

NỘI DUNG

+ Thông tin thuốc

Hướng dẫn sử dụng Corticosteroid trong nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển và viêm phổi cộng đồng năm 2024.

+ Thông tin điều trị

Khi nào nên ngừng kháng sinh ở bệnh nhân nặng.

+ Cảnh giác dược

Tương tác thuốc giữa Clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI).

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CORTICOSTEROID TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT, HỘI CHỨNG SUY HÔ HẤP CẤP TIẾN TRIỂN VÀ VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG NĂM 2024

1. Cập nhật khuyến nghị mới

Các khuyến nghị được tóm tắt trong Bảng 1. Các khuyến nghị liên quan đến bệnh nhân người lớn, không có khuyến nghị cụ thể cho bệnh nhân là trẻ em do không có bằng chứng cụ thể.

Bảng 1. Tóm tắt các khuyến nghị mới, so sánh với khuyến nghị năm 2017

Khuyến nghị năm 2024	So sánh với khuyến nghị năm 2017	Cơ sở lý luận khuyến nghị năm 2024
<i>Nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn</i>		
1A. “Đề nghị” dùng corticosteroid cho bệnh nhân trưởng thành bị sốc nhiễm khuẩn (Khuyến nghị có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp)	Đề nghị không sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm khuẩn huyết mà không bị sốc (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng trung bình)	Hầu hết các nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng và cho thấy tác dụng mong muốn từ nhỏ đến trung bình. Mặc dù tỷ lệ tử vong chỉ giảm một chút với bằng chứng chắc chắn từ thấp đến trung bình, nhưng có mức giảm lớn hơn về khả năng đảo ngược sốc và rối loạn chức năng cơ quan với bằng chứng chắc chắn cao. Hội đồng cảm thấy rằng do tỷ lệ sốc nhiễm trùng cao trên toàn thế giới, ngay cả việc giảm tỷ lệ tử vong nhỏ cũng có thể có tác động lớn và việc giảm khả năng đảo ngược sốc và rối loạn chức năng nội tạng có thể có ý nghĩa quan trọng trong việc sử dụng nguồn lực. Mặc dù hội thảo không đưa ra khuyến nghị cụ thể về nhiễm trùng huyết mà không bị sốc, nhưng nếu bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết và CAP nặng hoặc nhiễm trùng huyết do ARDS, chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng corticosteroid. Cuối cùng, khuyến cáo sử dụng corticosteroid trong nhiễm trùng huyết có tính khái quát không chắc chắn đối với trẻ em do các nghiên cứu sẵn có còn hạn chế.
1B. “Khuyến cáo không nên” sử dụng corticosteroid liều cao/thời gian ngắn (> 400 mg/ngày tương đương hydrocortisone trong thời gian dưới 3 ngày) đối với bệnh nhân trưởng thành bị sốc nhiễm khuẩn (Khuyến nghị mạnh, chất lượng bằng chứng vừa phải)	Đề nghị sử dụng corticosteroid ở những bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn không đáp ứng với truyền dịch và điều trị bằng thuốc vận mạch liều trung bình đến cao (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng thấp).	
<i>Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS)</i>		
2A. “Đề nghị” sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân	Đề nghị sử dụng corticosteroid ở những bệnh nhân mắc ARDS	Corticosteroid mang lại tác dụng mong muốn vừa phải, chủ yếu được thúc đẩy bởi bằng chứng chắc chắn vừa phải rằng nó làm giảm tỷ

