

LƯU HÀNH NỘI BỘ

|  |  |
| --- | --- |
| **SỞ Y TẾ NGHỆ AN****BỆNH VIỆN ĐA KHOA DIỄN CHÂU** |  |
| **THÔNG TIN THUỐC** | Bản tin **số** 2/2024 |

**TRONG SỐ NÀY**

**1. Điểm Tin Cảnh Giác Dược**

∙ Khuyến cáo về sử dụng kháng sinh hợp lý (ANSM)

∙ Báo nguy cơ tiềm ẩn hội chứng Pseudo-Bartter khi sử dụng colistin (Bộ Y tế Canada)

∙ Cảnh báo nguy cơ tắc ruột liên quan đến thuốc ức chế DPP-4 (Medsafe)

∙ Cảnh báo một số nguy cơ liên quan đến hydroxycloroquin sulfat (Bộ Y tế Canada)

**2. Thông Tin Thuốc**

∙ Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc ACTILYSE

**3. Cập nhật văn bản pháp luật**

∙ Một số thay đổi mẫu hồ sơ bệnh án thông tư 32 ∙ Các văn bản pháp luật thay thế có hiệu lực từ 2024

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

**

Biên soạn

DSCK1 Lê Văn Thịnh

DS.CK1. Đậu Minh Lực

DS. Nguyễn Thị Thủy Tiên

DS. Chu Thị Lệ Bình

**Khuyến cáo về sử dụng kháng sinh hợp lý (ANSM)**

**ANSM đưa ra các khuyến nghị dành cho bệnh nhân, phụ huynh và nhân viên y tế nhằm nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh hợp lý. Các khuyến cáo này được xây dựng với sự tham gia của đại diện các chuyên gia y tế, sau khi tham khảo ý kiến của các hiệp hội bệnh nhân.**

 Kháng kháng sinh đã tồn tại nhiều năm nay và đang gia tăng đáng báo động trên toàn thế giới. Tổ chức Y tế Thế giới đã cảnh báo tình trạng kháng kháng sinh với cái tên “đại dịch thầm lặng”. Sự mất hiệu quả của kháng sinh trong nhiều năm nay. Nhóm thuốc này được sử dụng trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn, và không có tác dụng với virus và nấm. Hiệu quả của kháng sinh có thể suy giảm do tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn. Tổ chức Y tế Thế giới coi đại dịch thầm lặng này là một trong những mối đe dọa lớn nhất với nhân loại.

 Việc sử dụng kháng sinh tạo ra áp lực chọn lọc với các chủng vi khuẩn dẫn tới sự xuất hiện vi khuẩn kháng thuốc: trên thực tế, vi khuẩn khi tiếp xúc với kháng sinh sẽ phát triển cơ chế phòng vệ của nó, làm giảm bớt hoặc loại bỏ tác dụng của kháng sinh chống lại chúng. Bất cứ ai cũng có thể nhiễm vi khuẩn kháng thuốc, bất kể độ tuổi hay tình trạng sức khoẻ, và bất kỳ ai cũng có thể lây truyền vi khuẩn kháng thuốc sang những người xung quanh. Như vậy, một người chưa bao giờ sử dụng kháng sinh vẫn có thể nhiễm vi khuẩn kháng thuốc từ người khác. Tình huống này có thể xảy ra bất kỳ đâu, không chỉ gặp ở bệnh viện.

 Sự xuất hiện của vi khuẩn kháng kháng sinh đang tiếp tục phát triển: vi khuẩn trước đây nhạy cảm với một loại kháng sinh hay thậm chí với nhiều loại kháng sinh hiện đã không còn nhạy cảm nữa, và hiện nay vi khuẩn đã kháng lại tất cả các loại kháng sinh đã biết. Hiện tượng kháng kháng sinh này dẫn tới khó khăn trong việc điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn mà có thể kéo dài lâu hơn, gây ra nhiều biến chứng hơn, hoặc ngày càng đưa việc điều trị vào ngõ cụt.

 Bất kỳ liều kháng sinh nào cũng góp phần dẫn tới kháng thuốc. Tuy nhiên, việc lạm dụng và sử dụng không phù hợp kháng sinh là nguyên nhân chính góp phần phát triển và lan rộng vi khuẩn kháng kháng sinh.

- Lạm dụng: tỷ lệ tiêu thụ kháng sinh quá cao do nhiều trường hợp kê đơn không cần thiết, ví dụ như nhiễm virus.

- Sử dụng không hợp lý: đặc biệt là sử dụng kháng sinh “dễ gây kháng thuốc”, phổ kháng khuẩn rộng, trong trường hợp không cần thiết hoặc với thời gian sử dụng quá mức. Việc lạm dụng kháng sinh càng không thể chấp nhận được với mức độ cao với một số loại kháng sinh. Việc tuân thủ khuyến nghị sử dụng kháng sinh hợp lý sẽ giảm thiểu các đơn thuốc, từ đó hạn chế vấn đề thiếu hụt thuốc đặc biệt trong các đợt dịch mùa đông. Ra mắt cách đây vài năm, khẩu hiệu: “Sử dụng kháng sinh có trách nhiệm!” đến nay vẫn còn phù hợp. Duy trì tính hiệu quả của kháng sinh bằng cách cải thiện việc sử dụng và tránh lạm dụng chúng là ưu tiên hàng đầu cũng như vấn đề lớn của y tế cộng đồng cho thế hệ hiện tại và tương lai. Điều này càng quan trọng hơn vì tiềm năng ra đời kháng sinh mới bị hạn chế do lợi nhuận thấp dẫn tới thử thách trong nghiên cứu nhóm thuốc này.

**I. KHUYẾN CÁO VỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ**

**Nguyên tắc chung: phòng ngừa tốt hơn, kê đơn tốt hơn, phổ cập thông tin tốt hơn**

Các chuyên gia y tế là những người đi đầu thực hiện chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý. Để duy trì tính hiệu quả của kháng sinh càng lâu càng tốt, việc sử dụng kháng sinh cần được giảm thiểu và định hướng tốt hơn, kèm theo thông tin phù hợp đến tất cả các bên liên quan.

***Phòng ngừa nhiễm khuẩn tốt hơn và hạn chế lây truyền***

- Tuân thủ các hoạt động phòng ngừa (vệ sinh tay, đeo khẩu trang…)

- Nhắc nhở về lợi ích của việc tiêm chủng: trẻ em cũng như người lớn có thể được bảo vệ khỏi nhiều bệnh nhiễm trùng do virus (virus cúm, Covid-19…) và do vi khuẩn (phế cầu khuẩn…) bằng cách tiêm phòng. Vì vậy, vaccine góp phần hạn chế sử dụng kháng sinh.

***Kê đơn thuốc kháng sinh phù hợp hơn***

- Tôn trọng các trường hợp không khuyến khích kê đơn kháng sinh, đặc biệt trong các trường hợp được cho là nhiễm virus

- Kê thuốc kháng sinh thích hợp nhất (ưu tiên kháng sinh phổ hẹp) - Kê đơn kháng sinh với liều lượng và thời gian điều trị phù hợp

***Phổ cập thông tin tốt hơn cho bệnh nhân, phụ huynh và những người xung quanh họ, đặc biệt là:***

- Về diễn biến tự nhiên của bệnh

- Về vấn đề kháng kháng sinh

- Về loại kháng sinh được kê đơn, và tầm quan trọng của việc tuân thủ sử dụng nó đúng cách (liều lượng, thời gian dùng)

- Về lý do không kê kháng sinh cho trường hợp nhiễm virus và lợi ích của các biện pháp làm giảm triệu chứng. *Xem đơn thuốc không kê kháng sinh*

- Về tính cần thiết của việc không tự thực hành kê đơn thuốc kháng sin

**Những hành động cụ thể được kỳ vọng bởi các chuyên gia y tế: bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ…**

***Không kê thuốc kháng sinh trong các tình huống lâm sàng không cần thiết, như:***

- Viêm mũi họng, viêm thanh quản;

- Viêm tai giữa sung huyết, viêm tai giữa thanh dịch và viêm tai giữa chưa được chẩn đoán chắc chắn;

- Viêm amidan cấp tính:

+ ở người lớn hoặc trẻ em trên 3 tuổi, nếu không có xét nghiệm dịch hầu họng chẩn đoán nhanh đối với viêm amidan do liên cầu tan huyết beta nhóm A hoặc nếu xét nghiệm âm tính

+ ở trẻ em dưới 3 tuổi.

Viêm tiểu phế quản, viêm phế quản cấp tính;

- Cúm và Covid-19;
- Sốt không rõ nguyên nhân;

- Trong phẫu thuật răng miệng (ở đối tượng khoẻ mạnh): áp-xe nha chu; viêm ổ răng khô; nhổ răng bằng thủ thuật cắt bỏ xương ổ răng; bệnh lý tuỷ (viêm tuỷ hồi phục hoặc không hồi phục) ***Nếu nghi ngờ, không kê thuốc kháng sinh và đánh giá lại nhu cầu điều trị trong vòng 48 giờ nếu tình huống lâm sàng của bệnh nhân cho phép.***

***Thời gian điều trị bằng kháng sinh đường uống thường ngắn và phù hợp với hầu hết các bệnh nhiễm khuẩn thường gặp:***

- 5 ngày đối với nhiễm khuẩn tai ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên và đối với bất kỳ độ tuổi nào trong trường hợp thiếu amoxicillin.

- 5 ngày đối với bệnh nhân viêm phổi

- 6 ngày điều trị bằng amoxicillin đối với viêm amidan do vi khuẩn

- 7 ngày đối với nhiễm khuẩn răng miệng (đối với một số kháng sinh nhạy cảm)

***Sử dụng các test nhanh giúp ngăn ngừa việc điều trị bằng kháng sinh một cách không cần thiết.***

Ví dụ, với bệnh nhân đau họng cấp, test nhanh liên cầu nhóm A là một công cụ thiết yếu để chẩn đoán nguyên nhân đau họng là do virus hay vi khuẩn. Khoảng 80% trường hợp viêm amidan là do virus và không cần điều trị bằng kháng sinh. Trong trường hợp test nhanh dương tính, bệnh nhân cần được điều trị bằng kháng sinh.

Nguyên tắc kê đơn: Bác sĩ có thể chỉ định kháng sinh trong trường hợp nghi ngờ đau họng do liên cầu khuẩn nhóm A và đơn thuốc này cũng có hiệu lực trong cấp phát thuốc khi bệnh nhân có kết quả test nhanh liên cầu khuẩn nhóm A dương tính.

Trong tất cả các tình huống, kết quả test nhanh giúp tránh việc cấp phát kháng sinh không cần thiết.

***Trong trường hợp thiếu kháng sinh:***

- Thực hành theo các khuyến nghị cụ thể trong các tình huống không có kháng sinh:

- Trong trường hợp không có sẵn các dạng bào chế của amoxicillin, đặc biệt là đối với trẻ em:

- Có thể cân nhắc sử dụng các thuốc pha chế theo đơn do dược sĩ thực hiện.

- Tránh kê đơn các loại kháng sinh khác vì có thể kém hiệu quả hơn, nguy cơ kháng thuốc cao hơn và có thể gây thiếu hụt các loại kháng sinh này: ví dụ trường hợp thay thế amoxicillin đơn trị liệu bằng dạng phối hợp amoxicillin-acid clavulanic, gây lạm dụng kháng sinh phổ rộng

**II. KHUYẾN CÁO DÀNH CHO BỆNH NHÂN VÀ NGƯỜI CHĂM SÓC**

Kháng sinh không có tác dụng chống lại tất cả các tác nhân gây viêm, chúng chỉ có tác dụng trên vi khuẩn, không có tác dụng đối với virus và nấm.

Hiện nay, hiệu quả của kháng sinh bị đe dọa bởi tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn, gọi là kháng kháng sinh. Bất cứ ai cũng có thể bị nhiễm vi khuẩn kháng thuốc và có thể lây truyền vi khuẩn kháng thuốc cho những người xung quanh. Việc lạm dụng hoặc sử dụng kháng sinh không hợp lý là nguyên nhân chính gây ra hiện tượng kháng kháng sinh, đe dọa đến hiệu quả của các thuốc này. Dùng thuốc kháng sinh khi không cần thiết hoặc không tuân thủ đơn thuốc sẽ không cải thiện được tình trạng sức khỏe, thậm chí có thể gây kháng kháng sinh.

**Các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý:**

Kháng sinh không có hiệu quả chống lại các bệnh nhiễm trùng do virus, bao gồm viêm tiểu phế quản, cúm, COVID-19, viêm mũi họng, phần lớn các trường hợp viêm amidan và viêm tai. Do đó, kháng sinh không có tác dụng làm giảm triệu chứng của các bệnh nhiễm trùng này.

Trong trường hợp nhiễm virus, thay vì kê đơn kháng sinh, bác sĩ sẽ chỉ định các thuốc không kê đơn. Không điều trị theo đơn thuốc của người khác. Kháng sinh phải được kê đơn cụ thể cho từng loại nhiễm khuẩn và phù hợp với từng bệnh nhân.

