

NỘI DUNG

Thông tin thuốc

Thuốc điều trị tăng huyết áp chống chỉ định trong thai kỳ.

Thông tin điều trị

Cần nhắc truyền liên tục kháng sinh beta-lactam ở bệnh nhân nặng bị nhiễm trùng huyết.

Cảnh giác dược

Một số thuốc có thể gây khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ.

THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP CHỐNG CHỈ ĐỊNH TRONG THAI KỲ

❖ Tăng huyết áp khi mang thai

Trong thai kỳ, huyết áp không được kiểm soát có thể dẫn đến tiền sản giật và những hậu quả bất lợi cho mẹ và thai nhi.

Thuốc điều trị tăng huyết áp được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai gặp con tăng huyết áp nghiêm trọng để hạ huyết áp ngay. Thuốc cũng được cân nhắc sử dụng trên phụ nữ có tăng huyết áp thai kỳ, đặc biệt khi có thêm các yếu tố nguy cơ gây tiền sản giật và/hoặc các bệnh đi kèm.

❖ Nguy cơ khi sử dụng ACEi và ARB

Các thuốc đầu tay trong điều trị tăng huyết áp ở người lớn bao gồm: ACEi (enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril) và ARB (candesartan, losartan). Tuy nhiên, các thuốc này chống chỉ định trong thai kỳ.

Việc sử dụng các thuốc này trong thai kỳ có nguy cơ gây độc tính đối với thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm: dị tật hộp sọ, giảm thể tích nước ối, hạ huyết áp, tăng kali máu, suy thận và thai chết lưu.

Khuyến cáo khi kê đơn ACEi và ARB cho bệnh nhân có khả năng sinh con

- Trước khi bắt đầu điều trị cần hỏi bệnh nhân có đang mang thai hoặc có dự định mang thai hay không.
- Thông báo cho bệnh nhân nguy cơ của thuốc ACEi/ARB trên thai nhi và khuyến khích bệnh nhân tham khảo ý kiến bác sĩ nếu đang mang thai.
- Nếu bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai, cân nhắc chuyển sang sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế trước khi thụ thai.
- Nếu bệnh nhân mang thai trong quá trình điều trị bằng ACEi/ARB, cần ngưng thuốc và thay thế bằng thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

*** Các thuốc hiện có tại bệnh viện:**

STT	Hoạt chất	Biệt dược
1	Candesartan	Sartan 32mg
		Candekern 8mg
		Candekern 16mg
2	Candesartan + hydrochlorothiazid	Nady-Candesartan HCT 8/12,5
3	Amlodipin + losartan	Cozaar XQ 5mg/50mg

STT	Hoạt chất	Biệt dược
4	Losartan	Agilosart 100
		SaVi Losartan 100
		Cozaar 50mg
		Cozaar 100mg
5	Losartan + hydrochlorothiazid	Agilosart - H 100/12,5
6	Ramipril	GENSLER 5mg
		Ramipril Cap DWP 5mg
		Ramipril 2,5mg
7	Lisinopril + hydrochlorothiazid	UmenoHCT 20/12,5
8	Lisinopril	AGIMLISIN 20 20mg
9	Enalapril	Enalapril Stella 10mg
10	Enalapril + hydrochlorothiazid	Apitec 20-H 20mg + 12,5mg
		Ebitac 12.5 10mg + 12,5mg
11	Perindopril arginine	Coversyl 5mg 5mg
12	Perindopril	SaViDopril 8 8mg

CÂN NHẮC TRUYỀN LIÊN TỤC KHÁNG SINH BETA-LACTAM Ở BỆNH NHÂN NẶNG BỊ NHIỄM TRÙNG HUYẾT

❖ Tính khả dụng của đường truyền

Truyền liên tục tác động đến kế hoạch điều trị đường tĩnh mạch, thường thực hiện qua đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm (CVC), bao gồm CVC qua tĩnh mạch ngoại biên (PICC). Các cân nhắc bao gồm việc lựa chọn số lượng lumen khi đặt ống thông và khả năng truyền đồng thời CI với các liệu pháp truyền tĩnh mạch khác. Mặc dù, CVC có thể thiết kế lên đến 5 lumen, nhưng cần thận trọng khi thêm lumen để phù hợp với CI; theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng, có bằng chứng cho thấy việc tăng số lượng lumen làm tăng nguy cơ huyết khối, nhiễm trùng và tắc nghẽn, đặc biệt là PICC, tỷ lệ ống thông trên tĩnh mạch nên nhỏ hơn 45%. Cân nhắc đến nguy cơ nhiễm trùng tăng cao do có nhiều thiết bị xâm lấn, chẳng hạn như ống thông ngoại biên.

