

BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

BULETTIN OF DRUG INFORMATION

2026
SỐ 1



MỤC LỤC

TT	Nội Dung	Trang
1	Tổng kết báo cáo ADR	1
2	Hướng dẫn báo cáo ADR trên phần mềm mới, so sánh với báo cáo	3
3	Tổng quan về thuốc ức chế miễn dịch trong huyết học	7
4	Thuốc giảm đau trong huyết học: Lựa chọn và lưu ý an toàn	10
5	Thuốc hiếm trong huyết học: Từ “Thuốc mồ côi” đến thách thức tiếp cận và phối hợp quản lý	13
6	Các thuốc tiêm tủy trong huyết học – thực trạng và đánh giá	16
7	CAR-T Cell Therapy– liệu pháp miễn dịch tiên tiến và khả năng tiếp cận tại Việt Nam	20
8	Động kinh do thuốc: Nhận diện sớm và chiến lược quản lý	23
9	Làm tròn liều hóa chất và pha chế an toàn: Nguyên tắc và ứng dụng thực hành	26
10	Một số tương tác thuốc thường gặp trong điều trị bệnh lý huyết học	28

Chủ biên

PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh

Cố vấn nội dung

PGS. TS. Bạch Quốc Khánh

PGS. TS. Vũ Đức Bình

ThS. Lê Lâm

PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng

TS. Vũ Duy Hồng

TS. Nguyễn Hữu Chiến

DSCK2. Nguyễn Duy Tân

ThS. Phạm Minh Tuấn

Biên soạn

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

DSDH. Lê Phương Thảo

ThS. Nguyễn Thị Diệu Linh

ThS. Nguyễn Lan Hương

DSDH. Trần Thị Hiền

DSDH. Đàm Thị Vân Anh

TỔNG KẾT BÁO CÁO ADR 2025

1. Thông tin về số lượng báo cáo ADR

1.1. Số lượng báo cáo từ 1/1/2025 đến 31/12/2025: 10 báo cáo

1.2. Chất lượng báo cáo:

- Đề xuất: Tất cả các báo cáo đều cung cấp đầy đủ thông tin, bao gồm: thông tin chung, thông tin bệnh nhân, phản ứng có hại, thuốc nghi ngờ và thẩm định từ đơn vị gửi báo cáo.

2. Thông tin về người báo cáo

2.1. Đối tượng báo cáo ADR

Đối tượng tham gia	Số báo cáo (N=10)	Tỷ lệ (%)
Bác sĩ	1	10
Dược sĩ (thu thập thông tin, hoàn thiện báo cáo)	9	90

2.2. Các khoa phòng báo cáo

Khoa phòng	Số báo cáo (N=10)	Tỷ lệ (%)
Bệnh máu tổng hợp	2	20
Bệnh máu trẻ em	3	30
Ghép tế bào gốc	5	50

3. Thông tin về thuốc nghi ngờ gây ADR

3.1. Tiền sử dị ứng của bệnh nhân

Tiền sử	Số báo cáo (N=11)	Tỷ lệ (%)
Có tiền sử dị ứng trước đó	1	10
Không có tiền sử dị ứng trước đó	9	90

3.2. Thuốc nghi ngờ gây ADR

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Biệt dược	Số báo cáo
Kháng sinh	Ciprofloxacin	Ciptocin 400mg	1
	Amoxicillin	Curam 875mg+125mg	1
	Imipenem+Cilastatin	Raxadin	1
	Cefazidim	Tenamyd ceftazidim	1
Kháng virus	Aciclovir	Aciclovir 200mg	2
Corticosteroid	Dexamethason	Dexamethason 4mg	1
	Methyl prednisolone	Vinsolon 40mg	1
Điều trị ung thư	Vincristin	Vincran 1mg	2
	Methotrexat	Methotrexat Ebewe 500mg/5ml	1
		Methotrexat Belmed 1000mg	1
	Asparaginase	L-aspase	1
Điều hoà miễn dịch	Nilotinib	Tasgina	1
	Lenalidomide	Lenagio 25	1
Kháng thể đơn dòng	Daratumumab	Darzalex	1
Giải độc	Calci folinat	Calci folinate 50mg/5ml	1

3.3. Đường dùng của thuốc

Đường dùng	Số thuốc (N=16)	Tỷ lệ (%)
Uống	4	25
Tiêm/truyền tĩnh mạch	12	75

3.4. Mức độ nghiêm trọng của ADR

Mức độ	Số báo cáo (N=10)	Tỷ lệ (%)
Không nghiêm trọng	6	60
Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện	3	30
Đe dọa tính mạng	1	10

3.5. Biểu hiện lâm sàng phổ biến

Biểu hiện lâm sàng	Số biểu hiện (N=14)	Tần suất (%)
Ban ngứa, mẩn đỏ trên da	3	21,4
Sốt	1	7,1
Tăng men gan	3	21,4
Rối loạn tiêu hoá	2	14,3

Biểu hiện lâm sàng	Số biểu hiện (N=14)	Tần suất (%)
Suy thận	1	7,1
Tăng huyết áp	1	7,1
Sưng đau bắp tay	1	7,1
Rét run	1	7,1
Đau đầu	1	7,1

3.6. Đánh giá ADR theo thang Naranjo

Mối liên quan giữa thuốc và ADR	Số báo cáo (N=10)	Tỷ lệ (%)
Có thể	5	50
Có khả năng	2	20
Không chắc chắn	3	30

3.7. Kết quả sau xử trí phản ứng

Kết quả	Số báo cáo (N=10)	Tỷ lệ (%)
Hồi phục không có di chứng	8	80
Đang hồi phục	1	10
Chưa hồi phục	1	10

NIHBT

Vì sức khỏe dòng máu Việt

HƯỚNG DẪN BÁO CÁO ADR TRÊN PHẦN MỀM ISOFH

1. Mục tiêu hoạt động báo cáo ADR

Hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại bệnh viện được triển khai nhằm đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho người bệnh, với các mục tiêu chính sau:

- Phát hiện và xử trí kịp thời:

Phát hiện sớm và ghi nhận đầy đủ các ADR, đặc biệt là ADR nghiêm trọng, ADR mới, các vấn đề về chất lượng thuốc và sai sót trong sử dụng thuốc; từ đó cung cấp thông tin kịp thời giúp bác sĩ, dược sĩ xử trí cho người bệnh và xây dựng biện pháp dự phòng.

- Thu thập và đánh giá dữ liệu:

Thu thập dữ liệu để đánh giá tính an toàn của

thuốc đang sử dụng tại bệnh viện, xác định tỷ lệ và yếu tố nguy cơ gây ADR (tuổi, bệnh kèm theo, tương tác, đường dùng...), đồng thời cung cấp bằng chứng cho Hội đồng Thuốc và điều trị, Trung tâm Cảnh giác Dược để đưa ra cảnh báo và cải thiện chất lượng kê đơn, sử dụng thuốc.

- Nâng cao văn hóa an toàn người bệnh:

Thúc đẩy trách nhiệm và đạo đức nghề nghiệp của nhân viên y tế trong theo dõi, báo cáo biến cố liên quan đến thuốc, góp phần giảm tỷ lệ mắc bệnh, tử vong và chi phí điều trị do thuốc gây ra.

2. Các bước thao tác

Bước 1: Màn hình chính có chức năng “Quản lý báo cáo ADR”

The screenshot displays the main dashboard of the ISOFH software. At the top, there is a navigation bar with icons for 'Hồ sơ bệnh án' (Medical Record), 'Nhà thuốc' (Pharmacy), 'Thu ngân' (Reception), 'Báo cáo' (Reports), 'Quản lý kho' (Inventory Management), and 'Danh mục' (Categories). Below this, a grid of modules is shown, with 'Quản lý báo cáo ADR' (Manage ADR Reports) highlighted by a red rectangular box. The bottom section of the interface contains a search and filter bar with fields for 'Bộ lọc' (Filter), 'Tìm tên NB, QR NB, mã NB, mã hồ sơ' (Search patient name, QR code, code, or record code), 'Mã số phiếu' (Ticket number), 'Trạng thái phiếu' (Ticket status), 'Khoa báo cáo' (Reporting department), and date filters for 'Ngày tạo phiếu' (Ticket creation date) and 'Ngày duyệt phiếu' (Ticket approval date). There are also buttons for 'Thông thường: 0' (Normal: 0), 'Nghiêm trọng: 0' (Serious: 0), 'Rất nghiêm trọng: 0' (Very serious: 0), and 'Thêm mới' (Add new).

Bước 2: Nhập Mã hồ sơ của người bệnh – tự động phần mềm lấy thông tin Họ tên người bệnh

The screenshot shows the 'Tạo báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR)' (Create ADR Report) form. It has a title bar with a close button. The form contains two input fields: '* Mã hồ sơ' (Patient record code) and 'Họ tên NB' (Patient name). Below these fields are buttons for '← Quay lại' (Back) and 'Lưu' (Save). The form is designed to capture the necessary information for creating an ADR report.

Bước 3: Phần mềm hiển thị phiếu báo cáo ADR. Bác sĩ/điều dưỡng ghi đầy đủ các thông tin, đặc biệt các thông tin về biểu hiện ADR, cách xử trí phản ứng, thông tin thuốc nghi ngờ gây ADR.

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Họ và tên: _____ Phòng: _____
 Mã số của đơn vị báo cáo: _____
 Mã số báo cáo (Trong bản quốc gia quản lý): _____

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN
 1. Họ và tên (chữ in hoa): _____ 2. Ngày sinh: _____ 3. Giới tính: _____ 4. Chẩn đoán (nguyên nhân): _____

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)
 5. Ngày xuất hiện phản ứng: _____ 6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu tính từ lần dùng cuối cùng thuốc nghi ngờ: _____
 7. Mô tả biểu hiện ADR: _____ 8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng: _____
 9. Tiền sử (tổn thương, bệnh gan, bệnh thận...): nếu không có, điền "Không ghi nhận" _____
 10. Cách và vị trí phản ứng: _____

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng: _____
 12. Kết quả sau liệu trị về phản ứng: _____

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

STT	13. Thuốc (Tên thương mại và hàm lượng)	Dạng bào chế	Nhà sản xuất	Mã số	14. Dùng đúng 1 lần trong ngày/ tuần/ tháng	Đường dùng	Ngày đầu tiên	Ngày cuối cùng	15. Dùng đúng thuốc
1									
2									
3									
4									

16. Tên và liều lượng/ giám sát của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có các triệu chứng? _____ 17. Tại sao dùng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không? _____

18. Các thuốc dùng đồng thời (Người từ các thuốc dùng đồng thời thì phản ứng có của ADR)

Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày đầu tiên	Ngày cuối cùng	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày đầu tiên	Ngày cuối cùng

D. PHẢN ỨNG ADR CỦA ĐƠN VỊ
 19. Đánh giá mức độ liên quan giữa thuốc và ADR: _____
 20. Đơn vị điều trị ADR theo thang nào? _____
 21. Phân tích báo cáo của bệnh viện và cơ sở y tế khác: _____

E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO
 22. Họ và tên: _____ Ngày người/Chức vụ: _____
 Chức danh (tên): _____ Email: _____
 23. Chữ ký: _____ 24. Dạng báo cáo: _____ 25. Ngày báo cáo: _____

Bước 5: Lưu – Gửi duyệt

Gửi duyệt ➤ Tải file ☁ In [F2] 🖨 Lưu [F4] 💾

Mẫu nội dung Chọn dữ liệu mẫu Tạo mẫu mới

3. Lợi ích

Việc chuyển từ ghi nhận và điền tay sang báo cáo chủ động trên phần mềm quản lý bệnh viện (HIS/EMR) mang lại nhiều lợi ích vượt trội, giúp công tác giám sát ADR của bệnh viện trở nên hiệu quả, kịp thời và chuyên nghiệp hơn.

Lợi ích	Mô tả chi tiết
Tăng tỷ lệ và chất lượng báo cáo	Báo cáo dễ dàng, nhanh chóng ngay tại chỗ (bệnh phòng, phòng khám) giúp tăng số lượng báo cáo. Giao diện phần mềm giúp đảm bảo đầy đủ thông tin cần thiết (tránh thiếu sót thông tin quan trọng như lô/hạn dùng, liều dùng).
Xử lý thông tin nhanh chóng	Dữ liệu được tập trung hóa và số hóa ngay lập tức. Dược sĩ lâm sàng/Đơn vị Cảnh giác Dược nhận được thông báo real-time để thẩm định, phân loại, và đưa ra khuyến nghị xử trí kịp thời.

Lợi ích	Mô tả chi tiết
Tối ưu hóa quy trình làm việc	Giảm công việc hành chính (in ấn, lưu trữ hồ sơ giấy). Tự động hóa việc trích xuất dữ liệu bệnh nhân, thuốc đang dùng từ hồ sơ điện tử (EMR) giúp tiết kiệm thời gian cho người báo cáo.
Phân tích và Ra quyết định	Dễ dàng trích xuất báo cáo tổng hợp theo thuốc, khoa phòng, mức độ nghiêm trọng, và các yếu tố nguy cơ khác để HĐT&ĐT phân tích xu hướng, đưa ra các quyết định quản lý thuốc (ví dụ: thay đổi phác đồ, ngừng/hạn chế sử dụng một số lô thuốc, tập huấn chuyên đề).
Liên kết dữ liệu	Dễ dàng kết nối dữ liệu báo cáo ADR với các hệ thống cảnh báo khác (ví dụ: cảnh báo tương tác thuốc, chống chỉ định) trên phần mềm, tạo thành một hệ thống quản lý an toàn thuốc toàn diện.

