

# 1. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)

Đầu tháng 5/2021 đến nay, ghi nhận 01 báo cáo ADR không nghiêm trọng từ bộ phận cấp phát BHYT thuộc khoa Dược. Nhìn chung, số lượng báo cáo ADR gửi về vẫn còn ít, khuyến khích các khoa phòng tiếp tục tăng cường giám sát, theo dõi và báo cáo kịp thời cho khoa Dược.

**Bảng 1. Tóm tắt các báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Mắt**

Ca 1 - Khoa Dược	
<b>Thông tin Bệnh nhân</b>	- Tên: H. K. V - Tuổi: 69 tuổi - Giới tính: Nữ - Cân nặng: Không rõ - Tiền sử: Không rõ - Ngày xảy ra phản ứng: 05/10/2021
<b>Chẩn đoán và điều trị</b>	Mắt trái: Loét giác mạc
<b>Thông tin về thuốc nghi ngờ ADR - Mọi liên quan giữa thuốc và ADR</b>	- Dung dịch nhỏ mắt 0,3% (3mg/ml); Nhà sản xuất: S.A. Alcon-Couvreur N.V.; - Mọi liên hệ giữa thuốc và ADR: Có thể (Thang Naranjo).
<b>Bệnh cảnh lâm sàng</b>	- Ngày 05/10/2021, bệnh nhân đến khám được chẩn đoán mắt trái bị loét giác mạc. Bệnh nhân về nhà nhỏ thuốc Tobrex 0.3% (hoạt chất Tobramycin) theo như đơn thuốc được kê. - Khi nhỏ khoảng 1-2 giọt thuốc vào mắt trái, sau 3 phút mắt có triệu chứng hơi nhức, đau và sưng. → Bệnh nhân ngưng thuốc ngay.
<b>Thuốc sử dụng đồng thời</b>	- Dung dịch nhỏ mắt Tearbalance ophthalmic solution 0,1% (hoạt chất Natri hyaluronat). - Viên nén Acyclovir Stella 800mg (hoạt chất Aciclovir).
<b>Cách xử trí ADR - kết quả sau khi xử trí</b>	<b>Cách xử trí:</b> - Ngày 05/10/2021, bệnh nhân ngưng thuốc ngay sau khi xuất hiện ADR. - Ngày 12/10/2021, bệnh nhân tái khám, bác sĩ thay thế kháng sinh nhỏ mắt khác là Moxifloxan 0,5% (hoạt chất Moxifloxacin) và được ghi lưu ý trong đơn thuốc “BN dị ứng thuốc Tobrex 0,3%”. - Ngày 27/10/2021, bệnh nhân tái khám và không nghe nói về ADR khác. <b>Kết quả sau xử trí:</b> Hồi phục không có di chứng.
<b>Mức độ nghiêm trọng của phản ứng</b>	Không nghiêm trọng
Ca 2 – Khoa Chẩn đoán hình ảnh	
<b>Thông tin Bệnh nhân</b>	- Tên: T. B. H - Tuổi: 58 tuổi - Giới tính: Nam - Cân nặng: Không rõ - Tiền sử: Vỡng mạc tiểu đường - Ngày xảy ra phản ứng: 24/09/2021 - Dị ứng thuốc
<b>Chẩn đoán và điều trị</b>	Chẩn đoán bệnh về mắt
<b>Thông tin về thuốc nghi ngờ ADR - Mọi liên quan giữa thuốc và ADR</b>	- Dung dịch tiêm Fluorescein 20% (1g/5ml); Công ty Monico S.P.A; Số lô: 20FA395. - Mọi liên hệ giữa thuốc và ADR: Có khả năng (Thang WHO).

<b>Bệnh cảnh lâm sàng</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngày 24/09/2021, bệnh nhân có chỉ định chụp huỳnh quang. Sau khi chụp 5 phút xuất hiện triệu chứng khó thở, đau bụng. Ngoài ra, bệnh nhân mệt, vã mồ hôi, buồn nôn.</li> <li>- Mạch: 83 l/p, Huyết áp: 150/90 mmHg</li> </ul>
<b>Thuốc sử dụng đồng thời</b>	Không
<b>Cách xử trí ADR - kết quả sau khi xử trí</b>	<p><b>Cách xử trí:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thở oxy</li> <li>- NaCl 0.9% 500ml x 2 chai chảy nhanh</li> <li>- Adrenalin 1mg/ml x 2A</li> <li>- Solu-Medrol 125mg x 2A</li> </ul> <p>→ Bệnh nhân được chuyển Bệnh viện 115.</p> <p><b>Kết quả xử trí sau chuyển viện:</b> Không rõ</p>
<b>Mức độ nghiêm trọng của phản ứng</b>	Đe dọa tính mạng



**TRUNG TÂM QUỐC GIA VỀ THÔNG TIN THUỐC VÀ THEO DÕI PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC**

13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội

Email: di.pvcenter@gmail.com , Fax: 84 24 39335642, Tel: 84 24 39335618

## THƯ CẢM ƠN

*Kính gửi:* Khoa Dược - Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh

Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) đã nhận được 3 báo cáo về phản ứng có hại của thuốc (ADR) từ đơn vị chuyên đến, cụ thể như sau:

Ngày nhận báo cáo	Tên bệnh nhân	Mã báo cáo của TTQG
20/01/2021	LÊ THỊ NGÀ	VNMS210100656
05/02/2021	PHẠM PHÚC TRƯỜNG	VNMS210201406
05/02/2021	PHẠM THỊ NAM	VNMS210201407

Trung tâm DI và ADR Quốc gia sẽ tiến hành đánh giá mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và phản ứng có hại, sau đó sẽ phân tích tổng hợp kết quả và gửi bản tổng kết hàng năm đến quý đơn vị.

Trung tâm DI và ADR Quốc gia khuyến khích các đơn vị khám, chữa bệnh ưu tiên báo cáo ADR trực tuyến (có giá trị tương đương với báo cáo qua các đường khác). Địa chỉ báo cáo trực tuyến xin xem tại: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADROnline.aspx>

Trung tâm DI và ADR Quốc gia trân trọng cảm ơn và mong muốn được tiếp tục phối hợp với đơn vị thực hiện các hoạt động với mục tiêu bảo đảm sử dụng thuốc an toàn, hợp lý nhằm góp phần quan trọng vào việc nâng cao chất lượng chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân.

Hà Nội, ngày 5 tháng 10 năm 2021



Hình 1. Thư cảm ơn cho các báo cáo ADR từ Trung tâm DI & ADR Quốc gia

Bắt đầu từ 22/06/2021 trở đi, khoa Dược tăng cường công tác giám sát ADR bằng cách:

– Phát hành “Thẻ cảnh báo dị ứng thuốc” cho những người bệnh đến thăm khám đã xác định tiền sử dị ứng thuốc hoặc trong quá trình điều trị gặp phản ứng có hại với các thuốc có nguy cơ cao ADR tại bệnh viện và bất kỳ thuốc nào khác (dựa theo Nguyên tắc dự phòng phản vệ được quy định tại Điều 4, Khoản 6 của thông tư 51/2017/TT-BYT về “Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ”).

– Khoa phòng cần lưu ý thuốc có nguy cơ cao thường xảy ra ADR như: Lidocain, Bupivacain, Midazolam, Fluorescein, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefuroxim, Ceftazidim,... để chủ động phát hiện, theo dõi và thực hiện báo cáo đầy đủ.