Truyền liên tục beta-lactam cần tuân thủ các nguyên tắc của truyền tĩnh mạch, khi có sự hiện diện của các liệu pháp truyền tĩnh mạch khác. Các dịch truyền có thể truyền đồng thời phải (a) tương thích với dung môi, tỷ lệ và nồng độ của các thuốc truyền cùng, (b) truyền liên tục ở tốc độ ổn định mà không cần tiêm bolus, (c) phù hợp với tiêu chuẩn của đơn vị chăm sóc đặc biệt. Các dịch truyền thường được xem là phù hợp bao gồm insulin hoặc dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch, bởi vì các dung dịch này không tiêm bolus. Ngược lại, các dịch truyền như thuốc an thần hoặc thuốc giảm đau, thường được tiêm bolus, hoặc các thuốc không tương thích như thiopental. Cần có các hướng dẫn tại các cơ sở y tế liệt kê các dịch truyền có thể truyền chung, cũng như các tương tác thuốc cần tránh với các nguồn dữ liệu được công nhận.

❖ Độ ổn định của thuốc

Độ ổn định của thuốc truyền tĩnh mạch được định nghĩa khác nhau trong thực hành lâm sàng trên toàn thế giới. Tại Anh, Ủy ban Đảm bảo Chất lượng Dược phẩm của Dịch vụ Y tế Quốc gia (NHS) xác định giá trị trong khoảng từ 95–105% so với **nồng độ ban đầu của hoạt chất**, trong một số tài liệu khác đạt độ ổn định với giá trị trên 90%. Độ ổn định được đảm bảo từ thời điểm pha thuốc cho đến khi kết thúc quá trình truyền là cần thiết ở bệnh nhân nặng bị nhiễm trùng huyết.

Ba nguy cơ chính liên quan đến việc sử dụng kháng sinh beta-lactam vượt quá thời gian tối đa ổn định hoạt chất được quy định bởi nhà sản xuất:

1. **Độc tính: Meropenem và piperacillin/tazobactam** được biết là **không** có bất kỳ vấn đề nào liên quan đến sản phẩm phân hủy có hại.

2. **Nồng độ thuốc không tối ưu:** Thử nghiệm **RCT BLING** ban đầu đã truyền CI của piperacillin/tazobactam hoặc meropenem trong 100ml dung dịch, truyền kéo dài trong 8 giờ và đo nồng độ huyết thanh vào ngày thứ 3 và 4, cho thấy hơn 80% đạt được nồng độ mục tiêu so với dưới 30% ở truyền ngắt quãng. Dữ liệu này cho thấy ngay cả khi độ ổn định bị giảm, khi CI vẫn duy trì được **nồng độ - thời gian** mong muốn.

3. **Thất bại trên lâm sàng:** Thử nghiệm BLING III và **SRMA** cung cấp bằng chứng về ưu thế về mặt lâm sàng của CI bất kể dữ liệu về độ ổn định.

Độ ổn định của **piperacillin/tazobactam và meropenem** là một yếu tố quan trọng để xác định cách thức triển khai CI trong thực hành lâm sàng. Độ ổn định của một thuốc bị ảnh hưởng bởi nồng độ thuốc, loại dung môi, vật liệu chứa dung dịch, nhiệt độ môi trường và thời gian. Các yếu tố này có sự liên kết với nhau - nồng độ cuối cùng có thể ổn định trong một khoảng thời gian nhất định với một dung môi, nhưng không ổn định với dung môi khác và sự thay đổi nhiệt độ có thể ảnh hưởng đến cả hai.

❖ **Cân nhắc khi sử dụng piperacillin/tazobactam và CI**

Nồng độ piperacillin/tazobactam được xem là khá ổn định. Nghiên cứu của Longuet và cộng sự cho thấy yếu tố ảnh hưởng nồng độ truyền dịch là **độ nhớt**, piperacillin/tazobactam ở nồng độ ổn định ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C). Giả sử chức năng thận bình thường, truyền liên tục piperacillin/tazobactam trong 24 giờ (16g/2g) thể tích tối thiểu 250 ml với tốc độ 10,4 ml/giờ.