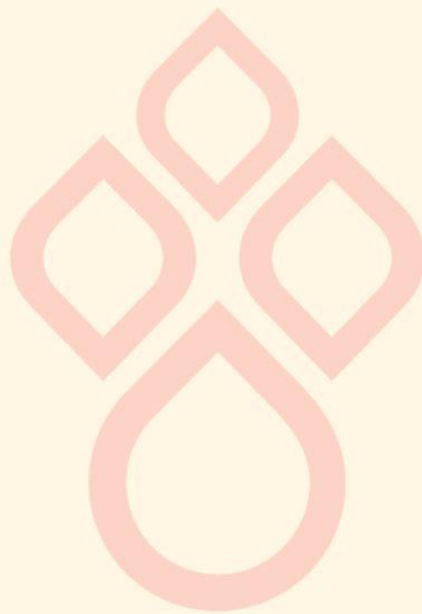
4. So sánh với cách báo cáo cũ

Tiêu chí	Hệ thống Cũ (Thủ công)	Hệ thống Mới (Tích hợp Phần mềm)
Tính chủ động của người báo cáo	Thụ động. Người báo cáo phải tự điền tay vào mẫu, tìm kiếm thông tin.	Chủ động. Người báo cáo (Bác sĩ, Điều dưỡng) có thể thao tác trực tiếp trên máy tính ngay tại khoa lâm sàng.
Quy trình báo cáo	Phức tạp, nhiều bước	Đơn giản, tinh gọn
Nguồn dữ liệu	Phải tra cứu thủ công Hồ sơ bệnh án giấy/điện tử để lấy thông tin bệnh nhân, thuốc sử dụng, và chi tiết ADR.	Tự động trích xuất thông tin từ Hồ sơ bệnh án điện tử (EMR/HIS) (Ví dụ: Tên bệnh nhân, mã số, thuốc đang dùng, liều dùng, ngày dùng).
Thời gian xử lý	Chậm. Có độ trễ lớn giữa lúc phát hiện và lúc xử lý.	Nhanh chóng/Real-time. Báo cáo được gửi tới khoa Dược, Dược sĩ nhận thông báo ngay lập tức trên phần mềm để thẩm định và phản hồi.
Tỷ lệ báo cáo	Thấp, do quy trình rườm rà, tốn thời gian và dễ bị quên.	Cao hơn, do dễ thao tác, tích hợp vào quy trình làm việc hàng ngày.
Chất lượng dữ liệu	Không đồng nhất. Dễ bị bỏ sót thông tin quan trọng.	Đồng nhất và đầy đủ.
Khả năng phân tích	Khó khăn. Phải nhập lại dữ liệu vào Excel để thống kê, mất nhiều thời gian tổng hợp.	Dễ dàng. Phần mềm tự động tạo các báo cáo, phục vụ Hội đồng Thuốc và điều trị ra quyết định.
Lưu trữ và tra cứu	Khó khăn. Lưu trữ hồ sơ giấy, dễ thất lạc, tốn diện tích, tra cứu tốn thời gian.	Dễ dàng. Lưu trữ tập trung trên hệ thống.

Tiêu chí	Hệ thống Cũ (Thủ công)	Hệ thống Mới (Tích hợp Phần mềm)
Phản hồi/Feedback	Thường không có hoặc chậm. Phản hồi thường bằng điện thoại.	Hiệu quả. Dược sĩ có thể nhập trực tiếp kết quả thăm định và khuyến nghị vào báo cáo, Bác sĩ/Điều dưỡng nhận được phản hồi ngay trên phần mềm.

Tóm lại, việc chuyển đổi sang hệ thống mới sẽ giúp bệnh viện tạo ra một hệ thống Cảnh giác Dược mạnh mẽ hơn, tối ưu hóa nguồn lực và quan trọng nhất là nâng cao tính an toàn cho người bệnh thông qua việc phát hiện, xử lý và phòng ngừa ADR một cách kịp thời và có hệ thống.

Việc nâng cấp lên hệ thống mới giúp chuyển trọng tâm từ công tác hành chính, giấy tờ sang công tác chuyên môn, phân tích và can thiệp kịp thời, từ đó nâng cao chất lượng điều trị và an toàn người bệnh một cách rõ rệt.



NIHBT

Vì sức khỏe dòng máu Việt

TỔNG QUAN VỀ THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG HUYẾT HỌC

Thuốc ức chế miễn dịch đóng vai trò rất quan trọng trong việc kiểm soát, điều chỉnh hoạt động của hệ thống miễn dịch, đặc biệt trong các bệnh lý huyết học như bệnh tự miễn và ghép tế bào gốc. Sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch giúp ngăn ngừa và điều trị một số bệnh lý như thiếu máu bất sản, hội chứng

Evans, điều trị các tình trạng viêm mạn tính, hỗ trợ điều trị khi bệnh nhân trải qua ghép tế bào gốc nhằm ngăn chặn hiện tượng thải loại tế bào ghép. Nội dung về các thuốc ức chế miễn dịch dưới đây tổng hợp các nhóm thuốc chính, ứng dụng, ADR thường gặp, theo dõi điều trị nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn cho người bệnh.

1. Các nhóm thuốc ức chế miễn dịch dùng trong điều trị bệnh lý huyết học

Nhóm thuốc	Các thuốc dùng trong bệnh lý huyết học	Cơ chế tác dụng chính
Glucocorticoids	Prednisolone, Prednisone, Methylprednisolone	Ức chế gen tiền viêm, nên làm giảm sản xuất cytokine gây viêm chính (như IL-1 và IL-6), ức chế tế bào T tạo ra IL-2 và tăng sinh
Thuốc ức chế Calcineurin	Cyclosporine, Tacrolimus	Liên kết với các protein bào tương (immunophilins) và cuối cùng ức chế hoạt động của enzyme calcineurin, ngăn chặn sự khử phosphoryl hóa và sự di chuyển của yếu tố hạt nhân của tế bào T hoạt hóa (NFAT) vào nhân tế bào. Do đó làm giảm hoạt hoá các gen cytokine, bao gồm interleukin-2 (IL-2), yếu tố tăng trưởng tế bào T
Thuốc chống chuyển hoá	Azathioprine, Methotrexate, Mycophenolate mofetil	Ức chế tổng hợp ADN/ARN lympho bào. - Mycophenolate Mofetil (MMF): MMF là tiền chất được thủy phân nhanh chóng thành hoạt chất là Mycophenolic Acid (MPA). MPA ức chế chọn lọc enzym IMPDH cần thiết cho việc tổng hợp nucleotide guanine, do đó ức chế chọn lọc sự tăng sinh của tế bào B và T - Azathioprine: Là một chất chống chuyển hóa purine. Nó là một tiền chất của 6-mercaptopurine (một nucleotide giả, được đưa vào DNA, từ đó ức chế sự tăng sinh tế bào. - Methotrexate: Là chất đối kháng acid folic, hoạt động bằng cách ức chế enzyme dihydrofolate reductase, ngăn cản sự tổng hợp ARN và ADN của các tế bào có chu kỳ phân hóa nhanh - Cyclophosphamide: tạo liên kết chéo giữa hai chuỗi ADN thông qua nhóm alkyl, ngăn cản sao chép ADN và phiên mã ARN. Gây chết tế bào lympho T, B đang phân chia.

Nhóm thuốc	Các thuốc dùng trong bệnh lý huyết học	Cơ chế tác dụng chính
Thuốc ức chế mTOR	Sirolimus, Everolimus	Cả Sirolimus (SRL) và Everolimus (EVL) đều là tiền thuốc, liên kết với immunophilin FKBP-12 tạo thành phức hợp SRL/EVL-FKBP, phức hợp này liên kết và ức chế protein kinase mTOR. Do đó, ngăn chặn sự tăng sinh tế bào lympho T. SRL và EVL cũng ức chế giải phóng các chất trung gian gây viêm như interleukin và VEGF từ bạch cầu trung tính
Kháng thể đơn dòng	Rituximab (anti-CD20), Alemtuzumab (anti-CD52), Daclizumab (anti-CD25) Infliximab (anti-TNF)	- Alemtuzumab: nhắm vào kháng nguyên CD52, gây suy giảm tế bào lympho sâu và kéo dài (lympho T và lympho B). - Rituximab: nhắm đến kháng nguyên CD20 trên bề mặt tế bào lympho B, gây suy giảm tế bào B. - Daclizumab: nhắm mục tiêu vào chuỗi α của thụ thể Interleukin-2 (IL-2R), còn được gọi là CD25 trên bề mặt tế bào T đã được hoạt hóa, do đó ngăn chặn sự khuếch đại dòng tế bào T. - Infliximab: nhắm mục tiêu vào yếu tố hoại tử khối u (TNF-α), gây ức chế thụ thể TNF-α, có tác dụng ngăn chặn chuỗi phản ứng viêm.
Kháng thể đa dòng	Anti-thymocyte globulin (ATG)	Hỗn hợp kháng thể đa dòng nhắm vào nhiều kháng nguyên bề mặt của tế bào T (như CD2, CD3, CD4, CD8...), tiêu diệt và bất hoạt tế bào T thông qua đa cơ chế.

2. Chỉ định chính

Nhóm thuốc	Thuốc chính	Chỉ định
Glucocorticoids	Prednisolone, Prednisone, Methylprednisolone	Điều trị bệnh ghép chống chủ (GVHD), Lymphoma
Thuốc ức chế Calcineurin	Cyclosporine, Tacrolimus	Điều trị bệnh ghép chống chủ (GVHD)
Thuốc chống chuyển hoá	Azathioprine	Điều trị tan máu tự miễn, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch
	Methotrexate	AML, GVHD, U lympho không Hodgkin
	Mycophenolate mofetil	GVHD, Tan máu tự miễn, Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, Hội chứng Evans
Thuốc ức chế mTOR	Sirolimus, Everolimus	Điều trị GVHD
Kháng thể đơn dòng	Rituximab, Daclizumab, Alemtuzumab	Điều trị GVHD, Lymphoma
Kháng thể đa dòng	Anti-thymocyte globulin	Điều trị GVHD, Suy tủy xương

3. Tác dụng không mong muốn thường gặp và theo dõi giám sát trong quá trình sử dụng thuốc

Nhóm thuốc	ADR thường gặp	Theo dõi
Glucocorticoids	Tăng đường huyết, loãng xương, nhiễm trùng, tăng huyết áp	Đường huyết, huyết áp, dấu hiệu nhiễm trùng
Cyclosporin Tacrolimus	Độc thận, tăng huyết áp, run tay, tăng kali máu	Chức năng thận, theo dõi nồng độ thuốc trong máu
Azathioprine, Mycophenolate mofetil	Giảm bạch cầu, tiểu cầu, buồn nôn, tiêu chảy	Công thức máu
Sirolimus	Tăng lipid máu, chậm lành vết thương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, dùng đồng thời với cyclosporine làm tăng độc tính thận	Theo dõi nồng độ thuốc trong máu, chức năng thận, theo dõi cholesterol, triglyceride máu
Rituximab Alemtuzumab	Phản ứng liên quan đến truyền dịch – IRR (buồn nôn, đau đầu, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, phát ban và khó thở), thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Theo dõi và dự phòng IRR bằng thuốc (acetaminophen, thuốc kháng histamine, corticosteroids) hoặc giảm tốc độ truyền. Theo dõi công thức máu
ATG	Phản ứng truyền dịch, sốc phản vệ, sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng nhiễm trùng cơ hội	Theo dõi và dự phòng IRR bằng thuốc (acetaminophen, thuốc kháng histamine, corticosteroids) hoặc giảm tốc độ truyền Theo dõi công thức máu

Kết luận

Thuốc ức chế miễn dịch giúp cân bằng và kiểm soát hệ miễn dịch, ngăn ngừa các tổn thương do phản ứng miễn dịch quá mức hoặc thải loại trong ghép tế bào gốc, và là nền tảng trong điều trị nhiều bệnh huyết học. Việc lựa chọn và phối hợp thuốc cần dựa trên cơ chế tác

dụng, đáp ứng điều trị và nguy cơ tác dụng phụ của từng bệnh nhân. Xu hướng hiện nay hướng tới điều trị cá thể hóa với các thuốc sinh học thế hệ mới, giúp tăng hiệu quả, giảm độc tính và cải thiện tiên lượng lâu dài cho người bệnh.

Tài liệu tham khảo:

1. Tờ thông tin sản phẩm (SmPC) dành cho cán bộ y tế.
2. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Meneghini, M., Bestard, O., & Grinyo, J. M. (2021). Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 54, 101757.
4. Hussain, Y., & Khan, H. (2022). Immunosuppressive drugs. *Encyclopedia of infection and immunity*, 726.
5. Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2011). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
6. Paul, F., & Cartron, G. (2019). Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert review of clinical immunology*, 15(4), 383-389.

THUỐC GIẢM ĐAU TRONG HUYẾT HỌC LỰA CHỌN VÀ LƯU Ý AN TOÀN

Quản lý đau là một phần thiết yếu nhưng cũng là một thách thức lớn trong điều trị các bệnh lý huyết học. Bệnh nhân thường phải đối mặt với cơn đau do bệnh lý ác tính hoặc tác dụng không mong muốn của quá trình điều trị. Thuốc giảm đau không chỉ nhằm mục đích kiểm soát cơn đau mà còn phải tối ưu hóa lợi ích và giảm thiểu rủi ro trên nền bệnh nhân vốn nhạy cảm với các vấn đề về đông máu, giảm

miễn dịch và độc tính cơ quan như bệnh nhân huyết học.