## **2. THÔNG TIN THUỐC**

### **2.1. Tổng kết hoạt động thông tin thuốc**

Từ tháng 5 đến tháng 10 năm 2021, Khoa Dược đã thực hiện hoạt động thông tin thuốc - cảnh giác dược như sau:

– Phát hành Thẻ cảnh báo dị ứng thuốc.

– Phát hành Bản tin Dược lâm sàng số 01-2021.

– Phát hành Bảng thông tin thuốc gây mê – gây tê.

– Cập nhật mới các quy trình dược lâm sàng bao gồm: Thông tin thuốc, Giám sát ADR, Hướng dẫn và sử dụng các thuốc có nguy cơ cao xuất hiện ADR, Giám sát sự cố trong sử dụng thuốc, Giám sát sử dụng thuốc.

– Bài viết đăng trên website bệnh viện: 4 bài.

+ Tháng 5/2021: Bộ Y tế ban hành Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược bổ sung, sửa đổi năm 2021.

+ Tháng 6/2021: Điểm tin cảnh giác dược của Health Canada về *Ginkgo biloba* và nguy cơ loạn nhịp tim.

+ Tháng 7/2021: Bản tin Dược lâm sàng số 01-2021.

+ Tháng 10/2021: Bảng thông tin thuốc gây mê gây tê.

Sinh hoạt chuyên môn với các nhân viên Khoa Dược và Nhà thuốc vào ngày 16/07/2021. Chủ đề: Hướng dẫn bảo quản vaccin Covid-19.

### **2.2. Báo cáo sử dụng thuốc Molnupiravir**

Molnupiravir là thuốc kháng virus có tác động trực tiếp lên virus SARS-CoV-2, làm giảm lượng virus trong cơ thể sau 5 ngày điều trị. Kết quả nghiên cứu pha 2/3 tại một số quốc gia và tại Việt Nam (BV Thống Nhất và BV Nhân Dân Gia Định) cho thấy có thể có hiệu quả lâm sàng nhất định. Với lợi thế sử dụng bằng đường uống, Molnupiravir có thể là loại thuốc dễ dàng sử dụng điều trị cho người mắc Covid-19 có triệu chứng nhẹ cách ly tại cộng đồng.

Căn cứ Công văn số 6562/SYT-NVD ngày 14/09/2021 của Sở Y tế v/v phân bổ thuốc Molnupiravir cho bệnh viện dã chiến và bệnh viện khác. Ngày 17/09/2021, Bệnh viện Mắt đã tiếp nhận 50 liều thuốc Molnupiravir 400mg (số lô: 070821, HD: 28/05/2022) do Công ty TNHH LD Stellapharm Chi nhánh 1 - Việt Nam sản xuất. Ngày 29/10/2021, bệnh viện đã điều chuyển đủ 50 liều cho Trung tâm y tế Huyện Hóc Môn theo công văn số 8039/SYT-NVD của SYT. Trong suốt giai đoạn này, khoa Dược đã hoàn thành việc giám sát, báo cáo sử dụng thuốc đầy đủ và chính xác theo yêu cầu của SYT.

### 2.3. Thông tin thuốc thu hồi, đình chỉ lưu hành

**Bảng 2. Thuốc thu hồi, đình chỉ lưu hành**

Số công văn	Tên thuốc	Nội dung	SDK, Số lô sản xuất, Hạn dùng	Công ty sản xuất – nhập khẩu
3767/QLD-CL ngày 14/04/2021	<b>Thuốc viên nén bao phim tan trong ruột Diclofenac 75 (Diclofenac natri 75mg)</b>	Mẫu viên nén bao phim tan trong ruột Diclofenac 75 không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Tính chất (vi phạm mức độ 3).	Mẫu viên nén bao phim tan trong ruột Diclofenac 75 không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Tính chất (vi phạm mức độ 3).	CSSX: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 25
5474/QLD-CL ngày 17/05/2021	<b>Thuốc viên nang mềm Gofen 400 clearcap (Ibuprofen 400mg)</b>	Mẫu viên nang mềm Gofen 400 clearcap không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Tính chất (vi phạm mức độ 3).	SDK: VD-23083-15 Số lô: 200101 NSX: 03/01/2020 HD: 03/01/2022	CSSX: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 25
6058/QLD-CL ngày 27/05/2021	<b>Dung dịch uống Atisalbu (Salbutamol 2mg/5ml)</b>	Thu hồi toàn quốc dung dịch uống Atisalbu. Lý do mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Thể tích (vi phạm mức độ 3).	SDK: VD-25647-16 Số lô: 9509 HD: 22/11/2021	CSSX: Công ty Cổ phần Dược phẩm An Thiên
6643/QLD-CL ngày 08/06/2021	<b>Thuốc viên nang Virazom (Omeprazol 20mg)</b>	- Ngày 14/10/2021, Cục QLD đã có CV 15817/QLD-CL về việc xử lý đối với thuốc viên nang Virazom. - Ngày 03/06/2021, công ty Dapharco báo cáo kết quả lấy mẫu bổ sung thuốc trên đạt yêu cầu chất lượng đối với chỉ tiêu Tạp C. → Tiếp tục theo dõi chất lượng lô thuốc viên nang Virazom đang lưu hành trên thị trường, tiến hành thu hồi nếu phát hiện thuốc không đạt chất lượng.	SDK: VN-17500-13 Số lô: 1161915 NSX: 07/10/2019 HD: 06/10/2022	CSSX: Công ty Zim Laboratories Ltd. (India) CSNK: Công ty Cổ phần Dược Thiết bị Y tế Đà Nẵng - Dapharco

8968/QLD-CL ngày 30/07/2021	<b>Thuốc viên nang cứng Amoxicilin 500mg (Amoxicillin trihydrat)</b>	Thu hồi toàn quốc viên nang cứng Amoxicilin 500mg. Lý do mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Định lượng, Độ hòa tan (vi phạm mức độ 2).	SĐK: VD-17537-12 Số lô: 220089 NSX: 21/02/2021 HD: 20/02/2024	CSSX: Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 1 - Pharbaco
<b>CÁC THUỐC TRÊN KHÔNG CÓ TRONG BỆNH VIỆN</b>				

*Nguồn: Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh*

### 3. CẢNH GIÁC DƯỢC

*Bảng 3. Tổng hợp các điểm tin cảnh giác dược từ Trung tâm DI & ADR Quốc gia*

Điểm tin	Thuốc	Nội dung
Điểm tin cảnh giác dược từ WHO Pharmaceuticals Newsletter số 1-2021	<b>Lidocain/Adrenalin</b>	<p><b>Loại bỏ thông tin chống chỉ định sử dụng thuốc cho những bộ phận như tai và ngón</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MHLW và PMDA của Nhật Bản thông báo nên xem lại tờ thông tin thuốc tiêm chứa Lidocain/Adrenalin (Xylocaine®) cần loại bỏ thông tin chống chỉ định dùng thuốc cho phần tai và ngón (ngón tay, ngón chân) đối với gây tê tại chỗ.</li> <li>- Tuy nhiên, cần lưu ý mức độ thận trọng nhất định đối với phần tai và ngón vì sự giảm lưu lượng máu cục bộ đã được dự đoán và một số ít báo cáo ADR tại Nhật Bản cũng như tài liệu đã ban hành bao gồm cả hoại tử ngón.</li> </ul>
Điểm tin đáng chú ý từ công văn số 5785/QLD-ĐK ngày 24/05/2021 của Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế	<b>Kháng sinh nhóm Quinolon và</b>	<p><b>Thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm Quinolon, Fluoroquinolon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Các thông tin bao gồm: (1) Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng lên sức khỏe tâm thần, (2) Thông tin ngừng cấp phép lưu hành các kháng sinh quinolon và giới hạn sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon từ EMA do các nguy cơ tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục, (3) Nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ.</li> <li>- Để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, Cục QLD đề nghị cơ sở KCB tăng cường theo dõi, phát hiện, xử trí các trường hợp xảy ra ADR (nếu có) và gửi báo cáo về trung tâm DI &amp; ADR quốc gia.</li> </ul>

