



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

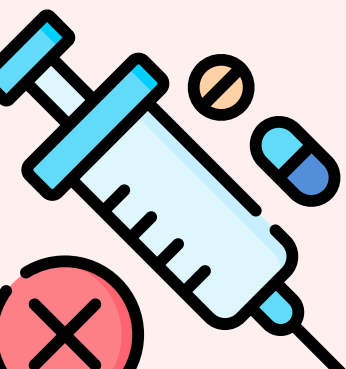
Tháng 01-2023



Let's Celebrate!



HAPPY
NEW YEAR



LƯU HÀNH NỘI BỘ





BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

Tháng 01-2023



CHỦ BIÊN

PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh

CỐ VẤN NỘI DUNG

TS. Bạch Quốc Khánh

TS. Vũ Đức Bình

ThS. Lê Lâm

TS. Nguyễn Hữu Chiến

ThS. Vũ Duy Hồng

DSCK2. Nguyễn Duy Tân

BIÊN SOẠN

ThS. Phạm Minh Tuấn

DSĐH. Trần Duy Anh

DSĐH. Trần Thị Thu Hà

DSĐH. Trần Mỹ Linh

DSĐH. Lê Phương Thảo

DSĐH. Lê Thị Hồng Anh

DSĐH. Phan Ngọc Luân

DSĐH. Cù Thị Lan Trang

MỤC LỤC

MỞ ĐẦU	3
Các thuốc ung thư được FDA phê duyệt trong thập kỉ qua	3
PHẦN I. THÔNG TIN THUỐC	10
1. Thuốc kháng sinh mới.....	10
1.1. Ceftazidime-avibactam.....	10
1.2. Cefiderocol	11
2. Tocilizumab (Actemra)	13
3. Asparaginase-erwinia chrysanthemi (tái tổ hợp).....	14
4. Loncastuximab tesirine - Thuốc mới điều trị u lympho dòng tế bào B lớn .	15
5. Imbruvica (ibrutinib): kết hợp với rituximab và thuốc ức chế men chuyển (ACE) liệu pháp an toàn mới để sử dụng trong điều trị ung thư máu.....	16
6. FDA phê duyệt Belumosudil dùng để điều trị bệnh ghép chống chủ mạn tính.. ..	16
7. FDA phê duyệt Avapritinib dùng để điều trị cho bệnh bạch cầu toàn thân tiến triển.....	17
8. FDA chấp thuận daratumumab và hyaluronidase-fihj với pomalidomide và dexamethasone cho bệnh đa u tủy	18
PHẦN II. QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC	19
1. Nhìn lại về cách tính liều thuốc dựa theo m ² da (BSA).....	19
2. Các chế phẩm yếu tố đông máu có tác dụng kéo dài (extended half-life coagulation factors)	22
3. Các dạng bào chế của Doxorubicin liposomal và độc tính tích lũy trên tim mạch.....	25
4. Khuyến cáo chuyển đổi Methylprednisolon đường tiêm sang đường uống với bệnh lý huyết học	28
5. Quản lý một số tác dụng không mong muốn của glucocorticoid liều cao kéo dài	33

PHẦN III: CẢNH GIÁC DƯỢC	40
1. Nifedipine và phù phổi khi dùng trong thai kỳ	40
2. Kết hợp Xarelto + Aspirin trong điều trị bệnh động mạch ngoại vi.....	41
3. Thuyên tắc huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu và vắc xin COVID-19: Khuyến cáo từ MHRA	42
4. TGA: Chậm nhịp tim thai nhi và hội chứng Kounis liên quan đến chế phẩm sắt đường tĩnh mạch, nhắc lại về nguy cơ phản ứng phản vệ	44
5. Dùng kháng sinh kép tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí (Hướng dẫn của Sharp Grossmont Hospital, 2020)	46
6. Bendamustine (Levact): tăng nguy cơ gây ung thư da không u sắc tố và bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML).....	48
7. Nguy cơ nước pha tiêm gây ra tình trạng tan máu	49
8. Pembrolizumab: Cảnh báo nguy cơ tiêu cơ vân từ SFDA.....	50
9. Liệu pháp kháng tiểu cầu kép sau PCI ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao.....	51

MỞ ĐẦU

Các thuốc ung thư được FDA phê duyệt trong thập kỉ qua

Ung thư huyết học là một nhóm bệnh liên quan đến sự phát triển tế bào bất thường, tồn tại trong máu, hạch bạch huyết hoặc tủy xương.

Việc phát triển các liệu pháp nhắm đích mới bao gồm các chất ức chế phân tử nhỏ, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép, liên hợp kháng thể - thuốc, chất miễn dịch tái tổ hợp, và cuối cùng là sự phát triển CAR-T cells đã cải thiện kết quả lâm sàng đối với bệnh ung thư huyết học.

Tổng quan tóm tắt 52 loại thuốc được chia thành 29 thuốc phân tử nhỏ và 23 thuốc đại phân tử, được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt trong giai đoạn từ 2011 đến 2021 để điều trị các bệnh ung thư huyết học. 40 trong số các thuốc (21 thuốc phân tử nhỏ và 19 thuốc đại phân tử) cũng đã được phê duyệt bởi Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA). Đặc biệt số lượng thuốc nhắm đích cao hơn đáng kể (46 loại thuốc) so với các thuốc hóa trị liệu (6 loại thuốc). Gần đây những tiến bộ trong việc thiết kế các loại thuốc được sử dụng để điều trị các khối u ác tính về huyết học, khiến chúng hiệu quả hơn và ít độc hơn.

Tế bào CAR-T khác biệt đáng kể so với các loại thuốc chống ung thư khác vì khả năng sinh sôi, nảy nở của chúng. Chúng có thể tồn tại trong nhiều tháng hoặc thậm chí nhiều năm trong máu của bệnh nhân và vì lý do này, được gọi là “thuốc sống”. Tế bào CAR-T là loại liệu pháp chống ung thư hứa hẹn nhất, đặc biệt đối với những bệnh nhân bị tái phát hoặc các khối u ác tính huyết học không đáp ứng với các phương pháp điều trị tiêu chuẩn.

I. Thuốc chống ung thư phân tử nhỏ

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
1.Chất ức chế Protein kinase						
1.1.Thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TK)						
1	Zanubrutinib	BRUKINSA BeiGene,Ltd., Beijing, China	FDA: 14/11/2019 EMA: 29/5/2019	BTK	Uống	MCL
2	Acalabrutinib	CALQUENCE	FDA: 31/10/2017	BTK	Uống	MCL, CLL, SLL

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
		AstraZeneca, Cambridge, UK	EMA: 5/11/2020			
3	Ibrutinib	IMBRUVICA AbbVie Inc., Lake Bluff, IL, USA	FDA: 13/11/2013 EMA: 21/10/2014	BTK	Uống	MCL, CLL, SLL, U lympho vùng rìa, Bệnh Waldenstrom
4	Bosutinib	BOSULIF Ffizer Inc., New York, NY, USA	FDA: 4/8/2012 EMA: 27/3/2013	Src, Abl	Uống	CML

BTK: Bruton's tyrosine Kinase. Src: non-receptor Sarcoma kinase. Abl: Abelson kinase

1.2. Chất ức chế đa kinase

1	Fedratinib	INREBIC Celgene Corporation, Summit, NJ, USA	FDA: 16/8/2019 EMA: 8/2/2021	JAK	Uống	MF
2	Gilteritinib	XOSPATA Astellas Pharma US Inc., Northbrook, IL, USA	FDA: 28/11/2018 EMA: 24/10/2019	FLT, AXL, ALK	Uống	AML
3	Midostaurin	RYDAPT Novatis, USA	FDA: 28/4/2017 EMA: 18/9/2017	c-Kit, PDGFRA, PDGFRB, FLT3, PKC, CDK1, SYK, VEGFR-2	Uống	AML, bệnh tế bào mast
4	Ponatinib	ICLUSIG Ariad Phar., Cambridge, MA, USA	FDA: 14/12/2012 EMA: 1/7/2013	BCR-ABL, VERFRs, FGFRs, PDGFRs, RET, c-Kit, TIE2, FLT3	Uống	CML, ALL
5	Ruxolitinib	JAKAVI Incyte Corp, Wilmington, DE, USA	FDA: 16/11/2011 EMA: 23/8/2012	JAK1, JAK2	Uống	MF, PV, GVHD

JAK1, JAK2: janus kinase. FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3. AXL: AXL receptor tyrosine kinase. ALK: anaplastic lymphoma kinase. c-Kit: mast/stem cell growth factor receptor. PDGFRA, PDGFRB: platele-derived growth factor receptor anpha, beta. PKC: protein kinase C. CDK1: cyclin-dependent kinase 1. SYK: spleen tyrosine kinase. VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor2. BCR-ABL: BCR-EBL fusion protein. VEGFRs: vascular endothelial growth factor receptor. FGFRs: fibroblast growth factor receptors. RET: receptor tyrosine kinase rearraged during transfection. TIE2: tunica interna endothelial cell kinase 2

2. Chất ức chế Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
1	Duvelisib	COPIKTRA Verastem, Inc. Needham, MA, USA	FDA: 24/9/2018 EMA: 19/5/2021	PI3K-delta, gamma	Uống	CML, U lympho nang
2	Copalisib	ALIQOPA Bayer healthcare Phar Inc. NJ, USA	FDA: 14/9/2017	PI3K-delta, alpha	TTM	U lympho nang
3	Idelalisib	ZYDELIG Gilead Science, Inc, Foster City, CA, USA	FDA: 23/7/2014 EMA: 18/9/2014	PI3K-delta	Uống	CML, U lympho nang
3. Các chất ức chế enzym (histone Deacetylase, Isocitrate Dehydrogenase, Zeste Homolog 2)						
1	Azacitidine	ONUREG Briston- Myers Squibb Company	FDA: 1/9/2020 EMA: 17/6/2021	DNMTs, RNMTs	Uống	AML
2	Tazemetostat	TAZVERIK Epizyme, Inc., Cambridge, MA, USA	FDA: 23/1/2020	EZH2	Uống	U lympho nang, Sarcoma biểu mô
3	Ivosidenib	TIBSOVO Agiros Pharma, INC., Cambridge, MA, USA	FDA: 20/7/2017	IDH1	Uống	AML
4	Enasidenib	IDHIFA Celgene Cor., Summit, MA, USA	FDA: 1/8/2017	IDH2	Uống	AML
5	Panobinostat	FARYDAK Novatis Phar Cor., NJ, USA	FDA: 23/2/2015 EMA: 28/8/2015	HDAC	Uống	Đa u tủy xương
6	Belinostat	BELEODAG Spectrum Phar, Inc., NV, USA	FDA: 3/7/2014	HDAC	TTM	PTCL
DNMTs: DNA methyltransferase. RNMTs: RNA methyltransferase. EZH2: enhancer of zeste homolog 2. IDH: isocitrate dehydrogenase. HDAC: histone deacetylase						
4. Các chất đối kháng receptor tron						
1	Glasdegib	DAURISMO Ffizer Inc., NY, USA	FDA: 21/11/2018 EMA: 26/6/2020	Smoothened receptor	Uống	AML

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
5. Các chất ức chế protein khác nhau						
1	Selinexor	XPOVIO Karyopharm Therapeutics INC., Newton Center, MA, USA	FDA: 3/7/2019 EMA: 26/3/2021	XPO1	Uống	Đa u tủy xương, DLBCL
2	Venetoclax	VENCLEXTA AbbVie Inc., Lake Bluff, IL, USA	FDA: 11/4/2016 EMA: 5/12/2016	BCL-2	Uống	CLL, AML
3	Ixazomib citrate	NINLARO Takeda Phar USA., Inc., Deerfield, IL, usa	FDA: 20/11/2015 EMA: 21/11/2016	Proteasome	Uống	Đa u tủy xương
4	Vincristine sulfate	MARQIBO Talon Therapeutics Inc., Irvine, CA, USA	FDA: 9/8/2012	Tubulin	TTM	ALL
5	Carfilzomib	KYPROLIS Amgen Inc., Sauzend Oaks, CA, USA	FDA: 20/7/2012 EMA: 19/11/2015	Proteasome	TTM	Đa u tủy xương
XPO1: exportin 1. BCL-2: B-cell Leukemia/lymphoma-2 proteins						
6. Chất ức chế dịch mã protein						
1	Omacetaxine mepesuccinate	SYNRIBO Teva Phar, Tel Aviv, Israel	FDA: 26/10/2012	Protein	TDD	CML
7. Thuốc kháng nhân purine						
1	Mercaptopurine	PURIXAN Nova Lab, Ltd, Leicester, UK	FDA: 28/4/2014 EMA: 9/3/2012	DNA	Uống	ALL
8. Thuốc điều hoà miễn dịch						
1	Pomalidomide	POMALYST Bristol-Myers Squibb Company, NY, USA	FDA: 8/2/2013 EMA: 5/8/2013	CRBN	Uống	Đa u tủy xương, Kaposi's Sarcoma
CRBN: protein cereblon						
9. Thuốc kết hợp liệu cố định (FDC)						
1	Decitabine Cedazuridine	INQOVI Astex Phar, Taiho Oncology, and	FDA: 7/7/2020	DNMTs CDA	Uống	MDS

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
		Otsuka Phar, Tokyo, Japan				
2	Cytarabine Daunorubicin	VYXEOS Jazz Phar plc, Dulin, Ireland	FDA: 3/8/2017 EMA: 23/8/2018	DNA TOP2	TTM	AML

DNMTs: DNA methyltransferases, CDA: cytidine deaminase, TOP2: topoisomerase II

II. Thuốc chống ung thư phân tử lớn

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
1. Kháng thể đơn dòng						
1	Rituximab-arrx	RIABNI Amgen Inc., CA, USA	FDA: 17/12/2020	CD 20	TTM	NHL, CLL
2	Tafasitamab-cxix	MONJUVI MorphoSys AG, Planegg, Germany	FDA: 31/7/2020 EMA: 26/8/2021	CD19	TTM	DLBCL
3	Daratumumab and Hyaluronidase-fihj	DARZALEX FASPRO Jansen Phar, Inc., Belce, Belgium	FDA: 1/5/2020	CD38	TTM	Đa u tủy xương
4	Isatuximab	SARCLISA Sanofi, Paris, France	FDA: 2/3/2020 EMA: 30/5/2020	CD38	TTM	Đa u tủy xương
5	Rituximab-pvvr	RUXIENCE Ffizer Inc., NY, USA	FDA: 23/7/2019 EMA: 1/4/2020	CD20	TTM	NHL, CLL
6	Rituximab-abbs	TRUXIMA Celltrion, Inc., Inchoen, Korea	FDA: 28/11/2018 EMA: 17/2/2017	CD 20	TTM	NHL
7	Mogamulizumab	POTELIGEO Kyowa Kirin, Inc., NJ, USA	FDA: 8/8/2018 EMA: 22/11/2018	CCR4	TTM	U lympho tế bào T ở da, Hội chứng Sézary
8	Elotuzumab	EMPLICITI	FDA: 30/11/2015	SLAMF7	TTM	Đa u tủy xương

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
		Bristol-Myers Squibb company and AbbVie, Lake Bluff, IL, USA	EMA: 11/5/2016			
9	Daratumumab	DARTALEX Janssen Biotech, Inc., Horsham, FA, USA	FDA: 16/11/2015 EMA: 20/5/2016	CD38	TTM	HL
11	Pembrolizumab	KEYTRUDA Merck, Kenilworth, NJ, USA	FDA: 4/12/2014 EMA: 17/7/2015	PD-1	TTM	HL, U lympho tế bào B lớn nguyên phát tại tuyến ức
12	Obinutuzumab	GAZYVA Genentech, Inc., CA, USA	FDA: 1/11/2013 EMA: 23/7/2014	CD20	TTM	ALL, U lympho nang
2. Kháng thể đặc hiệu kép						
1	Blinatumomab	BLINCYTO Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA	FDA: 3/12/2014 EMA: 23/11/2015	CD19, CD3	TTM	ALL
3. Kháng thể kết hợp						
1	Belantumab mafodotin-blmf	BLENREP GlaxoSmithKline, Brentford, England	FDA: 5/8/2020 EMA: 25/8/2020	BCMA	TTM	Đa u tủy xương
2	Polatumab vedotin-piiq	POLIVY Genentech, Inc, CA USA	FDA: 10/6/2019 EMA: 19/1/2020	CD79b	TTM	DLBCL
3	Inotuzumab ozogamicin	BESPONSA Ffizer, NY, USA	FDA: 17/8/2017 EMA: 29/6/2017	CD22	TTM	ALL
4	Brentuximab	ADCETRIS Seattle, Inc., WA, USA	FDA: 19/8/2011 EMA: 25/20/2012	CD30	TTM	U lympho, U lympho Hodgkin, U lympho tế bào T ở da
BCMA: B-cell maturation antigen						
4. Chất độc miễn dịch tái tổ hợp						
1	Moxetumomab pasudotox-tdfk	LUMOXITI	FDA: 13/9/2018	CD22	TTM	Lơ xê mi tế bào tóc

STT	Tên hoạt chất	Tên biệt dược và công ty	Thời gian FDA/EMA phê duyệt	Đích tác dụng	Đường dùng	Chỉ định
		AstraZeneca, Cambridge, England				
5. Enzyms						
1	Calaspargase	ASPARLAS Servier Phar, Boston, MA, USA	FDA: 20/12/2018	Asparagine	TTM	ALL
2	Asparaginase Erwinia chrysanthemii	ERWINAZE Jazz Phar plc, Dublin, Ireland	FDA: 18/11/2011	Asparagine	TTM	ALL
6. CAR- T cells						
1	Brexucabtagene autoleucl	TECARTUS Kite, a Gilead Company, Foster city, CA, USA	FDA: 24/7/2020 EMA: 14/12/2020	CD19	TTM	MCL
2	Axicabtagene ciloleucl	YESCARTA Kite, a Gilead Company, Foster city, CA, USA	FDA: 18/10/2017 EMA: 23/8/2018	CD19	TTM	DLBCL, MCL
3	Tisagenlecleucl	KYMRIAH Novartis Phar Corp, Basel, Switzerland	FDA: 30/8/2017 EMA: 23/8/2018	CD19	TTM	DLBCL, ALL

Viết tắt: MCL: U lympho tế bào vỏ; CLL: Lơ xê mi mạn dòng lympho; CML: Lơ xê mi mạn dòng bạch cầu hạt; AML: Lơ xê mi cấp tủy cấp; ALL: Lơ xê mi cấp dòng lympho; SLL: U lympho dòng lympho bào nhỏ; PTCL: U lympho tế bào T ngoại vi; DLBCL: U lympho tế bào B lớn lan tỏa; MF: Xơ hóa tủy xương; PV: Đa hồng cầu nguyên phát; GVHD: Bệnh ghép chống chủ; MDS: Hội chứng rối loạn sinh tủy; NHL: U lympho không Hodgkin; HL: U lympho Hodgkin, TTM: Tiêm tĩnh mạch, TDD: Tiêm dưới da.