1. Phân loại theo thang giảm đau của WHO

Hầu hết các hiệp hội huyết học Châu Âu (EHA, EHP, EBMT...) đều sử dụng và khuyến nghị áp dụng thang giảm đau ba bậc của WHO – được điều chỉnh cho bệnh nhân huyết học, cụ thể ở *Bảng 1*:

Bảng 1: Thang giảm đau của WHO

Bậc	Mức độ đau (VAS/NRS)	Thuốc chính	Thuốc hỗ trợ	Lưu ý trong huyết học
1	Đau nhẹ (VAS 1–3)	Paracetamol ± NSAIDs chọn lọc	Gabapentin liều thấp	Tránh NSAIDs khi giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu hoặc suy thận.
2	Đau vừa (VAS 4–6)	Tramadol, Codein ± Paracetamol	Amitriptylin, Pregabalin	Theo dõi buồn nôn, chóng mặt. Không phối hợp 2 opioid cùng nhóm.
3	Đau nặng (VAS 7–10)	Morphin, Oxycodon, Fentanyl ± NSAIDs hoặc paracetamol.	Dexamethason, thuốc nhuận tràng, an thần.	Giám sát ức chế hô hấp, táo bón, buồn nôn.
4 (mở rộng)	Đau kháng trị	Truyền morphin PCA, gây tê ngoài màng cứng, block thần kinh, xạ trị giảm đau.	—	Áp dụng tại trung tâm giảm đau chuyên khoa.

Nguyên tắc chung khi giảm đau cho bệnh nhân huyết học:

- Đánh giá đau định kỳ bằng thang VAS hoặc NRS.
- Ưu tiên Paracetamol, hạn chế NSAIDs nếu giảm tiểu cầu.
- Cá thể hóa liều opioid, theo dõi chức năng gan thận.
- Phối hợp thuốc hỗ trợ (gabapentin, corticoid, chống trầm cảm).
- Kết hợp chăm sóc giảm nhẹ, vật lý trị liệu, hỗ trợ tâm lý.

2. Vì sao cần tránh NSAIDs trong bệnh nhân huyết học bị giảm tiểu cầu?

NSAIDs nên tránh tuyệt đối ở bệnh nhân huyết học bị giảm tiểu cầu (<100 G/L, đặc biệt là 50 G/L). Paracetamol là lựa chọn thay thế an toàn nhất, có thể phối hợp opioid nếu cần kiểm soát đau mạnh hơn. Do các nguyên nhân sau:

2.1. Ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu:

NSAIDs ức chế men COX, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ (chất cần thiết cho kết tập tiểu cầu). Do đó tiểu cầu hoạt động kém => tăng nguy cơ chảy máu.

2.2. Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hoá:

NSAIDs gây ức chế prostaglandin – chất bảo vệ niêm mạc dạ dày => viêm, loét và chảy máu tiêu hoá. Ở bệnh nhân giảm tiểu cầu, nguy cơ xuất huyết tiêu hoá nặng tăng cao gấp nhiều lần.

2.3. Làm suy thận nặng thêm:

Nhiều bệnh nhân huyết học (đặc biệt sau hoá trị dùng amphotericin B, cisplatin hoặc bệnh nhân đa u tủy xương) vốn đã có nguy cơ tổn thương thận. NSAIDs có thể gây giảm tưới máu đến thận => nặng thêm bệnh thận.

3. Chỉnh liều thuốc giảm đau ở bệnh nhân huyết học có suy gan

Nguyên tắc chung khi chỉnh liều thuốc

1. Đánh giá chức năng gan: Điểm Child-Pugh là hệ thống phổ biến nhất được sử dụng để phân loại mức độ nghiêm trọng của bệnh gan (nhẹ, trung bình hoặc nặng) và hướng dẫn liều lượng thuốc.
2. Bắt đầu với liều thấp, tăng chậm: Đối với bệnh nhân suy gan nặng, nguyên tắc chung là bắt đầu với liều thấp hơn và tăng dần từ từ trong khi theo dõi cẩn thận tình trạng giảm đau và tác dụng phụ của bệnh nhân.
3. Ưu tiên thuốc: Chọn thuốc giảm đau ít phụ thuộc vào quá trình chuyển hóa ở gan hoặc có tác dụng an toàn hơn trong trường hợp bệnh gan.
4. Xem xét chức năng thận: Suy gan thường đi kèm với suy thận, làm phức tạp thêm quá trình thanh thải thuốc. Luôn xem xét chức năng thận của bệnh nhân khi điều chỉnh liều.
5. Cá nhân hóa điều trị: Việc lựa chọn thuốc giảm đau và liều lượng phải được cá nhân hóa dựa trên bệnh lý huyết học cụ thể, nguyên nhân và mức độ nghiêm trọng của suy gan, tình trạng dinh dưỡng và khả năng tương tác thuốc.

Một số thuốc cụ thể:

Paracetamol: thường được coi là phương pháp điều trị đầu tay cho các cơn đau nhẹ đến

trung bình ở bệnh nhân mắc bệnh gan do đặc tính của thuốc. Cần nhắc giảm liều lượng tối đa nếu bệnh nhân suy gan nặng hoặc men gan tăng cao.

NSAIDs: thường tránh dùng hoàn toàn do nguy cơ gây tác dụng không mong muốn như suy thận cấp, độc tính với gan, xuất huyết tiêu hoá và làm nặng thêm tình trạng cổ trướng.

Tramadol: khuyến cáo dùng 50mg mỗi 12h ở bệnh nhân suy gan nhẹ - trung bình, tránh dùng dạng phóng thích kéo dài nếu suy gan nặng.

Morphin: ở người suy gan nặng phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách vì độ thanh thải giảm và khả năng tích lũy tăng. Thận trọng/tránh nếu xơ gan nặng.

Fentanyl: có ảnh hưởng đến gan ít hơn morphin nhưng vẫn nên dùng liều thấp và giám sát kỹ.

Codein: ở bệnh nhân suy gan, chuyển hoá không ổn định có thể giảm hiệu quả hoặc tăng độc tính nên tránh dùng/ thận trọng.

Gabapentin/Pregabalin: có thể sử dụng gần với liều bình thường nhưng cần hiệu chỉnh nếu có suy thận đi kèm.

4. Chiến lược giảm phụ thuộc Opioid

Chiến lược giảm phụ thuộc Opioid (Chiến lược tiết kiệm Opioid) là một phần thiết yếu trong quản lý cơn hiện đại, tối ưu hóa hiệu quả giảm đau đồng thời giảm nguy cơ gây tử vong liên quan đến Opioid như suy hô hấp, táo bón, dung nạp thuốc, tăng đau do Opioid (OIH) và rối loạn sử dụng Opioid (Rối loạn sử dụng opioid - OUD).

Các chiến lược này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân mắc bệnh mạn tính, bao gồm cả bệnh nhân huyết học, nơi việc kiểm soát cơn đau có thể kéo dài và cần sự cân bằng giữa chất lượng cuộc sống và an toàn điều trị.

a. Giảm đau đa phương thức: kết hợp nhiều loại thuốc giảm đau tác động đến cơ quan và cơ chế khác nhau, nhằm tạo ra hiệu ứng hiệp đồng để đạt được mức độ giảm đau mong muốn với liều Opioid thấp hơn.

b. Tối ưu hóa việc kê đơn và theo dõi: đánh giá cơ sở ban đầu, thận trọng khi kê đơn, chuyển

đổi sớm sang non-opioid, theo dõi thường xuyên.

c. Kiểm soát cơn đau qua can thiệp: phong bế thần kinh, gây tê ngoài màng cứng, xạ trị giảm đau.

d. Liệu pháp không dùng thuốc: vật lý trị liệu và phục hồi chức năng, châm cứu, liệu pháp nhận thức hành vi, nhiệt/lạnh trị liệu...

e. Chiến lược giảm dần: khi quyết định giảm/ngừng Opioid cần có một kế hoạch được cá nhân hoá. Trước hết phải thảo luận trước với

bệnh nhân, giảm liều từ từ và hỗ trợ triệu chứng.

Kết luận: Kiểm soát đau là một phần quan trọng trong chăm sóc toàn diện cho bệnh nhân huyết học. Lựa chọn thuốc giảm đau cần dựa trên mức độ đau, tình trạng huyết học và chức năng gan thận. Việc phối hợp đa phương thức bao gồm thuốc, hỗ trợ tâm lý, vật lý trị liệu và chăm sóc giảm nhẹ sẽ giúp nâng cao chất lượng sống và hiệu quả điều trị cho người bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Amarapurkar, D. N. (2011). Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *International journal of hepatology*, 2011(1), 519-526.
2. Chandok, N., & Watt, K. D. (2010, May). Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 85, No. 5, pp. 451-458). Elsevier.
3. Wehrer, M. (2015). Pain management considerations in cirrhosis. *US Pharm*, 40(12), 5-11.
4. Hamilton, J. P. (2023). Pain management in liver disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 19(6), 355.
5. Delco, F., Tchambaz, L., Schlienger, R., Drewe, J., & Krähenbühl, S. (2005). Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug safety*, 28(6), 529-545.
6. Wendon, J., Cordoba, J., Dhawan, A., Larsen, F. S., Manns, M., Nevens, F., ... & Bernardi, M. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of hepatology*, 66(5), 1047-1081.
7. Phillips, J. K., Ford, M. A., Bonnie, R. J., National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, & Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse. (2017). Evidence on strategies for addressing the opioid epidemic. In *Pain management and the opioid epidemic: Balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use*. National Academies Press (US).
8. Anekar, A. A., Hendrix, J. M., & Cascella, M. (2023). WHO analgesic ladder. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
9. Niscola, P. (2009). Effective pain management in hematological malignancies. *Expert Review of Hematology*, 2(3), 219-222.
10. Niscola, P., Tendas, A., Scaramucci, L., Giovannini, M., & De Sanctis, V. (2011). Pain in blood cancers. *Indian Journal of Palliative Care*, 17(3), 175.

THUỐC HIỂM TRONG HUYẾT HỌC: TỪ “THUỐC MÔ CÔI” ĐẾN THÁCH THỨC TIẾP CẬN VÀ PHỐI HỢP QUẢN LÝ

Theo Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), thuốc hiếm (*orphan drugs*) là các thuốc dùng để điều trị các bệnh hiếm gặp. Tên gọi “thuốc mô côi” bắt nguồn từ một thực tế trong phát triển dược phẩm: do số lượng bệnh nhân ít, chi phí nghiên cứu – sản xuất cao và khả năng thu hồi vốn thấp, nhiều thuốc tiềm năng cho bệnh hiếm từng bị “bỏ rơi” hoặc không được duy trì sản xuất. Vì vậy, thuốc có thể trở nên khan hiếm, đứt gãy nguồn cung và thường có giá thành cao, khiến việc tiếp cận điều trị của người bệnh gặp nhiều rào cản.

Tại Việt Nam, thuốc hiếm được xác định là thuốc để phòng, chẩn đoán, điều trị bệnh hiếm gặp hoặc thuốc không sẵn có theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế. Trong thực hành, tính “không sẵn có” và nguồn cung hạn chế khiến việc tiếp cận thuốc của người bệnh có thể chậm trễ; đồng thời nhu cầu sử dụng thấp làm giảm động lực nghiên cứu – sản xuất, góp phần gia tăng gánh nặng chi phí cho người bệnh và hệ thống y tế.

Sự ra đời của **Thông tư số 26/2019/TT-BYT ngày 30/8/2019** đã từng bước tháo gỡ những khó khăn này. Thông tư quy định danh mục thuốc hiếm bao gồm danh mục thuốc để phòng, chẩn đoán, điều trị bệnh hiếm gặp và danh mục thuốc không sẵn có. Việc ban hành danh mục thuốc hiếm tạo cơ sở pháp lý để ưu tiên trong đăng ký lưu hành, nhập khẩu và quản lý các thuốc này tại Việt Nam. Đồng thời, Thông tư cho phép xem xét miễn hoặc giảm yêu cầu về dữ liệu lâm sàng và dữ liệu nghiên cứu ổn định, góp phần rút ngắn thời gian đưa thuốc vào sử dụng. Cơ chế ưu tiên xử lý hồ sơ và hỗ trợ cấp phép nhập khẩu khi thị trường chưa có thuốc thay thế phù hợp, cùng với quy định cho phép thanh toán chi phí hao hụt đối với thuốc hiếm trong quá trình bảo quản và sử

dụng, đã giúp cải thiện đáng kể khả năng tiếp cận thuốc hiếm cho người bệnh và hỗ trợ cơ sở y tế trong công tác cung ứng, quản lý điều trị. *Thuốc hiếm cần được xem là nguồn lực điều trị đặc biệt và hữu hạn; vì vậy, việc chỉ định – cung ứng – theo dõi an toàn phải được chuẩn hóa và phối hợp liên khoa, tránh tiếp cận theo cơ chế “thuốc thông thường”.*

Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương là cơ sở chuyên khoa đầu ngành về huyết học, tiếp nhận và điều trị nhiều bệnh nhân mắc các bệnh máu hiếm và nặng. Sự xuất hiện của các thuốc hiếm đã góp phần thay đổi kết quả lâm sàng và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân huyết học. Tuy nhiên, đi cùng với lợi ích điều trị là những thách thức lớn liên quan đến **chi phí, khả năng cung ứng, an toàn trong sử dụng và công tác quản lý thuốc.**

Hiện nay, nhiều thuốc hiếm đã được cấp số đăng ký lưu hành và được đấu thầu, mua sắm tương tự các thuốc thông thường như cytarabin, methotrexat, bendamustin, busulfan, cyclophosphamid, ifosfamid, decitabin, etoposid, imatinib, lenalidomid, daratumumab, pembrolizumab. Tuy nhiên, chi phí điều trị lớn và thiếu cơ chế chi trả dài hạn vẫn là thách thức lớn nhất đối với nhiều thuốc hiếm, đặc biệt là các thuốc thế hệ mới và thuốc nhắm đích như daratumumab hay pembrolizumab, với chi phí điều trị có thể lên tới hàng trăm triệu đến vài tỷ đồng mỗi năm cho một bệnh nhân, vượt xa khả năng tự chi trả. Việc đưa các thuốc này vào danh mục được Bảo hiểm Y tế thanh toán còn gặp nhiều rào cản do chi phí cao và yêu cầu đánh giá hiệu quả – chi phí.

