**BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ HÀ TĨNH KHOA DƯỢC – TBYT \*\*\*\*\*\*\*\*\***

****

Bản Tin

2022

Số 04

 Thông tin thuốc

 & Dược lâm sàng

****

TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ

MỤC LỤC:

[CẬP NHẬT CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ SUY TIM CỦA CÁC THUỐC NHÓM SGLT2i 3](#_Toc118884729)

[1. Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt chỉ định của dapagliflozin trong điều trị suy tim 3](#_Toc118884730)

[2. FDA mở rộng chỉ định của empagliflozin trong điều trị suy tim phân số tống máu bảo tồn 4](#_Toc118884731)

[ĐIỀU CHỈNH LIỀU THUỐC KHÁNG SINH Ở NGƯỜI BỆNH BÉO PHÌ: NHỮNG CÂN NHẮC Ở THỜI ĐIỂM HIỆN TẠI 5](#_Toc118884732)

[1. Định nghĩa béo phì và một số thuật ngữ mô tả kích thước cơ thể 5](#_Toc118884733)

[*2.* Những thay đổi dược động học có thể xảy ra do béo phì 6](#_Toc118884734)

[3. Dữ liệu nghiên cứu và khuyến cáo liều hiện nay 7](#_Toc118884735)

[LƯU Ý KHI SỬ DỤNG THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN 10](#_Toc118884736)

[1. Thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp 10](#_Toc118884737)

[2. Thuốc điều trị tiểu đường 11](#_Toc118884738)

[3. Thuốc điều trị trào ngược 12](#_Toc118884739)

[4. Thuốc giảm đau 12](#_Toc118884740)

[VITAMIN D VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ 16](#_Toc118884741)

[1. Định nghĩa 16](#_Toc118884742)

[2. Một số lưu ý khi sử dụng vitamin D 17](#_Toc118884743)

[ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 18](#_Toc118884744)

[1. FDA: Cập nhật nguy cơ tử vong, tổn thương thận và chảy máu kéo dài trong Tờ thông tin sản phẩm của chế phẩm chứa HES 18](#_Toc118884745)

[2. Medsafe: Đánh giá các biến cố huyết khối trên bệnh nhân sử dụng omalizumab 18](#_Toc118884746)

[3. Nguy cơ nhiễm toan ceton và hoại thư Fournier liên quan đến empagliflozin: Cảnh báo từ Medsafe (New Zealand) 19](#_Toc118884747)

# CẬP NHẬT CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ SUY TIM CỦA CÁC THUỐC NHÓM SGLT2i

1. **Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt chỉ định của dapagliflozin trong điều trị suy tim**

Ngày 28/3/2022, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã phê duyệt thêm 2 chỉ định mới cho dapagliflozin (một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm SGLT2i) [1]:

1. *Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường typ 2 và có tiền sử bệnh lý tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.*
2. *Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị suy tim (phân loại NYHA II-IV) với phân suất tống máu giảm đối với dapagliflozin.*

    Trước đó, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã phê duyệt chỉ định của dapagliflozin để kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

 Liều khuyến cáo của dapagliflozin là 10 mg đường uống, 1 lần/ngày. Thông tin về sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận như sau:

|  |  |
| --- | --- |
| **Chỉ định** | **Liều khuyến cáo dựa trên eGFR (ml/phút/1,73m2, CKD-EPI)** |
| **≥ 45** | **30 – 45** | **< 30** | **Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD)/lọc máu** |
| Kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 | Không yêu cầu điều chỉnh liều | Không khuyến cáo | Chống chỉ định |
| Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2, có bệnh lý tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch | Không yêu cầu điều chỉnh liều | Không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho liều khuyến cáo | Chống chỉ định |
| Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm, có hoặc không có đái tháo đường | Không yêu cầu điều chỉnh liều | Không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho liều khuyến cáo | Chống chỉ định |

1. **FDA mở rộng chỉ định của empagliflozin trong điều trị suy tim phân số tống máu bảo** **tồn**

Ngày 24/2/2022, Empagliflozin (thuốc điều trị đái tháo đường nhóm SGLT2i) được FDA phê duyệt chỉ định mới cho bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn (LVEF > 40%), có hoặc không mắc bệnh đái tháo đường, nhằm giảm tỉ lệ tử vong do tim mạch hoặc nhập viện [2][3].
    Empagliflozin (biệt dược Jardiance) là thuốc ức chế SGLT2 được phê duyệt lần đầu vào năm 2014 để kiểm soát glucose ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Sau đó, thuốc được phê duyệt chỉ định giảm tử vong và nhập viện ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch, cũng như cho bệnh nhân suy tim và phân suất tống máu thấp có hoặc không mắc đái tháo đường [3].
    Chỉ định mở rộng của empagliflozin dựa trên thử nghiệm lâm sàng pha 3: 5988 bệnh nhân suy tim NYHA II - IV với phân suất tống máu bảo tồn được chỉ định ngẫu nhiên empagliflozin 10mg 1 lần/ngày hoặc giả dược bên cạnh liệu pháp điều trị thông thường. Tiêu chí chính là tử vong do các bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim (Hình 1) [3].
    Sau khoảng thời gian theo dõi trung vị 26,2 tháng, 13,8% bệnh nhân trong nhóm empagliflozin đã tử vong hoặc nhập viện do các bệnh tim mạch so với 17,1% bệnh nhân trong nhóm giả dược. Hiệu quả chủ yếu là giảm tỉ lệ nhập viện trong nhóm empagliflozin trên bệnh nhân mắc hoặc không mắc đái tháo đường typ 2.

