

# BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

BULLETIN OF DRUG INFORMATION

SỐ 2/2024



## MỤC LỤC

- 1. Quản lý nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ung thư*
- 2. Quản lý đái tháo đường trên bệnh nhân ung thư*
- 3. Khuyến cáo về điều trị nhiễm khuẩn *Ancinetobacter Baumani* kháng carbapenem (CRAB)*
- 4. Hoá trị liệu – Nguy cơ thoát mạch và xử trí*

### **Chủ biên**

PGS. TS. Nguyễn Hà Thanh

### **Cố vấn nội dung**

TS. Bạch Quốc Khánh

TS. Vũ Đức Bình

ThS. Lê Lâm

PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng

TS. Vũ Duy Hồng

TS. Nguyễn Hữu Chiến

CKI.KTY. Bùi Thị Vân Nga

DSCK2. Nguyễn Duy Tân

ThS. Phạm Minh Tuấn

### **Biên soạn**

DSDH. Lê Phương Thảo

DSDH. Nguyễn Thị Diệu Linh

ThS. Lê Thị Hồng Anh

DSDH. Trần Duy Anh

DSDH. Trần Thị Thu Hà

DSDH. Trần Mỹ Linh

DSDH. Cù Thị Lan Trang

DSDH. Phan Ngọc Luân



Sự bùng nổ của các liệu pháp điều trị ung thư mới làm thay đổi đáng kể tiên lượng trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, những liệu pháp mới này có thể gây ra nhiều tác dụng gây độc cho tim ngắn hạn và dài hạn. Điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị ung thư, thậm chí trong một số trường hợp phải ngừng thuốc điều trị ung thư. Ngày 17/01/2020, **ESMO** đã phê duyệt các khuyến cáo về phòng ngừa, sàng lọc, theo dõi và cá thể hoá điều trị các biến chứng tim mạch liên quan đến việc điều trị ung thư bằng những liệu pháp gây độc cho tim, bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, liệu pháp nhắm đích và xạ trị .

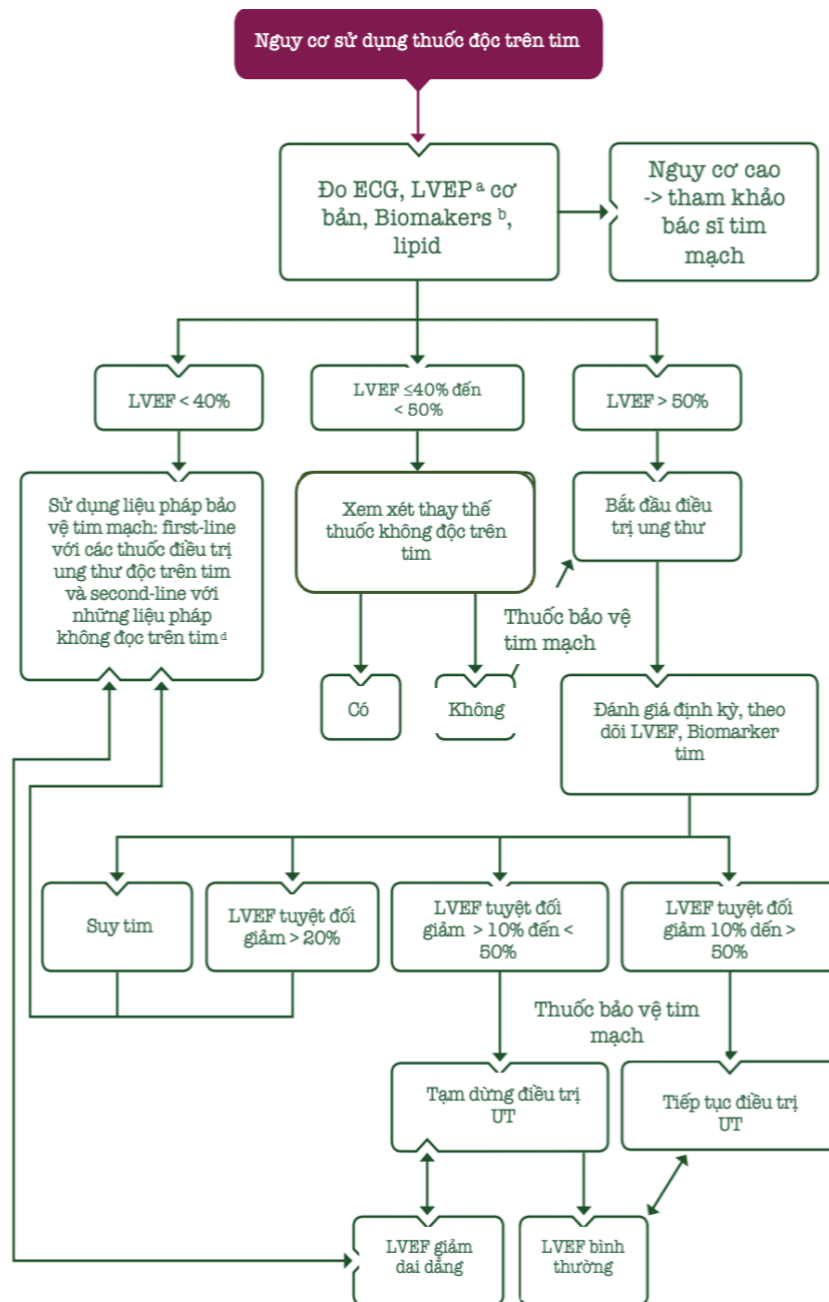
### 1. Sàng lọc trước điều trị

Các yếu tố nguy cơ tim mạch cần được đánh giá toàn diện ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị ung thư, đặc biệt là với các liệu pháp đã biết có độc tính trên tim mạch. Một phương pháp tiếp cận, theo dõi và quản lý toàn diện được đề xuất cho những bệnh nhân sử dụng liệu pháp chống ung thư có khả năng gây độc cho tim được trình bày trong *Hình 1* dưới đây.

Hiện nay, việc sử dụng các biomarkers (dấu ấn sinh học) tim [hs-troponin tim (TnI hoặc TnT), BNP hoặc NT pro-BNP] cho bệnh nhân sử dụng hoá trị liệu có độc tính trên tim vẫn chưa đưa vào thường quy. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao (có bệnh tim mạch từ trước) và những bệnh nhân đang dùng liều cao hoá trị liệu gây độc cho tim như

**anthracyclin**, nên cân nhắc chỉ định các biomarker tim như trên, kết hợp thêm ECG (điện tâm đồ) trước khi điều trị.

Ở những bệnh nhân điều trị ung thư liên quan đến HF (suy tim) hoặc LVD (rối loạn chức năng thất trái), nên đánh giá ban đầu LVEF và chức năng tâm trương theo phương pháp chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu về tim.



**ECG:** Điện tâm đồ, **HF:** suy tim, **LVEF:** phân số tổng máu tâm thất trái

a-Đánh giá LVEF cũng có thể bao gồm GLS (sức căng dọc thất trái) nếu có

b-Biomarkers tim bao gồm: troponin và natriuretic peptide

c-Trong số các trường hợp nhất định, nếu liệu pháp gây độc trên tim không thể thay thế có thể xem xét phối hợp với các thuốc bảo vệ tim mạch

d-Thuốc bảo vệ tim mạch bao gồm: Thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chặn thụ thể angiotensin, carvediol, spironolacton, statin

Hình 1. Phương pháp theo dõi và quản lý cho bệnh nhân điều trị ung thư với liệu pháp độc tính cao trên tim mạch

## 2. Liệu pháp dự phòng ban đầu

Ở những bệnh nhân có chỉ số LVEF và các yếu tố nguy cơ tim mạch bình thường được chỉ định điều trị ung thư bằng các thuốc gây độc cho tim, đặc biệt là những bệnh nhân điều trị bằng phác đồ nhiều thuốc có độc tính trên tim mạch: Khuyến cáo sử dụng **ACE-Is hoặc ARB** dự phòng (nếu không dung nạp với ACE-I). Ngoài ra các thuốc **chẹn kênh  $\beta$**  có thể được sử dụng để làm giảm độc tính trên tim mạch.

Đối với những bệnh nhân sử dụng **anthracyclin với mức liều lớn hơn 300 mg/m<sup>2</sup>** được khuyến cáo sử dụng **Dexrazoxan** trong phòng ngừa tiên phát các độc tính trên tim mạch dù không được sử dụng rộng rãi do nguy cơ tiềm tàng làm giảm hiệu quả của anthracyclin.

Đối với những bệnh nhân mắc bệnh cơ tim từ trước cần điều trị bằng anthracyclin, việc sử dụng đồng thời Dexrazoxan ngay từ khi bắt đầu điều trị bằng anthracyclin có thể được xem xét đối với bất kì loại ung thư nào.

**Bảng 1** và **Bảng 2** dưới đây cung cấp thông tin về nhóm thuốc có khả năng bảo vệ tim mạch trong quá trình điều trị ung thư và một số các yếu tố nguy cơ thường gặp gây rối loạn chức năng tim.