Trong bối cảnh đó, **các chương trình hỗ trợ người bệnh** do các hãng dược triển khai đã ra đời như một giải pháp hỗ trợ quan trọng,

giúp bệnh nhân tiếp cận một phần chi phí điều trị đối với các thuốc hiếm khó tiếp cận. Tại Viện, các chương trình hỗ trợ đối với các thuốc như Keytruda (pembrolizumab), Darzalex (daratumumab), Jakavi (ruxolitinib), Adcetris (brentuximab vedotin) và Calquence (acalabrutinib) đã góp phần đáng kể trong việc giảm gánh nặng chi phí và giúp bệnh nhân tiếp cận sớm hơn với các thuốc hiếm có chi phí cao. *Các chương trình hỗ trợ người bệnh là giải pháp “bắt cầu” giúp giảm rào cản chi phí trong giai đoạn trước mắt, đồng thời cung cấp dữ liệu thực tiễn để củng cố cơ sở cho cơ chế chi trả bền vững hơn về sau.*

Đối với các thuốc hiếm chưa có giấy phép lưu hành tại Việt Nam, việc nhập khẩu được thực hiện theo **nhu cầu điều trị đặc biệt của bệnh viện** theo quy định tại **Điều 54 Nghị định số 163/2025/NĐ-CP ngày 29/6/2025**. Quá trình này đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa khoa điều trị, khoa Dược và Hội đồng thuốc và điều trị. Khoa điều trị là đơn vị phát hiện và xác định nhu cầu sử dụng thuốc, lập đề xuất nhập khẩu theo từng bệnh nhân hoặc theo nhu cầu điều trị của khoa, trong đó nêu rõ lý do không thể sử dụng thuốc đã lưu hành tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân, phác đồ áp dụng và cam kết quản lý sử dụng. Trên cơ sở đó, khoa Dược tổng hợp hồ sơ, trình Hội đồng thuốc và điều trị xem xét, đánh giá và quyết định. Quy trình này nhằm đảm bảo nhu cầu nhập khẩu thuốc hiếm là chính đáng, hợp lý, tuân thủ quy định pháp luật và tối ưu hóa khả năng tiếp cận thuốc cho người bệnh trong các tình huống lâm sàng đặc biệt. Tuy nhiên, thực tế cho thấy thủ tục nhập khẩu và đấu thầu thuốc hiếm theo cơ chế này vẫn còn phức tạp, mất thời gian, dẫn đến tình trạng một số thuốc hiếm dù có nhu cầu sử dụng nhưng vẫn “không sẵn có” hoặc không đầy đủ. Bên cạnh đó, danh mục thuốc hiếm ban hành từ năm 2019 đến nay chưa được cập nhật thường xuyên, chưa theo kịp sự phát triển nhanh của thuốc mới và sự thay đổi trong phác

đồ điều trị, đặt ra nhu cầu cần được rà soát, cập nhật định kỳ.

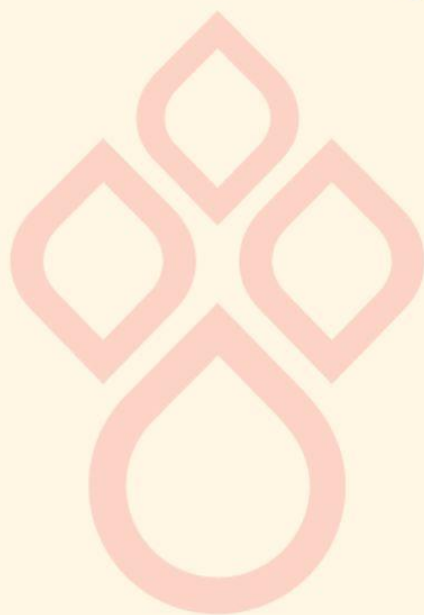
Trong toàn bộ chu trình này, khoa Dược đóng vai trò trực điều phối giữa lâm sàng – hội đồng – cung ứng, nhằm bảo đảm thuốc hiếm được tiếp cận đúng đối tượng, đúng quy trình và an toàn.

Do quy trình xét duyệt thuốc hiếm nhập khẩu theo nhu cầu điều trị đặc biệt được rút gọn so với đăng ký lưu hành thuốc thông thường, các nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến an toàn, hiệu quả và chất lượng thuốc có thể gia tăng. Vì vậy, công tác theo dõi, giám sát và quản lý sử dụng thuốc hiếm sau nhập khẩu giữ vai trò đặc biệt quan trọng. Khoa Dược có trách nhiệm xây dựng và thực hiện quy trình tiếp nhận, bảo quản, cấp phát phù hợp, đồng thời thu thập thông tin về tình hình sử dụng và báo cáo kịp thời các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc. Các khoa điều trị chủ động theo dõi đáp ứng lâm sàng, ghi nhận và báo cáo các phản ứng có hại, đánh giá hiệu quả điều trị thực tế trên từng bệnh nhân. Việc quản lý chặt chẽ này không chỉ đảm bảo sử dụng thuốc hiếm an toàn – hợp lý – hiệu quả, mà còn tạo cơ sở dữ liệu thực chứng quan trọng phục vụ công tác quản lý và hoạch định chính sách thuốc hiếm trong tương lai.

Sử dụng thuốc hiếm trong huyết học đã mang lại nhiều lợi ích thiết thực cho người bệnh, song cũng đặt ra những thách thức lớn về tiếp cận và quản lý. Để cân bằng giữa đổi mới điều trị và tính bền vững tài chính, cần triển khai đồng bộ các giải pháp, bao gồm: hoàn thiện và cập nhật khung pháp lý liên quan đến thuốc hiếm; xây dựng các cơ chế chi trả phù hợp như đàm phán giá, đồng chi trả và chương trình hỗ trợ; tăng cường công tác quản lý thuốc hiếm trong bệnh viện; đồng thời nâng cao vai trò của dược lâm sàng và hội chẩn đa chuyên ngành nhằm sử dụng thuốc hiếm hiệu quả, an toàn trên từng trường hợp cụ thể.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. (2019). *Thông tư số 26/2019/TT-BYT ngày 30 tháng 8 năm 2019 quy định danh mục thuốc hiếm.*
2. Chính phủ. (2025). *Nghị định số 163/2025/NĐ-CP ngày 29 tháng 6 năm 2025 quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.*
3. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Medical products for rare diseases and conditions.* <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions>
4. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. (2020). *Quy trình nhập khẩu và mua thuốc hiếm (QT.KD.19.01).* Tài liệu lưu hành nội bộ.



NIHBT

Vì sức khỏe dòng máu Việt

CÁC THUỐC TIÊM TỬY DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC

Hóa trị nội tủy (intrathecal chemotherapy) là phương pháp quan trọng trong dự phòng và điều trị tổn thương xâm lấn hệ thần kinh trung ương (CNS) ở bệnh nhân mắc các bệnh lý huyết học ác tính, đặc biệt là bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) và u lympho ác tính.

Phác đồ hóa trị nội tủy thường phối hợp với hóa trị toàn thân liều cao nhằm đảm bảo thuốc đạt nồng độ điều trị tối ưu trong dịch não tủy (CSF).

Ba nhóm thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong hóa trị nội tủy là methotrexate, cytarabine và corticosteroid, có thể dùng đơn trị hoặc phối hợp tùy theo mục tiêu dự phòng hoặc điều trị.

Phương pháp này giúp tiêu diệt tế bào ung thư tại chỗ, ngăn ngừa di căn CNS và giảm nguy cơ tái phát bệnh.

Đây là một thủ thuật xâm lấn nên có thể gây độc tính thần kinh, bao gồm tổn thương tủy sống, co giật hoặc rối loạn chức năng thần kinh trung ương. Cần giám sát chặt chẽ các tác dụng phụ để tối ưu hiệu quả điều trị và giảm thiểu rủi ro.

1. Tiêu chí lựa chọn thuốc tiêm nội tủy

Việc lựa chọn thuốc sử dụng trong tiêm nội tủy đòi hỏi sự cân nhắc kỹ lưỡng về đặc tính dược lý, độ an toàn và tính tương thích với hệ thần kinh trung ương.

Do thuốc được đưa trực tiếp vào dịch não tủy (CSF) nên chỉ những chế phẩm đạt tiêu chuẩn vô khuẩn tuyệt đối, không chứa chất độc thần kinh và có tính chất lý hóa phù hợp mới được chấp nhận sử dụng.

Ba tiêu chí quan trọng bao gồm:

1. Nội độc tố

Nồng độ nội độc tố được đo bằng Đơn vị nội độc tố (EU) hoặc Đơn vị quốc tế (IU).

Giới hạn nội độc tố phụ thuộc vào sản phẩm và liều lượng. Giới hạn này được thể hiện như sau:

$$EL = K / M$$

Trong đó:

EL: giới hạn nội độc tố.

K: ngưỡng nội độc tố gây sốt trên mỗi kg cơ thể, đơn vị UI/kg. Giới hạn được chấp nhận để sử dụng trong tiêm tủy là 0,2 UI trên mỗi kg trọng lượng cơ thể (tối đa 14 UI mỗi người).

M: liều bolus thuốc tối đa được khuyến cáo cho mỗi kg trọng lượng cơ thể. Khi thuốc được tiêm theo chu kỳ thường xuyên hoặc truyền liên tục, M là tổng liều tối đa dùng mỗi giờ.

2. Chất bảo quản

Thuốc tiêm vào màng cứng thường không có chất bảo quản.

Chất bảo quản, ví dụ như paraben và cồn benzyl, gây viêm màng nhện và gây độc thần kinh. Các tá dược khác cũng có thể gây độc thần kinh.

3. pH và áp suất thẩm thấu

Độ pH và áp suất thẩm thấu của dung dịch tiêm được khuyến cáo phải càng gần với phạm vi sinh lý bình thường của dịch não tủy (CSF) càng tốt. Tính chất lý hóa của dịch não tủy thường là:

- Áp suất thẩm thấu 292-297mOsmol/L.
- Độ pH là 7,31.

2. Một số thuốc được lựa chọn tiêm nội tủy cho bệnh nhân huyết học

Tên thuốc	Tên hoạt chất	Hàm lượng	Dạng bào chế	Nhà sản xuất	Cách pha	Theo dõi tác dụng không mong muốn
Cytarabine-Belmed	Cytarabin 100mg	100mg	Dung dịch tiêm	Belmedpreparaty RUE	Thuốc tiêm Cytarabine 20 mg/ml là dung dịch đã pha sẵn và thích hợp để tiêm nội tủy.	Theo dõi: 1. Phản ứng toàn thân có thể xảy ra: ức chế tủy xương, buồn nôn, nôn. Đã có báo cáo về một vài trường hợp xảy ra độc tính nghiêm trọng trên tủy sống, thậm chí dẫn đến liệt tứ chi và liệt, bệnh não hoại tử, mù và các độc tính thần kinh khác. 2. Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng do sự cố do tiêm tủy sống, phải thay thế ngay dịch não tủy bằng dung dịch natri clorid đẳng trương. <i>Tùy theo mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở từng bệnh nhân, bác sĩ sẽ xem xét ngừng thuốc và điều chỉnh phác đồ điều trị phù hợp.</i>
Tacybine 50	Cytarabine	50mg/1ml	Dung dịch tiêm	Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera	Khi tiêm tủy sống, khuyến cáo rút 5 - 8 ml dịch não tủy rồi trộn với dung dịch tiêm trong ống tiêm và tiêm từ từ.	
Methotrexat	Methotrexat	25mg/ 1ml	Dung dịch tiêm	Công ty Cổ phần Dược- Trang Thiết Bị Y tế Bình Định (Bidiphar)	Dùng dung dịch methotrexate không có chất bảo quản với nồng độ 1mg/ml pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.	Theo dõi các phản ứng bất lợi khi sử dụng methotrexat nội tủy sống trong bệnh ung thư Độc tính trên thần kinh trung ương có thể xuất hiện sau khi sử dụng nội tủy methotrexat, có thể bao gồm các biểu hiện sau: - Viêm màng nhện cấp do hóa chất (viêm màng nhện) với biểu hiện đau đầu, đau lưng, cứng gáy và sốt. - Bệnh tủy sống bán cấp, biểu hiện đặc trưng bởi liệt hai chi dưới/liệt nửa dưới cơ thể (liên quan đến một hoặc một vài rễ thần kinh cột sống). - Bệnh não chất trắng mạn tính với biểu hiện lú lẫn, kích thích, ngủ gà, mất điều vận, mất trí nhớ, co giật và hôn mê. Độc tính trên thần kinh trung ương có thể tiến triển nặng dẫn đến tử
Methotrexat "Ebewe" 500mg/5ml	Methotrexat	500mg/5ml	Dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền	Fareva Unterach GmbH	Sau khi pha loãng chế phẩm thuốc chứa methotrexat, nồng độ methotrexat để dùng nội tủy không được vượt quá 5mg/ml. Nên pha loãng thuốc với nước	

Tên thuốc	Tên hoạt chất	Hàm lượng	Dạng bào chế	Nhà sản xuất	Cách pha	Theo dõi tác dụng không mong muốn
					pha tiêm, lactat (1/6 mol), dung dịch Ringer lactat, ưu tiên dung dịch Elliot-B.	vong. Có bằng chứng cho thấy sử dụng phối hợp methotrexat nội tủy và chiếu xạ sọ não làm tăng tần suất bệnh não chất trắng. Sau khi dùng nội tủy methotrexat, cần kiểm tra kỹ các biểu hiện độc tính trên thần kinh (kích thích màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn bệnh não). Sử dụng methotrexat đường nội tủy hoặc tĩnh mạch có thể gây viêm não cấp và bệnh não cấp tính, có thể dẫn đến tử vong. Đã ghi nhận bệnh nhân bị u lympho hệ thần kinh trung ương quanh não thất có biến chứng thoát vị não sau khi sử dụng methotrexat nội tủy.
Methotrexat e-Belmed	Methotrexat	1000mg	Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền	Belmedpreparaty	Pha loãng methotrexat không chứa chất bảo quản đến nồng độ 1mg/ml trong môi trường vô trùng, không chứa chất bảo quản thích hợp như dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, USP.	