    Các tác dụng bất lợi của empagliflozin được ghi nhận phổ biến bao gồm hạ huyết áp, nhiễm khuẩn đường sinh dục và tiết niệu không phức tạp. FDA cảnh báo bệnh nhân đang lọc máu không nên sử dụng empagliflozin [2,3].

**Tài liệu tham khảo**

1.    Công văn số 2111/QLD-ĐK ngày 28/3/2022 của Cục Quản lý Dược Việt Nam về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Forxiga.
2.    FDA (2021), FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure, truy cập tại https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure.
3. Larkin HD (2022). FDA Expands Empagliflozin Heart Failure Indication. JAMA;327(13):1219. doi:10.1001/jama.2022.3970.

4.    American College of Cardiology (2021), EMPEROR Trials Look at Effects of Empagliflozin on Wide Range of HF Patients, truy cập tại <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/08/26/20/08/fri-1125am-EMPEROR-Preserved-esc-2021>.

**Nguồn: http://www.hnhpa.com/**

# ĐIỀU CHỈNH LIỀU THUỐC KHÁNG SINH Ở NGƯỜI BỆNH BÉO PHÌ: NHỮNG CÂN NHẮC Ở THỜI ĐIỂM HIỆN TẠI

 Tỷ lệ người béo phì đang ngày càng gia tăng trên toàn cầu. Thống kê vào năm 2016 có hơn 1,9 tỷ người trên 18 tuổi thừa cân, trong đó hơn 650 triệu người béo phì [1]. Theo kết quả Tổng điều tra Dinh dưỡng toàn quốc 2019-2020 của Viện Dinh dưỡng quốc gia, tỉ lệ trẻ em thừa cân, béo phì ở Việt Nam tăng gấp 2,2 lần, từ 8,5% năm 2010 lên 19,0% năm 2020 [2]. Béo phì là một yếu tố làm tăng nguy cơ với nhập viện và kéo dài thời gian nằm viện [3]. Người bệnh béo phì cũng có nhiều nguy cơ hơn với các bệnh lý nhiễm trùng cả ở trong cộng đồng và bệnh viện [4].
    Điều chỉnh liều kháng sinh dựa trên các cân nhắc về dược động học/dược lực học (PK/PD) là rất cần thiết để điều trị tối ưu các bệnh lý nhiễm trùng. Béo phì có liên quan đến những thay đổi sinh lý và từ đó có thể làm thay đổi thêm các thông số dược động học của kháng sinh. Ngược lại với đa phần suy nghĩ, người bệnh béo phì không chỉ tăng lượng mô mỡ (trong đó kháng sinh ưa nước phân bố kém hơn) mà còn gia tăng cả các khối lượng các phần không mỡ trong cơ thể (trong đó các kháng sinh ưa nước sẽ phân phối tốt hơn). Phần lớn các phác đồ liều kháng sinh tiêu chuẩn hiện nay được tính toán dựa trên trọng lượng không mỡ của quần thể người bệnh có cân nặng bình thường. Điều này có thể dẫn đến việc dùng dưới liều ở những người bệnh béo phì, làm tăng nguy cơ thất bại trong điều trị và nguy cơ kháng thuốc của vi khuẩn. Mặt khác, với những thuốc sử dụng liều dựa trên tổng trọng lượng cơ thể có thể dẫn đến quá liều và nguy cơ ngộ độc thuốc [5].

## **Định nghĩa béo phì và một số thuật ngữ mô tả kích thước cơ thể** [6,7]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thuật ngữ | Tiếng anh (viết tắt) | Mô tả/công thức |
| Béo phì | Obesity (OB) | Định nghĩa: Trọng lượng ≥ 20% so với trọng lượng cơ thể lý tưởng (Ideal BW) hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI)> 30 |
| Chỉ số khối cơ thể | Body mass index (BMI) | = Tổng trọng lượng cơ thể (kg)/chiều cao2 (m2) |
| Tổng trọng lượng cơ thể/ trọng lượng cơ thể thực | Total body weight (TBW) | Tổng trọng lượng của cơ thể (đo trên cân) |
| Trọng lượng cơ thể lý tưởng | Ideal body weight (IBW) | Con trai = 50 + 2,3 \* [chiều cao (in) – 60] |
| Trọng lượng cơ thể hiệu chỉnh | Adjusted body weight (ABW) | = IBW + 0,4 \* (TBW − IBW) |

1. **Những thay đổi dược động học có thể xảy ra do béo phì [8]**

*2.1. Hấp thu*

Sự hấp thu thuốc của kháng sinh tiêm tĩnh mạch sẽ không bị thay đổi ở bệnh nhân béo phì; tuy nhiên, các thuốc dùng đường tiêm bắp hoặc đường uống thì có thể. Cố gắng tiêm bắp kháng sinh ở người bệnh béo phì có thể dẫn đến tiêm vào mô sâu dưới da thay vì cơ, từ đó dẫn đến việc giảm hấp thu thuốc. Giảm hấp thu kháng sinh qua đường uống cũng có thể xảy ra do tốc độ tháo rỗng dạ dày chậm hơn ở bệnh nhân béo phì vì căng phồng dạ dày (gastric distension) và tỷ lệ chất béo cao hơn trong chế độ ăn uống.