Điểm tin cảnh giác được ngày 14/07/2021	<b>Thuốc nhỏ mắt</b>	<p><b>MHRA: Có thể sử dụng thuốc nhỏ mắt cloramphenicol chứa tá dược borax hoặc acid boric cho trẻ dưới 2 tuổi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kết luận của MHRA là lợi ích của thuốc nhỏ mắt vượt trội nguy cơ khi sử dụng cho trẻ dưới 2 tuổi.</li> <li>- Liều dùng thông thường là 1 giọt/lần, 3-4 lần/ngày, cho cả 2 mắt, trẻ sẽ phơi nhiễm với bo ở mức độ thấp hơn nhiều giới hạn an toàn cho trẻ từ 0 đến 2 tuổi.</li> <li>- Tư vấn cho phụ huynh và người chăm sóc rằng thuốc nhỏ mắt cloramphenicol đã được sử dụng an toàn trong nhiều năm và là thuốc điều trị quan trọng ở trẻ được chỉ định sử dụng kháng sinh nhỏ mắt.</li> <li>- Tờ thông tin sản phẩm có liên quan đang được cập nhật để gỡ bỏ hạn chế ở trẻ nhỏ.</li> </ul>
---	----------------------	---

*Nguồn: Trung tâm DI & ADR quốc gia, WHO Pharmaceuticals Newsletter*

## 4. GIÁM SÁT SỬ DỤNG THUỐC

Công tác giám sát sử dụng thuốc quý III năm 2021 thực hiện trên 42 HSBA nội trú và 300 đơn thuốc ngoại trú ở các khoa, phòng. Kết quả cụ thể (Bảng 4):

**Bảng 4. Kết quả thực hiện giám sát**

Nội dung	Số lượng
Kiểm HSBA	21
Bình bệnh án	21
Kiểm đơn thuốc	300
<b>Tổng</b>	<b>342</b>

### 4.1. Giám sát kê đơn thuốc ngoại trú

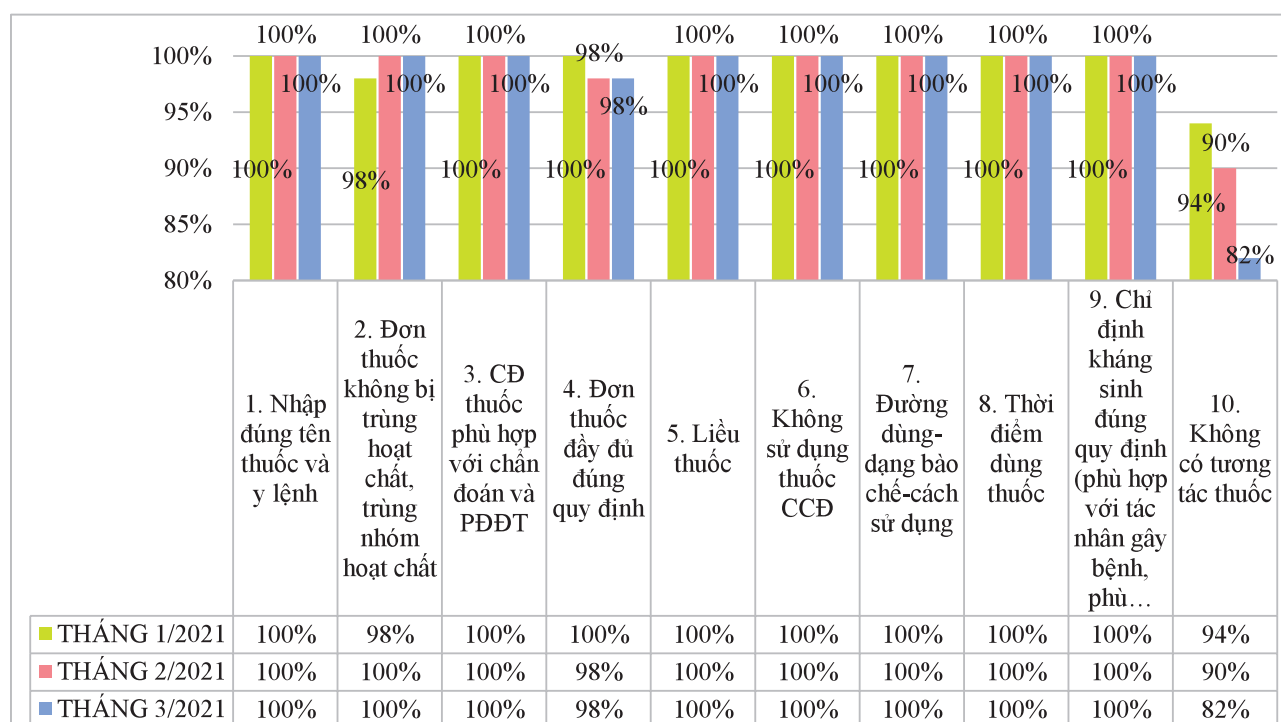
Thực hiện: Lấy ngẫu nhiên 300 đơn thuốc ngoại trú, bao gồm các đơn thuốc được thu thập tại kho cấp phát BHYT và kho cấp phát lẻ.

– Kết quả cụ thể (Bảng 5):

**Bảng 5. Kết quả đánh giá chỉ số kê đơn**

Chỉ số kê đơn	Tháng 7/2021	Tháng 8/2021	Tháng 9/2021	Trung bình
Số loại thuốc TB/ đơn	3.90	3.84	3.90	3.88
Thuốc tên gốc	12.31%	16.67%	16.41%	15.13%
Kháng sinh uống	4.00%	12.00%	22.00%	12.67%
Kháng sinh nhỏ mắt	40.00%	50.00%	48.00%	46.00%
Vitamin	32.00%	18.00%	36.00%	28.67%

- Kết quả giám sát đơn thuốc theo 10 tiêu chí (Hình 1):



**Hình 2. Tỷ lệ phần trăm đạt các tiêu chí giám sát đơn thuốc quý III/2021**

Tất cả các tiêu chí đều đạt kết quả tốt từ 80% trở lên, cho thấy các đơn thuốc được kê đầy đủ và đúng quy định.

– **Tiêu chí số 1:** Nhập đúng tên thuốc và y lệnh đạt 100% ở tháng 7 và tháng 8, đạt 96% ở tháng 9 (02/50 đơn còn sai sót).

– **Tiêu chí số 2:** Đơn thuốc không bị trùng hoạt chất/nhóm hoạt chất đạt 100% ở tháng 7 và tháng 9, đạt 98% ở tháng 8 (01/50 đơn thuốc bị trùng).