Với bệnh nhân đau đau họng cấp, bác sĩ hoặc dược sĩ có thể thực hiện test nhanh liên cầu nhóm A để phân biệt nguyên nhân gây đau họng là do vi khuẩn hay virus. Không sử dụng kháng sinh nếu kết quả test nhanh âm tính.

***Nếu gặp khó khăn trong cấp phát kháng sinh theo đơn thuốc, dược sĩ có thể:***

Liên hệ với bác sĩ để thay thế bằng một kháng sinh khác có hiệu quả tương đương hoặc dạng bào chế khác phù hợp.

Trong trường hợp không có sẵn amoxicillin dạng hỗn dịch uống, cấp phát một chế phẩm pha chế theo đơn có chứa amoxicillin dành cho trẻ em.

Kháng sinh không có tác dụng ngay lập tức, hiệu quả thường sau 48 hoặc 72 giờ. Do đó, cần tuân thủ điều trị theo đơn thuốc và không dừng thuốc sớm.

Việc điều trị bằng kháng sinh phải được tiếp tục đến hết thời gian được chỉ định trong đơn thuốc với đúng liều được chỉ định ngay cả khi các triệu chứng đã được cải thiện.

**Cảnh báo nguy cơ tiềm ẩn hội chứng Pseudo-Bartter khi sử dụng colistin (Bộ Y tế Canada)**

**Bộ Y tế Canada phát hiện có mối liên quan giữa colistin (natri colistimethat) và nguy cơ tiềm ẩn mắc hội chứng Pseudo-Bartter. Bộ Y tế Canada hiện đang làm việc với các công ty nhằm cập nhật cảnh báo về hội chứng Pseudo Bartter vào thông tin sản phẩm của các thuốc chứa colistin.**

***Kết quả đánh giá an toàn của Bộ Y tế Canada:***

- Bộ Y tế Canada đã tiến hành đánh giá các thông tin ghi nhận được từ hệ thống cơ sở dữ liệu Cảnh giác dược Canada, các hệ thống cơ sở dữ liệu trên thế giới và tra cứu tài liệu y văn. Tại thời điểm đánh giá, Bộ

Y tế Canada chưa nhận được bất kỳ báo cáo nào có liên quan đến hội chứng Pseudo-Bartter khi sử dụng colistin (natri colistimethat).

- Bộ Y tế Canada đã xem xét 7 ca được ghi nhận trong y văn về hội chứng Pseudo

Bartter ở các bệnh nhân sử dụng colistin. Trong số 7 ca trên, 6 ca được đánh giá về mối quan hệ nhân quả giữa phản ứng và thuốc ở mức *Có khả năng*, và 1 ca được đánh giá ở mức độ *Có thể*.

- Phản ứng hạ kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa và mất kali qua nước tiểu được ghi nhận trên tất cả các trường hợp, một số ca cho thấy có thêm phản ứng hạ magie máu và hạ canxi máu. Trong tất cả 7

trường hợp, các rối loạn điện giải đã được xử lý hoặc cải thiện đáng kể sau khi ngưng sử dụng colistin.

- Sau khi xem xét thông tin an toàn ở các khu vực khác bao gồm châu Âu, Bộ Y tế Canada khẳng định các động thái được Bộ Y tế Canada đưa ra là nhất quán với các quyết định tại châu Âu.

.

**Cảnh báo nguy cơ tắc ruột liên quan đến thuốc ức chế DPP-4 (Medsafe)**

**Gần đây, Ủy ban phản ứng có hại của thuốc (MARC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thiết bị Y tế New Zealand (Medsafe) cảnh báo nguy cơ gây tắc ruột liên quan đến các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (vildagliptin và saxagliptin).**

Nguy cơ này có thể được giải thích dựa trên cơ chế: các thuốc ức chế DPP-4 ức chế phân hủy peptid-1 tương tự glucagon (GLP-1) nội sinh, dẫn đến giảm nhu động đường tiêu hóa. MARC đã xem xét kết quả của một nghiên cứu thuần tập, trong đó nguy cơ tắc ruột được ghi nhận cao hơn ở những người bắt đầu dùng thuốc ức chế DPP-4 so với thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose (SGLT-2) hoặc thuốc chủ vận thụ thể GLP-1. Tuy nhiên, cân nhắc đến những hạn chế của nghiên cứu, kết quả này nên được phiên giải một cách thận trọng.

Hiện tại không có đủ bằng chứng về mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng thuốc ức chế DPP-4 và biến cố tắc ruột. Chính vì vậy, Medsafe đưa ra cảnh báo này nhằm khuyến khích nhân viên y tế báo cáo tất cả các trường hợp tắc ruột nghi ngờ có thể liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế DPP-4. **Cảnh báo một số nguy cơ liên quan đến hydroxycloroquin sulfat (Bộ Y tế Canada)**

**Bộ Y tế Canada đã cập nhật và đưa ra cảnh báo về các nguy cơ có thể gặp phải khi sử dụng hydroxycloroquin sulfat, bao gồm: Tích lũy phospholipid do thuốc, nhiễm độc gan, tái kích hoạt virus viêm gan B, tăng nặng tình trạng nhược cơ.**

**Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế 1. Tích lũy phospholipid do thuốc**

***1.1. Trên cơ tim***

- Hydroxycloroquin sulfat được sử dụng phổ biến trên các bệnh nhân mắc bệnh cơ tim. Kết quả sinh thiết nội tâm mạc cho thấy, thuốc có thể liên quan đến chứng tích lũy phospholipid không đi kèm tình trạng viêm, thâm nhiễm hoặc hoại tử.

- Bệnh nhân nên được theo dõi chức năng tim trong quá trình điều trị.

- Ngừng sử dụng hydroxycloroquin sulfat nếu nghi ngờ hoặc đã xác định độc tính của thuốc trên tim bằng sinh thiết mô.

***1.2. Trên cơ xương hoặc thần kinh***

- Sinh thiết mô cơ và thần kinh ở bệnh nhân sử dụng hydroxycloroquin sulfat cho thấy có tình trạng tích lũy phospholipid.

- Bệnh nhân nên được đánh giá cơ lực, các phản xạ gân cơ trong thời gian sử dụng hydroxycloroquin sulfat.

- Ngừng sử dụng hydroxycloroquin sulfat nếu nghi ngờ hoặc đã xác định được độc tính của thuốc trên cơ hoặc thần kinh bằng sinh thiết mô. Tình trạng tích lũy phospholipid còn có thể xảy ra ở các mô khác.

**2. Nhiễm độc gan**

- Các tổn thương gan nghiêm trọng có thể gặp phải khi sử dụng hydroxycloroquin sulfat bao gồm: tổn thương tế bào gan, ứ mật, viêm gan cấp tính và suy gan cấp tính (bao gồm cả trường hợp tử vong).

- Các bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng hydroxycloroquin sulfat trên các bệnh nhân có tổn thương gan.

**3. Tái kích hoạt virus viêm gan B**

Sự tái hoạt động của virus viêm gan B đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng hydroxychloroquin khi dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

**4. Tăng nặng tình trạng nhược cơ**

Đã có những báo cáo về tình trạng nhược cơ tiến triển nặng thêm (bao gồm yếu cơ xương, khó thở, khó nuốt, nhìn đôi, v.v.) trên những bệnh nhân nhược cơ được điều trị bằng hydroxychloroquin.

Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc ACTILYSE

**Hoạt chất** : Alteplase

**Phân loại:** Thuốc tiêu sợi huyết.

**Mã ATC :** B01AD02, S01XA13.

**Brand name:** ACTILYSE.

**Hãng sản xuất** : Boehringer Ingelheim

**Thành phần**

ACTILYSE 50 mg

1 lọ thuốc tiêm chứa: 50 mg alteplase

1 lọ dung môi chứa: 50 mL nước pha tiêm vô trùng

Tá dược: L-arginine, acid phosphoric, polysorbate 80

Chất tồn dư dạng vết: gentamicin từ quy trình sản xuất

Dung dịch sau khi pha chứa 1 mg alteplase trong mỗi mL.

**Chỉ định**

**A. Điều trị tiêu huyết khối trong nhồi máu cơ tim cấp.**

Phác đồ liều dùng 90 phút (nhanh) (xem Liều lượng và cách dùng): áp dụng cho những bệnh nhân có thể khởi đầu điều trị trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng (xem Liều lượng và cách dùng); Phác đồ liều dùng 3 giờ (xem Liều lượng và cách dùng): áp dụng cho những bệnh nhân có thể được điều trị trong vòng 6 đến 12 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng. ACTILYSE đã được chứng minh làm giảm tỉ lệ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp.

**B. Điều trị tiêu huyết khối trong thuyên tắc phổi cấp diện rộng với huyết động học không ổn định.**

Chẩn đoán cần được xác định bất cứ lúc nào có thể được bằng các phương tiện khách quan như chụp X quang mạch máu phổi hay bằng các phương pháp không xâm lấn như chụp cắt lớp phổi. Chưa có thử nghiệm lâm sàng về tỉ lệ tử vong và tỉ lệ biến chứng muộn liên quan đến thuyên tắc phổi.

**C. Điều trị tiêu huyết khối trong đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.**

Điều trị phải được tiến hành càng sớm càng tốt trong vòng 4,5 giờ từ khi xuất hiện các triệu chứng đột quỵ và sau khi loại trừ xuất huyết nội sọ bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp (ví dụ như chụp cắt lớp điện toán (CT não) hoặc phương pháp chẩn đoán hình ảnh phát hiện nhạy tình trạng xuất huyết). Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào thời gian; do đó điều trị sớm hơn sẽ tăng khả năng có được kết quả thuận lợi.

**Liều lượng và cách dùng**

Nên điều trị càng sớm càng tốt với ACTILYSE sau khi khởi phát triệu chứ

**A. Nhồi máu cơ tim**

Phác đồ liều 90 phút (nhanh) áp dụng cho những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim có thể bắt đầu điều trị trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng: tiêm nhanh, trọn vẹn 15 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus) Truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút đầu tiên, tiếp theo thêm 1 lần truyền tĩnh mạch 35 mg trong 60 phút cho đến khi đạt tổng liều tối đa là 100 mg

Ở những bệnh nhân có thể trọng dưới 65 kg, tổng liều điều trị nên được điều chỉnh theo khối lượng với 15 mg tiêm tĩnh mạch nhanh, trọn vẹn (intravenous bolus) và truyền tĩnh mạch 0,75 mg/kg thể trọng trong 30 phút (liều tối đa là 50 mg), tiếp theo thêm 1 lần truyền tĩnh mạch liều 0,5 mg/kg trong 60 phút (liều tối đa 35 mg)

**B. Phác đồ liều 3 giờ áp dụng cho những bệnh nhân có thể bắt đầu điều trị trong vòng từ 6 đến 12 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng:**

Tiêm nhanh, trọn vẹn 10 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus).Truyền tĩnh mạch 50 mg trong giờ đầu tiên, tiếp theo bởi những lần truyền tĩnh mạch 10 mg trong 30 phút cho đến khi đạt tổng liều tối đa là 100 mg trong 3 giờ ở những bệnh nhân có thể trọng dưới 65 kg, tổng liều không nên vượt quá 1,5 mg/kg thể trọng Liều tối đa chấp nhận được của ACTILYSE trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp là 100 mg alteplase.

**Điều trị hỗ trợ :**

Liệu pháp chống huyết khối hỗ trợ được khuyến cáo dựa theo các hướng dẫn quốc tế hiện hành về xử trí bệnh nhân nhồi máu cơ tim có ST chênh lên.

**Thuyên tắc phổi**

Tổng liều 100 mg nên được sử dụng trong 2 giờ. Dưới đây là phác đồ thường được sử dụng nhất: Tiêm nhanh, trọn vẹn 10 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus) trong 1 - 2 phút Truyền tĩnh mạch 90 mg trong 2 giờ Tổng liều không vượt 1,5 mg/kg thể trọng ở bệnh nhân có thể trọng dưới 65 kg.

**Điều trị hỗ trợ:**

Sau khi điều trị với ACTILYSE, liệu pháp heparin nên được bắt đầu (hoặc được tiếp tục) khi giá trị aPTT thấp hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Nên điều chỉnh phác đồ truyền để duy trì giá trị aPTT trong khoảng 50 - 70 giây (gấp 1,5 đến 2,5 lần giá trị tham chiếu).

**Đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ**

Liều đề nghị là 0,9 mg/kg thể trọng (tối đa là 90 mg) truyền tĩnh mạch trong 60 phút, khởi đầu với 10% tổng liều được tiêm tĩnh mạch nhanh, trọn vẹn (intravenous bolus). Nên sử dụng thuốc càng sớm càng tốt trong vòng 4,5 giờ từ khi khởi phát triệu chứng. Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào thời gian; do đó điều trị sớm hơn sẽ tăng khả năng có được kết quả thuận lợi.

**Đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ**

Liều đề nghị là 0,9 mg/kg thể trọng (tối đa là 90 mg) truyền tĩnh mạch trong 60 phút, khởi đầu với10% tổng liều được tiêm tĩnh mạch nhanh, trọn vẹn (intravenous bolus). Nên sử dụng thuốc càng sớm càng tốt trong vòng 4,5 giờ từ khi khởi phát triệu chứng. Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào thời gian; do đó điều trị sớm hơn sẽ tăng khả năng có được kết quả thuận lợi.

**Điều trị hỗ trợ**

Chưa có nghiên cứu một cách đầy đủ về tính an toàn và hiệu quả của phác đồ liều này khi dùng đồng thời với heparin và axid acetylsalicylic trong vòng 24 giờ đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng đột quỵ. Vì vậy, nên tránh việc sử dụng axid acetylsalicylic hoặc heparin tiêm tĩnh mạch trong vòng 24 giờ đầu sau khi điều trị với ACTILYSE. Nếu heparin được chỉ định cho mục đích điều trị khác (ví dụ như phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu) thì liều lượng không nên vượt quá 10.000 đơn vị mỗi ngày, tiêm dưới da.

**Hướng dẫn sử dụng**

Trong điều kiện vô khuẩn, một lọ thuốc tiêm ACTILYSE bột đông khô (50 mg) được hoà tan với nước pha tiêm vô trùng theo bảng dưới đây để có được dung dịch cuối cùng với nồng độ 1 mg alteplase/1 mL.

|  |  |
| --- | --- |
| Lọ bột đông khô ACTILYSE  | 50 mg |
| Thể tích nước pha tiêm vô trùng cần thêm vào lọ bột đông khô: | 50 mL |
| Dung dịch cuối cùng có nồngđộ  | 1mg alteplae/mL |

Để làm được điều này, một dụng cụ chuyển được kèm vào trong các hộp thuốc 50 mg. **Hướng dẫn pha thuốc Actilyse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | Hoàn nguyên thuốc trướckhi sử dụng |  |
| 2 | Tháo nắp bảo vệ từ hai lọ chứa nước pha tiêm vô trùng và bột đông khô Actilyse bằng cách dùng ngón tay cái lật nắp lên. |  |
| 3 | Dùng bông tẩm cồn lau phần cao su ở mỗi lọ. |  |
| 4 | Lấy dụng cụ chuyển\*(transfer cannula) từ túi đựng. Không tẩy trùng hoặc tiệt trùng dụng cụ chuyển. Dụng cụ này vô trùng. Mở nắp đậy ở một đầu củadụng cụ chuyển. |  |
| 5 | Dựng lọ nước vô trùng trên một bề mặt theo hướng thẳng đứng. Dùng dụng cụ chuyển chọc vào chính giữa nút cao su thẳng từ trên xuống, bằng cách ấn nhẹ nhàng dứt khoát, không xoay. |  |
| 6 | Giữ chắc lọ nước vô trùng và dụng cụ chuyển bằng cách cầm hai vành bên của dụng cụ. Tháo nắp còn lại ở trên đầu của dụng cụ chuyển. |  |
| 7 | Dùng 1 tay giữ chắc lọ nước vô trùng và dụng cụ chuyển bằng cách cầm hai vành bên của dụng cụ chuyển. Giữ lọ bột đông khô Actilyse ở trên dụng cụ chuyển và xác định đầu cắm của dụng cụ chuyển nằm ở vị trí chính giữa nút cao su. Ấn lọ chứa bột đông khô xuống dụng cụ chuyển từ trên xuống, nhẹ nhàng chọc thủng nắp cao su theo hướng thẳng đứng nhưng dứt khoát và không xoay. |  |
| 8 | Xoay ngược hai lọ để nước chảy hết xuống lọ bột đông khô. |  |
| 9 | Tháo rời lọ nước vô trùng đã hết và dụng cụ chuyển. Có thể vứt bỏ chúng. |  |
| 10 | Cầm lọ thuốc đã hoàn nguyên Actilyse và xoay nhẹ nhàng để hoà tan bột còn lại, nhưng không lắc, vì lắc sẽ tạo bọt. Nếu có bọt, giữ yên dung dịch không lắc trong vài phút để bọt tan. |  |
| 11 | Dung dịch chứa Actilyse 1mg/mL. Dung dịch phải trong và không màu cho đến vàng nhạt và không chứa bất kỳ hạt nhỏ nào. |  |
| 12 | Rút ra lượng dung dịch cần thiết bằng cách sử dụng một bơm kim tiêm. Không lấy từ vị trí dụng cụ chuyển đã chọc vào để tránh rò rỉ thuốc. |  |
| 13 | Sử dụng ngay.Loại bỏ dung dịch không sử dụng. |  |

\* (Nếu một dụng cụ chuyển đã có sẵn trong một kit. Hoàn nguyên có thể được thực hiện với một ống tiêm và kim tiêm.) Dung dịch hoàn nguyên 1 mg/mL có thể pha thêm với dung dịch nước muối sinh lý vôkhuẩn 9 mg/mL (0,9%) để tiêm cho tới nồng độ tối thiểu 0,2 mg/mL.

Không khuyến cáo pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên nồng độ 1 mg/ mL với nướcpha tiêm vô trùng hoặc nhìn chung, sử dụng dịch truyền carbohydrate, như dextrose. Không nên trộn ACTILYSE với các thuốc khác, kể cả trong cùng một lọ truyền cũng như không truyền chung đường truyền tĩnh mạch (ngay cả với heparin cũng không trộn chung).

**Chống chỉ định**

Nhìn chung, trong tất cả các chỉ định, không sử dụng ACTILYSE cho những bệnh nhân đã biết quá mẫn với hoạt chất alteplase, gentamicin (một chất tồn dư dạng vết từ quy trìnhsản xuất) hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Giống như mọi thuốc tiêu huyết khối, và nhìn chung, trong tất cả các chỉ định, không sử dụng ACTILYSE cho những trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao như: - Bị rối loạn chảy máu đáng kể hiện tại hoặc trong vòng 6 tháng trước, đã biết cơ địa dễ xuất huyết

- Những bệnh nhân đang điều trị có hiệu quả với một thuốc chống đông đường uống, như natri warfarin (INR >1,3) (xem mục Thận trọng đặc biệt và cảnh báo, phần “Chảy máu”) - Có tiền sử tổn thương hệ thần kinh trung ương (như khối u, phình mạch, phẫu thuật nội sọ hoặc cột sống)

- Có tiền sử hoặc bằng chứng hoặc nghi ngờ xuất huyết nội sọ kể cả chảy máu dưới màng nhện tăng huyết áp động mạch trầm trọng chưa kiểm soát được

- Đại phẫu hay chấn thương nặng trong 10 ngày trước (bao gồm bất kỳ chấn thương nào đi kèm với tình trạng nhồi máu cơ tim hiện tại), những chấn thương gần đây có liên quan đến đầu và hộp sọ hồi sức tim phổi kéo dài hoặc gây chấn thương (> 2 phút), mới sinh con trong vòng 10 ngày, mới chọc dò một mạch máu không thể băng ép được (ví dụ như chọc dò tĩnh mạch cảnh hay tĩnh mạch dưới đòn)

- Suy chức năng gan nặng bao gồm suy gan, xơ gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa (giãn tĩnh mạch thực quản), viêm gan tiến triển

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm ngoại tâm mạc

- Viêm tụy cấp

- Có ghi nhận loét dạ dày ruột trong 3 tháng trước

- Chứng phình động mạch, dị dạng động mạch hay tĩnh mạch

- Khối u có nguy cơ chảy máu tăng

Trong chỉ định cho nhồi máu cơ tim cấp và thuyên tắc phổi cấp, cần áp dụng thêm chống chỉ định sau:

- Đột quỵ xuất huyết hoặc đột quỵ không rõ nguyên nhân tại bất kỳ thời điểm nào - Đột quỵ thiếu máu não cục bộ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước, ngoại trừ đột quỵ do thiếu máu não cục bộ hiện tại trong vòng 4,5 giờ Trong chỉ định cho đột quỵ cấp do thiếu máu não cục bộ cần áp dụng thêm những chống chỉ định sau:

- Các triệu chứng cơn thiếu máu não cục bộ khởi phát hơn 4,5 giờ trước khi bắt đầu truyền hoặc không biết rõ thời điểm khởi phát triệu chứng

- Các triệu chứng đột quỵ thiếu máu não cục bộ đang cải thiện nhanh chóng hoặc chỉ là nhẹ trước khi bắt đầu truyền

- Đột quỵ nặng theo đánh giá trên lâm sàng (ví dụ điểm NIHSS > 25) và/hoặc bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp

- Bị co giật lúc khởi phát đột quỵ

- Có tiền sử đột quỵ hay chấn thương đầu nặng trong vòng 3 tháng

- Phối hợp giữa tiền sử đột quỵ và đái tháo đường

- Điều trị heparin trong vòng 48 giờ trước khi khởi phát đột qụy với thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần (aPTT) kéo dài lúc nhập viện

- Số lượng tiểu cầu dưới 100.000/mm3

- Huyết áp tâm thu > 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 110 mmHg hoặc đang điều trị tích cực (dùng thuốc đường tĩnh mạch) để hạ huyết áp tới những giới hạn này - Đường huyết < 50 hoặc > 400 mg/dL

ACTILYSE không được chỉ định điều trị đột quỵ cấp cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Việc sử dụng trên bệnh nhân trên 80 tuổi, xin tham khảo mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”.

**Cảnh báo đặc biệt và thận trọng**

Nên cẩn thận lựa chọn dạng trình bày thích hợp của thuốc alteplase và việc lựa chọn nên phù hợp với mục đích sử dụng. Dạng hàm lượng 2 mg của alteplase không được chỉ định trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính, thuyên tắc phổi cấp tính hoặc đột quỵ cấp do thiếu máu não cục bộ (do có nguy cơ sử dụng dưới liều một cách đáng kể). Chỉ có các hàm lượng 10 mg, 20 mg và 50 mg được sử dụng cho những chỉ định này.

Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau đây áp dụng trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính, thuyên tắc phổi cấp tính và đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ: ACTILYSE chỉ nên được sử dụng bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tiêu huyết khối và có thiết bị theo dõi tình trạng sử dụng. Cũng như các thuốc điều trị tiêu huyết khối khác, ACTILYSE được khuyến cáo sử dụng khi có sẵn các thiết bị và thuốc hồi sức chuẩn trong mọi trường hợp.

**Quá mẫn**

Không ghi nhận sự tạo kháng thể kéo dài đối với chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp từ mô người sau khi điều trị. Chưa có nhiều kinh nghiệm về việc sử dụng lặp lại ACTILYSE. Phản ứng kiểu phản vệ liên quan tới việc sử dụng ACTILYSE hiếm gặp và có thể gây ra do quá mẫn với hoạt chất alteplase, gentamicin (một chất tồn dư dạng vết từ quá trình sản xuất) hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Nút của lọ thủy tinh đựng bột ACTILYSE chứa cao su thiên nhiên (một dẫn xuất của latex) là thành phần có thể gây các phản ứng dị ứng. Nếu một phản ứng phản vệ xuất hiện, nên ngưng truyền và tiến hành điều trị thích hợp. Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển (xem mục “Tác dụng phụ”).

**Chảy máu**

Biến chứng thông thường nhất gặp phải trong quá trình điều trị với ACTILYSE là chảy máu. Việc sử dụng đồng thời thuốc kháng đông heparin có thể góp phần gây chảy máu. Do fibrin bị ly giải trong khi dùng ACTILYSE, chảy máu từ vị trí chọc dò gần đây có thể xảy ra. Vì vậy, liệu pháp tiêu huyết khối đòi hỏi phải hết sức thận trọng với tất cả các vị trí có thể chảy máu (bao gồm cả những vị trí đưa catheter vào, vị trí chọc dò bằng kim cũng như bộc lộ động mạch, tĩnh mạch). Tránh sử dụng những catheter cứng, tiêm bắp và những xoay trở không cần thiết ở bệnh nhân đang điều trị với ACTILYSE. Khi xuất hiện chảy máu trầm trọng, đặc biệt là xuất huyết não, phải ngưng ngay lập tức trị liệu tiêu huyết khối và heparin phối hợp. Nên cân nhắc sử dụng protamine nếu heparin được sử dụng trong vòng 4 giờ trước khi xuất hiện triệu chứng chảy máu. Ở một vài bệnh nhân không đáp ứng với các biện pháp quy ước này, việc sử dụng thận trọng những sản phẩm từ máu có thể được chỉ định.

Truyền chất kết tủa lạnh, huyết tương tươi đông lạnh và tiểu cầu nên được cân nhắc và sau mỗi lẫn sử dụng phải đánh giá lại về mặt lâm sàng cũng như sinh hoá sau mỗi lần sử dụng. Mức fibrinogen mục tiêu 1 g/L là thích hợp khi truyền chất kết tủa lạnh. Cũng nên cân nhắc các tác nhân chống ly giải fibrin.