*2.2. Phân bố*

Hầu hết các loại thuốc kháng sinh cho thấy tăng thể tích phân bố ở bệnh nhân béo phì do tăng cả mô mỡ (bao gồm 30% nước), và khối lượng các phần không mỡ, chiếm 20-40% bệnh nhân thừa cân. Tuy nhiên, thể tích phân bố của một loại thuốc không chỉ phụ thuộc vào đặc tính ưa lipid hoặc ưa nước của nó, mà còn phụ thuộc vào trọng lượng phân tử và mức độ liên kết với protein.
Sự liên kết protein bị thay đổi cũng có thể ảnh hưởng đến thể tích phân bố của thuốc ở những người béo phì. Các glycoprotein, cholesterol, chất béo trung tính và acid béo tự do có thể tăng ở người béo phì. Các thành phần này có thể làm tăng hoặc giảm liên kết protein bằng cách liên kết trực tiếp với kháng sinh, hoặc bằng cách thay thế hoặc ngăn không cho kháng sinh liên kết với protein huyết thanh.
Cuối cùng, thể tích phân bố cũng có thể bị thay đổi do lưu lượng máu đến các mô. Bệnh nhân béo phì có thể có tưới máu ngoại vi kém, dẫn đến lưu lượng máu đến mô mỡ thấp hơn và do đó phân phối kháng sinh kém hơn (ví dụ, ciprofloxacin và cefazolin) ở các mô dưới da.

*2.3. Chuyển hóa*

Gan đóng một vai trò quan trọng trong chuyển hóa của thuốc. Ở những người béo phì, các bất thường về gan thường xuyên xảy ra hơn. Trong một tổng quan hệ thống về bệnh gan không do rượu, người ta ước tính 66% bệnh nhân trên 50 tuổi mắc bệnh tiểu đường hoặc béo phì được cho là bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu với xơ hóa tiến triển.

Thuốc được chuyển hóa ở gan bằng các phản ứng pha I (oxy hóa), chịu trách nhiệm chính là cytochrome P450 và các phản ứng ở pha II chịu trách nhiệm liên hợp bằng cách glucuronid hóa, sulfat hóa, hoặc acetyl hóa. Người bệnh béo phì có thể làm tăng hoặc giảm hoạt động của một số enzym chịu trách nhiệm trong pha I, và tăng cường một số con đường liên hợp ở pha II.

*2.4. Thải trừ*

Sự thanh thải của thận phụ thuộc vào quá trình lọc ở cầu thận, sự bài tiết và tái hấp thu ở ống thận. Những thay đổi về hình thái đã được quan sát thấy ở thận của những người béo phì như có tăng kích thước thận khi TBW và diện tích bề mặt cơ thể (BSA) tăng lên.

Ở mức độ chức năng, béo phì có liên quan đến tăng mức lọc cầu thận (GFR), tăng lưu lượng máu qua thận (RBF). Về mặt lâm sàng, những thay đổi chức năng có thể chuyển thành tăng thanh thải thận (ARC). ARC đã được mô tả ở bệnh nhân béo phì, không bị bệnh nặng, và là một phát hiện phổ biến ở những bệnh nhân nặng có creatinine huyết tương bình thường.

## **3. Dữ liệu nghiên cứu và khuyến cáo liều hiện nay**

*Bảng 1: Các thuốc kháng sinh không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh béo phì*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Kháng sinh | Dạng | Liều thông thường [9] | Người bệnh béo phì [7][10] |
| Ceftaroline | Tiêm | 600mg mỗi 12 giờ | **Không cần chỉnh liều** |
| Ceftazidime-avibactam | Tiêm | 2,5g mỗi 8 giờ |
| Ceftolozane-tazobactam | Tiêm | 1,5g mỗi 8 giờ |
| Doripenem | Tiêm | 500mg mỗi 8 giờ |
| Ertapenem | Tiêm | 1g mỗi 24 giờ |
| Imipenem-cilastatin | Tiêm | 500mg mỗi 6 giờ |
| Meropenem | Tiêm | 1g mỗi 8 giờ |
| Moxifloxacin | Tiêm, uống | 400mg mỗi 24 giờ |
| Levofloxacin | Tiêm, uống | 750mg mỗi 24 giờ |
| Ciprofloxacin | Tiêm, uống | IV: 400mg mỗi 8-12 giờ |
| Tigecycline | Tiêm | Uống: 500mg mỗi 8-12 giờ |
| Linezolid | Tiêm, uống | Liều nạp: 100mg |
| Oseltamivir | Uống | Duy trì: 50mg mỗi 12 giờ |

***Bảng 2: Các thuốc kháng sinh cần chỉnh liều trên người bệnh béo phì*** *(cách tính các loại cân nặng xem ở bảng phần 1)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Kháng sinh | Dạng | Liều thông thường [9] | Người bệnh béo phì [7][10] |
| Acyclovir | Tiêm | 5-12.5 mg/kg IV mỗi 8h 5 | Sử dụng ABW |
| Aminoglycosid | Tiêm | Amikacin: 15 mg/kg mỗi 24 giờ | Sử dụng ABW |
| ****Amphotericin B (liposomal)**** | Tiêm | 3-5 mg/kg/ngày | Sử dụng ABW nhưng cân nhắc sử dụng TBW nếu bệnh nhân nặng |
| Cefepim | Tiêm | 1–2 g IV mỗi 8-12 giờ | Tăng liều: 2g mỗi 8 giờ thay vì mỗi 12 giờ |
| Clindamycin | Tiêm | 1.2-2.7g/ngày (tối đa 4.8 g/ngày) chia thành 3 liều | Có thể sử dụng TBW |
| Daptomycin | Tiêm | 4-12 mg/kg mỗi 24 giờ | Sử dụng ABW |
| Flucytosin |  | 50-100 mg/kg/ngày chia 4 liều | Sử dụng IBW |
| Piperacillin-tazobactam | Tiêm | 3.375 g IV mỗi 4-6 giờ hoặc 4.5 g IV mỗi 6-8 giờ | 6,75g mỗi 8 giờ và thời gian truyền trong 4 giờ |
| Vancomycin | Tiêm | Liều nạp: 20-30 mg/kg Duy trì: 15-20 mg/kg mỗi 8-12 giờ | Sử dụng TBW |
| Voriconazol | Tiêm | Liều nạp: 6 mg/kg IV mỗi 12 giờ x 2 liều Duy trì: 4 mg/kg IV mỗi 12 giờ | Sử dụng IBW |