– **Tiêu chí số 4:** Đơn thuốc đầy đủ đúng quy định đạt 100% ở tháng 7, đạt 94% ở tháng 8 (03/50 đơn chưa phù hợp quy định), đạt 82% ở tháng 9 (09/50 đơn chưa phù hợp quy định).

– **Tiêu chí số 10:** Không có tương tác thuốc trong đơn đạt 84% ở tháng 7 (08/50 đơn có tương tác), 84% ở tháng 8 (08/50 đơn có tương tác), 84% ở tháng 9 (08/50 đơn có tương tác).

#### 4.2. Khuyến cáo dược lâm sàng

– Đối với đơn thuốc có HDSĐ số lần uống thuốc/ngày hoặc số lượng viên thuốc/lần bị sai sót do lỗi nhập máy của TKYK.

– Đối với đơn thuốc bị trùng nhóm kháng sinh fluoroquinolon gồm Levofloxacin (Cravit 1,5%) và Moxifloxacin (Dexamoxi). Một số nguyên nhân có thể bao gồm: <sup>(1)</sup> sai sót do lỗi nhập máy của TKYK; <sup>(2)</sup> chưa nắm rõ thành phần thuốc dạng phối hợp vì các hoạt chất không được thể hiện đủ trên phần mềm kê đơn; <sup>(3)</sup> cân nhắc khi kê 2 thuốc nhỏ mắt trùng hoạt chất/ nhóm hoạt chất, vì không làm tăng hiệu quả điều trị mà chỉ tăng thêm chi phí thuốc, tác dụng phụ,...

→ BS cần lưu ý kiểm tra đơn thuốc lần nữa trước khi ký tên.

– Đối với đơn thuốc chưa phù hợp quy định. Các trường hợp bao gồm:

+ Có chẩn đoán mắt bệnh cụ thể nhưng HDSĐ cho mắt cần nhỏ thuốc thì nhiều hơn.

+ Có chẩn đoán mắt bệnh nhưng HDSĐ chưa rõ ràng mắt cần nhỏ thuốc.

+ Cả chẩn đoán và HDSĐ đều chưa rõ ràng mắt cần nhỏ thuốc.

- + Chẩn đoán là “mắt phải” nhưng HDSĐ lại là “hai mắt” cần nhỏ thuốc.
- + Chẩn đoán là “mắt trái” nhưng HDSĐ lại là “mắt phải” cần nhỏ thuốc.
- + Có HDSĐ cho mắt cụ thể cần nhỏ thuốc nhưng Chẩn đoán lại chưa rõ ràng mắt bệnh.
- + Có sửa chữa thông tin HDSĐ số lần uống thuốc/ngày từ 2 lần thành 4 lần nhưng thiếu chữ ký xác nhận của người sửa.

→ BS cần lưu ý ghi rõ ràng, đầy đủ mắt bệnh trong phần Chẩn đoán và mắt cần nhỏ thuốc trong phần Chỉ định thuốc để bệnh nhân sử dụng thuốc đúng cách, hiệu quả nhất. Lưu ý các thuốc điều trị cần theo dõi và hướng dẫn kỹ như Tafluprost, Timolol, Brimonidin + Timolol (glaucome), Indomethacin (NSAID), Levofloxacin, Ofloxacin (kháng sinh), Pirenoxin (đục T3), Prednisolon acetat (corticoid). Bên cạnh đó, BS kiểm tra đơn thuốc lần nữa trước khi ký tên do có thể sai sót nhập máy của TKYK.

→ Đối với đơn thuốc có sửa chữa thông tin kê đơn, BS nên kiểm tra lại lần nữa trước khi ký tên, trong đó người kê đơn phải ký tên ngay bên cạnh nội dung sửa.

#### – Cảnh báo tương tác thuốc:

+ **Cặp tương tác thuốc giữa Doxycyclin và Vitamin A (Mức độ Major)** làm tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ lành tính (nhức đầu, buồn nôn, giảm thị lực). Tránh phối hợp, nếu cần thiết phải sử dụng cần cân nhắc kỹ nguy cơ/lợi ích và theo dõi các triệu chứng của tăng áp lực nội sọ (đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn thị giác, giảm thị lực và phù nề)<sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>. Mặc dù tăng huyết áp nội sọ thường hết sau khi ngừng điều trị nhưng khả năng mất thị lực vĩnh viễn vẫn tồn tại. Do đó, đánh giá nhãn khoa kịp thời nên được thực hiện nếu rối loạn thị giác xảy ra, vì áp lực nội sọ có thể vẫn tăng trong nhiều tuần sau khi ngừng thuốc, bệnh nhân nên được theo dõi cho đến khi ổn định<sup>(6)</sup>.

+ **Cặp tương tác giữa thuốc nhỏ mắt Azopt 1% (Brinzolamid 10mg/ml) và Acetazolamid viên uống (Mức độ Moderate)**. Azopt là thuốc ức chế men carbonic anhydrase mặc dù dùng tại chỗ nhưng hấp thu toàn thân, tác động hiệp đồng và làm tăng độc tính của các thuốc ức chế CA đường uống (acetazolamid) gây các rối loạn cân bằng acid-base, rối loạn điện giải, rối loạn tiêu hoá. Tránh phối hợp, nếu cần thiết phải sử dụng cần cân nhắc kỹ nguy cơ/lợi ích<sup>(4,5,6,7)</sup>.

+ **Cặp tương tác giữa Itraconazol (viên nang uống) và các PPI (Omeprazol viên uống) (Mức độ Moderate)**. PPI làm tăng pH dạ dày làm giảm khả năng hấp thu và giảm sinh khả dụng của Itraconazol khoảng 65%-70%<sup>(4,5,6,7)</sup>. Tránh sử dụng đồng thời, uống cách xa nhau 2-3 giờ và uống itraconazole cùng thức uống chứa acid (nước cam, chanh, coca...) và theo dõi hiệu quả kháng nấm của itraconazole<sup>(4,5,6)</sup>.

+ **Cặp tương tác thuốc giữa Quinolon toàn thân (levofloxacin, ciprofloxacin...) và Corticosteroid toàn thân (methylprednisolon, prednisolon, dexamethason..) (Mức độ Moderate)**. Corticosteroid làm tăng độc tính của quinolon, đặc biệt làm tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân. Nguy cơ này càng tăng cao ở người già trên 60 tuổi và người ghép tạng. Khi phối hợp hai nhóm thuốc này cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu khởi phát của viêm gân và đau khớp<sup>(4,5,6)</sup>.

+ **Cặp tương tác giữa Fluoroquinolon toàn thân (levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin...) và NSAID (diclofenac, ibuprofen...) (Mức độ Moderate)** tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương (ADR thường gặp > 1/100 của fluoroquinolon) và co giật của quinolon. Nguy cơ này càng tăng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận, tiền sử động kinh hoặc các bệnh rối loạn thần kinh khác. Cần theo dõi lâm sàng các dấu hiệu kích thích thần kinh trung ương như run, cử động cơ không tự chủ, ảo giác hoặc co giật khi kê đơn kháng sinh fluoroquinolone kết hợp với NSAID<sup>(1,4,5,6)</sup>.

+ **Cặp tương tác thuốc giữa Vitamin A và Vitamin E (Mức độ Moderate)**. Vitamin E làm gia tăng khả năng hấp thu, sử dụng và tích lũy vitamin A<sup>(4)</sup>.