Khuyến nghị năm 2024	So sánh với khuyến nghị năm 2017	Cơ sở lý luận khuyến nghị năm 2024
trường thành mắc ADRS nhập viện (Khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chắc chắn vừa phải)	từ trung bình đến nặng (Pao 2/Fio 2 < 200 và trong vòng 14 ngày kể từ khi khởi phát) (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng trung bình)	lệ tử vong tại bệnh viện. Tác dụng này rõ rệt hơn khi dùng corticosteroid kéo dài hơn 7 ngày. Tuy nhiên, liều lượng, thời gian và loại corticosteroid lý tưởng vẫn chưa được biết rõ và tùy thuộc vào sự thoải mái của bác sĩ lâm sàng cũng như những cân nhắc khác. Điều này trái ngược với khuyến nghị trước đó vào năm 2017 đề xuất dùng methylprednisolone 1 mg/kg trong vòng 14 ngày kể từ khi chẩn đoán ARDS.
Viêm phổi do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng (CAP)		
3A. “Khuyến nghị” sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân người lớn nhập viện vì bệnh viêm phổi nặng mắc phải cộng đồng do vi khuẩn (Khuyến nghị mạnh mẽ, bằng chứng chắc chắn vừa phải)	Đề nghị sử dụng corticosteroid trong 5–7 ngày với liều hàng ngày < 400 mg hydrocortisone tiêm tĩnh mạch hoặc tương đương ở những bệnh nhân nhập viện vì viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (khuyến cáo có điều kiện, mức độ bằng chứng vừa phải)	Corticosteroid mang lại tác dụng mong muốn lớn trong CAP nặng với bằng chứng chắc chắn vừa phải cho thấy giảm tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và nhu cầu thở máy xâm lấn. Lợi ích về tỷ lệ tử vong tương tự không được thấy ở những bệnh nhân mắc CAP ít nghiêm trọng hơn. Các tác dụng không mong muốn, chưa được biết đến như ARDS và nhiễm trùng huyết, được dự đoán là nhỏ.
3B. “Không khuyến nghị” sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân người lớn nhập viện. (Không khuyến nghị)	Không khuyến nghị	

2. Khuyến cáo về liều dùng

Bảng 2. Phác đồ dùng thuốc Corticosteroid

Tình trạng bệnh	Phác đồ Corticosteroid thông thường
Sốc nhiễm khuẩn	Hydrocortisone 200 mg IV mỗi ngày (truyền liên tục hoặc chia mỗi 6 giờ) có hoặc không có fludrocortisone 50 µg qua đường tiêu hóa hàng ngày trong 7 ngày hoặc cho đến khi ngừng điều trị tại ICU.
Hội chứng suy hô	ARDS sớm (trong vòng 24h)

Tình trạng bệnh	Phác đồ Corticosteroid thông thường
<p><i>hấp cấp tiến triển (ARDS)</i></p>	<p>Dexamethasone 20 mg IV mỗi ngày trong 5 ngày, sau đó 10 mg IV mỗi ngày trong 5 ngày cho đến khi rút ống nội khí quản.</p>
	<p>ARDS sớm (trong vòng 72h) Methylprednisolone 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó: Ngày 1–14: truyền liên tục 1 mg/kg/ngày Ngày 15–21: 0,5 mg/kg/ngày Ngày 22–25: 0,25 mg/kg/ngày Ngày 26–28: 0,125 mg/kg/ngày Nếu rút ống nội khí quản từ ngày 1 đến ngày 15 thì chuyển sang ngày thứ 15 của phác đồ.</p>
	<p>ARDS không giải quyết được (7-21 ngày) Methylprednisolone 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó: Ngày 1–14: 2 mg/kg/ngày chia mỗi 6 giờ Ngày 15–21: 1 mg/kg/ngày Ngày 22–28: 0,5 mg/kg/ngày Ngày 29–30: 0,25 mg/kg/ngày Ngày 31–32: 0,125 mg/kg/ngày Nếu được rút nội khí quản trước ngày thứ 14 thì chuyển sang ngày thứ 15 của phác đồ điều trị bằng thuốc.</p>
<p><i>Viêm phổi do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng (CAP)</i></p>	<p>Hydrocortisone 200 mg IV một lần, sau đó truyền IV 10 mg/giờ trong 7 ngày. Hydrocortisone 200 mg IV hàng ngày (trong 4 hoặc 8 ngày dựa trên tình trạng lâm sàng cải thiện), sau đó giảm dần (trong tổng thời gian 8 hoặc 14 ngày). + Hydrocortisone ngừng khi ngừng điều trị tại ICU Methylprednisolone 0,5 mg/kg IV mỗi 12 giờ trong 7 ngày (trong vòng 36 giờ nhập viện, protein phản ứng C >150 mg/L) Ngày 1 - ngày 7: 40mg/ngày Ngày 8 - ngày 14: 20mg/ngày Ngày 15 - ngày 17: 12mg/ngày Ngày 18 - ngày 20: 4mg/ngày Dùng qua truyền liên tục trong ICU, sau đó chia 2 đường, qua đường tĩnh mạch hoặc đường ruột, sau khi ngừng điều trị tại ICU.</p>

