



SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH  
**BỆNH VIỆN BÌNH DÂN**  
KỸ THUẬT CHUYÊN SÂU - CHĂM SÓC CHUYÊN NGHIỆP

# THÔNG TIN THUỐC

BẢN TIN SỐ 02/2022

Lưu hành nội bộ



# Mục Lục

1. ĐỘC TÍNH VÀ CÁCH XỬ TRÍ CỦA PHÁC ĐỒ CAPEOX TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG..... 1
2. ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM CANDIDA XÂM LẤN .....9
3. XỬ TRÍ HẠ KALI MÁU TRÊN BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG .....24
4. LORNITHINE L-ASPARTATE: CÁCH TIẾP CẬN MỚI ĐIỀU TRỊ GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU .....32

# ĐỘC TÍNH VÀ CÁCH XỬ TRÍ CỦA PHÁC ĐỒ CAPEOX TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

*DS. Trần Gia Ân*

Trên thế giới, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) ngày càng có xu hướng gia tăng, phần lớn xảy ra ở các nước phát triển, riêng Đông Nam Á có tỉ lệ mắc trung bình. Tại Việt Nam, theo số liệu công bố của Tổ chức nghiên cứu ung thư Quốc tế, năm 2020, có 16.426 bệnh nhân mắc mới, 8.203 bệnh nhân tử vong do UTĐTT. Về tần suất, tỷ lệ mắc mới UTĐTT ở nam cao hơn nữ. Cũng ghi nhận tỷ lệ mắc mới đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư mắc mới ở nữ giới.<sup>1</sup>

Tại thời điểm chẩn đoán, 75 – 80% các trường hợp UTĐTT có thể phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, sau phẫu thuật, một số bệnh nhân có thể tái phát hoặc di căn do di căn vi thể đã âm thầm xảy ra trước hoặc ngay khi mổ. Mục đích của hóa trị là tiêu diệt những ổ di căn vi thể và làm giảm nguy cơ tái phát. Theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư đại – trực tràng” của Bộ Y tế năm 2018, các phác đồ hóa trị được khuyến cáo sử dụng là FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI hoặc capecitabine đơn trị. Trong đó tại bệnh viện Bình Dân, CapeOX hay XELOX là các phác đồ được ưa

chuyện sử dụng trong hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật. Phác đồ CapeOX gồm 2 loại thuốc là **capecitabine** (biệt dược thường gặp là **XELODA®**) và **oxaliplatin**. Các thuốc hóa trị có thể giúp cải thiện thời gian sống còn của bệnh nhân nhưng độc tính mang lại có thể tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống và làm kết thúc hóa trị sớm. Việc giảm cường độ liều và hoãn điều trị có thể làm xấu đi tiên lượng bệnh. Vì vậy, việc quản lý các tác dụng không mong muốn do thuốc hóa trị liệu mang lại góp phần giúp nâng cao cuộc sống của bệnh nhân và hiệu quả điều trị. Một số tác dụng phụ thường gặp của phác đồ CapeOX được trình bày trong bảng dưới:

*Bảng 1.1. Độc tính thường gặp của phác đồ CapeOX và cách xử trí<sup>2-7</sup>*

<b>Độc tính thường gặp</b>	<b>Liệu pháp không dùng thuốc</b>	<b>Liệu pháp dùng thuốc</b>
<b>Độc tính thần kinh ngoại biên<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giảm liều hay tạm hoãn hóa trị.</li> <li>- Kéo dài thời gian truyền thuốc.</li> <li>- Tránh đồ ăn, thức uống lạnh, tiếp xúc với nhiệt độ lạnh, mang găng tay khi cầm các vật lạnh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dự phòng:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acetyl-L-carnitine: mức khuyến cáo mạnh.</li> <li>- Truyền canxi/magie, amifostine, L-carnosine, venlafaxine.</li> </ul> </li> <li>• Điều trị:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duloxetine: mức khuyến cáo trung bình.</li> </ul> </li> </ul>

