|  |
| --- |
| SỞ Y TẾ NGHỆ AN**BỆNH VIỆN ĐA KHOA KHU VỰC TÂY NAM****TẬP SAN THÔNG TIN THUỐC****SỐ 01-2024****TỔ DƯỢC LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN ĐKKV TÂY NAM** |

**THÔNG TIN THUỐC**

**SỐ 01-2024**

**NỘI DUNG**

**LỜI NÓI ĐẦU**

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**

**Cập nhật điều trị bệnh thân đái tháo đường typs 2**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

**Vai trò của Phospholipid chứa choline trong điều trị đột quỵ**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

**Vấn đề sử dụng Glucocorticoid hỗ trợ trong điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

**CẢNH GIÁC DƯỢC**

**Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose 2 ( SGLT2) và nguy cơ tiềm ẩn bệnh đa hồng cầu**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

**Thuốc chống đông đường uống và nguy cơ tổn thương thận**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

**Dự phòng nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin**

DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)

***LỜI NÓI ĐẦU***

*Thông tin thuốc có vai trò rất quan trọng tại các cơ sở điều trị. Việc tiếp cận với những thông tin chính xác, cập nhật, khách quan, phù hợp với từng đối tượng là rất cần thiết để phục vụ cho hoạt động kê đơn, cấp phát và sử dụng thuốc hợp lý. Với mong muốn giúp nhân viên y tế trong bệnh viện nắm bắt các thông tin về thuốc, đồng thời nâng cao hoạt động Thông tin thuốc tại cơ sở điều trị, tập san Thông tin thuốc của Bệnh viện được phát hành 2 số trong năm.*

*Tập san Thông tin thuốc số 01 - 2024 được phát hành nhằm cung cấp thông tin về cập nhật điều trị bệnh thận đái tháo đường týp 2; Vai trò của phospholipid chứa choline trong điều trị đột quỵ; Vấn đề sử dụng glucocorticoid hỗ trợ trong điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và một số thông tin cảnh giác dược: Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) và nguy cơ tiềm ẩn bệnh đa hồng cầu; Thuốc chống đông đường uống và nguy cơ tổn thương thận; Dự phòng nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin. Tập san Thông tin thuốc sẽ góp phần hỗ trợ cho nhân viên y tế trong việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.*

*Ban biên tập hy vọng tập san Thông tin thuốc số này sẽ là tài liệu cung cấp những thông tin hữu ích, cập nhật cho mỗi nhân viên y tế tại bệnh viện.*

*Tập san Thông tin thuốc rất mong được sự góp ý, cộng tác của toàn thể nhân viên y tế trong bệnh viện. Các góp ý, bài viết được gửi về phòng Nghiệp vụ thông tin thuốc – Dược lâm sàng (Khoa Dược, BVĐK Khu vực Tây Nam Nghệ An) hoặc gmail:* *hangduocbvtn@gmail.com*

*Ban biên tập Tập san Thông tin thuốc*

## CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

*DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)*

Bệnh thận mạn tính (CKD) thường gặp ở cả bệnh nhân (BN) đái tháo đường týp 1 và týp 2. Bệnh thận mạn được xác định bởi sự giảm mức lọc cầu thận (GFR) và/hoặc tăng bài tiết albumin trong nước tiểu trong ít nhất ba tháng.

Phân loại và phân chia giai đoạn của CKD dựa trên GFR và albumin niệu. Hầu hết các hướng dẫn khuyến nghị ước tính GFR và albumin niệu ít nhất 1 lần/năm ở những người mắc bệnh tiểu đường để phát hiện sự phát triển của bệnh thận đái tháo đường (DKD).

Trên toàn cầu, DKD là nguyên nhân chính của CKD và là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD).

Để kiểm soát DKD ngoài các biện pháp chung như kiểm soát huyết áp, kiểm soát đường huyết, thay đổi lối sống, hạ lipid máu,... cộng với việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin (ACEI/ARB) ở bệnh nhân có albumin niệu, thì Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2022 và Hội Thận học Quốc tế (KDIGO) đã đưa các khuyến cáo dưới đây [3], [7]:

### Thuốc ức chế Natri-glucose 2 (SGLT2):

Thuốc này được khuyến cáo điều trị ở hầu hết BN đái tháo đường týp 2 và DKD, bất kể mức độ kiểm soát đường huyết [5]. Các khuyến cáo gần đây cũng đề nghị SGLT2 ở cả BN có bệnh thận mạn không do đái tháo đường có protein niệu. Tuy nhiên, nên tránh bắt đầu dùng thuốc này ở BN có eGFR <20 mL/phút/1,73 m2 mặc dù chúng có thể an toàn ở những BN có eGFR ban đầu cao sau đó giảm xuống

< 20 mL/phút/1,73 m2 (Canagliflozin: Liều đích là 100 mg một lần mỗi ngày. Dapagliflozin: Liều đích là 10 mg một lần mỗi ngày).

SGLT2 có thể ngăn chặn các biến chứng nặng ở thận, bao gồm ESKD [5], [8]. Thuốc được khuyến cáo mạnh hơn với người có albumin niệu tăng cao. Cơ sở lý luận như sau:

+ Thuốc ngăn chặn tái hấp thu glucose ở ống lượn gần thông qua SGLT2, làm giảm ngưỡng glucose ở thận và dẫn đến tăng glucose niệu đáng kể. Glucose niệu phụ thuộc vào chức năng thận, và do đó mức độ đường niệu và hạ đường huyết thấp hơn ở những người bị suy giảm mức lọc cầu thận.

+ Thuốc có tác dụng bổ sung đối với thận, và do tác dụng hạ đường huyết yếu nên những tác dụng này có thể độc lập với việc kiểm soát đường huyết. Bằng cách ngăn chặn chất đồng vận chuyển, SGLT2 làm giảm tái hấp thu Natri, thường tăng ở BN đái tháo đường do lượng glucose dư thừa ở ống thận. Kết quả bài niệu Natri làm giảm thể tích nội mạch và huyết áp, nhưng thuốc cũng làm tăng việc cung cấp

Natri đến các tế bào macula densa (tế bào của ống lượn xa) làm bình thường hóa phản hồi ống thận và do đó làm giảm áp lực nội cầu thận (tức là làm giảm quá trình lọc cầu thận) thông qua sự co thắt của tiểu động mạch hướng tâm bị giãn bất thường. Theo giả thuyết, sự giảm mức lọc cầu thận này có thể làm chậm tốc độ tiến triển của bệnh thận.