KHI NÀO NÊN NGỪNG KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN NẶNG

1. Tổng quan

Nhiễm trùng huyết – sepsis - vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong lớn nhất trên thế giới, Tổ chức Y tế Thế giới ước tính 11 triệu người tử vong mỗi năm do tình trạng này. Các yếu tố chính của việc quản lý sepsis là chẩn đoán sớm, liệu pháp kháng sinh kinh nghiệm sớm và phù hợp, với biện pháp kiểm soát nguồn gây bệnh thích hợp và bảo tồn chức năng các cơ quan. Đối với nhiễm trùng do vi khuẩn, kháng sinh đóng vai trò rất cần thiết để loại bỏ mầm bệnh khỏi cơ thể. Tuy nhiên, thời gian điều trị bằng kháng sinh tối ưu chưa thật sự rõ ràng vì còn tùy theo mầm bệnh, hội chứng nhiễm trùng và đáp ứng của người bệnh.

Việc sử dụng kháng sinh toàn cầu đã tăng vọt trong thế kỷ 21, tăng 65% từ năm 2000 đến năm 2015 và đang trên đà tăng 200% vào năm 2030 nếu tiếp tục sử dụng theo xu hướng hiện tại. Phần lớn việc sử dụng này là do khả năng tiếp cận kháng sinh rộng rãi và tầm quan trọng của việc điều trị sớm các bệnh lý nhiễm trùng đã được đẩy mạnh. Tuy nhiên, mối đe dọa về tình trạng kháng thuốc kháng sinh (antimicrobial resistance – AMR) cũng gia tăng đáng kể. AMR được coi là một trong 10 mối đe dọa sức khỏe toàn cầu hàng đầu.

Mặc dù bệnh nhân bị nhiễm trùng toàn thân hoặc bệnh lý nhiễm trùng nghiêm trọng luôn phải được điều trị bằng kháng sinh thích hợp, nhưng một yếu tố có thể thay đổi được đối với AMR là ngăn ngừa việc kê đơn không phù hợp. Thời gian điều trị dài không cần thiết là một trong những lĩnh vực chính mà áp lực chọn lọc kháng sinh (áp lực chọn lọc làm cho các vi khuẩn sống sót có khả năng trở nên kháng thuốc hơn) có thể được giảm một cách an toàn.