<b>Bảng 1. Các nhóm thuốc có bằng chứng thử nghiệm lâm sàng về khả năng bảo vệ tim mạch trong quá trình điều trị ung thư<sup>1</sup></b>	
<b>Nhóm</b>	<b>Ví dụ</b>
ACE-I <sup>a</sup>	Enalapril
ARB	Candesartan
MRA	Spirolactone
Statin	Pravastatin Atorvastatin
Ức chế thái sắt/ topisomerase II	Dexrazoxane
Ức chế tiểu cầu	Aspirin
Chống đông	Enoxaparin Rivaroxaban/ apixaban
Chẹn kênh $\beta$ <sup>b</sup>	Carvedilol Nebivolol
Kết hợp <sup>a,b</sup>	Enalapril Carvedilol

ACE-I, chất ức chế men chuyển angiotensin; ARB, thuốc ức chế thụ thể angiotensin; MRA, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid.

**Bảng 2. Các yếu tố thường gặp ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng tim trong quá trình điều trị ung thư**

Điều trị dựa trên anthracycline trước đây
Người cao tuổi (>75 tuổi)
Đã từng xạ trị HTN trung thất hoặc ngực trước đó (hoặc tại thời điểm điều trị)
Tăng huyết áp (trước hoặc tại thời điểm điều trị)
Hút thuốc lá (hiện tại/trước đây)
Trẻ em (< 10 tuổi)
Đã từng điều trị kết hợp trastuzumab và anthracycline
Biomarkers tim tăng cao trước khi điều trị chống ung thư
Chức năng tâm thu thất trái bất thường ban đầu với LVEF <0,50
Tiền sử Đái tháo đường

### 3. Dự phòng nguy cơ tăng huyết áp do sử dụng thuốc điều trị ung thư



Các thuốc được ghi nhận gây tăng huyết áp:

- Hoá trị liệu trước đây: cisplatin, paclitaxel, vincristin
- Các thuốc gần đây: everolimus, carfilzomib, rituximab
- Thuốc ức chế tăng sinh mạch máu đặc biệt là những chất nhắm vào đường truyền tín hiệu VEGF (Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) như bevacizumab, sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib

**Khuyến cáo:**

- Theo dõi huyết áp lúc nghỉ hàng ngày trong chu kỳ điều trị đầu tiên bằng thuốc kháng VEGF.

- Bệnh nhân đã có THA trước đó hoặc bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt là sử dụng thuốc kháng VEGF), nên theo dõi huyết áp thường xuyên hơn. Sau khi đạt được huyết áp ổn định, tùy thuộc vào mức độ nguy cơ biến chứng nên đánh giá ít nhất **2-3 tuần một lần** trong thời gian còn lại của điều trị.

- Khi ngừng điều trị với thuốc kháng VEGF, nên điều chỉnh việc quản lý THA và có thể cần phải ngừng điều trị hạ huyết áp để ngăn nguy cơ hạ áp.

- Dữ liệu lâm sàng gần đây cho thấy rằng thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron quan trọng trong việc kiểm soát huyết áp. Thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin (nifedipin, amlodipin) là thuốc giãn mạch trực tiếp và có nhiều lợi ích ở bệnh nhân có huyết áp phức tạp. Tuy nhiên, thuốc chẹn kênh canxi không dihydropyridin (diltiazem và verapamil) thường bị chống chỉ định, vì chúng là chất gây cảm ứng cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) dẫn đến tăng nồng độ thuốc kháng VEGF.

- Ngừng sử dụng hoặc giảm liều VEGF có thể trở nên cần thiết để kiểm soát THA ở một nhóm nhỏ bệnh nhân.



#### 4. Khuyến cáo trong trường hợp lâm sàng ổn định tuy nhiên có chỉ số xét nghiệm bất thường

Ở những bệnh nhân có LVEF giảm (<50%) ngay từ đầu và có nguy cơ cao nên thận trọng khi điều trị bằng **anthracyclin** do nguy cơ độc tính không hồi phục, tái phát hoặc tiến triển trên tim với liều **anthracyclin tích lũy**. Nên cân nhắc sử dụng các thuốc điều trị ung thư thay thế, nếu vẫn sử dụng anthracyclin thì nên đo LVEF trước mỗi chu kỳ.

Ở những bệnh nhân không có triệu chứng đang điều trị bằng anthracyclin, có LVEF giảm trên 10% và dưới 50% so với baseline hoặc nằm trong khoảng  $40% < \text{LVEF} < 50\%$  cần:

- Tư vấn chuyên khoa tim mạch
- Cân nhắc sử dụng thuốc bảo vệ tim mạch (ACE-Is, ARB và/hoặc BB), có thể phối hợp thêm **statin** nếu có bệnh mạch vành đi kèm.
- Theo dõi các biomarker (BNP hoặc NT-proBNP và TnI hoặc Tnt) và theo dõi chức năng tim sau mỗi liều anthracyclin.
- Đánh giá lại LVEF sau khi dùng xen kẽ các liệu ChT dựa trên anthracyclin.
- Nếu có kế hoạch hoá trị bằng anthracyclin lần tiếp theo, việc đánh giá lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng anthracyclin và xem xét việc sử dụng dexrazoxan và/hoặc lipo-somal doxorubicin

Ở những bệnh nhân không có triệu chứng đang được điều trị bằng bất kỳ liệu pháp chống ung thư gây độc cho tim nào, với LVEF bình thường nhưng GLS trung bình giảm so với đánh giá ban đầu (giảm tương đối  $\geq 12\%$  hoặc giảm tuyệt đối  $\geq 5\%$ ), nên cân nhắc các phương pháp điều trị sau:

- Cân nhắc bắt đầu điều trị bảo vệ tim (ACE-I, ARB và/hoặc BB) nếu chưa sử dụng.



- Lặp lại phép đo LVEF/GLS sau mỗi 3 tháng trừ khi cần phải khám sức khỏe tim mạch hoặc xuất hiện các triệu chứng (nếu điều này xảy ra, LVEF/GLS nên được lặp lại khi nghi ngờ có độc tính tim).
- Không nên thay đổi phác đồ hoá trị khi chỉ dựa trên những thay đổi về GLS.

**Ở những bệnh nhân** không có triệu chứng đang được điều trị bằng liệu pháp chống ung thư gây độc cho tim và có **nồng độ troponin tim tăng cao**, cần cân nhắc các biện pháp sau:

- Tư vấn chuyên khoa tim mạch
- Cân nhắc đánh giá LVEF và GLS bằng siêu âm tim.
- Đánh giá thích hợp để loại trừ bệnh tim thiếu máu cục bộ đi kèm.
- Cân nhắc bắt đầu điều trị bảo vệ tim (ACE-I, ARB và/hoặc BB) nếu chưa sử dụng.
- Cân nhắc bắt đầu dùng dexrazoxan ở những bệnh nhân đang điều trị hoá trị bằng anthracyclin.
- Có thể tiếp tục liệu pháp chống ung thư khi chỉ có sự gia tăng nhẹ các dấu hiệu sinh học tim mà không tăng LVD (kích thước thất trái cuối tâm trương) đáng kể .

## 5. Độc tính tim mạch liên quan đến chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI)

Khi nghi ngờ hoặc có các chỉ số cận lâm sàng của viêm cơ tim liên quan đến ICI (những bệnh nhân có bất kỳ rối loạn nhịp tim, bất thường dẫn truyền nào trên ECG hoặc LVSD trên siêu âm tim trong hoặc sau điều trị bằng ICI), nên ngừng điều trị và nên bắt đầu dùng **corticosteroid liều cao** (methyl-prednisolone 1000 mg/ngày sau đó là prednisone đường uống 1 mg/kg/ngày). Corticosteroid nên được tiếp tục cho đến các triệu chứng và các chỉ số tim mạch bình thường.

Đối với viêm cơ tim kháng steroid hoặc viêm cơ tim mức độ cao có huyết động không ổn định, nên xem xét các liệu pháp ức chế miễn dịch khác như infliximab (ngoại trừ ở bệnh nhân suy tim), mycophenolat mofetil hoặc abatacept.

Nên ngừng điều trị ICI vĩnh viễn khi có bất kỳ biểu hiện bệnh viêm cơ tim trên lâm sàng (đau ngực (do tiêu cơ vân), mệt mỏi, khó thở kịch phát về đêm, hụt hơi,..). Nếu cần bắt đầu lại liệu pháp ICI, có thể sử dụng đơn trị liệu bằng thuốc kháng PD-1 và giám sát rất chặt chẽ độc tính trên tim.

### **Tài liệu tham khảo và lược trích:**

Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations, ESMO 2020

# QUẢN LÝ TIỂU ĐƯỜNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ

KHOA DƯỢC

THÔNG TIN THUỐC

SỐ 2/2024






**U**ng thư và đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong hai vấn đề sức khỏe nghiêm trọng và phổ biến nhất trên toàn thế giới, việc quản lý những tình trạng này đòi hỏi một cách tiếp cận toàn diện để cải thiện sức khỏe tổng thể, kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nhằm ngăn ngừa các biến chứng tiểu đường và tác dụng phụ của điều trị ung thư. Gần đây, một nghiên cứu đồng thuận đa ngành của IAMO, IAMD, ISD, ISEISP đã cung cấp một cái nhìn tổng quan quan trọng về việc đồng quản lý bệnh ung thư và đái tháo đường.

**Hiện nay**, có nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc đái tháo đường trên bệnh nhân ung thư dao động từ 8 đến 18%. Ngoài các cơ chế bệnh sinh thông thường (ví dụ: tăng insulin máu, tăng đường huyết, viêm mãn tính, điều trị bằng thuốc, kết quả phẫu thuật), các cơ chế sinh học mới, chẳng hạn như sự rối loạn điều hòa của microRNA tác động vào con đường bệnh

sinh của cả bệnh đái tháo đường và ung thư có thể là nguyên nhân gây ra mối tương quan chặt chẽ giữa hai tình trạng bệnh lý này.