Kết luận:

Hóa trị nội tủy đóng vai trò quan trọng trong điều trị và dự phòng xâm lấn hệ thần kinh trung ương ở một số bệnh lý huyết học ác tính. Việc lựa chọn và sử dụng thuốc tiêm nội tủy phải tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chuẩn về độ vô khuẩn, giới hạn nội độc tố, thành phần không chứa chất bảo quản và tính tương thích lý hóa với dịch não tủy, nhằm đảm bảo an toàn và hiệu quả điều trị. Cần theo dõi sát các phản ứng bất lợi, đặc biệt là độc tính thần kinh, để kịp thời xử trí và điều chỉnh phác đồ phù hợp. Chỉ nên sử dụng các thuốc có hướng dẫn sử dụng cho đường nội tủy và giám sát lâm sàng chặt chẽ sẽ giúp tối ưu hiệu quả hóa trị nội tủy và giảm thiểu rủi ro cho người bệnh.

Tài liệu tham khảo:

1. Tờ thông tin sản phẩm (SmPC) dành cho cán bộ y tế.
2. Kwong, Y. L., Yeung, D. Y., & Chan, J. C. (2009). Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Annals of hematology*, 88(3), 193-201.
3. NHS England. Private: Choosing an injectable medicine for intrathecal administration. Specialist Pharmacy Service. Accessed 30/04/2024, 2024.
<https://www.sps.nhs.uk/articles/choosing-an-injectable-medicine-for-intrathecal%20administration/>
4. UpToDate. Charles, A.S., Geoffrey U. MD. (2024). Acute myeloid leukemia: Involvement of the central nervous system.
5. UpToDate. Terzah M. H., et al. (2025). Relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents.

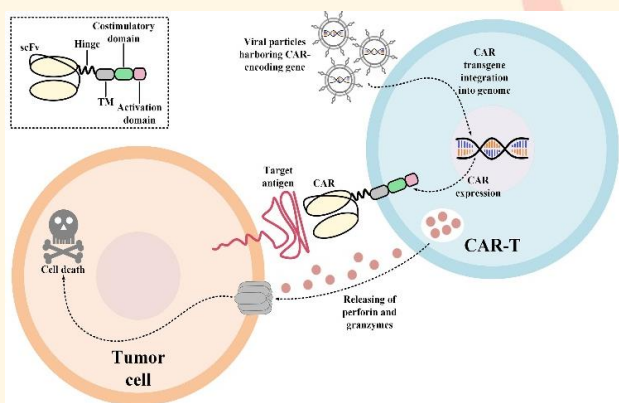
NIHBT

Vì sức khỏe dòng máu Việt

CAR-T CELL THERAPY– LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TIỀN TIẾN VÀ KHẢ NĂNG TIẾP CẬN TẠI VIỆT NAM

Trong hơn một thập kỷ qua, y học ung thư học đã chứng kiến sự xuất hiện của các liệu pháp miễn dịch đột phá, trong đó liệu pháp tế bào CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) được xem là bước ngoặt trong điều trị các bệnh ung thư huyết học kháng trị. Liệu pháp này khai thác khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư của hệ miễn dịch, bằng cách tái lập trình tế bào lympho T của chính bệnh nhân để chúng có thể nhận diện đặc hiệu kháng nguyên bề mặt của tế bào ác tính.

Kể từ khi sản phẩm CAR-T đầu tiên được Cục Quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt năm 2017, lĩnh vực này đã phát triển mạnh mẽ với hàng nghìn thử nghiệm lâm sàng trên toàn cầu và nhiều sản phẩm thương mại hóa thành công, mở ra hy vọng điều trị triệt để cho các thể ung thư từng được coi là “kháng trị tuyệt đối”.

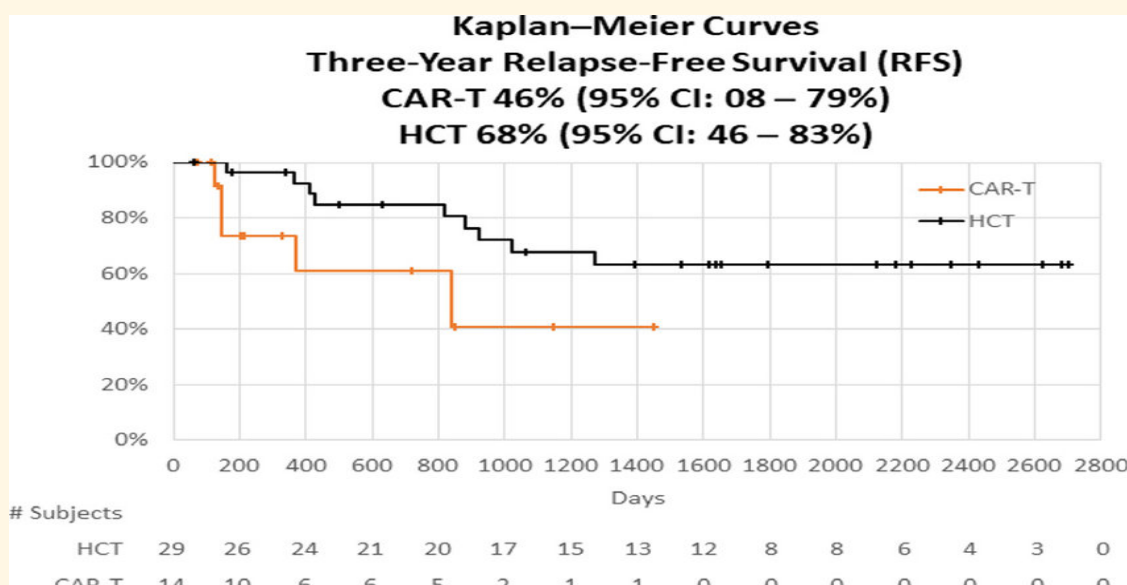


Về cơ chế tác dụng, liệu pháp CAR-T được thực hiện qua quy trình gồm nhiều giai đoạn chặt chẽ. Đầu tiên, tế bào T của bệnh nhân được thu thập bằng phương pháp leukapheresis, sau đó được chuyển gen để biểu hiện một thụ thể tổng hợp – chimeric antigen

receptor (CAR) – có khả năng gắn với kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt tế bào ung thư, điển hình là CD19 trong các bệnh lý tế bào B. Thụ thể CAR có cấu trúc gồm ba vùng chức năng chính: vùng nhận diện kháng nguyên ngoại bào (single-chain variable fragment – scFv), vùng xuyên màng (transmembrane domain) và vùng nội bào kích hoạt tín hiệu (endodomain) chứa **CD3ζ -CD3 zeta chain** cùng các yếu tố đồng kích thích như CD28 hoặc 4-1BB, giúp tăng cường tín hiệu hoạt hóa và kéo dài thời gian sống của tế bào T sau truyền. Sau khi được nuôi cấy và nhân lên ex vivo, các tế bào CAR-T được truyền trở lại cơ thể, nơi chúng nhận diện và tiêu diệt các tế bào đích mang kháng nguyên tương ứng bằng cơ chế phóng thích perforin, granzyme và các cytokine gây độc tế bào. Điểm ưu việt của cơ chế này là không phụ thuộc vào trình diện kháng nguyên qua MHC, giúp CAR-T vượt qua một trong những hàng rào lớn nhất trong điều trị miễn dịch truyền thống (Li et al., Nature Reviews Cancer, 2025).

Trên lâm sàng, CAR-T cell đã chứng minh hiệu quả vượt trội trong các bệnh bạch cầu lympho cấp dòng B (ALL), lymphoma tế bào B lớn tái phát hoặc kháng trị (R/R DLBCL), và đa u tủy xương (multiple myeloma).

Một số sản phẩm đã được FDA và EMA phê duyệt gồm: tisagenlecleucel (Kymriah®), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®), idecabtagene vicleucel (Abecma®) và ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®).



Xu, J., Wang, BY., Yu, SH. et al. Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment with LCAR-B38M CAR T cells: 5-year follow-up of the LEGEND-2 trial. *J Hematol Oncol* 17, 23 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01530-z>

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn phần (CR) dao động từ 40–80% ở nhóm bệnh nhân R/R DLBCL, trong khi thời gian sống không tiến triển có thể kéo dài trên hai năm ở những bệnh nhân duy trì được quần thể tế bào CAR-T bền vững (Abramson, Blood Reviews, 2024). **Biểu đồ Kaplan–Meier cho thấy liệu pháp CAR-T cell giúp cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không tiến triển bệnh (PFS) ở bệnh nhân ung thư dòng tế bào B tái phát hoặc kháng trị.** Sau thời gian theo dõi trung vị **24 tháng**, **tỷ lệ OS đạt 49,1%** và **PFS đạt 21,0%**, cho thấy một phần đáng kể bệnh nhân duy trì đáp ứng lâu dài sau điều trị.

Bên cạnh hiệu quả nổi bật, CAR-T cell cũng đi kèm các tác dụng không mong muốn đặc trưng, đòi hỏi sự giám sát nghiêm ngặt từ nhóm điều trị đa chuyên ngành. Phổ biến nhất là hội chứng giải phóng cytokine (Cytokine Release Syndrome – CRS), xảy ra ở khoảng 70–90% bệnh nhân, biểu hiện sốt cao, tụt huyết áp, rối loạn hô hấp và có thể dẫn tới suy đa cơ quan. Độc thần kinh liên quan miễn dịch (ICANS) là biến chứng đáng lo ngại thứ hai, biểu hiện rối loạn ý thức, co giật, phù não, đôi khi để lại di chứng thần kinh.

Ngoài ra, hiện tượng giảm miễn dịch kéo dài do mất tế bào B bình thường có thể làm

tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng. Hướng dẫn của ESMO (2025) và các nghiên cứu thực hành lâm sàng đều nhấn mạnh vai trò của tocilizumab (ức chế IL-6) và corticosteroid trong xử trí CRS/ICANS mức độ nặng, cùng với theo dõi sát và chăm sóc hỗ trợ toàn diện (Santomasso et al., Cancers, 2024).

Trên thế giới, đến năm 2025 đã có hơn 1000 thử nghiệm CAR-T đang được triển khai, trong đó châu Á – đặc biệt là Trung Quốc, Hàn Quốc và Nhật Bản – nổi lên với năng lực tự sản xuất và chi phí thấp hơn 60–80% so với Mỹ hoặc châu Âu. Tuy nhiên, theo báo cáo của Springer Nature (2025), khả năng tiếp cận CAR-T ở khu vực Đông Nam Á vẫn còn rất hạn chế do chi phí cao, cơ sở hạ tầng kỹ thuật phức tạp và yêu cầu kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt. Ở Mỹ, một liệu trình CAR-T có giá từ 370.000–450.000 USD, trong khi tại Singapore khoảng 250.000 USD, gây ra gánh nặng kinh tế đáng kể cho cả hệ thống y tế và người bệnh.

Tại Việt Nam, bước tiến đáng chú ý nhất là vào năm 2024, ca điều trị CAR-T đầu tiên được thực hiện thành công tại Viện Nghiên cứu Tế bào gốc & Công nghệ Gen Vinmec, trên bệnh nhi 4 tuổi mắc bạch cầu cấp dòng B tái phát, đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) sau 30 ngày. Báo cáo của Vinmec (2024) cho biết liệu pháp này được phát triển và sản xuất trong nước với chi

phí khoảng 2,5–3 tỷ đồng, thấp hơn đáng kể so với các nước trong khu vực. Sau sự kiện này, Bộ Y tế Việt Nam đã yêu cầu rà soát toàn diện việc triển khai liệu pháp tế bào nhằm đảm bảo tuân thủ quy định pháp lý, tiêu chuẩn an toàn sinh học và quản lý lâm sàng (Vietnam Ministry of Health, 2025). Song song đó, các trung tâm nghiên cứu như Bệnh viện Quân y 108, Bệnh viện Huyết học - Truyền máu TP.HCM và một số viện công nghệ sinh học đang phối hợp quốc tế hướng tới sản xuất CAR-T “made in Vietnam”, kỳ vọng giảm chi phí xuống dưới 500 triệu đồng mỗi liệu trình (Journal of Military Pharmaco-Medicine, 2025).

Dù đã có những thành tựu ban đầu, khả năng tiếp cận CAR-T tại Việt Nam vẫn còn nhiều thách thức. Trước hết là chi phí điều trị rất cao, chưa được bảo hiểm y tế chi trả; thứ hai là hạn chế về cơ sở vật chất đạt chuẩn GMP để xử lý và nuôi cấy tế bào; và thứ ba là thiếu nhân lực chuyên sâu trong quản lý biến chứng miễn dịch nặng như CRS hay ICANS. Ngoài ra, quy trình logistic phức tạp (từ lấy mẫu, sản xuất, kiểm định đến truyền lại bệnh nhân) kéo

dài hàng tuần, trong khi nhiều bệnh nhân ung thư máu tiến triển nhanh và không đủ thời gian chờ. Để mở rộng ứng dụng, cần có chính sách đầu tư và hành lang pháp lý rõ ràng cho liệu pháp tế bào, bao gồm đăng ký, kiểm nghiệm, giám sát an toàn sau điều trị và quy định chi trả phù hợp.