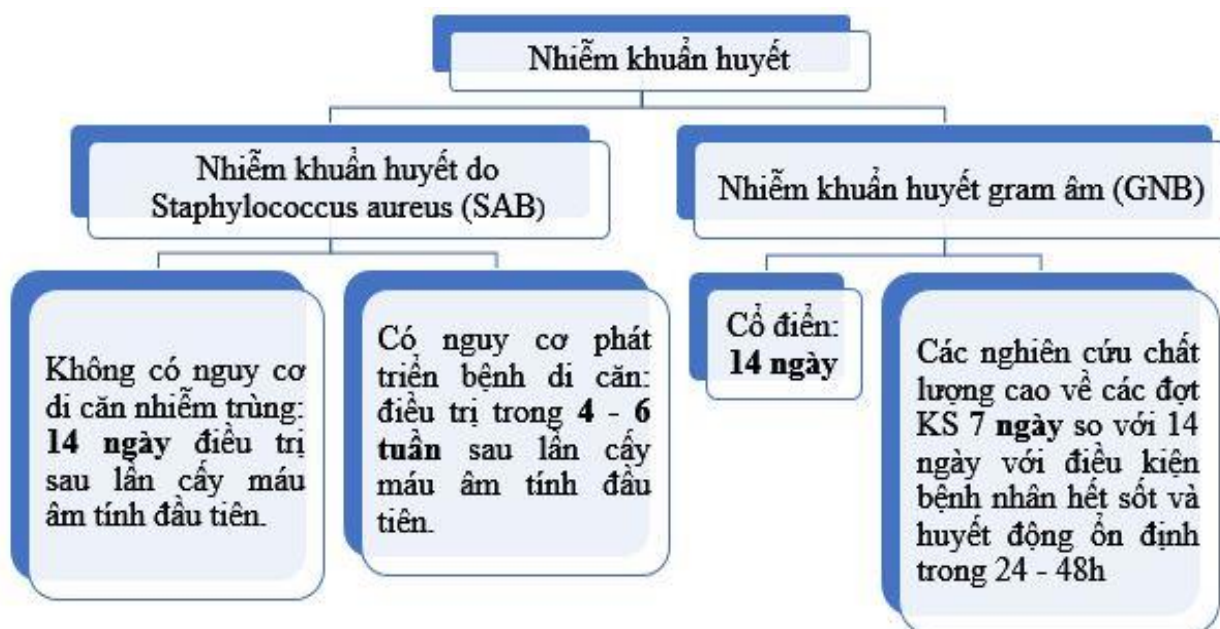
Hậu quả từ việc sử dụng kháng sinh kéo dài đã được đề cập và có sự khác biệt giữa các nhóm kháng sinh khác nhau. Aminoglycoside được biết là gây độc cho thận và độc cho tai, beta-lactam có liên quan đến việc kích hoạt các phản ứng dị ứng và fluoroquinolon có thể gây loạn nhịp tim và kéo dài khoảng QT. Ngoài ra, tất cả các loại kháng sinh đều có thể phá vỡ hệ vi sinh vật của vật chủ, dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*. Áp lực chọn lọc tác động lên các vi sinh vật kháng thuốc không chỉ xảy ra ở quần thể rộng mà còn ở chính bệnh nhân, với hậu quả là khi nhiễm các

bệnh lý nhiễm trùng sau đó thường đề kháng với liệu pháp kháng sinh mới được dùng. Việc xây dựng một chế độ kháng khuẩn thích hợp và thời gian dùng thuốc là rất quan trọng để điều trị nhiễm trùng tối ưu.