+ **Cặp tương tác thuốc giữa Vitamin C và Vitamin B1 + B6 + B12 (Scanneuron) (Mức độ Moderate)**. Acid ascorbic (vitamin C) có thể phá huỷ đáng kể lượng vitamin B12 trong chế độ ăn uống<sup>(4)</sup>. Cần nhắc nếu nạp một lượng lớn acid ascorbic trong vòng 1 giờ uống vitamin B12<sup>(4)</sup>.



### Tài liệu tham khảo:

1. Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định (Bộ y tế)
2. Dược thư quốc gia 2018
3. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh (*Ban hành kèm theo Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015*)
4. AHFS
5. Uptodate
6. Drugs.com
7. <https://www.accessdata.fda.gov>

## 5. CHUYÊN ĐỀ: CẬP NHẬT PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ COVID-19 CHO NGƯỜI LỚN

- Điều trị nguyên nhân: thuốc kháng virus, thuốc ức chế Interleukin-6.
- Điều trị suy hô hấp: thở oxy, CPAP, BiPAP, HFNC, nằm sấp, thở máy xâm nhập, ECMO.
- Điều trị suy tuần hoàn, điều trị bội nhiễm.
- Điều trị chống cơn bão cytokin: corticoid, lọc máu, ức chế sản xuất hoặc đối kháng IL receptor.
- Điều trị chống đông.
- Điều trị hỗ trợ khác: dinh dưỡng, vật lý trị liệu, sức khỏe tâm thần.
- Điều trị triệu chứng: giảm ho, giảm đau.
- Điều trị bệnh nền (nếu có).
- Tâm lý liệu pháp.

**Bảng 6. Tổng hợp nguyên tắc điều trị bệnh nhân COVID – 19**

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
		- SpO <sub>2</sub> > 96% - Nhịp thở < 20 lần/phút	- SpO <sub>2</sub> 94- 96% - Nhịp thở 20-25 lần/phút - Tôn thương trên XQ < 50% - Hoặc bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có bệnh lý nền, coi như mức độ trung bình.	- SpO <sub>2</sub> < 94% - Nhịp thở > 25 lần/phút - Tôn thương trên XQ > 50%	- Bệnh nhân suy hô hấp cần đặt nội khí quản thông khí xâm nhập hoặc - Bệnh nhân có sốc hoặc - Bệnh nhân có suy đa tạng
Favipiravir	Có <sup>1</sup>	Có <sup>1</sup>	Có <sup>1</sup>	Không	Không
Remdesivir	Không	Không	Có <sup>2</sup>	Có	Không
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	Có <sup>3</sup>	Có <sup>3</sup>	Có <sup>3</sup>	Không	Không
Bamlanivimab + Etesevimab	Không	Có	Có	Không	Không
Sotrovimab	Không	Có	Có	Không	Không

<sup>1</sup> Có sự theo dõi của nhân viên y tế.

<sup>2</sup> Xem chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý Bảng 7 mục Remdesevir.

<sup>3</sup> Xem chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý của casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg Bảng 9 mục casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg.

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
Corticoid	Không	Không	Có <sup>1</sup>	Có <sup>2</sup>	Có <sup>3</sup>
Tocilizumab	Không	Không	Xem xét <sup>4</sup>	Có <sup>4</sup>	Không
Thuốc chống đông	Không	Dự phòng nếu có nguy cơ: - Béo phì - Bệnh lý nền	Liều dự phòng tăng cường	Điều trị	- Dự phòng nếu kèm theo giảm đông - Điều trị nếu không có giảm đông
Xử trí hô hấp	Không	Xét thở oxy kinh nếu có bệnh lý nền: suy tim...	Oxy kính, mặt nạ giản đơn	HFNC/NIV Hoặc thở mặt nạ có túi	Thở máy xâm nhập
Kháng sinh	Không	Không	Cân nhắc	Có	Có
Lọc máu	Không	Không	Không	Loại bỏ cytokin x 3 -5 ngày	Liên quan AKI, ECMO, hoặc suy đa tạng
ECMO	Không	Không	Không	Chưa	Khi có chỉ định
Chống sốc	-	-	-	-	Có
Điều trị bệnh nền	Nếu có	Nếu có	Nếu có	Nếu có	Nếu có
Dinh dưỡng	Có	Có	Có	Có	Có
Vật lý trị liệu	Có	Có	Có	Có	Có
Tâm lý liệu pháp	Có	Có	Có	Có	Có
<b>Ghi chú:</b> Bệnh nhân nhiễm COVID-19 không triệu chứng hoặc mức độ nhẹ có thể điều trị tại nhà hoặc các cơ sở thu dung điều trị COVID-19 tùy theo tình hình dịch tại từng địa phương.					

<sup>1</sup> Dexamethason 6-12mg hoặc methylprednisolon 32mg/ngày x 7-10 ngày.

<sup>2</sup> Dexamethason (6-12mg) hoặc methylprednisolon 1-2mg/kg x 5 ngày sau giảm ½ liều x 5 ngày.

<sup>3</sup> Dexamethason (12-20mg) hoặc methylprednisolon 2-3mg/kg x 5 ngày sau giảm ½ liều x 5 ngày.

<sup>4</sup> Xem Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và chú ý tại Bảng 8 mục tocilizumab.

### 5.1. Điều trị nguyên nhân

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh.

**Bảng 7. Các thuốc kháng virus trong điều trị COVID-19**

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh nhân nội trú, khởi phát bệnh chưa quá 10 ngày có suy hô hấp phải thở oxy, thở oxy lưu lượng dòng cao (HFNC), hoặc thở máy không xâm nhập</li> <li>- Nên phối hợp với corticoid (ưu tiên dexamethason).</li> <li>- Ưu tiên sử dụng thuốc cho nhóm nguy cơ cao: người bệnh trên 65 tuổi, người có bệnh nền, người bệnh béo phì (BMI &gt; 25).</li> <li>- Không nên bắt đầu sử dụng cho người bệnh COVID-19 cần thở máy xâm nhập, chạy ECMO. Với các trường hợp đã được điều trị bằng remdesivir trước khi thở máy xâm nhập hoặc ECMO thì có thể tiếp tục dùng remdesivir cho đủ liệu trình.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong công thức thuốc.</li> <li>- Suy giảm chức năng thận (mức lọc cầu thận ước tính eGFR &lt; 30mL/phút).</li> <li>- Tăng enzym ALT &gt; 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Người ≥ 12 tuổi và cân nặng &gt; 40kg: Ngày đầu 200mg, những ngày sau 100mg/ngày, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút.</li> <li>+ Người &lt; 12 tuổi hoặc cân nặng 3,5 kg – 40 kg (EUA): Ngày đầu 5 mg/kg, các ngày sau 2,5 mg/kg, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút.</li> <li>+ Thời gian điều trị: 5 ngày.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không dùng remdesivir đơn độc, cần phối hợp thêm với corticoid.</li> <li>- PNCT và nuôi con bằng sữa mẹ: Chưa có dữ liệu đầy đủ. Không khuyến cáo trừ trường hợp lợi ích vượt trội so với nguy cơ.</li> <li>- Không nên sử dụng remdesivir cho phụ nữ có thai trong trường hợp cho chỉ định khác.</li> </ul>
Favipiravir 200mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNCT, phụ nữ đang có kế hoạch có thai. &lt; 18 tuổi</li> <li>- Suy gan nặng, suy thận nặng</li> <li>- Phụ nữ cho con bú</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liều dùng: ngày đầu uống 1600mg/lần x 2 lần/ngày, các ngày sau uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày</li> <li>- Thời gian điều trị: 7-14 ngày</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chú ý ít nhất 2 ngày đầu dùng thuốc do có thể gây rối loạn tâm thần</li> <li>- Tiền sử gout vì có thể làm tăng acid uric và làm nặng thêm bệnh</li> </ul>
Molnupiravir 400mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNCT 3 tháng đầu, phụ nữ đang có kế hoạch có thai.</li> </ul>	Liều dùng theo thuyết minh đề cương thử nghiệm lâm sàng đã được phê duyệt	