Tóm lại, CAR-T cell therapy là bước ngoặt mang tính cách mạng trong điều trị ung thư huyết học, với cơ chế miễn dịch chủ động và hiệu quả vượt trội so với các phương pháp truyền thống. Sự thành công của ca điều trị đầu tiên tại Việt Nam đánh dấu một mốc quan trọng, chứng minh năng lực nghiên cứu và ứng dụng công nghệ sinh học tiên tiến trong nước. Tuy nhiên, để CAR-T có thể trở thành một lựa chọn phổ biến, cần giải quyết đồng thời các vấn đề về chi phí, pháp lý, hạ tầng và nhân lực chuyên sâu. Việc nội địa hóa công nghệ, xây dựng hệ thống sản xuất tế bào đạt chuẩn GMP, cùng với chính sách hỗ trợ thanh toán y tế hợp lý sẽ là chìa khóa giúp bệnh nhân Việt Nam có thể tiếp cận rộng rãi hơn với liệu pháp đột phá này trong tương lai gần.

Tài liệu tham khảo (TLTK)

1. Abramson, J. S. (2024). *CAR-T cell therapy for B-cell lymphomas: Progress and challenges*. *Blood Reviews*, 68, 101–115.
2. ESMO Clinical Practice Guidelines. (2025). *Management of CAR-T cell-related toxicities and clinical use recommendations*. European Society for Medical Oncology. Retrieved November 2025.
3. Li, M., Chen, Y., & Wang, X. (2025). *Advances in chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies*. *Nature Reviews Cancer*, 25, 1234–1250.
4. Santomaso, B. D., Park, J. H., & Neelapu, S. S. (2024). *Neurotoxicity and cytokine release syndrome after CAR-T cell therapy: Mechanisms and management strategies*. *Cancers (Basel)*, 16(8), 1599.
5. Springer Nature. (2025). *Improving access to CAR-T therapy in Asia: Regional challenges and policy implications*. Springer Nature Insight Report. Retrieved November 2025.
6. Bộ Y tế. (2025). *Thông cáo báo chí: Triển khai và quản lý liệu pháp tế bào CAR-T tại Việt Nam*. Bộ Y tế Việt Nam.
7. Vinmec Research Institute of Stem Cells and Gene Technology. (2024). *First successful application of CAR-T cell therapy in Vietnam*. Vinmec Health System. Retrieved November 2025.
8. Zhang, H., Liu, Q., & Zhao, L. (2024). *Emerging CAR-T cell therapies for solid tumors: Progress and perspectives*. *Scientific Archives*.
9. *Journal of Military Pharmaco-Medicine (JMPM)*. (2025). *Domestic development of CAR-T cell technology in Vietnam*. *JMPM*, 50(2), 45–52.

ĐỘNG KINH DO THUỐC NHẬN ĐIỆN SỚM VÀ CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ

1. Tổng quan

Động kinh do thuốc (Drug-Induced Seizures – DIS) là biến chứng thần kinh nghiêm trọng nhưng có thể phòng ngừa nếu được nhận diện sớm. DIS có thể do thuốc gây độc trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương, làm thay đổi dẫn truyền thần kinh hoặc rối loạn điện giải – chuyển hóa.

Tỷ lệ co giật do thuốc chiếm khoảng 6–9% các ca co giật cấp tính nhập viện, đặc biệt ở bệnh nhân điều trị hóa chất, ghép tạng, hoặc nhiễm khuẩn nặng.

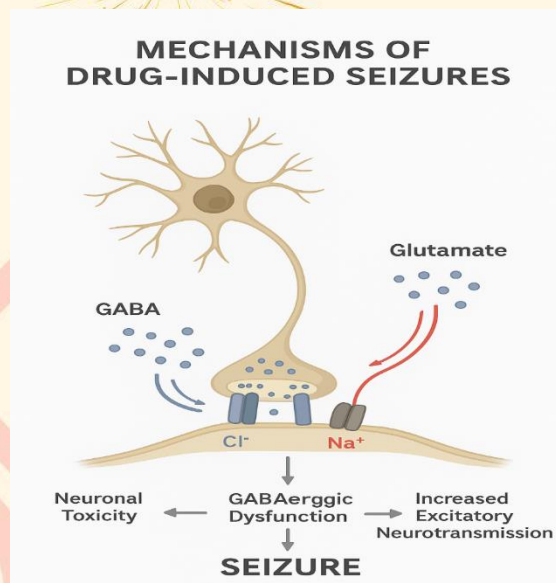
Loại cơn co giật:

- Cấp tính: Xảy ra trong vòng 24–72h sau khi dùng thuốc hoặc ngộ độc.
- Muộn: Xuất hiện sau thời gian dài tích lũy hoặc khi rối loạn chuyển hóa.

Cơ chế chính gồm:

- Giảm dẫn truyền ức chế GABAergic (ức chế GABA-A receptor).

- Tăng dẫn truyền kích thích Glutamatergic (kích hoạt NMDA receptor).
- Độc tính tế bào thần kinh trực tiếp (đặc biệt các thuốc hóa trị).
- Rối loạn chuyển hóa / điện giải: hạ Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , toan máu.



2. Một số các thuốc/nhóm thuốc cần lưu ý:

Thuốc/Nhóm thuốc	Tần xuất xuất hiện	Cơ chế – Biểu hiện	Khuyến cáo
Fludarabine	$\geq 3-5\%$	Gây độc thần kinh trung ương qua tích lũy 2-fluoro-ara-ATP → lú lẫn, hôn mê, co giật; nguy cơ tăng khi dùng liều $> 30 \text{ mg/m}^2$ hoặc phối hợp cytarabine hoặc suy thận	Khuyến cáo: Giảm liều khi $\text{CrCl} < 70 \text{ mL/phút}$, Tránh phối hợp ara-C liều cao Lựa chọn thay thế: Bendamustine
Busulfan	$\geq 3-5\%$	Giảm ngưỡng co giật, đặc biệt trong liệu điều kiện hoá trước ghép tế bào gốc	Khuyến cáo: Dự phòng bằng Levetiracetam (ưu tiên) Lựa chọn thay thế: không
Ifosfamide	$\geq 3-5\%$	Chất chuyển hoá Chloroacetaldehyde gây độc não	Khuyến cáo: Giảm liều Lựa chọn thay thế: Cyclophosphamide

Thuốc/Nhóm thuốc	Tần xuất xuất hiện	Cơ chế – Biểu hiện	Khuyến cáo
Methotrexate (MTX) liều cao	1–3%	Ức chế tổng hợp folate → gây độc chất trắng não → co giật, rối loạn tri giác; gặp nhiều khi tiêm nội tủy hoặc liều cao > 1 g/m ² .	Khuyến cáo: Dự phòng bằng leucovorin, kiểm hóa nước tiểu, đảm bảo đủ dịch. Lựa chọn thay thế: Cytarabine/Thiotepa
Cyclosporin	1–3%	Co mạch não, rối loạn hàng rào máu não → hội chứng PRES (đau đầu, nhìn mờ, co giật).	Khuyến cáo: Theo dõi nồng độ máu, kiểm soát huyết áp, điện giải. Lựa chọn thay thế: Tacrolimus/Sirolimus
Tacrolimus	1–3%	Tổn thương nội mô → co giật	Khuyến cáo: Theo dõi nồng độ máu, kiểm soát huyết áp, điện giải. Lựa chọn thay thế: Cyclosporin/Sirolimus
Asparaginase	1–3%	Rối loạn đông máu → huyết khối tĩnh mạch não → co giật	Khuyến cáo: Kiểm soát fibrinogen Lựa chọn thay thế: Erwinase
Imipenem, Quinolon	1–3%	Gây hạ ngưỡng co giật do đối kháng GABA hoặc tăng serotonin.	Khuyến cáo: Lưu ý khi phối hợp thuốc CNS hoặc bệnh nhân suy thận.

3. Yếu tố nguy cơ

Nhóm yếu tố	Mô tả
Bệnh nhân	Tiền sử động kinh, tổn thương não, đột quy, u não, tuổi cao, trẻ nhỏ.
Dược động học	Suy gan / thận → tích lũy thuốc hoặc chất chuyển hóa gây độc thần kinh.
Chuyển hóa – điện giải	Hạ Na ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , toan máu, hạ đường huyết.
Tương tác thuốc	Quinolon + NSAID, Cyclosporin + CYP3A4 inhibitor,...
Liều – thời gian dùng	Dùng liều cao, truyền nhanh, tích lũy dài ngày.
Yếu tố di truyền	Đột biến MTHFR (tăng độc tính MTX), CYP2C9/CYP3A4 (tăng phơi nhiễm thuốc).

4. Biện pháp dự phòng và nhận diện sớm

Đánh giá trước điều trị	- Tiền sử động kinh, bệnh lý thần kinh, điện giải đồ, chức năng gan – thận. - Phân tầng nguy cơ theo thuốc (bảng nguy cơ cao/trung bình/thấp).
Điều chỉnh phác đồ và liều dùng	- Giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách dùng với bệnh nhân suy thận. - Hạn chế phối hợp thuốc có độc tính thần kinh cộng hưởng.

Theo dõi trong điều trị	- Lâm sàng: tri giác, run cơ, rung giật nhãn cầu, đau đầu, thay đổi hành vi. - Cận lâm sàng: điện giải đồ, TDM (cyclosporin, MTX), huyết áp, hình ảnh học nếu nghi PRES.
Giáo dục bệnh nhân & điều dưỡng	- Báo cáo ngay khi có rối loạn tri giác, co giật, run cơ. - Không tự ý dùng thêm thuốc giảm đau hoặc chống trầm cảm.
Hệ thống hóa giám sát ADR	- Thiết lập checklist theo dõi ADR thần kinh tại khoa. - Ghi nhận và báo cáo định kỳ về Trung tâm DI & ADR quốc gia.

5. Xử trí khi xảy ra co giật do thuốc

Bước xử trí	Nội dung
1. Cấp cứu ban đầu	Đảm bảo đường thở, hô hấp, tuần hoàn.
2. Ngừng thuốc nghi ngờ	Cắt nguồn gây độc.
3. Điều trị cơn co giật	Benzodiazepin (lorazepam/diazepam); nếu không kiểm soát: levetiracetam, phenobarbital.
4. Hiệu chỉnh rối loạn chuyển hóa	Xử lý hạ Na^+ , Mg^{2+} , đường huyết; kiểm hóa nước tiểu nếu cần (MTX).
5. Hỗ trợ chuyên sâu	MRI nếu nghi PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – Hội chứng bệnh não có thể hồi phục vùng sau); lọc máu trong ngộ độc nặng (MTX, cyclosporin).
6. Báo cáo ADR	Gửi Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

6. Vai trò của Dược sĩ lâm sàng

Giai đoạn	Nhiệm vụ chính
Trước điều trị	Đánh giá nguy cơ, tư vấn bác sĩ về liều, phối hợp thuốc an toàn.
Trong điều trị	Theo dõi triệu chứng thần kinh, TDM, phát hiện sớm ADR.
Sau điều trị	Tham gia bình bệnh án, phân tích nguyên nhân ADR, đào tạo nhân viên y tế.
Tham gia quản lý hệ thống	Góp phần xây dựng phác đồ, hướng dẫn phòng ngừa ADR trên hệ thần kinh.

Tài liệu tham khảo:

1. Lexicomp Online, Drug-Induced Seizures – Clinical Overview. Wolters Kluwer Health; cập nhật 2025.
2. Micromedex Solutions. Fludarabine, Methotrexate, Cyclosporine, Linezolid – Adverse Effects (Neurologic Toxicity). IBM Watson Health, 2025.
3. UpToDate. Hocker S, Wijdicks EFM. Overview of Drug-Induced Seizures. UpToDate, 2024.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. NCCN Guidelines, Version 3.2025.
5. Việt Nam – Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế. Hướng dẫn Cảnh giác Dược lâm sàng, 2023.

LÀM TRÒN LIỀU HÓA CHẤT VÀ PHA CHẾ AN TOÀN

1. Giới thiệu vấn đề

Trong điều trị ung thư, thuốc hóa chất là nhóm thuốc có độc tính cao và khoảng điều trị hẹp, do đó việc tính toán liều chính xác có vai trò quyết định đến hiệu quả và an toàn cho người bệnh. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, liều lượng được tính toán theo cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể (BSA) thường không trùng khớp với quy cách đóng gói của thuốc. Việc làm tròn liều trở thành một giải pháp quan trọng nhằm tối ưu sử dụng thuốc, giảm lãng phí và đảm bảo tính khả thi trong pha chế. Tuy nhiên, nếu làm tròn không đúng nguyên tắc, liều thực tế có thể vượt giới hạn an toàn, gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị hoặc làm tăng độc tính.

Do đó, cần nắm rõ nguyên tắc, giới hạn sai số, cũng như các hướng dẫn từ các tổ chức chuyên môn quốc tế như ASHP, NCCN và ISOPP để thực hiện đúng quy trình.

2. Nội dung chính

2.1. Lý do làm tròn liều

Làm tròn liều hóa chất xuất phát từ nhiều lý do thực tế và chuyên môn: Các hóa chất thường có giá trị cao và thời gian ổn định ngắn sau khi mở lọ, do đó làm tròn liều giúp giảm lượng thuốc thừa và chi phí điều trị.

Theo khoản 4 điều 5 Thông tư 20/2022/TT-BYT: Trường hợp theo chỉ định chuyên môn, người bệnh chỉ sử dụng một phần lượng thuốc trong đơn vị đóng gói nhỏ nhất (ví dụ: thuốc dùng trong chuyên khoa nhi, chuyên khoa ung bướu) và lượng thuốc còn lại không thể sử dụng được (ví dụ: không có người bệnh có cùng chỉ định, lượng thuốc còn lại không đủ liều lượng, hoặc quá thời hạn bảo quản của thuốc) thì quỹ bảo hiểm y tế thanh toán toàn bộ theo giá của đơn vị đóng gói nhỏ nhất đó. Căn cứ theo điều này cần triển khai cơ chế ghép liều và làm tròn liều nhằm tiết kiệm thuốc, giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân và bảo hiểm y tế.

Liều lượng lẻ như 131,27 mg hoặc 178,63 mg gây khó khăn trong thao tác pha chế, tăng nguy cơ sai sót trong đo lường. Làm tròn giúp thao tác chính xác và nhanh hơn.

