh nhân có dấu hiệu suy giảm chức năng gan trên kết quả xét nghiệm, viêm gan có triệu chứng xảy ra ở 0,6%, tỉ lệ tử vong trong số các bệnh nhân bị vàng da là 25%. Các yếu tố khởi phát bao gồm liều lượng dùng (>300mg/ngày), giới tính (nữ nhiều hơn nam), tuổi (>30 tuổi) và thời gian điều trị (≥ 2 tháng).
Dapson	Viêm gan có thể xảy ra như một biểu hiện của "hội chứng dapson", một phản ứng mẫn cảm toàn thân bao gồm mẩn ngứa, sốt và bệnh hạch bạch huyết (u hạch bạch huyết). Tần suất chính xác chưa biết nhưng có thể tới 5%. Khởi phát thường trong vòng 2 tháng đầu tiên điều trị. Đa số các trường hợp tổn thương gan do liên quan đến dapson là ở tế bào gan, một số ca ứ mật cũng xảy ra.
Disulfiram	Transminase huyết thanh tăng nhẹ xảy ra thường xuyên. Viêm gan gây ra do phản ứng mẫn cảm cũng thỉnh thoảng được báo cáo. Hầu hết các ca xảy ra trong vài tháng đầu điều trị. Ước tính tỉ lệ tử vong do viêm gan vào khoảng 1/30 000 người dùng/năm.

Thuốc	Thông tin
Erythromycin	Erythromycin vẫn được cho là thuốc hay gây vàng da, tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho thấy vàng da do thuốc này cũng ít gặp. ứ mật có vẻ là hậu quả của quá mẫn (60% có tăng bạch cầu ưa eosin, 50% có sốt), xuất hiện 10-14 ngày sau khi bắt đầu điều trị hoặc sau 1-2 ngày với những người đã từng dùng erythromycin. Mặc dù thuốc được dùng rất phổ biến cho trẻ em, hầu hết các báo cáo này là các ca bệnh nhân là người lớn. Các triệu chứng nhanh chóng mất đi sau khi ngừng thuốc, nhưng những thay đổi trên kết quả xét nghiệm có thể kéo dài tới 6 tháng. Đa số các ca xảy ra với muối estolat, nhưng độc tính trên gan cũng xảy ra với các muối ethylsuccinat, stearat và propionat và erythromycin dạng base.
Ethionamid	Viêm gan xảy ra ở 3-5% bệnh nhân, tăng men gan xảy ra ở khoảng ≥ 30%. Khởi phát thường sau vài tháng điều trị.
Felbamat	Đã có đủ cơ sở để thấy rằng chỉ được hạn chế sử dụng felbamat cho một số bệnh nhân nhất định, mặc dù tần xuất huỷ hoại tế bào gan do thuốc này chưa được xác định. ít nhất có 6 ca hoại tử gan do felbamat tử vong đã được báo cáo.
Floxuridin	Floxuridin truyền động mạch gan gây ra viêm đường mật xơ vữa ở 9% bệnh nhân sau 9 tháng và 26% bệnh nhân sau 1 năm. Tăng men gan xảy ra phổ biến nhưng không phải là dấu hiệu nguy cơ làm tăng độc tính trên gan.
Flutamid	Năm 1994, đã có ít nhất 20 báo cáo tử vong do độc tính của flutamind trên gan. Các trường hợp tử vong này, đặc trưng bởi hoại tử gan trên diện rộng, xảy ra trong khoảng 5 ngày đến 9 tháng (trung bình là 3 tháng) kể từ khi bắt đầu điều trị với flutamid. Thêm vào đó, tỉ lệ nhập viện do bệnh gan không nhiễm trùng của các bệnh nhân điều trị bằng flutamid cũng gấp 10 lần bình thường. Cần phải kiểm tra chức năng gan của bệnh nhân hàng tháng trong 4 tháng đầu tiên dùng thuốc.
Halothan	Khoảng 30% bệnh nhân có tăng men gan hoặc có các dấu hiệu của suy gan nhẹ. Tần xuất bị viêm gan nặng do halothan tương đối thấp, khoảng từ 1/3500 đến 1/ 35 000, tử vong chiếm 14-67% trong số đó. Hay gặp hơn ở người lớn, phụ nữ, béo phì, đặc biệt là những bệnh nhân đã từng dùng halothan. Cơ chế viêm gan chưa rõ, có thể là do quá mẫn. Bệnh nhân có sốt, sau đó vàng da. Vàng da thường xảy ra trong vòng 5- 8,5 ngày, nhưng cũng có thể trong 1- 26 ngày sau khi dùng halothan, càng ngắn với những bệnh nhân đã từng dùng thuốc. Methoxyfluran và enfluran gây ra phản ứng độc với gan tương tự như halothan, nhưng tần suất thấp hơn.

Thuốc	Thông tin
Kháng thụ thể H_2	Cimetidin và ramitidin làm tăng men gan. Nguy cơ tổn thương gan cấp do cimetidin là 1/5000, đa số ca xảy ra trong 2 tháng đầu dùng thuốc.
Isoniazid	Thường gặp tăng men gan, hồi phục nhanh chóng sau khi ngừng thuốc, thậm chí có thể hồi phục mà không cần ngừng isoniazid. Hội chứng giống viêm gan virus xảy ra ở 1-2% bệnh nhân, thường khởi phát trong 20 tuần đầu tiên dùng thuốc. Tỉ lệ tử vong vì viêm gan do isoniazid đã giảm đáng kể trong 2 thập kỉ qua, nhờ việc theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong quá trình điều trị. Hiện nay ước tính tỉ lệ này là 1-1,7/100 000 bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc và 1,5- 2,9/100 000 bệnh nhân hoàn thành liệu trình điều trị. Đa số ca tử vong là nữ. Mặc dù rất nhiều tài liệu cho rằng (widespread assumpsion) bệnh nhân dưới 35 tuổi ít có nguy cơ tử vong do độc tính của isoniazid trên gan, các báo cáo đã cho thấy khác hẳn. Uống rượu làm tăng nguy cơ độc đối với gan. Tăng nguy cơ khi dùng đồng thời với rifampin chưa được xác định. Liên quan đến các tuýp người có khả năng acetyl hoá khác nhau chưa rõ ràng. Tuy nhiên, một nghiên cứu trường hợp có kiểm soát đã cho thấy, những người bị nhập viện vì độc tính trên gan gây ra bởi isoniazid có vẻ thường là những người thuộc tuyp acetyl hoá chậm.
Itraconazol	FDA đã nhận được một số báo cáo tử vong và suy gan có liên quan đến việc dùng itraconazol, bao gồm một số ca không hề có yếu tố nguy cơ thuận lợi.
Ketoconazol	Tăng men gan xảy ra ở khoảng 20% bệnh nhân điều trị bằng ketoconazol, tỉ lệ viêm gan là 3%. Khởi phát điển hình sau khi bắt đầu điều trị 30- 60 ngày. Đã có một số ca tử vong do độc tính của ketoconazol trên gan.
Lamotrigin	Có ít nhất 9 ca lamotrigin gây độc với gan đã được báo cáo, trong đó có ít nhất 1 ca bị suy gan nặng. Hầu hết các bệnh nhân này đều đang dùng nhiều loại thuốc cùng một lúc.
Mercaptopurin	Vàng da do ứ mật, hoại tử gan, và phối hợp cả 2 loại trên xảy ra ở 6- 40% bệnh nhân, hay gặp nhất ở nhóm dùng với liều ≥ 2mg/kg/ngày. Khởi phát thường trong 2 tháng đầu tiên điều trị.
Methotrexat	Tăng men gan rõ rệt (ADR > 1/100), phụ thuộc liều và thời gian dùng thuốc, có thể tiến triển tới xơ gan nếu không ngừng thuốc. Dùng liều cao, ngắt quãng ít có nguy cơ hơn dùng liều thấp hàng ngày. Xơ gan được báo cáo gặp tới 24% trường hợp dùng thuốc hàng ngày kéo dài, các yếu tố liên quan khác bao gồm uống rượu, đã sẵn có bệnh gan thận. Xơ hoá gan không phát hiện được bằng các xét nghiệm sinh hoá

Thuốc	Thông tin
	thông thường, được tìm thấy tốt nhất bằng sinh thiết. Sinh thiết gan cần được làm định kỳ ít nhất là mỗi 36 tháng, sau mỗi 1,5g methotrexat nếu 6 trong số 12 xét nghiệm hàm lượng men gan hàng tháng cho kết quả cao hơn bình thường hoặc nồng độ albumin tụt xuống thấp. Nếu men gan tăng trong một vài xét nghiệm đơn lẻ thì không nhất thiết phải ngừng thuốc.
Methyldopa	Thay đổi nhỏ trong các xét nghiệm chức năng gan gặp ở 35% bệnh nhân dùng methyldopa, nhưng tỉ lệ viêm gan trên lâm sàng <1%. Hầu hết các ca xảy ra trong 3 tháng đầu dùng thuốc. Viêm gan gặp ở nữ giới nhiều hơn, hầu hết hồi phục nhanh sau khi ngừng thuốc. Tỉ lệ tử vong trong số các ca viêm gan là <10%. Có một số bằng chứng của phản ứng quá mẫn trên một số bệnh nhân.
Minocyclin	Dùng minocyclin kéo dài để điều trị trứng cá hoặc viêm khớp đã gây ra ít nhất 65 báo cáo viêm gan do minocyclin. Một số trường hợp bị viêm gan do miễn dịch tự động đi kèm với triệu chứng giống lupus xảy ra với thời gian khởi phát trung bình 1 năm, một số ca khác khởi phát trong tháng đầu tiên điều trị bằng minocyclin có vẻ do cơ chế quá mẫn.
Muối sắt	Hoại tử gan có thể xảy ra 1-3 ngày sau khi dùng quá liều. Nguy cơ tử vong cao nếu bệnh nhân không được điều trị kịp thời.
Muối vàng	Muối vàng dùng đường tiêm với liều thông thường thỉnh thoảng có gây ứ mật trên bệnh nhân. Nghi ngờ là do cơ chế quá mẫn. Thường khởi phát trong vòng vài tuần đầu điều trị và hồi phục trong khoảng 3 tháng sau khi ngừng thuốc. U hạt mỡ thường nhìn thấy trên tiêu bản sinh thiết gan của các bệnh nhân dùng muối vàng đường tiêm với liều thông thường. Điều này có tể kéo dài sau khi đã ngừng thuốc nhưng có vẻ không làm suy giản chức năng gan của bệnh nhân. Dùng thuốc quá liều có thể gây hoại tử gan.
Nevirapin	Độc với gan nặng, đe doạ tính mạng đã gặp ở bệnh nhân HIV điều trị bằng nevirapin và nhân viên y tế dùng thuốc để dự phòng sau tiếp xúc. Tử vong đã gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV
Niacin	Tăng men gan và bilirubin gặp ở 30-50% bệnh nhân dùng niacin giải phóng chậm với liều điều trị, vàng da ở 3% bệnh nhân dùng liều 3g/ngày kéo dài >1 năm. Suy gan có triệu chứng xảy ra thường xuyên đã hạn chế phạm vi sử dụng của chế phẩm tác dụng kéo dài. Dạng tác dụng ngắn cũng có độc tính trên gan nhưng ít gặp hơn.
Nitrofurantoin	ADR>1/100. Tổn thương gan thỉnh thoảng xảy ra, thường trong tháng đầu tiên điều trị. Ứ mật là biểu hiện hay gặp nhất, hoại tử gan cũng

Thuốc	Thông tin
	được báo cáo. Nghi ngờ là do cơ chế quá mẫn, khởi phát thường có sốt, mẩn ngứa và tăng bạch cầu ưa eosin. Một số ca viêm gan hoạt động mạn tính khởi phát muộn cũng được báo cáo, phần lớn là ở nữ giới và sau 6 tháng điều trị.
Octreotid	Nhiều bệnh nhân dùng thuốc kéo dài bị sỏi mật và/hoặc cặn túi mật, một số cần phải cắt bỏ túi mật. Tần suất và tốc độ khởi phát có thể phụ thuộc liều.
Papaverin	Có khá nhiều báo cáo về tổn thương tế bào gan và tăng men gan ở 27-43% bệnh nhân chứng tỏ khả năng tiềm tàng gây độc gan của thuốc.
Penicilamin	1/1000<ADR<1/100. Ứ mật do phản ứng quá mẫn.
Penicilin (Các loại)	Cloxacillin và flucloxacillin hiếm khi gây viêm gan ứ mật. Tác dụng này hồi phục được nhưng có thể kéo dài nhiều tháng sau khi ngừng thuốc.
Phenothiazin	Phần lớn các báo cáo về tổn thương gan là do chlorpromazin. Tỉ lệ gây tăng men gan do thuốc này được ước tính rất cao khoảng 42%, nhưng con số 10% rõ ràng là thực tế hơn. Tương tự như vậy, tỉ lệ vàng da ứ mật được ước tính là khoảng 5%, nhưng thực tế là gần 1%. Khởi phát của ứ mật thường là trong tháng đầu tiên dùng thuốc và thường có dấu hiệu báo trước là biểu hiện ở đường tiêu hoá hoặc hội chứng giống cúm. Khoảng 70% các bệnh nhân này có biểu hiện của phản ứng quá mẫn, hay gặp nhất là sốt, tăng bạch cầu ưa eosin và chỉ có 5% bị mẩn ngứa. Vàng da thường đi sau bệnh lành tính, hầu hết bệnh nhân sẽ phục hồi 1-2 tháng sau khi ngừng thuốc. Một hội chứng tương tự như xơ gan mật nguyên phát cũng có thể xảy ra. Mặc dù các báo cáo chủ yếu là liên quan đến chlorpromazin, nhưng các thuốc khác trong nhóm cũng có đặc tính độc gan tương tự.
Phenytoin	Hoại tử tế bào gan đôi khi có thể xảy ra với bệnh nhân dùng phenytoin, thường đi kèm với các triệu chứng khác của phản ứng quá mẫn (ví dụ tăng bạch cầu ưa eosin, sốt, mẩn ngứa, bệnh hạch bạch huyết). Thường khởi phát trong 6 tuần đầu điều trị. Tỉ lệ tử vong được báo cáo có thể tới 30%. Tuổi tác cũng là yếu tố nguy cơ với 5% số ca xảy ra ở trẻ dưới 10 tuổi.
Propoxyphen	Một số ít ca ứ mật do propoxyphen đã được báo cáo, được cho rằng là hậu quả của phản ứng quá mẫn.
Propylthiouracil (PTU)	ALT tăng ở khoảng 30% bệnh nhân khởi phát thường trong 2 tháng đầu điều trị, ALT trở về bình thường khi giảm liều. Viêm gan trên lâm sàng hiếm xảy ra.