Không nên sử dụng liều vượt quá 100 mg ACTILYSE trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp cũng như thuyên tắc phổi và liều vượt quá 90 mg trong đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp do có thể tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ.

Cũng như mọi thuốc tiêu huyết khối, cần phải cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích có được do điều trị với ACTILYSE và nguy cơ chảy máu trong những điều kiện sau: - Mới tiêm bắp hoặc những chấn thương nhỏ gần đây như sinh thiết, chọc dò các - Mạch máu lớn, xoa bóp tim để hồi sức

- Các bệnh lý làm tăng nguy cơ xuất huyết không được đề cập trong chống chỉ định. - Bệnh nhân đang điều trị với một thuốc kháng đông dạng uống

- Việc sử dụng ACTILYSE có thể được cân nhắc khi xét nghiệm phù hợp đối với hoạt tính kháng đông của một hoặc nhiều thuốc liên quan cho thấy không có hoạt tính có ý nghĩa lâm sàng.

**Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp hoặc thuyên tắc phổi cấp, những cảnh báo và thận trọng đặc biệt cần được áp dụng thêm:**

- Huyết áp tâm thu > 160 mmHg

- Cao tuổi, có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ. Do lợi ích điều trị cũng tăng trên

bệnh nhân cao tuổi, việc đánh giá nguy cơ-lợi ích nên được tiến hành một cách kỹ lưỡng. **Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp cần áp dụng thêm những cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau:**

**Loạn nhịp**

Tiêu huyết khối ở mạch vành có thể dẫn đến loạn nhịp liên quan đến tái tưới máu. Loạn nhịp tái tưới máu có thể dẫn đến cơn ngừng tim, có thể đe dọa đến tính mạng bệnh nhân và có thể cần sử dụng các thuốc điều trị loạn nhịp kinh điển.

**Chất đối kháng Glyco-Protein IIb/IIIa:** Sử dụng đồng thời chất đối kháng Glyco-Protein IIb/IIIa làm tăng nguy cơ xuất huyết

**Thuyên tắc huyết khối**

Việc sử dụng thuốc tiêu huyết khối có thể làm gia tăng nguy cơ tai biến thuyên tắc huyết khối ở những bệnh nhân có huyết khối tim trái như hẹp van hai lá hoặc rung nhĩ.

**Trong điều trị đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ cần áp dụng thêm những cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau:**

Việc điều trị phải được đảm trách bởi một bác sĩ đã được đào tạo và có kinh nghiệm trong chuyên khoa thần kinh. Để xác định chỉ định điều trị có thể cân nhắc áp dụng các biện pháp chẩn đoán từ xa một cách thích hợp (xem phần Chỉ định điều trị tiêu huyết khối trong đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ). So với những chỉ định khác, bệnh nhân đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ điều trị với ACTILYSE có nguy cơ gia tăng đáng kể xuất huyết nội sọ do sự chảy máu xảy ra phần lớn ở vùng nhồi máu. Điều này áp dụng đặc biệt cho những trường hợp sau đây:

- Tất cả những tình huống liệt kê trong phần chống chỉ định và tất cả những tình huống chung có liên quan đến nguy cơ cao chảy máu

- Phình mạch não nhỏ không có triệu chứng

- Chậm trễ trong điều trị sau khi khởi phát triệu chứng

- Bệnh nhân đã được điều trị trước với acid acetylsalicylic (ASA) có nguy cơ chảy máu não cao hơn, đặc biệt nếu có điều trị ACTILYSE bị trì hoãn. Nên sử dụng không quá 0,9 mg alteplase/kg khối lượng cơ thể (tối đa 90 mg) do nguy cơ xuất huyết não tăng

- Bệnh nhân trên 80 tuổi có tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ và giảm lợi ích chung có được từ điều trị so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do vậy, nên cân nhắc sử dụng ACTILYSE cẩn thận với các nguy cơ định trước trên từng bệnh nhân cụ thể .Không nên tiến hành điều trị sau 4,5 giờ từ khi khởi phát triệu chứng vì tỉ số lợi ích/nguy cơ có thể không thuận lợi chủ yếu do các yếu tố sau:

- Hiệu quả điều trị tốt giảm theo thời gian

- Đặc biệt đối với những bệnh nhân đã điều trị trước với ASA tỉ lệ tử vong tăng Tăng nguy cơ chảy máu có triệu chứng

- Kiểm soát huyết áp trong khi đang sử dụng và cho đến 24 giờ là cần thiết; tiêm tĩnh

mạch thuốc chống tăng huyết áp được khuyến cáo nếu huyết áp tâm thu > 180 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 105 mmHg. Lợi ích điều trị sẽ giảm trên những bệnh nhân đã bị đột quỵ trước đó hoặc những bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát được. Tỉ số lợi ích/nguy cơ được cho là kém thuận lợi hơn mặc dù vẫn có ý nghĩa tích cực trên những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân đột quỵ rất nhẹ, nguy cơ vượt trội lợi ích mong đợi và không nên điều trị với ACTILYSE. Ở những bệnh nhân đột qụy nặng có nguy cơ xuất huyết não và tử vong cao cũng không nên điều trị bằng ACTILYSE. Những bệnh nhân có vùng nhồi máu rộng có nguy cơ diễn tiến bất lợi cao hơn bao gồm chảy máu nội sọ nặng và tử vong. Ở những bệnh nhân này, nên xem xét cẩn thận tỉ số lợi ích/nguy cơ. Ở những bệnh nhân đột quỵ, lợi ích điều trị sẽ giảm khi độ tuổi tăng lên, khi mức độ đột quỵ nặng hơn và đường huyết tăng khi nhập viện trong khi khả năng tàn phế nặng và tử vong hoặc xuất huyết nội sọ tăng lên, không lệ thuộc việc điều trị. Bệnh nhân bị đột quỵ nặng (theo đánh giá lâm sàng và/hoặc bằng những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp) và bệnh nhân với đường huyết < 50 mg/dL hoặc > 400 mg/dL lúc ban đầu không nên được điều trị với ACTILYSE. Tái tưới máu ở vùng thiếu máu cục bộ có thể gây ra phù não ở vùng nhồi máu. Do sự gia tăng nguy cơ chảy máu, không nên bắt đầu điều trị với các thuốc chống kết tập tiểu cầu trong 24 giờ đầu tiên sau khi điều trị tiêu huyết khối với alteplase. Tính đến hiện nay, kinh nghiệm sử dụng ACTILYSE trên trẻ em còn rất hạn chế.

**Tương tác thuốc**

Chưa tiến hành nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc giữa ACTILYSE với những thuốc thường được sử dụng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Những thuốc tác động lên sự đông máu hoặc thay đổi chức năng tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu trước khi, trong khi và sau khi dùng ACTILYSE.

Sử dụng phối hợp với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ phản ứng kiểu phản vệ, bởi vì trong những trường hợp bị phản ứng như vậy, phần lớn bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển.

**Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú Thai kỳ**

**Thông tin thuốc**

Dữ liệu từ việc sử dụng ACTILYSE cho phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu tiền lâm sàng tiến hành với những liều alteplase cao hơn liều sử dụng ở người cho thấy thai nhi sinh non và/hoặc độc tính trên phôi thai, là hệ quả của hoạt tính dược lý đã biết của thuốc. Alteplase không được xem là có thể gây quái thai.

Trong những trường hợp bị bệnh cấp tính đe dọa mạng sống, cần phải cân nhắc thận trọng giữa lợi ích và nguy cơ có thể có.

Cho con bú

Chưa biết rõ liệu alteplase có tiết qua sữa người mẹ không.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng trên khả năng sinh sản cho ACTILYSE. Các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành với alteplase cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi trên khả năng sinh sản.

**Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Không áp dụng

**Tác dụng phụ**

**Chỉ định nhồi máu cơ tim, thuyên tắc phổi cấp tính và đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ:** Tác dụng phụ thường gặp nhất của ACTILYSE là chảy máu (> 1:100, ≤ 1:10: chảy máu nặng; > 1:10: mọi xuất huyết) dẫn đến giảm haematocrit và/hoặc giảm haemoglobin. Xuất huyết tại bất kỳ vị trí hoặc khoang cơ thể có thể xảy ra và có thể đe dọa đến tính mạng, gây tàn phế vĩnh viễn hoặc tử vong. Chảy máu liên quan đến liệu pháp tiêu huyết khối có thể chia thành 2 loại chính: - Xuất huyết nông, thường do chọc dò hay các mạch máu bị tổn thương - Xuất huyết nội tại bất kỳ vị trí nào hoặc khoang cơ thểTrường hợp xuất huyết nội sọ các triệu chứng thần kinh có thể có như ngủ gà, mất vận ngôn, liệt nửa người, co giật. Phân loại thuyên tắc mỡ được dựa vào các báo cáo tự phát nhưng không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng. Số lượng bệnh nhân được điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng với chỉ định điều trị thuyên tắc phổi hoặc đột quỵ cấp (trong giai đoạn cửa sổ điều trị từ 0 đến 4,5 giờ) là rất nhỏ so với số lượng bệnh nhân điều trị nhồi máu cơ tim như mô tả trên. Vì thế, những sự khác biệt nhỏ về mặt số học khi so sánh với số liệu trong nhồi máu cơ tim cấp có thể quy cho cỡ mẫu thử nghiệm nhỏ. Ngoại trừ xuất huyết nội sọ được xem như là tác dụng phụ trong chỉ định đột quỵ cũng như loạn nhịp sau tái tưới máu trong chỉ định nhồi máu cơ tim cấp thì không có một lý do về mặt y học nào để giả định rằng số lượng cũng như bản chất tác dụng phụ của ACTILYSE trong chỉ định thuyên tắc phổi và đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ là khác biệt so với trong chỉ định nhồi máu cơ tim.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

- Phản ứng kiểu phản vệ thường nhẹ nhưng có thể đe dọa tính mạng trong vài trường hợp riêng lẻ. Chúng có thể xuất hiện dưới dạng

o Phát Ban

o Mày đay

o Co thắt phế quản

o Phù mạch

o Tụt huyết áp

o Sốc hoặc bất kỳ triệu chứng nào liên quan đến phản ứng quá mẫn.

Nếu có các triệu chứng trên, các thuốc kháng dị ứng kinh điển nên được sử dụng. Trong các trường hợp này, một tỉ lệ khá lớn bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển. Chưa thấy có những phản ứng phản vệ rõ ràng (qua trung gian IgE) với ACTILYSE. Sự tạo kháng thể thoáng qua với ACTILYSE được nhận thấy ở một số ca hiếm gặp và với hiệu giá thấp, nhưng phát hiện này có ý nghĩa lâm sàng ra sao vẫn còn chưa rõ.

**Rối loạn mắt:**

- Xuất huyết mắt

**Rối loạn tim:**

- Xuất huyết màng ngoài tim

**Rối loạn mạch**:

- Xuất huyết, như khối máu tụ

- Thuyên tắc có thể dẫn đến hậu quả tương ứng trên các cơ quan có liên quan - Xuất huyết cơ quan nhu mô

o Xuất huyết gan

o Xuất huyết phổi

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**:

- Xuất huyết đường hô hấp, như

o Xuất huyết vùng họng

o Ho ra máu

o Chảy máu mũi

**Rối loạn đường tiêu hoá**:

- Xuất huyết đường tiêu hoá, như

o Xuất huyết dạ dàyo xuất huyết do loét dạ dày

o Xuất huyết trực tràng

o Nôn ra máu

o Phân đen

o Xuất huyết miệng

o Chảy máu nướu răng

- Xuất huyết sau phúc mạc, như là khối máu tụ sau phúc mạc - Buồn nôn

-Nôn - Buồn nôn và nôn cũng có thể là những triệu chứng của nhồi máu cơ tim.

**Rối loạn da và mô dưới da**:

- Vết bầm máu

**Rối loạn thận và tiết niệu**:

- Xuất huyết đường niệu sinh dục, như

o Đi tiểu ra máu

o Xuất huyết đường tiết niệu

**Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng**:

- Xuất huyết tại vị trí tiêm, xuất huyết tại vị trí chọc dò, như

o Khối máu tụ tại vị trí catheter

o Xuất huyết tại vị trí catheter

**Xét nghiệm:**

- Hạ huyết áp

- Tăng thân nhiệt

**Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật**:

- Thuyên tắc mỡ, có thể dẫn đến hậu quả tương ứng ở những cơ quan liên quan - Thủ thuật ngoại khoa và nội khoa

- Truyền máu

**Chỉ định nhồi máu cơ tim:**

**Rối loạn tim:**

- Loạn nhịp sau tái tưới máu

o Loạn nhịp

o Ngoại tâm thu

o Rung nhĩ

o Blốc nhĩ thất từ độ một đến blốc nhĩ thất hoàn toàn

o Nhịp tim chậm

o Nhịp tim nhanh

o Loạn nhịp thất

o Rung thất

o Nhịp nhanh thất xuất hiện có liên hệ chặt chẽ về thời gian với việc điều trị bằng ACTILYSE. Loạn nhịp sau tái tưới máu có thể dẫn đến ngừng tim, đe dọa tính mạng và đòi hỏi phải điều trị với các thuốc chống loạn nhịp kinh điển.