2. Ba phương pháp tiếp cận xác định thời điểm dừng sử dụng kháng sinh

2.1 Thời gian điều trị

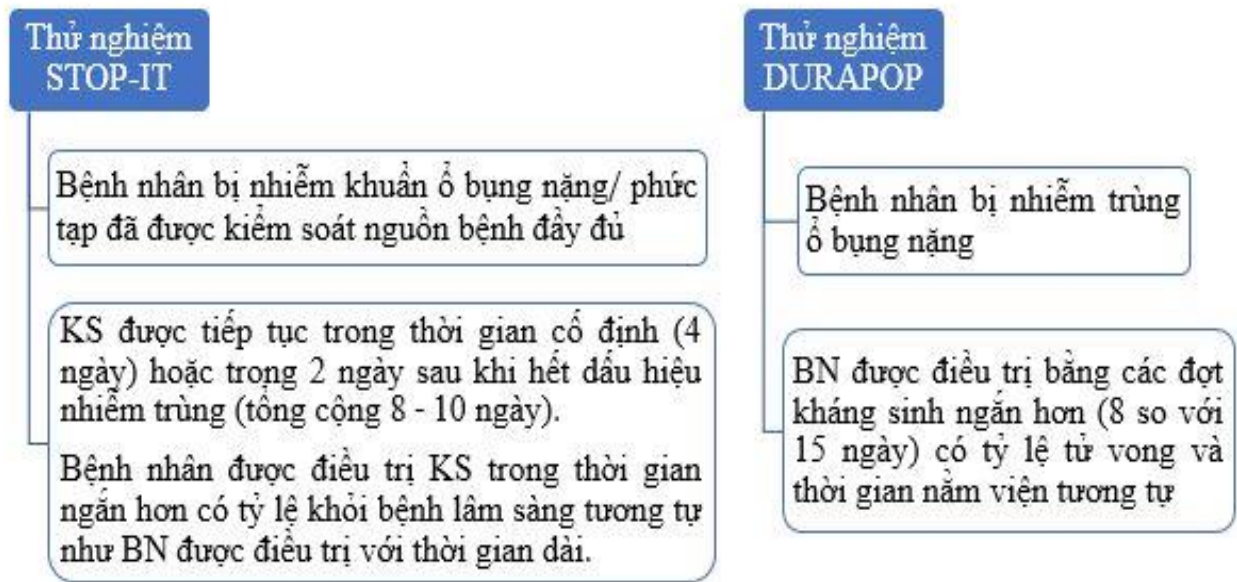
❖ Nhiễm khuẩn huyết



❖ Viêm phổi

Viêm phổi cộng đồng (CAP) không nặng	<ul style="list-style-type: none"> Một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, BN phải đạt được sự ổn định về mặt lâm sàng như hết sốt và ổn định huyết động, thời gian dùng KS ngắn (3 - 5 ngày) được cho là không thua kém so với liệu trình dài (8 - 10 ngày)
Viêm phổi không điển hình	<ul style="list-style-type: none"> Chỉ một liều azithromycin được cho là không thua kém so với liệu trình 3 ngày
Viêm phổi liên quan đến thở máy	<ul style="list-style-type: none"> Kết quả lâm sàng tương tự khi bệnh nhân được điều trị bằng KS có thời gian điều trị ngắn ngày (8 ngày) so với liệu trình dài hơn (15 ngày)
Viêm phổi bệnh viện liên quan đến <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dữ liệu còn hạn chế

❖ Nhiễm khuẩn ổ bụng



2.2 Tiêu chuẩn lâm sàng

Các dấu hiệu cảnh báo chúng ta về sự hiện diện của nhiễm trùng thường biểu hiện dưới dạng đau, thay đổi nhiệt độ cơ thể, rối loạn chức năng cơ quan và các dấu hiệu khu trú như ho hoặc sưng tại chỗ. Nhiễm trùng đặc trưng bởi phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với mầm bệnh xâm nhập hoặc khi chúng phát triển quá mức và các triệu chứng này phát sinh do hậu quả của quá trình hoạt hóa miễn dịch hoặc do tác nhân gây bệnh trực tiếp hoặc tổn thương do độc tố.

Kháng sinh thường tiêu diệt các tác nhân gây bệnh ngay sau khi bắt đầu, đặc biệt là khi thuốc dễ dàng tiếp cận vị trí nhiễm trùng. Ở những người bị **viêm phổi**, 94% tác nhân gây bệnh bị tiêu diệt trong vòng 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh. Do đó, rất có thể thời gian dùng kháng sinh vượt quá thời gian này thường là không cần thiết. Tuy nhiên, các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi thường kéo dài lâu hơn sau thời điểm tiêu diệt vi khuẩn, với sự cải thiện các thông số lâm sàng như nhiệt độ và oxy hóa thường thấy trong vòng 6 ngày. Singh và cộng sự đã sử dụng Thang điểm CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) để hướng dẫn các liệu trình kháng sinh rút ngắn ở những bệnh nhân có cải thiện lâm sàng. Phương pháp này dẫn đến việc giảm đáng kể việc sử dụng kháng sinh (3 ngày so với 9,8 ngày) ở nhóm can thiệp, không thay đổi tỷ lệ tử vong