Nguồn: Review: FDA-Approved Drugs for Hematological Malignancies—The Last Decade Review

PHẦN I. THÔNG TIN THUỐC

1. Thuốc kháng sinh mới

1.1. Ceftazidime-avibactam

Ceftazidime-avibactam (biệt dược Zavicefta[®]) là sự phối hợp giữa Cephalosporin thế hệ thứ 3 và chất ức chế β -lactamase mới.

Ở EU, ceftazidime-avibactam được chấp thuận cho các **chỉ định**:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTIs) (bao gồm viêm bể thận),
- Nhiễm khuẩn ổ bụng phức tạp (cIAI), viêm phổi mắc phải bệnh viện (HAP) (bao gồm cả viêm phổi liên quan đến máy thở (VAP))
- Bệnh nhiễm trùng khác do vi khuẩn Gram (-) hiếu khí gây ra ở những bệnh nhân nặng.

Ceftazidime-avibactam có hoạt tính in vitro hiệu quả chống lại nhiều mầm bệnh Gram (-), bao gồm nhiều chủng vi khuẩn phổ mở rộng β -lactamase-, AmpC-, Klebsiella pneumoniae carbapenemase- và OXA-48 sản sinh Enterobacteriaceae và các Pseudomonas aeruginosa đa kháng; thuốc không hoạt động chống lại các chủng sinh metallo- β -lactamase.

Hiệu quả lâm sàng của thuốc trong điều trị cUTI, cIAI và HAP (bao gồm cả VAP) ở người lớn đã được chứng minh trong các thử nghiệm giai đoạn III khi so sánh hiệu quả với các thuốc carbapenem. Trong thử nghiệm trên những bệnh nhân bị nhiễm trùng trong ổ bụng phức tạp, ceftazidime-avibactam tạo ra tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng tương đương với meropenem (91,2% so với 93,4%). Tương tự, những bệnh nhân dùng ceftazidime-avibactam trong một nghiên cứu về nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp có tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và vi sinh tương tự như những người dùng imipenem-cilastatin (tỷ lệ thành công về vi sinh là 70,4% và 71,4%). Một thử nghiệm ở giai đoạn III đã so sánh ceftazidime-avibactam với liệu pháp hiện tại đang áp dụng để điều trị vi khuẩn kháng ceftazidime. Đáp ứng lâm sàng và đáp ứng vi sinh đối với ceftazidime-avibactam so với liệu pháp hiện tại đang dùng là tương đương nhau (đáp ứng lâm sàng tương ứng là 90,9% và 91,2%); (đáp ứng vi sinh tương ứng 81,8% và 63,5%).

Kết luận: Điều trị bằng ceftazidime-avibactam có tỷ lệ khỏi bệnh cao ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng do Gram (-) nhạy cảm và không nhạy cảm với ceftazidime. Ceftazidime-avibactam thường được dung nạp tốt. Do đó, ceftazidime-avibactam chính là một lựa chọn điều trị mới có giá trị cho những bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng và khó điều trị. Ngoài ra, thuốc nằm trong nhóm kháng sinh dự trữ theo phân loại của WHO AwaRe.

Nguồn:

1. Shirley, Matt (2018). *Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections*. *Drugs*.
2. Sharma R, Park TE, Moy S. *Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms*. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):431-44.
3. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. *Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam against Gram-Negative Bacteria Isolated from Patients Hospitalized with Pneumonia in U.S. Medical Centers, 2011 to 2015*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4):e02083-16.

1.2. Cefiderocol

Cefiderocol là một cephalosporin dạng tiêm được phát hiện và phát triển bởi Shionogi & Co., Ltd., Nhật Bản, có hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram (-) kháng Carbapenem và đa kháng.

Cơ chế: Thuốc ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn Gram (-) bằng cách liên kết với các protein liên kết penicilin; tuy nhiên, có sự khác biệt so với các KS β -lactam khác là xâm nhập vào không gian ngoại chất của vi khuẩn do đặc tính “sidephore” và đã tăng cường tính ổn định đối với các β -lactamase.

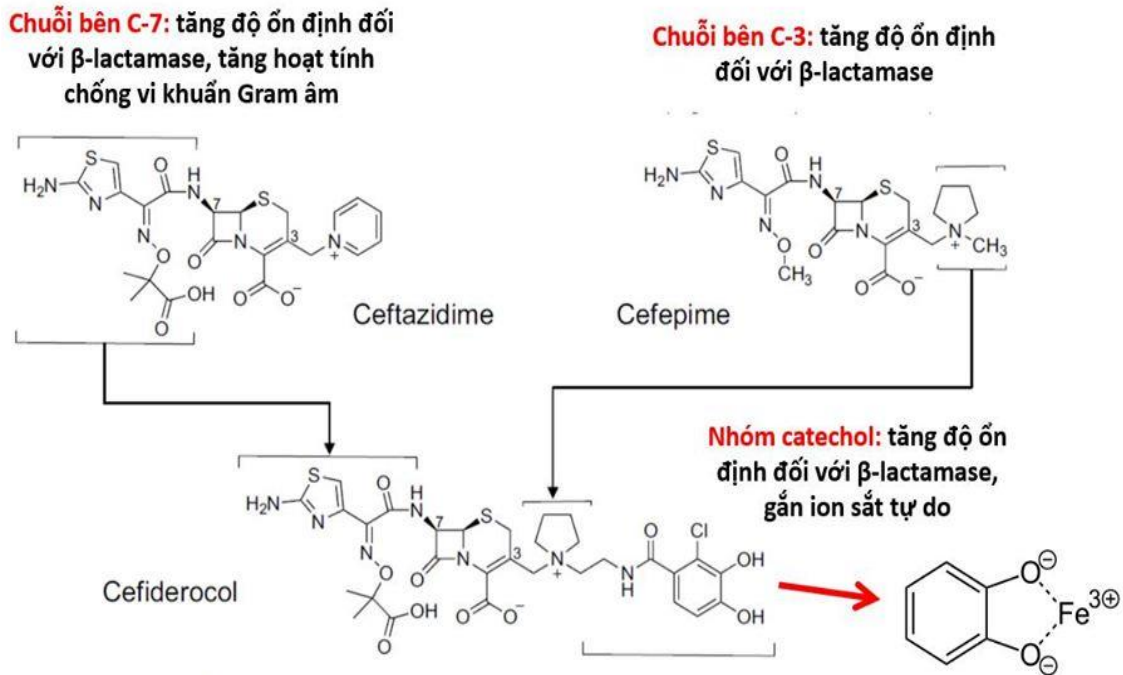
Cefiderocol cũng có tác dụng mạnh hơn cả ceftazidime-avibactam và meropenem so với *Acinetobacter baumannii*, bao gồm các phân lập không nhạy cảm với meropenem và đa kháng (MDR). Phổ tác dụng của cefiderocol chống lại các vi khuẩn không nhạy cảm với meropenem và *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) sản sinh ra các vi khuẩn đường ruột tương đương hoặc vượt trội so với ceftazidime-avibactam. Cefiderocol cũng mạnh hơn cả ceftazidime-avibactam và meropenem đối với tất cả các kiểu hình kháng thuốc của *Pseudomonas aeruginosa* và chống lại *Stenotrophomonas maltophilia*.

Chế độ liều hiện tại đang được sử dụng trong các nghiên cứu ở giai đoạn III là tiêm tĩnh mạch 2 g mỗi 8 giờ, truyền 3 giờ.

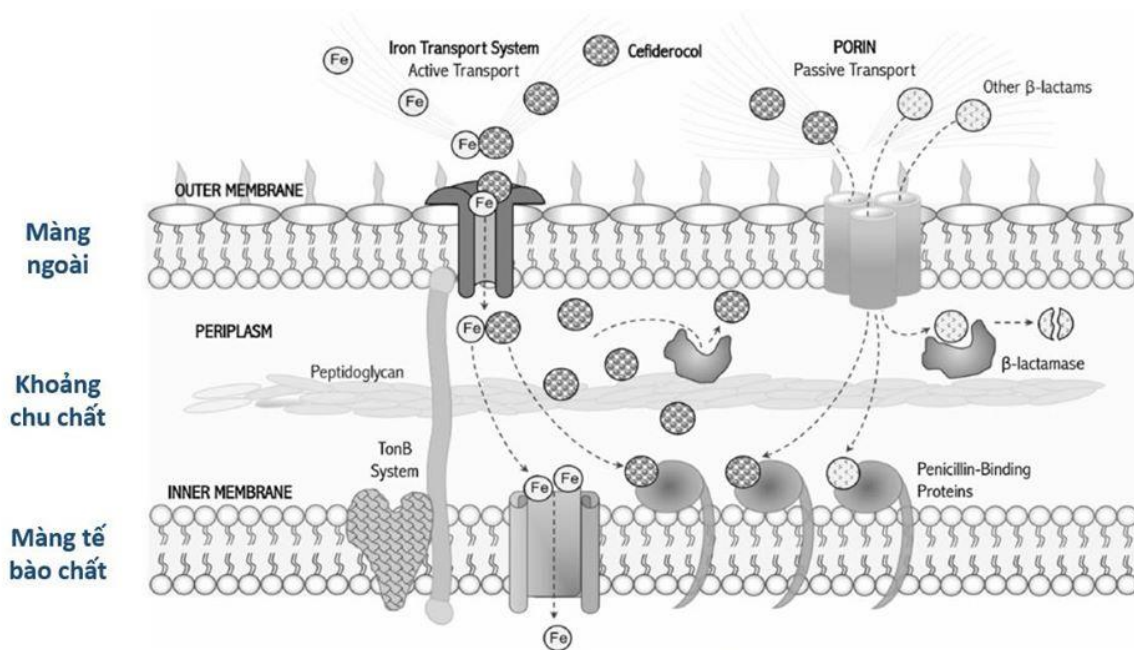
Dược động học của cefiderocol được mô tả tốt nhất bằng mô hình tuyến tính ba ngăn. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương (Cefiderocol cũng mạnh hơn cả ceftazidime-avibactam và meropenem đối với tất cả các kiểu hình kháng thuốc của *Pseudomonas aeruginosa* và chống lại *Stenotrophomonas maltophilia*. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) là ~ 2,3 giờ, liên kết với protein là 58%, và tổng độ thanh thải thuốc dao động trong khoảng 4,6-6,0 L/giờ đối với cả truyền một liều và đa liều và được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi (61-71%). Cefiderocol chủ yếu được thải trừ qua thận dưới dạng không đổi và độ thanh thải tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó, cần phải điều chỉnh liều lượng đối với cả việc tăng độ thanh thải ở thận và ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Các nghiên cứu dược lực học in vitro và in vivo đã báo cáo rằng cũng như các cephalosporin khác, chỉ số dược lực học dự đoán tốt nhất kết quả lâm sàng là tỷ lệ phần

trăm thời gian nồng độ thuốc tự do vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (% fT > MIC).

Hiệu quả in vivo của cefiderocol đã được nghiên cứu trên nhiều mô hình lây nhiễm của chuột và chuột tiếp xúc với thuốc được nhân bản hóa bằng cách sử dụng nhiều loại MDR và các chủng cực kỳ kháng thuốc. Cefiderocol đã hoạt động tương tự hoặc vượt trội hơn so với các tác nhân so sánh, bao gồm ceftazidime và cefepime



Hình 1. Cấu trúc của cefiderocol, so sánh với ceftazidime và cefepime



Hình 2. Cơ chế tác dụng của cefiderocol

Tuy nhiên, điều đáng tiếc là trong những nghiên cứu gần đây, cefiderocol lại cho thấy làm tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở đối tượng bệnh nhân điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy và nhiễm trùng huyết, so với nhóm sử dụng một chế độ điều trị khác (hầu hết bệnh nhân ở nhóm khác này có sử dụng colistin). Nguyên nhân của sự gia tăng tỷ lệ tử vong này vẫn chưa được hiểu rõ.

Do đó, FDA chỉ mới chấp thuận cefiderocol trong điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận bể thận, ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên khi không còn chế độ điều trị nào khác.

Kết luận: Cefiderocol có hiệu quả lâm sàng và vi sinh tương tự với liệu pháp điều trị hiện nay ở nhóm bệnh nhân bị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem. Nói chung, những phát hiện từ nghiên cứu này góp phần khẳng định cefiderocol là một lựa chọn để điều trị nhiễm trùng kháng carbapenem ở những bệnh nhân có các lựa chọn điều trị hạn chế. Ngoài ra, thuốc nằm trong nhóm kháng sinh dự trữ theo phân loại của WHO AwaRe.

Nguồn:

1. Zhanel G.G., Golden A.R., Zelenitsky S., Wiebe K., Lawrence C.K., Adam H.J., Idowu T., Domalaon R., Schweizer F., Zhanel M.A., et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79:271–289.

2. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. : Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1319–28.

2. Tocilizumab (Actemra)

Ngày 24/6/2021, FDA đã cấp phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho thuốc Actemra (Tocilizumab) để điều trị người lớn và bệnh nhi nằm viện (từ 2 tuổi trở lên) đang điều trị bằng corticosteroid toàn thân và cần bổ sung oxy, thở máy không xâm nhập hoặc xâm nhập, hoặc oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO).

Hiệu quả lâm sàng: Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhập viện với COVID-19 đang điều trị bằng corticosteroid toàn thân, Tocilizumab đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ tử vong trong 28 ngày theo dõi và giảm khoảng thời gian bệnh nhân nằm viện. Nguy cơ bệnh nhân được thở

máy hoặc tử vong trong 28 ngày theo dõi cũng giảm.

- Tocilizumab có tiềm năng điều trị COVID-19 nhờ khả năng ức chế tác dụng của interleukin-6, một chất trung gian do hệ miễn dịch sản sinh ra để phản ứng với tình trạng viêm.
- Tác dụng của Tocilizumab trong việc điều trị COVID-19 được chứng minh qua bốn thử nghiệm lâm sàng: thử nghiệm RECOVERY ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở, và ba thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (EMPACTA, COVACTA và REMDACTA). Trong đó thử nghiệm đánh giá được hiệu

quả lâm sàng tốt nhất của Actemra là hai thử nghiệm RECOVERY và EMPACTA.

Các tác dụng phụ thường gặp của tocilizumab được quan sát thấy trong các thử nghiệm COVID-19 bao gồm táo bón, lo lắng, tiêu chảy, mất ngủ, tăng huyết áp và buồn nôn.

Nguồn:

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19>

2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-roactemra-hospitalised-adults-severe-covid-19>

3. Asparaginase-erwinia chrysanthemi (tái tổ hợp)

Ngày 30/6/2021, FDA đã phê duyệt Asparaginase erwinia chrysanthemi (tái tổ hợp) (biệt dược gốc Rylaze, Jazz Pharmaceuticals, Inc.) như một thành phần của phác đồ hóa trị liệu đa tác nhân để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL) và u lympho nguyên bào lympho (LBL) ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên đã phát triển quá mẫn với L-asparaginase tổng hợp từ E. coli.