Các thông tin trên là tổng kết những dữ liệu đang biết hiện nay trên người bệnh bèo phì. Dữ liệu thích hợp hơn về liều lượng thuốc kháng sinh ở bệnh nhân béo phì vẫn đang tiếp tục được xác thực và làm sáng tỏ thêm.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. WHO, Fact sheets, Obesity and overweight, năm 2021.
2. Hội nghị công bố kết quả Tổng điều tra dinh dưỡng 2019-2020, năm 2021.
3. Falagas ME et al (2009) Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. Obes Rev 10(3):280–289.
4. Serrano PE, Khuder SA, Fath JJ (2010) Obesity as a risk factor for nosocomial infections in trauma patients. J Am Coll Surg 211(1):61–67.
5. Pai MP (2015) Treatment of bacterial infections in obese adult patients: how to appropriately manage antimicrobial dosage. Curr Opin Pharmacol 24:12–17.
6. Duffull SB et al (2004) A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. Clin Pharmacokinet 43(15):1167–1178.
7. Sanford Guide, Obesity Dosing Adjustments, 2021.
8. Maya Hites and Fabio Silvio Taccone, Dosing in Obese Critically Ill Patients, Antibiotic Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill 2017.
9. Sanford Guide, Drug information, 2021.
10. [Lina Meng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&term=Meng+L&cauthor_id=28869666) et al (2017) Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. Pharmacotherapy 37(11):1415-1431.

Nguồn: http://www.hnhpa.com/

# LƯU Ý KHI SỬ DỤNG THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN

Xơ gan là hệ quả của các tổn thương mạn tính tại gan gây ra xơ hóa không thể phục hồi. Vì gan là nơi chuyển hóa thuốc chủ yếu nên các đặc điểm dược động học của thuốc có thể bị thay đổi ở bệnh nhân xơ gan. Khoảng 30% bệnh nhân xơ gan gặp phản ứng có hại của thuốc. Trong khi mức độ nghiêm trọng của bệnh gan có thể xác định dựa trên hệ thống tính điểm Child-Pugh nhưng không có xét nghiệm nào có thể xác định được liều lượng thuốc cần hiệu chỉnh ở bệnh nhân xơ gan. Hơn nữa, không có hướng dẫn dựa trên bằng chứng nào về việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân xơ gan.

## **Thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp**

     Khi bệnh nhân tăng huyết áp bị xơ gan mất bù phát triển thành cổ trướng, huyết áp của họ có thể giảm dần theo thời gian. Vì lý do này, những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ.

|  |  |
| --- | --- |
| ****Nhóm thuốc**** | ****Khuyến nghị**** |
| Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) |  Thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) nên tránh ở những người bị xơ gan mất bù vì nguy cơ suy thận. ACEI và ARB có thể được sử dụng cho bệnh nhân xơ gan còn bù; tuy nhiên, huyết áp nên được theo dõi thường xuyên [2]. |
| Thuốc chẹn thụ thể angioten (ARB) |
| Thuốc lợi tiểu | Liệu pháp lợi tiểu với spironolactone thường là lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhân xơ gan và phù nề. Nếu đáp ứng không đầy đủ với spironolactone, thì có thể thêm furosemide hoặc thuốc lợi tiểu thiazide vào phác đồ [2] nhưng cần theo dõi sát nguy cơ gây hôn mê gan do lợi tiểu nhanh [7]. |
| Thuốc chẹn kênh canxi | Thuốc chẹn kênh canxi (CCB) có thể được sử dụng, tuy nhiên, cần thận trọng để tránh sử dụng các CCB, chẳng hạn như verapamil, mà không điều chỉnh liều lượng. CCB nên được sử dụng ở liều thấp nhất có thể vì chúng được đào thải chủ yếu qua gan. Sự thanh thải ở gan giảm khi dùng nhiều thuốc hạ huyết áp có thể dẫn đến nồng độ thuốc ở mức quá liều điều trị [2]. |
| Thuốc chẹn thụ thể beta không chọn lọc | Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã chứng minh hiệu quả của các thuốc chẹn thụ thể beta không chọn lọc NSBBs (propranolol, nadolol, timolol, carvedilol) trong việc ngăn ngừa xuất huyết lần đầu và tái chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. Bằng chứng gần đây chỉ ra rằng NSBBs có thể ngăn chặn tình trạng mất bù của gan ở những bệnh nhân xơ gan còn bù. Khuyến cáo không nên sử dụng NSBB với liều cố định. Thay vào đó, liều lượng nên được hiệu chỉnh theo từng cá thể dựa trên đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân [4] |