<b>Độc tính thường gặp</b>	<b>Liệu pháp không dùng thuốc</b>	<b>Liệu pháp dùng thuốc</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chăm cứu, mát xa vùng bị ảnh hưởng, vận động thể lực: <i>cần được nghiên cứu thêm.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptyline, nortriptyline), thuốc chống động kinh (gabapentin, pregabalin), các thuốc hỗn hợp bôi tại chỗ, NSAID và opioid: <i>cần được nghiên cứu thêm.</i></li> </ul>
<b>Hội chứng bàn tay - bàn chân (Hand - foot syndrome)<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều chỉnh liều.</li> <li>- Tránh tiếp xúc nước nóng, tránh mang vớ, quần áo, giày chật.</li> <li>- Bôi kem làm mềm da, chất làm tiêu sừng.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dự phòng bằng vitamin B6, kem chứa ure.</li> <li>- Điều trị: corticosteroid tại chỗ.</li> </ul>
<b>Buồn nôn và nôn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uống đủ nước.</li> <li>- Chia nhỏ 5 – 6 bữa ăn trong ngày, với các thức ăn dễ tiêu như:</li> </ul>	<p>Khuyến cáo dùng phác đồ kiểm soát nôn cho thuốc hoá trị gây nôn mức độ trung bình (oxaliplatin):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc chống nôn trong ngày hóa trị (dùng</li> </ul>

Độc tính thường gặp	Liệu pháp không dùng thuốc	Liệu pháp dùng thuốc
	<p>bánh qui, bánh mì nướng, soup, ...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ăn trở lại tối thiểu 1 giờ sau hóa trị.</li> </ul>	<p>trước khi truyền thuốc hoá trị): thuốc kháng 5-HT3 + dexamethasone hoặc olanzapin + palonosetron + dexamethasone hoặc thuốc kháng NK-1 + kháng 5-HT3 + dexamethasone + olanzapin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc chống nôn sau ngày hóa trị (ngày 2, 3, 4): dexamethasone hoặc kháng 5-HT3<sup>c</sup> hoặc olanzapin hoặc olanzapin + dexamethasone.</li> </ul>
<b>Tiêu chảy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uống đủ nước.</li> <li>- Chia nhỏ thành 5 - 6 bữa ăn trong ngày.</li> <li>- Chọn thức ăn ít chất xơ, giàu kali,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiêu chảy không biến chứng: bù dịch đường uống và loperamid.</li> <li>- Tiêu chảy biến chứng (mất nước, nôn, sốt, ...): bổ sung nước và điện giải</li> </ul>

<b>Độc tính thường gặp</b>	<b>Liệu pháp không dùng thuốc</b>	<b>Liệu pháp dùng thuốc</b>
	natri như chuối, cam, khoai tây, cơm, bánh mì, yogurt, cá, trứng, ...	đường tĩnh mạch, loperamid, xem xét thêm octreotid và/ hoặc thuốc kháng sinh (fluoroquinolon, metronidazole hoặc kháng sinh phổ rộng).
<b>Viêm miệng</b>	Rửa, súc miệng bằng dung dịch nước chứa bicarbonate và súc miệng lại bằng nước sạch. Cách pha: 1/4 muỗng baking soda, 1/8 muỗng muối và 1 ly nước ấm.	Khi đau: thuốc giảm đau tại chỗ/ toàn thân.
<p><i>Ghi chú:</i></p> <p><i>a: độc tính thường do thuốc oxaliplatin gây ra.</i></p> <p><i>b: hội chứng bàn tay, bàn chân thường do thuốc capecitabine gây ra.</i></p> <p><i>c: ondansetron hoặc granisetron hoặc dolasetron. Không cần thiết nếu ngày 1 dùng palonosetron.</i></p>		

Cơ chế gây HFS của capecitabine do thymidine phosphorylase (enzyme phân giải capecitabine thành 5-FU hoạt động, dẫn đến nồng độ cao của 5-FU gây ra độc tính tại chỗ) tập trung nhiều ở da, đặc biệt là lòng bàn tay. Capecitabine và các sản phẩm giáng hóa của nó đã kích hoạt con đường gây viêm cyclooxygenase (COX-2) dẫn đến sự thâm nhiễm bạch cầu, giãn mạch và phù nề các mô bị HFS. Trên cơ sở đó, một đánh giá hệ thống từ 10 nghiên cứu báo cáo rằng việc sử dụng celecoxib ức chế COX-2 khi dùng với capecitabine có thể làm giảm nguy cơ HFS khoảng 50%. Tuy nhiên cần có nhiều thử nghiệm hơn để xác nhận hiệu quả và cần lưu ý các tác dụng phụ tiềm ẩn của celecoxib như nguy cơ tim mạch và xuất huyết đường tiêu hóa trên.<sup>5</sup>