Hiệu quả lâm sàng: Nghiên cứu JZP458-201 (NCT04145531) - một thử nghiệm nhãn mở, đa đoàn hệ, đa trung tâm trên 102 bệnh nhân mắc ALL hoặc LBL quá mẫn với L-asparaginase tổng hợp từ E. coli như một thành phần của phác đồ hóa trị liệu đa tác nhân. Độ tuổi trung bình là 10 tuổi, với phạm vi từ 1 đến 24 tuổi. Bệnh nhân được tiêm bắp Asparaginase erwinia chrysanthemi với nhiều liều lượng khác nhau.

Kết quả của nghiên cứu chính là chứng minh việc đạt được và duy trì hoạt tính asparaginase trong huyết thanh (NSAA) trên mức 0,1 U / mL. Kết quả mô hình cho thấy với liều 25 mg/m² 2 tiêm bắp sau mỗi 48 giờ, tỷ lệ bệnh nhân duy trì NSAA ≥ 0,1 U/mL ở 48 giờ là 93,6% (KTC 95%: 92,6%, 94,6%).

Các phản ứng có hại thường gặp nhất (tỷ lệ mắc > 20%) là viêm gan, buồn nôn, đau cơ xương, mệt mỏi, nhiễm trùng, nhức đầu, sốt, mẫn cảm với thuốc, sốt giảm bạch cầu, giảm cảm giác thèm ăn, viêm miệng, chảy máu và tăng đường huyết.

Liều lượng khuyến cáo của Asparaginase erwinia chrysanthemi là 25 mg/m² tiêm bắp sau mỗi 48 giờ.

Nguồn:

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco->

2. [burst-edition-fda-approves-rylaze-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-rywn](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/burst-edition-fda-approves-rylaze-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-rywn)

4. Loncastuximab tesirine - Thuốc mới điều trị u lympho dòng tế bào B lớn

Loncastuximab tesirine, là một phức hợp kháng thể-thuốc (antibody drug conjugate) nhắm đến CD 19, do ADC Therapeutics phát triển và thương mại hóa.

Tháng 4/2021, FDA phê duyệt cấp tốc chỉ định điều trị u lympho dòng tế bào B lớn tái phát hoặc kháng trị sau ít nhất hai liệu pháp toàn thân trước đó, bao gồm U lympho dòng tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) không cụ thể, DLBCL phát sinh từ u lympho và u lympho tế bào B.

Cơ chế: Loncastuximab tesirine liên kết với CD19, một protein xuyên màng, biểu hiện trên bề mặt các tế bào có nguồn gốc dòng tế bào B. Sau khi liên kết với CD19, loncastuximab tesirine được nội tại hóa, sau đó giải phóng SG3199 (Thành phần bao gồm dimer PBD và chất alkyl hóa) thông qua sự phân cắt protein. SG3199 được giải phóng sẽ liên kết với rãnh nhỏ của DNA và tạo thành các liên kết chéo giữa các DNA gây độc tính tế bào và làm tế bào chết.

Hiệu quả lâm sàng: Dựa trên nghiên cứu LOTIS-2, ở 145 bệnh nhân DLBCL hay u lympho tế bào B high-grade, tái phát hoặc kháng trị sau ít nhất 2 liệu pháp toàn thân trước đó. Bệnh nhân được dùng loncastuximab tesirine 0,15 mg/kg 3 tuần/lần trong 2 chu kỳ, các chu kỳ tiếp theo là 0,075 mg/kg 3 tuần/lần. Bệnh nhân được điều trị đến khi bệnh tiến triển. Kết quả cho thấy tỷ

lệ đáp ứng tổng thể (ORR) là 48,3% với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 24,1%. Thời gian đáp ứng trung vị là 10,3 tháng.

- Zynlonta được cung cấp dưới dạng dịch truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào Ngày 1 của mỗi chu kỳ (3 tuần).
- Liều lượng khuyến cáo: 0,15 mg / kg, 3 tuần một lần, trong 2 chu kỳ. Các chu kỳ tiếp theo là 0,075 mg / kg, 3 tuần một lần.
- Sử dụng dexamethasone 4 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày trong 3 ngày, trước khi bắt đầu sử dụng Zynlonta.

Các tác dụng phụ thường gặp ($\geq 20\%$), bao gồm giảm tiểu cầu, tăng gamma-glutamyltransferase, giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng đường huyết, tăng transaminase, mệt mỏi, hạ albumin máu, phát ban, phù nề, buồn nôn và đau cơ xương.

Nguồn:

1. <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-loncastuximab-tesirine-lypl-large-b-cell-lymphoma>

2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761196s000lbl.pdf

5. Imbruvica (ibrutinib): kết hợp với rituximab và thuốc ức chế men chuyển (ACE) liệu pháp an toàn mới để sử dụng trong điều trị ung thư máu

Mục đích thông báo cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe về tín hiệu an toàn mới về đột tử hoặc đột tử do tim với Imbruvica (ibrutinib) khi được sử dụng kết hợp với rituximab và thuốc ức chế men chuyển (ACE). Tín hiệu được công nhận sau khi xem xét các phát hiện của một thử nghiệm lâm sàng.

Imbruvica là một loại thuốc để điều trị ung thư máu u lympho tế bào lớp, bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính (CLL) và bệnh macroglobulinaemia của Waldenström (còn được gọi là ung thư hạch bạch huyết).

Một phân tích tạm thời của thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ đột tử hoặc chết do tim ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển khi tham gia nghiên cứu đã tăng lên ở những bệnh nhân ngẫu nhiên dùng ibrutinib và rituximab, so với những bệnh nhân ngẫu nhiên dùng fludarabine, cyclophosphamide và rituximab.

Trong khi PRAC đang xem xét tín hiệu, như một biện pháp phòng ngừa, đối với bệnh nhân CLL hiện đang điều trị ibrutinib cộng với rituximab cùng với thuốc ức chế ACE, các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên xem xét lại chiến lược điều trị.

Kết luận: Đối với bệnh nhân CLL dùng thuốc ức chế men chuyển

chưa bắt đầu điều trị bằng ibrutinib và rituximab, nên xem xét lại chiến lược điều trị trước khi bắt đầu dùng ibrutinib.

Nguồn:

<https://www.aifa.gov.it/en/-/imbruvica-ibrutinib-nuovo-segnale-di-sicurezza-sull-uso-in-combinazione-con-rituximab-e-ace-inibitori>

6. FDA phê duyệt Belumosudil dùng để điều trị bệnh ghép chống chủ mạn tính

Ngày 16/7/2021, FDA đã phê duyệt Belumosudil (tên biệt dược Rezurock, do Kadmon Pharmaceuticals sản xuất), đây là một chất ức chế kinase, dùng để điều trị cho bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên mắc bệnh ghép chống chủ mạn tính (GVHD mạn tính) sau khi điều trị ít nhất hai đợt trước đó mà không lui bệnh.

Hiệu quả lâm sàng được đánh giá trong KD025-213 (NCT03640481), một thử nghiệm ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm, bao gồm 65 bệnh nhân bị GVHD mạn tính được điều trị bằng Belumosudil 200 mg, uống một lần mỗi ngày.

Kết quả của thử nghiệm đó là tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) trong 1 chu kỳ 7 ngày, bao gồm phản ứng tổng thể bao gồm phản ứng hoàn toàn (CR) hoặc phản ứng một phần (PR). ORR là 75% (KTC 95%: 63, 85); 6% bệnh nhân đạt CR và 69% đạt PR. Thời gian trung bình cho đáp ứng đầu tiên là 1,8 tháng (KTC 95%: 1,0, 1,9). Trong số bệnh nhân đáp ứng ít nhất 12 tháng, tỉ lệ không xảy ra tử vong hay phải thay thế

bằng liệu pháp mới là 62% % (KTC 95%: 46, 74).

Các phản ứng có hại thường gặp nhất ($\geq 20\%$) trong invitro bao gồm nhiễm trùng, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy, khó thở, ho, phù, xuất huyết, đau bụng, đau cơ xương, nhức đầu, giảm phosphat, tăng GGT, giảm tế bào lympho, và tăng huyết áp.

Liều lượng khuyến cáo của Belumosudil là 200 mg, uống một lần mỗi ngày cùng với thức ăn.

Nguồn:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belumosudil-chronic-graft-versus-host-disease>

7. FDA phê duyệt Avapritinib dùng để điều trị cho bệnh bạch cầu toàn thân tiến triển

Ngày 17/6/2021, FDA đã phê duyệt việc sử dụng Avapritinib cho những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu toàn thân tiến triển, tăng tế bào mastocytosis toàn thân tích cực, tăng tế bào mastocytosis hệ thống với ung thư huyết học liên quan và bệnh bạch cầu tế bào mast.

Hiệu quả lâm sàng: 2 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, một nhánh, nhãn mở: EXPLORER giai đoạn 1 (NCT02561988) và giai đoạn 2 PATHFINDER (NCT03580655). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) trong cả hai thử nghiệm kết hợp là 57% (KTC 95%, 42% -70%) ở 53 bệnh nhân với 28% khỏi bệnh hoàn toàn và 28% khác thuyên giảm một phần. Hơn nữa, thời gian đáp ứng trung bình đạt được là 38,3 tháng (95% CI, 19 - không ước tính được)

và thời gian trung bình để đáp ứng là 2,1 tháng đối với avapritinib.

Các phản ứng có hại phổ biến nhất là phù, tiêu chảy, buồn nôn và mệt mỏi/suy nhược. Các cảnh báo khác liên quan đến việc sử dụng avapritinib bao gồm xuất huyết nội sọ, ảnh hưởng đến nhận thức và độc tính đối với phôi thai.

Liều khuyến cáo của FDA về avapritinib là 200 mg, uống hai lần mỗi ngày cho những bệnh nhân mắc chứng loạn dưỡng bào toàn thân tiến triển, nhưng những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu nhỏ hơn $50 \times 10^9 / L$ không được khuyến cáo cho điều trị này. Thuốc hiện có sẵn ở các mức liều 200 mg, 100 mg, 50 mg và 25 mg cho đối tượng bệnh nhân này.

Ngoài ra Avapritinib cũng được FDA chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành có khối u mô đệm đường tiêu hóa không thể cắt bỏ hoặc di căn có chứa đột biến *PDGFRA* exon 18, bao gồm cả đột biến *PDGFRA* D842V.

Nguồn:

1. <https://ir.blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-blueprint-medicines-ayvakittm-avapritinib-treatment>

2. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-advanced-systemic-mastocytosis>

8. FDA chấp thuận daratumumab và hyaluronidase-fihj với pomalidomide và dexamethasone cho bệnh đa u tủy

Ngày 9/7/2021, FDA đã phê duyệt daratumumab và hyaluronidase-fihj (Darzalex Faspro, Janssen Biotech, Inc.) kết hợp với pomalidomide và dexamethasone cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy đã được điều trị ít nhất một đợt trước đó bao gồm lenalidomide và một chất ức chế proteasome.

Hiệu quả lâm sàng được đánh giá trong APOLLO (NCT03180736), một thử nghiệm nhãn mở, có đối chứng tích cực với 304 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) dùng Darzalex Faspro với pomalidomide và dexamethasone (Pd) so với Pd đơn thuần. Bệnh nhân được dùng Darzalex Faspro 1.800 mg / 30.000 đơn vị (1.800 mg daratumumab và 30.000 đơn vị hyaluronidase) tiêm dưới da mỗi tuần một lần từ tuần 1 đến 8, 2 tuần một lần từ tuần 9 đến 24 và 4 tuần một lần bắt đầu từ tuần 25 cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không nhận thấy độc tính với pomalidomide 4 mg một lần mỗi ngày uống vào ngày 1-21 của mỗi

chu kỳ 28 ngày; và dexamethasone 40 mg mỗi tuần (hoặc giảm liều 20 mg mỗi tuần cho bệnh nhân > 75 tuổi).

Chỉ số đánh giá hiệu quả của thử nghiệm có ý nghĩa chính là thời gian sống thêm không tiến triển (PFS). PFS trung bình là 12,4 tháng ở nhóm điều trị Darzalex Faspro-Pd và 6,9 tháng ở nhóm điều trị Pd (HR 0,63; KTC 95%: 0,47, 0,85; p = 0,0018), giảm 37% nguy cơ tiến triển của bệnh hoặc tử vong cho bệnh nhân được điều trị bằng Darzalex Faspro-Pd so với Pd.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất ($\geq 20\%$) ở bệnh nhân đa u tủy dùng Darzalex Faspro-Pd là mệt mỏi, viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp trên và tiêu chảy.

Liều khuyến cáo của Darzalex Faspro là 1.800 mg / 30.000 đơn vị (1.800 mg daratumumab và 30.000 đơn vị hyaluronidase) được tiêm dưới da bụng trong khoảng 3 đến 5 phút.

Nguồn:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-pomalidomide-and-dexamethasone-multiple-myeloma>

PHẦN II. QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

1. Nhìn lại về cách tính liều thuốc dựa theo m² da (BSA)

- **Định nghĩa:** BSA là tổng diện tích bề mặt cơ thể, đơn vị tính m², tính dựa trên cân nặng và chiều cao của bệnh nhân
- **Vai trò:** BSA đóng vai trò quan trọng trong một số lĩnh vực y tế, bao gồm hóa trị ung thư, cấy ghép, điều trị bỏng và giải độc. BSA thường là một yếu tố chính trong việc xác định phác đồ điều trị và tính liều thuốc. BSA có liên quan đến sinh lý và các quá trình trao đổi chất như trao đổi nhiệt, thể tích máu và kích thước của các cơ quan quan trọng như tim.
- **Công thức tính BSA:**
Công thức thường được sử dụng và đơn giản là công thức Mosteller:

$$BSA = \sqrt{\frac{W \times H}{3600}}$$

Ngoài ra còn có một số các công thức khác để tính BSA.

- **Tóm tắt lịch sử:**

Mối quan tâm đến việc tính toán diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của con người bắt đầu từ năm 1879, khi Meeh xây dựng công thức BSA có sẵn. Không lâu sau đó, anh em nhà DuBois đã xuất bản phiên bản công thức cải tiến của họ giới thiệu chiều cao như một biến và công thức đó vẫn là một tiêu chuẩn cho đến bây giờ.

Các nghiên cứu gần đây nhất đã sử dụng các kỹ thuật quét laser 3D để xác định BSA của con người với số lượng đối tượng lớn. Kết quả là một số công thức nhằm tính toán BSA cho người lớn đã được phát triển trong thế kỷ qua.

Tất cả các công thức thử nghiệm hầu hết phù hợp với nhau trong phạm vi trọng lượng trung bình và chiều cao vì tất cả trong số các công thức BSA được xem xét hầu hết được thiết lập trên cơ sở thể chất tiêu chuẩn của người trưởng thành. Tuy nhiên, sự chênh lệch khá lớn từ 0,22 đến 1,2 m² vẫn tương đối cao để bỏ qua bất kỳ sự khẳng định nào về công thức nào nên được coi là chính xác nhất. Sự khác biệt cực lớn của BSA bắt đầu xảy ra ở các giá trị biên độ, nên nếu tính toán BSA trên đối với người lớn hoặc trẻ em thấp và béo phì cần hết sức thận trọng.

Authors	Formula
Meeh (1879)	$0.1053 \cdot W^{2/3}$
DuBois & DuBois (1916)	$0.007184 \cdot W^{0.425} \cdot H^{0.725}$
Faber & Melcher (1921)	$0.00785 \cdot W^{0.425} \cdot H^{0.725}$
Takahira (1925)	$0.007246 \cdot W^{0.425} \cdot H^{0.725}$
Breitmann (1932)	$0.0087 \cdot (W + H) - 0.26$
Boyd (1935)	$0.0003207 \cdot (W \cdot 1000)^{0.7285 - 0.0188 \cdot \log_{10}(W \cdot 1000)} \cdot H^{0.3}$
Stevenson (1937)	$0.0128 \cdot W + 0.0061 \cdot H - 0.1529$
Sendroy & Cecchini (1954)	$0.0097 \cdot (W + H) - 0.545$
Banerjee & Sen (1955)	$0.007466 \cdot W^{0.425} \cdot H^{0.725}$
Choi (1956)	men: $0.005902 \cdot W^{0.407} \cdot H^{0.776}$ women: $0.008692 \cdot W^{0.442} \cdot H^{0.678}$
Mehra (1958)	$0.01131 \cdot W^{0.4092} \cdot H^{0.6468}$
Banerjee & Bhattacharya (1961)	$0.007 \cdot W^{0.425} \cdot H^{0.725}$
Fujimoto <i>et al.</i> (1968)	$0.008883 \cdot W^{0.444} \cdot H^{0.663}$
Gehan & George (1970)	$0.0235 \cdot W^{0.51456} \cdot H^{0.42246}$
Haycock <i>et al.</i> (1978)	$0.024265 \cdot W^{0.5378} \cdot H^{0.3964}$
Mosteller (1987)	$\sqrt{(W \cdot H/3600)}$
Mattar (1989)	$(W + H - 60)/100$
Nwoye (1989)	$0.001315 \cdot W^{0.262} \cdot H^{1.2139}$
Shuter & Aslani (2000)	$0.00949 \cdot W^{0.441} \cdot H^{0.655}$
Livingston & Lee (2001)	$0.1173 \cdot W^{0.6466}$
Tikusis (2001)	men: $0.01281 \cdot W^{0.44} \cdot H^{0.6}$ women: $0.01474 \cdot W^{0.47} \cdot H^{0.55}$
Nwoye & Al-Sheri (2003)	$0.02036 \cdot W^{0.427} \cdot H^{0.516}$
Yu, Lo, Chiou (2003)	$0.015925 \cdot (W \cdot H)^{0.5}$
Schlich (2010)	men: $0.000579479 \cdot W^{0.38} \cdot H^{1.24}$ women: $0.000975482 \cdot W^{0.46} \cdot H^{1.08}$
Yu, Lin, Yang (2010)	$0.00713989 \cdot W^{0.404} \cdot H^{0.7437}$

Các kết quả chỉ số cơ thể dễ dàng xác định nhưng giữa các công thức cho kết quả khác nhau đáng kể, câu hỏi đặt ra là liệu việc lựa chọn một công thức cụ thể có hợp lệ và an toàn cho bệnh nhân hay không?