Bằng chứng dịch tễ học cho thấy nguy cơ mắc bệnh ung thư tăng lên ở những người mắc bệnh đái tháo đường, bao gồm ung thư tuyến tụy, gan, đại trực tràng, vú và bàng quang. Ba tình huống chính mà bác sĩ ung thư và bác sĩ nội tiết cần tham vấn lẫn nhau về các nguy cơ thường gặp của bệnh nhân trong cách tiếp cận đa ngành đối với bệnh nhân ung thư và tiểu đường: bệnh nhân đường huyết ổn định, bệnh nhân đái tháo đường chưa được chẩn đoán, bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường. Các khía cạnh cụ thể và đặc điểm lâm sàng nổi bật của nhóm bệnh nhân này được tóm tắt (Hình 1) dưới đây:

	TRƯỚC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ	ĐIỀU TRỊ UNG THƯ	CHĂM SÓC SAU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
 Bệnh nhân đường huyết ổn định	Yếu tố nguy cơ cho cả ung thư và đái tháo đường (béo phì, ít vận động, hút thuốc)	Tăng đường huyết và DTD thứ phát liên quan Corticosteroids và các phương pháp điều trị ung thư Phẫu thuật cắt bỏ khối u tuyến tụy Phá bỏ mô tụy chứa tiểu đảo tụy Langerhans	Tăng nguy cơ tái phát và tiến triển ung thư Biến chứng liên quan đến bệnh tiểu đường
 Bệnh nhân tiểu đường không được chẩn đoán	Bệnh đi kèm liên quan và biến chứng lâu dài	Tăng đường huyết và nguy cơ đe dọa tính mạng khác Hạn chế tuân thủ điều trị Tăng tỉ lệ mắc và độc tính của liệu pháp điều trị ung thư Tiên lượng xấu	Tăng nguy cơ mắc bệnh đi kèm liên quan ĐTD và biến chứng lâu dài Giảm chất lượng cuộc sống
 Bệnh nhân tiền sử đái tháo đường	Nguy cơ tiến triển ung thư Trì hoãn chẩn đoán ung thư Bệnh đi kèm liên quan ĐTD	Rối loạn chuyển hoá gây tăng đường huyết Mất nước ( tăng đường huyết, nôn mửa, tiêu chảy) Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và nhiễm trùng huyết Kiểm soát tăng đường huyết Giảm tuân thủ điều trị ung thư Ngừng điều trị ung thư Biến chứng phẫu thuật Giảm cân dị hoá Tăng tỷ lệ xuất hiện độc tính Tiên lượng xấu Tỷ lệ sống sót thấp ở bệnh nhân điều trị insulin Tăng sinh tế bào non liên quan đến tăng insulin mãn tính Chậm lành vết thương	Tăng nguy cơ tái phát và tiến triển ung thư Tăng nguy cơ mắc các bệnh đi kèm liên quan ĐTD

HÌNH 1. CÁC NGUY CƠ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THƯỜNG GẶP TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Với những đặc điểm như vậy, một thuật ngữ mới “**DIABETO-ONCOLOGY**” đã được sử dụng trong những năm gần đây để theo dõi, đánh giá và quản lý những đối tượng bệnh

nhân này. Vấn đề quan trọng nhất là việc sàng lọc bệnh nhân ung thư trước khởi trị và chiến lược kiểm soát tăng đường huyết một cách chủ động trong quá trình điều trị (**Bảng 1**).

## 1. CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG

**Bảng 1. Khuyến cáo sàng lọc bệnh đái tháo đường trước khi bắt đầu điều trị ung thư**

### Đánh giá cơ bản

FPG, PPG, HbA1c, lipid, axit uric và BP

### Đánh giá theo dõi

Bệnh nhân chưa từng mắc bệnh tiểu đường, đặc biệt nếu có nguy cơ cao\*

- FPG cứ 2 tuần một lần trong tháng đầu tiên, sau đó hàng tháng trong 6-12 tháng
- Theo dõi huyết áp mỗi lần khám
- HbA1c sau 3 tháng (cùng với lipid máu và acid uric), sau đó hàng năm nếu bình thường
- Giáo dục nhận biết sớm các triệu chứng tăng đường huyết và DKA nếu sử dụng ICI

Bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường đã biết

- FPG, HbA1c, LDL-C, triglycerid và BP mỗi 3 tháng
- Cùng cố SMBG (cơ bản và sau bữa ăn); xem xét FGM/CGM
- Sửa đổi giáo dục và hỗ trợ tự quản lý bệnh tiểu đường
- Xem xét rủi ro CV tổng thể

Bệnh nhân bị tăng đường huyết do ICI

- Ceton nước tiểu/máu
- ICA, Anti-GAD, anti-insulin Ab
- Insulin, C-peptide
- Amylase tụy và lipase

Thiếu máu, rối loạn tạo máu và thay đổi số lượng tế bào hồng cầu (ví dụ như truyền hồng cầu) có thể ảnh hưởng đến độ tin cậy của HbA1c ở bệnh nhân ung thư.

**Anti-GAD**, anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies; **BP**, Huyết áp; **CGM**, theo dõi glucose liên tục; **CV**, tim mạch; **DKA**, nhiễm toan đái tháo đường; **FGM**, theo dõi lượng đường trong máu; **FPG**, glucose huyết tương lúc đói; **ICA**, tự kháng thể chống tế bào đảo tụy; **ICI**, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch; **IFG**, suy giảm đường huyết lúc đói; **IGT**, rối loạn dung nạp glucose; lipid, lipoprotein toàn phần, HDL-C, LDL-C, triglycerides;

**PPG**, glucose sau bữa ăn; **SMBG**, tự theo dõi lượng đường trong máu.

\*Đối tượng có nguy cơ cao: bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh tiểu đường hoặc có tiền sử tiểu đường thai kỳ, tiền đái tháo đường (IFG/IGT), mắc một số bệnh đi kèm và điều trị đồng thời, có tiền sử sử dụng corticosteroid tại nhà và chỉ số BMI cao

Ngoài các vấn đề rối loạn chuyển hoá đường huyết do sử dụng thuốc điều trị ung thư như glucocorticoid, chất ức chế kinase, kháng thể đơn dòng, PI3-K, chất ức chế mTor đã biết trước đó. Trong thời gian gần đây, một loại bệnh đái tháo đường **phụ thuộc insulin hoàn toàn** mới đã được công nhận ở những bệnh nhân ung thư được điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI). ICI có thể gây ra bệnh tiểu đường tự miễn thậm chí sau 6 tháng kể từ khi được đưa vào sử dụng. Do tình trạng tăng đường huyết và nhiễm toan ceton nghiêm trọng có thể xảy ra đột ngột nên việc bác sĩ chuyên khoa tiểu đường và ung thư biết về nguy cơ tiềm ẩn này đóng vai trò quan trọng trong điều trị. Mặt khác bệnh đái tháo đường tự miễn do ICI gây ra cũng có thể ảnh hưởng đến những bệnh nhân đã mắc bệnh đái tháo đường trước đó nên việc theo dõi nồng độ glucose trên những bệnh nhân này cần được tăng cường.



## 2. QUẢN LÝ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Do kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư bị tác động tiêu cực tiềm tàng bởi sự tăng đường huyết hoặc tình trạng mắc kèm bệnh đái tháo đường không kiểm soát, việc đạt được sự kiểm soát đường huyết tốt trong suốt quá trình điều trị ung thư là rất cần thiết cho bệnh nhân. Chính vì thế, sự quản lý bệnh đái tháo đường trong bệnh nhân ung thư cần có một cách tiếp cận khác so với bệnh nhân đái tháo đường thông thường.

Trong bối cảnh này, mục tiêu điều trị nhằm phòng ngừa các biến chứng mạn tính và duy trì mức đường huyết ở mức chấp nhận được, giảm thiểu tương tác thuốc và các tác dụng không mong muốn, với mục đích cuối cùng là cải thiện sức khỏe của bệnh nhân và tăng tuân thủ đối với liệu pháp điều trị ung thư.

Việc xác định mục tiêu đường huyết trên đối tượng bệnh nhân này phụ thuộc nhiều yếu tố khác nhau như tình trạng lâm sàng, tuổi thọ, giai đoạn bệnh, nguy cơ hạ đường huyết, bệnh đi kèm và người chăm sóc là những yếu tố then chốt để đánh giá mục tiêu đường huyết và tần suất tự theo dõi (SMBG). Thông thường trên đối tượng bệnh nhân ung thư có tiên lượng sống tốt, trẻ tuổi và ít bệnh mắc kèm thì nên hướng tới kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Thuốc điều trị đái tháo đường có tác dụng làm tăng nhạy cảm insulin (Metformin & Thiazolidinediones) có thể được lựa chọn trong việc kiểm soát tình trạng tăng đường huyết liên quan đến một số chất ức chế kinase (ví dụ nilotinib, ponatinib, alpelisib), thuốc ức chế mTOR (ví dụ everolimus) hoặc liệu pháp corticosteroid. Ngược lại, trên đối tượng bệnh nhân thiếu insulin tương đối hoặc tuyệt đối, chẳng hạn như bệnh đái tháo đường tự miễn do liệu pháp miễn dịch, bệnh đái tháo đường liên quan đến ung thư tuyến tụy hoặc bệnh đái tháo đường sau viêm tụy, điều trị bằng insulin là bắt buộc.