+ Thuốc làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh thận ở BN DKD đang dùng thuốc ức chế men chuyển (hoặc ARB) [8]. Trong số những BN bị DKD và tăng albumin niệu nghiêm trọng, dữ liệu tốt nhất đến từ ba thử nghiệm lớn:

1. Thử nghiệm Canagliflozin và các biến cố thận ở bệnh tiểu đường có bệnh thận mạn đã xác định (CREDENCE): Canagliflozin làm giảm tỷ lệ ESKD, giảm sự tăng creatine huyết thanh, sự nhập viện vì suy tim, tử vong do tim mạch và tử vong do tất cả nguyên nhân, mặc dù tác động đối với tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê riêng biệt.
2. Thử nghiệm Dapagliflozin và đánh giá tác dụng ở bệnh thận mạn tính (DAPA-CKD): Dapagliflozin làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, cũng như tỷ lệ mắc ESKD, đồng thời giảm nguy cơ giảm eGFR từ 50% trở lên. Tác dụng có lợi của dapagliflozin tương tự nhau ở bệnh nhân DKD và bệnh nhân mắc các dạng bệnh thận khác, củng cố quan niệm rằng tác dụng có lợi không phụ thuộc vào việc kiểm soát đường huyết. Do đó, vào tháng 4/2021, FDA đã chấp nhận dapagliflozin trong việc điều trị giảm nguy cơ của tình trạng giảm chức năng thận, suy thận, tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim ở người lớn bệnh thận mạn có nguy cơ tiến triển bệnh.
3. Thử nghiệm Nghiên cứu Bảo vệ Tim và Thận với Empagliflozin (EMPA- KIDNEY): Empagliflozin làm giảm tỷ lệ mắc ESKD, tỷ lệ giảm eGFR kéo dài xuống <10 mL/phút/1,73 m2 và tỷ lệ giảm eGFR từ 40% trở lên. Lợi ích từ empagliflozin lớn hơn ở những BN có tỷ lệ albumin/creatinine ≥300 mg/g và ít đáng kể hơn ở những BN có bài tiết albumin thấp hơn.

Một phân tích tổng hợp đã kiểm tra tác động của thuốc ức chế SGLT2 đối với bệnh thận tiến triển [4]. So với giả dược, SGLT2 làm giảm tốc độ tiến triển bệnh thận ở BN tiểu đường bất kể DKD có từ trước. Trong số những người mắc bệnh DKD từ trước, SGLT2 làm giảm tỷ lệ suy thận so với giả dược.

Lợi ích tương đối từ SGLT2 là tương tự nhau ở những bệnh nhân có mức bài tiết albumin ban đầu khác nhau. Tuy nhiên, do tốc độ tiến triển của bệnh thận cao hơn đáng kể ở những BN có albumin niệu tăng cao, nên lợi ích tuyệt đối của liệu pháp ức chế SGLT2 lớn hơn ở những BN có mức albumin niệu cao hơn, mặc dù có những nguy cơ tương đối giống nhau.

SLGT2 cũng làm giảm tỷ lệ các biến cố tim mạch lớn ở những BN mắc bệnh tim mạch do xơ vữa bất kể bệnh nhân có DKD hay không [4], [5], [8]. Thuốc này

cũng ngăn ngừa khả năng nhập viện và tử vong ở BN bị suy tim với phân suất tống máu giảm.

SGLT2 làm tăng nguy cơ nhiễm trùng sinh dục lên gấp hai đến bốn lần; những bệnh nhiễm trùng như vậy chủ yếu bao gồm bệnh nấm candida âm hộ, âm đạo, xảy ra ở 10 đến 15% phụ nữ dùng các loại thuốc này.

SGLT2 cũng liên quan đến chứng hoại thư Fournier trong một số ít trường

hợp.

Ngoài ra, SGLT2 có thể tạo ra nhiễm toan ceton do tiểu đường, "euglycemia"

ở bệnh tiểu đường týp 1 (và hiếm gặp hơn ở bệnh tiểu đường týpA 2). Do đó, những BN có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ nhiễm trùng sinh dục trước đó có thể lựa chọn hợp lý để không dùng SGLT2.

Ở BN mắc DKD có nguy cơ tiến triển bệnh thận thấp hơn và cũng không mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch hoặc suy tim, lợi ích và tác hại của việc dùng SGLT2 có thể được cân bằng chặt chẽ hơn.

### Thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid chọn lọc không steroid

Trong số BN đái tháo đường týp 2 đã đo hoặc ước tính albumin niệu ≥30 mg/ngày mặc dù đã dùng ACEI/ARB và SGLT2, nên điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid chọn lọc không steroid (MRA, cụ thể là finerenone), nếu có, miễn là BN có Kali huyết thanh ≤4,8 mEq/L và eGFR ≥25 mL/phút/1,73 m2.

Finerenone làm giảm tốc độ suy giảm chức năng thận và các biến cố tim mạch ở BN đái tháo đường týp 2 và DKD, trong khi không ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp và chỉ làm tăng nhẹ nồng độ Kali huyết thanh. Finerenone đã được nghiên cứu ở BN dùng thuốc ACEI/ARB liều dung nạp tối đa nhưng chưa được nghiên cứu rộng rãi ở BN dùng SGLT2 cộng với thuốc ức chế men chuyển hoặc ARB liều dung nạp tối đa.

Kích hoạt thụ thể mineralocorticoid có liên quan đến bệnh tim mạch và thận, được cho là bằng cách kích thích các đợt viêm và xơ hóa. MRA steroid, chẳng hạn như spironolactone, làm giảm albumin niệu ở BN DKD nhưng thường gây tăng Kali máu ở BN giảm eGFR, đặc biệt khi sử dụng ACEI/ARB. MRA finerenone không steroid cũng làm giảm albumin niệu và ít ảnh hưởng đến Kali huyết thanh [2]. Tác dụng của finerenone đối với sự tiến triển của bệnh thận đã được kiểm tra trong hai thử nghiệm lớn:

1. Thử nghiệm Finerenone trong Giảm suy thận và tiến triển bệnh ở bệnh thận do tiểu đường (FIDELIO-DKD): finerenon làm giảm từ 40% trở lên tần suất bị giảm eGFR và giảm không đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và suy thận, bao gồm eGFR <15 mL/phút/1,73 m2 hoặc nhu cầu lọc máu mạn tính. Tăng Kali máu xảy ra thường xuyên hơn với finerenone so với giả dược, mặc dù chỉ có một số ít BN ngừng điều trị ngẫu nhiên do biến chứng này.
2. Một thử nghiệm tương tự đã kiểm tra tác dụng của finerenone ở những BN mắc bệnh thận do tiểu đường có bệnh thận ít nghiêm trọng hơn (albumin niệu tăng vừa phải với eGFR 25 đến 90 mL/phút/1,73 m 2 hoặc albumin niệu tăng nghiêm trọng với eGFR >60 mL/ phút/1,73 m 2 ) [6]. So với giả dược, finerenone làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim và giảm không đáng kể tỷ lệ suy thận và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Tăng Kali máu phổ biến hơn với finerenone so với giả dược.

Phân tích tổng hợp hai thử nghiệm này cho thấy finerenone làm giảm nguy cơ suy thận và nhập viện vì suy tim sau trung bình ba năm và giảm không đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân [1].

Phần lớn BN tham gia vào hai thử nghiệm này không được điều trị đồng thời bằng SGLT2 và nhóm BN quá nhỏ để xác định chắc chắn liệu finerenone có mang lại lợi ích bổ sung hay không.

Một MRA không steroid khác, là exaxerenone, cũng làm giảm albumin niệu ở bệnh nhân DKD. Tuy nhiên, các thử nghiệm về esaxerenone báo cáo tỷ lệ tăng Kali máu cao hơn so với những thử nghiệm về finerenone và tác động của esaxerenone đối với tỷ lệ tử vong và ESKD vẫn chưa được biết.

### Chất chủ vận thụ thể Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 có tác dụng hạ đường huyết yếu, đặc biệt ở BN bị giảm eGFR, và do đó những BN có HbA1C chưa đạt mục tiêu có khả năng cần thêm thuốc hạ đường huyết trị liệu. Ngoài SGLT2, thuốc hạ đường huyết có bằng chứng rõ ràng nhất về lợi ích đối với kết quả tim mạch và thận ở BN mắc bệnh tim mạch hoặc thận từ trước là GLP-1 [5]. Do đó, ở BN đái tháo đường týp 2 và DKD không đạt được kiểm soát đường huyết mặc dù điều trị hạ đường huyết ban đầu (thường là metformin ) và SGLT2, chất chủ vận thụ thể GLP-1 có thể cải thiện kiểm soát đường huyết và có thể cung cấp lợi ích bổ sung.