Sự khác biệt giữa hầu hết các công thức BSA đã biết có thể đạt tới mức 0,5 m² đối với tiêu chuẩn vóc dáng người lớn. Mặc dù nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng một số công thức BSA cung cấp một kết

quả gần như chính xác với các bệnh nhân được khám và điều trị, tất cả các nghiên cứu này chỉ được thực hiện trên một nhóm người hạn chế. Một phân tích xem xét 25 BSA công thức, phân tích cho thấy rằng việc lựa chọn một công thức cụ thể là một nhiệm vụ khó khăn, sự khác biệt kết quả các tính toán được thực hiện bởi các công thức khác nhau lớn đến mức trong một số trường hợp kết quả có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót toàn bộ của bệnh nhân, đặc biệt đối với những bệnh nhân bất thường chuyển hoá hoặc trẻ em. Do đó để tối ưu các công thức có sẵn, cần có các quy tắc trong tính liều hóa chất.

12 quy tắc nhằm đảm bảo tối ưu trong tính liều hóa chất

1. Liều lượng tính theo BSA tính toán không hoàn toàn chính xác. Không sử dụng duy nhất thông số này để tính toán liều lượng. Nên kiểm tra lại bằng công thức khác để so sánh.
2. Không sử dụng giá trị BSA quá thấp/quá cao để tính liều lượng (ví dụ: $< 1,5$ và $> 2,0$). Việc sử dụng trọng lượng cơ thể lý tưởng không có cơ sở khoa học.
3. Sử dụng BSA như một phương tiện để tìm hiểu phạm vi liều tuyệt đối điển hình của thuốc cho một phác đồ cụ thể (ví dụ: liều doxorubicin điển hình là 80 đến 120 mg, không phải 60 mg/m²). Liều tối nhất có thể nằm trong phạm vi đó và không phụ thuộc vào BSA.
4. Làm tròn liều tính toán ví dụ: 102 mg doxorubicin nên là 100; 67 mg methotrexate nên là 65 hoặc 70 mg. Điều này an toàn và kinh tế.
5. Luôn xem xét các thông số khác ngoài BSA khi tính toán liều lượng (xem quy tắc 6 – 9).
6. Cần biết T1/2 của thuốc. Nếu không biết, dừng dùng thuốc. Điều chỉnh liều dựa trên các xét nghiệm thích hợp theo thải trừ của thuốc, ví dụ: huyết thanh creatinine, GFR, bilirubin, transaminase hoặc các xét nghiệm cụ thể khác liên quan đến thải trừ thuốc (kiểu gen, kiểu hình).
7. Kiểm tra các loại thuốc khác có thể ức chế hoặc tăng cường thải trừ thuốc gây độc tế bào.
8. Kiểm tra các thông số khác ảnh hưởng đến việc phân bố thuốc, ví dụ: albumin huyết thanh, cổ trướng, suy mòn, béo phì,...
9. Kiểm tra các yếu tố khác ảnh hưởng đến độ nhạy cảm của mô bình thường có thể yêu cầu giảm liều, ví dụ: hóa trị và xạ trị trước đó, thể trạng, hội chứng suy mòn.
10. Biết rằng liều lượng này sẽ không chính xác trong 40% thời gian điều trị. Khoảng 10% bệnh nhân sẽ bị quá liều và 30% bệnh nhân sẽ bị thiếu liều.
11. Đo dấu ấn sinh học ví dụ như trong suy tủy xương để kiểm tra ảnh hưởng của liều dùng. Điều chỉnh liều tiếp theo tăng/ giảm cho phù hợp. Số lượng bạch cầu trung tính thấp nhất được đề xuất đối với thuốc ức chế tủy là 1.5×10^9 /lít. Điều chỉnh tất cả các loại thuốc trong một phác đồ có tác dụng tương tự đường thải trừ (ví dụ: doxorubicin, vinca alkaloid, podophylloxin, irinotecan, taxan).
12. Luôn nhờ người khác kiểm tra lại liều lượng, ví dụ: dược sĩ hoặc điều dưỡng.

Nguồn:

1. How to calculate the dose of chemotherapy, doi: 10.1038/sj.bjc.6600139
2. Body surface area formulae: an alarming ambiguity, doi: 10.1038/srep27966
3. Take a deeper look into body surface area, doi: 10.1097/01.NURSE.0000558092.00476.db

2. Các chế phẩm yếu tố đông máu có tác dụng kéo dài (extended half-life coagulation factors)

Xử trí các bệnh nhân hemophillia hiện tại chủ yếu là thay thế phần yếu tố đông máu bị thiếu hụt để dự phòng và điều trị các đợt xuất huyết. Hiện tại, việc dự phòng vẫn là tiêu chuẩn vàng để xử trí các bệnh nhân hemophillia do làm giảm các đợt xuất huyết cũng như tổn thương khớp.

Yếu tố VIII và IX là những protein lớn, phức tạp có thời gian tác dụng ngắn. Thời gian bán thải của yếu tố VIII khoảng 12 giờ, dao động lớn giữa các cá thể. Do vậy, các bệnh nhân hemophilia A nghiêm trọng cần tiêm dự phòng khoảng 3 lần mỗi tuần. Thời gian bán thải của yếu tố XI dài hơn (khoảng 18 – 24 giờ) nhưng các bệnh nhân vẫn cần tiêm dự phòng 2 lần mỗi tuần để bảo đảm hiệu lực bảo vệ.

Các chế phẩm đông máu tác dụng kéo dài được thiết kế để giảm thiểu các hạn chế của các chế phẩm thông thường, được kỳ vọng giúp làm tăng tuân thủ điều trị và cải thiện hiệu quả dự phòng xuất huyết do làm giảm tần suất đưa thuốc.

Phương pháp kéo dài tác dụng tối ưu cần phải không ảnh hưởng đến tác dụng dược lý và tính an toàn của các chế phẩm đông máu. Hiện tại các phương pháp kéo dài tác dụng của các chế phẩm tái tổ hợp bao gồm: i/ Liên kết hóa học yếu tố đông máu với polyethylene glycol (PEG, PEG hóa); ii/ hợp nhất yếu tố đông máu với phân đoạn kết tinh được (Fragmented crystallizable – Fc) của immunoglobulin G1 (IgG1) hoặc kết hợp yếu tố đông máu và albumin tái tổ hợp; và iii/ sử dụng công nghệ đơn chuỗi

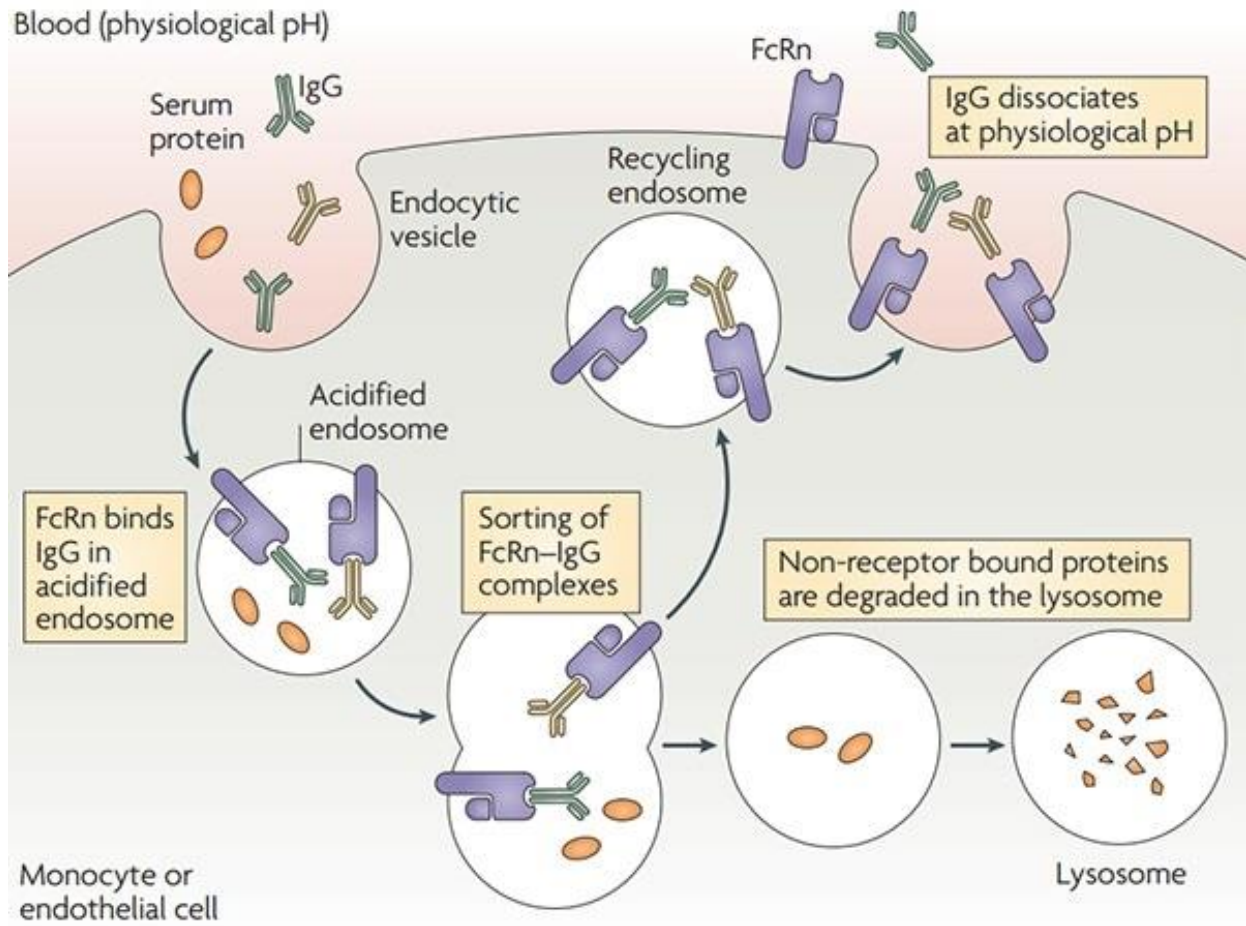
- **PEG hóa**

Phương pháp này liên kết hóa học phân tử protein yếu tố đông máu với polyethylene glycol (PEG) để kéo dài thời gian bán thải và tác dụng in vivo của các yếu tố này, quá trình này được gọi là PEG hóa. Các phân tử PEG thường không độc, không gây sinh miễn dịch và rất ưa nước. Các yếu tố đông máu đã PEG hóa có thời gian bán thải dài hơn khoảng 1.5 lần so với các dạng thông thường, điều này chủ yếu do bảo vệ các yếu tố đông máu khỏi sự tấn công của các enzym và ngăn chặn sự tương tác của chúng với các receptor thải trừ.

- **Công nghệ kết hợp protein (Fc hoặc albumin)**

Các Immunoglobulin G (IgG) và albumin đều là các protein có thời gian bán thải rất dài (khoảng 20 ngày). Cả hai protein này đều trải qua quá trình tái sử dụng nội bào với receptor Fc, điều này bảo vệ chúng khỏi bị thoái hóa bởi lysosome. Sau khi được hấp thu bởi tế bào nội mô, các protein gắn receptor Fc trong môi trường acid của endosome được bảo vệ khỏi sự phân loại và thoái hóa của lysosome. Điều này giúp các protein này quay lại tuần

hoàn. Cơ chế tái sử dụng này cũng được thực hiện khi đoạn Fc của IgG hoặc albumin được gắn trực tiếp với các yếu tố đông máu, giúp làm tăng thời gian bán thải của chúng.



Hình: Cơ chế tái sử dụng FcRn

- **Thay đổi chuỗi protein**

Yếu tố VIII của người bao gồm hai chuỗi glycoprotein và được vận chuyển trong máu dưới dạng phức hợp với yếu tố von Willebrand (vWF). Trọng lượng phân tử là khoảng 280 kDa; bao gồm một chuỗi nặng (domains A1a1 A2a2B) và chuỗi nhẹ (domains a3A3C1C2), liên kết với nhau không bằng liên kết cộng hóa trị.

Không như các dạng yếu tố VIII gồm 2 chuỗi như trên, yếu tố VIII đơn chuỗi tái tổ hợp đã được nghiên cứu cắt miền B chuỗi nặng. Chế phẩm đơn chuỗi bao gồm hai chuỗi được rút ngắn và liên kết cộng hóa trị với nhau. Do các vị trí tác động của thrombin không bị ảnh hưởng, dạng yếu tố VIII đơn chuỗi vẫn được hoạt hóa bình thường bởi thrombin, trong khi có tính ổn định cao hơn và có ái lực mạnh hơn với vWF. Ái lực cao với vWF giúp cải thiện

dược động học của yếu tố VIII đơn nhánh, làm kéo dài thời gian bán thải của chúng

Hạn chế đối với các yếu tố VIII tác dụng kéo dài: trong huyết tương, phần lớn yếu tố VIII ở dạng phức hợp với vWF. Tương tác giữa vWF và yếu tố VIII rất quan trọng đối với hoạt tính, tính sinh miễn dịch và sự thanh thải của yếu tố VIII. Thanh thải của vWF và yếu tố VIII chủ yếu ở dạng phức hợp dẫn đến thời gian bán thải của yếu tố VIII chỉ khoảng 12 giờ. Các dạng yếu tố VIII tái tổ hợp được gắn PEG, Fc hoặc albumin và kể cả dạng đơn chuỗi đều bị ảnh hưởng lớn bởi sự tương tác với vWF, do đó, thời gian bán thải của vWF (khoảng 15 giờ) là yếu tố hạn chế đối với các kỹ thuật kéo dài tác dụng yếu tố VIII hiện tại. Tất cả các kỹ thuật trên chỉ giúp kéo dài tác dụng khoảng 1,5 – 2 lần so với dạng yếu tố VIII thông thường. Ngược lại trong trường hợp của yếu tố IX, có thể kéo dài tác dụng lên gấp 4 – 6 lần với các kỹ thuật khác nhau.

Bảng: Các dạng yếu tố VIII và IX tác dụng kéo dài đã được phê duyệt trên thế giới

Tên thương mại	Tên generic	Hãng sản xuất	Cơ chế kéo dài tác dụng	Thời gian bán thải (giờ)
Elocta/ Eloctate (rFVIII-Fc)	Efralotocog alfa	Bioverativ/ Sobi	Fc (IgG1) kết hợp FVIII đã loại bỏ B-domain	19.0
Adynovate (BAX 855)	Octocog alfa pegol	Shire	PEG hóa FVIII đầy đủ các đoạn	14.3
Esperoct (N8-GP)	Turoctocog alfa pegol	Novo Nordisk	PEG hóa (40 kDa) FVIII rút ngắn B-domain	19.0
Jivi (BAY 94-9027)	Damoctocog alfa pegol	Bayer	PEG hóa (60 kDa) FVIII loại bỏ B-domain	18.7
Afstyla	Lonoctocog alfa	CSL Berhing	FVIII đơn chuỗi	14.5
Alprolix	rFIX-Fc	Bioverativ/ Sobi	FIX kết hợp Fc	82.1
Idelvion	rFIX-FP	CSL Berhing	FIX kết hợp albumin	102
Rebinyn/ Refixia	Nonacog beta pegol	Novo Nordisk	PEG hóa FIX	96.3

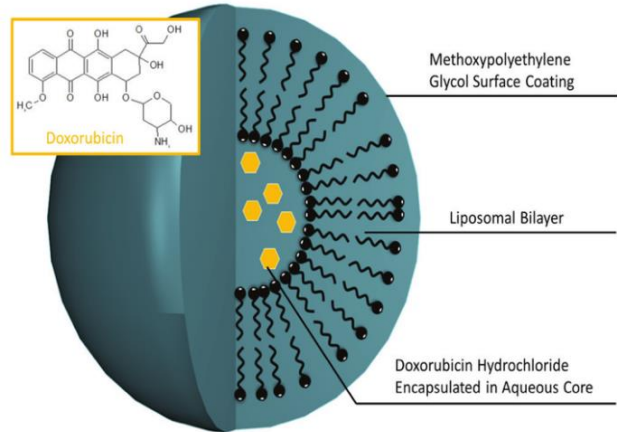
Nguồn:

1. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol.* 2019 Aug 2;36(3):141-154.

2. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother.* 2018 Apr;45(2):86-91.

3. Các dạng bào chế của Doxorubicin liposomal và độc tính tích lũy trên tim mạch

Từ những năm 50 của thế kỷ XX, doxorubicin (DOX) đã được phát hiện, phân lập từ chủng vi khuẩn *Streptomyces peucetius* var. *caesius* và được ứng dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh ung thư. Hiện nay, doxorubicin có thể được bán tổng hợp từ daunorubicin và được sử dụng khá phổ biến. Tuy nhiên, cũng giống như các thuốc điều trị ung thư thuộc nhóm kháng chuyển hóa khác, doxorubicin có rất nhiều tác dụng không mong muốn, đặc biệt là độc tính gây suy tủy, làm thiếu bạch cầu, giảm tiểu cầu, làm rối loạn nhịp tim và có thể dẫn đến tử vong. Do đó, hiện nay, thuốc tác dụng tại đích để điều trị bệnh ung thư là sự lựa chọn thích hợp để tăng cường hiệu quả của thuốc tại các khối u và giảm độc tính ở các tế bào lành.



Một trong những hệ đưa thuốc tại đích đang được chú trọng phát triển trong bào chế hiện đại là dạng thuốc liposome. Đây là dạng thuốc có nhiều ưu điểm trong quá trình vận chuyển, phân bố, kiểm soát giải phóng và tăng sinh khả dụng của dạng thuốc. Ưu điểm đặc biệt của liposome sử dụng trong điều trị ung thư là các phân tử thuốc sẽ đi nhiều vào khối u, giải phóng thuốc và hạn chế thuốc đến các mô lành.

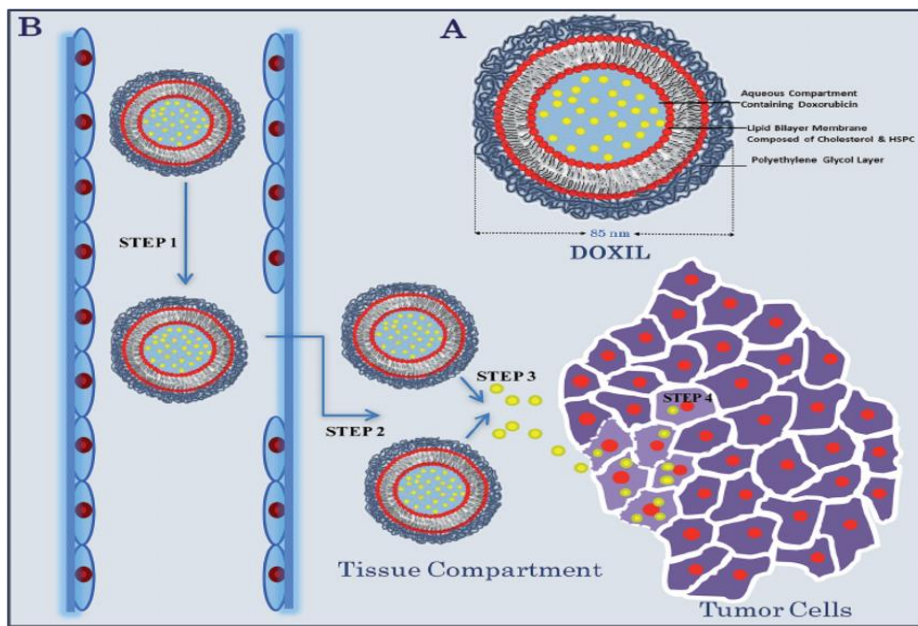
- **Định nghĩa liposome**

Liposome là các hạt cực nhỏ bao gồm một màng hai lớp lipid bao quanh hoạt chất trong một ngăn chứa nước trung tâm. Mục đích của việc đóng gói liposome của thuốc là để thay đổi dược động học của nó, từ đó cải thiện hiệu quả và/hoặc giảm độc tính của thuốc.

Các công thức hiện tại của liposome anthracycline như sau:

- Doxorubicin liposom pegylat hóa (Caelyx/Doxil): ổn định về mặt không gian, được phủ một lớp polyetylen glycol, gọi là “liposome tầng hình”.
 - Daunorubicin liposomal (DaunoXome): bao gồm một lớp lipid kép của distearoylphosphatidylcholine và cholesterol theo tỷ lệ mol 2:1
- Cả hai công thức đều có lớp ngoài ưa nước, lớp này thu hút một lớp nước bao quanh vỏ liposome. Điều này làm tăng thời gian lưu thông bằng cách làm cho công thức hầu như vô hình đối với hệ thống lưới nội mô.
- Liposom doxorubicin (Myocet)

Hệ thống liposome thứ hai (Myocet) được thiết kế để duy trì tác dụng chống khối u của doxorubicin nhưng giảm độc tính trên tim. Loại liposome này dễ dàng được nhận ra và bị thực bào bởi hệ thống thực bào đơn nhân. Ở động vật, hầu hết các tác nhân gây độc tế bào được tiêm vào nhanh chóng được thực bào hấp thụ, giảm thiểu sự tiếp xúc của các mô bình thường và do đó làm giảm một số tác dụng phụ cấp tính và mãn tính. Doxorubicin sau đó được các thực bào giải phóng theo cách có kiểm soát, tương tự như truyền chậm.



(A) Cấu trúc hóa học của liposome Doxil. (B) Sơ đồ cho thấy cơ chế vận chuyển Doxil đến các tế bào khối u. Bước 1: lưu thông các liposome chứa doxorubicin trong tuần hoàn máu với thời gian bán hủy khoảng 55 giờ (đối với người) sau khi tiêm mà không giải phóng thuốc. Bước 2: dẫn truyền các hạt nano liposome 85nm vào khoang mô thông qua mạch máu khối u bị rò rỉ. Bước 3: giải phóng doxorubicin tự do từ liposome, được cho là do sự phân hủy vật lý và hóa học của màng liposome trong dịch ruột do độ pH thấp, sự hiện diện của các tác nhân oxy hóa và enzyme, hoặc thông qua sự hấp thụ của đại thực bào. Bước 4: thuốc tự do xâm nhập vào tế bào khối u, liên kết với axit nucleic, sau đó tiêu diệt tế bào khối u.

• **Dược động học**

Sự khác biệt giữa liposomal doxorubicin và liposomal daunorubicin là do sự khác biệt trong cách đóng gói liposome của chúng. Hai dạng này tạo ra nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn và thời gian lưu thông lâu hơn so với thuốc tự do.

Liposomal doxorubicin trong Myocet có sẵn trong cơ thể, chuyển hóa và bài tiết tương tự như doxorubicin thông thường, nhưng với tốc độ chậm hơn. Ở chó, nồng độ trong huyết tương của doxorubicin từ Myocet cao gấp 1000 lần so với doxorubicin thông thường sau 6 giờ, nhưng sự khác biệt giảm dần sau 24 giờ. Điều này phân biệt Myocet với Doxil, tồn tại trong lưu thông lâu hơn đáng kể.

Caelyx có dược động học tuyến tính và sự phân bố của nó xảy ra theo hai giai đoạn, giai đoạn thứ nhất tương đối ngắn (5 giờ) và giai đoạn thứ hai kéo dài (55 giờ). Không giống như doxorubicin tự do, hầu hết doxorubicin liposome được pegy hóa là giới hạn trong thể tích dịch mạch máu, và độ thanh thải của nó trong máu phụ thuộc vào chất mang liposomal. Daunorubicin liposomal hoạt động tương tự như Caelyx, nhưng tạo ra AUC thấp hơn và có độ thanh thải cao hơn và thời gian bán hủy cuối cùng ngắn hơn. Liposome pegylated (đường kính khoảng 70–100 nm) và liposome daunorubicin (đường kính 45 nm) đủ nhỏ để đi nguyên vẹn qua các mạch máu khiếm khuyết cung cấp cho khối u. Đây là lý do mà chúng tích tụ trong mô khối u. Caelyx cung cấp nồng độ doxorubicin cao hơn trong các khối u sarcoma của Kaposi so với trên da bình thường.

- **Tác dụng không mong muốn trên tim mạch và độc tính tích lũy**

Tỷ lệ nhiễm độc tim ở bệnh nhân điều trị bằng anthracycline có liên quan đến nồng độ đỉnh của thuốc. Một trong những mục tiêu trong việc phát triển doxorubicin liposomal pegylat hóa là giảm nồng độ doxorubicin tự do trong huyết tương và hạn chế sự thâm nhập cơ tim, từ đó giảm thiểu độc tính trên tim. Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy rằng công thức liposomal thực sự ít gây độc cho tim hơn so với thuốc tự do: doxorubicin liposomal được peg hóa có thể đưa liều nhiều hơn khoảng 50% so với doxorubicin tự do có thể được cung cấp cho thỏ mà không tạo ra cùng tần suất gây độc cho tim.

Các biến cố bất lợi về tim có thể xảy ra hoặc liên quan đến doxorubicin dạng liposomal được pegy hóa đã được báo cáo ở 3–9% bệnh nhân. Bao gồm: hạ huyết áp, tràn dịch màng tim, viêm tĩnh mạch huyết khối, suy tim và nhịp tim nhanh.

Suy thất trái đã được báo cáo ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những người nhận liều tích lũy cao doxorubicin liposomal pegylat hóa trong đời (trên 550 mg/m²). Tuy nhiên, liều tích lũy từ 450 mg/m² trở lên và 550 mg/m² đã được sử dụng mà không làm giảm đáng kể phân suất tổng máu hoặc tiến triển suy tim. Cho đến nay, không có hoặc rất ít độc tính trên tim đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc Kaposi's sarcoma liên quan đến AIDS, những người đã dùng doxorubicin liposomal pegylat hóa ở liều tích lũy cao.

Cả nồng độ đỉnh và tổng thể của doxorubicin trong mô cơ tim đều giảm 30–40% sau khi dùng Myocet so với doxorubicin thông thường. Việc giảm phơi nhiễm với cơ tim này dẫn đến giảm đáng kể độc tính trên tim, được đánh giá cả về mặt chức năng.

Nguồn:

1. Elsevier B.V. (2016), *Anthracyclines—liposomal formulations, See also Anthracyclines and Cytostatic and immunosuppressant drugs.*

2. https://www.researchgate.net/figure/A-Chemical-structure-of-a-Doxil-liposome-B-Schematic-diagram-showing-the-proposed_fig2_265139437

3. https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-PEGylated-liposomal-doxorubicin-Doxil-structure-Doxorubicin-inset_fig1_266380943

4. Khuyến cáo chuyển đổi Methylprednisolon đường tiêm sang đường uống với bệnh lý huyết học

Các trường hợp ưu tiên sử dụng methylprednisolon đường tiêm

- Bệnh nhân có phản ứng khi truyền máu, sử dụng thuốc hoặc trong quá trình thực hiện thủ thuật cần sử dụng corticoid đường tĩnh mạch.
- Bệnh nhân không có khả năng sử dụng thuốc đường uống: buồn nôn/nôn nhiều,
- Bệnh nhân không đáp ứng với methylprednisolon đường uống và các corticoid có sẵn khác
- Bệnh nhân sử dụng methylprednisolon liều cao không thể sử dụng đường uống (> 200mg/ngày) hoặc trường hợp không thể thay thế bằng đường uống hoặc các corticoid có sẵn khác.

Lưu ý: một số dạng methylprednisolon chống chỉ định sử dụng đường tiêm nội tủy (Solu-Medrol, Methylprednisolon Sopharma)

Các trường hợp có thể thay thế methylprednisolon đường tiêm bằng đường uống hoặc bằng corticoid có sẵn khác

Trong nhiều trường hợp, methylprednisolon có thể sử dụng ở đường uống thay thế cho đường tiêm, cụ thể được tổng hợp trong Bảng 1.

Bảng 1. Các chỉ định có thể sử dụng methylprednisolon có thể sử dụng ở đường uống thay thế cho đường tiêm

Tên bệnh lý	Trường hợp cần sử dụng methylprednisolon theo HDDT bệnh lý huyết học 2022	Gợi ý phương pháp thay thế	TLTK
Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm	Điều trị tan máu: trong điều kiện Việt Nam - Methylprednisolone: Có thể điều trị 1 thời gian ngắn (1 tuần) với liều thấp (10-20mg methylprednisolone) các trường hợp tan máu cấp	Sử dụng methylprednisolon đường uống	
Thiếu máu tan máu tự miễn và Hội chứng Evans	Methylprednisolone - Liều dùng: 1 - 2mg/kg/ngày. Khi có đáp ứng (huyết sắc tố > 80g/L) thì giảm liều dần.	Sử dụng methylprednisolon đường uống	[1], [2]
Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát	Điều trị thường quy ở người lớn: + Methylprednisolone: 0,5 - 2,0 mg/kg/ngày, uống hoặc tiêm TM x1 -2 tuần, tối đa 3 tuần. Sau khi có đáp ứng, giảm liều mỗi 10mg/ tuần đến liều 0,5	Sử dụng phác đồ methylprednisolon đường uống hoặc dexamethason	

	<p>mg/kg/ngày, sau đó giảm liều mỗi 5mg/tuần; hoặc + Dexamethasone 40 mg/ngày x 4 ngày/chu kỳ x 4-6 chu kỳ cách nhau mỗi 14 - 28 ngày (truyền TM).</p> <p>Điều trị GTCMDNP ở trẻ em Chỉ định: Bệnh nhân mới chẩn đoán, SLTC < 30G/l, không có triệu chứng xuất huyết hoặc xuất huyết nhẹ (mức độ 0 - II), chọn một trong các phương án dưới đây: + Methylprednisolone: 2-4 mg/kg/ngày (tối đa 120 mg/ngày) x 5-7 ngày; hoặc + Methylprednisolone: 500 mg/m² da/ngày x 10 - 20 ngày, sau đó giảm liều trong vòng 1 - 2 tuần và ngừng thuốc</p>	<p>theo hướng dẫn điều trị</p> <p>Mức liều methylprednisolon 2 – 4 mg/kg/ngày có thể được sử dụng với đường uống ở trẻ uống được</p>	
Hemophilia mắc phải	Methylprednisolon hoặc Prednisolon 1mg/kg/ngày dùng đơn độc 3-4 tuần	Sử dụng corticoid đường uống	
ALL trên người lớn	<p>Phác đồ CALGB 8811: Đợt 1 (điều trị tấn công): Methylprednisone 60 mg/m²/ngày đường uống; ngày 1-21 (ngày 1-7 nếu bệnh nhân trên 60 tuổi). Đợt 5 (điều trị kéo dài): Methylprednisone 60 mg/m²/ngày đường uống; ngày 1-5</p> <p>Phác đồ GRAALL 2005: Giai đoạn test corticoid: Methylprednisone liều 60 mg/m² đường uống hoặc methylprednisolone liều 48mg/m² đường tĩnh mạch từ ngày 1-7 (hoặc đến ngày thứ 10) Giai đoạn điều trị cảm ứng: Methylprednisone liều 60 mg/m² đường uống (hoặc methylprednisolone liều 48 mg/m² đường tĩnh mạch) ngày 1-14 Giai đoạn tăng cường muộn: Methylprednisone liều 60 mg/m² đường uống (hoặc methylprednisolone liều 48 mg/m² đường tĩnh mạch) ngày 1-14. Giai đoạn điều trị duy trì: Methylprednisone liều 40 mg/m²/ngày đường uống trong 7 ngày.</p>	<p>Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị</p> <p>Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị</p>	
ALL trên trẻ em	<p>FRALL A: Giai đoạn cảm ứng: Methylprednisone: 60mg/m²/ngày chia 2 lần (uống hay truyền tĩnh mạch) từ ngày 1 đến ngày 7. Giai đoạn củng cố - nhóm A3 – đợt 2 (COPDAM2000): Methylprednisone: 60mg/m²/ngày, ngày 1-5.</p>	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	