**Chỉ định nhồi máu cơ tim và thuyên tắc phổi:**

**Rối loạn hệ thần kinh:**

- Xuất huyết nội sọ như

o Xuất huyết não

o Khối máu tụ trong não

o Đột quỵ xuất huyết

o Đột quỵ chuyển dạng xuất huyết

o Khối máu tụ trong sọ

o Xuất huyết dưới màng nhện

**Chỉ định đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ:**

**Rối loạn hệ thần kinh:**

- Xuất huyết nội sọ như

o Xuất huyết não

o Khối máu tụ trong não

o Đột quỵ xuất huyết

o Đột quỵ chuyển dạng xuất huyết

o Khối máu tụ trong sọ

o xuất huyết dưới màng nhện

Xuất huyết não có triệu chứng chiếm phần lớn các biến cố bất lợi (lên tới 10% số bệnh nhân). Tuy nhiên, điều này chưa cho thấy một sự gia tăng về tử suất và bệnh suất chung.

**Quá liều**

Bất kể tính đặc hiệu tương đối của fibrin, sự suy giảm có ý nghĩa lâm sàng của fibrinogen và các yếu tố đông máu khác có thể xảy ra sau khi quá liều. Trong đa số các trường hợp có thể chờ sự phục hồi sinh lý các yếu tố này sau khi chấm dứt trị liệu ACTILYSE. Tuy nhiên, nếu hậu quả xuất huyết trầm trọng, khuyến cáo nên truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc máu tươi và nếu cần có thể sử dụng các chất chống tiêu sợi huyết tổng hợp.

**Đặc tính dược lý**

Hoạt chất của ACTILYSE là alteplase, chất hoạt hoá plasminogen từ mô người tái tổ hợp, một glycoprotein hoạt hóa trực tiếp plasminogen thành plasmin. Khi tiêm vào tĩnh mạch, alteplase vẫn tồn tại dưới dạng bất hoạt tương đối trong hệ tuần hoàn. Một khi gắn kết với fibrin, nó được hoạt hóa giúp chuyển plasminogen thành plasmin dẫn đến phân giải cục fibrin.

Do tính đặc hiệu tương đối của alteplase với fibrin, một liều 100 mg làm giảm vừa phải lượng fibrinogen trong tuần hoàn xuống còn khoảng 60% sau 4 giờ, lượng này thường sẽ trở lại khoảng 80% sau 24 giờ. Plasminogen và alpha-2-antiplasmin giảm còn khoảng 20% và 35% tương ứng sau 4 giờ và tăng trở lại trên 80% sau 24 giờ. Tình trạng giảm rõ rệt và kéo dài nồng độ fibrinogen trong tuần hoàn chỉ được quan sát ở một vài bệnh nhân.

**Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính**

Hai phác đồ liều ACTILYSE đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân đã bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Chưa đánh giá được hiệu quả so sánh của hai phác đồ này.

**Phác đồ truyền nhanh ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp**

Truyền nhanh ACTILYSE đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu quốc tế đa trung tâm (GUSTO) ngẫu nhiên trên 41.021 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được chia ngẫu nhiên cho 4 phác đồ tiêu huyết khối. Điều trị với 100 mg ACTILYSE trong hơn 90 phút, đồng thời truyền tĩnh mạch heparin cho kết quả tỉ lệ tử vong thấp hơn sau 30 ngày (6,3%) so với điều trị với streptokinase liều 1,5 triệu đơn vị trong 60 phút phối hợp với heparin tiêm tĩnh mạch hay tiêm dưới da (tỉ lệ tử vong là 7,3%). Tỉ lệ tử vong trong 30 ngày khi dùng ACTILYSE giảm tuyệt đối 1% so với streptokinase và có ý nghĩa thống kê (p = 0,001). Những bệnh nhân được điều trị với ACTILYSE cho thấy tỉ lệ tái thông mạch vành liên quan nhồi máu sau 60 và 90 phút sau khi dùng thuốc tiêu huyết khối hơn là ở bệnh nhân điều trị với streptokinase. Tỉ lệ này không khác biệt ở thời điểm 180 phút hoặc lâu hơn. Một nghiên cứu quy mô lớn đánh giá tử vong (ASSENT 2) trên xấp xỉ 17.000 bệnh nhân cho thấy alteplase và tenecteplase có hiệu quả điều trị tương đương trong việc làm giảm tỉ lệ tử vong (6,2% cho cả 2 loại điều trị, lúc 30 ngày). Việc sử dụng tenecteplase đi kèm với một tỉ lệ xuất huyết ngoài sọ thấp hơn đáng kể so với alteplase (26,4% so với 28,9%, p = 0,0003). Giảm nguy cơ chảy máu có thể liên quan đến tính đặc hiệu tăng lên của tenecteplase với fibrin và phác đồ chỉnh liều theo cân nặng đối với thuốc này.

**Phác đồ truyền 3 giờ ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim**

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (5013 bệnh nhân ) so sánh ACTILYSE với giả dược (nghiên cứu ASSET), bệnh nhân được truyền ACTILYSE trong vòng 5 giờ từ khi khởi phát các triệu chứng nhồi máu cơ tim cấp , tỉ lệ sống còn lúc 30 ngày được cải thiện so với những bệnh nhân điều trị với giả dược. Tại thời điểm 1 tháng tỉ lệ tử vong toàn bộ là 7,2% ở nhóm điều trị ACTILYSE và 9,8% ở nhóm dùng giả dược (p = 0,001). Lợi ích này được duy trì trong 6 tháng ở những bệnh nhân dùng ACTILYSE (10,4%) so với nhóm bệnh nhân điều trị với giả dược (13,1%, p = 0,008). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (721 bệnh nhân) so sánh ACTILYSE với giả dược, bệnh nhân được truyền ACTILYSE trong vòng 5 giờ từ khi khởi phát các triệu chứng, chức năng tâm thất được cải thiện sau 10 - 22 ngày điều trị so với nhóm dùng giả dược, khi phân suất tống máu chung được xác định bằng chụp tâm thất cản quang (50,7% so với 48,5%, p = 0,01). Bệnh nhân được điều trị với ACTILYSE có giảm 19% kích thước vùng nhồi máu, được đo bằng sự phóng thích lũy tích hoạt tính HBD (alpha hydroxybutyrate dehydrogenase) so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược (p = 0,001). Bệnh nhân được điều trị bằng ACTILYSE có số liệu thấp hơn đáng kể về số đợt choáng tim (p = 0,02), rung thất (p < 0,04) và viêm màng ngoài tim (p = 0,01) so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tỉ lệ tử vong lúc 21 ngày ở nhóm bệnh nhân điều trị với ACTILYSE giảm còn 3,7% so với 6,3% ở nhóm giả dược ( p 1 phía = 0,05). Mặc dù dữ liệu này không cho thấy chắc chắn việc giảm đáng kể tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu trên, chúng cho thấy một xu hướng đã được ủng hộ bởi các kết quả trong nghiên cứu ASSET.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược (LATE) trên 5.711 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được điều trị trong vòng 6 - 24 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng với ACTILYSE 100 mg truyền tĩnh mạch hơn 3 giờ so với giả dược. Tỉ lệ tử vong lúc 30 ngày của nhóm điều trị với ACTILYSE giảm không đáng kể 14,1% (KTC 95% 0 - 28,1%, p > 0,05). Trong một phân tích sống còn đã được hoạch định trước ở những bệnh nhân điều trị trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, tỉ lệ tử vong giảm đáng kể 25,6% được quan sát ở nhóm dùng ACTILYSE (KTC 95% 6,3 - 45%; p = 0,023).

**Bệnh nhân thuyên tắc phổi**

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh alteplase với urokinase trên 63 bệnh nhân bị thuyên tắc phổi cấp diện rộng được xác định bằng chụp mạch, cả hai nhóm điều trị cho thấy giảm đáng kể tăng huyết áp động mạch phổi gây ra bởi thuyên tắc phổi. Huyết động học ở phổi được cải thiện nhanh hơn đáng kể ở nhóm điều trị với ACTILYSE so với nhóm dùng urokinase.

**Bệnh nhân đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ**

Một số nghiên cứu đã được tiến hành trong lĩnh vực đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu NINDS là nghiên cứu duy nhất không có giới hạn trên của tuổi, có nghĩa là bao gồm cả những bệnh nhân trên 80 tuổi. Tất cả các nghiên cứu ngẫu nhiên khác đều loại trừ bệnh nhân trên 80 tuổi. Do vậy, quyết định điều trị trong nhóm bệnh nhân này yêu cầu sự cân nhắc đặc biệt trên từng bệnh nhân cụ thể. Hai nghiên cứu mù đôi, đối chứng với giả dược (nghiên cứu đột quỵ NINDS t-PA, Phần 1và phần 2) thu nhận bệnh nhân có khiếm khuyết thần kinh đo lường được và có thể hoàn tất khám sàng lọc cũng như bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Chụp cắt lớp điện toán (CT) não được tiến hành trước khi điều trị để loại trừ xuất huyết nội sọ có triệu chứng. Bệnh nhân cũng được loại trừ nếu có các tình trạng liên quan đến nguy cơ chảy máu, khi khiếm khuyết thần kinh nhẹ, các triệu chứng cải thiện nhanh chóng trước khi bắt đầu điều trị hoặc đường huyết < 50 mg/dL hoặc > 400 mg/dL. Bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên dùng ACTILYSE 0,9 mg/kg (tối đa 90 mg) hoặc giả dược.ACTILYSE được dùng với 10% liều tiêm tĩnh mạch nhanh trong 1 phút tiếp theo là truyền tĩnh mạch liên tục phần còn lại trong 60 phút.

Nghiên cứu ban đầu (NINDS-Phần 1, n = 291) đánh giá sự cải thiện chức năng thần kinh vào thời điểm 24 giờ sau khởi phát đột quỵ. Tiêu chí chính, tỉ lệ bệnh nhân có từ 4 điểm cải thiện trở lên theo Thang điểm Đột quỵ của Viện Sức khỏe Quốc gia (NIHSS) hoặc hoàn toàn hồi phục (điểm NIHSS = 0), không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Một phân tích phụ gợi ý cho thấy kết quả cải thiện ở thời điểm 3 tháng khi điều trị với ACTILYSE dựa rên các thang điểm đánh giá đột quỵ sau: Chỉ số Barthel, Thang điểm Rankin có sửa đổi (mRS), Thang điểm kết cuộc Glasgow, và NIHSS. Một nghiên cứu thứ hai (NINDS - Phần 2, n = 333) đánh giá kết quả lâm sàng lúc 3 tháng là tiêu chí chính. Kết quả có lợi được định nghĩa là tàn phế tối thiểu hoặc không tàn phế sử dụng 4 thang điểm đánh giá đột quỵ: Chỉ số Barthel (điểm ≥ 95), Thang điểm Rankin có sửa đổi (điểm ≤ 1), Thang điểm kết cuộc Glasgow (điểm = 1), và NIHSS (điểm ≤ 1). Tỉ số chênh cho các kết quả có lợi trong nhóm điều trị với ACTILYSE là 1,7 (KTC 95%; 1,2 - 2,6). So với giả dược, có sự tăng tuyệt đối 13% số lượng bệnh nhân tàn phế tối thiểu hoặc không bị tàn phế (mRS 0 - 1) (OR 1,7; KTC 95% 1,1 - 2,6). Kết quả nhất quán về lợi ích cũng được ghi nhận với ACTILYSE về các thang điểm tàn phế và thần kinh. Các phân tích phụ cho thấy đã có sự cải thiện nhất quán về chức năng và thần kinh theo tất cả 4 thang điểm đột quỵ qua điểm số trung vị. Các kết quả này rất thống nhất với hiệu quả điều trị qua kết cuộc lúc 3 tháng được ghi nhận ở phần 1 của nghiên cứu. Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân lúc 90 ngày, xuất huyết nội sọ có triệu chứng, và đột quỵ do thiếu máu cục bộ mới sau khi điều trị với ACTILYSE so với giả dược cho thấy có sự gia tăng đáng kể xuất huyết nội sọ có triệu chứng (theo định nghĩa của NINDS) sau khi điều trị với ACTILYSE trong vòng 36 giờ (ACTILYSE 6,4%; giả dược 0,65%). Nhóm bệnh nhân điều trị với ACTILYSE không có tăng tỉ lệ tử vong lúc 90 ngày hoặc tàn phế nặng so với giả dược (ACTILYSE 20,5%; Giả dược 17,3%).