Chất chủ vận thụ thể GLP-1 liraglutide làm giảm tỷ lệ biến chứng ở thận (bao gồm khởi phát albumin niệu mới > 300 mg/ngày, tăng gấp đôi creatinine huyết thanh, ESKD hoặc tử vong do thận) trong một thử nghiệm lớn trên BN tiểu đường týp 2. Tuy nhiên, hiệu quả chủ yếu là do giảm albumin niệu mới khởi phát.

Tương tự, một chất chủ vận thụ thể GLP-1 khác là dulaglutide đã làm chậm tốc độ suy giảm eGFR và ngăn ngừa tình trạng albumin niệu xấu đi trong các thử nghiệm trên BN đái tháo đường týp 2 có và không có CKD.

Do đó, nếu cần điều trị hạ đường huyết bổ sung ở BN DKD mặc dù đã điều trị hạ đường huyết ban đầu và dùng SGLT2, thì nên ưu tiên bắt đầu dùng GLP-1. Chất chủ vận thụ thể GLP-1 cũng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch [5].

### Tài liệu tham khảo

* 1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al (2022). Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474.
	2. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al (2021). Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42:152.
	3. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al (2022). Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022; 102:974.
	4. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group (2022), SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400:1788.
	5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372:m4573.
	6. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al (2021). Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252
	7. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al (2022). Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022; 102:990
	8. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al (2021). Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021; 232:10.

# VAI TRÒ CỦA PHOSPHOLIPID CHỨA CHOLINE TRONG ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUỴ

*DS. Nguyễn Thị Hằng ( sưu tầm)*

*“Đột quỵ là nguyên nhân thứ hai gây tử vong và tàn tật trên toàn thế giới. Người ta ước tính rằng cứ bốn người thì có một người sẽ bị đột quỵ trong suốt cuộc đời của họ. Mỗi năm, 15 triệu người trên thế giới bị đột quỵ. Trong số này, 5 triệu người chết, trong khi 5 triệu người khác bị tàn tật vĩnh viễn, tạo ra gánh nặng to lớn cho gia đình và cộng đồng. Theo một nghiên cứu gần đây được công bố trên tạp chí Lancet, số ca tử vong liên quan đến đột quỵ dự kiến sẽ tăng từ 6 triệu năm*

*2010 lên 12 triệu vào năm 2030.”*

*“Bài này cung cấp thông tin cập nhật về tác dụng của phospholipids chứa choline ở những bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính và xuất huyết; Đánh giá hiệu quả điều trị của citicoline và choline alphoscerate ở những bệnh nhân bị đột quỵ cấp”*

### Phospholipid chứa choline:

Phospholipid chứa choline là tiền chất của acetylcholine (Ach) như citicoline và choline alphoscerate, đã được đề xuất như là chất bổ trợ trong điều trị đột quỵ cấp tính. Các hợp chất này được sử dụng làm chất nền để tổng hợp acetylcholine, có thể cải thiện dẫn truyền thần kinh cholinergic. Tiền chất của Ach cũng có thể được sử dụng trong các chất bảo vệ thần kinh cũng như trong quá trình hình thành thần kinh sau đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Việc bổ sung choline ở mỗi giai đoạn phát triển giúp tăng cường hiệu quả hoạt động của não bộ, có thể chúng đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp màng tế bào và phát triển tế bào thần kinh. Điều này đòi hỏi cung cấp đủ choline để duy trì chức năng não bộ thích hợp, chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều con đường hóa học thần kinh.

Phospholipid chứa choline có thể có tác dụng chống viêm. Do tác dụng chống viêm của chúng, citicoline và choline alphoscerate có thể có lợi cho microglia, đóng vai trò quan trọng trong việc giải quyết tình trạng viêm cục bộ, loại bỏ các mảnh vụn tế bào và cung cấp các yếu tố bảo vệ trong vùng não bị thiếu máu cục bộ để giảm tổn thương tế bào. Nghiên cứu gần đây cho thấy tình trạng viêm có liên quan đến các bất thường bệnh lý đi kèm với đột quỵ, cụ thể là trục tryptophan–serotonin– kynurenine, làm trung gian tác động gây độc thần kinh. Do đó, phospholipid chứa choline, và đặc biệt là choline alphoscerate, có đặc tính chống viêm có thể giải thích tác dụng bảo vệ thần kinh sau đột quỵ và cải thiện chức năng liên quan.

### Citicoline và Choline alphoscerate:

Citicoline là tiền chất thiết yếu của phosphatidylcholine, một thành phần cấu trúc của màng tế bào bị thoái hóa thành các axit béo tự do và các gốc tự do trong quá trình thiếu máu não.

Về choline alphoscerate, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá khả năng tăng cường chức năng nhận thức và kết quả chức năng ở những bệnh nhân

mắc các bệnh mạch máu não cấp tính (chẳng hạn như đột quỵ và cơn thiếu máu não thoáng qua (TIAs)).

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng citicoline có tính an toàn cao khi điều trị ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính. Một phân tích gộp từ các dữ liệu thử nghiệm citicoline ở bệnh nhân đột quỵ cấp tính và bán cấp tính cho thấy tác dụng có lợi đáng kể, với mức giảm tuyệt đối 10–12% nguy cơ tử vong và tàn tật lâu dài. Ở nhiều nước châu Âu, citicoline được sử dụng để điều trị suy giảm nhận thức, đặc biệt trong các trường hợp chủ yếu liên quan đến bệnh mạch máu não. Tuy nhiên gần đây, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã thất bại trong việc chứng minh lợi ích của việc điều trị bằng citicoline trong phục hồi thần kinh và chức năng sau cơn đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính trong 90 ngày.

### Cập nhật nghiên cứu tổng quan có hệ thống về Citicolin và Choline alphoscerate

* 1. Mục đích:

Cung cấp thông tin cập nhật về tác dụng của citicoline và choline alphoscerate ở những bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính và xuất huyết. Đánh giá hiệu quả điều trị của citicoline và choline alphoscerate ở những bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính theo cách so sánh.

* 1. Phương pháp:

Nghiên cứu này đã thực hiện một phân tích tổng hợp để đánh giá hiệu quả điều trị của cả citicoline và choline alphoscerate đối với kết quả của bệnh nhân đột quỵ bằng cách sử dụng Thang đo Đột quỵ của Viện Y tế Quốc gia (NIHSS < 1), Thang điểm Rankin sửa đổi (mRS < 1 ), bài kiểm tra trạng thái tâm thần tối thiểu (MMSE > 23) và thang điểm Chỉ số Barthel (BI > 95).

* 1. Tiêu chí lựa chọn và loại trừ:

Nghiên cứu bao gồm các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (RCT), nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu đoàn hệ có và không có nhóm chứng.

Tổng quan hệ thống này đã đánh giá các nghiên cứu thu nhận bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc đột quỵ xuất huyết và đánh giá chức năng thần kinh, phục hồi chức năng và sự độc lập. Bệnh nhân mắc các bệnh khác, chẳng hạn như chứng mất trí nhớ và bệnh Alzheimer, đã bị loại khỏi nghiên cứu. Hơn nữa, các nghiên cứu so sánh tiền chất cholinergic (citicoline và choline alphoscerate) với giả dược hoặc bất kỳ phương pháp điều trị tích cực nào khác cũng được đưa vào. Nghiên cứu không đặt ra bất kỳ hạn chế nào về đường dùng, liều lượng, thời gian điều trị hoặc ngày xuất bản.