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của R.Y. Wang và cộng sự trên 20 nghiên cứu với 10.900 bệnh nhân cho thấy có các yếu tố liên quan đến độc tính thần kinh ngoại vi của oxaliplatin như tuổi cao, nữ giới, béo phì, uống rượu bia, liều tích lũy của oxaliplatin > 500mg/m<sup>2</sup>, hóa trị > 6 chu kỳ, bệnh mắc kèm (thiếu máu, hạ magie máu). Việc điều chỉnh



lối sống như giảm cân, tránh rượu bia, thuốc lá, và các yếu tố nguy cơ có liên quan đến độc tính của thuốc có thể góp phần giúp giảm nguy cơ gặp phải độc tính do hóa trị.<sup>8</sup>

Độc tính do thuốc hóa trị có thể có tác động nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân, ảnh hưởng đến khả năng tiếp tục hay hoàn thành chu trình điều trị. Nhận thức, phát hiện sớm và thực hiện các biện pháp dự phòng và điều trị cho phép bệnh nhân có thể tiếp tục hóa trị với chất lượng cuộc sống tốt hơn.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Đoàn Thị Phương Thảo, Vũ Đặng Hoàng. Quản lý bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị liệu. Trung tâm DI & ADR Quốc gia. 2016 July 28. 2022 Sep 15. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/170>.
3. Yang Y, Zhao B., et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular

- basis, and drug development, *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40:331. Doi: 10.1186/s13046-021-02141-z.
4. Hội đồng Dược thư Quốc gia Việt Nam II. Chuyên luận thuốc Capecitabine, Oxaliplatin. *Dược thư quốc gia Việt Nam 2018*. lần xuất bản 2. Nhà xuất bản Y học; 2018.
  5. Kwakman J.M.J, Elshot Y.S, et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome, *Oncol Rev*. 2020; 14(1):442. Doi: [10.4081/oncol.2020.442](https://doi.org/10.4081/oncol.2020.442).
  6. National cancer institute. *Chemotherapy and you*. Department of Health and human services; 2018.
  7. Bộ Y tế. Quyết định số 3809/QĐ-BYT. Quyết định về việc ban hành hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm Thực hành dược lâm sàng. 2019: 223-230.
  8. Wang R.Y., Lin X.L., et al. Risk factors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26(11): 4028-4043. Doi: 10.26355/eurrev\_202206\_28973.

# ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM CANDIDA XÂM LẤN

DS. Ninh Thị Hoa Hương

## Tiêu chuẩn chẩn đoán

Theo tiêu chuẩn Hội nghị đồng thuận của EORTC/MSG 2008 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*) thì tùy theo yếu tố nguy cơ, lâm sàng và mức độ chắc chắn của các bằng chứng về nấm chia thành 3 mức độ:

### **Chắc chắn (Proven) nhiễm nấm xâm lấn**

- Có tiêu chuẩn vàng: Có bằng chứng nấm trong mô bệnh học, hoặc cấy dịch vô khuẩn dương tính hoặc cấy máu dương với *Candida*.

### **(2) Nhiều khả năng (Probable) nhiễm nấm xâm lấn.**

- Có yếu tố nguy cơ.
- Tiêu chuẩn lâm sàng.
- Có xét nghiệm huyết thanh hoặc PCR dương.

### **(3) Có thể (Possible) nhiễm nấm xâm lấn.**

- Có yếu tố nguy cơ.
- Tiêu chuẩn lâm sàng.

Để đánh giá nguy cơ nhiễm Candida xâm lấn, có thể sử dụng các thang điểm như Chỉ số khuẩn lạc (Colonization Index), Thang điểm Candida (Candida Score), Qui Tắc Tiên Đoán... có giá trị tiên đoán dương thấp từ 4 - 57% nhưng giá trị tiên đoán âm cao từ 97 - 99%, nên có giá trị loại trừ chẩn đoán nhiễm nấm Candida xâm lấn nếu âm tính.

*Bảng 2.1. Thang điểm Candida (Candida Score)*

Tiêu chí	Điểm
<b>Tim thấy <i>Candida spp.</i> đồng thời ở <math>\geq 2</math> vị trí: hầu họng, dạ dày, nước tiểu, dịch hút khí quản</b>	1
<b>Nhập khoa hồi sức tích cực sau phẫu thuật</b>	1
<b>Dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn (<math>D_{.10} - D_0</math>)</b>	1

## Nhiễm trùng huyết nặng

2

***Candida score* ≥ 3: bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm *Candida* xâm lấn**

*Ghi chú: D<sub>.10</sub> - D<sub>0</sub>: trong vòng 10 ngày trước khi dùng thuốc kháng nấm.*

### Điều trị

#### 1.1. Điều trị nhiễm *Candida* máu đơn độc

Nhiễm *Candida* máu đơn độc được định nghĩa là khi phát hiện ra trong máu có nấm *Candida*, tuy nhiên không tìm thấy nhiễm *Candida* tại một vị trí mô sâu nào khác của cơ thể.