Nguồn

Nielsen, N.D.; Dean, J.T., III; Shald, E.A.; Conway Morris, A.; Povia, P.; Schouten, J.; Parchim, N. When to Stop Antibiotics in the Critically Ill? Antibiotics 2024, 13, 272

hoặc thời gian nằm viện tại ICU, mặc dù phương pháp này chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có CPIS ≤ 6 (tức là khả năng mắc viêm phổi bệnh viện thấp).

Trong các trường hợp **nhiễm trùng trong ổ bụng**, việc giải quyết cơn sốt và bình thường hóa số lượng tế bào bạch cầu tại thời điểm ngừng kháng sinh có liên quan đến tỷ lệ nhiễm trùng tái phát rất thấp. Trong nghiên cứu lớn vào năm 2006 của Hedrick và cộng sự, các bác sĩ lâm sàng có xu hướng điều trị với liệu trình ngắn hơn và sử dụng ít thuốc kháng sinh hơn, thay vì chỉ dựa trên việc giải quyết tình trạng sốt hoặc tăng bạch cầu, mà không gây bất lợi cho bệnh nhân. Hơn nữa, trong thử nghiệm STOP-IT, việc sử dụng thuốc kháng khuẩn trong thời gian ngắn (4 ngày) không kém hơn so với liệu trình sử dụng theo các đặc điểm lâm sàng (trung bình 8 ngày).

Một trong những vấn đề với các đặc điểm lâm sàng của nhiễm trùng là chúng vẫn tồn tại sau khi tác nhân gây bệnh đã bị loại bỏ. Việc hiểu được lý do tại sao quá trình diệt trừ vi khuẩn và quá trình phục hồi lâm sàng không liên quan có thể rất quan trọng để hiểu và điều trị suy cơ quan trong nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên, hiện tại, nó vẫn là rào cản đối với việc sử dụng các đặc điểm lâm sàng để hướng dẫn thời gian điều trị bằng thuốc kháng khuẩn.

Sự thiếu hụt tương đối về bằng chứng và các thử nghiệm ngẫu nhiên trong lĩnh vực này được phản ánh trong các hướng dẫn lâm sàng. *Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ/Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ về hướng dẫn điều trị VAP và HAP năm 2016, các tác giả khuyến cáo, mặc dù với độ chắc chắn thấp, không nên chỉ dựa vào các tiêu chí lâm sàng để ngừng kháng sinh mà khuyến cáo nên bổ sung procalcitonin (PCT)*. Hướng dẫn chung của Châu Âu/Mỹ Latinh về CAP nặng cũng khuyến nên sử dụng PCT để rút ngắn thời gian điều trị bằng kháng sinh, nhưng lưu ý rằng các đặc điểm lâm sàng rất quan trọng và có thể cho phép ngừng kháng sinh sớm hơn (từ 5 đến 7 ngày).