Thuốc	Thông tin
Pyrazinamid	ADR>1/100. Viêm gan do pyrazinamid xảy ra phụ thuộc liều và thời gian dùng thuốc. Dùng thuốc hàng ngày có nguy cơ cao hơn là dùng thuốc mỗi tuần.
Ritonavir	Men gan ALT và AST tăng cao hơn 3,6 lần so với mức bình thường xảy ra ở khoảng 30% bệnh nhân điều trị bằng ritonavir.
Quinidin	Huỷ hoại gan hiếm khi xảy ra và thường đi kèm với các dấu hiệu khác của phản ứng quá mẫn, đặc biệt là sốt. Hầu hết các phản ứng xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị. Tổn thương thường là kết hợp cả hoại tử tế bào gan và ứ mật; u hạt cũng đã được báo cáo.
Salicylat	Khoảng 50% bệnh nhân dùng thuốc với liều điều trị viêm khớp có kết quả xét nghiệm cho thấy có tổn thương gan. Nguy cơ cao nhất ở các bệnh nhân có rối loạn về mô liên kết như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp ở người trẻ tuổi. Viêm gan có biểu hiện trên lâm sàng do salicylat ít thấy, thường là nhẹ và nhanh chóng hồi phục. Độc tính trên gan thường xảy ra khi nồng độ salicylat > 250mg/L, chỉ có 7% số ca có nồng độ salicylat < 150mg/L. Salicylat có thể gây thoái hoá mỡ nang nhỏ (microvesicular steatosis) sau khi dùng một liều thuốc cao có chủ ý.
Steroid, C-17- α -alkyl	Ứ mật, viêm gan rất hiếm gặp. Tần suất xảy ra phụ thuộc vào liều dùng. Mặc dù các thay đổi trên xét nghiệm sinh hoá rất phổ biến (có thể gần như tất cả các bệnh nhân dùng steroid đồng hoá), vàng da ít xảy ra và thường là sau 1-6 tháng điều trị. Trước vàng da có thể có hoặc không các dấu hiệu lâm sàng khác. Ban xuất huyết do bệnh gan cũng xảy ra với các thuốc này, đặc biệt là các steroid đồng hoá. Ví dụ như methyltestosteron, norethandrolon, methandrostenolon, fluoxymesteron, oxandrolon, oxymetholon, stanozolol. C-17- α - ethinyl steroid như ethinyl estadiol, mestranol, norethindron và norethynodrel có thể gây các phản ứng tương tự. Mối liên quan giữa C-17- α -alkyl steroid với tăng tỉ lệ ung thư tế bào gan chưa được rõ.
Sulfasalazin	ADR<1/1000. Một số ca huy hoại gan có liên quan đến sulfasalazin, bao gồm cả tử vong, xảy ra ở trẻ em và người trưởng thành đã được báo cáo. Hoại tử gan có vẻ là một biểu hiệu của phản ứng quá mẫn toàn thân gồm mẩn ngứa, sốt, bệnh hạch bạch huyết. Khởi phát thường trong vòng 4 tuần đầu điều trị.
Sulfonamid kháng khuẩn	Những sulfonamid hiện đang sử dụng gây viêm gan với tỉ lệ thấp hơn nhiều so với các thuốc cũ đã không còn được dùng, đa số các ca xảy ra trước 1947. Đa số ca độc với gan xảy ra trong vòng 2 tuần đầu điều trị và nhiều trong số đó có kèm thêm các triệu chứng của quá mẫn.

Thuốc	Thông tin
Terbinafin	FDA đã nhận được một số báo cáo về suy gan cấp và tử vong có vẻ liên quan đến dùng terbinafin đường uống, một số ca không hề có yếu tố nguy cơ thuận lợi.
Tetracyclin	ADR<1/1000. Thoái hoá mỡ vi nang có thể xảy ra với bệnh nhân tiêm tĩnh mạch liều cao tetracyclin, thường là >1,5g/ngày. Các yếu tố thuận lợi là có thai, suy dinh dưỡng, suy giảm chức năng thận, nhưng độc tính trên thận cũng gặp ở những bệnh nhân không có các yếu tố trên. Khởi phát thường trong 10 ngày điều trị đầu tiên. Hầu hết các ca bệnh gan trầm trọng đều dẫn tới tử vong. Dùng thuốc đường uống cũng có thể gây ra những biểu hiện độc trên gan, nhưng tỉ lệ gặp thấp hơn.
Thuốc tránh thai đường uống	Kết quả của 2 nghiên cứu có đối chứng, tiến hành trong thời gian dài đã không tìm thấy mối liên quan nào giữa việc dùng thuốc tránh thai và bệnh gan nghiêm trọng. Một nghiên cứu thấy rằng tần xuất mắc bệnh gan nhẹ có tăng lên khi dùng thuốc cho người cao tuổi, dùng sản phẩm có chứa các dẫn xuất estrogen thế hệ cũ với hàm lượng cao (>50mcg). Các chế phẩm tránh thai kết hợp có làm tăng tỉ lệ u tuyến ở gan (là 3,4/100000 so với 1,3/100000 ở những người không dùng thuốc) đặc biệt là khi dùng kéo dài trên 5 năm. Tần suất bị bệnh túi mật cũng tăng với các thuốc tránh thai thế hệ cũ.
Tolcapon	Nồng độ ALT tăng cao >3 lần giới hạn trên của chỉ số bình thường gặp ở 8% bệnh nhân dùng thuốc. Men gan tăng 6-12 sau khi dùng thuốc và có thể trở về bình thường mà không cần ngừng điều trị. Có ít nhất 3 ca tử vong do suy gan đột phát đã được báo cáo.
Trimethoprim + Sulfamethoxazol	Bệnh gan có triệu chứng nặng trên lâm sàng gặp ở ít nhất 5,2/100 000 bệnh nhân dùng thuốc (3,8/100 000 chỉ dùng trimethoprim đơn độc). Bệnh nhân AIDS dễ bị tổn thương gan hơn. Hiện tại có một số bằng chứng cho thấy là do quá mẫn và ứ mật là dạng tổn thương hay gặp nhất. Suy gan đột phát cũng đã được báo cáo.
Ức chế men chuyển dạng angiotensin	Tổn thương gan rất hiếm gặp với các thuốc này vì đường thải trừ chủ yếu qua thận. Các báo cáo chủ yếu là với captopril và enalapril (ADR < 1/1000). Đa số trường hợp có tổn thương ứ mật, nhưng cũng gặp cả tổn thương hỗn hợp và phá huỷ tế bào gan
Vitamin A (Retinol)	Gan to, tăng huyết áp tĩnh mạch cửa, và tăng nhẹ men gan là những biểu hiện thông thường của ngộ độc vitamin A mạn tính. Xơ vữa tĩnh mạch trung tâm và xơ hoá quanh xoang, có thể tiến triển tới xơ gan đã được báo cáo với trường hợp ngộ độc mạn tính. Tác dụng này gặp với liều dùng >50 000 UI/ngày (đôi khi xảy ra với liều thấp như 25000 UI/ngày. Độc tính trên gan cũng có thể xảy ra với liều cấp >600 000 UI.

3. ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN DO THUỐC
(Drug- induced nephrotoxicity)

Phần này đề cập đến các thuốc có độc tính trên thận, loại trừ các thuốc gây độc tính trên thận do làm tổn thương các tổ chức khác ngoài thận: ví dụ như gan hoặc cơ xương.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần này:

Cl_{cr} - Độ thanh thải creatinin

Cr_s - Nồng độ creatinin huyết thanh

GFR - Tốc độ lọc của tiểu cầu thận

mOsm - Milliosmol

Thuốc	Thông tin
Acetaminophen	1/1000<ADR<1/100. Đã có báo cáo về các trường hợp hoại tử ống thận, thường có liên quan đến độc tính trên gan do quá liều cấp tính. Độc tính trên thận của acetaminophen là do tác dụng trực tiếp hay do tổn thương gan còn là vấn đề gây tranh luận. Việc sử dụng acetaminophen kéo dài (liều tích lũy 1-5kg) có thể có liên quan với sự tiến triển của suy thận mạn. Chưa có đủ các bằng chứng về mối liên quan giữa việc sử dụng acetaminophen đơn độc với các bệnh lý thận do dùng thuốc giảm đau.
Acetazolamid	1/1000<ADR<1/100. Điều trị chứng tăng nhãn áp bằng acetazolamid làm tăng 10 lần nguy cơ bị sỏi thận. Người ta đã xác định được sỏi calci phosphat và calci oxalat.
Acyclovir	Acyclovir được tập trung trong nước tiểu và sự kết tủa của thuốc trong ống góp với hậu quả là bệnh lý tắc nghẽn ở thận thường xảy ra khi dùng liều cao (500mg/m^2) tiêm tĩnh mạch; thuốc dùng đường uống hình như không gây bệnh lý này. Bổ sung nhiều nước (100-150 ml nước tiểu/giờ) và kéo dài khoảng 1-2 giờ có thể giảm thiểu nguy cơ. Chức năng thận thường trở về bình thường trong vòng 6 tuần sau khi ngừng thuốc.
Aldesleukin	ADR>1/100. Hầu hết các bệnh nhân dùng aldesleukin đều bị suy thận cấp biểu hiện bằng giảm độ thanh thải, thiểu niệu hoặc vô niệu và bí tiểu. Phần lớn các bệnh nhân hồi phục trong vòng 1 tuần sau khi ngừng dùng thuốc, nhưng một số người phải cần trên 1 tháng.
Allopurinol	Viêm cầu thận, viêm thận kẽ, và xơ hóa kẽ hiếm khi xảy ra ở các bệnh nhân điều trị bằng allopurinol. Phần lớn các trường hợp có liên quan tới các phản ứng quá mẫn toàn thân với allopurinol (hội chứng quá mẫn allopurinol).

Thuốc	Thông tin
Aminoglycosid (AMG)	Hoại tử ống thận gần xảy ra ở khoảng 30% bệnh nhân điều trị bằng AMG kéo dài hơn 7 ngày. Biểu hiện đầu tiên thường được phát hiện là tăng Cr_s không có triệu chứng kèm theo. Các tổn thương thận do AMG có liên quan đến tổng liều dùng và thời gian điều trị. Hồi phục một phần đến toàn bộ chức năng thận có thể xảy ra vài tuần sau khi ngừng thuốc. Kiểm soát nồng độ AMG huyết tương và kiểm tra chức năng thận định kỳ có thể giúp xác định độc tính trên thận của thuốc. Neomycin là AMG có độc tính cao nhất trên thận và streptomycin là thuốc ít gây độc với thận nhất. Tất cả các AMG khác đang được bán trên thị trường có khả năng gây độc trên thận ở mức trung gian. Cần tránh phối hợp AMG với các thuốc khác cũng gây độc trên thận.
Amphotericin B	Suy thận nhẹ và vừa xảy ra ở 50% bệnh nhân và suy thận nặng gặp ở 8%. Thuốc làm giảm lưu lượng huyết tương qua thận đồng thời làm tổn thương cầu thận và ống thận. Phần lớn các bệnh nhân bị ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận (GRF) nhưng GRF thường ổn định ở khoảng 20 - 60% mức bình thường và có thể không hồi phục trong vòng vài tháng sau khi ngừng thuốc. Tổn thương ống lượn xa có thể dẫn tới mất khả năng cô đặc nước tiểu, nhiễm acid ống thận và rối loạn điện giải (thường gặp nhất là giảm K^+, Na^+ và Mg^{++} huyết. Các tác dụng này có thể liên quan đến liều; nhiều bệnh nhân đáp ứng tốt với việc ngừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều. Tần suất gặp độc tính trên thận tăng khi liều tích lũy tăng lên. Một số nhà nghiên cứu cho rằng tổng liều của amphotericin B dạng dùng thông thường chỉ nên giữ ở mức dưới 3-5g. Độc tính tăng khi dùng đồng thời cùng với các thuốc khác cũng độc với thận, đặc biệt là cyclosporin. Cung cấp thêm natri (ví dụ 1 lít nước muối sinh lý TM/ngày) làm giảm tần suất và mức độ độc với thận của amphotericin B.
Azacitidin	Giảm chức năng ống lượn gần và xa, đa niệu, glucose niệu và giảm bicarbonat huyết hiếm xảy ra khi điều trị bằng azacitidin.
Carboplatin	Mặc dù ít độc trên thận hơn cisplatin, nhưng điều trị bằng carboplatin thường làm giảm GFR và làm tăng mất điện giải (đặc biệt là calci và magnesi). Bệnh nhân có suy thận tiềm tàng và những người không bổ sung đủ nước trong quá trình điều trị có nguy cơ cao nhất.

Thuốc	Thông tin
Cephalosporin	Các kháng sinh cephalosporin (và cephamycin) có khả năng gây viêm thận kẽ như các penicillin (hiếm gặp). Tăng BUN và Cr_s ít xảy ra. Các cephalosporin mới ít độc trên thận hơn các cephalosporin cũ như cephalothin.
Chống viêm không steroid (NSAID)	Các NSAID, bao gồm cả các chất ức chế COX -2 có thể làm giảm Cl_{cr} và gây suy thận do ức chế tổng hợp prostaglandin dẫn đến thay đổi tuần hoàn thận. Các tác dụng này thường nhẹ và hồi phục. Tỷ lệ thường thấp (0,5-1% số bệnh nhân), nhưng một số bệnh nhân có nguy cơ tăng lên; các yếu tố thuận lợi là tuổi cao, suy thận tiềm ẩn và tình trạng giảm tưới máu thận (ví dụ mất muối, giảm huyết áp, dùng thuốc lợi tiểu, xơ gan, và suy tim sung huyết). Viêm thận kẽ cấp tính có hồi phục và hoại tử hiếm khi xảy ra. Hiện nay, chưa thể phân loại chính xác tỷ lệ mắc phải của mỗi loại NSAID. Fenoprofen là NSAID có liên quan nhiều nhất đến viêm thận kẽ và hội chứng thận hư.
Cidofovir	Protein niệu thường xảy ra trong khi điều trị bằng cidofovir. Probenecid làm giảm tỷ lệ mắc và lượng protein niệu và phải được dùng cùng cidofovir.
Cisplatin	Suy ống thận gần phụ thuộc liều là nguyên nhân chủ yếu hạn chế việc sử dụng cisplatin và có thể xảy ra ở 50-75% số bệnh nhân. Cl_{cr} giảm còn 60-80% mức bình thường khi dùng thuốc lặp lại. Tổn thương nhiều nhất xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị và có nhiều khả năng xảy ra hơn khi dùng thuốc lặp lại sau khoảng thời gian ngắn. Bù nước bắt buộc và lợi tiểu bằng manitol có thể làm giảm độc tính trên thận, ít nhất là trong liệu trình điều trị đầu tiên. Mất magnesi và calci là những biểu hiện hay gặp của độc tính trên thận do cisplatin. Các ảnh hưởng trên thận của cisplatin có thể vẫn còn phát hiện được trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc.
Cyclosporin	Độc tính trên thận phụ thuộc liều xảy ra ở 30-50% số bệnh nhân điều trị bằng cyclosporin và làm hạn chế việc sử dụng thuốc này. Giảm liều thường làm giảm độc tính trên thận. Thuốc làm giảm GFR, giảm chức năng ống thận, viêm thận kẽ, tăng huyết áp, bí tiểu và tăng kali máu. Cyclosporin làm co động mạch trước cầu thận, có thể dẫn đến bệnh lý động mạch mạn tính và teo ống thận nếu không giảm liều. Độc tính trên thận của cyclosporin thường hồi phục trong vòng 6 tháng đầu điều trị, nhưng nguy cơ suy thận lâu dài tăng theo thời gian. Các thuốc chẹn kênh calci làm giảm tỷ lệ gây độc trên thận do cyclosporin ở các bệnh nhân ghép thận.