##### a. Điều trị đặc hiệu

Điều trị đặc hiệu (điều trị đích) chỉ định khi chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn.

Lựa chọn thuốc: ưu tiên Caspofungin *hoặc* Micafungin *hoặc* Anidulafungin. Có thể lựa chọn thuốc thay thế tùy theo đặc điểm bệnh nhân:

- Bệnh nhân không có giảm bạch cầu, không ghép tế bào gốc máu: ưu tiên Fluconazole.

- Bệnh nhân có giảm bạch cầu hoặc có ghép tế bào gốc máu: ưu tiên dẫn xuất lipid của Amphotericin B.

Xuống thang điều trị khi tình trạng bệnh nhân tiến triển tốt, cấy máu âm tính và chủng nấm gây bệnh nhạy với thuốc dự định chọn để xuống thang.

Thời gian điều trị: **2 tuần sau khi cấy máu (-) và cải thiện triệu chứng**. Với bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt cần điều trị đến khi cải thiện được tình trạng giảm bạch cầu.

Ở bệnh nhân có catheter tĩnh mạch trung tâm, nếu nghi ngờ nhiễm *Candida* máu liên quan catheter nên rút catheter càng sớm càng tốt.

### *b. Điều trị kinh nghiệm*

Điều trị kinh nghiệm chỉ định khi chẩn đoán "nhiều khả năng" hoặc chẩn đoán "có thể" nhiễm nấm xâm lấn. Điều trị kinh nghiệm giúp cho việc điều trị được tiến hành sớm, và do đó tăng khả năng thành công trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

Điều kiện: một hay nhiều các bệnh phẩm không vô trùng cấy ra nấm *Candida*, Candida Score  $\geq 3$  và/hoặc thỏa mãn các yếu tố tiên đoán Ostrosky - Zeichner kèm theo các yếu tố lâm sàng gợi ý đến nhiễm nấm *Candida*.

Lựa chọn thuốc:

- Cân nhắc trong đa số trường hợp: Caspofungin hoặc Micafungin hoặc Anidulafungin.
- Bệnh nhân có bệnh máu ác tính có hóa trị, hay ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc bệnh nhân chỉ có sốt, giảm bạch cầu và trước đó chưa điều trị dự phòng nhiễm nấm: ưu tiên Fluconazole.
- Điều trị thay thế bằng Fluconazole ở những bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng và không có nhiễm loại *Candida* kháng azole. Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 3 – 5 ngày, cân nhắc dùng Amphotericin B liposomal.

Thời gian điều trị kinh nghiệm tương tự như điều trị đặc hiệu.

### *c. Điều trị thuốc kháng nấm ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao*

KHÔNG áp dụng thường quy ở bệnh nhân nặng không có bệnh máu ác tính.

Khuyến cáo điều trị dự phòng trong trường hợp:

- Bệnh nhân có nguy cơ cao nằm ở các đơn vị hồi sức cấp cứu có tỷ lệ nhiễm *Candida* xâm lấn từ 5% trở lên.
- Bệnh nhân có bệnh máu ác tính như leukemia cấp dòng tủy, rối loạn sinh tủy được điều trị hóa chất giai đoạn tấn công, nhất là có nhiễm nấm niêm mạc đường tiêu hóa.

Lựa chọn thuốc: ưu tiên Fluconazole, có thể thay thế Caspofungin, Micafungin, Anilafungin... Trường hợp nghi ngờ nhiễm nấm sợi, không dùng Fluconazole vì không có tác dụng trên nấm sợi.

### *d. Điều trị cứu vãn*

Chỉ định khi tình trạng người bệnh tiến triển xấu đi ngay khi đang điều trị thuốc kháng nấm. Cần phải xem xét kỹ lưỡng tổng thể các yếu tố liên quan như:



mức độ nặng, tốc độ và sự lan rộng của nhiễm khuẩn, các bệnh lí phối hợp.

Chiến lược điều trị cứu cánh bao gồm: (i) thay đổi thuốc kháng nấm bằng các nhóm khác nhau có tác dụng; (ii) điều chỉnh hoặc đảo ngược tình trạng ức chế miễn dịch nếu có thể; (iii) phẫu thuật cắt bỏ tổ chức hoại tử trong các trường hợp có chỉ định.