Một phân tích gộp trên 2775 bệnh nhân từ 6 nghiên cứu lâm sàng, ngẫu nhiên chính (NINDS phần 1 và 2, 2 nghiên cứu ECASS và ATLANTIC phần A và B) đánh giá tình trạng tàn phế của bệnh nhân điều trị với ACTILYSE hoặc giả dược. Trong phân tích này, khả năng có kết quả có lợi lúc 3 tháng tăng lên khi thời gian đến khi điều trị với ACTILYSE rút ngắn lại. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng được quan sát thấy ở 5,9% bệnh nhân điều trị với ACTILYSE so với 1,1% ở nhóm đối chứng (p < 0,0001) có liên quan với tuổi tác nhưng

không liên quan với thời gian đến khi điều trị. Phân tích này khẳng định rằng điều trị sớm với ACTILYSE sẽ dẫn đến kết quả tốt hơn tại thời điểm 3 tháng. Phân tích cũng đem lại bằng chứng cho thấy cửa sổ điều trị có thể mở rộng ra đến 4,5 giờ.

Trong một nghiên cứu quan sát quy mô lớn (SITS-MOST: Nghiên cứu Theo dõi Thực hành an toàn Tiêu huyết khối trong Đột quỵ), tính an toàn và hiệu quả của ACTILYSE trong điều trị đột quỵ cấp trong vòng 3 giờ trong bối cảnh thực hành lâm sàng thường quy được đánh giá và so sánh với các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (TNLSNN). Tất cả các bệnh nhân phù hợp với Tóm tắt đặc tính của sản phẩm ACTILYSE tại Châu Âu. Dữ liệu điều trị và kết quả của 6483 bệnh nhân từ 285 trung tâm ở 14 nước Châu Âu đã được thu thập. Tiêu chí chính là xuất huyết nội sọ có triệu chứng trong 24 giờ và tỉ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng ghi nhận trong SITS-MOST tương tự tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng như đã được báo cáo trong các nghiên cứu ngẫu nhiên: 7,3% (KTC 95% 6,7 - 8,0) trong SITS-MOST so với 8,6% (KTC 95% 6,1 - 11,1) trong TNLSNN. Tỉ lệ tử vong là 11,3% (KTC 95% 10,5 - 12,1) trong SITS-MOST so với 17% (KTC 95% 13,9 - 20,7) trong TNLSNN. Kết quả của SITSMOST cho thấy sử dụng ACTILYSE thường quy trên lâm sàng trong vòng 3 giờ từ khi khởi phát đột quỵ là an toàn như đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên.

Nghiên cứu ECASS III là một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược được tiến hành trên các bệnh nhân đột quỵ cấp với thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ. Nghiên cứu thu nhận bệnh nhân có khiếm khuyết thần kinh đo lường được phù hợp với Tóm tắt đặc tính sản phẩm của Châu Âu ngoại trừ cửa sổ điều trị. Sau khi loại trừ xuất huyết não hoặc ổ nhồi máu lớn bằng chụp cắt lớp điện toán, những bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính được phân chia ngẫu nhiên mù đôi 1:1 để dùng alteplase đường tĩnh mạch (0,9 mg/kg cân nặng) hoặc giả dược. Tiêu chí chính là tình trạng tàn phế lúc 90 ngày với hai kết cuộc là có lợi (thang điểm Rankin sửa đổi [mRS] 0 đến 1) hoặc bất lợi (mRS 2 đến 6). Tiêu chí phụ quan trọng là phân tích kết cuộc toàn bộ kết hợp 4 thang điểm về thần kinh và tàn phế. Tiêu chí về an toàn bao gồm tỉ lệ tử vong, xuất huyết nội sọ có triệu chứng, và các tác dụng ngọai ý nghiêm trọng. Tổng số 821 bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên (418 alteplase/403 giả dược). Tỉ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt cao hơn với alteplase (52,4%) so với giả dược (45,2%; tỉ số chênh [OR], 1,34; KTC 95% 1,02 - 1,76; p = 0,038). Theo phân tích toàn bộ, kết cuộc cũng được cải thiện (OR, 1,28; KTC 95% 1,00 - 1,65; p = 0,048). Tỉ lệ có bất kỳ xuất huyết nội sọ/xuất huyết nội sọ có triệu chứng cao hơn ở nhóm alteplase so với giả dược (bất kỳ xuất huyết nội sọ có triệu chứng là 27,0% so với 17,6%, p = 0,0012; xuất huyết nội sọ có triệu chứng theo định nghĩa NINDS 7,9% so với 3,5%, p = 0,006; xuất huyết nội sọ có triệu chứng theo định nghĩa của ECASS III 2,4% so với 0,2%, p = 0,008). Tỉ lệ tử vong là thấp và không có sự khác biệt khi dùng alteplase (7,7%) và giả dược (8,4%; p = 0,681). Kết quả của nghiên cứu ECASS III cho thấy dùng ACTILYSE 3 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, kết quả lâm sàng được cải thiện ở những bệnh nhân đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.

Tính an toàn và hiệu quả của ACTILYSE trong điều trị đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ cho đến 4,5 giờ sau khi khởi phát đột quỵ đã được đánh giá trong chương trình ghi nhận về đột quỵ cấp thiếu máu cục bộ (SITS - ISTR: Chương trình Ghi nhận Thực hành An toàn Tiêu huyết khối trong Đột quỵ ). Dữ liệu về tỉ lệ tử vong và kết cuộc chính của 15.294 bệnh nhân trong thời gian cửa sổ từ 0 đến 3 giờ được so sánh với dữ liệu từ 947 bệnh nhân trong thời gian từ 3 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát đột quỵ. Tại thời điểm 3 tháng tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng (theo định nghĩa NINDS) được ghi nhận có tăng nhẹ khi điều trị trong thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ (9,13%; KTC 95% 7,38 - 11,24) so với thời gian cửa sổ không quá 3 giờ (7,49%; KTC 7,07 - 7,93). Tỉ lệ tử vong là tương đương khi so sánh thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ (12,4%) với thời gian cửa sổ 0 đến 3 giờ (12,3%).

**Dược động học**

ACTILYSE được thanh thải nhanh khỏi hệ tuần hoàn và chuyển hoá chủ yếu qua gan (độ thanh thải trong huyết tương là 550 - 680 mL/phút). Thời gian bán thải trong huyết tương T ½ alpha là 4 - 5 phút. Điều này có nghĩa là sau 20 phút lượng thuốc ban đầu chỉ còn lại dưới 10% trong huyết tương. Đối với phần còn lại được giữ trong khoang sâu, thời gian bán thải T ½ beta đo được khoảng 40 phút. Khi ACTILYSE được dùng với mục đích làm thông các dụng cụ tiếp cận tĩnh mạch trung tâm hoạt động kém (do huyết khối) theo các hướng dẫn, nồng độ alteplase trong huyết tương khó có thể đạt được mức có tác dụng dược lý. Nếu dùng một liều alteplase 2 mg tiêm nhanh trực tiếp vào tuần hoàn hệ thống (thay vì nhỏ vào ống thông), nồng độ alteplase trong tuần hoàn được dự kiến sẽ trở về mức không thể được phát hiện trong vòng 30 - 60 phút.

**Tính không tương thích**

Do không loại trừ được khả năng dung dịch thuốc đã pha chế có thể vẩn đục, dung dịch này có thể được pha loãng hơn với nước muối sinh lý vô khuẩn (0.9%) đến nồng độ tối thiểu 0,2 mg/mL alteplase. Không khuyến cáo pha loãng thêm với nước pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền có carbohydrate do làm tăng sự vẩn đục của dung dịch thuốc pha loãng. Không nên trộn ACTILYSE với bất kỳ thuốc nào khác, kể cả trong cùng một lọ truyền cũng như không truyền chung một đường dây truyền tĩnh mạch (ngay cả với heparin).

**Những thận trọng đặc biệt trong khi bảo quản**

Bảo quản bột đông khô tránh ánh sáng Bảo quản dưới 30oC. Độ ổn định về mặt hoá học và vật lý sau khi hoàn nguyên. Dung dịch đã pha có thể cất giữ trong tủ lạnh được đến tối đa 24 giờ và giữ được đến 8 giờ ở nhiệt độ không vượt quá 30 oC. Độ ổn định vi sinh học sau khi hoàn nguyên

Theo quan điểm vi sinh học, sản phẩm nên được dùng ngay sau khi pha. Nếu không dùng được ngay, thời gian bảo quản trong khi dùng và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuộc trách nhiệm của người sử dụng và thường không quá 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8 oC.

**Trình bày**

Hộp gồm 1 lọ thuốc tiêm chứa 50 mg hoạt chất và 1 lọ 50 mL nước pha tiêm

**Sản xuất bởi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

Birkendorfer Straβe 65 88397 Biberach an der Riss, Đức

**Hạn sử dụng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất áp dụng cho lọ bột đông khô pha tiêm và lọ dung môi
Phòng ngừa viêm gan B tái hoạt động ở bệnh nhân trải qua liêu pháp ức chế miễn dịch năm 2024 Immunosuppressive/immunomodulatory (IS/IM) therapy: liệu pháp ức chế miễn dịch/ điều hoà miễn dịch

**1. Tổng quan vài khuyến cáo đáng chú ý**

Viêm gan B tái hoạt động (hepatitis B virus reactivation- HBVr) được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư trải qua liệu pháp hoá trị, thuốc ức chế tế bào B (B-cell depletion), thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNF), corticosteroids, và những thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch. Tuy nhiên nguy cơ tái hoạt động cũng được ghi nhận ở bệnh bệnh nhân sử dụng thuốc có cơ chế điều hoà miễn dịch. (Immunosuppressive/immunomodulatory (IS/IM)

Hội tiêu hoá Hoa Kỳ (American Gas- troenterological Association (AGA) gợi ý phân loại nguy cơ tái hoạt động viêm gan B thành 3 nhóm: nguy cơ thấp <1%, nguy cơ trung bình 1-10% và nguy cơ cao >10%. Tầm soát nhiễm virus viêm gan B trước khi điều trị IS/IM cũng như theo dõi HBV DNA và phòng ngừa kháng virus tái hoạt động tuỳ theo mức nguy cơ

Phân loại nguy cơ tái hoạt động của virus B khi điều trị IS/IM dựa vào tình trạng huyết thanh của HBV, liệu pháp ức chế miễn dịch được sử dụng, và khi corticosteroid được sử dụng cần đánh gía liều, thời gian điều trị và đường dùng. Tầm soát HBV tối thiểu bằng xét nghiệm HBsAg và anti-HBc, anti-HBs có thể hữu ích. Bệnh nhân với HBsAg hoặc anti-HBc dương tính sẽ được đánh giá thêm HBV DNA. HBsAg dương tính => đánh giá thêm tình trạng nhiễm HDV bằng HDV Ab

Theo AASLD (hội gan mật Hoa Kỳ) liệu pháp kháng virus sẽ được khởi động trước ít nhất 1 tuần ở bệnh nhân viêm gan B mạn (bất chấp nồng độ virus HBV DNA) trải qua liệu pháp IS/IM (dù bằng chứng còn ít). Bệnh nhân với HBsAg âm tính và anti HBc dương tính nhưng nồng độ virus HBV DNA phát hiện sẽ được xem xét nguy cơ tái hoạt động như bệnh nhân với HBsAg dương tính Thời gian tái hoạt động virus khó xác định, có thể xảy ra trong vòng 2 tuần đầu sau liệu pháp IS/IM cũng có thể hơn 1 năm sau ngưng liệu pháp IS/IM dù hiếm gặp

 **2. Nguy cơ tái hoạt động viêm gan B (HBVr hepatitis B reactivation) với các liệu pháp IS/IM khác nhau:** (table 1 đính kèm): chia thành 2 nhóm chính dựa vào tính trạng nhiễm virus B

**Cập nhật hướng dẫn điều trị**

**a. Nhóm 1:** HBsAg-/anti-HBc+

· Nguy cơ HBVr thấp <1 %: khi sử dụng liệu pháp IS/IM sau

- Thuốc ức chế Tyrosine Kinase như: Osimertinib, Afatinib, Dacomtinib và Neratinib, cotinib, Gefitinib và Erlotinib

- Thuốc ức chế TNF như tanercept (E), infliximab (I), adalimumab (A), certolizumab pegol (C), and golimumab (G)

- Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Immune Checkpoint Inhibitors) như Ipilimumab (Yervoy), Nivolumab (Opdivo), Pembrolizumab (Keytruda), Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi)

- T-cell–depleting agents như alemtuzumab

- Antiproliferative agents

- Alkylating agents

· Nguy cơ HBVr trung bình (1-10%) khi sử dụng liệu pháp IS/IM:

- Ức chế Calcineurin (ngăn chặn sự sao chép tế bào T) như Tacrolimus, Cyclosporine - Liệu pháp tế bào CAR T

- Corticosteroids (dependent on dose, duration and site of administration)- Cytokine inhibitors

· Nguy cơ HBVr cao (>10%) với liệu pháp IS/IM

- Thuốc ức chế tế bào B (B-cell depletion) như Rituximab

**Cập nhật hướng dẫn điều trị** - Thuốc ức chế Janus kinase (JAK) như abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib và tofacitinib

**b. Nhóm 2:** HBsAg+/anti-HBc+

· Nguy cơ thấp <1 %: không có IS/IM nào

· Nguy cơ trung bình (1-10%) chỉ có T-cell–depleting agents như alemtuzumab · Nguy cơ cao >10%: gồm các IS/IM sau:

- Thuốc ức chế tế bào B (B-cell depletion) như Rituximab

- Thuốc ức chế Janus kinase (JAK) như abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib và tofacitinib

- Corticosteroids (dependent on dose, duration and site of administration) - Cytokine inhibitors

- Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Immune Checkpoint Inhibitors) như Ipilimumab (Yervoy), Nivolumab (Opdivo), Pembrolizumab (Keytruda), Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi)

- Thuốc ức chế Tyrosine Kinase như: Osimertinib, Afatinib, Dacomtinib và Neratinib, cotinib, Gefitinib và Erlotinib

- Cytokine inhibitors

- CAR T-cell immunotherapy

- Corticosteroids (dependent on dose and duration) Janus kinase inhibitors - Alkylating agents

- Anti-proliferative agents

- Calcineurin inhibitors

- Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors B-cell–depleting agents

**3. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan B tái hoạt động** (HBVr: hepatitis B reactivation) table 2 đính kèm

**4. Quản lý và theo dõi sau liều cuối cùng của liệu pháp IS/IM theo các hiệp hội quốc tế**

**a. Hội gan mật Hoa Kỳ (AASLD 2018)**

· Bệnh nhân đang phòng ngừa với NA (nucleos(t)ide analog) sẽ được tiếp tục từ 6-12 tháng sau liều cuối cùng liệu pháp IS/IM. Tiếp tục theo dõi (HBV DNA và ALT mỗi 1-3 tháng) ít nhất 12 tháng sau khi ngưng phòng ngừa với NA.