1. **Thuốc điều trị tiểu đường**

|  |  |
| --- | --- |
| ****Nhóm thuốc**** | ****Khuyến nghị**** |
| Insulin | Insulin được coi là thuốc an toàn và hiệu quả nhất ở những bệnh nhân xơ gan bất kể tiến triển hay mức độ nghiêm trọng của bệnh [2,5]. |
| Nhóm biguanid | Metformin được coi là liệu pháp đầu tay ở bệnh nhân tiểu đường type 2. Trước đây, xơ gan có nguy cơ nhiễm acid lactic cao được coi là chống chỉ định. Tuy nhiên, một nghiên cứu thuần tập lớn cho thấy việc tiếp tục sử dụng metformin sau khi được chẩn đoán xơ gan đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sót trong tất cả các giai đoạn của xơ gan, chứng tỏ metformin an toàn và được dung nạp tốt ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù. Đặc biệt, metformin có tác dụng bảo vệ ở bệnh nhân xơ gan liên quan đến NASH – viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Tuy nhiên, metformin không nên chỉ định cho bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C và suy thận nặng có nguy cơ nhiễm toan lactic [5 |
| Nhóm sulfonylurea | Nên thận trọng khi dùng sulfonylurea cho bệnh nhân xơ gan. Sự kết hợp giữa giảm chuyển hóa ở gan và giảm liên kết protein với albumin do giảm albumin huyết làm tăng nguy cơ hạ đường huyết liên quan đến việc sử dụng các thuốc này. Nếu dùng cho bệnh nhân này, thì nên dùng sulfonylurea có thời gian bán hủy ngắn, như glipizide hoặc glyburide và nên bắt đầu dùng liều thấp. Tránh dùng sulfonylurea ở những bệnh nhân Child-Pugh C [2,5]. |
| Dẫn xuất thiozolidine | Các dẫn xuất thiozolidine giúp cải thiện tình trạng kháng insulin thông qua hoạt hóa PPARγ. Troglitazone và rosiglitadine đã bị ngừng sử dụng do các vấn đề nghiêm trọng như tổn thương gan và suy tim. Mặc dù hiệu quả của pioglitazone đã được xác định đối với bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), hiệu quả và độ an toàn đối với xơ gan liên quan đến NASH vẫn chưa được xác định. Tránh dùng pioglitazone ở những bệnh nhân có men gan > 3 lần mức ULN, bệnh nhân xơ gan Child-pugh B và C vì thuốc có thể gây phù. Pioglitazone có thể được sử dụng một cách thận trọng trên bệnh nhân Child-Pugh A [5] |
| Thuốc liên quan tới Incretin | Không có dữ liệu quy mô lớn về chất ức chế DPP4 ở bệnh nhân xơ gan và tiểu đường, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân xơ gan. Điều này cũng đúng dựa trên thực tế là thuốc có tác dụng ức chế biến cố tim mạch kém và nguy cơ phát triển bệnh viêm ruột. |
| Thuốc ức chế vận chuyển liên kết natri-glucose-2 | Các chất chủ vận thụ thể peptide-1 (GLP-1) giống glucagon không được chuyển hóa chủ yếu qua gan, và có ít bằng chứng cho thấy nồng độ của các chất này bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân xơ gan. Do đó, chất chủ vận GLP-1 có thể được sử dụng mà không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân xơ gan còn bù hoặc Child-Pugh A. Thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân Child-Pugh B, tránh dùng trên bệnh nhân Child-Pugh C do khan hiếm bằng chứng hỗ trợ việc sử dụng ở những bệnh nhân này [5]. |

1. **Thuốc điều trị trào ngược**

|  |  |
| --- | --- |
| Nhóm thuốc | Khuyến nghị |
| Thuốc ức chế bơm proton (PPI) | Vì đặc tính dược động học của các PPI khác nhau, nên các thuốc ít bị ảnh hưởng bởi xơ gan được ưu tiên hơn. Trong số các PPI, esomeprazole được ưa chuộng ở bệnh nhân xơ gan vì nó cho thấy hiệu lực ức chế kém hơn so với lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole và omeprazole [2]. |
| Thuốc đối kháng thụ thể histamine-2 | Famotidine là thuốc được ưu tiên sử dụng vì không cần điều chỉnh liều trong hình thành xơ gan, vì nó trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu tối thiểu. Tránh dùng cimetidin do làm tăng nguy cơ bệnh não gan [2]. |