	<p>Giai đoạn tăng cường 2 – nhóm A3: Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 1-15. Giảm liều từ ngày 15 và ngừng vào ngày 21.</p> <p>FRALL B: Giai đoạn cảm ứng: 60m/ngày chia 2 lần (uống hay truyền tĩnh mạch), ngày 1-7 Giai đoạn tấn công (B1/B2): Methylprednisone: 40mg/m², ngày 8-28 (uống hoặc tĩnh mạch), chia 3 lần từ ngày 29: Giảm liều dần, ngừng vào ngày 35 Giai đoạn củng cố (B1 – đợt 2): Methylprednisone: 40 mg/m²/ngày (uống, chia 3 lần/ngày), ngày 29-35 Giai đoạn trung gian (B1): Methylprednisone: 40mg/m², ngày 1-7; ngày 29-35. Chia 3 lần, uống Giai đoạn trung gian (B2): Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 1-7, ngày 29-35 Giai đoạn duy trì: Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (uống), ngày 1-7 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu.</p>		
	<p>FRALL T: Giai đoạn cảm ứng: Methylprednisone: 60mg/m²/ngày chia 2 lần (uống hay tĩnh mạch), ngày 1-7 Giai đoạn tấn công: Methylprednisone: 40mg/m², ngày 8-28, uống hoặc tĩnh mạch, chia 3 lần. Từ ngày 29: Giảm liều dần và ngừng vào ngày 35. Giai đoạn củng cố (T1 – đợt 2): Methylprednisone: 40 mg/m²/ngày (uống, chia 3 lần/ngày), ngày 29-35. Giai đoạn duy trì: Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (uống), ngày 1-7 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu.</p>	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	
	<p>Phác đồ ALL- REZ-BFM 85 có cải tiến Giai đoạn cảm ứng P: Methylprednisone 100 mg/m², uống hoặc tiêm, truyền TM ngày 1-7 và 15-21. Giai đoạn R1: Methylprednisone 100 mg/m², uống hoặc tiêm, truyền tĩnh mạch ngày 1-5</p>	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	
AML trên trẻ em	<p>Phác đồ BFM-83: Giai đoạn củng cố: Methylprednison 40mg/m², tiêm tĩnh mạch trong 28 ngày, giảm liều bằng 1/2, 1/4, 1/8 liều ban đầu</p>	Theo phác đồ BFM 83 gốc tra cứu được, prednisolon liều 40mg/m ² được sử	[3]

		dụng, không nhất thiết cần phải dùng đường tĩnh mạch. Có thể chuyển sang đường uống.	
Xơ tủy	Điều trị hỗ trợ thiếu máu (EPO \geq 500mU/mL): Dùng methylprednisone kết hợp thalidomide hoặc lenalidomide nếu không đáp ứng với danazol	Có thể sử dụng đường uống do trong các nghiên cứu xây dựng HDĐT (NCCN) đều phối hợp thalidomid/lenalidomid với prednisolon đường uống)	[4], [5], [6]
Một số phác đồ hóa chất thường dùng trong điều trị u lympho	<i>U lympho Hodgkin (người lớn)</i> BEACOPP: Methylprednisolon 40mg/m ² , Uống/ TM, D1-14 Stanford V: Methylprednisolon 40mg/m ² , Uống/ TM, hàng ngày trong 12 tuần MOPP: Methylprednisolon 40mg/m ² , Uống/ TM, D1-14 ở chu kỳ 1 - 4	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	
	<i>U lympho không Hodgkin (người lớn)</i> CHOP (CHOP-R, CHOP-E, CHOP-Bleo): Methylprednisolon 45mg/m ² , Uống/ TM, D1-5. CVP: Methylprednisolon 45mg/m ² , Uống/ TM, D1-5. EPOCH: Methylprednisolon 60mg/m ² , Uống/ TM, D1-6.	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	
	<i>U lympho Hodgkin (trẻ em)</i> Thuốc được sử dụng trong các phác đồ OEPA, OPPA, COPP, COPDAC, ABVD, IEP, BEACOPP là prednisolon đường uống/TM, hiện tại được thay thế bằng methylprednisolon	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	
	<i>U lympho không Hodgkin (người lớn)</i> Phác đồ BFM-NHL, giai đoạn tấn công: Methylprednisone (uống), 60 mg/m ² , 1-28, giảm liều trong 9 ngày COPAD: Methylprednisolone 60 mg/m ² /ngày (chia làm 2 lần), đường uống/ tĩnh mạch, từ N1→N5, sau đó giảm liều và ngưng trong 3 ngày COPADM 1,2: Methylprednisolone 60 mg/m ² /day (chia 3 liều), đường uống/ tĩnh mạch, Ngày 1- 5	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	

	<p>COP+: Methylprednisolone 60 mg/m², đường uống/tĩnh mạch, Ngày 1- 7 (giảm liều trong 3 ngày)</p> <p>M1, M3: Methylprednisolone 60 mg/m²/ngày (chia 3 liều), đường uống/tĩnh mạch, Ngày 1- 5</p> <p>BFM-NHL 90: Methylprednisolone (uống/tĩnh mạch), 30 mg/m², ngày 1-5</p>		
Phác đồ hóa chất thường dùng trong điều trị đa u tủy xương	<p>MP: Methylprednison (2 mg/kg/ngày), uống, ngày 1 – 4</p> <p>MPT: Methylprednison (2 mg/kg/ngày), uống, ngày 1 – 4</p> <p>VMP: Methylprednison 60mg/m²/ngày, uống, ngày 1 – 4</p> <p>Bendamustin + methylprednisolon</p>	Sử dụng đường uống theo hướng dẫn điều trị	

Nguồn:

- Hill, A. and Q.A. Hill, Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*, 2018. 2018(1): p. 382-389.
- Lechner, K. and U. Jäger, How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*, 2010. 116(11): p. 1831-8.
- Sartori, P.C., et al., Treatment of childhood acute myeloid leukaemia using the BFM-83 protocol. *Med Pediatr Oncol*, 1993. 21(1): p. 8-13.
- Mesa, R.A., et al., A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 2003. 101(7): p. 2534-41.
- Quintás-Cardama, A., et al., Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4760-6.
- Mesa, R.A., et al., Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*, 2010. 116(22): p. 4436-8.

5. Quản lý một số tác dụng không mong muốn của glucocorticoid liều cao kéo dài

Một số tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng glucocorticoid

Các glucocorticoid có chỉ định rộng rãi trong nhiều bệnh lý khác nhau, tuy nhiên chúng cũng mang lại nhiều TDKMM, đặc biệt nếu sử dụng liều cao kéo dài. Các TDKMM thường gặp của GC được tổng hợp trong Bảng 2.

Bảng 1: Tổng hợp một số tác dụng không mong muốn thường gặp của glucocorticoid

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Da liễu và diện mạo	Mỏng da, ban và/hoặc bầm tím Tăng cân Mặt Cushing Mụn nhọt Rậm lông Ban đỏ trên mặt Rạn da
Mắt	Đục thủy tinh thể dưới bao sau Tăng áp lực nội nhãn/Glaucom Lòi mắt
Tim mạch	Giữ nước Tăng huyết áp Xơ vữa động mạch Loạn nhịp tim Rối loạn lipid máu
Tiêu hóa	Viêm niêm mạc dạ dày, loét dạ dày – tá tràng Viêm gan nhiễm mỡ
Cơ và xương	Loãng xương Hoại tử chỏm xương đùi Bệnh cơ
Thần kinh và tâm thần	Hưng phấn quá mức Trầm cảm Rối loạn giấc ngủ Bồn chồn, bất an Rối loạn tâm thần Bệnh giả u não
Chuyển hóa và nội tiết	Tăng đường huyết

	Suy trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận
Miễn dịch	Tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội
Huyết học	Tăng bạch cầu

Theo dõi và phòng ngừa các tác dụng không mong muốn của glucocorticoid

Đánh giá và theo dõi

Trước khi khởi đầu liệu pháp GC cần kiểm tra tổng thể tiền sử và tình trạng hiện tại để xác định các yếu tố nguy cơ hoặc các bệnh lý có thể bị ảnh hưởng bởi GC như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, bệnh tim mạch, bệnh lý đường tiêu hóa, rối loạn cảm xúc và loãng xương. Cần kiểm tra trước điều trị các chỉ số: cân nặng, chiều cao, BMD, huyết áp và xét nghiệm công thức máu, đường huyết, các chỉ số lipid máu. Ở trẻ em, tình trạng dinh dưỡng và phát triển cũng cần được đánh giá thận trọng.

Các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng cũng cần được xác định, tránh sử dụng GC trên bệnh nhân có nhiễm khuẩn chưa điều trị. Việc sử dụng các thuốc phối hợp cũng cần được cân nhắc kỹ lưỡng do một số nguy cơ tương tác với GC đã được ghi nhận tại Bảng 2.

Bảng 2: Các tương tác thuốc đối với glucocorticoid

Nhóm thuốc tương tác	Hậu quả	Khuyến nghị/ Đề xuất
Thuốc chống co giật (ví dụ, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)	• ↓ nồng độ và tác dụng của GC; có thể tồn tại trong nhiều tuần sau khi ngừng thuốc chống co giật	• Giám sát chặt chẽ kết quả của việc sử dụng đồng thời • Có thể yêu cầu thay đổi liều GC
Thuốc chống đông máu (ví dụ, warfarin)	• Có thể làm ↑ tác dụng chống đông máu của warfarin và ↑ nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa	• Giám sát INR chặt chẽ • Có thể yêu cầu thay đổi liều warfarin trong vòng 3–7 ngày kể từ ngày bắt đầu GC
Thuốc chống nấm (ví dụ: itraconazole, ketoconazole)	• ↑ nồng độ và độc tính của GC	• Theo dõi việc sử dụng đồng thời để tìm dấu hiệu quá liều GC (giữ nước, tăng huyết áp, tăng đường huyết)

		<ul style="list-style-type: none"> • Thay đổi liều methylprednisolone và dexamethasone nếu cần thiết (prednisone và prednisolone không bị ảnh hưởng đến hiệu quả do tương tác này)
Thuốc điều trị đái tháo đường	<ul style="list-style-type: none"> • Khởi đầu GC có thể dẫn đến rối loạn điều hòa glucose, do đó làm giảm tác dụng của thuốc điều trị đái tháo đường 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ tần suất giám sát đường huyết khi bắt đầu GC trị liệu • Điều chỉnh liều pháp điều trị đái tháo đường theo chỉ số đường huyết
Thuốc kháng sinh (macrolide) (ví dụ: clarithromycin)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ nồng độ và độc tính của GC 	<ul style="list-style-type: none"> • Theo dõi việc sử dụng đồng thời để tìm dấu hiệu quá liều GC (giữ nước, tăng huyết áp, tăng đường huyết) • Thay đổi liều methylprednisolone và dexamethasone nếu cần thiết (prednisone và prednisolone không bị ảnh hưởng đến hiệu quả do tương tác này)
Thuốc kháng virus (ví dụ: atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ nồng độ và độc tính của GC • Dexamethasone có thể ↑ nồng độ indinavir và saquinavir 	<ul style="list-style-type: none"> • Theo dõi việc sử dụng đồng thời để tìm dấu hiệu quá liều GC (giữ nước, tăng huyết áp, tăng đường huyết) • Thay đổi liều methylprednisolone và dexamethasone nếu cần thiết (prednisone và prednisolone không bị ảnh hưởng đến hiệu quả do tương tác này) • Theo dõi hiệu quả của indinavir và saquinavir nếu bệnh nhân đang dùng dexamethasone

Thuốc kháng khuẩn (ví dụ: efavirenz, nevirapine, rifampin)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ nồng độ và tác dụng của GC; có thể tồn tại trong nhiều tuần sau khi ngừng thuốc chống nhiễm trùng 	<ul style="list-style-type: none"> • Theo dõi chặt chẽ hiệu quả, đặc biệt là các bệnh nhân ghép • ↑ Liều GC
Thuốc lợi tiểu, thải Kali (ví dụ: furosemide, HCTZ)	<ul style="list-style-type: none"> • GCs có thể ↑ tác dụng thải kali của thuốc lợi tiểu 	<ul style="list-style-type: none"> • Theo dõi nồng độ kali để thay đổi thuốc lợi tiểu và / hoặc bổ sung kali khi cần thiết
Vắc xin sống	<ul style="list-style-type: none"> • Chủng ngừa bằng vắc xin sống trong khi dùng liều GC ức chế miễn dịch (40 mg / ngày prednisolone [hoặc tương đương] trong > 7 ngày) có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng và đe dọa tính mạng 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoãn vắc xin sống ít nhất 3 tháng sau liệu pháp GC liều cao
NSAIDS	<ul style="list-style-type: none"> • Có thể ↑ nguy cơ loét đường tiêu hóa khi dùng đồng thời 	<ul style="list-style-type: none"> • Cân nhắc sử dụng PPI nếu người bệnh có nguy cơ bị loét đường tiêu hóa

Dự phòng các tác dụng không mong muốn do glucocorticoid

Nguyên tắc để dự phòng các TDKMM do GC là sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể. Nếu được, cân nhắc đưa liều GC 1 lần mỗi ngày vào buổi sáng hoặc sử dụng chế độ liều cách ngày. Các tình trạng có thể làm nặng thêm TDKMM của GC cần được điều trị trước khi sử dụng GC. Các bệnh nhân cần được hướng dẫn phòng tránh các bệnh nhiễm trùng, đeo thẻ nhận diện y tế và thay đổi thói quen sinh hoạt để hạn chế TDKMM của GC. Ngoài ra, cân nhắc lựa chọn các tác nhân ức chế miễn dịch khác không phải GC nếu có thể. Các khuyến cáo dự phòng cụ thể cho từng trường hợp được trình bày dưới đây.

Loãng xương

Đã có nhiều hướng dẫn điều trị được công bố về dự phòng và điều trị loãng xương do GC trên người trưởng thành. Các khuyến cáo về dự phòng loãng xương của Hội Khớp học Hoa Kỳ (ACR) năm 2022 được tổng hợp trong bảng dưới đây.

Bảng 4: Khuyến cáo của ACR dự phòng loãng xương do glucocorticoid

Các khuyến cáo dành cho người trưởng thành (nam giới và nữ giới ngoài độ tuổi sinh đẻ)

- Đối với tất cả người trưởng thành sử dụng GC liều tương đương prednisolon từ 2.5mg/ngày trong thời gian ≥ 3 tuần: Tối ưu lượng calci (1000 – 1200mg/ngày) và vitamin D (600 – 800 IU/ngày) nạp vào cơ thể, thay đổi lối sống (ăn uống cân bằng, kiểm soát cân nặng, dùng hút thuốc, hạn chế đồ uống có cồn, tập thể dục thường xuyên)
- Đối với người có nguy cơ gãy xương thấp: đảm bảo lượng calci, vitamin D và thay đổi lối sống được ưu tiên hơn điều trị bằng thuốc
- Đối với người có nguy cơ trung bình – cao: ưu tiên bổ sung biphosphonate đường uống; trong trường hợp không thể sử dụng biphosphonate đường uống có thể thay thế bằng biphosphonate đường tiêm, teriparatid, denosumab, raloxifene (raloxifen chỉ cho nữ giới mãn kinh trong các trường hợp các thuốc khác không thể sử dụng).

Các khuyến cáo dành đối tượng đặc biệt

- Đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, có sử dụng các phương pháp tránh thai hiệu quả: ưu tiên bổ sung biphosphonate đường uống; trong trường hợp không thể sử dụng biphosphonate đường uống có thể thay thế bằng teriparatid. Chỉ cần nhắc sử dụng IV biphosphonate hoặc denosumab trên bệnh nhân nguy cơ cao do chưa có nghiên cứu về an toàn trên phụ nữ có thai
- Đối với bệnh nhân sử dụng GC liều cao (≥ 30 mg/ngày và liều tích lũy >5 g/năm): ưu tiên bổ sung biphosphonate đường uống; trong trường hợp không thể sử dụng biphosphonate đường uống có thể thay thế bằng các thuốc khác tùy theo tuổi.
- Trẻ em từ 4 – 17 tuổi sử dụng GC trên 3 tháng: đảm bảo cung cấp đủ calci (1000 mg/ngày) và vitamin D (600 IU/ngày) kèm thay đổi lối sống
- Trẻ em từ 4 – 17 tuổi kèm gãy xương do loãng xương có sử dụng GC từ 0.1mg/kg/ngày trong thời gian trên 3 tháng: bổ sung biphosphonate đường uống kèm theo đảm bảo cung cấp đủ calci (1000 mg/ngày) và vitamin D (600 IU/ngày) + thay đổi lối sống. Trong trường hợp chống chỉ định với biphosphonate đường uống có thể chuyển sang đường tiêm.

Ưu chế thượng thận

Để hạn chế nguy cơ ức chế thượng thận, cần cân nhắc nguy cơ ức chế của từng loại corticoid, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất (phụ thuộc vào từng bệnh lý), đồng thời đánh giá đáp ứng thường

xuyên để xác định khả năng giảm liều. Nếu có thể, nên sử dụng GC 1 lần/ngày vào buổi sáng.

Hiện tại, chưa có hướng dẫn chuẩn nào về việc giảm dần liều sau liệu pháp GC liều cao kéo dài. Có thể tham khảo hướng dẫn gợi ý cho việc giảm dần liều ở người lớn và trẻ em tại Bảng, được xây dựng để giảm dần liều phụ thuộc vào xét nghiệm nội tiết. Trong một số trường hợp và điều kiện có sẵn, bệnh nhân vẫn có thể giảm dần liều mà không cần làm xét nghiệm có sẵn, tuy nhiên trong trường hợp này cần hết sức thận trọng để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng suy thượng thận có thể xuất hiện.