❖ **Cân nhắc về độ ổn định của meropenem và CI**

Meropenem nhạy cảm với những thay đổi về nồng độ, nhiệt độ và loại dung môi. Độ ổn định giảm đáng kể trong **dung dịch glucose 5%**, do đó dung dịch này không nên được sử dụng để **pha** hoặc làm **dung dịch truyền CI**. Dữ liệu hiện tại không đồng thuận việc truyền meropenem liên tục trong 24 giờ, do vậy nên **truyền liên tục** trong 6, 8 hoặc 12 giờ. Trong thử nghiệm **BLING III**, các đợt truyền trong 8 giờ liên tục (3 lần mỗi 24

giờ) thường được sử dụng. Với chức năng thận bình thường, truyền liên tục meropenem trong 8 giờ (1–2g) thể tích tối thiểu 50 ml với tốc độ 6,25 ml/giờ.

Bảng 1: Hướng dẫn pha liều piperacillin/tazobactam và meropenem dùng cho bệnh nhân nặng bị nhiễm trùng huyết

Hàm lượng	Thể tích	Nồng độ (mg/ml)	Dung dịch pha loãng	Ứng dụng
Piperacillin/tazobactam				
4g/500mg	100 ml	40/5 mg/ml	Natri Clorua 0,9% hoặc glucose 5%	Truyền 6, 8 hoặc 12 giờ, liều 4,5g tương ứng với 4 lần/ngày, 3 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày
4g/500mg	50 ml	80/10 mg/ml		
8g/1g	100 ml	80/10 mg/ml		
12g/1,5g	250 ml	48/6 mg/ml		
16g/2g	250 ml	64/8 mg/ml		
Meropenem				
250 mg	100 ml	2,5 mg/ml	Natri Clorua 0,9% hoặc nước cất pha tiêm	Truyền 12 giờ, với 500 mg/ngày
500 mg	100 ml	5 mg/ml		Truyền 6 hoặc 12 giờ, tương đương với 2g hoặc 1g/ngày
500 mg	50 ml	10 mg/ml		Truyền 6 hoặc 12 giờ, tương đương với 2g hoặc 1g/ngày
1000 mg	100 ml	10 mg/ml		Truyền 6, 8 hoặc 12 giờ, tương ứng với 4g, 3g hoặc 2g/ngày
1000 mg	50 ml	20 mg/ml		Truyền 6, 8 hoặc 12 giờ, tương ứng với 4g, 3g hoặc 2g/ngày
2000 mg	100 ml	20 mg/ml		Truyền 8 hoặc 12 giờ, tương ứng với 6g hoặc 4g/ngày
2000 mg	50 ml	40 mg/ml		Truyền 8 giờ, với 6g/ngày

* Các gợi ý lựa chọn cho piperacillin/tazobactam và meropenem dựa trên dữ liệu về độ ổn định được truyền ở nhiệt độ 25°C.

Cần cân nhắc việc luân chuyển khoa một **bệnh nhân** từ khu vực chăm sóc tích cực khi đang duy trì truyền liên tục. Các hướng dẫn tại các cơ sở y tế, cần ghi lại **thông tin về ngày bắt đầu** và ngày chuyển đổi sang liều tương đương hàng ngày như **truyền nhiều lần trong 30 phút**, nếu CI không thể thực hiện được.

Độ ổn định của **meropenem** bị ảnh hưởng bởi nồng độ, nhiệt độ và dung môi, tuy nhiên **piperacillin/tazobactam** ổn định hơn và cả hai đều có thể dễ dàng sử dụng an toàn.

* Thuốc hiện có tại bệnh viện:

STT	Hoạt chất	Biệt dược
1	Piperacilin + tazobactam	Zobacta 3,375g
		Tazocin 4g, 0.5g

MỘT SỐ THUỐC CÓ THỂ GÂY KHỞI PHÁT HOẶC LÀM TRẦM TRỌNG THÊM BỆNH NHƯỢC CƠ

❖ Bệnh nhược cơ (MG)

Nhược cơ là một rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ do các tự kháng thể ngăn chặn hoặc phá hủy các thụ thể acetylcholine nicotinic (AChR) hoặc các protein khác tại điểm nối thần kinh cơ của cơ xương.

Triệu chứng đặc trưng của bệnh nhược cơ là **sự yếu đi không tự chủ của các cơ** điều khiển hoạt động của mắt, biểu cảm khuôn mặt, nói, nuốt, chuyển động chân tay và hô hấp. Các triệu chứng bao gồm *sụp mí mắt, nhìn đôi, khó nhai hoặc nuốt, rối loạn giọng nói, yếu chân tay và hụt hơi*.