· Có thể phòng ngừa kéo dài hơn 12 tháng ở bệnh nhân có nguy cơ tái hoạt động cao như với liệu pháp anti-CD20.

**b. Hội gan mật Châu Âu 2017 (EASL 2017)**

· Phòng ngừa kháng virus với NA ít nhất 12 tháng sau liều cuối cùng liệu pháp IS/IM. => theo dõi (HBV DNA và ALT mỗi 1-3 tháng) ít nhất 12 tháng sau ngưng NA

· Phòng ngừa tối thiểu 18 tháng ở bệnh nhân dùng liệu pháp IS/IM có nguy cơ tái hoạt động cao như liệu pháp anti-CD20.

**c. Đồng thuận trong khuyến cáo này:**

· Thời gian khuyến cáo phòng ngừa NA kéo dài sau ngưng liệu pháp IS/IM tuỳ thuộc nguy cơ tái hoạt động virus lần lượt là 3 tháng- 6 tháng- 12 tháng ở 3 nhóm nguy cơ HBVr thấp (<1%) - trung bình (1-10%) và cao (>10%)

**5. Tài liệu tham khảo**

https://rdcu.be/dADg1 Cập nhật hướng dẫn điều trị đái tháo đường của Hoa Kỳ ADA 2024

**Mục 1. Cải thiện việc chăm sóc và nâng cao sức khỏe cho người dân** ∙ Dữ liệu chi phí bổ sung, đặc biệt liên quan đến Insulin và công nghệ theo dõi lượng đường trong máu. Để biết giá ở Vương quốc Anh, hãy tham khảo BNF hoặc Tóm tắt đặc tính sản phẩm.

**Mục 2. Chẩn đoán và phân loại**

∙ Cách tiếp cận có quy mô hơn để xét nghiệm chẩn đoán bao gồm xác nhận chẩn đoán ban đầu, tập trung vào việc đánh giá HbA1c.

∙ Xét nghiệm tự kháng thể tiểu đảo tụy được tiêu chuẩn hóa để giúp phân biệt phân loại. ∙ Các khuyến nghị sàng lọc ở những người được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thế hệ hai, những người bị viêm tụy cấp hoặc mãn tính và những người mắc bệnh xơ nang.

 **Mục 3. Phòng ngừa bệnh đái tháo đường**

∙ Theo dõi những người có nguy cơ mắc bệnh tiểu đường type 1.Teplizumab khuyến cáo để trì hoãn sự khởi phát của bệnh tiểu đường type giai đoạn 3 (có biểu hiện triệu chứng) ở những người từ 8 tuổi trở lên mắc bệnh tiểu đường type 1 tiền lâm sàng (giai đoạn 2).

**Mục 4: Đánh giá y tế và các bệnh kèm theo**

∙ Tiêm chủng: Bổ sung vắc xin ngừa virus hợp bào hô hấp ( RSV) cho người người lớn ≥60 tuổi.

∙ Sức khỏe xương: Được sửa đổi/cập nhật một cách toàn diện - xem xét định kỳ, nhận diện và quản lý. Bảng mới 4.5 tóm tắt các yếu tố nguy cơ gãy xương.

∙ Bệnh gan: Các thay đổi "Tiêu chuẩn sống" năm 2023 được tích hợp, bao gồm đề xuất về sàng lọc và quản lý. Thảo luận về việc thay đổi tên gọi (bệnh gan xơ hóa liên quan đến rối loạn chuyển hóa; MASLD) nhưng chưa được triển khai.

**Mục 5. Góc nhìn hướng tới sức khỏe tích cực**

∙ Tập trung vào việc hướng dẫn góc nhìn của chuyên gia chăm sóc sức khỏe hơn là góc nhìn của bệnh nhân.

∙ Năm thời điểm quan trọng để đánh giá nhu cầu điều trị bệnh tiểu đường có cấu trúc giáo dục: chẩn đoán; không đạt mục tiêu điều trị; hàng năm; khi có các yếu tố phức tạp (y tế/thể chất/tâm lý- xã hội) phát triển; các chuyển đổi trong cuộc sống và chăm sóc sức khỏe

∙ Dinh dưỡng: Cập nhật hướng dẫn chung về chế độ ăn cho tiểu đường, chất béo lành mạnh, ăn chay theo tín ngưỡng tôn giáo, đồng hồ sinh học, chất làm ngọt không dinh dưỡng (dựa trên hướng dẫn của WHO năm 2023).

∙ Hoạt động thể chất: Cập nhật để xác định hành vi ít vận động, lợi ích của việc tập

luyện cường độ cao.

∙ Cai thuốc lá: Hỏi và giới thiệu. Thảo luận về sự cần thiết của việc cần sa được thêm vào.

∙ Thực hiện các quy trình sàng lọc tâm lý xã hội một cách nhất quán (đối với bệnh tiểu đường, stress, chất lượng cuộc sống, nguồn lực tài chính/xã hội/gia đình/cảm xúc, tiền sử tâm thần, trầm cảm, sợ hạ đường huyết).

∙ Khuyến khích các thói quen giúp ngủ ngon.

**Phần 6. Mục tiêu đường huyết và hạ đường huyết**

∙ Hướng dẫn về hạ đường huyết được tổng hợp ở đây từ các phần khác. ∙ Thảo luận về điểm mạnh và hạn chế của HbA và các protein glycated khác. ∙ Các chỉ số của CGM được thêm vào phần mục tiêu đường huyết.

∙ Giảm liều thuốc được thêm vào.

∙ Tăng cường tập trung vào việc đánh giá, ngăn ngừa và quản lý nguy cơ hạ đường huyết, nhận thức và giáo dục về tình trạng hạ đường huyết.

**Mục 7. Công nghệ**

∙ Các bác sĩ lâm sàng nâng cao trình độ theo yêu cầu để hỗ trợ các thiết bị và công nghệ. ∙ Khuyến nghị phản ánh lợi ích của CGM và thiết bị insulin tự động cho các nhóm bổ sung.

**Mục 8. Béo phì và việc kiểm soát cân nặng**

∙ Tầm quan trọng của việc quản lý cân nặng ở bệnh tiểu đường; lợi ích đạt được từ việc giảm cân.

∙ Sử dụng chỉ số BMI và các thước đo phân bổ mỡ trong cơ thể (ví dụ: chu vi vòng eo, tỷ lệ eo:hông, tỷ lệ vòng eo:chiều cao).

∙ Cá nhân hóa việc quản lý; xem xét tất cả các phương pháp tiếp cận (lối sống, thuốc, phẫu thuật).

∙ Chương trình duy trì cân nặng được khuyến nghị cho những người đạt được mục tiêu giảm cân.

∙ Các chất chủ vận thụ thể GLP-1 hoặc GIP/GLP-1 hiệu quả (tức là semaglutide, tirzepatide) được khuyến cáo là thuốc được lựa chọn dể đạt được mục tiêu cân nặng bền vững. ∙ Nhấn mạnh vào việc đánh giá lại việc điều trị, mục tiêu và ngăn ngừa tình trạng trì hoãn điều trị.

∙ Xem xét lợi ích lâu dài của phẫu thuật, theo dõi quá trình giảm cân sau phẫu thuật và phát hiện các rào cản cũng như các biện pháp can thiệp bổ sung nếu cần.

 **Mục 9. Các phương pháp dùng thuốc điều trị đường huyết Analogue insulins được ưa**

∙ Cân nhắc sử dụng glucagon (tốt nhất là loại tác dụng nhanh) cho những người dùng insulin hoặc có nguy cơ bị hạ đường huyết cao.

∙ Cân nhắc điều trị phối hợp sớm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để rút ngắn thời gian đạt được mục tiêu điều trị.

∙ Tăng cường điều trị để đạt được mục tiêu giảm đường huyết và cân nặng ở những người mắc bệnh tiểu đường typ 2 và không có bệnh lý tim mạch/bệnh thận mạn đi kèm. Cá nhân hóa các lựa chọn và ưu tiên các loại thuốc làm giảm bệnh tim mạch, suy tim và bệnh thận mạn.

∙ Chất chủ vận thụ thể GIP/GLP-1 được thêm vào dưới dạng lựa chọn cùng với chất chủ vận thụ thể GLP-1 để tăng cường điều trị, ưu tiên hoặc kết hợp với insulin. ∙ Cân nhắc sử dụng insulin ở bất kỳ giai đoạn nào nếu cần thiết, nhưng cần điều chỉnh liều lượng của các loại thuốc hạ đường huyết khác nếu có nguy cơ thấp.

**Mục 10. Bệnh tim mạch**

∙ Bempedoic được khuyến nghị như một lựa chọn để phòng ngừa tiên phát ở những người không dung nạp statin. Bempedoic, chất ức chế PCSK9 và inclisiran được khuyến nghị là liệu pháp hạ lipid thay thế/bổ sung nếu không dung nạp hoặc không đạt được mục tiêu.(Tiểu mục mới về Không dung nạp Statin.)

∙ Sàng lọc suy tim không triệu chứng ở người đái tháo đường bằng BNP hoặc NT-proBNP.

∙ Sàng lọc bệnh động mạch ngoại vi không triệu chứng bằng cách sử dụng chỉ số cổ chân-cánh tay nếu tuổi ≥50, bất kỳ bệnh vi mạch máu, biến chứng bàn chân đái tháo đường, tổn thương nội tạng do đái tháo đường và ở những người mắc bệnh ĐTĐ kéo dài ≥10 năm.

∙ Sử dụng thuốc ức chế SGLT2 hoặc SGLT1/2 nếu mắc bệnh đái tháo đường và suy tim (tất cả các loại).∙ Nếu sử dụng thuốc ức chế SGLT2, hãy tư vấn về các nguy cơ và dấu hiệu nhiễm toan xeton ở bệnh tiểu đường loại 1 hoặc bệnh tiểu đường dễ bị nhiễm xeton và nếu áp dụng chế độ ăn ketogenic (hướng dẫn khác khuyến nghị điều này cho những người dùng thuốc ức chế SGLT2)

**Mục 11. Bệnh thận mãn tính**

∙ Được cập nhật để phù hợp với sự đồng thuận của ADA và KDIGO năm 2023 về quản lý bệnh tiểu đường ở bệnh thận mạn năm 2023, bao gồm tiến triển của CKD, theo dõi và khuyến nghị giới thiệu. - Thuốc ức chế ACE hoặc ARB được khuyến nghị ở những người có uACR 30–299 mg/g (khoảng 3–30 mg/mmol) và được khuyến khích mạnh mẽ ở những người BỆNH

có uACR ≥300 mg/g (30 mg/mmol) và/ hoặc eGFR <60 mL/ phút/1,73 m2, để làm chậm sự tiến triển của bệnh thận và giảm các biến cố tim mạch.

**Mục 12. Bệnh võng mạc, bệnh thần kinh và chăm sóc bàn chân đái tháo dường** ∙ Đã cập nhật để bao gồm việc sử dụng thuật toán AI được FDA phê chuẩn đểphân tích ảnh chụp võng mạc nhằm cải thiện khả năng tiếp cận sàng lọc; tầm quan trọng của việc đánh giá và phục hồi chức năng mất thị giác.

∙ Bằng chứng hạn chế về miếng dán lidocain 5% để giảm đau do bệnh lý thần kinh và kích thích dạ dày cho bệnh liệt dạ dày (Gastroparesis).