* 1. Xử lý số liệu thống kê:

Mục tiêu chính của tổng quan hệ thống này là xác định ảnh hưởng của citicoline và choline alphoscerate đối với sự phục hồi của bệnh nhân bằng cách sử

dụng các thang điểm NIHSS, BI và mRS/MMAS sau khi kết thúc giai đoạn theo dõi theo lịch trình đối với bệnh nhân đột quỵ (cấp tính hoặc xuất huyết).

Việc tổng hợp dữ liệu bệnh nhân để đánh giá chức năng thần kinh, phục hồi chức năng và hoạt động của kết quả cuộc sống hàng ngày được thực hiện bằng cách sử dụng thang điểm NIHSS, mRS/MMSE hoặc BI và hiệu quả điều trị trên mỗi thang đo được đánh giá bằng tỷ số chênh lệch (OR) nếu một kết quả nhị phân đã có sẵn. Kết quả phụ là so sánh hiệu quả điều trị của choline alphoscerate với citicoline đối với chức năng thần kinh và kết quả chức năng ở bệnh nhân đột quỵ.

* 1. Kết quả
		1. Tác dụng của Citicoline đối với bệnh nhân đột quỵ

Tác dụng của citicoline đối với chức năng thần kinh được đánh giá bằng thang điểm NIHSS trong sáu nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT). Trong 6 nghiên cứu này, tổng số 3901 bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: citicoline ( n = 2024) và giả dược (n = 1877). Tổng cộng có 621 (31%) trong số 2024 bệnh nhân thử nghiệm và 30% (566) trong số 1877 bệnh nhân đối chứng có NIHSS < 1. Kết quả cho thấy tỷ số chênh (OR) là 1,05 với khoảng tin cậy 95% (0,87–1,27) giữa nhóm thực nghiệm và đối chứng.

Là một phần của việc đánh giá các hoạt động sinh hoạt hàng ngày, bệnh nhân đột quỵ cấp tính được đánh giá bằng Chỉ số Barthel (BI). Có 5 nghiên cứu được xác định với tổng số 3819 người tham gia nghiên cứu trong 2 nhóm (nhóm thực nghiệm (n = 1982) và nhóm đối chứng (n = 1837)). Nhìn chung, có sự cải thiện 29,2% ở bệnh nhân nhóm thử nghiệm và 27,3% bệnh nhân nhóm đối chứng (BI > 95). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu tìm thấy tỷ lệ chênh lệch 1,12 (0,81–1,53) giữa nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng và mức độ không đồng nhất là 39% trong số tất cả các nghiên cứu được thu nhận

Hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên với tổng số 1055 người tham gia nghiên cứu trong 2 nhóm được xác định. Trong nhóm thử nghiệm, 527 người tham gia được đưa vào, trong khi ở nhóm đối chứng, 528 đối tượng nghiên cứu được đưa vào. Secades JJ và các đồng nghiệp của ông đã so sánh khả năng phục hồi chức năng của hai nhóm (thử nghiệm và kiểm soát) bằng cách sử dụng thang đo Rankin đã sửa đổi (mRS < 1). Một nghiên cứu thứ hai được thực hiện bằng cách sử dụng Thang điểm hôn mê Glasgow (GCS) để xác định tình trạng chức năng của bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết. Bằng cách thực hiện phân tích tổng hợp, nghiên cứu xác định rằng tỷ lệ chênh giữa hai nhóm là 1,75 (0,00–964,00), với sự không đồng nhất không đáng kể giữa các nghiên cứu được thu nhận (I 2 = 61%, p -value = 0,11). Kết quả của mỗi nghiên cứu là giá trị trung bình với độ lệch chuẩn. Để đánh giá hiệu quả của choline alphoscerate đối với kết quả thần kinh và chức năng ở bệnh nhân đột quỵ, các tác giả đã đánh giá sự khác biệt trung bình giữa cả hai

nhóm.p -giá trị cho mỗi nghiên cứu. Theo đó, điểm số dương đối với sự khác biệt trung bình cho thấy hiệu quả điều trị được cải thiện.

* + 1. Tác dụng của Citicoline và Choline Alphoscerate đối với bệnh nhân đột quỵ cấp tính

Phân tích dữ liệu bệnh nhân tổng hợp chỉ ra rằng citicoline không có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả chức năng của bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính (mRS < 1, OR = 1,36, KTC 95%: 0,99–1,87). Theo thang điểm chỉ số Barthel (BI > 95), Không có sự khác biệt đáng kể về mức độ cải thiện chức năng hoạt động hàng ngày giữa bệnh nhân trong nhóm thử nghiệm và bệnh nhân trong nhóm đối chứng (OR

= 1,12, KTC 95%: 0,81–1,53). Kết quả nghiên cứu phân tích từ năm nghiên cứu RCT để đánh giá tác động của citicoline đối với việc cải thiện chức năng sống hàng ngày của bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính.

Tác dụng của choline alphoscerate đối với đột quỵ cấp tính trong mỗi năm nghiên cứu được tóm tắt dưới đây.

Kamchatnov PR. et al. đã đánh giá hiệu quả điều trị của choline alphoscerate (1000 mg IV hàng ngày) trong 10 ngày; ngày thứ 5 và thứ 7 của giai đoạn theo dõi sau điều trị cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng. Ngược lại, 41,6% bệnh nhân thử nghiệm cho thấy sự cải thiện đáng kể về chức năng thần kinh của họ vào ngày thứ 21 của giai đoạn sau điều trị, so với 18,6% ở nhóm đối chứng (p < 0,05) dựa trên thang điểm NIHSS . Kết quả của họ chỉ ra rằng choline alphoscerate cải thiện đáng kể kết quả của những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên được thực hiện bởi Vinogradov OI. et al. (2013) đã đánh giá tác dụng của choline alphoscerate (1000 mg tiêm và 1200 mg uống) đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính (tổng cộng 60 bệnh nhân: 30 ở nhóm thử nghiệm và 30 ở nhóm đối chứng). Việc điều trị được bắt đầu 12 giờ sau khi bắt đầu đột quỵ và tiếp tục bằng đường tiêm trong 10 ngày, sau đó bằng đường uống trong 20 ngày với 400 mg 3 lần mỗi ngày. Kết quả là 50,8% bệnh nhân trong nhóm thử nghiệm đã cải thiện đáng kể chức năng thần kinh so với 36,8% bệnh nhân trong nhóm đối chứng sau 30 ngày ( p< 0,05. các nhà điều tra đã kết luận rằng choline alphoscerate có hiệu quả đối với cả chức năng thần kinh và phục hồi chức năng ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính.

### Thảo luận

Sau khi phân tích dữ liệu, nghiên cứu đã cho thấy rằng citicoline không hiệu quả trong việc cải thiện kết quả thần kinh vào cuối giai đoạn theo dõi theo lịch trình (NIHSS < 1, OR: 1,05; 95% CI = 0,87–1,27).

Nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả của citicoline trong việc phục hồi chức năng bằng cách sử dụng Điểm Rankin đã sửa đổi (mRS) ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính. Điểm mRS nằm trong khoảng từ 0 đến 6, trong đó

điểm 0 nghĩa là không có khuyết tật nào cả và điểm 5 nghĩa là khuyết tật nghiêm trọng. Do đó, một bệnh nhân đạt điểm 5 trên thang điểm mRS là nằm liệt giường, không kiểm soát được và cần được chăm sóc thường xuyên và theo dõi chặt chẽ. Kết quả cho thấy rằng citicoline không bổ sung bất kỳ lợi ích lâm sàng nào cho kết quả của bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính liên quan đến suy giảm chức năng của họ.

Kết quả nghiên cứu cũng đánh giá hiệu quả của citicoline đối với việc giảm sự phụ thuộc ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính bằng cách sử dụng điểm số chỉ số Barthel (BI). Nhìn chung, chỉ số Barthel (BI) được sử dụng để đánh giá khả năng thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân đột quỵ. Thang điểm BI nằm trong khoảng từ 0 đến 100; điểm thấp nhất (0) cho thấy sự phụ thuộc hoàn toàn vào sự hỗ trợ trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày, trong khi điểm cao nhất (100) cho thấy sự độc lập. Phân tích dữ liệu cho thấy citicoline không làm giảm sự phụ thuộc hoặc cải thiện chức năng sinh hoạt hàng ngày ở những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính (BI > 95, OR = 1,12; 95% CI: 0,81–1,53). Phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân cho thấy rằng citicoline không có hiệu quả trong việc cải thiện khả năng phục hồi chức năng của bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết (mRS < 1, OR = 1,75, KTC 95%: 0,00–964,00).

Choline alphoscerate có thể đóng một vai trò trong các bệnh mạch máu não cấp tính bằng cách đối kháng với sự thiếu hụt chức năng sinh hóa của hệ thống cholinergic trong các trường hợp tổn thương do thiếu máu cục bộ. Trên thực tế, thuốc có tác dụng có lợi đối với những bệnh nhân mắc các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer (AD), và nghiên cứu đã báo cáo rằng nó cải thiện đáng kể chức năng nhận thức ở những bệnh nhân mắc AD từ nhẹ đến trung bình. Vì viêm dây thần kinh đóng một vai trò quan trọng trong bệnh Alzheimer, điều này có thể được giải thích bởi đặc tính chống viêm tiềm ẩn của hợp chất này. Do đó, nghiên cứu này gợi ý rằng tác dụng chống viêm của choline alphoscerate có thể cải thiện chức năng không chỉ trong bệnh Alzheimer mà còn trong các cơn đột quỵ cấp tính.

### Kết Luận

Citicoline không hiệu quả trong việc cải thiện chức năng thần kinh, phục hồi chức năng hoặc cải thiện các hoạt động sống hàng ngày ở bệnh nhân bị đột quỵ cấp tính.

Choline alphoscerate có hiệu quả trong việc cải thiện chức năng thần kinh, phục hồi chức năng và mang lại kết quả tích cực về hoạt động sống hàng ngày ở bệnh nhân sau cơn đột quỵ cấp tính.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

* 1. Geta Gamo Sagaro, Francesco Amenta (2023). Choline-containing Phospholipids in Stroke Treatment: A systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023 Apr, 12(8): 2875. Available from: [*https://doi.org/10.3390/jcm*](https://doi.org/10.3390/jcm)

*12082875.*

## VẤN ĐỀ SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI MẮC PHẢI TẠI CỘNG ĐỒNG

*DS. Nguyễn Thị Hằng ( Sưu tầm)*

*Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) là tình trạng nhiễm trùng cấp tính của nhu mô phổi xảy ra trong cộng đồng, để phân biệt với viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (HAP). Bệnh thường do vi khuẩn, virus, nấm và một số tác nhân khác, nhưng không do trực khuẩn lao.*

*CAP là bệnh thường gặp và có thể diễn tiến nặng. CAP có tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong đáng kể, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân có nhiều bệnh nền.*

### Điều trị Glucocorticoid trong CAP

Vai trò của điều trị glucocorticoid hỗ trợ đối với CAP ngày càng quan trọng trong thời gian gần đây. Cơ sở lý luận trong việc dùng Corticoid là để giảm phản ứng viêm đối với viêm phổi, từ đó có thể làm giảm tiến triển thành tổn thương phổi, ARDS (Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển) và tử vong. Dựa trên các thử nghiệm ngẫu nhiên, lợi ích lớn nhất là đối với những bệnh nhân sắp bị suy hô hấp hoặc những người cần thở máy, đặc biệt khi glucocorticoid được sử dụng sớm trong đợt điều trị.

Đối với hầu hết các bệnh nhân có khả năng miễn dịch bị suy hô hấp do CAP cần thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn hoặc bị thiếu oxy máu đáng kể (nghĩa là tỷ lệ PaO2 : FiO2 <300 với yêu cầu FiO2 ≥50 % và sử dụng ống thông mũi lưu lượng cao hoặc mặt nạ không thở lại), có thể truyền liên tục hydrocortisone 200 mg mỗi ngày trong 4 đến 7 ngày sau đó giảm liều. Bởi vì lợi ích về giảm tỷ lệ tử vong dường như là lớn nhất khi bắt đầu điều trị sớm, nên lý tưởng nhất là nên bắt đầu sử dụng hydrocortison càng sớm càng tốt. Quyết định giảm dần glucocorticoid vào ngày thứ 4 hoặc thứ 7 dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Tuy nhiên, việc sử dụng glucocorticoid có thể làm giảm khả năng kiểm soát miễn dịch đối với mầm bệnh cúm, lao và nấm, viêm gan virus cấp tính hoặc nhiễm virus herpes. Do đó cần tránh sử dụng hydrocortisone ở những bệnh nhân này.

Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch, cần cân nhắc rủi ro và lợi ích của việc sử dụng glucocorticoid trên cơ sở cá nhân hóa.

Mặc dù không khuyến cáo điều trị CAP bằng glucocorticoid hổ trợ trong hầu hết các trường hợp khác, nhưng không từ chối dùng glucocorticoid khi chúng được chỉ định vì những lý do khác, bao gồm:

* 1. Sốc nhiễm khuẩn kháng trị
	2. Các đợt cấp của COPD (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
	3. COVID-19: Theo hướng dẫn điều trị COVID-19 mới nhất của Bộ Y tế vào tháng 6/2023 [1]:
		+ Người nhiễm không triệu chứng, mức độ nhẹ và mức độ vừa: Không dùng, trừ khi có chỉ định khác.
		+ Mức độ nặng và mức độ nguy kịch:

+ Dexamethason 6-12 mg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm ½ liều trong 5 ngày.

+ Hoặc Methylprednisolon 1-2 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm ½ liều trong 5 ngày.

### Nghiên cứu lâm sàng

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm trên 795 bệnh nhân được đưa vào ICU vì CAP nặng, việc truyền liên tục hydrocortisone trong 20 giờ sau khi nhập viện đã giảm 5,6% tỷ lệ tử vong trong 28 ngày khi so với giả dược [3].