Thuốc	Thông tin
Demeclocyclin	Thuốc này có thể gây bệnh đái tháo nhạt có nguồn gốc từ thận, tác dụng này thường phụ thuộc liều (tuy không phải với mọi trường hợp).
Fluoroquinolon	Viêm thận kẽ cấp tính có liên quan tới việc sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, thường gặp với ciprofloxacin. Nghi ngờ là do cơ chế quá mẫn nhưng chưa được khẳng định. Gặp phần lớn các bệnh nhân >50 tuổi.
Foscarnet	1/1000<ADR<1/100. Hoại tử ống thận cấp xảy ra thường xuyên khi dùng foscarnet. Bù nước bằng dung dịch muối đẳng trương làm giảm tần xuất và mức độ độc trên thận.
Furosemid	Sử dụng liều cao furosemid (5-10 mg/kg/ngày) ở người lớn bị suy tim xung huyết dai dẳng có thể làm giảm 40% Cl_{cr}. Calci hóa thận và sỏi thận xảy ra ở trẻ sơ sinh thiếu cân điều trị bằng furosemid có thể gặp tới 64%. Các ảnh hưởng này thường hồi phục sau khi ngừng thuốc.
Globulin miễn dịch	ADR<1/1000. Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch có thể gây ra suy thận cấp có hồi phục cả sau khi dùng thuốc lần đầu hay lặp lại. Nguyên nhân của suy thận cấp không phải là do bản thân globulin miễn dịch mà là do một lượng lớn đường sacarose được sử dụng trong một số chế phẩm globulin miễn dịch để làm giảm sự tạo thành khối kết tụ globulin miễn dịch. Các tổn thương do sự xâm nhập lượng lớn dung dịch có độ thẩm thấu cao vào thận. Các chế phẩm được ổn định bằng maltose và dextrose có cùng hoạt tính nhưng không có trường hợp độc với thận nào được ghi nhận trong y văn.
Indinavir	1/1000<ADR<1/100. Indinavir có thể kết tinh thành tinh thể ở đường tiết niệu. Tinh thể niệu xảy ra ở phần lớn các bệnh nhân điều trị indinavir, nhiều trường hợp tiến triển thành sỏi thận; bù nước tốt (2-3L dung dịch/ngày) làm giảm sự tạo thành các tinh thể này.
Lithi	ADR>1/100. Lithi thường gây ra đái tháo nhạt nguồn gốc thận, trong đó có ít nhất một số ca có liên quan đến liều dùng. Các ảnh hưởng này nhẹ và thường hồi phục khi ngừng thuốc. Điều trị kéo dài (10-15 năm) làm tăng tỷ lệ bệnh nhân có giảm Cl_{cr} và giảm khả năng cô đặc nước tiểu, những tác dụng này thường không hồi phục kể cả khi ngừng thuốc. Các trường hợp bị viêm thận kẽ và hội chứng thận hư cũng được báo cáo.

Thuốc	Thông tin
Manitol	ADR<1/1000. Liều cao (>200g/ngày hoặc >400g/2 ngày) có liên quan đến suy thận thiểu niệu cấp tính. Mặc dù ở liều thấp thuốc tác dụng như một chất giãn mạch nhưng ở liều cao, thuốc lại gây co mạch thận. Giữ mức chênh lệch thẩm thấu không quá 55 mOsm/kg có thể hạn chế nguy cơ này. Suy thận cấp có thể cần 7-10 ngày để hồi phục và thẩm phân máu có thể rút ngắn thời gian hồi phục xuống 1-2 ngày.
Methotrexat	Thuốc này gây độc trực tiếp trên thận ở liều cao, gây ra hoại tử ống thận cấp. Suy thận cấp xảy ra ở 30-50% số bệnh nhân điều trị với liều cao methotrexat. Phần lớn các trường hợp hồi phục trong vòng 3 tuần. Methotrexat thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không biến đổi và độc tính trên thận là do chính sự tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương. Khoảng 20% số tử vong có liên quan đến việc sử dụng methotrexat là do suy thận cấp. Thuốc và các sản phẩm chuyển hóa của nó lắng đọng ở ống lượn xa. Kiểm soát chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết thanh và điều chỉnh liều phù hợp cũng như bổ sung nhiều nước và kiềm hóa nước tiểu trong quá trình dùng thuốc có thể hạn chế nguy cơ gây độc trên thận.
Methoxyfluran	Đái tháo nhạt nguồn gốc thận, tổn thương ống lượn gần và viêm thận kẽ đã được báo cáo. Độc tính trên thận của methoxyfluran cho thấy phụ thuộc vào liều và có thể là do tăng nồng độ ion fluorid lưu thông trong máu. Fluorid gây giảm chức năng ống lượn xa do ức chế vận chuyển Na^+ và Cl^- trong nhánh lên của quai Henlé và làm giảm đáp ứng với các hormon chống bài niệu (ADH). Đã gặp tinh thể oxalat đường niệu khi gây mê bằng methoxyfluran.
Mitomycin	Hoại tử ống thận xảy ra nhiều nhất khi dùng mitomycin hàng ngày, tuy nhiên cũng gặp cả ở các bệnh nhân điều trị cách quãng như các khuyến cáo gần đây. Độc tính trên thận có thể liên quan đến tổng liều điều trị, nguy cơ suy thận tăng khi tổng liều vượt quá 30mg/m^2. Khởi phát có thể chậm sau nhiều tháng.
Muối vàng	Tổn thương gồm viêm màng tiểu cầu thận và protein niệu, tỷ lệ gặp ở 3-10% bệnh nhân điều trị muối vàng đường tiêm. Đái ra máu vi thể và hội chứng thận hư ít xảy ra hơn. Một nửa số ca bị protein niệu xảy ra trong 6 tháng đầu tiên điều trị. Hoại tử ống thận cấp và viêm thận kẽ cũng gặp rải rác. Mặc dù bệnh nhân có thể phải mất tới 18 tháng mới hồi phục được nhưng suy thận vĩnh viễn sau khi ngừng thuốc ít khi xảy ra. Có bằng chứng về cơ chế miễn dịch và độc tính trực tiếp trong độc tính của muối vàng trên thận. Auranofin dùng đường uống cho thấy ít độc hơn các muối vàng dùng đường tiêm.

Thuốc	Thông tin
Nitrourea	Nitrourea có thể gây độc âm thầm trên thận ở các bệnh nhân điều trị dài ngày. Lomustin là thuốc có khả năng gây độc mạnh nhất. Một số trường hợp suy chức năng thận vĩnh viễn đã được ghi nhận.
Omeprazol	ADR<1/1000. Viêm thận kẽ hiếm xảy ra trong khi điều trị bằng omeprazol. Khởi phát thường sau 2 tuần đến 6 tháng của đợt điều trị omeprazol.
Penicillamin	1/1000<ADR<1/100. Protein niệu mức độ từ nhẹ đến vừa xảy ra ở 7-30% số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị dài ngày (>6 tháng) bằng penicillamin. Phần lớn các trường hợp xảy ra trong năm đầu tiên. Protein niệu thường lành tính và hồi phục chậm trong vòng 6-12 tháng; cũng gặp hội chứng thận hư nhưng không nhiều. Các tổn thương có thể là viêm quanh màng tiểu cầu thận (perimembranous glomerulonephritis) do lắng đọng phức hợp kháng nguyên - kháng thể trên màng đáy của thận.
Penicillin và các thuốc cùng nhóm	Viêm thận kẽ đã được báo cáo với phần lớn các penicillin. Methicillin là penicillin gây bệnh nhiều nhất (tỷ lệ khoảng 10-16%), nguyên nhân của sự vượt trội này chưa rõ. Viêm thận kẽ do các penicillin là một phản ứng miễn dịch, hay gặp nhất khi điều trị dài ngày. Phản ứng này thường đi kèm với các dấu hiệu khác của quá mẫn như sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ưa eosin; đái ra máu cũng có thể xảy ra. Giảm chức năng thận có thể không kèm thiểu niệu nên thể tích nước tiểu không phải là thông số tin cậy để theo dõi tình trạng này. Thường hồi phục trong vòng vài tuần sau khi ngừng thuốc.
Pentamidin	Các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu dùng pentamidin tiêm tĩnh mạch trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* cho thấy độc tính trên thận gặp ở 4-66% bệnh nhân. Khởi đầu thường 8-12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
Plicamycin	Liều cao (50mcg/kg/ngày) gây suy thận ở 40% bệnh nhân, trong đó có một số ca tử vong do suy thận cấp. Độc tính trên thận rất ít gặp ở liều thông thường (25-30mcg/kg/ngày) hoặc thấp hơn.
Polymyxin	Tác dụng bất lợi trên thận xảy ra ở khoảng 20% số bệnh nhân dùng colistimethat đường tiêm. Hoại tử ống thận là tổn thương được mô tả nhiều nhất nhưng viêm thận kẽ cũng đã được báo cáo. Liều cao, điều trị dài ngày và suy thận là các yếu tố thuận lợi. Tổn thương thận do polymyxin thường hồi phục trong phần lớn trường hợp, tuy nhiên ở một số bệnh nhân vẫn tiếp tục tiến triển xấu sau khi ngừng thuốc.

Thuốc	Thông tin
Rifampin	ADR<1/1000. Hoại tử ống thận cấp là tổn thương thường gặp nhất. Đây có thể là phản ứng quá mẫn và thường xảy ra khi dùng chế độ liều không liên tục hoặc ngắt quãng, tuy vậy cùng gặp ở một số trường hợp khi điều trị liên tục.
Streptozocin	Độc tính trên thận là tác dụng bất lợi thường gặp nhất làm hạn chế liều dùng của thuốc. Tỷ lệ tăng lên khi dùng kéo dài. Liều <1,5g/m^2/tuần ít gây độc hơn. Các tổn thương ở cầu thận và ống thận. Cần ngừng thuốc ngay khi phát hiện có tổn thương thận.
Sulfonamid kháng khuẩn	Các sulfonamid cũ ít tan và bị kết tinh thể ở đường niệu. Tinh thể niệu xảy ra ở 8-29% số bệnh nhân điều trị bằng sulfadiazin; suy thận có triệu chứng chủ yếu do sỏi thận xảy ra ở 2-8%. Tỷ lệ lắng đọng thuốc ở đường niệu chỉ khoảng < 0,3% ở bệnh nhân dùng các sulfonamid tan nhiều hơn và có bù đủ nước. Viêm thận kẽ, viêm tiểu cầu thận và hoại tử ống thận hiếm xảy ra. Các phản ứng này có nguồn gốc dị ứng.
Tetracyclin và các thuốc cùng nhóm	Hội chứng Fanconi đặc trưng bởi tổn thương ống thận kèm theo protein niệu, glucose niệu, và rối loạn điện giải có liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm tetracyclin hết hạn. Nhờ những thay đổi trong qui trình sản xuất, hội chứng này ngày nay hầu như không còn xảy ra. Tác dụng chống đồng hóa của các tetracyclin có thể gây ra nitơ niệu ở các bệnh nhân có suy chức năng thận tiềm ẩn.
Thuốc cản quang	Tăng Cr_s thường xảy ra ở các bệnh nhân dùng các chất cản quang chứa iod. Trong số các bệnh nhân ngẫu nhiên, tỷ lệ người có Cr_s >0,5 mg/dL hoặc có Cr tăng >50% so với trước điều trị là 2-7%. Tổn thương thận bao gồm hoại tử tủy thận và ống lượn gần cũng như lắng đọng tinh thể urat và oxalat. Tình trạng hay gặp nhất là suy thận thiểu niệu cấp tính tiến triển trong 24 giờ sau khi dùng các chất cản quang và kéo dài 2-5 ngày; cũng gặp suy thận không thiểu niệu. Phần lớn các bệnh nhân hồi phục hoàn toàn, nhưng cũng có các bệnh nhân còn suy thận dai dẳng. Cr_s đạt cao nhất 3-5 ngày sau khi dùng thuốc và trở về mức bình thường sau 10-14 ngày. Bệnh nhân có suy thận tiềm ẩn có nguy cơ lớn hơn nhiều và chiếm khoảng 60% số bệnh nhân gặp độc tính của thuốc trên thận. Bổ sung nhiều nước trước, trong và sau khi dùng thuốc bằng dung dịch muối nhược trương làm giảm nguy cơ độc trên thận; tuy nhiên lợi tiểu furosemid và manitol lại có thể làm tăng nguy cơ. Các thuốc cản quang không phân cực ít độc trên thận hơn loại phân cực.

Thuốc	Thông tin
Thuốc lợi tiểu thiazid	ADR<1/1000. Viêm thận kẽ, có thể là hậu quả của phản ứng quá mẫn. Dùng dài ngày thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ ung thư tế bào thận, đặc biệt là ở phụ nữ.
Triamteren	Điều trị bằng triamteren có thể làm tăng cặn đường niệu và thuốc có thể liên kết với sỏi thận đang có sẵn vì vậy không được sử dụng thuốc cho những người có tiền sử sỏi thận. Triamteren cũng có thể gây viêm thận kẽ.
Thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACEI)	ACEI thường có liên quan tới protein niệu và suy thận. Tỷ lệ protein niệu trong số các bệnh nhân được điều trị bằng captopril khoảng 1%. Nguy cơ gây suy thận của các thuốc tác dụng kéo dài như enalapril hoặc lisinopril cao hơn so với captopril. Độc tính chủ yếu trên thận do nhóm thuốc này gây ra là bệnh lý tiểu cầu thận do phức hợp miễn dịch. Giảm natri-máu, điều trị bằng các thuốc lợi tiểu (và các nguyên nhân khác gây giảm lưu lượng máu), suy thận tiềm tàng, suy tim sung huyết và đái tháo đường là những yếu tố làm tăng nguy cơ gây độc trên thận. Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng dùng thuốc.
Vancomycin	Độc tính trên thận do vancomycin được báo cáo từ khi thuốc mới được sử dụng. Hiện nay, tỷ lệ suy thận do vancomycin (thường nhẹ) là 5-17%. Thường hồi phục sau khi ngừng dùng thuốc. Dùng phối hợp với aminoglycosid làm tăng độc tính trên thận.

4. ĐỘC TÍNH TRÊN MẮT DO THUỐC

(Drug - Induced oculotoxicity)

Nhìn mờ không đặc hiệu thỉnh thoảng có thể xảy ra với hầu hết các thuốc. Các thông tinh trong phần này chỉ đề cập đến những tình trạng đặc hiệu biểu hiện độc tính trên thị giác của thuốc khi dùng đường toàn thân.