**Insulin** được khuyến cáo trong trường hợp bệnh nhân điều trị ung thư do lợi ích trên một tỷ lệ lớn bệnh nhân ung thư mắc bệnh tiểu đường và hầu như không có chống chỉ định, Tuy nhiên, việc sử dụng insulin lại tiềm ẩn nguy cơ **hạ đường huyết** đáng kể và cần phải giáo dục đầy đủ cho bệnh nhân và người chăm sóc về cách **quản lý và tự theo dõi đường huyết hàng ngày**.

### 3. CÁC TRƯỜNG HỢP KHẨN CẤP VỀ CHUYỂN HOÁ

Trong ung thư, sự khởi phát đột ngột của nhiễm toan chuyển hoá (DKA) cũng có thể là nguyên nhân, biểu hiện đầu tiên của bệnh đái tháo đường tự miễn (rất giống với đái tháo đường type I) do ICI gây ra. Những trường hợp này thường có biểu hiện mức HbA1c bình thường, với C-peptide thấp và đôi khi tự kháng thể dương tính với tế bào đảo tụy. Ngoài ra, thuốc dùng trong ung thư (ví dụ glucocorticoid, TKIs, và verolimus) có thể làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đã có từ trước và gây ra biến chứng tăng đường huyết do kháng insulin, giảm tiết insulin, hoặc cả hai.

Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết ở bệnh nhân mắc đái tháo đường và ung thư. Trong trường hợp xảy ra nhiễm toan đái tháo đường hay tăng áp lực thẩm thấu do tăng đường huyết, cần khôi phục thể tích tuần hoàn và khoang ngoại bào; hạ glucose máu, độ thẩm thấu huyết tương và điều chỉnh rối loạn điện giải. **Insulin đường tiêm truyền** được khuyến cáo để xử trí trong trường hợp này.





Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm toan đái tháo đường bình thường (EDKA), nhiễm toan đái tháo đường (DKA) và trạng thái tăng thẩm thấu tăng đường huyết (HHS)

	EDKA	DKA			HHS
		Nhẹ	Trung bình	Nghiêm trọng	
Đường huyết (mg/dl)	<250	> 250	> 250	> 250	> 600
pH					
pH	<7.3	7.25 – 7.30	7.00 – 7.24	<7	> 7.30
Bicarbonate huyết thanh (mEq/l)	<18	15 - 18	10 đến < 15	<10	>18
Ceton nước tiểu	+	+	+	+	Thấp
Ceton huyết thanh	+	+	+	+	Thấp
Độ thẩm thấu huyết thanh (mOsm/kg)	Biến đổi	Biến đổi	Biến đổi	Biến đổi	<320
Khoảng anion	>10	>10	>12	>12	Biến đổi
Trạng thái tâm thần	Biến đổi	Cảnh giác	Cảnh giác/mệt mỏi	Choáng/ Hôn mê	Choáng/ Hôn mê

Nồng độ glucose huyết tương < 250 mg/dL có thể được tìm thấy trong EDKA do chất ức chế đồng vận chuyển natri - glucose

#### 4. BIẾN CHỨNG TIỂU ĐƯỜNG MẠN TÍNH ẢNH HƯỞNG ĐẾN UNG THƯ

Nhiều dữ liệu đã chỉ ra rằng việc kiểm soát đường huyết, tuân thủ điều trị và tự kiểm soát đường huyết giảm khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư, có thể giải thích hiện tượng trên là do nguy cơ gia tăng tác dụng phụ ở người mang bệnh lý nền đái tháo đường. Ngoài ra, các liệu pháp điều trị ung thư ảnh hưởng lớn đến sự trao đổi chất, khởi phát các hiện tượng biến chứng trên tim mạch lâu dài và dẫn đến biến chứng trầm trọng hơn lên các cơ quan.

Đầu tiên, là biến chứng trên hệ tuần hoàn lớn (bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quỵ và bệnh mạch máu ngoại biên) là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở người mắc bệnh ĐTĐ type II; nguy cơ tiến triển thành suy tim cao gấp đôi thông thường.



Ngoài ra, bệnh thận đái tháo đường ảnh hưởng đến 24-30% bệnh nhân ĐTD và là nguyên nhân chính gây bệnh thận giai đoạn cuối. Các thuốc điều trị ung thư làm giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTD (eGFR). Đặc biệt, các chất ức chế mTOR ( everolimus và tem-sirolimus) gây tăng đường huyết và tổn thương trực tiếp lên tế bào thận, hậu quả là sự gia tăng creatinin và protein trong nước tiểu. TKI và các kháng thể đơn dòng (bevacizumab) cũng cho thấy sự tăng đào thải protein qua nước tiểu. Cuối cùng, hiện tượng thâm nhiễm gây viêm cấp tính ở kẽ thận đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng ICI.

Trên một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy, một tỷ lệ tương đối các bệnh nhân tiểu đường sử dụng liệu pháp ung thư gây trầm trọng hơn hiện tượng vồng mạc tiểu đường. Nguyên nhân do các tác nhân gây tổn thương mạch máu (ví dụ tamoxifen) hay tổn thương vồng mạc do thiếu máu

cục bộ kèm tân sinh mạch (gây ra bởi tác nhân alkyl hoá, ICI) ngay sau khi bắt đầu điều trị ung thư. Bên cạnh đó, một số bệnh lí thần kinh tiểu đường cũng được ghi nhận là trầm trọng thêm do liệu pháp điều trị Đa u tủy xương; bệnh lí thần kinh cảm giác (thalidomid, bortezomib), thần kinh vận động (thalidomid), thần kinh thực vật (bortezomib) và một số báo cáo về tỷ lệ nhiễm độc thần kinh ngoại biên do dẫn xuất platinum, vinca-alkaloid và taxan.

## **5. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ VÀ GIẢM NHẸ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ MẮC BỆNH TIỂU ĐƯỜNG.**

Chăm sóc hỗ trợ và giảm nhẹ rất cần thiết trong kế hoạch chăm sóc tổng thể cho bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và ung thư. Chăm sóc hỗ trợ có thể bao gồm đào tạo và hỗ trợ về quản lý lượng đường trong máu, theo dõi tuân thủ dùng thuốc, thay đổi lối sống và tiếp cận với nhóm chuyên gia chăm sóc sức khỏe đa ngành có thể cung

cấp quản lý triệu chứng, dinh dưỡng và hỗ trợ tinh thần.

Bệnh nhân ung thư mắc kèm ĐTĐ thường bị đau nhiều hơn, suy nhược và có tỷ lệ xuất hiện độc tính điều trị cao hơn, chẳng hạn như buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy và sụt cân, có thể dẫn đến suy dinh dưỡng và thiếu cơ, mất khối lượng và suy giảm trạng thái chức năng nên cần được quan tâm đến nhu cầu dinh dưỡng. Một chế độ ăn uống cân bằng bao gồm đủ protein và calo có thể giúp bệnh nhân cải thiện việc kiểm soát đường huyết, duy trì cân nặng và cải thiện sức mạnh tổng thể cũng như mức năng lượng, giảm nguy cơ biến chứng liên quan đến ĐTĐ.



Tuy nhiên, nhu cầu dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư mắc bệnh ĐTĐ có thể khác nhau tùy thuộc tuổi tác, tình trạng lâm sàng, bệnh nền, vị trí và giai đoạn ung thư nên cần được hỗ trợ dinh dưỡng chuyên biệt và phù hợp với từng cá nhân để cung cấp kịp thời các biện pháp can thiệp dinh dưỡng bằng đường uống và đường tiêm. Ngoài ra, tập thể dục đã được chứng minh là có tác dụng tác dụng bảo vệ chống lại cả bệnh đái tháo đường và ung thư, không chỉ trong phòng ngừa mà còn ngăn ngừa nguy cơ mắc chứng suy mòn.



## KẾT LUẬN

Sự tồn tại đồng thời của bệnh ung thư và bệnh tiểu đường đòi hỏi một cách tiếp cận đa ngành và sự hợp tác giữa các chuyên gia để quản lý tốt hơn các biến chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Bệnh nhân ung thư có tiểu đường cần được sàng lọc kỹ lưỡng trước khi điều trị, quản lý tăng đường huyết trong quá trình điều trị và cá thể hóa kế hoạch điều trị để tối ưu sự chăm sóc bệnh nhân.

Lĩnh vực '**DIABETO-ONCOLOGY**' nổi lên như một chiến lược nhằm cá thể hóa, xác định các biomarkers và triển khai phòng ngừa cho bệnh nhân ung thư có tiểu đường.



### Tài liệu tham khảo và lược trích:

Diabetes management in cancer patients. An Italian Association of Medical Oncology, Italian Association of Medical Diabetologists, Italian Society of Diabetology, Italian Society of Endocrinology and Italian Society of Pharmacology multidisciplinary consensus position paper, ESMO 2023

## THÔNG TIN THÊM VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐỐI VỚI CHUYỂN HOÁ GLUCOSE



**Glucocorticoids:** Liệu pháp glucocorticoid có thể dẫn đến tăng đường huyết hoặc làm nặng thêm tình trạng bệnh đái tháo đường. Cơ chế gây tăng đường huyết được biết đến bao gồm sự tăng sản xuất glucose ở gan, ức chế glucose hấp thu glucose vào mô mỡ và cơ xương cũng như làm giảm sự sản xuất insulin của tế bào.

Khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị bằng glucocorticoid và trong suốt quá trình điều trị, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết và điều trị nếu cần thiết. Những bệnh nhân đang dùng kèm thuốc điều trị đái tháo đường được khuyến cáo theo dõi đường huyết thường xuyên phòng nguy cơ hạ đường huyết quá mức đe dọa đến tính mạng khi dùng hoặc giảm liều glucocorticoid.

**Hoá trị:** Một số loại thuốc hoá trị được biết là có nguy cơ gây tăng đường huyết, ngay cả ở những bệnh nhân bình thường (Ciplastin, 5-Fluorouracil) khi kết hợp với steroid thường xuyên có khả năng gây ra bệnh đái tháo đường mắc phải hoặc làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường trước đó dẫn đến các biến chứng trong quá trình điều trị như các đợt ung thư cấp tính, giảm bạch cầu, nhiễm trùng hay thậm chí là tử vong.

Việc tiếp nhận hoá trị liệu ở bệnh nhân đái tháo đường có thể là một thách thức do các nguy cơ trên tim mạch, thận và các bệnh lý thần kinh.

Bệnh nhân nên được thông tin đầy đủ về rủi ro và lợi ích của liệu pháp này và ngăn ngừa mất nước để tránh tổn thương cấp trên thận phải được ưu tiên hàng đầu. Các loại thuốc hoá trị như dẫn xuất của platinum và taxane cũng được biết là gây ra bệnh thần kinh ngoại biên. Bệnh nhân đái tháo đường cũng được chẩn đoán là có nguy cơ mắc bệnh thần kinh hơn và kéo dài hơn với các triệu chứng tồn tại đến 2 năm sau hoá trị.

**Liệu pháp nhắm đích:** Liệu pháp TKIs và chất ức chế mTOR làm cải thiện tiên lượng trên bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, cả 2 thuốc đều được ghi nhận gây cản trở quá trình chuyển hoá glucose gây hiện tượng hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết với tỷ lệ được báo cáo là 15-50% tùy thuộc đích phân tử. Đối với các thuốc TKIs, nilotinib và crizotinib có nguy cơ gây tăng đường huyết lần lượt là 40% và 49% trong khi imatinib và dasatinib được báo cáo là gây hạ đường huyết. Hạ đường huyết nặng được ghi nhận nhiều lần ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib hoặc imatinib. Ngoài ra, Evorimus (chất ức chế mTOR đường uống) giảm bài tiết insullin do do ức chế mTORC1- chất thúc đẩy tình trạng kháng insulin và tăng bài tiết insulin).

**Liệu pháp ức chế điểm miễn dịch (ICI):** Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng những loại thuốc này cũng có thể gây ra sự phát triển bệnh đái tháo đường. Cụ thể, các ICI, chẳng hạn như kháng nguyên tế bào lympho T gây độc tế bào 4 (CTLA-4) và các chất ức chế protein chết tế bào 1 (PD-1) được phát hiện là gây ra đái tháo đường với ở một tỷ lệ thấp bệnh nhân (1%-2% trong các chế độ ICI). Trong số các loại thuốc này, thuốc ức chế PD-1 (pembrolizumab và nivolumab) có nhiều khả năng gây ra bệnh đái tháo đường hơn so với chỉ dùng thuốc ức chế CTLA-4 (ipilimumab). Sự phát triển của bệnh đái tháo đường do ICI gây ra có thể biểu hiện dưới dạng bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin mới khởi phát hoặc tình trạng bệnh đái tháo đường típ 2 đã có trước đó trở nên trầm trọng hơn.



## 1. Nhiễm khuẩn do *Acinetobacter Baumanii*

### a. Vài nét về nhiễm khuẩn do CRAB

Chi *Acinetobacter* gồm những cầu trực khuẩn, gram âm, hiếu khí, không lên men đường, không di động, catalase dương tính, oxydase âm tính. Trong các loài *Acinetobacter* được phát hiện, *A.baumani* là chủng có ý nghĩa lâm sàng nhất bởi đây là một trong những vi khuẩn chính gây nên nhiễm khuẩn bệnh viện nguy hiểm đến tính mạng. Tỷ lệ nhiễm *A.baumani* trên toàn cầu ước tính là khoảng 1.000.000 trường hợp mỗi năm, trong đó 50% các chủng phân lập được đã kháng với nhiều loại kháng sinh. Tại các Đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) của Hoa Kỳ và châu Âu ghi nhận trên 50% *A.baumani* có khả năng kháng carbapenem (CRAB). Viêm phổi là bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất của CRAB; khoảng 55% ca nhiễm CRAB liên quan đến hệ hô hấp. Nhiễm khuẩn do *A.baumani* làm tăng nguy cơ tử vong và kéo dài thời gian nằm viện [1,2,3].

### b. Các kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn CRAB

Nhằm tránh việc điều trị không cần thiết, trước khi điều trị nhiễm khuẩn do *A.baumani*, cần đánh giá lâm sàng để loại trừ khả năng dương tính giả hoặc mẫu bệnh phẩm tạp nhiễm do lấy/xử lý mẫu không chính xác. Bên cạnh sử dụng kháng sinh, tìm và loại bỏ nguồn gốc nhiễm khuẩn cũng rất quan trọng bao gồm: thay catheter/các thiết bị can thiệp khác và can thiệp ngoại khoa để loại bỏ ổ nhiễm khuẩn. Hiện nay chưa có phác đồ kháng sinh tiêu chuẩn cho nhiễm khuẩn do CRAB. Dựa trên tính nhạy cảm *in vitro*, các

kháng sinh thường được sử dụng để điều trị nhiễm trùng CRAB bao gồm polymyxin, tigecyclin và sulbactam. Các kháng sinh khác như minocyclin, trimethoprim-sulfamethoxazol, rifampicin, fosfomycin và aminoglycosid đôi khi được sử dụng nhưng hầu như chỉ trong các phác đồ kết hợp. Bảng 1 tóm tắt về liều và tác dụng không mong muốn của các kháng sinh thường được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB [4].

Kháng sinh	Liều cho người lớn chức năng gan và thận bình thường)	Nhận xét	ADR cần lưu ý
<sup>a</sup> Ampicillin-sulbactam	3 g (2g ampicilin+1g sulbactam) mỗi 4 giờ nếu: - không dung nạp hoặc nguy cơ gặp độc tính dẫn tới không thể dùng liều cao hơn - nhiễm trùng nhẹ		
<sup>a</sup> Ampicillin-sulbactam	- 9 g (6g ampicilin+3g sulbactam) mỗi 8 giờ, mỗi lần truyền trong 4 giờ - 27 g truyền liên tục trong 24 giờ	Liều cao, thích hợp cho CRAB kháng ampicillin-sulbactam	Độc tính trên gan (1%)
Cefiderocol	2 g mỗi 8 giờ, mỗi lần truyền trong 3 giờ		Tăng men gan (2–16%) Hạ kali máu (11%)
Colistin	Theo hướng dẫn đồng thuận quốc tế <sup>b</sup>		Độc tính trên thận (1–18%) Độc tính thần kinh (1–7%)
Eravacyclin	1 mg / kg / liều mỗi 12 giờ		Rối loạn tiêu hoá (2–7%)
<sup>c</sup> Imipenem-cilastatin	500 mg mỗi 6 giờ, mỗi lần truyền trong 3 giờ		Động kinh (1%)



Kháng sinh	Liều cho người lớn chức năng gan và thận bình thường)	Nhận xét	ADR cần lưu ý
<sup>c</sup> Meropenem	2 g mỗi 8 giờ, mỗi lần truyền trong 3 giờ		Động kinh (<1%)
Minocyclin	200 mg mỗi 12 giờ		Độc tính thần kinh (1–3%)
Tigecyclin	Liều nạp: 200 mg, sau đó liều duy trì 100 mg mỗi 12 giờ	Liều cao	Độc tính trên gan (2–5%) Viêm tụy (<1%),

<sup>a</sup> Hiện chỉ có ampicillin-sulbactam là thích hợp cho đơn trị liệu. Tất cả các kháng sinh khác nên được sử dụng dựa trên tính nhạy cảm khi kết hợp với ampicillin sulbactam ngoại trừ ở những bệnh nhân dị ứng với penicillin