Bảng 5. Gợi ý chế độ giảm liều sau sử dụng GC liều cao kéo dài

Đối với người trưởng thành:

1. Giảm liều theo mỗi bậc từ 2.5 – 5mg (tương đương prednison) mỗi 3 – 7 ngày cho đến khi về liều sinh lý (5 – 7.5 mg prednison/ngày)
2. Chuyển sang hydrocortison 20mg/ngày, uống vào buổi sáng
3. Giảm dần liều hydrocortison mỗi 2.5mg trong vài tuần hoặc vài tháng
4. Dừng/tiếp tục hydrocortison theo nồng độ cortisol buổi sáng:
< 85 nmol/L: trục HPA chưa hồi phục, tiếp tục và thử lại sau 4 – 6 tuần
85 – 275 nmol/L: có thể trục HPA chưa hồi phục, tiếp tục và thử lại sau 4 – 6 tuần. Có thể cân nhắc làm thêm nghiệm pháp kích thích ACTH (phía dưới)
256 – 500 nmol/L: trục HPA có thể đã hồi phục, dừng hydrocortison nhưng cần theo dõi chặt các dấu hiệu và triệu chứng suy thượng thận
> 500 nmol/L: trục HPA đã hồi phục, dừng hydrocortison

Đối với trẻ em:

1. Giảm liều theo từng bệnh lý cho đến khi về liều 30 mg/m² hydrocortison/ngày
2. Giảm mỗi 10-20% mỗi 3 – 7 ngày đến liều GC sinh lý (8 – 10 mg/m²/ngày hydrocortison)
3. Chuyển sang hydrocortison 8 – 10 mg/m²/ngày, uống vào buổi sáng
4. Dừng/tiếp tục hydrocortison theo nồng độ cortisol buổi sáng:
< 171 nmol/L: trục HPA chưa hồi phục, tiếp tục và thử lại sau 4 – 6 tuần
171 – 500 nmol/L: có thể trục HPA chưa hồi phục, dừng hydrocortison hằng ngày, bổ sung trong các trường hợp stress. Có thể cân nhắc làm thêm nghiệm pháp kích thích ACTH (phía dưới)
> 500 nmol/L: trục HPA đã hồi phục, dừng hydrocortison

Nghiệm pháp kích thích ACTH:

- Đỉnh cortisol > 500nmol/L: trục HPA đã phục hồi, dừng hydrocortison
Đỉnh cortisol < 500nmol/L: cần tiếp tục hydrocortison

Ức chế tăng trưởng

Khả năng ức chế tăng trưởng của dexamethason và betamethason cao gấp 18 lần so với prednisolon, do vậy, để làm hạn chế nguy cơ ức chế tăng trưởng ở trẻ em, các steroid hoạt tính yếu như prednisolone được cân nhắc sử dụng. Hiện tại chưa có bằng chứng sử dụng các hormon tăng trưởng để điều trị hoặc dự phòng TDKMM của GC.

Biến chứng đường tiêu hóa

Cân nhắc sử dụng PPI trên các bệnh nhân sử dụng GC nguy cơ cao xuất huyết tiêu hóa hoặc loét dạ dày như bệnh nhân có sử dụng NSAIDs, bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc loét dạ dày, bệnh nhân có bệnh lý nghiêm trọng mắc kèm.

Nguồn:

1. Liu, D., et al., A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013. 9(1): p. 30.

PHẦN III: CẢNH GIÁC DƯỢC

1. Nifedipine và phù phổi khi dùng trong thai kỳ

Thông tin Sản phẩm (PI) cho nifedipine đã được cập nhật để cung cấp thông tin mới về nguy cơ phù phổi cấp khi được sử dụng như một chất làm tan (ức chế co thắt cơ trơn tử cung) để điều trị chuyển dạ sinh non trong thai kỳ.

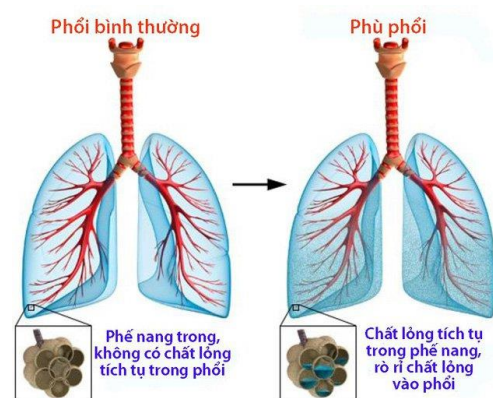
Nifedipin là 1 thuốc chẹn kênh calci có mặt tại Úc với nhiều biệt dược khác nhau, bao gồm Adalat, Adefin, Addos và APO-Nifedipin. Nifedipin được **chỉ định** cho:

- Kiểm soát cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính và đau thắt ngực do co thắt mạch (đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực biến đổi) do bệnh mạch vành
- Điều trị tăng huyết áp.

Nifedipine được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và trong thời kỳ cho con bú. Tuy nhiên, Cơ quan Quản lý Sản phẩm Trị liệu (TGA) đã nhận được bốn báo cáo về tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng ngoài nhãn trong thời kỳ mang thai.

Phần 'Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú' của nifedipine PI (phần 4.6) đã được cập nhật để bao gồm các thông tin sau: “Phù phổi cấp đã được quan sát thấy khi thuốc chẹn kênh canxi, trong số những thuốc khác nifedipine (chủ yếu ở dạng [giải phóng tức thời]), được sử dụng như một tác nhân làm tan huyết trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong trường hợp đa thai (song thai trở lên), bằng đường tĩnh mạch đường dùng và/hoặc sử dụng đồng thời thuốc chủ vận beta-2.

TGA khuyến cáo rằng việc sử dụng ngoài nhãn chỉ được xem xét khi các lựa chọn khác không có sẵn, cạn kiệt, không được dung nạp hoặc không phù hợp. Người kê đơn nên thảo luận về rủi ro và lợi ích của phương pháp điều trị được đề xuất với bệnh nhân và/ hoặc người chăm sóc của họ để họ có khả năng đưa ra sự đồng ý. Ngoài ra, việc điều trị, bao gồm cả hiệu quả và các tác dụng phụ tiềm ẩn, cần được theo dõi chặt chẽ. Nhân viên y tế cần lưu ý việc Tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa nifedipin đã cập nhật thông tin mới về nguy cơ phù phổi cấp khi thuốc được dùng như một tocolytic để ức chế co thắt cơ trơn tử cung trong điều trị chuyển dạ sinh non khi mang thai.



Nguồn: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/nifedipine-and-pulmonary-oedema-when-used-pregnancy>

2. Kết hợp Xarelto + Aspirin trong điều trị bệnh động mạch ngoại vi

FDA đã phê duyệt XARELTO (rivaroxaban) 2,5 mg x 2 lần/ngày + Aspirin 100 mg x1 lần/ngày để giảm nguy cơ biến cố huyết khối mạch máu quan trọng ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch ngoại vi (peripheral artery disease: PAD), bao gồm cả những bệnh nhân sau tái thông mạch chi dưới gần đây do PAD (có triệu chứng).

Với sự phê duyệt này, XARELTO + Aspirin là liệu pháp đầu tiên và duy nhất được chỉ định để giúp giảm nguy cơ biến cố tim mạch quan trọng ở bệnh nhân bệnh động mạch vành (coronary artery disease: CAD) và các biến cố mạch máu huyết khối quan trọng, chẳng hạn như nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ chi dưới cấp tính, đoạn chi do nguyên nhân mạch máu, ở bệnh nhân PAD, bao gồm cả những bệnh nhân sau tái thông mạch chi dưới gần đây do PAD (có triệu chứng).

Liệu pháp kết hợp XARELTO + Aspirin trong điều trị PAD được FDA phê duyệt dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu VOYAGER PAD pha 3, bao gồm 6.564 bệnh nhân từ 542 địa điểm trên 34 quốc gia trên toàn thế giới. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1 và được dùng XARELTO + Aspirin (XARELTO 2,5 mg x 2 lần / ngày cộng với 100 mg aspirin 1 lần / ngày) (n = 3.286) hoặc Aspirin đơn thuần (100 mg x 1 lần / ngày) (n = 3.278). Bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là 28 tháng.

Nghiên cứu VOYAGER PAD đã đáp ứng các tiêu chí chính về hiệu quả và an toàn. Nghiên cứu đã chứng minh liệu dùng XARELTO + Aspirin ưu việt hơn aspirin đơn thuần trong việc giảm 15% nguy cơ biến cố ở chi và tim mạch quan trọng ở bệnh nhân PAD (có triệu chứng) sau khi tái thông mạch chi dưới. Lợi ích của việc thêm XARELTO vào Aspirin đã rõ và nhất quán giữa các phân nhóm nghiên cứu.

Không có sự gia tăng đáng kể về chảy máu quan trọng được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng XARELTO + Aspirin so với Aspirin đơn thuần (2,65% so với 1,87% tương ứng).

Nguồn:

1. <https://www.jnj.com/fda-approves-expanded-peripheral-artery-disease-pad-indication-for-xarelto-rivaroxaban-plus-aspirin-to-include-patients-after-lower-extremity-revascularization-ler-due-to-symptomatic-pad>

2. <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>

3. Thuyên tắc huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu và vắc xin COVID-19: Khuyến cáo từ MHRA

Gần đây, MHRA đã ghi nhận một số trường hợp xuất hiện biến cố huyết khối nghiêm trọng kèm giảm tiểu cầu sau khi tiêm vắc xin AstraZeneca.

Chưa có bằng chứng cho thấy sự ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ trên các bệnh nhân này, chủ yếu là những người có tiền sử khỏe mạnh. Đây là tình trạng hiếm gặp, với sự hình thành cục máu đông bất thường. Cơ chế của tình trạng này được cho là liên quan đến đáp ứng miễn dịch của cơ thể với vắc xin AstraZeneca, có thể do sự đa hình trong gen mã hóa thụ thể Fc của hệ miễn dịch và đây cũng là 1 lĩnh vực đang được nghiên cứu. Không có lý do để cho rằng những bệnh nhân có tiền sử huyết khối hoặc hội chứng tăng đông(thrombophilic) sẽ có nguy cơ mắc biến cố hiếm gặp này cao hơn do nguyên nhân nằm ở cơ chế miễn dịch. Tương tự, dù mang thai làm tăng nguy cơ xuất hiện tình trạng đông máu, nhưng chưa có bằng chứng cho thấy những phụ nữ mang thai, phụ nữ sau sinh hoặc đang sử dụng thuốc tránh thai sẽ có nguy cơ mắc huyết khối đi kèm với giảm tiểu cầu cao hơn sau khi tiêm vắc xin AstraZeneca. Hiện chưa ghi nhận trường hợp phụ nữ có thai xảy ra tình trạng này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi tiêm chủng trên những cá nhân có tiền sử mắc huyết khối và giảm tiểu cầu do heparin (HITT hoặc HIT tít 2).

Cần đánh giá đúng những trường hợp xảy ra biến cố đông máu đi kèm giảm tiểu cầu sau tiêm vắc xin AstraZeneca liều đầu tiên. Nếu xuất hiện tình trạng này, nên hoãn việc tiêm vắc xin cho đến khi quá trình đông máu của bệnh nhân hoàn toàn ổn định, và cân nhắc sử dụng vắc xin khác cho liều tiêm liều thứ hai. Tương tự như hội chứng HITT, các kháng thể kháng yếu tố 4 tiểu cầu có thể tồn tại trong cơ thể khoảng 6 tháng.

Người dân được khuyến cáo tiêm liều vắc xin thứ 2 cùng loại nếu không xuất hiện biến cố hiếm gặp trên sau khi tiêm vắc xin AstraZeneca liều đầu tiên. Cho đến nay, chưa có dấu hiệu cho thấy nguy cơ xuất hiện biến cố này tăng sau khi tiêm liều thứ 2 và tỷ lệ xảy ra các phản ứng khác ở liều hai thấp hơn so liều 1 khi tiêm vắc xin cùng loại. Các phản ứng có hại thông thường có khả năng xuất hiện nhiều hơn khi sử dụng vắc xin thay thế khi tiêm liều 2 khác loại.

Dựa trên bằng chứng hiện có, Liên Ủy ban về tiêm chủng Anh Quốc (The Joint Committee of Vaccination and Immunisation - JCVI) đang tư vấn ưu tiên sử dụng một vắc xin khác cho người khỏe mạnh dưới 40 tuổi, bao gồm nhân viên y tế và nhân viên công tác chăm sóc xã hội, người chăm sóc không được trả lương và những người trong gia đình của bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Đối tượng có tiền sử xuất hiện các đợt đông máu và người được chẩn đoán mắc hội chứng tăng đông máu (thrombophilia), dù đang sử dụng thuốc

chống đông dài hạn hay không, vẫn có nguy cơ mắc COVID-19. Với người có tiền sử huyết khối hoặc có các yếu tố nguy cơ đã biết có thể mắc huyết khối, chưa có bằng chứng cho thấy họ sẽ có nguy cơ hình thành miễn dịch trung gian đáp ứng tình trạng huyết khối và giảm tiểu cầu sau tiêm vắc xin AstraZeneca. Với hầu hết các đối tượng này, nguy cơ huyết khối tái phát do nhiễm COVID-19 vẫn cao hơn nhiều so với nguy cơ mắc biến cố huyết khối và giảm tiểu cầu sau tiêm vắc xin. Do đó, người trên 40 tuổi có các tiền sử này cần được tiêm chủng với bất kỳ loại vắc xin nào hiện có (miễn là không có chống chỉ định nào khác). Cân nhắc tương tự cũng được áp dụng cho những người xuất hiện tình trạng huyết khối thông thường sau khi tiêm liều đầu vắc xin AstraZeneca nhưng không đi kèm giảm tiểu cầu.

Nguồn: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007737/Greenbook_chapter_14a_30July2021.pdf



4. TGA: Chậm nhịp tim thai nhi và hội chứng Kounis liên quan đến chế phẩm sắt đường tĩnh mạch, nhắc lại về nguy cơ phản ứng phản vệ

Các nhân viên y tế được khuyến cáo các chế phẩm sắt dùng đường tiêm đang được cập nhật thông tin Kounis trong tờ Thông tin Sản phẩm (PI) về nhịp tim chậm trên thai nhi và hội chứng Kounis.

- Các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch được chỉ định trong các trường hợp thiếu máu thiếu sắt mà các đường dùng khác không có hiệu quả hoặc không phù hợp để sử dụng. Có 4 chế phẩm sắt dùng đường tiêm được lưu hành tại Úc: sắt carboxymaltose (tên biệt dược Ferinject), sắt polymaltose (chế phẩm tiêm Ferrosig), sắt derisomaltose (Monofer) và sắt sucrose (Venofer).
- Sắt carboxymaltose và sắt derisomaltose được chỉ định cho trường hợp thiếu sắt, không hiệu quả hoặc chống chỉ định khi dùng đường uống, hoặc cần bổ sung sắt nhanh chóng.
- Sắt polymaltose được chỉ định điều trị thiếu máu do thiếu sắt trong trường hợp chống chỉ định sử dụng đường uống, hấp thu sắt tại ruột kém hoặc khi bệnh nhân không tuân thủ hoặc không dung nạp đường tiêu hóa kéo dài.
- Sắt sucrose được chỉ định điều trị thiếu máu do thiếu sắt ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo mãn tính và bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp erythropoietin.

Cơ quan quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã yêu cầu **cập nhật thông tin về nhịp tim chậm trên thai nhi và hội chứng Kounis trong tờ Thông tin Sản phẩm, mục “Cảnh báo và thận trọng”, “Phụ nữ có thai và cho con bú”, “Tác dụng không mong muốn”**.

- Các phản ứng phản vệ do chế phẩm sắt đường tĩnh mạch đã được ghi nhận trong y văn. Nguy cơ gây nhịp tim nhanh của bào thai và hội chứng Kounis được cho là có liên quan đến phản ứng quá mẫn của thuốc.
- Quá trình trao đổi oxy của người mẹ có thể bị ảnh hưởng do phản ứng quá mẫn với chế phẩm sắt dùng đường tiêm, dẫn đến tình trạng thiếu oxy trên thai nhi và cơ chế bù trừ lượng oxy bị thiếu hụt dẫn tới nhịp tim chậm trên thai nhi.
- Cơ chế sinh học của hội chứng Kounis (Hội chứng mạch vành cấp tính liên quan đến dị ứng) có thể do các ion kim loại tự do (như sắt) dẫn đến hình thành các gốc tự do hydroxyl, gây ức chế tổng hợp prostacyclin, có tác dụng giãn cơ, trong đó có cơ trơn mạch vành.
- Cả hai tình trạng đều có nguy cơ tiềm ẩn nghiêm trọng trên lâm sàng. Nhân viên y tế cần thận trọng trước tác dụng không mong muốn này.

Cảnh báo an toàn thuốc này đã được cập nhật vào Tờ thông tin sản phẩm của tất cả các chế phẩm sắt trên thị trường Úc.

**Nhắc lại về nguy cơ
gây phản ứng phản vệ do
các chế phẩm sắt đường
tĩnh mạch:**

Năm 2013, Cơ quan Quản lý Dược châu Âu (EMA) đã đưa ra báo cáo nghiên cứu tiến hành trong 2 năm về tác dụng không mong muốn của các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch (sắt sucrose, sắt (III) hydroxide dextran complex, natri ferric gluconat, ferric carboxymaltose và sắt (III) isomaltosid).