Thuốc	Thông tin
Allopurinol	Ngoại trừ việc phát hiện thấy allopurinol trên thuỷ tinh thể của bệnh nhân đục thuỷ tinh thể điều trị bằng thuốc kéo dài (trên 2 năm), thì chưa có bằng chứng trên lâm sàng cho thấy allopurinol làm tăng tỉ lệ đục thuỷ tinh thể ở bệnh nhân dùng thuốc.
Amantadin	Có ít nhất 9 ca đục mờ lan toả, trắng, dưới nội mô giác mạc đã được ghi nhận. Những dấu hiệu mờ đục này thường hồi phục trong vòng vài tuần sau khi ngừng thuốc.
Amiodaron	Hầu hết bệnh nhân dùng amiodaron đều bị lắng cặn vi thể ở giác mạc cả hai bên (75% sau 1 năm điều trị). Triệu chứng về thị lực xảy ra ở 6-14% bệnh nhân. Nhìn thấy quầng sáng vào ban đêm hay được báo cáo nhất, bệnh nhân cũng đã phàn nàn vì chứng sợ ánh sáng và nhìn mờ. Sự lắng cặn này phụ thuộc liều và có khả năng hồi phục, sẽ mất đi sau khi ngừng thuốc 3-7 tháng.
Bromocriptin	ADR>1/100. Cận thị là biến chứng hay gặp khi điều trị bằng bromocriptin kéo dài và thường không được phát hiện ra cho tới khi bệnh nhân phàn nàn bị nhìn mờ. Nguyên nhân chưa được xác định rõ nhưng có thể do phù nề thể thuỷ tinh. Chứng cận thị sẽ hồi phục trong vòng 1-2 tuần sau khi ngừng thuốc.
Busulfan	Điều trị kéo dài với busulfan (thường trên 1 năm) thường liên quan tới sự xuất hiện đục thuỷ tinh thể dưới bao phía sau ở 10% bệnh nhân.
Các chất kháng cholin	Nhìn mờ có thể xảy ra do liệt cơ thể mi. Các thuốc này gây giãn đồng tử, gây chứng sợ ánh sáng và dẫn tới glôcôm góc hẹp. Dùng đường toàn thân, giãn đồng tử xảy ra khi dùng thuốc với liều lớn, hay gặp nhất với các thuốc kháng cholin mạnh như atropin, scopolamin, benztropin. Các bệnh nhân đang điều trị glôcôm góc hẹp thường có thể dung nạp các thuốc kháng cholin toàn thân, nhưng tốt hơn hết là nên tránh dùng các thuốc này nếu không thật cần thiết. Các bệnh nhân glôcôm góc mở, đặc biệt là nếu đã được điều trị, có thể sử dụng các thuốc kháng cholin vì nguy cơ ít hơn. Bệnh nhân dùng ipratropium

Thuốc	Thông tin
	phun mù bằng mặt nạ có nguy cơ tăng nhãn áp và dẫn tới glôcôm góc hẹp, nguyên nhân chắc chắn là do mặt nạ không khít và ảnh hưởng tới mắt. Tất cả các tác dụng trên thị giác của các thuốc kháng cholin đều phụ thuộc liều và có thể hồi phục.
Chống co giật (Thuốc)	Chứng song thị và rung giật nhãn cầu xảy ra thường xuyên. Nhìn mờ có thể là hậu quả của giãn đồng tử (phenytoin) hoặc liệt cơ thể mi (carbamazepin). Tất cả các tác dụng này đều phụ thuộc liều.
Chống trầm cảm dị vòng (Thuốc)	Các thuốc này có tính chất kháng cholin; có thể dẫn tới glôcôm góc hẹp và liệt cơ thể mi ở liều thông thường. Khoảng 10-30% bệnh nhân bị nhìn mờ do liệt cơ thể mi, nhưng ít khi đáng ngại và thường sẽ hết sau khi ngừng thuốc. Nhìn mờ cũng sẽ hết mặc dù không cần ngừng thuốc chống trầm cảm nhờ mắt trở nên dung nạp tác dụng này của thuốc. Các thuốc kháng thu hồi serotonin chọn lọc có vẻ không gây tác dụng nào đáng kể trên mắt.
Chẹn beta-giao cảm (Thuốc)	Thuốc làm giảm sự tạo thành nước mắt, gây ra cảm giác nóng, khô, như có sạn trong mắt. Tác dụng này nhanh chóng hồi phục sau khi ngừng thuốc.
Cloramphenicol	ADR<1/1000. Viêm thần kinh thị giác, phù gai thị, và thiếu hụt trong thị trường thỉnh thoảng được báo cáo. Những tác dụng này xảy ra khoảng vài tuần tới vài năm từ khi bắt đầu điều trị nhưng phổ biến nhất sau khi dùng thuốc vài tháng. Phần lớn các ca được báo cáo là trên trẻ em bị xơ nang nhưng mối liên hệ với bệnh này chưa được xác định, có lẽ điều này chỉ phản ánh thực tế là các bệnh nhân bị xơ nang phải dùng choloramphenicol dài ngày. Giảm thị lực vĩnh viễn và phục hồi sau khi ngừng thuốc được báo cáo. Có một số báo cáo cho rằng dùng liều lớn vitamin B12 và B6 có thể làm giảm bớt tác dụng bất lợi của thuốc trên mắt.
Cloroquin	Độc tính của cloroquin trên mắt làm hạn chế việc sử dụng thuốc này. Hai loại tác hại tới mắt là lắng cặn giác mạc và bệnh võng mạc. Khoảng 50% bệnh nhân bị lắng cặn giác mạc và khoảng gần một nửa số bệnh nhân bị giảm thị lực là do sự lắng cặn này. Mờ đục biểu hiện bằng những nốt chấm hoặc hình xoáy. Chúng thường xuất hiện sau 2 tháng và không làm ảnh hưởng đến thị lực, hồi phục 6-8 tuần sau khi ngừng thuốc. Những thay đổi sớm trên võng mạc (lắng đọng sắc tố trên điểm vàng) thường không có triệu chứng và có thể hồi phục được.

Thuốc	Thông tin
	Những tổn thương nghiêm trọng hơn gồm có chứng tăng sắc tố mô của điểm vàng, bao quanh bởi một vòng loại sắc tố và tăng sắc tố võng mạc (bệnh võng mạc "mắt bò"). Bệnh nhân phàn nàn vì đọc khó, nhìn mờ, thiếu hụt thị trường, sợ ánh sáng; một số trường hợp nhìn sai màu và loá mắt. Tần suất gặp từ 3% - 45% tuỳ theo từng nghiên cứu. Cần phải ngừng thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng nêu trên. Bệnh nhân điều trị chloroquin kéo dài với liều 3mg/kg/ngày cần kiểm tra mắt định kỳ: lúc đầu 6 tháng một lần, về sau có thể mỗi năm một lần nếu thị lực bệnh nhân vẫn ổn định. Bệnh nhân dùng liều >3mg/kg/ngày phải kiểm tra mắt 6 tháng một lần. Liều dùng hàng ngày của thuốc có liên quan đến bệnh võng mạc nhiều hơn là tổng liều hoặc thời gian dùng; giới hạn liều dùng hàng ngày dưới 4mg/kg với liều tối đa là 250mg ở người lớn giúp giảm bớt nguy cơ. Tiên lượng bệnh võng mạc do chloquin không chắc chắn. Dùng cloroquin mỗi tuần để phòng bệnh sốt rét có lẽ không gây ra bệnh võng mạc.
Cidofovir	Viêm màng mạch nho phía trước xảy ra ở khoảng 1/3 số bệnh nhân AIDS dùng thuốc đường tiêm tĩnh mạch để điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus (CMV)*. Khởi phát thường sau 4-5 ngày điều trị. Viêm màng mạch nho thường đáp ứng tốt với các corticoid và thuốc làm liệt cơ thể mi dùng tại chỗ và không cần phải ngừng cidofovir
Cisplatin	1<1/1000. Nhìn mờ và thay đổi cảm nhận màu sắc thương xảy ra khi dùng liều cao cisplatin. Chứng nhìn mờ dần dần hồi phục sau khi ngừng thuốc, mặc dù thay đổi cảm nhận màu sắc vẫn còn. Bệnh sắc tố võng mạc cũng được báo cáo.
Clomiphen	ADR>1/100. Rối loạn thị lực, phổ biến nhất là nhìn mờ, thường xảy ra với clomiphen. Vấn đề này thường hết khi ngừng thuốc, tuy nhiên có một báo cáo về 3 bệnh nhân bị dư ảnh kéo dài, thị trường ngoại vi bị mờ và chứng sợ ánh sáng.
Kháng histamin H1	Ngoại trừ loratadin và fexofenadin, các thuốc này có một số tính chất kháng cholin và có thể gây ra glôcôm góc hẹp và liệt cơ thể mi. Các tác dụng này rất nhẹ và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Các thuốc kháng histamin (đáng chú ý nhất là diphenhydramin) làm giảm khả năng nhìn trong bóng tối.
Tránh thai dạng uống	Có rất nhiều các rối loạn về mạch máu võng mạc được cho là gây ra bởi thuốc tránh thai đường uống tuy chưa chứng minh được mối liên quan.

5. ĐỘC TÍNH TRÊN TAI DO THUỐC

(Drug- induced octotocixity)

Độc tính trên tai do thuốc có thể ảnh hưởng tới sức nghe (chức năng thính giác hay chức năng ốc tai) hoặc sự thăng bằng (chức năng tiền đình) hoặc cả 2 chức năng, tuỳ thuộc từng loại thuốc. Những thuốc liệt kê dưới đây là những thuốc gây độc với tai có thể đo được mức độ tổn thương về chức năng nghe và thăng bằng khi sử dụng thuốc theo đường toàn thân.

Thuốc	Thông tin
Aminoglycosid (AMG)	Các kháng sinh nhóm AMG có thể gây độc với ốc tai và tiền đình. Tổn thương ốc tai do thuốc được biểu hiện bằng giảm sức nghe tiến triển, khởi đầu bằng âm lượng cao và dần đến âm lượng thấp hơn. Tổn thương có thể xảy ra trước khi bệnh nhân tự nhận thấy. Tổn thương tiền đình biểu hiện bằng chóng mặt, hoa mắt hoặc thất điều. Cả 2 dạng ngộ độc tai do AMG thường biểu hiện cả 2 bên và có khả năng hồi phục, nhưng cũng thường gặp tổn thương vĩnh viễn hoặc thậm chí tiến triển nặng hơn ngay cả khi đã dừng thuốc.
Azithromycin	Khoảng 15 - 25% bệnh nhân già hoặc bệnh nhân AIDS bị giảm sức nghe do sử dụng azithromycin 600mg/ngày để điều trị nhiễm *Mycobacteriun avium complex (MAC)* hoặc *Toxoplasma.* Giảm khả năng nghe ở mọi tần số, nhưng ảnh hưởng nhiều nhất là âm ở tần số thấp hơn (trong vùng âm của giọng nói). Ngừng thuốc hoặc giảm liều tới 300mg/ngày có thể hồi phục tình trạng giảm sức nghe. Rối loạn tiền đình và ù tai cũng thường gặp.
Carboplatin	Mặc dù carboplatin được coi là gây độc với tai ít hơn nhiều so với cisplatin, nhưng nó có thể gây giảm sức nghe khi sử dụng trong giai đoạn điều trị duy trì sau khi đã điều trị cisplatin. Tiêm tĩnh mạch muối thiosulfat liều 16 - 20 g/m^2 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch carboplatin đã cho thấy có thể dự phòng giảm sức nghe ở những bệnh nhân bị bệnh ác tính ở hệ thần kinh trung ương.
Chống viêm phi steroid (NSAIDs)	Các salicylat gây độc tính này phổ biến nhất trong số các NSAID. Độc tính có thể là rối loạn thính giác và điếc, một số trường hợp bị vĩnh viễn. ù tai và rối loạn tiền đình cũng đã được ghi nhận.
Chống trầm cảm dị vòng	Khoảng 1% bệnh nhân sử dụng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng bị ù tai. ù tai có thể mất đi mặc dù vẫn tiếp tục điều trị.

Thuốc	Thông tin
Cisplatin	ADR>1/100. ù tai thường xảy ra và và giảm đi trong vòng 1 tuần sau khi ngừng thuốc. Không thể tiên đoán khả năng gây độc với tai. Giảm thính lực thường xảy ra ở những bệnh nhân dùng cisplatin và điều này làm hạn chế liều dùng. Những rối loạn về thính lực có thể phát hiện được ở hầu hết các bệnh nhân và xuất hiện trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Giảm thính lực ở tần số cao xuất hiện đầu tiên. Nếu vẫn tiếp tục điều trị, hầu hết các bệnh nhân sẽ bị mất thính lực ở tần số lời nói. Độc tính này phụ thuộc liều, và không hồi phục. Điều trị kéo dài với liều thấp thì khả năng xẩy ra độc tính trên tai sẽ ít hơn so với điều trị liều cao trong thời gian ngắn. Nguy cơ ngộ độc tai xảy ra với tần xuất cao ở trẻ em, người già và những người có tiền sử giảm thính lực.
Cloroquin	ADR<1/1000. Điều trị bằng cloroquin có thể gây điếc. Biểu hiện này thường xuất hiện chậm, khó hồi phục và thường đi kèm với điều trị kéo dài.
Deferoxamin	ADR<1/1000. Rối loạn chức năng thính giác liên quan tới liều xảy ra khi điều trị deferoxamin kéo dài. Tỷ lệ rối loạn chức năng thính giác do deferoxamin từ 6 - 57%, khác nhau tuỳ theo từng nghiên cứu. Chức năng cảm nhận âm thanh ở tần số cao xuất hiện đầu tiên, sau đó là điếc có hồi phục hoặc không hồi phục.
Eflornithin	Rối loạn chức năng nghe ở tần số âm thanh cao và tần số âm thanh thấp cũng thường gặp, ngoài ra có thể gặp trường hợp bị choáng váng
Erythromycin	ADR <1/1000. Mất khả năng nghe có thể xảy ra sau khi uống hoặc dùng đường tiêm liều cao (> 4g/ ngày). Nguy cơ độc với tai tăng lên khi bị rối loạn chức năng gan hoặc chức năng thận, tuổi cao. Mất khả năng nghe ở tần số âm thanh lời nói và thường có hồi phục nhưng cũng có trường hợp không hồi phục. Sự hồi phục thường bắt đầu khoảng 24 h sau khi ngừng thuốc.
Interferon	Ù tai và điếc thường xảy ra khi điều trị interferon bằng đường tiêm. Những biểu hiện này thường mất đi sau 1 - 2 tuần ngừng thuốc. Interferon β thường hay gây độc với tai hơn so với interferon α.
Lợi tiểu quai	ADR <1/1000. Mất chức năng nghe khởi phát nhanh là biểu hiện thường gặp khi sử dụng furosemid liều cao và tiêm tĩnh mạch nhanh. Khởi phát có thể biểu hiện sớm nếu sử dụng acid ethacrynic. Yếu tố nguy cơ có thể dự đoán trước dẫn đến độc tính trên tai là suy thận, nhưng chỉ xảy ra với bệnh nhân suy thận có sử dụng liều cao đường tĩnh mạch. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu quai với các aminoglycosid dẫn tới tăng nguy có độc tính với tai. Bệnh nhân thường bị điếc tạm thời nhưng có những trường hợp bị

Thuốc	Thông tin
	điếc vĩnh viễn đã được báo cáo, tỷ lệ gặp nhiều hơn ở những người sử dụng acid ethacrynic so với furosemid. Mất khả năng nghe và rối loạn tiền đình sau khi uống lợi tiểu quai cũng đã được báo cáo. Bumetanid hoặc torsemid ít gây độc trên tai hơn so với acid ethacrynic hoặc furosemid
Minocyclin	Rối loạn tiền đình có hồi phục, thường biểu hiện đầu tiên bằng chóng mặt, mất thăng bằng, điếc nhẹ. Những tác dụng không mong muốn này đã được ghi nhận qua 6 nghiên cứu với tỷ lệ mắc trung bình là 76%, trong đó 12 - 56% bệnh nhân phải ngừng thuốc hoặc ngừng làm việc. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị rối loạn tiền đình do minocyclin thấp hơn các báo cáo trên nhưng vẫn ở mức cao so với các thuốc khác. Nữ bị tác dụng phụ này nhiều hơn nam. Khởi phát thường biểu hiện trong vòng 2 ngày điều trị đầu tiên, hồi phục sớm ngay sau khi ngừng thuốc.
Quinin	1/1000 < ADR < 1/1000. Thường gặp ù tai và rối loạn chức năng nghe ở tần số âm thanh cao. Mặc dù những biểu hiện trên thường dễ hồi phục nhưng vẫn có thể bị rối loạn chức năng nghe vĩnh viễn khi điều trị kéo dài. Rối loạn tiền đình cũng đã được mô tả.
Salicylat	Ù tai, mất khả năng nghe ở tần số âm thanh cao và chóng mặt là biểu hiện thường gặp của ngộ độc salicylat. Mất khả năng nghe liên quan tới nồng độ salicylat tự do trong huyết tương, điều này giải thích tại sao lại có sự khác nhau rất lớn về nồng độ salicylat toàn phần trong huyết tương giữa các bệnh nhân bị ngộ độc. Đa số những bệnh nhân biểu hiện độc tính trên tai do salicylat là do điều trị kéo dài, liều cao như trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Ngộ độc salicylat mặc dù nặng nhưng thường hồi phục trong vòng 48 – 72 giờ; tuy nhiên, đã có trường hợp bị mất khả năng nghe vĩnh viễn.
Vancomycin	1/1000 < ADR < 1/100. Có thể điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn, ù tai, choáng váng. Rối loạn chức năng nghe thường hiếm khi xảy ra với nồng độ vancomycin trong huyết tương dưới 30mg/L. Trong nhiều trường hợp ngộ độc được báo cáo, bệnh nhân thường dùng phối hợp với các thuốc khác có độc tính với tai, đặc biệt là kháng sinh nhóm aminoglycosid. Tỷ lệ độc tính trên tai do van comycin tinh khiết chưa biết rõ nhưng thường thấp, đặc biệt là các sản phẩm vancomycin hiện nay có độ tinh khiết cao.
Zidovudin	Đo thính lực cho thấy mất khả năng nghe xảy ra ở 29% bệnh nhân trong số 99 bệnh nhân sử dụng thuốc kháng retrovirus, đa số có kết hợp với zidovudin. Tỷ lệ mất khả năng nghe cao ở những bệnh nhân > 35 tuổi.