Bệnh nhược cơ có thể xuất hiện trên bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên thường khởi phát ở **phụ nữ dưới 40 tuổi** và **nam giới trên 60 tuổi**. Nhiều yếu tố có thể gây khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm bệnh MG, bao gồm việc sử dụng các thuốc có nguy cơ, căng thẳng, mệt mỏi, nhiễm trùng, hoạt động thể chất quá mức, khí hậu ẩm áp, phẫu thuật và thay đổi trong phác đồ điều hòa miễn dịch.

❖ Bệnh nhược cơ liên quan đến thuốc

Thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế tyrosine kinase và statin có thể gây khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng nhược cơ hiện có do gây phản ứng tự miễn dịch tại điểm nối thần kinh cơ.

Các thuốc khác như aminoglycosid, thuốc kháng muscarinic, thuốc chẹn thần kinh cơ và benzodiazepin, tác động đến sự dẫn truyền thần kinh cơ, từ đó có thể làm nặng thêm hoặc biểu hiện các triệu chứng bệnh nhược cơ.

Bảng 1: Các phân nhóm thuốc và một số thuốc cụ thể có liên quan đến tình trạng nhược cơ

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Nhóm thuốc	Hoạt chất
Thuốc ức chế miễn dịch	Atezolizumab Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	Thuốc chẹn thần kinh cơ	Botulinum type A Atracurium Mivacurium Rocuronium Vecuronium Suxamethonium

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Nhóm thuốc	Hoạt chất
Statin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Benzodiazepin	Clonazepam Diazepam Lorazepam Temazepam
Thuốc ức chế tyrosin kinase	Lenvatinib	Thuốc chẹn beta	Propranolol Nadolol
Aminoglycosid	Gentamycin Amikacin Tobramycin	Fluoroquinolon	Norfloxacin Ciprofloxacin Moxifloxacin
Thuốc kháng muscarinic	Atropine (đường toàn thân) Hyoscine (scopolamine) Propantheline	Macrolid	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Roxithromycin

* Không khuyến cáo sử dụng các thuốc kể trên và cần thận trọng khi sử dụng các thuốc này trên những bệnh nhân hiện đang mắc bệnh nhược cơ

Thuốc statin và bệnh nhược cơ

- Bệnh nhược cơ là một tác dụng không mong muốn hiếm gặp liên quan đến statin.
- Một số báo cáo đã được ghi nhận cho thấy statin gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng nhược cơ hoặc nhược cơ mắt, bao gồm các báo cáo về tình trạng tái phát bệnh khi dùng lại một loại statin hoặc một loại statin khác. Do đó, nên ngừng sử dụng thuốc statin nếu xuất hiện các tình trạng này.
- Khuyến cáo những bệnh nhân đang sử dụng statin nên cảnh giác và thông báo với bác sĩ nếu ghi nhận bất kỳ triệu chứng mới có liên quan đến nhược cơ, hoặc các triệu chứng nặng hơn của bệnh nhược cơ hiện có.

* Thuốc hiện có tại bệnh viện:

STT	Hoạt chất	Biệt dược
1	Rocuronium bromid	Rocuronium Kabi 10mg/ml
		Esmeron 10 mg/ml
		Rocuronium 50mg
2	Atorvastatin	Lipitor 20mg
		Lipitor 40mg
		Statinagi 20
3	Simvastatin	Simvastatin 10mg

STT	Hoạt chất	Biệt dược
4	Diazepam	Seduxen 5mg
		Diazepam 10mg/2ml
5	Gentamycin	Gentamicin 80mg/2ml 40mg/ml
6	Atropin (đường toàn thân)	Atropin sulfat 0,25mg/1ml
7	Hyoscin butylbromid	Buscopan 10mg
		Atithios Inj 20mg/1ml
		BFS-Hyoscin 20mg
8	Amikacin	Vinphacine 500mg/2ml
9	Tobramycin	Tobrex 3mg/ml
		Eyetobrin 0,3% 3mg
10	Tobramycin + dexamethason	Tobradex 3mg/1ml + 1mg/1ml
		METODEX SPS 0,3%; 0,1% (kl/tt)
11	Ciprofloxacin	Cifga 500mg
		CIPROBID 400mg
		Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml
12	Moxifloxacin	Tamvelier
		Vigamox 5mg/1ml
		Rvmoxi 400mg/100ml
13	Clarithromycin	Agiclari 500