## **Thuốc giảm đau**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nhóm thuốc/hoạt chất | Thay đổi về đáp ứng vàdược động học | Khuyến nghị |
| Thuốc giảm đau không thuộc nhóm opioid |
| Acetaminophen | - Giảm dự trữ glutathion trong mô để ngăn chặn sự hình thành chất chuyển hóa độc tính của acetaminophen ở bệnh nhân xơ gan, do đó cần giảm ngưỡng liều của acetaminophen khi sử dụng hằng ngày nhằm đảm bảo an toàn. | - Acetaminophen dung nạp tốt đối với bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tiến triển hoặc xơ gan, không uống rượu, tổng liều hằng ngày không quá 2g/ngày. |
| Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm aspirin | - Thời gian bán thải của acetaminophen có thể kéo dài gấp 2 lần so với người khỏe mạnh. | - Nếu sử dụng thuốc trong thời gian ngắn hoặc một lần, có thể cân nhắc tổng liều tối đa của acetaminophen lên đến 4g/ngày trên bệnh nhân có nguy cơ thấp, không uống rượu và xơ gan còn bù giai đoạn sớm. |
| Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 | - Đã ghi nhận trường hợp tăng nguy cơ chảy máu dạ dày, xuất huyết giãn tĩnh mạch, suy giảm chức nặng thận, tiến triển cổ trướng kháng trị lợi tiểu khi sử dụng NSAIDs trên bệnh nhân xơ gan kèm tăng áp xuất tĩnh mạch cửa. | - Cảnh báo bệnh nhân khi sử dụng thuốc giảm đau kết hợp có thành phần acetaminophen (ví dụ tramadol-acetaminophen) và thuốc không kê đơn (OTC). |
| Thuốc giảm đau nhóm opioid |
| Fentanyl | - Chuyển hóa bởi CYP3A4 thành dạng chất chuyển hóa mất hoạt tính (không độc tính). | - Không cần chỉnh liều nếu dùng liều duy nhất. |
| Meperidin (pethidin), codein | - Có thể gây tích lũy thuốc trong trường hợp lặp lại liều hoặc sử dụng đường tiêm truyền liên tục do thuốc gắn kết protein và trong mô.  | - Đối với liều lặp lại, giảm liều 25 đến 50% liều. |
| Morphin | - Sinh khả dụng đường uống thay đổi và tăng nguy cơ tích lũy chất chuyển hóa trung gian hoặc chất chuyển hóa có độc tính. | - Giảm 1/2 liều nếu dùng miếng dán qua da. |
| Tramadol | - Không dự đoán được hiệu quả của thuốc giảm đau và tăng nguy cơ độc tính ở bệnh nhân xơ gan. | Tránh sử dụng |
| Thuốc hỗ trợ giảm đau thần kinh |
| Thuốc chống co giật | - Carbamazepin là chất cảm ứng enzyme gan và có liên quan đến độc tính trên gan, phản ứng dị ứng nguy hiểm đối với những cá thể có nguy cơ di truyền. | - Nên tránh sử dụng carbamazepin |
| Miếng dán tại chỗ Lidocain | - Gabapentin và pregabalin không chuyển hóa qua gan | - Gabapentin được coi là liệu pháp điều trị hàng đầu, đặc biệt cho những bệnh nhân bị đau thần kinh tọa. Đối với gabapentin, bắt đầu 300mg mỗi ngày và tăng từ từ trong nhiều tuần. Đối với pregabalin, bắt đầu uống liều 50mg đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường và tăng chậm qua các tuần. Hiệu chỉnh liều gabapentin và pregabalin trên bệnh nhân suy thận |

Việc kê đơn thuốc ở những bệnh nhân xơ gan là một thách thức. Không có xét nghiệm rõ ràng có thể xác định sự thay đổi chuyển hóa thuốc ở những bệnh nhân này. Thuốc nên được cá thể hóa tùy theo mức độ nặng của bệnh và đáp ứng trên lâm sàng của bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo:

1. Bosch J, et al. Cirrhosis as new indication for statins. Gut 2020;0:1–10
2. Jennifer A. Gentile, Jeffrey A. Kyle, Langley R. Kyle. Drug Considerations for Medication Therapy in Cirrhosis. US Pharm. 2020;45(12) 9-12.
3. [Mina Rakoski M.D., M.Sc.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Rakoski%2C+Mina),[Preeya Goyal M.D.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Goyal%2C+Preeya),[Michelle Spencer-Safier Pharm.D.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Spencer-Safier%2C+Michelle),[Jill Weissman Pharm.D.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Weissman%2C+Jill),[Gina Mohr M.D.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Mohr%2C+Gina),[Michael Volk M.D., M.Sc.](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Volk%2C+Michael) Pain management in patients with cirrhosis. Clinical Liver Disease, Vol 11, No 6, June 2018. Pages 135-140.
4. [Susana G Rodrigues](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rodrigues+SG&cauthor_id=32039404) , [Yuly P Mendoza](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mendoza+YP&cauthor_id=32039404) , [Jaime Bosch](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bosch+J&cauthor_id=32039404) . Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. JHEP Rep. 2019 Dec 20;2(1):100063.  doi: 10.1016/j.jhepr.2019.12.001. eCollection 2020 Feb.
5. Yoshio Sumida, Masashi Yoneda, Katsutoshi Tokushige, Miwa Kawanaka, Hideki Fujii, et al. Antidiabetic Treatments for Diabetes with Liver Cirrhosis. Interventions Obes Diabetes 3(4). IOD.000566.2020
6. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-with-advanced-chronic-liver-disease-or-cirrhosis>
7. Chapter 7. Hypertension complicated by other diseases. Hypertens Res 32, 51–56 (2009). <https://doi.org/10.1038/hr.2008.11>

**Nguồn:** Bản tin thông tin thuốc của Bệnh viện Phổi Trung Ương.

# VITAMIN D VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ

## **1. Định nghĩa**

- **Vitamin D**, hay **Calciferol** là một nhóm các hoạt chất hòa tan trong Lipid có cấu trúc bốn vòng Cholesterol, trong đó có 2 chất có hoạt tính mạnh nhất là D2 và D3.
- Một đơn vị quốc tế vitamin D có 25 nanogam D2 hay D3. Nói cách khác 1mg D2 hay D3 tương đương với 40.000 IU vitamin D.