Quy trình pha chế tập trung (Centralized Intravenous Admixture Service – CIVAS) yêu cầu chuẩn hóa liều để nâng cao năng suất và kiểm soát rủi ro.

Làm tròn còn giúp thống nhất thực hành giữa các nhân viên, đảm bảo tính nhất quán trong điều trị và ghi chép hồ sơ.

2.2. Giới hạn sai số chấp nhận và hướng dẫn quốc tế

Theo các hướng dẫn quốc tế, việc làm tròn liều chỉ được phép trong giới hạn sai số an toàn.

- Theo ASHP (2023), mức sai số cho phép là $\pm 5\%$ so với liều tính toán gốc, và trong trường hợp đặc biệt có thể mở rộng đến $\pm 10\%$ nếu không ảnh hưởng đến hiệu quả hoặc độc tính.
- NCCN (2024) cũng đưa ra khuyến cáo tương tự, đồng thời yêu cầu ghi chú rõ ràng liều tính toán và liều làm tròn trong hồ sơ bệnh án. USP (2023) nhấn mạnh yêu cầu ghi nhãn rõ ràng, chỉ sử dụng thuốc làm tròn trong điều kiện vô khuẩn đạt chuẩn, và cần có bước kiểm tra chéo trước khi pha chế.
- ISOPP (2022) đề xuất quy trình kiểm tra bốn bước: tính toán – xác nhận – làm tròn – kiểm tra chéo.

2.3. Ví dụ minh họa thực hành

Ví dụ: Bệnh nhân có diện tích da (BSA) = $1,75 \text{ m}^2$, được chỉ định Cisplatin 75 mg/m^2 . Liều tính toán là 131,25 mg. Quy cách thuốc là lọ 50 mg và 100 mg. Trong trường hợp này, có thể làm tròn liều xuống 130 mg (-1%), nằm trong giới hạn sai số $\pm 5\%$. Liều thực tế được ghi trong hồ sơ: 'Liều tính toán 131,25 mg – Liều thực tế 130 mg (-1%) – Làm tròn theo NCCN 2024. Cách làm này giúp tiết kiệm

thuốc, thuận tiện pha chế, đồng thời vẫn bảo đảm hiệu quả điều trị và an toàn cho bệnh nhân.

2.4. Kiểm soát rủi ro trong pha chế

Làm tròn liều chỉ là một phần trong quy trình kiểm soát chất lượng toàn diện của pha chế thuốc độc tế bào. Theo ASHP (2023), mọi thao tác phải được thực hiện trong phòng sạch có áp suất âm, sử dụng tủ an toàn sinh học cấp II, và nhân viên phải trang bị đầy đủ PPE.

Các bước kiểm soát rủi ro bao gồm

- Xác minh đơn thuốc: đảm bảo đúng tên, liều, đường dùng và chỉ định.
- Tính toán độc lập: ít nhất hai người thực hiện và so sánh kết quả.
- Ghi rõ liều gốc và liều làm tròn trong hồ sơ.
- Kiểm tra chéo trước khi pha chế và dán nhãn rõ ràng.
- Sử dụng phần mềm hỗ trợ để hạn chế sai sót.
- Đào tạo định kỳ và giám sát thực hành an toàn.

Tài liệu tham khảo

1. ASHP Guidelines on Safe Handling of Hazardous Drugs, 2023.
2. NCCN Chemotherapy Order Templates, Version 2024.
3. Forrey, R., Amerine, L., & Yaniv, A. W. (Eds.). (2023). *Compounding Sterile Preparations*. ASHP.
4. Randolph, S. A. (2018). Hazardous drugs: handling in health care settings. *Workplace health & safety*, 66(5), 264-264.
5. ISOPP Standards of Practice, 2022.

Những quy trình này không chỉ đảm bảo an toàn cho bệnh nhân mà còn giảm nguy cơ phơi nhiễm cho nhân viên y tế.

3. Kết luận và kiến nghị thực hành

Làm tròn liều hóa chất là một thực hành cần thiết nhằm tối ưu hiệu quả điều trị và sử dụng hợp lý thuốc độc tế bào. Tuy nhiên, việc làm tròn phải được thực hiện trên cơ sở khoa học, có kiểm soát, và tuân thủ nghiêm ngặt quy định về an toàn trong toàn bộ quá trình kê đơn – pha chế – sử dụng.

Các đơn vị điều trị cần xây dựng quy trình chuẩn hóa, phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng để đảm bảo tính thống nhất, đảm bảo liều dùng cuối cùng hợp lý và an toàn. Khuyến nghị áp dụng giới hạn sai số $\pm 5\%$, ghi nhận minh bạch liều thực tế, và tăng cường ứng dụng công nghệ thông tin trong kiểm soát pha chế.

Việc tuân thủ các hướng dẫn từ ASHP, NCCN,... sẽ góp phần nâng cao chất lượng điều trị ung thư, giảm chi phí và đảm bảo an toàn cho cả người bệnh lẫn nhân viên y tế.

MỘT SỐ TƯƠNG TÁC THUỐC THƯỜNG GẶP TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC

Tương tác thuốc, được định nghĩa là hiện tượng một thuốc bị thay đổi tác dụng hoặc trở thành độc trên người bệnh khi được sử dụng đồng thời với thuốc khác, có ảnh hưởng rất quan trọng trong điều trị bệnh lý huyết học do cần sử dụng nhiều loại thuốc (polypharmacy – đa trị liệu) trong thời gian dài [1].

Những thuốc thường sử dụng trong chuyên khoa huyết học như hoá trị liệu, điều hoà hoặc ức chế miễn dịch hay thuốc chống đông đều có khoảng điều trị hẹp, do vậy các bệnh nhân điều trị có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn (do tiếp xúc quá mức với thuốc) hoặc giảm hiệu quả của thuốc dẫn đến thất bại điều trị, thậm chí là tử vong do không đạt được hiệu quả mong muốn (VD: bệnh nhân gặp huyết khối do không nhận được đầy đủ hiệu quả của thuốc chống đông). Một nghiên cứu công bố năm 2023 cho thấy tần suất tương tác thuốc trên bệnh nhân ung thư huyết học ở mức cao (674 tương tác trên 109 bệnh nhân), trong đó 41,5% được phân loại là nghiêm trọng [2].

Do vậy, nắm được cơ chế tương tác thuốc và một số tương tác thuốc thường gặp trong điều trị bệnh lý huyết học có thể giúp đưa ra các biện pháp phòng ngừa và theo dõi tối ưu để

đảm bảo an toàn sử dụng thuốc trên bệnh nhân và nâng cao hiệu quả điều trị.

1. Các cơ chế tương tác thuốc – thuốc thường gặp.

Có hai cơ chế tương tác thuốc thường được quan tâm là tương tác dược lực học và tương tác dược động học.

- Tương tác dược lực học thường xảy ra do sự hiệp đồng hoặc đối kháng về tác dụng dược lý của các thuốc khác nhau. Ví dụ trong các điều trị bệnh lý huyết học, có nhiều nhóm thuốc khác nhau có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu của bệnh nhân như các thuốc kháng vitamin K (warfarin), thuốc chống đông nhóm heparin (heparin và các heparin trọng lượng phân tử thấp – LMWH), thuốc chống đông đường uống trực tiếp – DOACs (rivaroxaban, apixaban, dabigatran), thuốc chống kết tập tiểu cầu (aspirin và các NSAID, clopidogrel). Ở các bệnh nhân mắc nhiều bệnh lý, việc kê đơn chồng chéo các nhóm thuốc trên có thể gây biến chứng xuất huyết do hiệp đồng tác dụng [3]. Ngoài ra, một số thuốc có khả năng có thể gây kéo dài khoảng QT, đây là một trường hợp tương tác thuốc nghiêm trọng làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh và loạn nhịp thất nhưng có khả năng bị bỏ qua trong chuyên khoa ung thư [4]

Bảng 1. Các thuốc có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT [5]

Nguy cơ cao ¹			
Adagrasib	Delamanid	Methadon	Sertindol
Ajmalin	Disopyramid	Mobocertinib	Sotalol
Amiodaron	Dofetilide	Papavirine	Taletrectinib
Arsenic trioxide	Dronedaron	Procainamid	Terfenadine
Astemizol	Haloperidol (IV)	Quetiapine	Vandetanib
Bedaquilin	Ibutilid	Quinidin	Vernakalant
Bepridil	Ivosidenib	Quinin	Ziprasidone
Chlorpromazin	Lenvatinib	Revumenib	
Cisaparide	Levoketoconazole	Selpercatinib	
Nguy cơ trung bình ²			

Amisulpride (PO)	Encorafenib	Inotuzumab	Pimozide
Azithromycin	Entrectinib	ozogamacin	Piperaquin
Capecitabine	Erythromycin	Isoflurane	Probutol
Carbetocin	Escitalopram	Levetiracetam	Propafenone
Certinib	Etelcalcetide	Levofloxacin	Propofol
Chloroquin	Fexinidazol	Lofexidine	Quizartinib
Citalopram	Flecainid	Lonafarnib	Remdesivir
Clarithromycin	Floxuridin	Meglumin antimoniat	Ribociclib
Clofazimine	Fluconazol	Midostaurin	Risperidone
Clozapin	Fluorouracil	Moxifloxacin	Saquinavir
Crizotinib	Flupentixol	Nilotinib	Sevoflurane
Dabrafenib	Gabobenat	Olanzapine	Sparfloxacin
Dasatinib	dimeglumin	Ondansetron (IV)	Sunitinib
Deslurane	Gemifloxacin	Osimertinib	Tegafur
Domperidon	Gepirone	Oxytocin	Terbutaline
Doxepin	Gilteritinib	Pazopanib	Thioridazine
Doxifluridin	Halofantrine	Pentamidin	Toremifene
Droperidol	Haloperidol (PO)	Pilsicainid	Vemurafenib
	Imipramine		Voriconazol

Nguy cơ thấp³

Albuterol	Etrasimod	Macimorelin	Promazin
Alfuzosin	Fingolimod	Maprotilin	Radotinib
Amisulpride (IV)	Fluoxetine	Mavorixafor	Ranolazin
Amitriptylin	Fluphenazine	Meclizin	Relugolix
Anagrelide	Fluvoxamine	Mefloquin	Rilpivirine
Apomorphin	Formoterol	Mequitazin	Rivastigmine
Arformoterol	Foscarnet	Metoclopramid	Romidepsin
Asenapin	Fosfomycin (IV)	Metronidazol	Roxithromycin
Artemether-	Fostemsavir	Mifepriston	Salmeterol
lumefantrine	Galantamine	Mirtazapin	Sertralin
Atomoxetin	Gepotidacin	Mizolastin	Siponimod
Benperidol	Givinostat	Nelfinavir	Solifenacin
Bilastine	Glasdegib	Norfloxacin	Sorafenib
Bosutinib	Goserelin	Nortriptylin	Sulpirid
Bromperidol	Granisetron	Ofloxacin	Tacrolimus
Buprenorphine	Hydroxychloroquin	Olodaterol	Tamoxifen
Buserelin	Hydroxyzin	Ondansetron (PO)	Telavancin
Chlorpheniramin	Iloperidone	Osilodrostat	Teneligliptin
Ciprofloxacin	Indacaterol	Oxaliplatin	Tetrabenazin
Clemastine	Itraconazol	Ozanimod	Tiaprider
Cocaine (topical)	Ketoconazol	Pacritinib	Trazodone
Degarelix	Lacidipine	Paliperidon	Triclabendazol
Desipramine†	Lapatinib	Panobinostat	Trimeprazin
Desloratadine	Lefamulin	Paroxeti	Triptorelin
Deutetrabenazine	Leuprolid	Pasireotide	Tropisetron

Dexmedetomidine	Levalbuterol	Pefloxacin	Vardenafil
Diphenhydramine	Levomepromazine	Periciazin	Vilanterol
Dolasetron	(methotrimeprazine)	Pimavanserin	Vinflunine
Donepezil	Levomethadone	Pipamperon	Voclosporin
Dordaviprone	Lithium	Pitolisant	Vorinostat
Efavirenz	Loperamide	Ponesimod	Zuclopenthixol
Eliglustat	Lopinavir	Posaconazol	
Eribulin	Loratadin	Primaquin	

In đậm các thuốc có trong danh mục thuốc tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

¹ Các thuốc có bằng chứng cho thấy có khả năng hoặc có thể làm kéo dài khoảng QT thêm > 60 msec hoặc làm khoảng QT > 500 msec trên phần lớn bệnh nhân.

² Các thuốc có bằng chứng có thể làm kéo dài khoảng QT thêm > 20 – 59 msec hoặc làm khoảng QT từ 460 – 499 msec trên phần lớn bệnh nhân.

³ Các thuốc có bằng chứng tối thiểu hoặc chưa rõ ràng, thường được ghi nhãn cảnh báo tránh sử dụng cùng hoặc tăng cường giám sát ECG khi phối hợp với các thuốc làm kéo dài khoảng QT khác.

- Tương tác dược động học là các tương tác liên quan đến quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ của các thuốc.

+ Hấp thu: các thuốc có thể gây ảnh hưởng đến quá trình hấp thu của nhau thông qua một số cơ chế như cạnh tranh hấp thu tại đường tiêu hoá, thay đổi độ tan của thuốc (do thay đổi pH, tạo phức), cản trở cơ học khi sử dụng các thuốc

bao đường tiêu hoá, các thuốc làm ảnh hưởng đến kênh P-gp (Bảng 2). Trong điều trị thiếu máu thiếu sắt bằng đường uống, cần lưu ý các tương tác thuốc trong quá trình hấp thu để giúp tối ưu việc hấp thu sắt bằng cách bổ sung Vitamin C, tránh uống sắt cùng với thuốc hoặc thực phẩm giàu calci do cạnh tranh hấp thu.