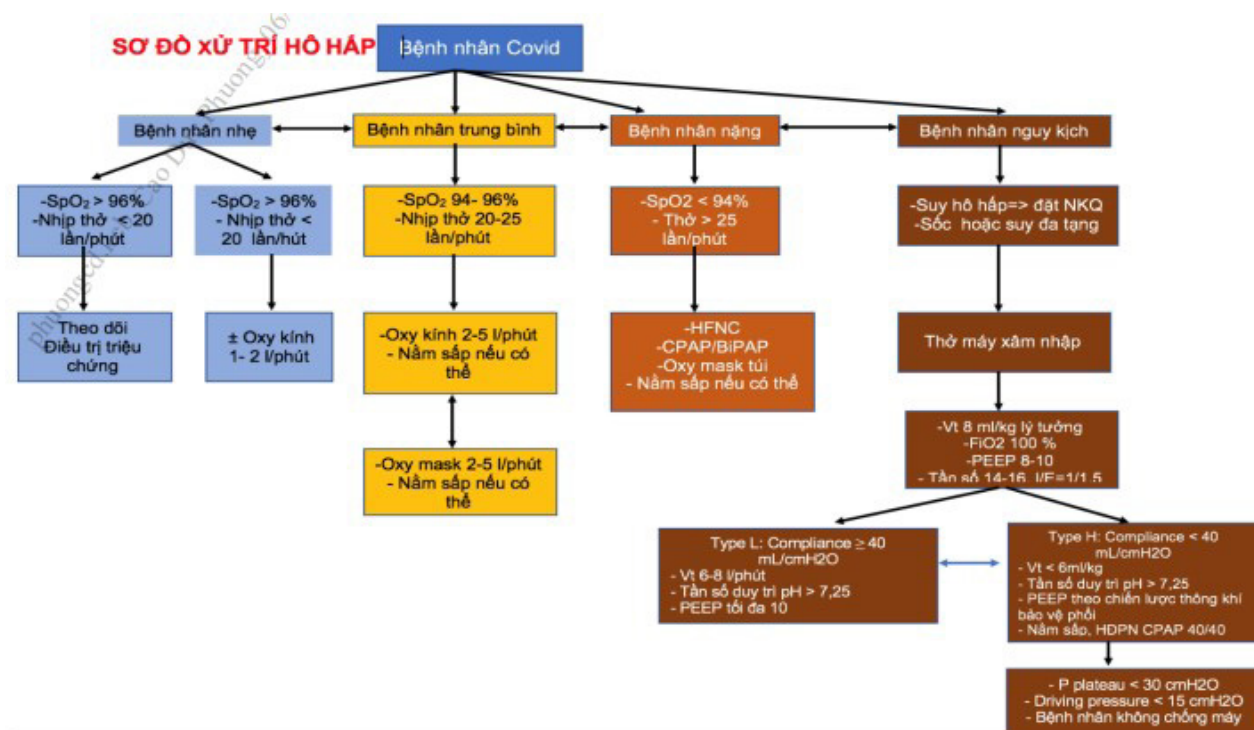
**Bảng 8. Các thuốc ức chế Interleukin-6 trong điều trị COVID-19**

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 3 ngày, có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập và có CRP ≥ 75 mg/L.</li> <li>- BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 24 giờ cần thở máy xâm nhập.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BN suy giảm miễn dịch, BC trung tính &lt; 0,5 G/L</li> <li>- Tăng enzym ALT &gt; 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường</li> <li>- TC &lt; 50 G/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cân nặng ≥ 30 kg: 8 mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút, liều tối đa 800 mg.</li> <li>- Cân nặng &lt; 30 kg: 12mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút.</li> <li>- Sau 8h nếu không cải thiện triệu chứng có thể dùng liều thứ 2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không dùng tocilizumab đơn độc, kết hợp dexamethaxon 6mg hoặc corticoid liều tương đương</li> </ul>

**Bảng 9. Các thuốc kháng thể kháng virus trong điều trị COVID-19**

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	- Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	Người dưới 40kg Trẻ em < 12 tuổi hoặc trẻ em dưới 40kg PNCT và cho con bú	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. (có thể tiêm dưới da ¼ liều trên trong trường hợp không truyền được tĩnh mạch). +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	WHO, FDA khuyến cáo Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Bamlanivimab 700mg + Etesevimab 1400mg	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo: hướng dẫn sử dụng theo FDA Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Sotrovimab	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	+Sotrovimab 500 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo, Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền

## 5.2. Điều trị suy hô hấp



**Hình 3.** Sơ đồ xử trí suy hô hấp cho bệnh nhân COVID-19

## 5.3. Điều trị suy tuần hoàn

### 5.3.1. Các nguyên nhân suy tuần hoàn ở bệnh nhân COVID-19

- Tổn thương cơ tim do các cytokin gây viêm, do vi rút.
- Tình trạng thiếu oxy, tụt HA kéo dài cũng gây ra tổn thương tế bào cơ tim.
- Tắc động mạch phổi lớn.
- Rối loạn nhịp tim do rối loạn điện giải như K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> mà không được theo dõi và xử trí kịp thời.
- Sóc nhiễm khuẩn.

### 5.3.2. Bồi phụ thể tích dịch

- Mục tiêu: duy trì huyết áp trung bình (HATB)  $\geq 65$  mmHg, nước tiểu  $> 1$  ml/kg/giờ.  
- Lựa chọn dịch: ưu tiên dung dịch tinh thể NaCl 0,9% hoặc ringer lactat, 30ml/kg truyền nhanh.  
Nếu đã truyền nhiều dung dịch tinh thể nên truyền thêm dung dịch keo gelatin. Duy trì albumin máu  $> 30$  g/l.

- Đánh giá lại sau mỗi lần bù dịch, tránh quá tải dịch gây phù phổi.  
- Sử dụng các biện pháp thăm dò huyết động sẵn có:  
+ Nhịp tim, HA (tốt nhất là HA động mạch xâm lấn).  
+ Sự biến thiên của thể tích nhát bóp (SVV), áp lực sóng mạch (PPV) hoặc thể tích nhát bóp (SV) sau mỗi lần truyền dịch hoặc nâng chân thụ động...  
+ Theo dõi lactat máu 2 giờ/lần, hoặc nghiệm pháp làm đầy mao mạch (capillary refill testing CRT) sau mỗi 30 phút (bình thường  $< 2$  giây).  
+ Theo dõi CVP: duy trì ở người bệnh tự thở (8 - 12 cmH<sub>2</sub>O), người bệnh đang thở máy (CVP 12 - 15 cmH<sub>2</sub>O).

- Siêu âm đánh giá chức năng tim, đường kính tĩnh mạch chủ dưới.