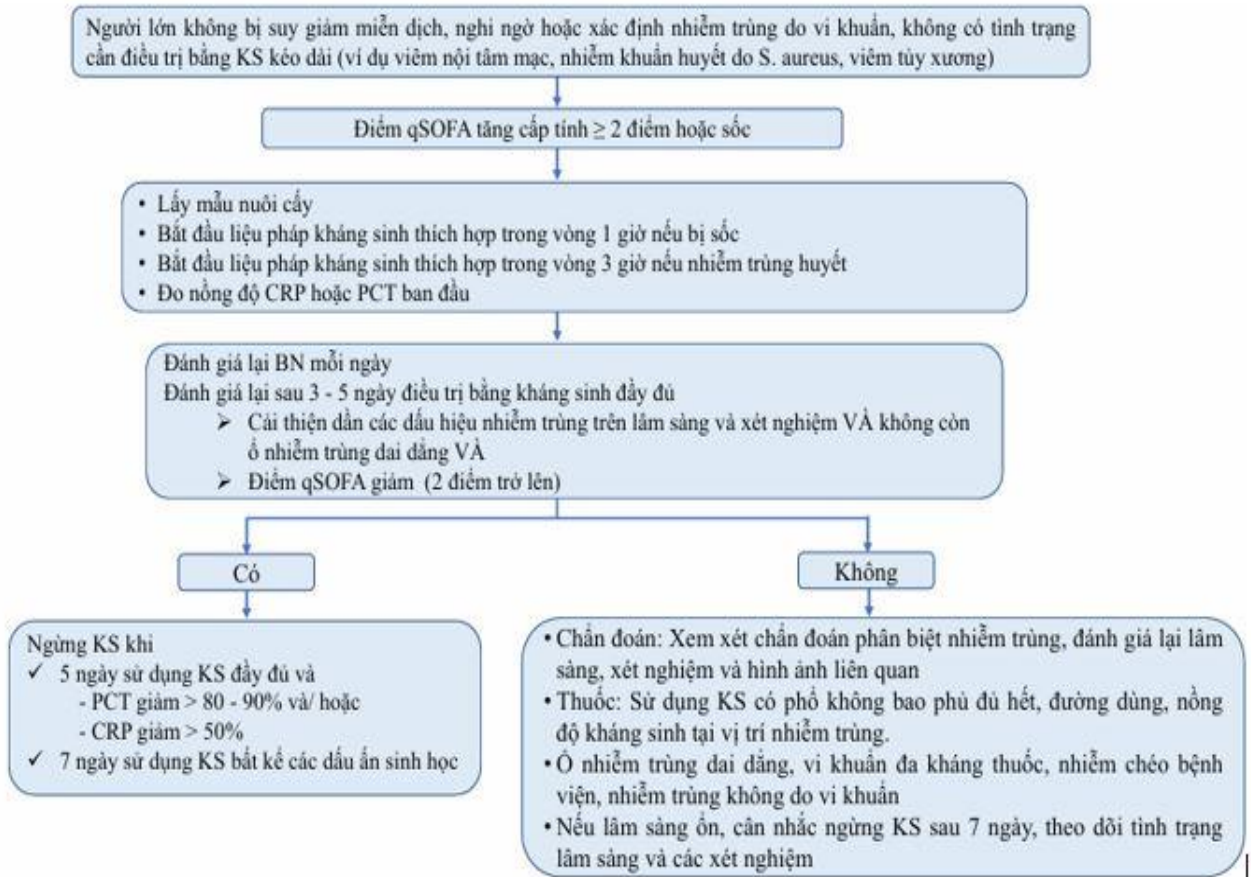
Tuy nhiên, việc đánh giá các đặc điểm lâm sàng có thể có sự khác nhau giữa các bác sĩ. Do đó, việc sử dụng các đặc điểm này làm thước đo duy nhất hoặc chủ yếu để hạn chế thuốc kháng khuẩn là không tối ưu và có khả năng dẫn đến các đợt điều trị kéo dài quá mức.

2.3 Dấu ấn sinh học

Nguồn

Nielsen, N.D.; Dean, J.T., III; Shald, E.A.; Conway Morris, A.; Pova, P.; Schouten, J.; Parchim, N. When to Stop Antibiotics in the Critically Ill? Antibiotics 2024, 13, 272

Những năm gần đây, số lượng các dấu ấn sinh học mới và tần suất sử dụng chúng trong bối cảnh ICU đã tăng lên đáng kể. Các dấu ấn sinh học được nghiên cứu nhiều nhất trong nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết là protein C phản ứng (CRP) và procalcitonin (PCT).



Hình Hướng dẫn sử dụng liệu pháp kháng sinh dựa trên dấu ấn sinh học.