6. VIÊM TỤY DO THUỐC
(Drug - induced pancreatitis)

Viêm tụy có thể gặp cả thể cấp hoặc mạn tính nhưng hầu hết các trường hợp do thuốc gây ra đều là cấp tính. Để chẩn đoán viêm tuỵ cấp do thuốc phải có các bằng chứng cận lâm sàng (tăng nồng độ amylase và lipase huyết thanh) và lâm sàng (đau bụng). Kết luận chắc chắn nhất có được khi dùng thuốc lặp lại gây ra viêm tuỵ tái phát (nghĩa là dấu hiệu lặp lại dương tính). Viêm tuỵ đã xảy ra trong khi sử dụng của khá nhiều loại thuốc.

Phần dưới đây liệt kê những thuốc đã có đủ bằng chứng cho thấy là nguyên nhân trực tiếp gây viêm tuỵ khi sử dụng cho bệnh nhân.

Thuốc	Thông tin
Alcol	Rượu là nguyên nhân hay gặp nhất của viêm tuỵ do thuốc, vượt xa số ca gây ra bởi tất cả các thuốc thuốc khác. Viêm tuỵ cấp xảy ra ở khoảng 5% người nghiện rượu và thường xuất hiện sau vài năm nghiện rượu. Điều này biểu hiện một đợt cấp của viêm tuỵ mạn.
Alpha interferon	Mặc dù có ít ca được báo cáo, mối liên hệ giữa dùng thuốc và viêm tuỵ đã được khẳng định khá chắc chắn.
Alkaloid vinca	Viêm tuỵ xảy ra trong khi điều trị bằng các alkaloid vinca (ví dụ vincristin) xảy ra chủ yếu ở các bệnh nhân đang dùng đồng thời nhiều thuốc, vì vậy việc xác định mối quan hệ nhân- quả rất khó. Các dữ liệu trên động vật cho thấy alkaloid vinca có thể phá huỷ cấu trúc tuỵ một cách trầm trọng.
Asparaginase	Viêm tuỵ cấp do thuốc ước tính khoảng 1-26% bệnh nhân, tỉ lệ tử vong chiếm 1,8- 4,6% trong số đó. Nhiều trong số các bệnh nhân bị viêm tuỵ khi đang điều trị bằng asparaginase ở trong tình trạng nặng và đang dùng đồng thời các thuốc hoá trị liệu khác. Asparaginase ức chế sản xuất lipase và amylase, làm cho việc chẩn đoán và đánh giá viêm tuỵ do thuốc rất khó.
Azathioprin	1/1000 < ADR < 1/100. Có rất nhiều ca viêm tuỵ do thuốc này đã được công bố, trong đó có ít nhất 11 ca có dấu hiệu lặp lại dương tính. Đa số ca xảy ra ở bệnh nhân có ghép tạng và đang điều trị bằng các thuốc khác cũng được cho là gây viêm tuỵ.
Chống viêm không steroid (NSAID)	Đã có những báo cáo độc lập về viêm tuỵ xảy ra với hầu hết các NSAID, nhưng sundilac là thuốc hay được báo cáo nhất. Rất nhiều

Thuốc	Thông tin
	ca có dấu hiệu lặp lại dương tính. Khởi phát triệu chứng từ 2 tuần đến 9 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.
Corticosteroid	Mặc dù corticosteroid vẫn được cho là thuốc có thể gây viêm tuỵ nhưng đa số các báo cáo đều là gặp ở hợp bệnh nhân đã có tiền triệu bệnh lý dẫn đến viêm tuỵ. Tuy nhiên, điều mâu thuẫn ở chỗ chính corticosteroid lại là thuốc được dùng trong điều trị viêm tuỵ cấp.
Cyclosporin	1/1000 < ADR < 1/100. Viêm tuỵ do cyclosporin đã được xác định trên 5 trong tổng số 143 bệnh nhân được ghép tim hoặc ghép tim - phổi trong một nghiên cứu. Trong 1 nghiên cứu khác, 4 trong số 105 bệnh nhân được ghép thận dùng cyclosporin bị viêm tuỵ so sánh với 2 trong 180 bệnh nhân khác điều trị bằng azathioprin. Tất cả các ca xảy ra trong vòng 4 tháng đầu tiên điều trị bằng cyclosporin.
Didanosin	Ước tính tỉ lệ viêm tuỵ ở bệnh nhân điều trị bằng didanosin là 3-26%. Một nghiên cứu công bố trong 51 bệnh nhân nam, trưởng thành, bị AIDS điều trị bằng didanosin (10- 12mg/kg/ngày), viêm tuỵ trên lâm sàng gặp ở 12 bệnh nhân (24%); tăng lipase và amylase không có triệu chứng gặp ở 10 bệnh nhân khác. 2 bệnh nhân tử vong do viêm tuỵ đột phát. Viêm tuỵ có thể phụ thuộc liều bởi vì trong 1 nghiên cứu, có 7 ca viêm tuỵ trong số 60 trẻ em nhiễm HIV dùng thuốc với liều ≥ 360mg/m^2/ngày mà không hề có ca nào xảy ra với 35 bệnh nhân khác dùng thuốc với liều ≤ 270mg/m^2/ngày.
Estrogen	Điều trị bằng estrogen làm tăng nguy cơ bị viêm tuỵ ở bệnh nhân đã sẵn bị tăng lipid huyết, đặc biệt là tăng triglycerid. Điều trị bằng estrogen làm tăng triglycerid huyết và tăng triglycerid huyết đã được biết là một nguyên nhân gây viêm tuỵ. Trong một nghiên cứu, 4 trong 7 bệnh nhân nữ có nồng độ triglycerid huyết thanh >1500 mg/dL (17mmol/L) dùng estrogen điều trị thay thế hormon sau mãn kinh đã bị viêm tuỵ. Có một số ca cũng được báo cáo với những bệnh nhân trẻ hơn dùng thuốc tránh thai đường uống. Estrogen được chống chỉ định tương đối trong điều trị thay thế hormon ở bệnh nhân có triglycerid huyết thanh >350mg/dL (4mmol/L) và chống chỉ định tuyệt đối khi triglycerid >750mg/dL (8,5 mmol/L).

Thuốc	Thông tin
Furosemid	Có một vài ca viêm tuỵ do furosemid được ghi nhận. Liều dùng trong các trường hợp này là 40- 160mg/ngày và hầu hết các ca xảy ra trong vài tuần đầu tiên điều trị. Tuy nhiên điều này cũng không chắc chắn vì rất ít ca có dấu hiệu lặp lại dương tính.
Lợi tiểu thiazid	Mặc dù có ít nhất 25 ca viêm tuỵ do thiazid đã được ghi nhận nhưng chứng cứ thì chưa có tính thuyết phục. Một số trường hợp, bệnh nhân bị tăng calci huyết, một yếu tố nguy cơ dẫn đến viêm tuỵ đã được xác định.
Mercaptopurin	Bệnh viêm ruột đi kèm với viêm tuỵ. Trong một nghiên cứu trên 400 bệnh nhân viêm ruột, 13 bệnh nhân (4,25%) bị viêm tuỵ trong khi đang điều trị bằng mercaptopurin với liều 50- 100mg/ngày. 7 trong số 13 bệnh nhân này được dùng liều lặp lại và tất cả điều bị viêm tuỵ tái phát, điều này chứng tỏ mối quan hệ nhân - quả giữa thuốc và bệnh viêm tuỵ. Viêm tuỵ khởi phát trong tháng đầu tiên điều trị với bệnh nhân dùng thuốc lần đầu và trong vòng 24h với 4 trong số 7 bệnh nhân dùng liều lặp lại.
Mesalamin và dẫn chất	Bệnh viêm ruột đi kèm với viêm tuỵ, tuy nhiên mesalamin, sulfasalazin, olsalazin là những thuốc gây viêm tuỵ cấp đã được khẳng định bằng dấu hiệu lặp lại. Dấu hiệu lặp lại dương tính trong cả trường hợp dùng đường trực tràng.
Metronidazol	Viêm tuỵ thỉnh thoảng xảy ra với metronidazol. Một nghiên cứu gồm 6485 bệnh nhân HMO cho thấy tỉ lệ bệnh nhân phải nhập viện vì viêm tuỵ do dùng metronidazol là 3,9-4,6/10000. Không thấy đề cập gì tới các trường hợp không nhập viện.
Muối Calci	Viêm tuỵ hay đi kèm với tăng calci huyết do nguyên nhân bệnh lý và có vẻ như tăng calci huyết do đưa calci từ ngoài vào cũng có thể gây viêm tuỵ. Có ít nhất 6 ca viêm tuỵ do tăng calci huyết khi nuôi dưỡng nhân tạo bằng đường tiêm đã được ghi nhận.
Pegaspargase	Nguy cơ bị viêm tuỵ do pegaspargase tương đương hoặc cao hơn asparaginase. Khởi phát thường trong vòng vài ngày tới 2 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc những cũng có thể xảy ra tới 6 tuần sau.
Pentamidin	Pentamidin dùng đường tiêm và đường hô hấp đã gây ra viêm tuỵ, một vài ca tử vong đã được báo cáo. Phần lớn các bệnh nhân đều bị AIDS, một lí do có thể dẫn tới viêm tuỵ.

Thuốc	Thông tin
Propofol	Ít nhất 25 ca viêm tuỵ do propofol đã được báo cáo. Rất nhiều, nhưng không phải tất cả, các bệnh nhân này có tăng triglycerid huyết được cho là do thành phần lipid có trong dung môi của thuốc tiêm propofol.
Thuốc cản quang	Có tới 11% bệnh nhân dùng thuốc cản quang trong thủ thuật chụp ống mật- tuỵ bằng nội soi (endoscopic retrograde cholangiopancreatagraphy) đã bị viêm tuỵ. Sử dụng các thuốc có nồng độ thẩm thấu thấp hơn làm giảm tỉ lệ viêm tuỵ.
Ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACEI)	ADR< 1/1000. Có rất nhiều ca viêm tuỵ do nhóm thuốc này đã được ghi lại trong y văn và trong dữ liệu của nhà sản xuất. Captopril, elanapril, lisinopril là những thuốc đã gây ra tác dụng này. Không thể ước tính được tần suất. Một vài ca đã được khẳng định bằng dùng thuốc lặp lại.
Valproic acid	ADR<1/1000. Trong một nhóm 72 bệnh nhân thiểu năng trí tuệ điều trị bằng valproat, 5 bệnh nhân bị viêm tuỵ. Có ít nhất 50 ca khác được công bố bao gồm cả các ca tử vong. Tỉ lệ tăng amylase-huyết thanh không có triệu chứng có thể cao tới 20%. Không có mối liên hệ rõ ràng nào tới liều lượng và thời gian dùng, mặc dù một nửa số ca xảy ra trong 3 tháng đầu và 2/3 số ca xảy ra trong năm đầu tiên dùng thuốc. Khi được phát hiện, bệnh nhân sẽ nhanh chóng hồi phục sau khi ngừng thuốc.

7. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÌNH DỤC DO THUỐC
(Drug - induced sexual dysfunction)

Việc đánh giá rối loạn chức năng tình dục do thuốc khá khó khăn vì vấn đề này liên quan đế những cảm nhận chủ quan của bệnh nhân. Do các cách thiết kế nghiên cứu khác nhau nên tỉ lệ rối loạn chức năng tình dục trong cộng đồng trên những người được coi là "bình thường", được công bố cũng rất khác nhau. Những rối loạn chức năng tình dục gây ra do thuốc phổ biến bao gồm giảm ham muốn hoặc hưng phấn tình dục, liệt dương (không đạt được hoặc không duy trì được tình trạng cương cứng ở nam giới), cương đau dương vật (cương cứng kéo dài và thường bị đau), xuất tinh chậm hoặc không xuất tinh được hoặc xuất tinh ngược (vào bàng quang, đường niệu); ở phụ nữ là không đạt được cực khoái, giảm tiết chất nhầy âm đạo. Chứng vú to (tăng kích thước vú ở nam giới) cũng được liệt kê. Mặc dù không đe doạ tính mạng, nhưng rối loạn tình dục do thuốc làm giảm chất lượng cuộc sống và là một yếu tố quan trọng khiến bệnh nhân không tuân thủ chế độ thuốc điều trị.