<sup>b</sup> Đồng thuận quốc tế về việc sử dụng tối ưu các polymyxin năm 2019

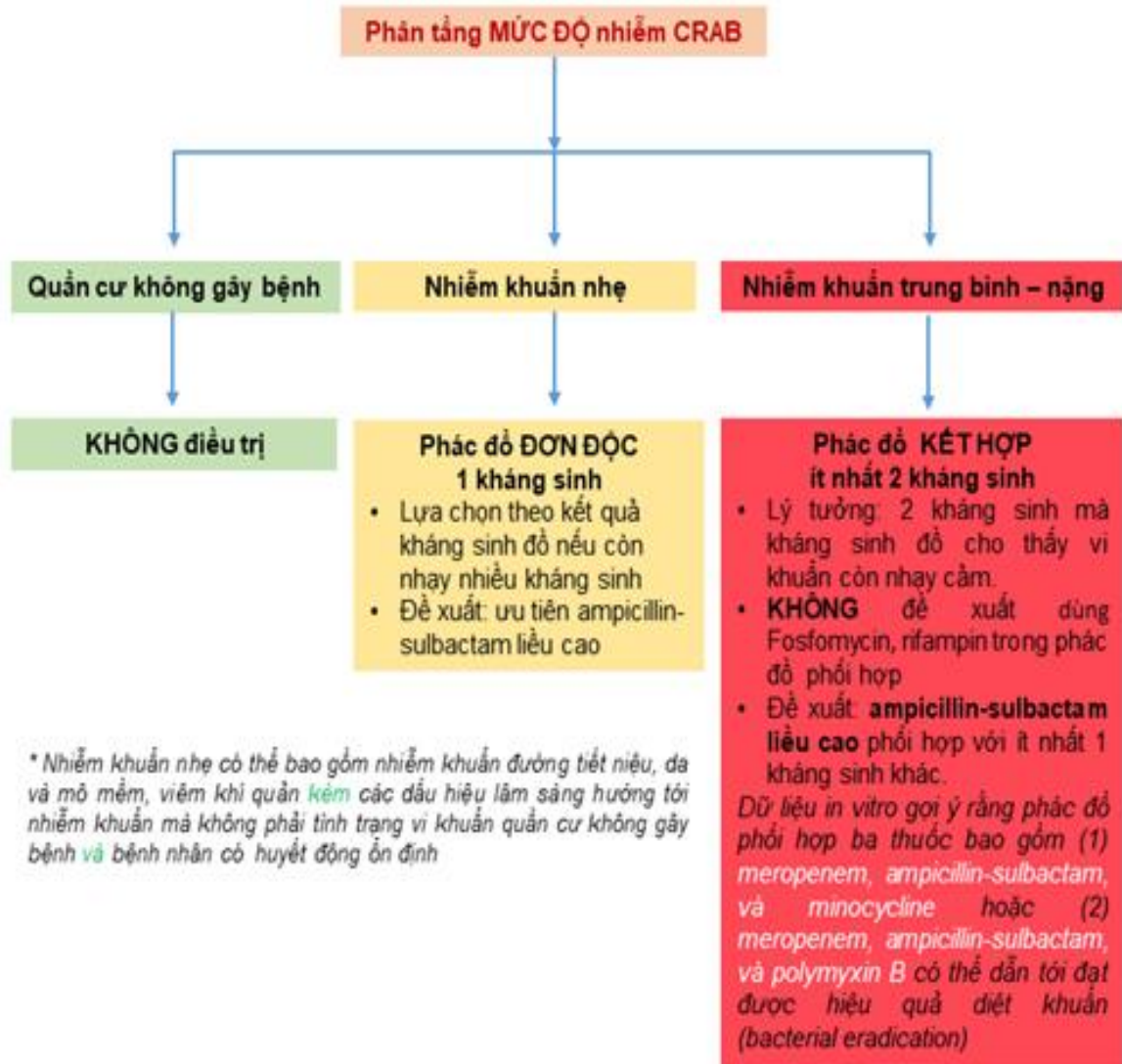
<sup>c</sup> Carbapenems có thể được coi như kháng sinh thứ ba trong các phác đồ phối hợp

### **Bảng 1. Tóm tắt một số kháng sinh được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do CRAB**

#### **c. Tiếp cận đề xuất điều trị CRAB theo IDSA**

Ngày 31/3/2022, Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) đã công bố Hướng dẫn về Điều trị Nhiễm khuẩn Gram âm kháng thuốc - phiên bản 2.0, trong đó có đưa ra một số đề xuất về điều trị nhiễm khuẩn do CRAB. Do bằng chứng y văn về tối ưu điều trị cho nhiễm khuẩn này còn hạn chế nên không cung cấp dưới dạng “khuyến cáo” mà chỉ đưa ra “đề xuất về tiếp cận điều trị” dựa trên

kinh nghiệm lâm sàng, ý kiến chuyên gia và đánh giá các y văn hiện có. Trong hướng dẫn này, IDSA nhấn mạnh vai trò ampicillin/sulbactam như là liệu pháp nền tảng trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB. Hình 1 gợi ý lược đồ tiếp cận điều trị CRAB cho bệnh nhân người lớn theo IDSA [5].



**Hình 1. Gợi ý lược đồ tiếp cận điều trị CRAB cho bệnh nhân người lớn theo IDSA**

Bên cạnh sự đồng thuận về vai trò của sulbactam liều cao, hướng dẫn của IDSA cũng giảm mức độ khuyến cáo cho việc sử dụng phác đồ colistin kết hợp meropenem trong điều trị CRAB. Cụ thể 2 thử nghiệm lớn đánh giá vai trò của colistin đơn trị liệu và colistin kết hợp meropenem trên các đối tượng chủ yếu là bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi do CRAB cho kết quả: Việc bổ sung thêm meropenem với liều 2g mỗi 8 giờ và truyền kéo dài vào phác đồ colistin không cải thiện kết quả lâm sàng (thể hiện qua chỉ số tỉ lệ tử vong 28 ngày, thất bại lâm sàng) so với phác đồ colistin đơn độc. Từ kết quả nghiên cứu này, **IDSA khuyến nghị không sử dụng phác đồ**

phối hợp colistin và meropenem mà không có thêm thuốc thứ 3 trong điều trị CRAB [5].

## 2. Vai trò của chế độ sulbactam liều cao trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

Sulbactam là chất ức chế beta-lactamase cạnh tranh, không hồi phục, thường được kết hợp với kháng sinh beta-lactam (ampicillin hoặc cefoperazon) để bảo tồn hoạt tính của các kháng sinh này. Ngoài ra, sulbactam thể hiện hoạt tính nội tại chống lại các loài *Acinetobacter* có thể do có ái lực liên kết chọn lọc với các protein gắn penicilin (PBP) của loài này. Ở liều cao, sulbactam sẽ làm bão hòa các PBP (PBP1 và PBP3) của các chủng *A.baumani*. **Lực liên kết với PBP ở chủng *Acinetobacter* kháng imipenem của sulbactam lớn hơn tazobactam và không được phát hiện với axit clavulanic [7].** Hoạt tính độc đáo của sulbactam chống lại *A.baumani* đã được quan sát thấy thông qua các nghiên cứu trong ống nghiệm *in vitro*, mô hình động vật và nghiên cứu lâm sàng. Với dữ liệu y văn tới hiện tại, ampicillin-sulbactam liều cao là kháng sinh có bằng chứng tốt nhất trong điều trị CRAB [4].

Năm 2021, Liu và cộng sự đã công bố phân tích gộp của 18 nghiên cứu bao gồm 1835 bệnh nhân cho thấy rằng ampicillin-sulbactam liều cao (ít nhất 18 g mỗi ngày) kết hợp với kháng sinh thứ hai là phác đồ hiệu quả nhất để giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng do CRAB [6]. Vào năm 2017, Jung và cộng sự công bố phân tích gộp của 23 nghiên cứu bao gồm 2118 bệnh nhân, kết quả cũng chứng minh: ampicillin-sulbactam hiệu quả nhất trong giảm tỷ lệ tử vong khi so sánh với phác đồ có polymyxin hoặc tetracyclin [8]. Những bằng chứng này cùng với những nghiên cứu khác đã thuyết phục hội đồng IDSA đưa ra đề xuất sử dụng ampicillin-sulbactam liều cao (đơn trị hoặc phối hợp) làm phác đồ nền tảng ưu tiên để điều trị CRAB đe dọa tính mạng. Hơn nữa, các bằng chứng cho

thấy kể cả khi CRAB không nhạy *in vitro* với ampicillin-sulbactam, nhưng dùng ampicillin-sulbactam liều cao vẫn có hiệu quả *in vivo* thông qua cơ chế bão hòa PBP [5].

### **Tài liệu tham khảo**

1. Tờ thông tin sản phẩm Ama-Power (Ampicillin-sulbactam) lưu hành tại bệnh viện.
2. Tờ thông tin sản phẩm Basultam (Cefoperazon-sulbactam) lưu hành tại bệnh viện.
3. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):687-93.
4. Bartal C, Rolston KVI, Neshor L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. *Infect Dis Ther.* 2022.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis.* 2022.
6. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;24:136-47.
7. Urban C, Go E, Mariano N, Rahal JJ. Interaction of sulbactam, clavulanic acid and tazobactam with penicillin-binding proteins of imipenem-resistant and-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *FEMS microbiology letters.* 1995;125(2-3):193-7.
8. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):31
9. <https://www.benhvien108.vn/duoc-lam-sang/vai-tro-cua-che-do-sulbactam-lieu-cao-trong-dieu-tri-nhiem-khuan-do-acinetobacter-baumannii-khang-carbapenem.htm>



**Thoát mạch (extravasation)** là sự rò rỉ hoặc xâm nhập của bất kỳ chất lỏng nào (dịch hoặc thuốc) vào tổ chức dưới da, các thuốc gây phỏng da khi thoát mạch có thể gây hoại tử mô hoặc loét da, các thuốc kích thích gây viêm hoặc đau tại vị trí thoát mạch.

Mặc dù có nhiều thuốc gây kích ứng khi chúng thoát ra và thâm nhập vào các mô ngoài mạch, nhưng sự thoát mạch của các thuốc có khả năng gây phỏng rộp với nguy cơ gây hủy hoại mô và tổn thương nghiêm trọng kéo dài. Các thuốc hay gây thoát mạch được biết đến nhiều (đặc biệt với khả năng gây phỏng rộp) là các thuốc gây độc tế bào (hóa trị liệu), bên cạnh đó cũng có một số thuốc không phải là thuốc gây độc tế bào cũng có thể xảy ra thoát mạch và gây phỏng rộp như calcium clorid, digoxin, diazepam, phenytoin....