Thử nghiệm này tuân theo một số phân tích tổng hợp và các thử nghiệm nhỏ đánh giá hiệu quả của glucocorticoid hỗ trợ ở bệnh nhân nhập viện với CAP. Mặc dù hầu hết đều đề xuất giảm tỷ lệ tử vong, đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc CAP nặng, tuy nhiên các nghiên cứu vẫn chưa được xác định chính xác và có những hạn chế về phương pháp luận đã ngăn cản độ tin cậy cao vào kết quả. Ví dụ, một thử nghiệm so sánh methylprednisolone so với giả dược ở >500 bệnh nhân mắc CAP nặng (dựa trên tiêu chí ATS/IDSA) không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 60 ngày hoặc các kết quả khác, nhưng thử nghiệm không đủ mạnh để phát hiện ra sự khác biệt thực sự; ngoài ra, glucocorticoid không được sử dụng liên tục sớm trong đợt điều trị của bệnh nhân, điều này có thể làm giảm tác dụng của chúng [4].

Tuy nhiên, lợi ích giảm tử vong của liệu pháp glucocorticoid bổ sung có mở rộng cho các bệnh nhân nhập viện khác hay không là không chắc chắn. Lợi ích tử vong vừa phải đã được phát hiện trong các phân tích tổng hợp bao gồm tất cả các bệnh nhân nhập viện với CAP, nhưng không nhất quán. Một phân tích tổng hợp đánh giá 12 thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến hơn 1900 bệnh nhân nhập viện với CAP cho thấy tỷ lệ tử vong giảm tuyệt đối 2,6% ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid so với giả dược [7]. Tuy nhiên, việc giảm rủi ro được phát hiện chủ yếu là do lợi ích về tỷ lệ tử vong được quan sát thấy ở bệnh nhân mắc CAP nặng.

Bên cạnh lợi ích, thì tác hại liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid là không nhỏ. Do đó việc sử dụng chúng ở những bệnh nhân CAP nhẹ và trung bình bị hạn chế.

Sự gia tăng các tác dụng phụ nghiêm trọng khi sử dụng glucocorticoid không được phát hiện trong các thử nghiệm và phân tích tổng hợp. Hầu hết các thử nghiệm đều loại trừ những bệnh nhân có nguy cơ mắc các tác dụng phụ, bao gồm bệnh

nhân suy giảm miễn dịch, phụ nữ mang thai, bệnh nhân mới mắc bệnh đường tiêu hóa. chảy máu, và bệnh nhân tăng nguy cơ mắc các tác dụng phụ về tâm thần kinh [7]. Tăng đường huyết liên tục cũng được báo cáo khi sử dụng corticosteroid khi so sánh với giả dược [2], [7]. Dữ liệu quan sát cũng cho thấy rằng việc sử dụng glucocorticoid trong thời gian ngắn có thể dẫn đến các tác hại khác như gãy xương hoặc thuyên tắc huyết khối [8].

Lợi ích và tác hại của glucocorticoid có thay đổi theo mầm bệnh hay không cũng chưa chắc chắn. Ở những bệnh nhân bị nhiễm cúm và nhiễm Aspergillus, việc sử dụng glucocorticoid có liên quan đến kết quả tồi tệ hơn [5], [6]. Do đó, tránh sử dụng glucocorticoid ở những bệnh nhân mắc CAP do cúm hoặc mầm bệnh nấm, ngoài SARS-CoV-2.

Vì glucocorticoid có tác dụng ức chế miễn dịch nói chung, cũng cần tránh sử dụng glucocorticoid ở những bệnh nhân mắc CAP do mầm bệnh không có liệu pháp kháng sinh.

### Kết luận

Các thử nghiệm lâm sàng chứng minh tác dụng hỗ trợ của corticosteroid trong việc cải thiện tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân CAP nặng cho kết quả còn mâu thuẫn nhau. Tuy nhiên, vẫn nghiêng về khả năng bắt đầu sử dụng corticoid sớm có thể giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân CAP nặng.

Chưa có bằng chứng về tác dụng của corticosteroid trong việc cải thiện hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân CAP nhẹ đến trung bình.

Corticosteroid làm tăng nguy cơ tăng đường huyết, có liên quan đến tăng tỷ lệ xuất huyết, nhiễm trùng thứ phát và tái nhập viện.

Các hướng dẫn điều trị không khuyến cáo sử dụng corticosteroid trong điều trị CAP hoặc viêm phổi do virus cúm, vi khuẩn lao và nấm ngoại trừ bệnh nhân có các chỉ định khác cần sử dụng thuốc này./.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2023). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19. Quyết định số 2671/QĐ-BYT ngày 26/6/2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al (2018) . Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. Clin Infect Dis. 2018;66:346.
3. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al (2023). Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med 2023; 388: 1931.
4. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, et al (2022). Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community- acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2022; 48:1009.
5. Parody R, Martino R, Sánchez F, et al (2009). Predicting survival in adults with invasive aspergillosis during therapy for hematological malignancies or after hematopoietic stem cell transplantation: Single-center analysis and validation of the Seattle, French, and Strasbourg prognostic indexes. Am J Hematol 2009;84:571.
6. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS (2016). Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3:CD010406.
7. Siemieniuk RA , Meade MO, Alonso-Coello P, et al (2015). Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163:519.
8. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al (2017). Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ 2017;357:j1415.



## THUỐC ỨC CHẾ KÊNH ĐỒNG VẬN CHUYỂN NATRI-GLUCOSE 2 (SGLT2) VÀ NGUY CƠ TIỀM ẨN BỆNH ĐA HỒNG CẦU

*DS. Nguyễn Thị Hằng (Sưu tầm)*

Dấu hiệu Hematocrit tăng cao đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose 2 (SGLT2). Do đó, các thuốc ức chế SGLT2 có thể là nguyên nhân tiềm tàng dẫn đến bệnh đa hồng cầu trong trường hợp không xác định được nguyên nhân nào khác.

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã nhận được một báo cáo về trường hợp đa hồng cầu sau khi sử dụng empagliflozin.

### Tổng quan về bệnh đa hồng cầu

* + Bệnh đa hồng cầu là tình trạng tăng hemoglobin và/hoặc hematocrit trên mức bình thường do tăng sản xuất dòng hồng cầu. Tùy thuộc mỗi nguyên nhân, bệnh đa hồng cầu có hai loại là tăng hồng cầu tương đối và tăng hồng cầu tuyệt đối.
	+ Tăng hồng cầu tương đối là biểu hiện do giảm thể tích huyết tương (máu cô đặc mà khối lượng hồng cầu không tăng), thường gặp nhất do sử dụng thuốc lợi tiểu, nôn, tiêu chảy.
	+ Tăng hồng cầu tuyệt đối là biểu hiện do tăng khối lượng hồng cầu, được phân loại thành đa hồng cầu nguyên phát và thứ phát:

+ Đa hồng cầu nguyên phát là do đột biến xuất phát trong các tiền tế bào hồng cầu, còn đa hồng cầu thứ phát là do tình trạng tăng nồng độ erythropoietin trong huyết thanh. Bệnh đa hồng cầu thể polycythaemia vera là một dạng của bệnh đa hồng cầu nguyên phát có liên quan đến đến đột biến Janus kinase 2.

+ Trong khi đó tăng erythropoietin trong đa hồng cầu thứ phát có thể xuất phát từ nguyên nhân thiếu oxy, khối u rắn tăng sản erythropoietin, hoặc một số thuốc như erythropoietin và testosteron.

* + Một số thể đa hồng cầu, đặc biệt với đa hồng cầu nguyên phát, có thể liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối.

### Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm tăng hematocrit do kích thích sản xuất hồng cầu

* + Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tăng tái hấp thu glucose thông qua kênh vận chuyển SGLT2 ở thận có thể gây ra những stress cho con đường chuyển hóa. Điều này dẫn đến tổn thương các tế bào tiết erythropoietin ở thận, kéo theo đó làm giảm nồng độ erythropoietin trong huyết thanh.