Thuốc	Thông tin
Alcol	Ở liều thấp gây mất kiềm chế hành vi. Liều cao hơn, đáp ứng tình dục bị giảm sút, thường dẫn đến mất khả năng cương cứng ở nam giới và giảm giãn mạch âm đạo, chậm đạt cực khoái ở nữ giới. Ở những người nghiện rượu, rối loạn chức năng tình dục thường kéo dài sau khi đã bỏ rượu và có thể là vĩnh viễn ở một số người. Tác dụng dài hạn là do cơ chế thần kinh và nội tiết, rượu làm giảm nồng độ testosteron và tăng nồng độ hormon hoàng thể. Tác dụng dài hạn không liên quan đến bệnh ở gan.
Amino-caproic acid	Thuốc này có thể ngăn cản xuất tinh mà không ảnh hưởng đến ham muốn tình dục, nên gây ra tình trạng cương cứng "khô". Tác dụng này nhanh chóng hồi phục sau khi ngừng thuốc.
Amphetamin	Liều thấp có thể làm giảm ham muốn, chậm đạt cực khoái ở nam giới. Liều cao có liên quan đến mất khả năng cương cứng ở nam và mất cực khoái ở cả 2 giới.
Cimetidin	ADR >1/100 đối với chứng vú to ở đàn ông. 1/1000 < ADR <1/100 đối với liệt dương. Trong một nhóm 22 bệnh nhân dùng cimetidin điều trị tình trạng tăng tiết, 11 bị chứng vú to và 9 bị liệt dương. Tác dụng này phụ thuộc liều dùng và hồi phục nhanh chóng; không phải là vấn đề nghiêm trọng đối với bệnh nhân dùng thuốc với liều điều trị loét dạ dày tá tràng. Cimetidin có tác dụng kháng androgen, gây tăng prolactin máu, dẫn tới những rối loạn về tình dục. Việc đẩy androgen ra khỏi các receptor-androgen ở tuyến vú gây ra chứng vú to. Ranitidin ít gây rối loạn tình dục hơn và famotidin không có tác dụng kháng androgen.
Clofibrat	ADR >1/100. Trong các nghiên cứu lớn đa trung tâm, tỉ lệ liệt dương cao hơn so với placebo.
Clonidin	ADR < 1/1000. Một số nghiên cứu cho rằng không có vấn đề gì về tình dục, một số nghiên cứu khác lại cho rằng tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi loại này có thể tới 24%. Hay gặp nhất là liệt dương; ngoài ra xuất tinh chậm hay ngược ở nam giới, không đạt hứng cảm và cực khoái ở nữ giới cũng xảy ra.
Cocain	Mặc dù cocain thường được cho là thuốc kích thích tình dục, việc dùng cocain cũng gây khó đạt được cương cứng và làm chậm xuất tinh.
Cyproteron	Tác dụng kháng androgen của cyproteron gây ra chứng vú to ở nam giới.

Thuốc	Thông tin
Danazol	Phần lớn phụ nữ dùng danazol điều trị lạc nội mạc tử cung bị giảm ham muốn tình dục có hồi phục.
Digoxin	Glycosid trợ tim có một phần tác dụng kiểu estrogen; estrogen có liên quan đến làm giảm ham muốn, liệt dương và vú to ở nam giới. Trong một nghiên cứu, việc dùng digoxin làm giảm 60% testosteron và tăng estrogen với mức tương tự ở nam giới.
Estrogen	Liệt dương và vú to xảy ra phổ biến với nam giới dùng estrogen điều trị ung thư tiền liệt tuyến. Estrogen đã được dùng để làm giảm ham muốn và hoạt động tình dục của nam giới không được hoạt động tình dục.
Finasterid	Chứng vú to xảy ra ở 0,4% đàn ông điều trị bằng finasterid. Khởi phát thường muộn, 5-6 tháng sau khi điều trị.
Flutamid	Chứng vú to có thể xảy ra do tác dụng kháng androgen của flutamid
Guanethidin	ADR >1/100. Có tới 54% đàn ông bị liệt dương và tới 71% bị giảm xuất tinh. Guanethidin không ảnh hưởng đến chức năng phó giao cảm và do vậy không gây liệt dương. Điều này gợi ý rằng liệt dương ở đây là thứ phát do ức chế xuất tinh. Xuất tinh ngược là hậu quả của của việc cơ vòng niệu đạo bên trong không thắt lại được, tác dụng này được điều hoà bởi thần kinh giao cảm. Đã có các báo cáo về giảm ham muốn tình dục do guanethidin mặc dù chưa được xác định chính xác tỷ lệ. Tác dụng này của guanethidin hồi phục khi ngừng thuốc và có thể giảm bớt khi giảm liều thuốc.
Hormon tăng trưởng	Xem somatropin
Lợi tiểu thiazid	ADR <1/1000. Trong một nghiên cứu lớn, tỉ lệ liệt dương thống kê được của bệnh nhân dùng bendroflumethiazid cao hơn đáng kể so với nhóm dùng placebo (23% sau 2 năm so sánh với 10% ở nhóm placebo). Trong một nghiên cứu khác, hydrochlorothiazid gây liệt dương và mất ham muốn nhiều hơn propranolol. Trong 3 nghiên cứu khác, chlorthalidon gây liệt dương nhiều hơn placebo (1 trong 3 nghiên cứu cho kết quả 17% ở nhóm dùng thuốc so với 8% ở nhóm placebo).
Ketoconazole	ADR <1/1000. Chứng vú to đã được báo cáo, nguyên nhân do tác dụng ức chế tổng hợp testosteron của thuốc
Methyldopa	ADR >1/100. Liệt dương và không xuất tinh được ở nam giới, giảm ham muốn ở cả 2 giới là những tác dụng phụ đã được mô tả. Tỉ lệ rối loạn chức năng tình dục rất khác nhau, một số báo cáo cho tỉ lệ rất thấp nhưng có báo cáo lên tới >50% khi bệnh nhân trực tiếp trả lời câu

Thuốc	Thông tin
	hỏi. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể hồi phục. Nguyên nhân có thể do thuốc ức chế thần kinh giao cảm và ức chế nhẹ thần kinh trung ương. Chứng vú to ở nam giới và tăng kích thước vú gây đau ở nữ giới cũng xảy ra.
Metoclopramid	1/1000 < ADR < 1/100. Chứng vú to và chảy sữa đã được báo cáo ở cả người trưởng thành và trẻ em dùng metoclopramid. Nguyên nhân chính xác của các tác dụng này là do metoclopramid gây tăng prolactin huyết.
Morphin và thế phẩm	Dùng morphin kéo dài (đặc biệt là nếu lạm dụng thuốc) gây giảm ham muốn ở cả 2 giới và liệt dương ở nam giới. Những tác dụng này phụ thuộc liều. Liệt dương thường gặp ở nhóm người nghiện (có thể tới 80-90%) và có thể hồi phục được sau khi ngừng thuốc.
Nitrat và nitrit	Các thuốc giãn mạch này đã được sử dụng (chủ yếu bằng đường hít) để làm tăng năng lực đạt cực khoái. Khi thuốc được dùng quá sớm trước khi đạt cực khoái, sự giãn mạch nhanh chóng làm mất cương cứng. Tác dụng này đã được áp dụng trong điều trị để làm giảm cương cứng tự phát ở nam giới phải trải qua những thủ thuật đường niệu.
Omeprazol	ADR <1/1000. Mặc dù tỉ lệ chưa được xác định, liệt dương và chứng vú to đã xảy ra ở nam giới, tăng kích thước vú xảy ra ở nữ giới.
Papaverin	Tiêm papaverin vào thể hang gây cương cứng kéo dài (liên tục trên 3 giờ) ở 17% trong số 400 bệnh nhân. Các bệnh nhân liệt dương do yếu tố tâm lí hoặc thần kinh dễ bị cương cứng kéo dài hơn những bệnh nhân liệt dương do có vấn đề về mạch.
Phenothiazin	Các thuốc này đã được cho là gây một loạt các tác dụng không mong muốn trên tình dục như liệt dương và cương cứng kéo dài, không cương cứng và cương cứng tự phát, cương cứng đau, xuất tinh ngược, rối loạn kinh nguyệt, giảm ham muốn. Đây là hậu quả do tác dụng phức tạp của thuốc lên sự cân bằng hormon của bệnh nhân và hệ giao cảm và phó giao cảm trung ương. Ngoại trừ cương cứng kéo dài, các tác dụng còn lại đều lành tính và hết khi ngừng thuốc. Thioridazin là thuốc hay gây tác dụng không mong muốn nhất. Cũng nên lưu ý rằng tình trạng bệnh lý của bệnh nhân cũng góp phần gây ra các tác dụng này.
Phenoxybenzamin	Thuốc chẹn alpha giao cảm này gây mất khả năng xuất tinh phụ thuộc liều nhưng không ảnh hưởng đến cực khoái. Tác dụng này xuất hiện ở

Thuốc	Thông tin
	tất cả 19 bệnh nhân trong một nghiên cứu và hồi phục sau 24-48 giờ sau khi ngừng thuốc.
Progestin	ADR >1/100. Liệt dương đã được báo cáo ở 25 -70% nam giới dùng progestin điều trị phì đại tiền liệt tuyến. Progestin đã được dùng để làm giảm ham muốn và hoạt động tình dục ở những nam giới không được hoạt động tình dục.
Reserpin	1/1000 < ADR < 1/100. Liệt dương (33%), không xuất tinh được (14%) ở nam giới và giảm ham muốn ở cả 2 giới xảy ra thường xuyên.
Steroid đồng hoá	1/1000 < ADR <1/100. Liệt dương và vú to xảy ra phổ biến ở nam giới, có thể do thuốc làm giảm nồng độ testosteron tự nhiên lưu hành trong máu.
Somatropin	Vú to lành tính có thể xảy ra ở nam giới trưởng thành hoặc chưa dậy thì dùng somatropin. Tác dụng này có thể xảy ra muộn sau vài tháng đến vài năm điều trị.
Spironolacton	ADR >1/100. Khi dùng liều cao, thường xảy ra chứng vú to ở nam giới, tăng kích thước vú đau và kinh nguyệt thất thường ở nữ giới. ít gặp hơn là liệt dương, giảm tiết dịch âm đạo, mất ham muốn. Cấu trúc của thuốc tương tự như estrogen và progestin được cho là yếu tố quan trọng tạo ra các tác dụng không mong muốn này. Spironolacton có thể làm giảm tạo testosteron và giảm khả năng liên kết của nó với receptor tuyến vú. Nó cũng có thể làm tăng thải trừ testosteron và tốc độ chuyển testosteron thành estradiol ở ngoại vi. Các tác dụng này có thể phụ thuộc liều.
Thuốc ngủ	Tương tự như tác dụng của rượu, liều thấp có thể làm giải ức chế, liều cao làm giảm khả năng tình dục.
Thuốc chống trầm cảm dị vòng	ADR >1/100. Liệt dương, chậm cương cứng và cương đau đã được báo cáo. Chậm đạt cực khoái hoặc không đạt cực khoái xảy ra ở cả 2 giới. Clomipramin là thuốc hay gặp tác dụng này nhất. Ham muốn tình dục có thể tăng nhưng xu hướng giảm gặp phổ biến hơn ở cả nam và nữ (khoảng 20%). Tỉ lệ này khác nhau rất nhiều trong các tài liệu được công bố, có lẽ phản ánh ảnh hưởng của bệnh cảnh trầm cảm tới bệnh nhân.
Thuốc chẹn beta giao cảm	ADR <1/1000. Các thuốc này có liên quan đến nhiều vấn đề tình dục khác nhau, hay gặp nhất là liệt dương. Trong một nghiên cứu gồm 46

Thuốc	Thông tin
	nam giới dùng propranolol, 7 người bị liệt dương "hoàn toàn", 13 ghi nhận là giảm năng lực và 2 phàn nàn là giảm ham muốn. Trong một nghiên cứu khác lớn hơn, tỉ lệ liệt dương của các bệnh nhân dùng propranolol là 13,8% và 13,2% sau 12 tuần và sau 2 năm điều trị. Tuy nhiên tỉ lệ này không khác biệt đáng kể so với placebo. Đa số các báo cáo đề cập tới propranolol. Các thuốc chẹn beta giao cảm chọn lọc ít gây ra các vấn đề về tình dục hơn. Có ít nhất 25 báo cáo về các bệnh nhân phàn nàn bị rối loạn chức năng tình dục trong khi dùng timolol nhỏ mắt. Một số các bệnh nhân này đã thử dùng thuốc lại và cho kết quả dương tính.
Thuốc chẹn kênh calci	ADR <1/1000. Mặc dù các thuốc này được cho là không ảnh hưởng đến chức năng tình dục nhưng chúng lại gây ra chứng vú to ở nam giới. Verapamil là thuốc hay gặp nhất, nifedipin và diltiazem cũng gây vú to ở nam giới. Các thuốc khác trong nhóm ít có tác dụng này hơn.
Thuốc chống động kinh	Có thể gây giảm ham muốn ở cả nam và nữ. Tỉ lệ rối loạn chức năng tình dục do bệnh nhân tự mô tả khác nhau rất nhiều. Các khía cạnh xã hội và tâm lý của bệnh nhân động kinh đóng vai trò rất quan trọng trong các kết quả này. Tác dụng này có thể là hậu quả của giảm nồng độ testosteron tự do do cảm ứng men gan và tăng nồng độ globulin gắn với hormon sinh dục.
Thuốc ức chế anhydrase carbonic	Rất nhiều bệnh nhân dùng các thuốc này (ví dụ acetazolamid, methazolamid) có các triệu chứng như thiếu máu, mệt mỏi, giảm cân, trầm cảm thường bao gồm cả mất ham muốn tình dục. Những bệnh nhân này có vẻ dễ bị nhiễm toan hơn các bệnh nhân khác và đáp ứng với điều trị bằng natri bicarbonat. Giảm ham muốn xảy ra ở cả 2 giới và thường xảy ra sớm nhất là sau 2 tuần dùng thuốc.
Thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin (SSRI)	ADR >1/100. Không hoặc chậm đạt cực khoái là tác dụng không mong muốn thường gặp của SSRI, ảnh hưởng tới hầu hết các bệnh nhân trong một số nghiên cứu. Các tác dụng này đã được khẳng định với cả những bệnh nhân không bị trầm cảm. Fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin và sertralin là những thuốc hay được đề cập tới. Giảm liều có thể làm giảm các tác dụng này trên một số bệnh nhân. Bupropion, mirtazapin và nefazodon không hoặc có không nhiều các tác dụng không mong muốn trên chức năng sinh dục và là thuốc có thể được lựa chọn cho những bệnh nhân bị rối loạn chức năng sinh dục do SSRI.

Thuốc	Thông tin
Thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO)	Các tác dụng không mong muốn trên tình dục của IMAO được báo cáo rất đa dạng. Liệt dương, cương cứng tự phát, chậm xuất tinh ở nam giới; không đạt được cực khoái ở cả nam và nữ giới đã được liệt kê. Tỉ lệ chính xác không thể xác định được từ các dữ liệu hiện có, nhưng có lẽ là IMAO gây ra rối loạn tình dục nhiều hơn các thuốc chống trầm cảm dị vòng.
Thuốc ức chế HMG-CoA reductase	Ít nhất 47 ca bị liệt dương do dùng simvastatin đã được báo cáo, một số có dấu hiệu lặp lại dương tính. Rải rác có những báo cáo về liệt dương do lovastatin và pravastatin.
Tamoxifen	ADR >1/100. Dùng tamoxifen làm tăng tỉ lệ bị khô âm đạo và giao hợp đau.
Trazodon	Rất nhiều ca cương cứng kéo dài đã được báo cáo, thường xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị.

8. BỆNH DA DO THUỐC
(Drug- induced skin diorders)

Hầu hết các thuốc thỉnh thoảng đều gây ra nổi mẩn và các phản ứng khác đối với da. Những khó khăn trong việc có được một chẩn đoán chính xác bệnh về da và sự phức tạp trong việc xác định mối quan hệ nhân quả với thuốc điều trị khiến cho việc ước tính tần suất xảy ra của các phản ứng với da là hầu như không thể. Chỉ những bệnh da gây ra bởi thuốc dùng đường toàn thân mới được liệt kê trong phần này. Những thuốc được cho là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra một rối loạn về da do thuốc dược đánh dấu XX trong bảng. Hội chứng Steven- Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc được xếp trong cùng một cột do chúng tương tự nhau về mô bệnh học và thường được gây ra bởi cùng một thuốc.