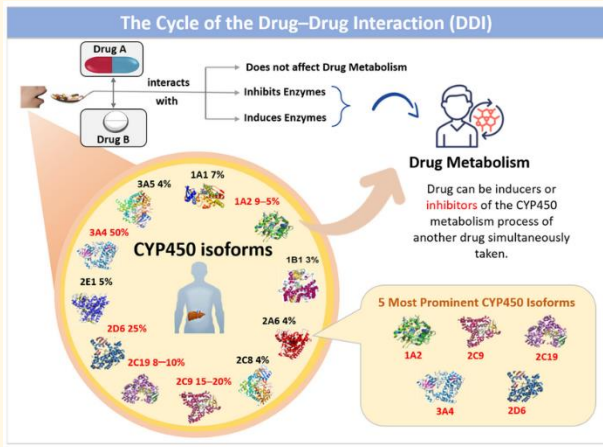
Bảng 2. Cơ chất và chất ức chế P-gp [6]

Cơ chất	digoxin, fexofenadin, loperamid, N-methylquinidine (NMQ), quinidin, talinolol, vinblastin
Chất ức chế	cyclosporin, elacridar, ketoconazol, quinidin, valspodar, verapamil, zosuquidar

+ Phân bố: thông thường các tương tác thuốc trong quá trình phân bố có ý nghĩa lâm sàng tương đối hạn chế, chủ yếu gặp trên các thuốc có tỷ lệ liên kết với protein trong huyết tương lớn (> 90%). Các thuốc cạnh tranh vị trí liên kết protein trong huyết tương dẫn đến làm tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, dẫn đến làm tăng tác dụng/độc tính của thuốc. Tuy nhiên việc tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do cũng làm tăng chuyển hoá của thuốc, do vậy thời gian nồng độ dạng tự do tăng thường ngắn và chỉ có ý

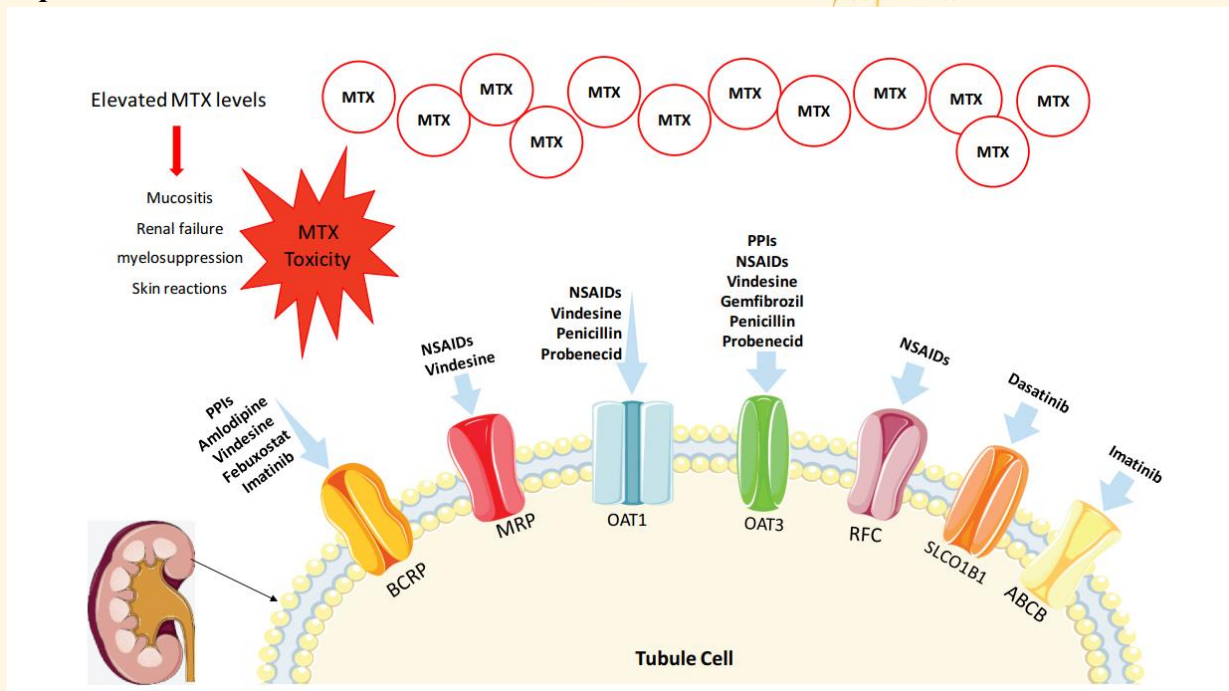
nghĩa lâm sàng đối với các thuốc có khoảng điều trị rất hẹp

+ Chuyển hoá: đây là tương tác rất thường gặp, đặc biệt là tương tác thông qua ức chế hoặc cảm ứng hệ enzym CYP450 tại gan. Đây là một hệ enzym lớn có vai trò chuyển hoá nhiều thuốc, tuy nhiên có thể bị ảnh hưởng khi sử dụng cùng với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng hệ enzym này, hậu quả là thuốc bị tích lũy hoặc chuyển hoá quá mức (Hình 1). Các enzym chuyển hoá chính thường được quan tâm là CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4/5 [7].



Hình 1. Tương tác thuốc thông qua chuyển hoá qua CYP450

+ **Thải trừ:** tương tác thuốc thông qua quá trình thải trừ xảy ra trong giai đoạn thải trừ, thường xuất hiện trong quá trình đào thải thuốc qua thận và thường liên quan đến thay đổi pH nước tiểu (dẫn đến thay đổi dạng acid-base của thuốc) hoặc cạnh tranh các hệ thống vận chuyển tại ống thận. Ví dụ, methotrexat có thể bị ức chế thải trừ khi sử dụng kèm một số thuốc cạnh tranh thải trừ (Hình 2) dẫn đến thời gian bán thải kéo dài và phát sinh độc tính [8].



Hình 2. Tương tác thuốc với methotrexat do cạnh tranh thải trừ [8]

Vì sức khỏe dòng máu Việt

Bảng 3. Các cơ chất và chất ức chế hệ CYP450 thường gặp [9]

	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Cơ chất	cafein, clozapin, cyclobenzaprin, fluvoxamin, imipramin, mexiletin, olanzapin, propranolol, tacrin, theophyllin, warfarin	citalopram, clomipramin, cyclophosphamid, diazepam, imipramin, lansoprazol, nelfinavir, omeprazol, phenytoin	Amitriptyline (demethylation), celecoxib, dicofenac, flurbiprofen, ibuprofen, losartin, naproxen, phenytoin, piroxicam, sulfamethoxazol, tolbutamid, warfarin	amitriptylin, clomipramin, codein, desipramin, dextromethorphan, imipramin, metoprolol, nortriptylin, oxycodon, paroxetin, propafenon, risperidon, thioridazin, timolol, tramadol, venflaxine	acetaminophen, chlorzoxazon, dapson, enfluran, ethanol, halothan, isoniazid	alprazolam, astemizol, buspiron, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, cisaprid, cyclosporin, doxorubicin, erythromycin, etoposid, felodipin, fentanyl, chất ức chế HIV protease, ifosphamid, lovastatin, midazolam, nifedipine, paclitaxel, quinidin, quinin, simvastatin, tacrolimus, terfenadin, triazolam
Chất ức chế	cimetidin, ciprofloxacin, citalopram, diltiazem, enoxacin, erythromycin, fluvoxamin, mexiletin, ofloxacin, tacrine, ticlopidin	cimetidin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin, ketoconazol, lansoprazol, omeprazol, paroxetin, ticlopidin	amiodaron, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamin, isoniazid, metronidazol, paroxetine, phenylbutazon, sulfamethoxazole/ trimethoprim, sulphenazol, ticlopidin	amiodaron, chlorpheniramin, fluoxetin, haloperidol, indinavir, paroxetin, propafenon, quinidin, ritonavir, sertraline, thioridazin, ticlopidine	disulfiram	amiodaron, cimetidin, cyclosporin, danazol, diltiazem, fluconazol (liều cao), chất ức chế HIV protease, itraconazol, ketoconazol, macrolide (không bao gồm azithromycin), miconazol, nefazodon, omeprazol, quinidin, ritonavir, verapamil

	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Chất cảm ứng	carbamazepin	carbamazepin, norethindrone	rifampin, secobarbital	chronic ethanol, isoniazide	carbamazepin, rifabutin, rifampin, ritonavir	

2. Một số cặp tương tác trong điều trị bệnh lý huyết học và biện pháp xử trí.

Một số cặp tương tác, cơ chế tương tác và các lưu ý trong xử trí được trình bày trong Bảng dưới đây

Bảng 4. Một cặp tương tác cần lưu ý [10]

	Cặp tương tác	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
1	Thuốc cản quang iod (iobitridol, iodixanol, iohexol, iopamidol, iopromid, ioxitalamat natri/meglumin, ioxaglic natri/meglumin) – Metformin	Nguy cơ suy thận cấp liên quan đến cả metformin và thuốc cản quang iod. Suy thận cấp làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.	Tăng nguy cơ nhiễm toan lactic và suy thận cấp	Đối với bệnh nhân nguy cơ cao: Ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó. Sau 48 giờ, chỉ sử dụng lại metformin sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy ổn định.
2	Acid tranexamic – Thuốc tránh thai bản chất hormon	Nguy cơ huyết khối khi sử dụng thuốc tránh thai tăng lên khi phối hợp với thuốc kháng phân giải fibrin	Tăng nguy cơ biến cố huyết khối	Chống chỉ định sử dụng acid tranexamic điều trị rong kinh ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai bản chất hormon. Với các chỉ định khác của acid tranexamic, có thể sử dụng nhưng cần đặc biệt thận trọng.
3	Bleomycin – Brentuximab vedotin	Chưa rõ ràng, có thể do hiệp đồng độc tính trên phổi	Tăng nguy cơ độc tính (không nhiễm trùng) trên phổi (bao gồm viêm phổi không nhiễm trùng, bệnh	Chống chỉ định phối hợp

	Cặp tương tác	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
			phổi kẽ hoặc hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) do tổn thương phế nang, với biểu hiện khó thở, ho và sốt không đặc hiệu)	
4	Fluconazol – Thuốc gây kéo dài khoảng QT (Amiodaron, citalopram, clarithromycin , donepezil, erythromycin , escitalopram, methadon, ondansetron)	Hiệp đồng tăng tác dụng	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
5	Opioid (Fentanyl, nefopam) – Linezolid	Hiệp đồng tác dụng serotonin. Tác dụng ức chế MAO của furazolidon do chất chuyển hóa của thuốc, xuất hiện chậm sau 5 - 10 ngày.	Tăng nguy cơ hội chứng serotonin (sốt cao, rối loạn nhận thức, tăng phản xạ, mất phối hợp, rung giật cơ, cứng cơ, co giật, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, kích động hoặc bồn chồn...)	Tránh sử dụng đồng thời, nên sử dụng cách nhau 2 tuần và cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng opioid, có thể đổi sang các opioid khác không có hoạt tính ức chế thu hồi serotonin (morphin, codein, oxycodon, buprenorphin)

	Cặp tương tác	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
6	Tigecyclin – ATRA	Hiệp đồng tăng độc tính	Tăng nguy cơ tăng áp nội sọ lạnh tính (phù gai thị, đau đầu, buồn nôn và nôn, và rối loạn thị giác)	Chống chỉ định phối hợp
7	Các statin (simvastatin, atorvastatin, lovastatin, pitavastatin) – Ciclosporin	Ciclosporin ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của dẫn chất statin; ciclosporin cũng ức chế cả OATP1B1 làm giảm vận chuyển statin vào gan.	Tăng nồng độ dẫn chất statin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin: thay bằng fluvastatin (tối đa 20 mg/ngày), pravastatin (tối đa 20 mg/ngày), rosuvastatin (tối đa 5 mg/ngày).
8	Nilotinib/Dasatinib – PPI (Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, Rabeprazole)	Có khả năng do giảm hấp thu nilotinib ở ruột	Làm giảm hiệu quả điều trị của nilotinib/dasatinib	Tránh sử dụng đồng thời, cân nhắc chuyển PPI sang thuốc ức chế H2 (sử dụng trước 10 tiếng hoặc sau 2 tiếng) hoặc antacid (cách ít nhất 2 tiếng)

3. Kết luận và kiến nghị

Các bệnh nhân huyết học có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của thuốc do sử dụng đồng thời nhiều nhóm thuốc có khoảng điều trị hẹp, bệnh nhân có bệnh lý nền phức tạp. Cơ chế tương tác thuốc có thể do tương tác dược động học hoặc dược lực học. Việc nắm bắt các tương tác thuốc nghiêm trọng có thể giúp hạn chế nguy cơ độc tính và đảm bảo hiệu quả điều trị.

Vì sức khỏe dòng máu Việt

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2022). Dược thư quốc gia Việt Nam, Tái bản lần thứ 3. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
2. Gholipourshahraki T, Aria A, Sharifi M, Moghadas A, Moghaddas A. Potential drug interactions in hospitalized hematologic cancer patients: New update with new chemotherapy regimens. *J Res Pharm Pract* 2024;12:115-22
3. Lee JY, Oh IY, Lee JH, et al. The increased risk of bleeding due to drug-drug interactions in patients administered direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2020;195:243-249.
4. Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):75.
5. Charles I B, et al. Uptodate: Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes. 2024
6. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table4-1>
7. Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions [retracted in: *Nutr Metab (Lond)*. 2014 Feb 14;11(1):11. doi: 10.1186/1743-7075-11-11.]. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:27.
8. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(4):421-423.
9. Jafari F, Arasteh O, Hosseini H, Allahyari A, Ataei Azimi S, Askari VR. A critical review of methotrexate clinical interactions: role of transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(2):91-107.
10. Bộ Y tế (2021), Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021 ban hành Danh mục Tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

NIHBT

Vì sức khỏe dòng máu Việt