∙ Quản lý đa chuyên khoa dành cho những người bị loét bàn chân và/ hoặc bàn chân có nguy cơ cao.

**Mục 13. Người cao tuổi**

∙ Cá nhân hóa mục tiêu đường huyết do tính không đồng nhất của người lớn tuổi mắc bệnh tiểu đường. Khuyến nghị mạnh mẽ hơn để giảm tần số/chuyển sang dùng thuốc có nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn.

∙ Nhấn mạnh rằng những người lớn tuổi có bệnh đi kèm nên được cung cấp các loại thuốc giúp cải thiện kết quả về tim thận, bất kể đường huyết

**Mục 14. Trẻ em và thanh thiếu niên**

∙ Chẩn đoán và quản lý tâm lý xã hội là cần thiết.

∙ Can thiệp lối sống toàn diện nhằm giảm ít nhất 7–10% cân nặng.

∙ Empagliflozin được thêm vào danh sách các thuốc được khuyến cáo để tăng cường điều trị ở trẻ em và thanh thiếu niên ≥10 tuổi.

∙ Không khuyến khích bắt đầu hút thuốc và khuyến khích cai thuốc.

**Mục 15. Phụ nữ mang thai**

∙ Theo dõi Glucose trong máu được cập nhật bao gồm khuyến nghị về CGM cho phụ nữ mắc bệnh tiểu đường typ 1 và cân nhắc ở những người mắc bệnh tiểu đường typ 2 hoặc tiểu đường thai kỳ.

∙ Metformin và glyburide không được khuyến cáo được sử dụng đầu tay. ∙ Aspirin để điều trị tiền sản giật được xem xét trong bệnh tiểu đường thai kỳ nếu có một yếu tố nguy cơ cao hoặc nhiều yếu tố nguy cơ vừa.

∙ Khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ đối với tất cả bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường.

**Các văn bản pháp luật thay thế có hiệu lực từ 2024**

|  |
| --- |
| **Văn bản hết hiệu lực Văn bản thay thế** |
| Thông tư 38/2018/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn công tác thiđua, khen thưởng trong ngành Y tế (hết hiệu lực từ ngày 15/02/2024) | Thông tư 25/2023/TT-BYT của Bộ Y tế quy định chi tiết, hướng dẫn thi hành một số điều của Luật Thi đua,khen thưởng trong ngành y tế |
| Thông tư 07/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc quy định tiêu chuẩn, chức năng, nhiệm vụ của nhân viên y tế thôn, bản (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Thông tư 27/2023/TT-BYT của Bộ Y tế quy định tiêu chuẩn, chức năng, nhiệm vụ, phạm vi hoạt động khám bệnh, chữa bệnh và nội dung đào tạo chuyên môn, nghiệp vụ đối với Nhân viên y tế thôn, bản; Cô đỡ thôn, bản |
| Thông tư 14/2015/TT-BYT của Bộ Y tế về việc quản lý thuốc Methadone (hết hiệu lực từ ngày 15/03/2024) | Thông tư 26/2023/TT-BYT của Bộ Y tế hướng dẫn quản lý thuốc methadone |
| Quyết định 1357/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc công bố thủ tục hành chính mới ban hành tại Thông tư 49/2015/TT-BYT ngày 11/12/2015 quy định về công bố hợp quy và công bố phù hợp quy định đối với thuốc lá (hết hiệu lực từ ngày 09/11/2023) | Quyết định 4757/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc công bố thủ tục hành chính được sửa đổi, bổ sung trong lĩnh vực y tế dự phòng thuộc phạm vi chức năng quản lý của Bộ Y tế tại Thông tư 17/2023/TT-BYT ngày 25/9/2023 của Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ các văn bản quy phạm pháp luật về an toàn thực phẩm do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành |
| Quyết định 130/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc quy định chuẩn và định dạng dữ liệu đầu ra phục vụ việc quản lý, giám định, thanh toán chi phí khám bệnh, chữa bệnh và giải quyết các chế độ liên quan (hết hiệu lực từ ngày 29/12/2023) | Quyết định 4750/QĐ-BYT của Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung Quyết định 130/QĐ-BYT ngày 18/01/2023 của Bộ Y tế quy định chuẩn và định dạng dữ liệu đầu ra phục vụ quản lý, giám định, thanh toán chi phí khám bệnh, chữa bệnh và giải quyết các chế độ liên quan |
| Quyết định 4210/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc quy định chuẩn và định dạng dữ liệu đầu ra sử dụng trong quản lý, giám định và thanh toán chi phí khám bệnh, chữa bệnh bảo hiểm y tế (hết hiệu lực từ ngày 29/12/2023) | Như trên |
| Công văn 7464/BYT-BH của Bộ Y tế về việc hướng dẫn bổ sung một số chỉ tiêu dữ liệu ban hành kèm theo Quyết định 4210/QĐ-BYT ngày 20/09/2017 của Bộ Y tế (hết hiệu lực từ ngày 29/12/2023) | Như trên |
| Quyết định 3459/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc phê duyệt Tài liệu Hướng dẫn giám định y khoa bệnh, tật, dị dạng, dị tật có liên quan đến phơi nhiễm với chất độc hóa học/dioxin trên cơ sở tài liệu ban hành kèm theo Quyết định 3201/QĐ BYT ngày 29/06/2016 của Bộ Y tế (hết hiệu lực từ ngày 30/12/2023) | Quyết định 4779/QĐ-BYT của Bộ Y tế phê duyệt tài liệu Hướng dẫn giám định y khoa bệnh, tật, di dạng, dị tật có liên quan đến phơi nhiễm với chất độc hóa học/dioxin trên cơ sở tài liệu ban hành kèm theo Quyết định 3201/QĐ-BYT ngày 29/9/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế |
| Thông tư 35/2019/TT-BYT của Bộ Y tế về việc quy định phạm vi hoạt động chuyên môn đối với người hành nghề khám bệnh, chữa bệnh (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Thông tư 32/2023/TT-BYT của Bộ Y tế quy định chi tiết một số điều của Luật Khám bệnh, chữa bệnh |
| Thông tư 55/2015/TT-BYT của Bộ Y tế quy định về công nhận nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng kỹ thuật mới, phương pháp mới trong khám bệnh, chữa bệnh (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Thông tư 14/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn khám sức khỏe (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Thông tư 09/2023/TT-BYT của Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều Thông tư 14/2013/TT - BYT ngày 06/5/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế Hướng dẫn khám sức khỏe (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Quyết định 4069/2001/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành mẫu hồ sơ, bệnh án (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Quyết định 1941/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành Mẫu bệnh án y học cổ truyền sử dụng trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh y học cổ truyền (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Quyết định 3730/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành sửa đổi, bổ sung mẫu hồ sơ bệnh án phục hồi chức năng và một số mẫu phiếu Phục hồi chức năng (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Thông tư 41/2011/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn cấp chứng chỉ hành nghề đối với người hành nghề và cấp giấy phép hoạt động đối với cơ sở khám bệnh, chữa bệnh (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Thông tư 41/2015/TT-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 41/2011/TT-BYT ngày 14/11/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn cấp chứng chỉ hành nghề đối với người hành nghề và cấp giấy phép hoạt động đối với cơ sở khám bệnh, chữa bệnh (hết hiệu lực từ ngày 01/01/2024 | Như trên |
| **Văn bản bị sửa đổi, bổ sung**  | **Văn bản thay thế** |
| Thông tư 18/2022/TT-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 56/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chi tiết thi hành Luật Bảo hiểm xã hội và Luật An toàn vệ sinh lao động thuộc lĩnh vực y tế (bị sửa đổi, bổ sung từ ngày 01/01/2024) | Thông tư 32/2023/TT-BYT của Bộ Y tế quy định chi tiết một số điều của Luật Khám bệnh, chữa bệnh |
| Thông tư 56/2017/TT-BYT của Bộ Y tế về việc quy định chi tiết thi hành Luật Bảo hiểm xã hội và Luật An toàn vệ sinh lao động thuộc lĩnh vực y tế (bị sửa đổi, bổ sung từ ngày 01/01/2024) | Như trên |
| Thông tư 29/2020/TT-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành (hết hiệu lực một phần từ ngày 15/03/2024) |
| Thông tư 05/2008/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn chức năng, nhiệm vụ và cơ cấu tổ chức bộ máy dân số-kế hoạch hoá gia đình ở địa phương (hết hiệu lực một phần từ ngày 19/02/2024) |
| Quyết định 1895/1997/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành quy chế bệnh viện (hết hiệu lực một phần từ ngày 01/01/2024) |
| Thông tư 22/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế (hết hiệu lực một phần từ ngày 01/01/2024) |
| Thông tư 26/2020/TT-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 22/2013/TT-BYT ngày 09/8/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn việc đào tạo liên tục cho cán bộ y tế (hết hiệu lực một phần từ ngày 01/01/2024) |
| **Văn bản được đính chính**  | **Văn bản đính chính** |
| Thông tư 07/2023/TT-BYT của Bộ Y tế về việc hướng dẫn quy trình, phương pháp giám sát dịch tễ học HIV/AIDS và giám sát các bệnh lây truyền qua đường tình dục (được đính chính từ ngày 30/12/2023) | Quyết định 4785/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc đính chính Thông tư 07/2023/TT-BYT ngày 04/4/2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn quy trình, phương pháp giám sát dịch tễ học HIV/AIDS và giám sát các bệnh lây truyền qua đường tình dục |

**Thông tin thuốc & Dược lâm sàng Công tác Thông tin thuốc & Dược lâm sàng**

**1. Phản ứng có hại của thuốc (ADR):**

**A. Tổng kết công tác báo cáo ADR:**

Từ ngày 1/01/2024 đến 01 /11/2024 ghi nhận có 12 báo cáo ADR xảy ra (Trong đó khoa cấp cứu báo cáo 4 ca. khoa Nội 02, khoa nhi 02 ca khoa 3ck 01 ca, khoa Ngoại 01 ca khoa Sản 2 ca .So với cùng kỳ năm trước, báo giảm về số ca và tăng số lượng thuốc được báo cáo. Các khoa lâm sàng tiếp tục tăng cường giám sát, theo dõi, xử trí và báo cáo tác dụng phụ không mong muốn của thuốc.

**B. Phản hồi các khoa lâm sàng về chất lượng thuốc:** không ghi nhận

**2. Tổng kết công tác giám sát và can thiệp dược lâm sàng:**

Công tác giám sát được thực hiện trên toa thuốc ngoại trú. Đơn vị dược lâm sàng thực hiện 68 can thiệp dược lâm sàng. Trong đó kê đơn thuốc không phù hợp với chuẩn đoán 15 ca. Đơn thuốc thiếu mã ICD 43 ca. Đơn kê cùng hoạt chất cùng nhóm tác dụng trên cùng 1 đơn thuốc 05 ca. 5 đơn thuốc bị trùng lặp trên hệ thống.

lượng.

Trong can thiệp có sự thống nhất ý kiến giữa dược lâm sàng và bác sĩ điều trị có 01 trường hợp không đồng ý . Dược sĩ lâm sàng cần tăng cường can thiệp, sâu sát hơn khi duyệt y lệnh.

Nội trú: Tham giá hội chẩn sử dụng thuốc với các bác sỹ điều trị khi có yêu cầu. Thực hiện 17 ca hổi chẩn sử dụng thuốc trong đó khoa Hồi sức cấp cứu 07 ca, khoa Sản 05 ca, khoa nội 02 ca, khoa Truyền nhiễm 02 ca, khoa 3ck 01 ca. Tất cả các bệnh nhân được hổi chẩn có kết quả tốt xuất viện trong tình trảng khỏi bệnh.

**3. Tổng kết công tác thông tin thuốc**

A. Từ ngày 1/01/2024 đến 01/11/2024 tổ thông tin thuốc & dược lâm sàng đã thực hiện thông tin thuốc đến các bác sĩ và tư vấn, hổi chẩn sử dụng thuốc cho các BS.

B. Tổ thông tin thuốc & dược lâm sàng đã ban hành

. Tổ dược lâm sàng đã tổ chức hai buổi tập huấn sử dụng thuốc trong năm cho bs trong toàn viện

∙ Hướng dẫn lựa chọn dung dịch khi pha thuốc hoặc dùng chung đường truyền. ∙ Bảng tra tương hợp - tương kỵ thuốc tiêm dùng chung.

∙ Bảng dị ứng chéo kháng sinh dùng chung.

C. Tổ thông tin thuốc & dược lâm sàng đã gửi mail phòng Kế hoạch tổng hợp các biểu mẫu góp ý, sửa đổi, ban hành để thuận tiện trong công tác dược lâm sàng nội và ngoại trú. ∙ Mẫu phiếu phân tích sử dụng thuốc.

∙ Bảng kiểm dược lâm sàng.

∙ Danh mục kháng sinh cần phê duyệt trước khi sử dụng tại bệnh viện và Quy trình kê đơn kháng sinh cần phê duyệt.

9

 *Chuyên đề Sai sót trong sử dụng thuốc* *Bản tin số 1 – 7/2024*