Có thể thêm thuốc kháng nấm vào liệu pháp kháng nấm hiện tại hoặc có thể phối hợp các thuốc kháng nấm khác nhóm. Lưu ý, khi thay đổi thuốc kháng nấm vì tác dụng phụ của thuốc, tránh thay các thuốc kháng nấm mới có tác dụng phụ tương tự.

## 1.2. Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn cơ quan khác:

Nhiễm nấm *Candida* các cơ quan khác ngoài máu bao gồm: nhiễm *Candida* nội tạng (gan, lách), nhiễm *Candida* ổ bụng, nhiễm *Candida* nội tâm mạc, nhiễm *Candida* cơ xương khớp...

Cần điều trị duy trì cho đến khi các tổn thương cải thiện thường là **vài tháng**, ngừng điều trị sớm có thể dẫn đến tái phát. Nếu có chỉ định hóa trị liệu hoặc

cấy ghép tế bào tạo máu, nên kết hợp với điều trị thuốc chống nấm, hoặc có thể cân nhắc dùng thuốc corticoid hoặc NSAIDs trong 1 – 2 tuần nếu sốt cao kéo dài.

*Nhiễm nấm Candida trong ổ bụng:* điều trị kinh nghiệm thuốc kháng nấm (tương tự điều trị nhiễm nấm *Candida* máu hoặc điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân ICU không có giảm bạch cầu) cho bệnh nhân có nguy cơ và có bằng chứng lâm sàng nhiễm trùng ổ bụng (phẫu thuật ổ bụng gần đây, rò hậu môn hoặc viêm tụy hoại tử). Việc điều trị bao gồm kiểm soát nguồn lây kết hợp dẫn lưu và/hoặc làm sạch ổ bụng. Thời gian điều trị dựa vào việc kiểm soát nguồn lây và đáp ứng lâm sàng.

*Nhiễm nấm Candida nội tâm mạc:* điều trị thuốc kháng nấm ít nhất 6 tuần sau phẫu thuật thay van hoặc dài hơn ở bệnh nhân áp xe van và biến chứng khác. Ở bệnh nhân không thể thay van, kéo dài thời gian điều trị với fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg/ ngày).

Nhiễm nấm *Candida* xương khớp: điều trị duy trì với fluconazole 400 mg (6 mg/ kg/ ngày trong 6-12 tháng).

\*Nhiễm nấm *Candida* máu có kèm theo xâm lấn cơ quan khác điều trị như nhiễm nấm máu.

**Bảng 2.2. Liều dùng các thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn**

TT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường ở người lớn	Liều cho BN suy thận	Liều cho BN suy gan
<b>Nhóm Echinocandin</b>					
1	<b>Caspofungin</b>	Truyền TM	Liều tải: 70mg/ngày đầu Liều duy trì: - ≤ 80kg: liều 50mg/ngày - > 80kg: liều 70mg/ngày - Khi dùng chung với các chất cảm ứng CYP450 (rifampicin,...): cân nhắc dùng liều 70mg/ngày	Không cần chỉnh liều	- Suy gan trung bình (child-pugh 7-9 điểm): liều duy trì 35mg/ngày - Suy gan nặng: chưa có dữ liệu
2	<b>Micafungin</b>	Truyền TM	*Điều trị <i>Candida</i> xâm lấn: - > 40kg: 100mg/ngày	Không cần chỉnh liều	- Suy gan nhẹ và trung bình: không

TT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường ở người lớn	Liều cho BN suy thận	Liều cho BN suy gan
			(có thể tăng lên 200mg/ngày) - ≤ 40kg: 2mg/kg/ngày (có thể tăng lên 4mg/kg/ngày) *Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> : - > 40kg: 50mg/ngày - ≤ 40kg: 1mg/kg/ngày		cần chỉnh liều - Suy gan nặng: khuyến cáo không dùng
<b>Nhóm Azol</b>					
3	<b>Fluconazol</b>	Uống, Truyền TM	Liều tải: 800mg/ngày đầu (12mg/kg) Liều duy trì: 400mg/ngày (6mg/kg)	- ClCr ≤ 50 ml/phút: 50% liều/ngày - Lọc máu ngắt quãng: bổ sung 100% liều sau lọc (ngày không lọc tính liều theo ClCr) - Lọc máu liên tục: 200-400mg/ngày	Không cần chỉnh liều Sử dụng thận trọng