Với các tác nhân hóa trị liệu, thông thường được phân làm 3 nhóm chính dựa vào nguy cơ gây hoại tử mô khi thoát mạch:

- **Các thuốc gây phỏng rộp (Vesicants):** Là những thuốc có đặc tính gây phá hủy, hoại tử mô nếu chúng thoát mạch ra ngoài với các mức độ triệu chứng khác nhau: đau, sưng tấy, phỏng rộp, đỏ da và hoại tử có thể xảy ra. Nhóm thuốc này được chia làm 2 nhóm: các hoạt chất có **liên kết DNA** thường được **lưu giữ lâu ở mô** và gây **tổn thương kéo dài**; các hoạt chất không liên kết với DNA thường nhanh chuyển hóa, nhanh bị bất hoạt, dễ pha loãng và dễ rửa trôi hơn.

- **Các thuốc gây kích ứng/kích thích (Irritants):** Là những thuốc gây đau, nhức, tức mạch hoặc sưng vị trí tĩnh mạch tiêm mà có thể có viêm hoặc không, hiếm khi gây ra các tiến triển tổn thương trên mô.

- **Các thuốc không gây phỏng rộp (Non-vesicants):** Nhóm thuốc còn lại, thường rất ít hoặc không gây phá hủy hoặc hoại tử mô nếu xảy ra thoát mạch. **PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ THOÁT MẠCH**

Theo phân loại của NCI CTCAE (Tiêu chí thuật ngữ phổ biến về biến cố bất lợi của Viện ung bướu quốc gia – Hoa Kỳ, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), phản ứng thoát mạch tại vị trí tiêm truyền được phân làm 5 mức độ hậu quả như sau:

- **Độ 1:** Có rất ít hoặc không có phản ứng, dấu hiệu, triệu chứng của phản ứng thoát mạch
- **Độ 2:** Hồng ban với các triệu chứng liên quan (sưng, đau, chai cứng, viêm mạch)
- **Độ 3:** Loét và hoại tử, tổn thương mô nghiêm trọng, cần chỉ định phẫu thuật can thiệp
- **Độ 4:** Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu, chăm sóc tích cực
- **Độ 5:** Tử vong



Thuốc gây phỏng rộp (Vesicants)	Thuốc gây kích ứng (Irritants)	Thuốc không gây phỏng rộp (Non-vesicants)
<b>Thuốc liên kết DNA</b>	Carmustin	Arsenic trioxid
<b>Mechlorethamin</b>	Ifosfamid	Asparaginase
<b>Bendamustina</b>	Streptozocin	Bleomycin
<b>Doxorubicin</b>	Dacarbazin	Bortezomib
<b>Daunorubicin</b>	Melphalan	Cladribin
<b>Epirubicin</b>	Doxorubicin dạng liposom	Cytarabin
<b>Idarubicin</b>	Daunorubicin dạng liposom	Etoposid dạng muối phosphat
<b>Dactinomycin</b>	Mitoxantron	Gemcitabin
<b>Mitomycin C</b>	Etoposid	Fludarabin
<b>Mitoxantrona</b>	Teniposid	Các Interferon
<b>Thuốc không liên kết DNA</b>	5-Fluorouracil	Interleukin-2
<b>Vincristin</b>	Carboplatin	Methotrexat
<b>Vinblastin</b>	Cisplatin	Các kháng thể đơn dòng
<b>Vindesin</b>	Oxaliplatin	Pemetrexed
<b>Vinorelbin</b>	Irinotecan	Raltitrexed
<b>Docetaxela</b>	Topotecan	Temsirolimus
<b>Paclitaxel</b>	Ixabepilon	Thiothepa
<b>Trabectedin</b>		Cyclophosphamid

Bảng 1. Phân loại các thuốc hóa trị liệu theo khả năng gây tổn thương khi thoát mạch

## 1. DỰ PHÒNG

- Đối với đường truyền ngoại vi: nên chọn những đường truyền mới được đặt, lựa chọn các tĩnh mạch lớn, còn nguyên vẹn và máu phải trở lại kim tiêm truyền tốt trước khi bắt đầu truyền.
- Vị trí đặt đường truyền nên lựa chọn theo thứ tự ưu tiên sau: Cẳng tay (tĩnh mạch nền, tĩnh mạch đầu và tĩnh mạch giữa), mu bàn tay, cổ tay, hố trước khu u.
- Các kim bươm hoặc kim nhựa cần được cố định chặt bằng băng dính. Xác định sự thông của đường truyền bằng cách bơm 5-10mL natriclorid 0,9% hoặc glucose 5%.

- Nên sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Cần pha loãng các thuốc hóa chất, nên truyền vào tĩnh mạch ở cẳng tay. Sau khi truyền hóa chất nên truyền tiếp dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Trong quá trình truyền, nên theo dõi chặt dấu hiệu đau (thường được mô tả như cảm giác nóng rát chạy dọc theo tĩnh mạch) và kiểm tra biểu hiện ban đỏ và sưng.

## 2. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ THOÁT MẠCH

Có nhiều biện pháp được khuyến cáo xử lý khi thoát mạch tùy theo từng tác nhân cụ thể nhưng nhìn chung, quy trình xử lý được thực hiện theo các bước sau:

- Bước 1: **Ngừng truyền dịch**, khi nghi ngờ có sự thoát mạch, nên ngừng truyền dịch/thuốc ngay. Nếu không chắc chắn phản ứng xảy ra, đường truyền nên được kiểm tra bằng việc rút vài ml máu và truyền thận trọng một vài ml muối sinh lý hoặc glucose.
- Bước 2: **Không tháo bỏ kim tiêm, kim luồn (giữ nguyên)**, Không nên tháo kim ngay lập tức mà nên để ở vị trí thuận tiện để hút dịch từ vị trí thoát mạch ra và để sử dụng các thuốc đối kháng phù hợp (nếu có) ở vị trí thoát mạch.
- Bước 3: **Hút dịch**, Cố gắng hút lượng thuốc ra càng nhiều càng tốt ở vị trí thoát mạch
- Bước 4: **Đánh dấu** khu vực thoát mạch bằng bút dạ
- Bước 5: **Tháo kim luồn, kim tiêm**
- Bước 6\*: **Báo bác sỹ** về thuốc gây thoát mạch, bác sỹ đưa ra các hướng xử trí cụ thể
- Bước 7: **Nâng cao tay/chân** có vị trí thoát mạch, đánh giá và **sử dụng thuốc giảm đau** nếu cần thiết
- Bước 8: **Ghi chép đầy đủ ADR**



### 3. XỬ TRÍ CƠ HỌC

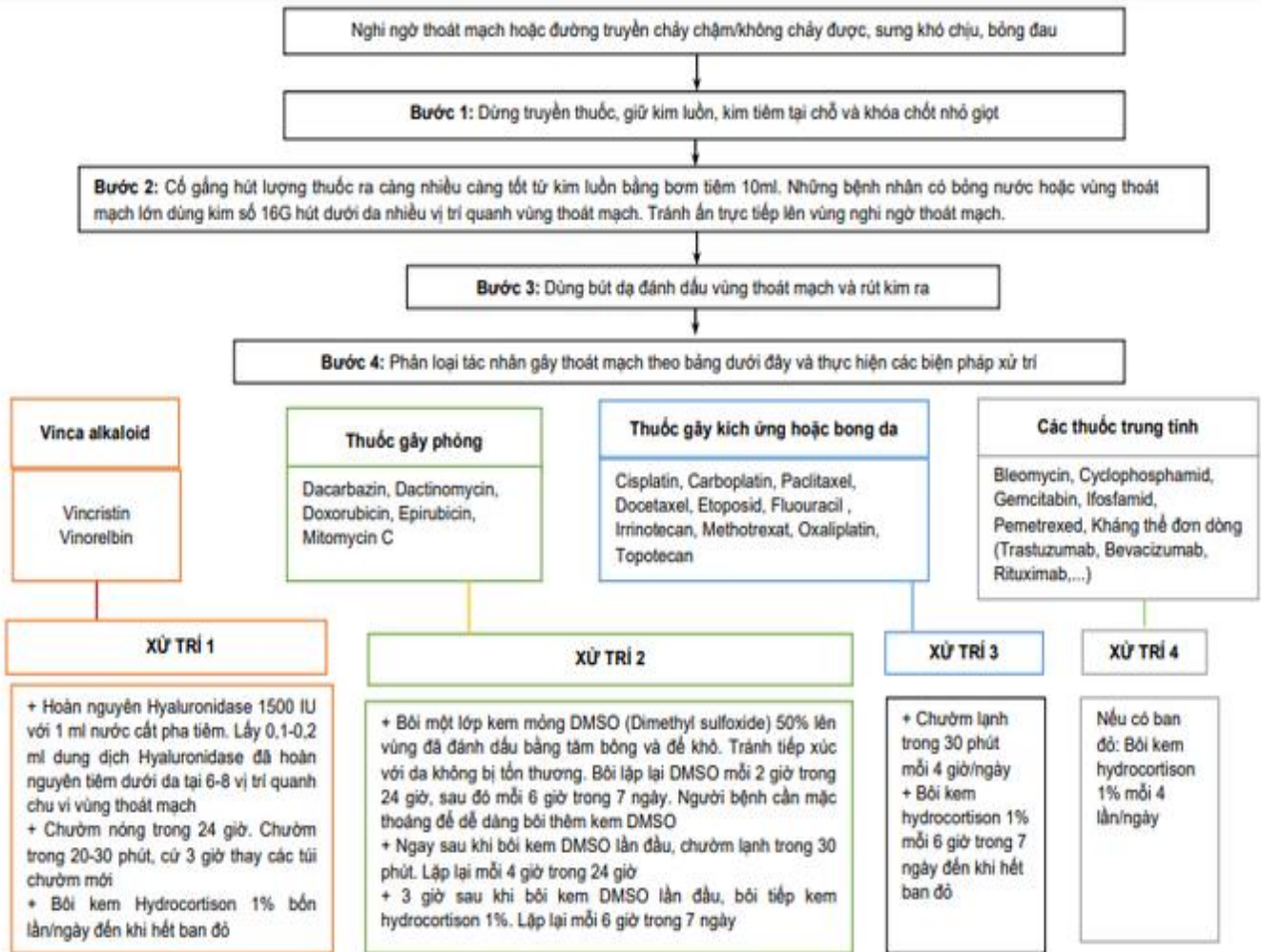
Có 2 biện pháp cơ học chính được áp dụng để xử trí thoát mạch: khu trú (chườm lạnh), phân tán (chườm nóng). Tùy theo tác nhân gây thoát mạch là gì để lựa chọn phương pháp phù hợp:

- **Chườm lạnh:** để hạn chế sự lan rộng của thuốc thông qua làm co mạch và làm giảm hấp thu thuốc vào tế bào do giảm nhiệt độ.
- **Chườm ấm/nóng:** để gây giãn mạch và tăng dòng máu vào mô, vì vậy tăng sự phân tán thuốc ra xung quanh.

<b>Chườm lạnh</b> <i>nhóm Anthracycline, nhóm chống chuyển hoá (Mitomycine, Dactinomycine), nhóm Alkyl hoá</i>	<b>Chườm nóng</b> <i>nhóm Alkaloid, nhóm Taxan, nhóm Platinum</i>
<i>Mechlorethamin</i>	Vinblastin
<i>Bendamustin</i>	Vincristin
<i>Carboplatin</i>	Vindesin
<i>Cisplatin</i>	Vinorelbin
<i>Dacarbazin</i>	Etoposid
<i>Mitomycin C</i>	Docetaxel
<i>Daunorubicin (kể cả dạng liposom)</i>	Paclitaxel
<i>Doxorubicin (kể cả dạng liposom)</i>	Oxaliplatin
<i>Epirubicin</i>	
<i>Idarubicin</i>	

*Bảng 2. Khuyến cáo chườm nóng/lạnh theo tác nhân gây thoát mạch*

## 4. QUY TRÌNH XỬ LÝ THOÁT MẠCH



## 5. CÁC THUỐC ĐỐI KHÁNG TRONG XỬ TRÍ THOÁT MẠCH VÀ ÁP DỤNG

### Các corticoids dùng ngoài

**Corticosteroid** thường được sử dụng nhất trong thoát mạch do **anthracyclin**. Hydrocortison là corticoid thường được khuyến cáo nhiều nhất mặc dù dexamethason cũng đã được sử dụng. Chúng được khuyến cáo sử dụng để làm

giảm tình trạng viêm tại vị trí thoát mạch. Tác dụng này vẫn chưa được khẳng định, và cũng không thể chứng minh rằng tổn thương mô từ việc thoát mạch là kết quả của quá trình viêm.

Một nghiên cứu lâm sàng trên 53 bệnh nhân thoát mạch do các thuốc khác nhau cho thấy rằng **tiêm dưới da đa liều hydrocortison sau khi bôi da**

**betamethason** ngăn ngừa hoại tử mô hay yêu cầu phải điều trị phẫu thuật ở bệnh nhân. Thực tế, không có bệnh nhân nào cần phải phẫu thuật cắt bỏ và tất cả tổn thương được giải quyết. Khoảng thời gian chữa lành tổn thương phụ thuộc vào mức độ thoát mạch và loại thuốc. Tuy nhiên, trong nghiên cứu hồi cứu 175 ca lâm sàng thoát mạch, 46% bệnh nhân sử dụng corticoid đường dùng bên trong cần phải phẫu thuật cắt bỏ so với chỉ 13% bệnh nhân không sử dụng corticoid, điều này cho thấy tác động có hại. Với tài liệu này, sử dụng corticoid tiêm dưới da không được khuyến cáo.

### **Natri thiosulfat**

**Mechlorethamin** là một tác nhân gây thoát mạch phòng rộp có liên kết với DNA và thường gây ra các tổn thương loét, hoại tử trầm trọng sau thoát mạch. Trong một số thí nghiệm động vật, natri thiosulfat không có khả năng ngăn ngừa độc tính trên da khi sử dụng đường tiêm tĩnh mạch ngay lập tức trước

hoặc sau thoát mạch. Tuy nhiên, sử dụng tiêm dưới da natri thiosulfat ngay sau khi thoát mạch tại vị trí thoát mạch, natri thiosulfat có tác dụng bảo vệ, giảm tổn thương. Do đó, những trường hợp thoát mạch do mechlorethamin khuyến cáo tiêm dưới da mỗi 2 ml dung natri thiosulfat 1/6 (trộn 4 ml natri thiosulfat 10% với 6 ml nước vô trùng) cho mỗi mg mechlorethamin nghi ngờ thoát mạch ra ngoài.

### **Dimethyl sulfoxid (DMSO)**

DMSO là một dung môi phổ biến với khả năng thâm nhập tốt vào các mô khi sử dụng bôi ngoài da. Hoạt chất này có đặc tính thu hồi gốc tự do và có khả năng đẩy nhanh việc loại bỏ các thuốc đã thoát mạch ra khỏi mô. Một thử nghiệm tiến cứu trên 20 bệnh nhân cho thấy lợi ích lâm sàng trong việc quản lý thoát mạch do các thuốc nhóm anthracyclin. Bôi DMSO ngay sau khi thoát mạch cho thấy có hiệu quả rõ rệt trong việc ngăn ngừa loét, hoại tử tiến triển.

DMSO là lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân xảy ra thoát mạch với các thuốc anthracyclin, mitomycin C hoặc truyền các muối platin (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin).

### **Dexrazoxan**

**Dexrazoxan** được chỉ định sử dụng phòng ngừa các độc tính tích lũy trên tim do điều trị với các thuốc nhóm anthracyclin ở những bệnh nhân ung thư vú tiến triển và/hoặc di căn đã nhận liều doxorubicin tích lũy 300 mg/m<sup>2</sup> trước đó hoặc liều epirubicin tích lũy 540 mg/m<sup>2</sup> trước đó khi mà cần điều trị thêm với anthracyclin.

Cơ chế bảo vệ tim mạch chưa được làm sáng tỏ đầy đủ, tuy nhiên dựa trên bằng chứng sẵn có người ta cho rằng: độc tính trên tim phụ thuộc liều của anthracyclin do các gốc oxy hóa tự do của sắt tạo ra do anthracyclin gây độc cho cơ tim. Dexrazoxan, một dẫn chất của EDTA (ethylen diamine tetra-acetic acid), được thủy phân trong các tế bào tim thành sản phẩm mở vòng ICRF-198. Cả dexrazoxan (ICRF-

187) và ICRF-198 có khả năng tạo thành phức với ion kim loại. Vì vậy, chúng có thể tạo ra tác dụng bảo vệ tim mạch bằng cách loại bỏ các ion kim loại do đó ngăn cản hình thành phức hợp Fe<sup>3+</sup>-anthracyclin từ phản ứng oxy hóa khử và hình thành gốc tự do.

### **Hyaluronidase**

**Hyaluronidase** có thể được sử dụng để tăng cường sự thẩm thấu của việc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, gây tê tại chỗ và tiêm truyền dưới da và để thúc đẩy quá trình hấp thu của các dịch mà máu ở các mô.

Hyaluronidase cho thấy có hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoại tử do thoát mạch các vinca alkaloid. Liều 1-6 ml dung dịch 150U/ml tiêm vào đường truyền hiện có khi thoát mạch, và thông thường liều dùng 1 ml dung dịch hyaluronidase này cho 1 ml thuốc thoát ra khỏi mạch.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. A. Pérez Fidalgo et al., 2012, “Management of chemotherapy extravasation: ESMO– EONS Clinical Practice Guidelines”, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii167–vii173 .
2. Aimee S Payne et al., “Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants”, Uptodate. This topic last updated: Aug 31, 2017.
3. West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group, September 2012, “Chemotherapy extravasation guideline” .
4. Helen Roe, “Anthracycline extravasations: prevention and management”, *British Journal of Nursing*, 2011 (Oncology Supplement), Vol 20, No 17.
5. Clinigen Healthcare Ltd., Pack insert of “CARDIOXANE 500 mg (dexrazoxane) powder for solution for infusion”, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1234>.
6. Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm (Ban hành kèm theo Quyết định số 3809/QĐ-BYT ngày 27/08/2019)

Bộ phận Dược lâm sàng – Thông tin thuốc kính gửi quý đồng nghiệp **link khảo sát ý kiến về Bản tin Thông tin thuốc** với mong muốn nâng cao chất lượng thông tin thuốc và đáp ứng tốt hơn nhu cầu thông tin thuốc của quý đồng nghiệp và **link báo cáo ADR online** với mục đích nâng cao sử dụng thuốc an toàn, hợp lí hiệu quả toàn Viện.

*Xin chân thành cảm ơn!*



***KHẢO SÁT Ý KIẾN***



***BÁO CÁO ADR***