- Phần lớn các chất chuyển hóa vitamin D trong tuần hoàn ở người được tổng hợp ban đầu dưới dạng vitamin D3 trong da từ 7-dehydrocholesterol bằng bức xạ ánh sáng UVB. Vitamin D3 được chuyển đổi thành dạng hoạt động 1,25-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)2D3] thông qua hai bước: đầu tiên ở gan được xúc tác bởi 25-hydroxylase và sau đó ở thận được xúc tác bởi 1α-hydroxylase (Hình 1)



*Hình 1. Quá trình chuyển hóa thành dạng hoạt tính của các thuốc vitamin D*

- Chức năng được biết đến nhiều nhất của vitamin D là duy trì sự cân bằng đồng nhất canxi và phốt pho. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chứng minh các tác dụng mới của vitamin D trong việc điều chỉnh các chức năng thận, tim mạch và điều chỉnh phản ứng miễn dịch, thông qua hoạt động của thụ thể vitamin D (VDR). Vitamin D và các chất tương tự ức chế sự điều hòa của hệ thống renin-angiotensin (RAS) và ngăn chặn sự hoạt hóa yếu tố hạt nhân (NF) -κB, hai con đường liên quan đến một loạt các quá trình bệnh lý. Những phát hiện mới này đưa ra bằng chứng thuyết phục về sự cần thiết của việc sử dụng vitamin D, đặc biệt là ở bệnh thận mãn sang một kỷ nguyên mới, nơi việc sử dụng vitamin D không còn chỉ để điều trị cường cận giáp thứ phát.

## **2. Một số lưu ý khi sử dụng vitamin D**

* Với bệnh nhân suy gan: các nhà sản xuất không có khuyến cáo điều chỉnh liều lượng - Với bệnh nhân suy cận giáp, có sử dụng thuốc lợi tiểu Thiazid, không dùng tạm thời hoặc phải giảm liều vitamin D.
* Không nên dùng đồng thời vitamin D với: corticosteroid, các glycosid trợ tim, phenobarbital, phenytoin, cholestyramin.
* Khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc của vitamin D rất hẹp và thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Uống hàng ngày 1,25 – 2,5 mg (50.000- 100.000 IU) kéo dài ở người lớn hoặc hàng ngày 25 mcg (1000 IU) ở trẻ em có thể dẫn đến quá liều vitamin D.
* Triệu chứng của quá liều vitamin D: Triệu chứng sớm gồm có: Yếu cơ, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu, chán ăn, khô mồm, có vị kim loại, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chóng mặt, ù tai, mất phối hợp động tác, phát ban. Triệu chứng muộn do hậu quả của tăng calci huyết: vôi hóa thận, sỏi thận, tổn thương thận (đái nhiều, đái đêm, nước tiểu cô đặc)

Nhuồn: DS. Vũ Thị Hồng Ánh, DS. Trần Nhật Minh, Khoa Dược - Bệnh viện Nhi Trung Ương

# ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

1. FDA: Cập nhật nguy cơ tử vong, tổn thương thận và chảy máu kéo dài trong Tờ thông tin sản phẩm của chế phẩm chứa HES

Thông tin chính

Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) yêu cầu thay đổi thông tin liên quan đến độ an toàn trên Tờ thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa hydroxyethyl starch (HES). Theo đó, cần bổ sung nguy cơ tử vong, tổn thương thận và chảy máu kéo dài vào mục “cảnh báo được đóng khung”. Đồng thời, FDA cũng yêu cầu thay đổi các thông tin liên quan trong mục Chỉ định và Cách sử dụng, Chống chỉ định, Cảnh báo và Thận trọng  Phản ứng có hại

Vấn đề an toàn thuốc

Các sản phẩm chứa hydroxyethyl starch (HES) được cấp phép để điều trị giảm thể tích tuần hoàn. Dữ liệu gần đây cho thấy xuất hiện một số nguy cơ nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm này.

FDA đã hoàn thành việc đánh giá dữ liệu và thông tin về độ an toàn của các chế phẩm chứa HES, bao gồm dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, phân tích gộp và các nghiên cứu quan sát. Những dữ liệu và thông tin này phản ánh các nguy cơ nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng sản phẩm HES, bao gồm:

1. Tử vong, tổn thương thận cấp (AKI) (bao gồm cả điều trị thay thế thận (RRT)), chảy máu kéo dài ở những bệnh nhân phẫu thuật được điều trị bằng các chế phẩm chứa HES.
2. Tử vong và AKI ở những bệnh nhân chấn thương kín được điều trị bằng sản phẩm chứa HES.

FDA yêu cầu thay đổi thông tin trong cảnh báo đóng khung để làm nổi bật nguy cơ gây tử vong, tổn thương thận và chảy máu kéo dài, đồng thời đi kèm khuyến cáo không nên sử dụng các sản phẩm chứa HES trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế thích hợp. Bên cạnh đó, FDA xác định cần thay đổi những phần liên quan bao gồm Chỉ định, Cách sử dụng, Chống chỉ định, Cảnh báo và Thận trọng, Phản ứng có hại trong tờ thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa HES.
    Thông tin cho nhân viên y tế

Chỉ sử dụng các sản phẩm HES khi không có phương pháp điều trị thay thế nào thích hợp.

*Nguồn: FDA - Labeling Changes on mortality, kidney injury, and excess bleeding with hydroxyethyl starch products*

1. Medsafe: Đánh giá các biến cố huyết khối trên bệnh nhân sử dụng omalizumab

Thông tin chính

* Omalizumab là kháng thể đơn dòng được chỉ định trong điều trị hen suyễn dị ứng và mày đay tự phát mãn tính.
* Biến cố huyết khối tắc mạch đã được ghi nhận trên những bệnh nhân sử dụng omalizumab.
* Biến cố huyết khối tắc mạch liên quan đến sử dụng omalizumab (biệt dược Xolair) đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo sau khi omalizumab lưu hành trên thế giới, trong đó có New Zealand. Ủy ban Sức khỏe và Người khuyết tật New Zealand gần đây đã báo cáo về một trường hợp bệnh nhân điều trị bằng omalizumab đã tử vong do thiếu máu cục bộ tại ruột.