**Bảng 2.3. Hướng dẫn pha truyền & sử dụng các thuốc kháng nấm**

	<b>Hướng dẫn pha truyền &amp; sử dụng</b>	<b>Lưu ý</b>
<b>Caspofungin</b>	<p><b>Hoàn nguyên</b> lọ thuốc (70 mg hoặc 50 mg) với 10,5 ml nước cất pha tiêm vô trùng.</p> <p><b>Pha loãng</b> với 250 ml dung dịch NaCl 0,9% hoặc Ringer lactat, có thể giảm còn 100 ml nếu cần thiết.</p> <p><b>Cách dùng:</b> Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ.</p> <p><i>*Nếu không có lọ 70mg, liều 70mg có thể pha từ 2 lọ 50mg.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không được dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.</li> <li>- Không trộn lẫn hoặc truyền Caspofungin cùng với các thuốc khác.</li> <li>- Không sử dụng bất kì dung môi nào chứa Glucose để pha truyền Caspofungin.</li> <li>- Dung dịch đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. Dung dịch sau pha loãng sử dụng trong 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc 48 giờ ở 2-8°C trong điều kiện vô khuẩn.</li> </ul>
<b>Micafungin</b>	<p><b>Hoàn nguyên</b> lọ thuốc với 5 ml dung dịch NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% (lấy từ chai 100ml) bằng cách bơm chậm dung môi vào dọc thành lọ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dung dịch sau khi pha loãng nên được bảo quản trong túi màu tránh ánh sáng, không nên sử dụng dung dịch vẫn đục hoặc có tủa.</li> </ul>

Hướng dẫn pha truyền & sử dụng		Lưu ý
	<p>thuốc. Sau đó xoay lọ nhẹ nhàng không được lắc, giảm thiểu việc tạo bọt của dung dịch đậm đặc.</p> <p><b>Pha loãng</b> lượng thuốc đã hoàn nguyên vào chai dung dịch pha tiêm đã dùng ban đầu, đảo ngược nhẹ nhàng.</p> <p><b>Cách dùng:</b> Truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 giờ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dung dịch sau khi hoàn nguyên nên được sử dụng ngay, loại bỏ phần thuốc còn thừa nếu không dùng hết.</li> <li>- Độ ổn định vật lý và hóa học của thuốc duy trì trong 96 giờ ở 25 °C với điều kiện tránh ánh sáng và pha thuốc đúng.</li> <li>- Không trộn lẫn hoặc truyền chung dung dịch Micafungin với các thuốc khác.</li> </ul>
<b>Fluconazol</b>	Dung dịch pha sẵn để truyền tĩnh mạch. Nên truyền trong vòng 1 giờ.	Sau khi mở dùng nên sử dụng ngay.

*Bảng 2.4. Tương tác cần lưu ý của Fluconazol*

	Thuốc	Hậu quả	Xử trí
<b>Chống chỉ định</b>	Astemizol, cisaprid, erythromycin (IV), halofantrin, pimozid, quinidin, terfenadin	Kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp

	Thuốc	Hậu quả	Xử trí
<b>Nghiêm trọng</b>	Rifampicin	Giảm nồng độ fluconazol	Tăng liều fluconazol
	Acenocoumarol, alfetanyl, amitriptylin, carbamazepin, celecoxib, cyclosporin, fentanyl, ivacaftor, methadon, midazolam (uống), nortriptylin, NSAIDs (naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac), olaparib, phenytoin, rifabutin, saquinavir, sirolimus, statins (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin), sulfonyleureas (clorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid), tacrolimus, thuốc chẹn kênh canxi (nifedipin, nifedipin, nicardipin, amlodipin, verapamil và felodipin), tofacitinib, vinblastin, vincristin, warfarin, zidovudin	Tăng nồng độ, giảm nguy cơ độc tính của thuốc bị tương tác	Theo dõi độc tính, cân nhắc giảm liều thuốc bị tương tác (cyclosporin giảm còn 1/2 liều).

*Bảng 2.5. Điều kiện thanh toán bảo hiểm y tế của các thuốc kháng nấm theo Thông tư số 30/2018/TT-BYT*

Thuốc	Đường dùng	Tỷ lệ thanh toán	Hạng bệnh viện được sử dụng
-------	------------	------------------	-----------------------------

<b>Fluconazol</b>	Uống	100%	Tất cả các cơ sở khám, chữa bệnh
	Truyền tĩnh mạch	100%	Hạng đặc biệt, Hạng I, II, III, IV
<b>Caspofungin</b>	Truyền tĩnh mạch	Quy bảo hiểm y tế thanh toán trong trường hợp: - Điều trị theo kinh nghiệm nhiễm nấm xâm lấn ( <i>Candida</i> hoặc <i>Aspergillus</i> ) ở BN nguy cơ cao có sốt, giảm bạch cầu trung tính; - Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn; - Điều trị nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các trị liệu khác.	Hạng đặc biệt, Hạng I

**\*Micafungin:** hiện tại vẫn chưa được quỹ BHYT thanh toán.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Bộ Y tế (2021). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn.
2. Bộ Y tế (2018). Thông tư số 30/2018/TT-BYT ngày 30/20/2018, về "Ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế".