15

* + Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm giảm stress chuyển hóa ở thận thông qua ức chế kênh đồng vận chuyển này. Từ đó, erythropoietin được tăng bài tiết ở thận, yếu tố này kích thích sản xuất hồng cầu. Do đó, thuốc ức chế SGLT2 có thể là nguyên nhân gây tăng nồng độ hematocrit thứ phát sau khi tăng erythropoietin. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tăng hematocrit so với ban đầu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng empagliflozin hoặc dapagliflozin so với nhóm dùng giả dược.

### Xác định nguyên nhân chính gây bệnh đa hồng cầu đóng vai trò rất quan trọng

* + Cần chẩn đoán xác định nguyên nhân gây bệnh đa hồng cầu để có biện pháp xử trí phù hợp. Trong nhiều trường hợp có thể cần tham khảo ý kiến từ chuyên gia và thực hiện theo hướng dẫn điều trị.
	+ Thuốc ức chế SGLT2 có thể làm tăng nồng độ hematocrit và/hoặc hemoglobin của bệnh nhân. Các trường hợp đa hồng cầu liên quan đến sử dụng thuốc ức chế SGLT2 đã được ghi nhận trong các y văn, do đó xem xét các tác nhân này có thể là nguyên nhân tiềm ẩn gây bệnh đa hồng cầu thứ phát.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trung tâm DI và ADR quốc gia Việt Nam (2023), Medsafe: Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2) và nguy cơ tiềm ẩn bệnh đa hồng cầu, [Ngày đăng: 6/7/2023; Ngày truy cập 18/7/2023]. Nguồn: [*http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2384/*](http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2384/)*Medsafe-Thuoc-uc- che-kenh-dong-van-chuyen-natri-glucose2-SGLT2-va-nguy-co-tiem-an-benh-da- hong-cau.htm.*

## CẢNH GIÁC DƯỢC: THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG VÀ NGUY CƠ TỔN THƯƠNG THẬN

*DS. Nguyễn Thị Hằng (Sưu tầm)*

Cảnh báo về biến cố tổn thương thận nghiêm trọng đã được cập nhật ở tờ thông tin về đặc tính sản phẩm của các loại thuốc chống đông đường uống đang lưu hành tại Úc. Phản ứng này có tần suất hiếm gặp, tuy nhiên ở mức độ nghiêm trọng và có thể gây ra tổn thương lâu dài, vĩnh viễn hoặc tử vong cho bệnh nhân.

### Thuốc chống đông máu và nguy cơ gây tổn thương thận

Thuốc chống đông là thuốc làm giảm khả năng đông máu tự nhiên của cơ thể. Thuốc này được sử dụng trong điều trị một số loại bệnh lý. Chế phẩm đường uống của các loại thuốc này được chỉ định rộng rãi tại Úc, thường ở dạng viên nén hoặc viên nang. Hầu hết bệnh nhân đều phải sử dụng thuốc này để điều trị trong một thời gian dài.

Có 4 loại thuốc chống đông đường uống đang lưu hành tại Úc: apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) và warfarin (Coumadin, Marevan).

Thuốc có nguy cơ gây chảy máu tại thận. Phản ứng này được gọi là bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông (ARN). Đây là phản ứng có hại rất hiếm gặp của thuốc. Tuy nhiên phản ứng này ở mức độ nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng.

### Biện pháp quản lý nguy cơ của cơ quan quản lý Dược phẩm Úc

Cơ quan quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã rà soát và đánh giá vấn đề về an toàn này sau khi tiếp nhận thông tin về phản ứng ARN của thuốc (đa phần từ các báo cáo trên thế giới) cũng như tham khảo ý kiến từ các chuyên gia của Ủy ban cố vấn sử dụng thuốc.

Do mức độ sử dụng phổ biến cũng như ảnh hưởng nghiêm trọng trên thận của các thuốc này, TGA đã quyết định cập nhật cảnh báo vào tờ thông tin sản phẩm/hướng dẫn sử dụng của tất cả các thuốc chống đông đường uống đang lưu hành tại Úc.

Cảnh báo này đối với các thuốc chống đông đường tiêm có lẽ là chưa cần thiết do đường dùng này chỉ được sử dụng trong một thời gian ngắn cho bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện.

### * Khuyến cáo cho bệnh nhân/ người chăm sóc

Trong trường hợp sử dụng thuốc chống đông đường uống, nếu có bất kỳ thắc mắc nào, hãy liên hệ và trao đổi với bác sĩ. Không nên tự ý ngừng sử dụng thuốc khi chưa trao đổi, thảo luận với bác sĩ.

Bác sĩ có thể theo dõi chặt chẽ hơn để đánh giá chức năng thận nếu tiền sử bệnh nhân có vấn đề về thận hoặc có dấu hiệu cho thấy liều dùng đang ở mức cao. Bệnh nhân cần liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu gặp bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào dưới đây:

* Tăng huyết áp
* Giảm lượng nước tiểu
* Nước tiểu có lẫn máu
* Sưng nề ở chân, mắt cá chân và quanh vùng mắt

Đây có thể là những dấu hiệu chỉ báo rối loạn chức năng thận.

### * Khuyến cáo cho nhân viên y tế

TGA đã đưa ra bản cập nhật thông tin về an toàn thuốc cho các cán bộ y tế để hiểu chi tiết hơn về vấn đề này. Việc phát hiện và điều trị sớm biến cố bất lợi trên thận khi sử dụng thuốc chống đông đường uống là rất quan trọng để giảm nguy cơ tổn thương thận vĩnh viễn hoặc tử vong cho bệnh nhân. Mặc dù phản ứng ARN rất hiếm gặp, tuy nhiên nó có thể được xem là nguyên nhân gây tổn thương thận cấp tính.

Cần tư vấn cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông đường uống về nguy cơ gặp phản ứng bất lợi này. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân thông qua xét nghiệm chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ dùng liều cao, tiền sử có vấn đề về thận hoặc nước tiểu có lẫn máu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trung tâm DI và ADR quốc gia Việt Nam (2023), TGA: Thuốc chống đông đường uống và nguy cơ tổn thương thận, [Ngày đăng: 7/7/2023; Ngày truy cập 17/7/2023]. Nguồn: [*http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin*](http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2386/TGA-Thuoc-chong-dong-duong-uong-va-nguy-co-ton-thuong-than.htm)

[*/2386/TGA-Thuoc-chong-dong-duong-uong-va-nguy-co-ton-thuong-than.htm*](http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2386/TGA-Thuoc-chong-dong-duong-uong-va-nguy-co-ton-thuong-than.htm)*.*

## DỰ PHÒNG NGUY CƠ NHIỄM TOAN LACTIC KHI SỬ DỤNG

**METFORMIN**

*DS. Nguyễn Thị Hằng (Sưu tầm)*

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế và bệnh nhân về nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, mắc bệnh về tim mạch hoặc nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

Nhiễm toan lactic là phản ứng có hại của metformin và có thể dẫn đến tử vong nếu không xử trí kịp thời. Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm toan lactic và có các dấu hiệu của nhiễm toan lactic cần được tư vấn y tế khẩn cấp.

Metformin là thuốc được đào thải qua thận, được chỉ định để điều trị đái tháo đường típ 2. Nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin tăng lên đối với các bệnh nhân bị suy chức năng thận**.** Dưới đây là một số biện pháp nhằm hạn chế nguy cơ nhiễm toan lactic:

* Theo dõi chức năng thận và chỉ định liều metformin phù hợp với chức năng

thận.