Các chữ viết tắt để chỉ những bệnh về da do thuốc dùng trong bảng:

AE - Acneiforms Eruption: Ban, mụn dạng trứng cá

AL - Alopecia: Rụng lông tóc

ED - Exfoliative Dermatitis: Viêm da tróc vảy

FE - Fixed Eruption: Ban cố định

LE - Lupus Erythematosus- Like Reactions: Phản ứng kiểu lupus ban đỏ

Ph - Photosensitivity & Phototoxicity Reactions: Phản ứng cảm quang và nhiễm độc quang

SJ/TN: Steven Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis: Hội chứng Steven- Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc

Thuốc	AE	AL	ED	FE	LE	Ph	SJ/ TN
Acetaminophen		x		x			x
Allopurinol				x			xx
Amantadin		x				x	
Aminosalicylic acid			x				
Amiodaron		x				x	
Amphetamin		x					
Androgen	xx	x					
Chống trầm cảm dị vòng	x					x	
Auranofin		x					
Azathioprin		x					
Barbiturat	x			x			xx
Bleomycin		xx					
Bromocriptin		x					
Captopril		x	x				
Carbamazepin			x	x			x
Carboplatin		x					
Chloral hydrat	x			x			
Chlordiazepoxic				x			
Chloroquin				x		x	x
Cimetidin							x
Clofibrat		x					
Colchicin		xx					x
Tránh thai đường uống	x	x		x	x	x	
Corticosteroid	xx						
Cyclophosphamid		xx					x
Cyclosporin	x	x					
Cytarabin		xx					
Dacarbazin						x	
Dactinomycin	xx						x
Danazol	xx						
Dapson				x		x	x
Daunorubicin		x					
Disulfiram	x						

Thuốc	AE	AL	ED	FE	LE	Ph	SJ/ TN
Lợi tiểu thiazid						xx	
Doxorubicin		xx					
Ethionamid	x						
Etoposid		xx					
Floroquinolon						xx	x
Florouracil		xx				x	
Muối vàng		x	xx	x		x	x
Griseofulvin				x		x	
Heparin		x					
Hydralazin					xx		
Ifosfamid		xx					
Alpha interferon (2a, 2b)		xx					
Isoniazid	x	x	x	x	x	x	x
Isotretinoin		*xx*				*x*	
Ketoconazol		x					
Lamotrigin							xx
Levodopa		x					
Liti	xx	x	x				
Meprobamat				x			
Methotrexat		xx				x	x
Methyldopa					x		
Methysegid		x					
Metronidazol				x			
Minocyclin					x	x	
Mitomycin		x					
Acid nalidixic						x	
Nitrofuratoin		x		x			x
NSAID		x		x		x	x
Paclitaxel		xx					
Penicilamin		x		x	x		
Các penicilin			xx	x			x
Phenolphtalein				x			x
Phenothiazin			x	x	x	xx	

Thuốc	AE	AL	ED	FE	LE	Ph	SJ/ TN
Phenytoin	x		x	x	x		x
Plicamycin							x
Procainamid					xx		
Propranolol		x		x			
Propylthiouracil		x			xx		
Psoralen		x			x	xx	
Quinacrin			x				
Quinidin	x		x	x	x	x	
Quinin	x			x		x	
Rifampin	x						x
Các salicylat				x			x
Streptomycin			xx	x			x
Sulfonamid			xx	x	x	xx	xx
Sulfonylurea						x	x
Tamoxifen		x					
Tetracyclin				x		xx	
Tretinoin						x	
Trimethadion	x	x			x		
Acid valproic		x					
Vinblastin		xx				x	
Vincristin		xx					
Vitamin A		x					
Wafarin		x					

PHỤ LỤC 9. PHÂN LOẠI THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

1. Phân loại mức độ nguy hại

(theo Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ - FDA)

Bảng 1. Phân loại mức độ nguy hại

Loại A	*Các nghiên cứu có kiểm soát cho thấy không có nguy cơ.* Các nghiên cứu có kiểm soát với số lượng đủ lớn trên phụ nữ có thai chứng minh là không làm tăng nguy cơ thai bất thường khi dùng cho người mẹ mang thai tại bất cứ thời điểm nào của thai kỳ.
Loại B	*Không có bằng chứng về nguy cơ trên người.* Thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai trên động vật nhưng các nghiên cứu có kiểm soát và đủ lớn không chứng minh được nguy cơ khi dùng trên người; hoặc thuốc không có nguy cơ trên động vật nhưng chưa đủ nghiên cứu tin cậy để chứng minh an toàn cho người.
Loại C	*Có nguy cơ cho bào thai.* Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng nghiên cứu trên động vật chứng minh có nguy cơ gây tổn hại hoặc khuyết tật cho bào thai; hoặc chưa có nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu trên người cũng chưa đầy đủ.
Loại D	*Chắc chắn có nguy cơ cho bào thai.* Các dữ liệu nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường cho thấy thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai, tuy nhiên lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ rủi ro. Thuốc được chấp nhận để điều trị trong những trường hợp bệnh nặng đe doạ tính mạng người mẹ và không thể tìm được thuốc thay thế an toàn hơn.
Loại X	*Chống chỉ định cho phụ nữ có thai.* Tất cả mọi nghiên cứu trên động vật, trên người, các dữ liệu thu thập sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đều khẳng định tác hại cho bào thai của thuốc và lợi ích điều trị không vượt trội nguy cơ rủi ro.

Bảng 2. Phân loại nguy cơ với một số thuốc thường dùng

Thuốc	Phân loại nguy cơ	Thuốc	Phân loại nguy cơ
Acetaminophen	B	Gabapentin (Neurontin)	C
Albuterol	C	Glipizide (Glucotrol)	C
Amlodipine (Norvasc)	C	Guaifenesin	D
Amoxicillin	B	Heparin	C
Ampicillin plus clavulanate potassium (Augmentin)	B	Ibuprofen	B
Atenolol	C	Imipramine	D
Atorvastatin (Lipitor)	X	Lansopraxole (Prevacid)	B
Azithromycin (Zithromax)	B	Levothyroxine	A
Captopril	C	Metformin (Glucophage)	B
Celecoxib (Celebrex)	C	Olanzapine (Zyprexa)	C
Cephalexin	B	Omerprazole (Prilosec)	C
Chlorpheniramine	B	Oxycodone	B
Cimetidine	B	Paroxetine (Paxil)	C
Ciprofloxacin	C	Phenytoin	D
Claritin (Loratadine)	B	Ranitidine	B
Codeine	C	Risperidone (Risperdal)	C
Digoxin	C	Simvastatin (Zocor)	X
Diltiazem (Cardizem)	C	Sertraline (Zoloft)	C
Fluoxetine (Prozac)	C	Warfarin	D
Furosemide	C		

PHỤ LỤC 10. XỬ TRÍ SỐC PHẢN VỆ

(Nguồn: Dược thư Quốc gia, 2002)

Xử trí

Trước hết tiêm adrenalin, tiêm bắp dung dịch 1/1000 hoặc tiêm tĩnh mạch dung dịch 1/10 000 theo liều nói ở mục thuốc cấp cứu. Nếu người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta, thay adrenalin bằng salbutamol 0,25 mg tĩnh mạch. #ồng thời phải bảo đảm thông khí.

Để đầu thấp và kê cao chân. Thở oxygen.

Hồi sức tim mạch nếu ngừng tim. Xoa bóp tim ngoài lồng ngực. Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat.

Hydrocortison 200 mg tiêm tĩnh mạch.

Thuốc kháng histamin (clorpheniramin tĩnh mạch chậm, hoặc promethazin tĩnh mạch chậm). Điều trị khác: truyền dịch tĩnh mạch chống giảm thể tích máu.

Aminophylin tĩnh mạch chậm (nếu trước đó chưa dùng theophylin uống).

Nếu có phù nề đường thở, có thể xịt adrenalin thẳng vào chỗ sưng phồng.

Cách dùng một số thuốc cấp cứu trong sốc phản vệ

Adrenalin (epinephrin)

– Chỉ định:

Sốc phản vệ, phù mạch, hồi sức tim mạch.

– Thận trọng:

Tăng năng giáp, đái tháo đường, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp, người cao tuổi.

– Tương tác:

Người bị phản vệ nặng đang dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc đối với tim có thể không đáp ứng với adrenalin, lúc đó cần tiêm tĩnh mạch salbutamol 0,25 mg.

Người đang dùng thuốc chống trầm cảm 3 vòng dễ bị tác dụng không mong muốn loạn nhịp tim, do đó phải dùng adrenalin liều thấp hơn nhiều liều thông thường.

– Các tương tác khác:

Xem các thuốc giống giao cảm.

– Tác dụng không mong muốn:

Lo hãi, run, nhịp nhanh, loạn nhịp, lạnh đầu chi, tăng huyết áp (nguy cơ xuất huyết não) phù phổi (quá liều hoặc nhạy cảm), buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, yếu cơ, choáng váng.

– Liều lượng và cách dùng:

Adrenalin tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da trong sốc phản vệ. Tiêm tĩnh mạch chỉ dành cho trường hợp tối cấp.

Tuổi	Thể tích adrenalin (1mg/ml)
Dưới 1 tuổi	0,05 ml
1 tuổi	0,1 ml
2 tuổi	0,2 ml
3 – 4 tuổi	0,3 ml
5 tuổi	0,4 ml
6 – 12 tuổi	0,5 ml
Người lớn	0,5 – 1 ml

Liều dùng: adrenalin 1 mg/ml (dung dịch 1/1000).

Liều adrenalin tiêm bắp lặp lại cách nhau 10 phút, tùy theo huyết áp và mạch cho tới khi đỡ. Chỉ tiêm tĩnh mạch khi bệnh rất nặng, hoặc nghi ngờ hấp thu chậm khi tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch chậm với liều 500 microgam (5 ml dung dịch 1/10.000) với tốc độ 100 microgam (1 ml dung dịch 1/10.000) mỗi phút, ngừng khi đã đạt kết quả mong muốn. Trẻ em có thể cho liều 10 microgam/kg (0,1 ml dung dịch 1/10 000) tiêm tĩnh mạch trong vài phút. Cần chú ý dùng đúng nồng độ. Trong bộ cấp cứu, 2 loại dung dịch này phải để riêng rẽ, ghi rõ để tránh nhầm lẫn.

Thuốc kháng histamin

– Chỉ định: Dị ứng mũi (viêm mũi dị ứng theo mùa), viêm mũi vận mạch, giảm chảy nước mũi và hắt hơi, ngăn ngừa mày đay, ngứa, dị ứng thuốc.

Tiêm clorpheniramin hoặc promethazin phụ thêm với adrenalin trong điều trị cấp cứu phản vệ và phù mạch.

Các thuốc khác nhau về thời gian tác dụng và tỷ lệ tác dụng không mong muốn (buồn ngủ và tác dụng kháng muscarin). Phần lớn tác dụng ngắn, trừ promethazin (tới 12 giờ).Tất cả đều gây buồn ngủ (promethazin, alimemazin, dimenhydrinat) nhưng clorpheniramin, cyclizin và mequitazin ít gây buồn ngủ

hơn. Thuốc mới (acrivastin, astemizol, cetirizin, loratadin và terfenadin) ít gây buồn ngủ và tổn thương tâm thần vận động hơn do ít qua hàng rào máu - não.

Trong cấp cứu, clorpheniramin tiêm tĩnh mạch liều 10 - 20 mg, tiêm sau khi đã tiêm adrenalin hoặc promethazin tĩnh mạch liều 15 mg.

Glucocorticoid

Có giá trị vừa phải trong điều trị cấp phản vệ (tác dụng chậm) nhưng bao giờ cũng phải tiêm, càng sớm càng tốt ngay sau khi tiêm adrenalin để ngăn chặn tình trạng xấu hơn.

Hydrocortison natri succinat tiêm tĩnh mạch liều 100 - 300 mg.

Trong hen: hydrocortison tĩnh mạch 100 - 200 mg hoặc betametazon 4 - 8 mg tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, hoặc betametazon viên 0,5 mg, 12 viên pha vào 1 cốc nước, uống 1 lần.

Aminophylin (theophylamin) (23 mg/ml)

Liều nạp 0,25 mg/kg > liều đầu tiên thích hợp 10 mg tĩnh mạch chậm (1 mg/phút) chia làm 2 lần, tiêm cách nhau vài phút (tiêm 5 mg đầu, sau đó chờ khoảng 5 - 10 phút và kiểm tra nhịp tim, sau đó cho tiếp 5 mg sau). Nếu biết bệnh nhân đã uống theophylin, liều nạp phải dưới một nửa liều nạp nói trên.

Salbutamol tiêm tĩnh mạch 0,25 mg.

PHỤ LỤC 11. TRA CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC

Bảng 1. Tra cứu một số TTT thường gặp

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
1. Thuốc trên hệ TKTƯ		
1.1. Thuốc ngủ và an thần		
Thuốc ngủ và an thần nói chung	Rượu, thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin H_1, thuốc giảm đau gây nghiện	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → TT: Báo cho bệnh nhân "Không dùng khi lái xe hoặc vận hành máy móc".
Alprrazolam, Clodiazepoxid, Diazepam, Nitrazepam,Triazoloam	Cimetidin	Tăng tác dụng của thuốc 1 → TT: Báo cho bệnh nhân "Không dùng khi lái xe hoặc vận hành máy móc".
1.2. Thuốc chống rối loạn tâm thần (neuroleptic)		
Clopromazin Liều cao Clopromazin (100 mg/ngày)	Lithi	Lú lẫn, đôi khi tăng nồng độ Li/máu → Nên tránh
	Levodopa	Đối lập tác dụng → T1 ngăn cản tác dụng của T2 → Nên tránh
	Thuốc chống tiểu đường	Nguy cơ tăng đường huyết → TT: báo cho bệnh nhân nguy cơ, theo dõi glucose- huyết và glucose- niệu. Hiệu chỉnh lại liều T2 trong quá trình kết hợp với T1
	Các kháng acid	Giảm hấp thu T1→ giảm nồng độ T1- → TT: Uống cách nhau 2 giờ
	Các thuốc chống tăng huyết áp	Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng → Lưu ý
	Các kháng histamin H_1, morphin, các thuốc ức chế TKTƯ khác	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → Lưu ý
Clopromazin	Các thuốc tác dụng kiểu atropin, các kháng histamin H_1	Tăng tác dụng không mong muốn kiểu atropin (bí tiểu tiện, táo bón, khô miệng...) → Lưu ý
	Như trên	Giống các phối hợp của Clopromazin với các thuốc trên
	Guanethidin	T1 ngăn cản tác dụng của chống tăng huyết áp của guanethidin → Nên tránh → Thay thuốc 2
Haloperidol	Lithi	Lú lẫn, đôi khi có tăng Li/máu → Nên tránh