### 5.3.3. Thuốc vận mạch

- Noradrenalin: liều khởi đầu 0,1  $\mu$ g/kg/phút, tăng dần liều 0,1  $\mu$ g/kg/phút mỗi 5 - 10 phút đến khi đạt được huyết áp mục tiêu.

- Nếu không có noradrenalin, có thể thay thế bằng vasopressin (chú ý nguy cơ hoại tử ngón chi) hoặc adrenalin (chú ý nguy cơ mạch nhanh).

- Không sử dụng dopamin do tăng nguy cơ rối loạn nhịp.

- Nếu dùng noradrenalin liều cao mà huyết áp không đạt mục tiêu, dùng thêm vasopressin hoặc adrenalin.

- Dobutamin: khi đã bù đủ dịch với noradrenalin liều cao nhưng vẫn tụt huyết áp. Và có bằng chứng suy giảm chức năng cơ bóp cơ tim. Liều khởi đầu 5  $\mu$ g/kg/phút, tăng dần 5  $\mu$ g/kg/phút/lần, sau mỗi 5-10 phút, liều tối đa 20  $\mu$ g/kg/phút.

- Trong trường hợp sốc trợ: dùng thêm liệu pháp corticoid với liều thấp (hydrocortison 200- 300 mg/ngày).

### 5.3.4. Điều trị loạn nhịp

- Điều chỉnh rối loạn điện giải  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ .

- Sử dụng thuốc điều trị rối loạn nhịp.

- Sốc điện khi cơn nhịp nhanh gây nên tụt huyết áp.

- Nhịp chậm kéo dài, không đáp ứng với thuốc: đặt máy tạo nhịp.

### 5.3.5. Tim phổi nhân tạo (ECMO)

VA-ECMO khi có rối loạn nhịp nguy hiểm, sốc tim nặng không đáp ứng với các biện pháp điều trị trên.

## 5.4. Điều trị corticoid

### 5.4.1. Mức độ nhẹ

Chưa dùng.

### 5.4.2. Mức độ trung bình

- Dexamethason 6 mg/24giờ x 7-10 ngày (đường tiêm hoặc đường uống); Hoặc methylprednisolon 16mg uống 1 viên x 2 lần/ngày x 7-10 ngày.

### 5.4.3. Mức độ nặng

- Dexamethason 6-12 mg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm  $\frac{1}{2}$  liều trong 5 ngày).

- Hoặc methylprednisolon 1- 2 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm  $\frac{1}{2}$  liều trong 5 ngày.

### 5.4.4. Mức độ nguy kịch

- Dexamethason 12-20 mg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm  $\frac{1}{2}$  liều trong 5 ngày).

- Hoặc methylprednisolon 2-3 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm ½ liều trong 5 ngày.

**\* Chú ý trong điều trị chống cơn bão cytokin**

- Khởi đầu tăng liều ngay khi có dấu hiệu chuyển độ nặng của bệnh.
- Sử dụng corticoid liều cao nên duy trì < 7 ngày và giảm liều ngay khi có cải thiện lâm sàng để tránh các tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Theo dõi đáp ứng điều trị: triệu chứng lâm sàng cải thiện, kết quả xét nghiệm các chỉ số viêm (CRP, IL-6, LDH, Ferritin...). Nếu không cải thiện, phối hợp sử dụng kháng thể đơn dòng ức chế IL-6, lọc máu.
- Chú ý tầm soát nhiễm khuẩn, nấm thứ phát.
- Chú ý điều chỉnh đường huyết và điện giải.
- Có thể dùng cùng lúc với các thuốc kháng thể đơn dòng, kháng IL-6 hoặc remdesivir.

**5.5. Điều trị chống đông**

**5.5.1. Dựa vào phân loại mức độ nặng bệnh nhân COVID-19**

**a) Mức độ nhẹ**

- Chưa điều trị.
- Nếu bệnh nhân đang duy trì thuốc chống đông theo bệnh lý nền: tiếp tục duy trì.
- Dừng liều dự phòng nếu bệnh nhân có nguy cơ cao: bệnh lý nền: tăng HA, tiểu đường, ung thư, bệnh phổi mạn tính, bệnh lý mạch vành, tiền sử huyết khối, béo phì.
- Phụ nữ có thai xem xét phối hợp thêm aspirin (nếu làm được xét nghiệm D-dimer, xem Bảng)
- Dừng liều dự phòng khi điểm Modified IMPROVE-VTE 2 hoặc 3.

**b) Mức độ trung bình**

Dùng liều dự phòng tăng cường/hoặc liều điều trị nếu có xét nghiệm theo dõi điều trị.

**c) Mức độ nặng**

Dùng liều điều trị/hoặc điều chỉnh theo quy trình của máy lọc máu (nếu bệnh nhân đang lọc máu)

**d) Mức độ nguy kịch (phụ thuộc tình trạng bệnh nhân)**

- Dừng liều dự phòng nếu bệnh nhân có giảm đông.
- Hoặc liều điều trị.

**5.5.2. Dựa vào kết quả xét nghiệm**

**Bảng 10. Sử dụng thuốc chống đông dựa vào xét nghiệm**

<b>Căn cứ xét nghiệm</b>	<b>Liều dự phòng</b> (chỉnh liều theo BMI và chức năng thận - xem Bảng)	<b>Liều điều trị</b> (chỉnh liều theo BMI và chức năng thận - xem Bảng)
<b>CRP</b>	Tăng ≤ 15 mg/L	> 15 mg/L
<b>Ferritin</b>	Tăng ≤ 1.000 ng/ml	> 1.000ng/ml
<b>D-dimer</b>	D-dimer tăng từ > 2 đến < 5 lần ngưỡng bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 5 lần ngưỡng bình thường;</li> <li>• Tăng nhanh gấp 2 lần trong vòng 24-48h;</li> <li>• Gấp 2 bình thường + điểm Modified Improve = 2-3.</li> </ul>
<b>IL-6</b>	15 – 40 pg/ml	> 40 pg/ml
<b>Bạch cầu Lympho</b>	Chưa giảm → tham khảo các tiêu chuẩn khác	≤ 0,8 G/l
<b>Bạch cầu trung tính</b>	Tăng ≤ 10 G/l	> 10 G/l
<b>Huyết khối được xác định bằng chẩn đoán hình ảnh</b>	Không có huyết khối → tham khảo các tiêu chuẩn khác	Có
<b>Tổn thương phổi trên XQ</b>	Chưa tổn thương → tham khảo các tiêu chuẩn khác	Có

### 5.5.3. Chống chỉ định thuốc chống đông

- Không sử dụng chống đông nếu bệnh nhân có một trong những yếu tố sau: đang có chảy máu, mới xuất huyết não, Fibrinogen < 0,5 g/l, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp.

- Thận trọng dùng chống đông nếu bệnh nhân có một trong những yếu tố sau: điểm HAS-BLED  $\geq 3$ , tiểu cầu < 25G/l. Với bệnh nhân có tiểu cầu < 50G/l: không dùng UFH.

### 5.5.4. Liều dùng các thuốc chống đông

- Lựa chọn một trong các thuốc chống đông và liều như sau (ưu tiên dùng enoxaparin liều tăng cường).

#### \* Ghi chú:

- Bệnh nhân đang dùng aspirin thì khi vẫn tiếp tục dùng aspirin nếu dùng chống đông liều dự phòng, ngừng aspirin nếu dùng liều điều trị.

- Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống, ngừng lại chuyển sang dùng heparin.

**Bảng 11.** Các thuốc chống đông dùng để dự phòng và điều trị COVID-19

	BMI và chức năng thận	Heparin standard (UFH)	LMWH (Enoxaparin)	Các thuốc chống đông khác (nếu không có Heparin)
<b>Liều dự phòng</b> Dùng từ 7-10 ngày	BMI $\leq 30\text{kg/m}^2$ và CrCl $\geq 30\text{ml/phút}$	5000U, hai lần/ngày TDD	*Liều chuẩn: 40mg x 1 lần/ngày (TDD) *Liều tăng cường: 0,5mg/kg, 2 lần/ngày	- Có thể lựa chọn 1 trong các loại chống đông khác sau đây để thay thế heparin: + Rivaroxaban 10-20mg, uống 1 lần/ngày + Apixaban 2,5mg, uống 2 lần/ngày +Dabigatran 220mg, uống 1 lần/ngày
	BMI $> 30\text{kg/m}^2$ và CrCl $\geq 30\text{ml/phút}$	7500U, hai lần/ngày TDD	*Liều chuẩn: 40mg TDD, có thể tăng lên 2 lần/ngày *Liều tăng cường: 0,5mg/kg, 2 lần/ngày	+ Dabigatran 75mg, uống 2 lần/ngày + Rivaroxaban 15mg, uống 1 lần/ngày Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút
	CrCl $< 30\text{ml/phút}$	5000-7500U TDD mỗi 8-12h	*Liều chuẩn: 30mg x 1 lần/ngày (TDD). *Liều tăng cường: 0,5mg/kg x 1 lần/ngày (TDD)	+ Nhóm acecumarol, warfarin: Đạt INR 2-3; + Rivaroxaban 15mg, uống 2 lần/ngày; + Dabigatran 150mg, uống 2 lần/ngày; Ở bệnh nhân cao tuổi, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ chảy máu, dùng liều 110mg, uống, 2 lần/ngày. + Apixaban 5-10mg, uống 2 lần/ngày; + Endoxaban 30mg -60mg, uống ngày 1 lần; + Warfarin: Đạt INR 2-3. Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút
<b>Liều điều trị</b> Dùng từ 2-6 tuần, nếu có bằng chứng huyết khối dùng từ 3-6 tháng	BMI $\leq 30\text{kg/m}^2$ và CrCl $\geq 30\text{ml/phút}$	Có thể xem xét tiêm bolus 5000UI (hoặc 80UI/kg), sau đó 18UI/kg/h hoặc 250U/kg, TDD mỗi 12h.	*Khởi đầu bằng 1mg/kg x 2 lần/ngày (TDD)	+ Nhóm acecumarol, warfarin: Đạt INR 2-3; + Rivaroxaban 15mg, uống 2 lần/ngày; + Dabigatran 150mg, uống 2 lần/ngày; Ở bệnh nhân cao tuổi, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ chảy máu, dùng liều 110mg, uống, 2 lần/ngày. + Apixaban 5-10mg, uống 2 lần/ngày; + Endoxaban 30mg -60mg, uống ngày 1 lần; + Warfarin: Đạt INR 2-3. Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút
	BMI $> 30\text{kg/m}^2$ và CrCl $\geq 30\text{ml/phút}$		*Khởi đầu bằng liều 0,8mg/kg, TDD 2 lần/ngày Liều 1 lần/ngày không áp dụng với bệnh nhân BMI $> 30\text{kg/m}^2$ và CrCl $\geq 30\text{ml/phút}$	+ Warfarin: Đạt INR 2-3; + Dabigatran 75mg, uống 2 lần/ngày; + Rivaroxaban 15mg, uống 1 lần/ngày; +Endoxaban 30mg, uống ngày 1 lần. Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút
	CrCl $< 30\text{ml/phút}$	Liều điều trị, có thể bolus sau đó truyền tĩnh mạch		1mg/kg/ngày

### 5.5.5. Thời gian điều trị thuốc chống đông

- Sử dụng thuốc chống đông đến khi lâm sàng và xét nghiệm ổn định hoặc D-dimer giảm < 2 lần, và có thể duy trì chống đông sau khi xuất viện căn cứ vào nguy cơ huyết khối của bệnh nhân dựa vào 1 trong các điều kiện như sau:

- Nhóm nguy cơ cao huyết khối:

+ Modified IMPROVE-VTE score  $\geq 4$ ;

+ Modified IMPROVE-VTE score  $\geq 2$  và D-dimer > 2 lần bình thường

+  $\geq 75$  tuổi;

+ > 60 tuổi và D-dimer > 2 lần bình thường;

+ 40 - 60 tuổi, D-dimer > 2 lần bình thường, có tiền sử huyết khối hoặc bệnh nền ung thư;

- Nhóm huyết khối: có bằng chứng của huyết khối dựa trên chẩn đoán hình ảnh.

- Thuốc và liều dùng: Chống đông đường uống liều dự phòng (rivaroxaban 10mg/ngày, apixaban 5mg/ngày hoặc dabigatran 110mg/ngày) với thời gian dùng:

+ Nhóm nguy cơ huyết khối cao: 2-6 tuần.

+ Nhóm huyết khối: 3-6 tháng.

#### \* Chú ý:

- Nếu có bất kỳ triệu chứng chảy máu hoặc đau ngực, sưng nề chi thì cần khám lại ngay.

- Luôn phải đánh giá theo cá thể bệnh nhân về nguy cơ huyết, nguy cơ chảy máu của bệnh nhân.

### 5.5.6. Theo dõi điều trị thuốc chống đông

- Thực hiện các xét nghiệm theo dõi như sau (tần suất xét nghiệm tùy tình trạng người bệnh và điều kiện cơ sở điều trị): Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, PT, APTT, Fibrinogen, D-dimer, anti-Xa, FM, ROTEM.

- Khi dùng heparin tiêu chuẩn: theo dõi bằng xét nghiệm anti-Xa cần đạt là 0,3-0,7 UI/ml (nên theo dõi bằng anti-Xa, không nên sử dụng APTT vì yếu tố VIII ở bệnh nhân COVID-19 tăng rất cao, > 70% bệnh nhân có kháng đông nội sinh lưu hành và sai lệch khi người bệnh suy thận). Trường hợp chỉ có xét nghiệm APTT thì cần chỉnh liều với mục tiêu rAPTT từ 1,5 -2 (tối đa đến 2,5). Lấy mẫu xét sau tiêm 4h.

- Khi dùng enoxaparin: theo dõi bằng anti-Xa với mục tiêu cần đạt là 0,5-1 UI/ml (tối đa đến 1,5 UI/ml). Lấy mẫu xét nghiệm sau tiêm dưới da 3-4h.

- Không khuyến cáo theo dõi anti-Xa với liều UFH hay LMWH dự phòng, tuy nhiên với người bệnh có ClCr < 30ml cần kiểm tra sau 10 liều. Cân nặng < 50kg: theo dõi sau tiêm 10 liều. Cân nặng > 120kg: theo dõi sau tiêm 3 liều. Mục tiêu anti Xa cần đạt: 0,1-0,4 UI/ml.

- Nếu có tình trạng giảm tiểu cầu do heparin (HIT) cần dừng heparin và dùng chống đông khác thay thế như agatrobán, fondaparinux hoặc DOACs.