Việc bắt đầu dùng kháng sinh ở những bệnh nhân nguy kịch có nghi ngờ nhiễm trùng huyết nên được thực hiện bất kể mức độ dấu ấn sinh học nào, nhưng nên được đánh giá mỗi ngày. Tuy nhiên, ngưỡng CRP và PCT chỉ nên được sử dụng làm chỉ dẫn và định hướng. Những khuyến nghị này không áp dụng cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, cũng như những bệnh nhân bị nhiễm trùng cần điều trị bằng kháng sinh lâu dài, như viêm nội tâm mạc hoặc viêm tủy xương.

TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA CLOPIDOGREL VÀ THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON (PPI)

1. Nguy cơ khi sử dụng thuốc đồng thời:

Theo cơ chế tác dụng, clopidogrel có thể dẫn đến tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như xuất huyết, khó tiêu và loét đường tiêu hóa. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) thường được kê đơn đồng thời với clopidogrel nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nêu trên ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trong trường hợp kiểm soát tác dụng không mong muốn, việc sử dụng đồng thời hai thuốc lại có nguy cơ tương tác thuốc. Clopidogrel là tiền thuốc được hoạt hóa nhờ enzym CYP2C19. Omeprazol/esomeprazol ức chế enzym CYP2C19, làm giảm nồng độ clopidogrel có hoạt tính trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời.

Các PPI khác có thể ức chế CYP2C19 ở mức độ thấp hơn và tương tác thuốc chưa có ý nghĩa trên lâm sàng

2. Mức độ cần thiết của việc phối hợp clopidogrel và PPI:

- Viện Y tế và Chất lượng Điều trị Quốc gia Anh (National Institute of Health and Care Excellence - NICE) khuyến cáo bao gồm:

- Tuổi cao (đặc biệt trên 75 tuổi)
- Tiền sử loét dạ dày tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa hoặc thủng dạ dày tá tràng
- Nhiễm *Helicobacter pylori*
- Sử dụng đồng thời các thuốc được biết có thể tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa

- **Bắt đầu sử dụng PPI:** Với bệnh nhân đang sử dụng clopidogrel cần phải sử dụng PPI, không sử dụng omeprazol/esomeprazol. Ưu tiên sử dụng lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol.

- **Bắt đầu sử dụng clopidogrel:** Với bệnh nhân đang sử dụng omeprazol/esomeprazol cần phải sử dụng clopidogrel, nên chuyển sang sử dụng PPI khác, gồm lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol

3. Khuyến cáo:

- **Hiệp hội chuyên môn:** Hiệp hội Tim mạch Châu Âu nhận định rằng omeprazol/esomeprazol có tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng với clopidogrel. Lansoprazol có nguy cơ trung bình, pantoprazol và rabeprazol có nguy cơ thấp gặp tương tác trên.

- **Cơ quan quản lý:** Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel với omeprazol/esomeprazol.

❖ **Bảng chứng trên y văn về dữ liệu dược động học**

- Omeprazol/esomeprazol: liều cao omeprazol (80 mg/ngày) làm giảm 49% nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh. Liều omeprazol thấp hơn (20 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của clopidogrel huyết tương ít hơn (giảm 32%).

- Esomeprazol có tương tác tương tự với clopidogrel.

- Lansoprazol (30 mg/ngày) không làm giảm tổng nồng độ clopidogrel. Liều cao lansoprazol (60 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh (giảm 18%) thấp hơn so với liều cao omeprazol.

- Pantoprazol làm giảm nhẹ tổng liều nồng độ clopidogrel (giảm 14%) tuy nhiên liều dùng (80 mg/ngày) vượt quá liều được cấp phép.

- Rabeprazol làm giảm 28% nồng độ tối đa của clopidogrel huyết thanh ở bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường, nhưng không ảnh hưởng tổng nồng độ clopidogrel.