    Thông tin về hoạt chất omalizumab

Omalizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, liên kết chọn lọc với IgE tự do (không gắn với thụ thể). IgE đóng vai trò quan trọng trong các bệnh hen suyễn dị ứng và mày đay tự phát mãn tính. Omalizumab ngăn chặn các phản ứng cấp tính và phản ứng muộn qua trung gian IgE do hít hoặc nuốt phải các chất dị ứng.
Xolair được chấp thuận trong điều trị hen suyễn dị ứng và mày đay tự phát mãn tính.
Theo thông tư 30/2018/TT-BYT, quỹ bảo hiểm y tế thanh toán omalizumab với chỉ định điều trị cho người bệnh từ 12 tuổi trở lên bị hen do dị ứng dai dẳng kéo dài với mức độ nặng (bậc 5 GINA), có test da hoặc phản ứng dị nguyên dương tính (in vitro) và không đáp ứng đầy đủ bằng corticoid liều cao và kết hợp LABA; thanh toán 50%.

Biến cố huyết khối

Các nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ biến cố huyết khối tắc động mạch ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng Xolair cao hơn so với nhóm bệnh nhân đối chứng. Các biến cố huyết khối tắc mạch bao gồm đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định và tử vong do tim mạch.

Tổng quan các nghiên cứu an toàn của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho thấy nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại trên tim và mạch máu não tặng nhẹ ở những bệnh nhân sử dụng omalizumab. Cơ quan Dược phẩm Anh (MHRA) cũng nêu rõ nguy cơ tiềm ẩn xuất hiện biến cố huyết khối liên quan đến omalizumab. Tuy nhiên, phát hiện này không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.
Bác sĩ cần lưu ý các biến cố huyết khối tắc mạch trên những bệnh nhân được điều

*Nguồn: Medsafe - Consider thromboembolic events in patients given omalizumab; Thông tư 30/2018/TT-BYT ngày 30/10/2018*

1. Nguy cơ nhiễm toan ceton và hoại thư Fournier liên quan đến empagliflozin: Cảnh báo từ Medsafe (New Zealand)

Empagliflozin là thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri - glucose (sodium glucose co-transporter 2 - SGLT2), được chỉ định trong điều trị đái tháo đường typ 2 nhằm ổn định đường huyết và giảm nguy cơ gặp biến cố tim mạch trên người trưởng thành. Nhiễm toan ceton đái tháo đường (Diabetic ketoacidosis – DKA) và hoại thư Fournier (viêm mô hoại tử vùng đáy chậu) là phản ứng có hại hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và đe dọa tính mạng có thể xuất hiện ở bệnh nhân điều trị bằng empagliflozin. Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã nhận được các báo cáo về trường hợp DKA và hoại tử Fournier sau khi bắt đầu dùng empagliflozin.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA)

Triệu chứng và dấu hiệu khởi phát DKA bao gồm: Khó thở, buồn nôn, nôn, chán ăn, khát nước, đau bụng, lú lẫn, mệt mỏi bất thường, buồn ngủ, hơi thở có vị ngọt, miệng có vị ngọt hoặc vị kim loại, nước tiểu hoặc mồ hôi có mùi bất thường. Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng bao gồm: Mất nước, thở hổn hển sâu, lú lẫn, hôn mê. Bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế kênh SGLT2 có nguy cơ mắc DKA cao hơn, đặc biệt trong vài tháng đầu điều trị. Trong một số trường hợp, DKA không điển hình, mức đường huyết bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến DKA trên bệnh nhân sử dụng empagliflozin: Giảm liều insulin, chế độ ăn ít tinh bột, lạm dụng rượu, mất nước nặng, rối loạn chức năng tuyến tụy (tiền sử viêm tụy, phẫu thuật tuyến tụy), rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng, như nhiễm khuẩn nặng, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, phẫu thuật, nhịn ăn kéo dài.

Hoại tử Fournier (viêm mô hoại tử vùng đáy chậu)

Tình trạng này xuất hiện cả ở nữ giới và nam giới sử dụng empagliflozin. Hậu quả nghiêm trọng bao gồm nhập viện, phẫu thuật nhiều lần và tử vong. Khuyến cáo bệnh nhân đi khám ngay nếu cảm thấy đau, nhức, sưng đỏ vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, đặc biệt kèm theo sốt hoặc khó chịu. Các triệu chứng có thể chuyển biến xấu nhanh. Điều trị ban đầu bằng kháng sinh phổ rộng và cắt bỏ mô hoại tử nếu cần thiết. Ngừng sử dụng empagliflozin và dùng thuốc thay thế để kiểm soát đường huyết.
    Thông tin cho cán bộ y tế:

* Thông tin cho người bệnh về các phản ứng có hại tiềm tàng trên khi khởi đầu điều trị bằng empagliflozin, bao gồm nhận biết các dấu hiệu, triệu chứng của phản ứng có hại và thời điểm cần gọi hỗ trợ y tế nếu xuất hiện triệu chứng và dấu hiệu DKA hoặc hoại thư Fournier (viêm mô hoại tử vùng đáy chậu).
* Cân nhắc ngừng sử dụng empagliflozin tạm thời khi mắc bệnh cấp tính, đặc biệt nếu bệnh nhân sốt, chán ăn hoặc nôn. Nên ngừng tạm thời empagliflozin trước khi phẫu thuật hoặc thủ thuật.

*Nguồn: Medsafe - Empagliflozin: Advise patients on the risk of ketoacidosis and Fournier’s gangrene*

Nguồn: Khoa Dược, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108