- Tất cả các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch đều có nguy cơ thấp gây các phản ứng phản vệ, có thể gây tử vong nếu không được xử trí kịp thời.
- Dù vậy, lợi ích của các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch là vượt trội so với nguy cơ khi việc bổ sung sắt đường uống không hiệu quả hoặc chống chỉ định.
- Các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch chỉ nên được sử dụng khi các nhân viên y tế được tập huấn về phát hiện và xử trí phản ứng phản vệ, cũng như các biện pháp cấp cứu hồi sức sẵn có để sử dụng ngay lập tức.
- Không cần thiết phải sử dụng liều test trước truyền.
- Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng phản vệ trong vòng tối thiểu 30 phút sau mỗi liều truyền.
- Các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch chống chỉ định trên phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu thai kỳ. Cần thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ trước khi sử dụng sau 3 tháng đầu thai kỳ.
- Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng chế phẩm sắt đường tĩnh mạch trên các bệnh nhân có tiền sử dị ứng (bao gồm cả dị ứng thuốc), bệnh nhân viêm da cơ địa hoặc có các bệnh hệ thống khác (lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp,...)

Nguồn: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/parenteral-iron-products-fetal-bradycardia-and-kounis-syndrome>

5. Dùng kháng sinh kép tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí (Hướng dẫn của Sharp Grossmont Hospital, 2020)

Vi khuẩn kỵ khí là hệ vi sinh vật bình thường ở đường tiêu hóa (vi khuẩn kỵ khí trực khuẩn gram âm *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* và *Fusobacterium*) và hệ vi sinh vật ở khoang miệng (vi khuẩn kỵ khí gram dương *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*).

Dùng kháng sinh có phổ bao phủ trên vi khuẩn kỵ khí có thể được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn khác nhau, đặc biệt là nhiễm khuẩn ổ bụng, viêm phổi hít, nhiễm khuẩn bàn chân do đái tháo đường/viêm tủy xương và nhiễm khuẩn phụ khoa.

Những vi khuẩn kỵ khí Gram dương ở khoang miệng bị tiêu diệt bởi hầu hết các beta-lactam kể cả penicillin. Các loại kháng sinh sau đây có hoạt tính rất tốt đối với các trực khuẩn gram âm kỵ khí như *B. fragilis*. Việc sử dụng bất kỳ sự kết hợp nào của các tác nhân dưới đây được coi là “**dùng kháng sinh kép có phổ trên kỵ khí**”, điều này là **không cần thiết**.

Những kháng sinh có hoạt tính trên vi khuẩn kỵ khí

Ampicillin/sulbactam	Metronidazole
Piperacillin/tazobactam	Clindamycin
Cefotetan	Tigecycline
Cefoxitin	Moxifloxacin (non-formulary)
Tất cả các Carbapenem như: (meropenem, ertapenem, imipenem)	

Các hướng dẫn điều trị cũng như tính nhạy cảm và dữ liệu lâm sàng KHÔNG ỦNG HỘ việc dùng kháng sinh kép có tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí. Lý do gồm: *B. fragilis*, vi khuẩn kỵ khí gây bệnh phổ biến nhất, có tỷ lệ đề kháng rất thấp là < 1-5% với hầu hết các beta-lactam, và <1% đối với piperacillin / tazobactam, carbapenems và metronidazole. Các hướng dẫn về nhiễm khuẩn ổ bụng và phụ khoa **khuyến cáo trị vi khuẩn kỵ khí bằng một kháng sinh có phổ trên kỵ khí**. Bằng chứng lâm sàng cho thấy, việc phối hợp metronidazole với kháng sinh đã có hoạt tính diệt vi khuẩn kỵ khí để bao phủ vi khuẩn kỵ khí KHÔNG cải thiện kết quả lâm sàng trên bệnh nhân.

Kết luận: Khuyến cáo **KHÔNG NÊN PHỐI HỢP** nhiều kháng sinh đều có hoạt tính trên vi khuẩn kỵ khí với nhau để hạn chế những tác dụng phụ mà kháng sinh này gây ra khi bệnh nhân sử dụng. Chỉ phối hợp nhiều kháng sinh có hoạt tính trên vi khuẩn kỵ khí trong các trường hợp lâm sàng sau:

- Phối hợp thêm Clindamycin để chống độc tố trong điều trị viêm cân gan bàn chân hoại tử
- Phối hợp thêm Metronidazole để điều trị nhiễm khuẩn do **Clostridium difficile** gây ra những bệnh liên quan đến đường ruột
- Phối hợp Metronidazole với phác đồ dùng gentamicin + clindamycin để điều trị dự phòng trước phẫu thuật ~ 24 giờ trong các ca phẫu thuật phụ khoa (cytoreductive surgeries) hoặc các ca phẫu thuật liên quan đến ruột hoặc tạp nhiễm ruột (surgeries involving the bowel or bowel contamination).
- Clindamycin có thể được thêm vào để xử trí ban đầu, hỗ trợ, ngăn hạn trong trường hợp nhiễm trùng huyết ở người mẹ có biểu hiện của hội chứng sốc độc tố hoặc hội chứng giống như sốc độc tố (TSLs) để trung hòa độc tố.
- Metronidazole có thể được phối hợp cùng Cefotetan + Doxycycline trong điều trị bệnh viêm vùng chậu +/- Áp xe buồng trứng khi có kết quả sinh học phân tử DNA âm đạo dương tính hoặc kết quả nuôi cấy ra vi khuẩn *Gardnerella* hoặc *Bacteroides*.

Nguồn: <https://www.sharp.com/physicians/upload/double-anaerobic-coverage-guideline-against.pdf>

6. Bendamustine (Levact): tăng nguy cơ gây ung thư da không u sắc tố và bệnh não chất trắng đa ổ tiên triển (PML)

Theo dõi tình trạng da và nghi ngờ bệnh nhân mắc PML ở những bệnh nhân đang điều trị phác đồ có chứa bendamustine nếu có các triệu chứng mới hoặc xấu đi về thần kinh, nhận thức hoặc hành vi.

Tổng quan về bệnh Ung thư da không u sắc tố là bệnh não chất trắng đa ổ tiên triển (PML)

Bendamustine là một loại thuốc chống ung thư được chỉ định cho bệnh bạch cầu lympho mãn tính, u lympho không Hodgkin hoặc đa u tủy. Bệnh nhân được điều trị bằng bendamustine tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư da không u sắc tố do bệnh lý có từ trước và tuổi tác của họ. Tuy nhiên, hai thử nghiệm đã được công bố (BRIGHT và GALLIUM) cho thấy số trường hợp ung thư da không phải khối u ác tính với phác đồ có chứa bentamustine cao hơn so với các phương pháp điều trị khác được sử dụng cho ung thư hạch.

Một đánh giá của châu Âu về dữ liệu an toàn đã khuyến cáo những rủi ro này được thêm vào Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm cùng với lời khuyên để theo dõi bệnh nhân định kỳ về những thay đổi trên da. Lời khuyên cũng sẽ được thêm vào Tờ Thông tin Bệnh nhân để nêu rõ rằng bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ của họ nếu họ nhận thấy những thay đổi đáng lo ngại trên da. Lời khuyên trên trang web NHS về những thay đổi đối với nốt ruồi có thể hữu ích cho cuộc thảo luận này.

Ngoài ra, rất hiếm trường hợp bệnh PML đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị phác đồ có chứa bendamustine. Mặc dù điều trị đồng thời có mặt trong mọi trường hợp khi thông tin được cung cấp, mối quan hệ tạm thời với bendamustine là rõ ràng trong hầu hết các trường hợp và sự gia tăng nguy cơ PML được cho là chính đáng. Nếu nghi ngờ PML, nên tạm ngừng điều trị bằng bendamustine cho đến khi thực hiện các phương pháp chẩn đoán PML: chụp cộng hưởng từ não (MRI), chọc dịch não tủy.

Đánh giá dữ liệu an toàn của châu Âu cũng xác định sự gia tăng trong báo cáo các trường hợp PML khi sử dụng liệu pháp có chứa bentamustine. Trong khoảng thời gian được xem xét (từ ngày 7 tháng 1 năm 2018 đến ngày 6 tháng 1 năm 2020), 42 trường hợp PML trên toàn thế giới đã được báo cáo, 11 trong số đó đã tử vong. Con số này so với 9 trường hợp trong giai đoạn trước (ngày 7 tháng 1 năm 2017 đến ngày 6 tháng 1 năm 2018).

Điều trị đồng thời có trong mọi trường hợp, với hầu hết nhận được rituximab hoặc obinutuzumab cùng với bentamustine. Tuy nhiên, mối quan hệ thời gian với bentamustine là rõ ràng trong hầu hết các trường hợp. Trong 31 trường hợp, liệu pháp có chứa bentamustine là phương pháp điều trị muộn nhất trước khi khởi phát.

Một vai trò đóng góp của bentamustine đối với sự phát triển của PML được cho là có thể. Được biết, bentamustine có thể gây giảm bạch huyết kéo dài và suy giảm tế bào T-CD4 dương tính. Tác dụng này rõ ràng hơn khi kết hợp bentamustine với rituximab.

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine-levact-increased-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-and-progressive-multifocal-encephalopathy-pml>

7. Nguy cơ nước pha tiêm gây ra tình trạng tan máu

Các chuyên gia y tế được nhắc nhở rằng nước pha tiêm có thể gây tan máu, gây ảnh hưởng đến ng, nếu tiêm một lượng lớn vào sức khỏe người bệnh, thậm chí dẫn đến tử vong tĩnh mạch mà không tạo đẳng trương.



Nước pha tiêm, có tính nhược trương, được chỉ định để hòa tan hoặc pha loãng các chất điều trị trong đường tiêm để tiêm (trong đó nước là dung môi thích hợp).

Nó được chống chỉ định để tiêm tĩnh mạch nếu nó không được điều chỉnh về độ đẳng trương bằng cách thêm các chất hòa tan thích hợp.

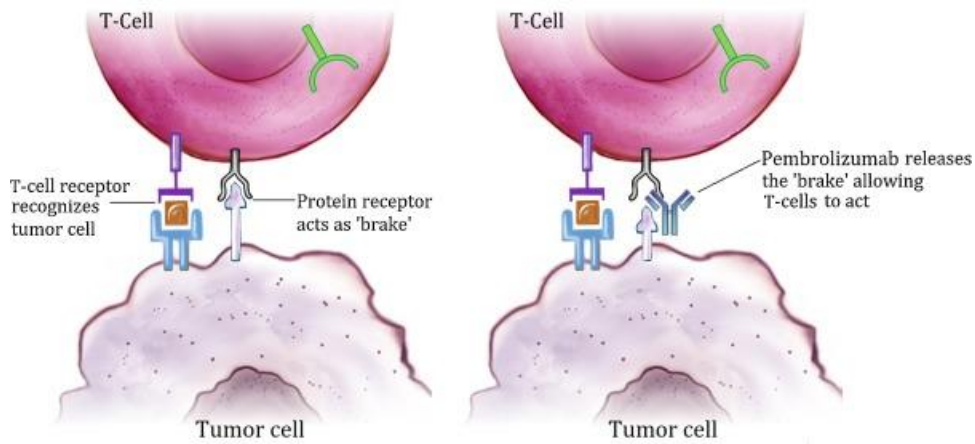
TGA được biết về các báo cáo quốc tế về sự pha trộn giữa túi 1 lít nước để tiêm và các túi 1 lít khác, bao gồm natri clorid 0,9% và glucose 5%.

Như với bất kỳ sản phẩm điều trị nào, nước pha sản phẩm phải luôn được sử dụng theo đúng hướng dẫn sử dụng sản phẩm. Tất cả các sản phẩm thuốc tiêm đã đăng ký tại Úc có thể tích từ 100 mL trở lên đều phải ghi công bố trên nhãn nếu thuốc tiêm là thuốc giảm trương lực, ưu trương hoặc đẳng trương.

Luôn kiểm tra cẩn thận nhãn để đảm bảo không có sự nhầm lẫn giữa nước pha tiêm và các túi IV khác.

Nguồn: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/water-injection-and-haemolysis>

8. Pembrolizumab: Cảnh báo nguy cơ tiêu cơ vân từ SFDA



Ngày 7 tháng 9 năm 2020, Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Ả Rập Xê Út (Saudi Food and Drug Authority, SFDA) chính thức đưa ra cảnh báo cán bộ y tế về nguy cơ tiêu cơ vân liên quan đến việc sử dụng pembrolizumab.

Trước đó, vào tháng 3 năm 2020, SFDA đã xem xét tất cả các bằng chứng có sẵn về mối liên quan giữa pembrolizumab và tiêu cơ vân và đưa ra kết luận rằng: Bằng chứng có sẵn hiện tại đủ để đưa ra mối quan hệ nhân quả giữa pembrolizumab và tiêu cơ vân. Do đó, các cán bộ y tế nên biết về thông tin an toàn thuốc này và có thể xem xét theo dõi bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của tiêu cơ vân ở những bệnh nhân được điều trị bằng pembrolizumab.

Pembrolizumab là kháng thể đơn dòng kháng PD-1 (Programmed death receptor-1). Sự gắn kết giữa PD-1 trên tế bào T và phối tử của nó PDL-1 (Programmed death-ligand receptor-1) làm ức chế sự tăng sinh của tế bào T có vai trò trong phản ứng miễn dịch. Pembrolizumab kháng PD-1 giúp giải phóng sự ức chế phản ứng miễn dịch của tế bào T, bao gồm cả phản ứng chống khối u.

Tiêu cơ vân có đặc điểm: hoại tử cơ vân và giải phóng các thành phần của tế bào cơ vân vào máu; nồng độ creatine kinase trong máu tăng cao và có thể bị đau cơ. Mức độ của bệnh có thể từ tăng các men trong huyết thanh không có triệu chứng đến đe dọa tính mạng với các triệu chứng như tăng men quá mức, mất cân bằng điện giải và tổn thương thận cấp.

Nguồn:

1. Saudi Food and Drug Authority (2020), Safety Alerts (www.sfda.gov.sa)

<https://www.sfda.gov.sa/sites/default/files/2020>

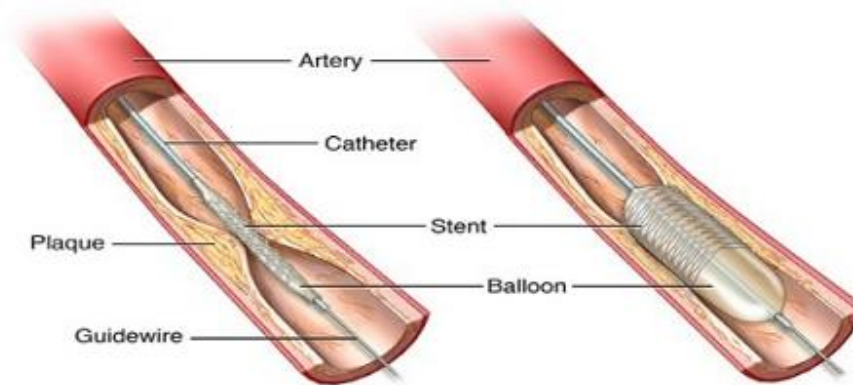
[11/Pembrolizumab%20Signal%20communication%20SFDA%20website.pdf](https://www.sfda.gov.sa/sites/default/files/2020/Pembrolizumab%20Signal%20communication%20SFDA%20website.pdf)

2. World Health Organisation (2021), WHO pharmaceuticals NEWSLETTER N0.1, p1

9. Liệu pháp kháng tiểu cầu kép sau PCI ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao

Phác đồ kháng tiểu cầu kép (DAPT) trên bệnh nhân sau can thiệp mạch vành qua da (PCI) có nguy cơ chảy máu cao.

Percutaneous Coronary Intervention (PCI)



Chỉ định và thời gian sử dụng phác đồ kháng tiểu cầu kép sau PCI (sử dụng stent phủ thuốc) trên các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (trên 75 tuổi, có chỉ định sử dụng thuốc kháng đông đường uống, tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua, mắc các bệnh toàn thân tăng nguy cơ chảy máu như ung thư, sử dụng dài ngày corticosteroid hoặc NSAIDs hay có tiền sử xuất huyết, thiếu máu hay phải truyền máu) là thách thức lớn trong thực hành lâm sàng.

Các tác giả của nghiên cứu MASTER-DAPT đã công bố kết quả của TNLS ngẫu nhiên, đối chứng, theo dõi 4434 bệnh nhân trong vòng 1 năm với 2 nhóm dùng ngắn ngày (1 tháng) và dùng dài ngày (ít nhất 2 tháng theo phác đồ điều trị chuẩn hiện tại). Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả bảo vệ (tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT hoặc đột quỵ) nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí an toàn (xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng nhưng có ý nghĩa lâm sàng) giữa 2 nhóm.

Kết quả nghiên cứu này gợi mở khả năng rút ngắn phác đồ DAPT trên các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao sau đặt stent mạch vành có phủ thuốc để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Tuy nhiên nghiên cứu lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn để kiểm chứng giả thuyết không thua kém trong nghiên cứu có thể cần thiết cũng như xem liệu kết quả này có áp dụng được với các loại stent phủ thuốc khác loại đã được sử dụng trong nghiên cứu (Temuro) hay không.

Nguồn: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108749>