* Đánh giá nguy cơ suy chức năng thận: Sử dụng các thuốc gây độc thận

và/hoặc khả năng mất nước có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

* Ngừng sử dựng metformin và tăng cường theo dõi chức năng thận trong trường hợp tiêm thuốc cản quang chứa iod, lưu ý đảm bảo cơ thể người bệnh đủ nước.
* Ngừng sử dụng metformin tạm thời khi có tình trạng mất nước cấp tính (do tiêu chảy, nôn mửa dữ dội, sốt hoặc do giảm lượng nước uống vào) và tái sử dụng thuốc khi lượng nước trong cơ thể trở về mức bình thường đồng thời không có tình trạng suy giảm chức năng thận.
* Thận trọng đối với bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát và/hoặc có tình trạng cấp tính và/hoặc có bệnh mạn tính ở trạng thái mất bù (nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim cấp, suy hô hấp, sốc) có khả năng làm thay đổi chức năng thận, dẫn đến nguy cơ nhiễm toan lactic.

## THÔNG TIN DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ

### Các triệu chứng lâm sàng gợi ý tình trạng nhiễm toan lactic:

+ Nôn nhiều lần

+ Tiêu chảy

+ Đau bụng

+ Chuột rút và đau cơ lan tỏa

+ Cảm giác khó chịu và mệt mỏi nhiều

+ Khó thở

+ Hạ thân nhiệt và giảm nhịp tim.

### Chỉ định chế độ liều:

Theo hướng dẫn trong tờ tóm tắt các đặc tính sản phẩm phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân và thường xuyên theo dõi chức năng thận bằng cách tính toán độ thanh thải creatinin.

### Chống chỉ định với các trường hợp:

+ Có bất kỳ tình trạng nhiễm toan chuyển hóa cấp tính nào (nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton)

+ Suy thận nặng (Độ thanh thải creatinin <30 mL/phút)

+ Tiền hôn mê do đái tháo đường;

+ Các tình trạng cấp tính có khả năng làm thay đổi chức năng thận như: mất nước, nhiễm trùng nặng, sốc;

+ Mắc bệnh cấp tính hoặc bệnh mạn tính có tình trạng mất bù như: nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim mất bù, suy hô hấp, sốc;

+ Suy tế bào gan, ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

### Lưu ý về nguy cơ xảy ra tương tác thuốc:

+ Không khuyến cáo sử dụng đồng thời metformin với các thuốc cản quang có chứa iod do có thể gây suy chức năng thận thoáng qua hoặc làm nặng thêm tình trạng suy thận đã có từ trước: *Dừng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm chẩn đoán hình ảnh*. Chỉ tái sử dụng thuốc sau tối thiểu 48 giờ, với điều kiện chức năng thận ổn định sau khi đánh giá lại. Trước và sau khi chụp, cần bù nhiều nước (uống ít nhất 2 lít nước), có thể tiêm tĩnh mạch trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn (đái tháo đường kiểm soát kém hoặc glucose niệu do thuốc lợi tiểu thẩm thấu).

+ Một số thuốc có khả năng làm thay đổi chức năng thận: Thuốc hạ huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II), thuốc lợi tiểu, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), kháng sinh nhóm sulfonamid và aminosid. Khi các thuốc này được sử dụng đồng thời với metformin, nồng độ metformin trong huyết tương có thể tăng lên và có thể cần phải hiệu chỉnh liều metformin để giảm nguy cơ nhiễm toan lactic.

### Cần thông báo cho bệnh nhân:

+ Nguy cơ nhiễm toan lactic có thể xảy ra khi sử dụng metformin

+ Các tình trạng có thể dẫn đến nhiễm toan lactic như nhiễm trùng nặng, mất nước, bệnh đái tháo đường kiểm soát kém hoặc rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, nôn mửa)

+ Cần duy trì uống đủ nước, đặc biệt là trong giai đoạn nhiễm trùng, rối loạn tiêu hóa hoặc trước khi thực hiện chẩn đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang chứa iod.

+ Các triệu chứng của nhiễm toan lactic cần được tư vấn y tế kịp thời.

### Nên tạm thời dừng điều trị bằng metformin:

+ Tại thời điểm sử dụng thuốc cản quang có chứa iod theo khuyến cáo của tờ thông tin sản phẩm

+ Bệnh nhân bị mất nước (do tiêu chảy, nôn mửa, sốt hoặc do giảm lượng nước uống vào), nên tạm thời ngừng sử dụng metformin và cần liên hệ ngay với nhân viên y tế.

+ Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng gợi ý nhiễm toan lactic: Tạm thời ngừng sử dụng metformin (trong khi chờ tư vấn y tế) là an toàn, do nguy cơ nhiễm toan lactic có thể gây tử vong.

## THÔNG TIN DÀNH CHO BỆNH NHÂN

* Tuân thủ nghiêm ngặt liều lượng theo chỉ định của bác sĩ.
* Thông tin cho bác sĩ về các thuốc đang sử dụng, đặc biệt là thuốc điều trị tăng huyết áp, suy tim, thuốc giảm đau kháng viêm không steroid hoặc thuốc lợi tiểu. Điều này sẽ giúp bác sĩ đánh giá liệu sử dụng đồng thời metformin với các thuốc trên có phù hợp hay không.
* Hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ để được tư vấn nếu bạn cần phải thực hiện chẩn đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang chứa iod.
* Tránh uống quá nhiều rượu và không nhịn ăn kéo dài.
* Uống nước thường xuyên (1,5 đến 2 lít mỗi ngày): Việc uống đủ nước và theo dõi chức năng thận thường xuyên giúp phòng ngừa nguy cơ nhiễm toan lactic.
* Thận trọng khi cơ thể bị mất nước, có thể do nôn mửa, tiêu chảy, sốt, tiếp xúc với nguồn nhiệt hoặc chỉ là do uống ít nước hơn bình thường.
* Hãy thông báo cho bác sĩ về các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ bị nhiễm toan lactic: Tiêu chảy, bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, nhiễm trùng nghiêm trọng, các vấn đề về gan hoặc bệnh tim, sụt cân nhanh hoặc tình trạng sóng nhiệt tại nơi bạn đang sinh sống.

### * Bệnh nhân cần được tư vấn y tế khẩn cấp nếu có một trong các dấu hiệu lâm sàng gợi ý tình trạng nhiễm toan lactic:

+ Nôn nhiều lần

+ Tiêu chảy

+ Đau bụng

+ Chuột rút và đau cơ lan tỏa

+ Cảm giác khó chịu và mệt mỏi nhiều

+ Khó thở.

 **Một số hình ảnh thuốc metformin đang được sử dụng tại Bệnh viện đa khoa Khu vực Tây Nam Nghệ An:**



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

* 1. Trung tâm DI và ADR quốc gia Việt Nam (2023), ANSM: Dự phòng nguy cơ nhiễm toan lactic khi sử dụng metformin, [Ngày đăng: 18/06/2023; Ngày truy cập: 2/7/2023]. Nguồn: [*http://canhgiacduoc.org.vn/ CanhGiacDuoc/DiemTin/*](http://canhgiacduoc.org.vn/%20CanhGiacDuoc/DiemTin/) *2373/ANSM-du-phong-nguy-co-nhiem-toan-lactic-khi-su-dung-metformin.htm.*