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
1.3. Các thuốc chống trầm cảm		
Các IMAO không chọn lọc (phenelzin, isocarboxazid, tranylcypromin)	Các chất giống giao cảm (amphetamin, ephedrin), Levodopa, thuốc chống trầmcảm 3 vòng	Nguy cơ truỵ mạch, tăng thân nhiệt kịch phát, co giật, có thể tử vong; hiện tượng này có thể xẩy ra cả tới 2 tuần sau khi ngừng thuốc → CCĐ
Các chất chống trầm cảm 3 vòng (imipramin, desipramin, amitriptylin, clomipramin, doxepin)	Clonidin, guanethidin, metyldopa	Giảm tác dụng T2 → Nên tránh
	IMAO không chọn lọc	Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonic → CCĐ
Amitriptilin	Carbamazepin	Nguy cơ tăng cơn động kinh → TT, theo dõi lâm sàng và hiệu chỉnh lại liều.
1.4. các thuốc chống động kinh		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin...	Các thuốc ức chế TKTƯ khác	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → TT: cảnh báo với người sử dụng
	Thuốc tránh thai	Giảm tác dụng T2 → Nên tránh: đổi biện pháp tránh thai
	Cimetidin, erythromycin	Tăng nồng độ T1 → TT: thay T2
2. Thuốc giảm đau		
NSAID	Thuốc chống đông máu AVK (warfarin, dicoumarol)	Tăng nguy cơ xuất huyết → CCĐ
	Methotrexat	Tăng nồng độ T2, tăng độc tính → CCĐ
	Phối hợp với nhau	Tăng tác dụng phụ -> Nên tránh: dùng1 NSAID + 1 thuốc giảm đau khác nhóm
	Probenecid	Tăng nồng độ T1 → Nên tránh: thay T2.
	Thuốc chống đái tháo đường dạng uống	Tăng tác dụng của T2 → Nên tránh: theo dõi mức glucose huyết và hiệu chỉnh liều T2
	Kháng acid (muối, oxid, hydroxyd.của Al, Mg, Ca...)	T2 cản trở hấp thu T1 → TT: uống 2 thuốc cách nhau 2 giờ
	Kháng acid (muối, oxid, hydroxyd.của Al, Mg, Ca...)	Tăng bài xuất T1 do T2 kiềm hóa nước tiểu → Lưu ý

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
	Corticoid	Tăng nguy cơ loét ống tiêu hóa → Lưu ý
Giảm đau trung ương: morphin, codein và d/c	Phối hợp với nhau	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → CCĐ
	IMAO chọn lọc và không chọn lọc	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → CCĐ
	Các thuốc ức chế TKTƯ khác	Tăng tác dụng ức chế TKTƯ → TT: theo dõi lâm sàng, báo cho bệnh nhân nguy cơ.
Paracetamol	Cholestyramin	T2 cản trở hấp thu T1 → TT; uống cách nhau 2h
3. Thuốc Tim - Mạch		
Digoxin	Calci dạng tiêm	Tăng độc tính → CCĐ
	Calci dạng uống	Tăng độc tính → TT: theo dõi nồng độ digoxin
	Thuốc lợi tiểu thải kali	Tăng độc tính → TT: theo dõi nồng độ digoxin
	Chẹn beta	Tăng tác dụng chậm nhịp → TT: theo dõi nồng độ digoxin
	Kháng acid, sucralfat	Giảm nồng độ T1→ TT: uống cách nhau 2 giờ
Thuốc chống đau thắt ngực dẫn chất nitrat	Sidenafil (viagra)	Nguy cơ hạ huyết áp quá mức → CCĐ
	Các thuốc lợi tiểu, các thuốc hạ huyết áp, thuốc giãn mạch	Nguy cơ hạ huyết áp quá mức → Lưu ý
Các chất chẹn beta	Amiodarone	Chậm nhịp quá mức → Nên tránh: có biện pháp theo dõi lâm sàng và điện tim
	Kháng acid và các chất bao niêm mạc dạ dày	Giảm nồng độ T1→ TT: uống cách nhau 2 giờ
Các chất chẹn beta chuyển hóa mạnh ở gan	Các chất cảm ứng và ức chế cyt.P450	Thay đổi nồng độ T1→ TT: thay T1 bằng loại ít chuyển hóa ở gan hoặc T2 bằng loại không tác dụng trên cyt.P450
	Cefaloridin	Tăng độc tính trên thận → CCĐ
	Cephalothin	Tăng độc tính trên thận → Nên tránh
	Các KS nhóm aminozid	Tăng độc tính trên tai và thận → Nên tránh nếu không theo dõi được nồng

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
Lợi tiểu quai (furosemid) và thiazid (hydrochlorothiazid)		độ aminozid/máu
	Lithi	Tăng nồng độ T2 → Nên tránh nếu không theo dõi được Lithi/máu.
	Các thuốc chữa đái tháo đường	Nguy cơ tăng đường huyết → TT, theo dõi và hiệu chỉnh liều T2
	Corticoid đường toàn thân	Nguy cơ hạ K^+/máu → TT, theo dõi K^+/máu
	Các thuốc chống tăng huyết áp	Tăng tác dụng T2 → TT, theo dõi và hiệu chỉnh liều T2
Lợi tiểu giữ kali (spironolacton)	Muối kali, các lợi tiểu giữ kali với nhau	Tăng kali-máu → CCĐ
	Các chất ức chế men chuyển (ACEI)	Tăng kali-máu → Nên tránh
Các chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ACEI)	Muối kali, các lợi tiểu giữ kali	Tăng kali-máu → Nên tránh
	NSAID	T2 làm giảm tác dụng T1 → TT: thay thuốc 2 hoặc tăng liều T1
Các chất chẹn calci, không thuộc d/c dihydropyridin (Diltiazem, verapamil)	Các thuốc chống loạn nhịp	Chậm nhịp quá mức → Nên tránh
	Các chất chẹn beta	Chậm nhịp quá mức → TT: theo dõi chặt chẽ
Các chất chẹn calci, d/c dihydropyridin (amlodipin, nifedipin...)	Cimetidin, erythromycin	Tăng nồng độ T1 →TT: thay T2
Felodipin	Nước bưởi ép (Grapefruit Juice)	Tăng nồng độ T1 → CCĐ
Các chất chẹn calci khác	Nước bưởi ép (Grapefruit Juice)	Suy luận tương tự như trên

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
Thuốc chống loạn nhịp (quinidin, disopyramid, amiodaron...)	Erythromycin dạng tĩnh mạch, Amiodaron	Xoắn đỉnh → CCĐ
	Các chất hạ kali-máu	Nguy cơ loạn nhịp → Nên tránh
Lidocain	Cimetidin và các chất kìm hãm cyt.P450	Tăng nồng độ T1 → TT: thay T2
3. Loét dạ dày-tá tràng		
Các chất kháng acid (antacid)	Các cyclin, fluoroquinolon	Tạo chelat → TT: uống T1 sau T2 ít nhất 2 giờ
	Ketoconazol	Giảm hấp thu T2 → TT: uống T1 sau T2 ít nhất 2 giờ
	NSAID	Giảm nồng độ T2 → TT: uống T1 sau T2 ít nhất 2 giờ
Sucralfat	Digoxin, phenytoin, ciprofloxacin, norfloxacin, warfarin (có thể ngoại suy với 1 số thuốc khác)	T2 cản trở hấp thu T1 → TT: uống T2 sau T1 ít nhất 2 giờ
Cimetidin	Phenytoin	Tăng nồng độ T2 → Nên tránh, nếu bắt buộc phải phối hợp thì phải hiệu chỉnh lại liều T2 theo nồng độ /máu
	Warfarin, acenocoumarol	Nguy cơ chảy máu → TT: theo dõi chặt chẽ hoặc thay T1
	Diazepam (không xảy ra với oxazepam, lorazepam)	Tăng tác dụng T2 → TT: báo cho bệnh nhân nguy cơ, nếu cần có thể thay T1
	Propranolol	Nguy cơ chậm nhịp quá mức → TT: thay T1 hoặc T2
	Nifedipin	Nguy cơ hạ huyết áp quá mức → TT: thay T1

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
	Theophylin (ngoại suy với các d/c của theophylin)	Tăng nồng độ T2 quá mức → TT: thay T1 hoặc giám sát nồng độ –máu của theophylin
	Các kháng acid	Giảm hấp thu T2 → Lưu ý, nên uống 2 thuốc cách nhau 2 giờ
Omeprazol	Diazepam, phenytoin, warfarin	Tăng nồng độ T2 → TT: Giám sát điều trị chặt chẽ, có thể phải hiệu chỉnh liều với T2, đặc biệt với phenytoin. Thay T1
4. Thuốc kháng sinh và kháng khuẩn		
Co-trimoxazol	Phenytoin	Tăng nồng độ T2 → TT: giám sát điều trị chặt chẽ, có thể phải hiệu chỉnh liều với T2
Ciprofloxacin (và các fluoroquinolon có tác dụng kìm hãm cyt. P450 khác)	Antacid	Giảm nồng độ T1 → TT: uống T2 sau T1 ít nhất 2 giờ
	Sucralfat, muối của Fe, Zn	Giảm nồng độ T1 → TT: uống T2 sau T1 ít nhất 2 giờ
	Theophylin	Tăng nồng độ T2 → TT: hiệu chỉnh liều T2. Thay T1
Erythromycin (và các macrolid có tác dụng kìm hãm cyt. P450 khác)	Ergotamin và d/c	Tăng nồng độ T2 → Co mạch ngoại vi, hoại tử chi → CCĐ
	Carbamazepin, Theophylin và dẫn chất, Triazolam	Tăng nồng độ T2 → TT: thay T1
	Warfarin	Tăng nồng độ T2 → TT: kiểm soát nồng độ prothrombin để hiệu chỉnh lại liều T2. Thay T1
	Cephaloridin	Tăng độc tính trên thận → CCĐ, thay bằng T2 cùng nhóm

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
Lincomycin	Các thuốc mềm cơ cura	Tăng tác dụng T2 → TT: theo dõi hiệu quả T2 sau khi gây mê xong
	Kaolin và các thuốc băng dạ dày	Giảm nồng độ T2 → TT: uống cách nhau 2 giờ
	Rượu	Hội chứng disulfiram → Nên tránh
	Disulfiram	Rối loạn tâm thần → Nên tránh
Metronidazol	Thuốc chống đông máu (warfarin)	Tăng nồng độ T2 → TT: hiệu chỉnh lại liều T2 trong thời gian điều trị cho đến 8 ngày sau khi ngừng T1
	5-Fluouracin (5-FU)	Tăng nồng độ T2 → Lưu ý
Các tetracyclin	Kháng acid	Giảm nồng độ T1 → TT: uống T2 sau T1 2 giờ
Doxycyclin	Các retinoid đường toàn thân	Tăng áp lực sọ não → CCĐ
	Thuốc chống đông máu	Tăng nồng độ T2 → TT: hiệu chỉnh liều T2 theo mức prothrombin
Vancomycin	Các thuốc có độc tính cao trên thận (KS nhóm aminozid, polymyxin B, colistin, amphotericin B...)	Tăng độc tính trên thận → TT: theo dõi chức năng thận
	Nifedipin, isradipin, nimodipin	Giảm tác dụng T2 → TT, hiệu chỉnh liều T2
	Các chất chẹn beta chuyển hóa qua gan (propranolol, metoprolol...)	Giảm tác dụng T2 → TT, hiệu chỉnh liều T2
	Thuốc tráng thai dạng uống	Giảm tác dụng T2 → Nên tránh, đổi phương tiện tránh thai
	Isoniazid	Tăng độc tính trên gan → TT, theo

Thuốc 1 (T1)	Thuốc 2 (T2)	Hậu quả
Rifampicin		dõi chức năng gan
	Paracetamol	Tăng độc tính trên gan → TT, theo dõi chức năng gan
	Theophylin	Giảm tác dụng T2 → TT, hiệu chỉnh liều T2
5. Thuốc chống nấm		
Griseofulvin	Rượu	Hội chứng disulfiram → Nên tránh
	Thuốc tránh thai dạng uống	Giảm hiệu quả tránh thai → Nên tránh
	Izoniazid (ngoại suy từ rifampicin)	Tăng độc tính trên gan → TT: theo dõi chức năng gan
	Rượu	Tăng độc tính của T2 → Nên tránh
	Thuốc chống đông máu AVK (dicoumarol, warfarin...)	Giảm tác dụng T2 → TT, Hiệu chỉnh liều T2
Ketoconazol	Astemisol, Terfenadin	Tăng nguy cơ loạn nhịp và xoắn đỉnh → CCĐ
	Rượu	Hội chứng disulfiram → Nên tránh
	Kháng acid	Giảm hấp thu T1 → TT: uống cách nhau 2 giờ
	Triazolam, midazolam	Tăng tác dụng T2 → CCĐ
	Cisaprid	Tăng nguy cơ xoắn đỉnh → CCĐ
	Thuốc chống đông máu AVK (dicoumarol, warfarin...)	Tăng tác dụng T2 → TT, hiệu chỉnh liều T2

Giới thiệu một số sách có thể sử dụng tra cứu tương tác thuốc:

Tiếng Việt:

1. Dược thư Quốc gia (2002), Bộ Y tế xuất bản
2. MIMS' interactive (annual)
3. Vidal Việt Nam - Tương tác thuốc (1996)
4. Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định (2006), Bộ Y tế xuất bản

Tiếng Anh:

1. Stockley IH (2001), *Drug interactions,* London, U.K: Pharmaceutical Press, 5th edition.
2. Tatro DS (2003), *Drug interaction facts*, St. Louis, MO: Facts and Comparisons.
3. Zucchero FJ, Hogan MJ, Schultz CD (1999), *Pocket Guide to Evaluation of Drug Interactions,* 3rd Edition, Washington DC: American Pharmaceutical Association.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội (2006), Dược lâm sàng, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội (2007), Dược lâm sàng và điều trị, NXB Y học.
3. Dược thư Quốc gia Việt Nam (2002).
4. SCMS (2007), Tăng cường sự chăm sóc dược trong chương trình HIV/AIDS ở Việt Nam, Dự án Quỹ toàn cầu HIV/AIDS.

Tiếng Anh

1. Bertam G. Katzung et al. (2001), *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th edition, Appleton&Lange/McGraw-Hill.
2. Britsh National Formulary (2009), bnf.org.
3. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. (1998), *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill.
4. Eric T.Herfindal, Dick R.Gourley (2000), *Textbook of Therapeutics - Drug Disease Management*, 7th edition, Lippincott William&Wilkins.
5. Joseph T.DiPiro, Robert L.Talbert, Gary R.Matzke, Barbara G., Wells L. Michael Posey (1999), *Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach*, McGraw Hill.
6. Karin Wiedenmayer et all (2006), *Developing Pharmacy Practice - A Focus on Patient Care*, WHO and International Pharmaceutical Federation.
7. Larry A. Bauer (2001), *Applied Clinical Pharmacokinetics*, McGraw-Hill.
8. Lloyd yee Young, Mary Anne Koda Kimble (1995), *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 6th edition, Vancover, WA.
9. Neil Quintrell (1994, *The Communication Skill - A Handbook for Pharmacists*, Pharmaceutical Society of Australia.

10. Roger Walker, Clive Edwards, (1999), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Churchil Livingstone 2th edition.

11. Rover J.P., Currie J.D. (2007), *A Practic Guide to Pharmaceutical Care A Clinical Skills Primer*, American Pharmacists Association.

12. Rodrigues A.D. (2003), *Drug-Drug Interations*, Marcel Dekker Inc. (USA).

14. Robert J. Cipolle, Linda M. Strand, Peter C. Morley (2007), *Pharmaceutical Care Practic - The Clinician Guide*, 2nd edition, McGraw Hill.

15. Sorraya Dhillon, Rebekkah raymond (2009), *Pharmacy Case Studies*, Pharmaceutical Press.

17. Tatro DS. (2003), *Drug Interactions Facts*, Facts and camparisons publishing group.

18. Terry Schwinghammer (2005), *Pharmacotherapy Casebook: A Patient-Focused Approach*, McGraw-Hill Companies.