3. Eggimann, P., Bille, J. & Marchetti, O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann. Intensive Care* 1, 37 (2011)
4. Peter G. Pappas et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 4, 15 February 2016, Pages e1–e50.
5. Thông tin sản phẩm caspofungin 70mg, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8956/smpc>, truy cập ngày 21/09/2022
6. Thông tin sản phẩm fluconazol 2mg/ml, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11532/smpc> truy cập ngày 21/09/2022
7. Thông tin sản phẩm micafungin 100mg, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11839/smpc> truy cập ngày 21/09/2022.

# XỬ TRÍ HẠ KALI MÁU TRÊN BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

DS. Lê Hồ Bảo Ân

Hạ kali máu là rối loạn điện giải thường gặp ở người bệnh điều trị nội trú. Đặc biệt, người bệnh sau can thiệp ngoại khoa có nguy cơ bị rối loạn điện giải do mất máu và mất dịch, do stress sau phẫu thuật, do dùng thuốc, truyền dịch, truyền máu và bệnh lý phẫu thuật tiềm ẩn. Hạ kali máu nặng có thể đe dọa tính mạng, nhất là ở bệnh nhân đồng mắc bệnh tim mạch. Do đó việc phát hiện sớm và xử lý đúng là vô cùng quan trọng.

## ❖ Báo cáo ca lâm sàng

Bệnh nhân L.V.D, nam, 69 tuổi, nặng 92kg.

Bệnh nhân nhập viện ngày 11/8, tái khám theo hẹn, đau hông trái nhẹ, wbc = 25k/ $\mu$ L nên nhập viện điều trị nội khoa.

Tiền căn: gout, uống thuốc nam không rõ loại, đã ngưng 4 năm; tăng huyết áp; không đái tháo đường.

Bệnh sử: nang thận trái nhiễm trùng đã dẫn lưu thận trái bằng mono J đầu tháng 8/2022.

Chẩn đoán lúc nhập viện: Nang thận thận nhiễm trùng – Đa nang gan, thận.

Chẩn đoán ra viện: Nang thận thận nhiễm trùng – Đa nang gan, thận – Viêm dạ dày – Hạ kali máu – Gout.

Diễn tiến:

- Bệnh nhân lúc nhận viện tỉnh, không sốt, wbc = 25k/ $\mu$ L, nồng độ  $K^+$  đo được là 3,4mmol/L. Sau 7 ngày điều trị nhiễm khuẩn với kháng sinh *piperacillin/tazobactam* và *amikacin*, ghi nhận bệnh nhân đi phân lỏng 2-3 lần/ngày kèm ăn uống kém.

- Kiểm tra ion đồ, nồng độ  $K^+$  đo được là 2,5mmol/L nên bổ sung kali clorid 0,6mg, uống 2 viên x 3 lần/ngày. Sau 2 ngày kiểm tra lại  $K^+$  là 2,4mmol/L, chỉ định kali clorid 10%/10ml truyền tĩnh

mạch 2 ống x 2 lần/ngày. Ion đồ được kiểm tra mỗi ngày. Sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân không còn ghi nhận tiêu chảy, nồng độ K<sup>+</sup> đo được là 3,5mmol/L.

### ❖ Bàn luận

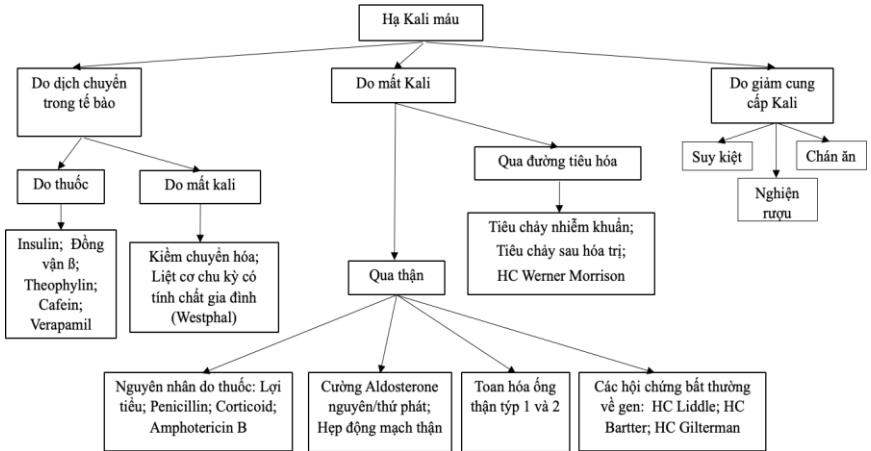
Nồng độ kali máu bình thường nằm trong khoảng 3,5 – 5,5mmol/L. Hạ kali máu được định nghĩa là nồng độ kali máu *dưới 3,5mmol/L*. Hạ kali máu được chia làm 3 mức độ gồm nhẹ - vừa - nặng, cùng với triệu chứng đi kèm được mô tả trong *Bảng 3.1*:

*Bảng 3.1. Mức độ hạ kali máu*

Mức độ hạ kali máu	Nồng độ kali máu (mmol/L)	Triệu chứng tiềm ẩn
<b>Nhẹ</b>	3,0 - 3,5	Thường không triệu chứng, * <i>loạn nhịp tim</i>
<b>Vừa</b>	2,5 - 2,9	Suy nhược, mệt mỏi, táo bón, * <i>loạn nhịp tim</i>
<b>Nặng</b>	< 2,5	Tiêu cơ vân, yếu cơ, * <i>loạn nhịp tim</i> Nếu < 2.0, liệt tứ chi, ngừng thở

**\*Lưu ý: Ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim, suy tim, phì đại thất trái, ngay cả hạ kali máu nhẹ cũng làm tăng khả năng loạn nhịp tim**

Hạ kali máu thường do 3 nguyên nhân chính:  
 Do mất kali – Do dịch chuyển trong tế bào - Do thiếu  
 cung cấp kali (xem hình 3.1.)



*Hình 3.1. Nguyên nhân hạ Kali máu*

Việc điều trị hạ kali máu phải bao gồm điều trị nguyên nhân đồng thời bổ sung kali cho bệnh nhân. Bổ sung kali cho bệnh nhân phụ thuộc vào diễn biến lâm sàng, các bệnh kèm theo và mức độ nặng của hạ kali. Ở những bệnh nhân với mức hạ kali máu vừa và không có tiền sử bệnh lý tim mạch, chế độ ăn giàu kali thường đáp ứng tốt. Nếu tình trạng hạ kali máu kéo dài thì việc điều trị bằng thuốc là cần thiết. Chi

tiết hướng dẫn bổ sung kali và điều trị hạ kali máu tham khảo *Bảng 3.2* và *Bảng 3.3*.

*Bảng 3.2. Thực phẩm chứa hàm lượng kali cao*

Mức độ kali trong thực phẩm	Các loại thực phẩm tiêu biểu
<b>Hàm lượng cao nhất</b> (> 1000 mg [25mmol]/100g)	Sung sấy khô Ri đường (ri mật)
<b>Hàm lượng rất cao</b> (> 500 mg [12,5mmol]/100g)	Trái cây khô (chà là, mận) Quả hạch; Ngũ cốc; Đậu ngự Bơ; Mầm lúa mì
<b>Hàm lượng cao</b> (> 250 mg [6,2mmol]/100g)	Rau củ: cải bó xôi, cà chua, bông cải, bí mùa đông, củ dền, cà rốt, khoai tây Trái cây: chuối, dưa lưới, kiwi, cam, xoài Thịt: thịt bò, heo, bê, cừu

*Bảng 3.3. Điều trị hạ kali máu*

Mức độ hạ kali máu	Cách xử trí
<b>Hạ kali máu nhẹ</b> $K^+$ 3,0 – 3,4mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bù đường uống: 75mmol/ngày (khoảng 6g/ngày), chia làm 4-6 lần</li> <li>Nếu không dung nạp đường uống, truyền tĩnh mạch: 20-40mmol/ngày</li> </ul>
<b>Hạ kali máu trung bình</b> $K^+$ 2,5 – 2,9mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bù đường uống: 100mmol/ngày (khoảng 8g/ngày), chia làm 4-6 lần</li> </ul>

Mức độ hạ kali máu	Cách xử trí
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu không dung nạp đường uống, truyền tĩnh mạch: 20-40mmol/ngày hoặc tham khảo <b>bảng tính</b> bên dưới</li> </ul>
<b>Hạ kali máu nặng</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>K^+ &lt; 2,5\text{mmol/L}</math></li> <li><math>K^+ 2,5 - 2,9\text{mmol/L}</math> và <b>bệnh nhân có dùng digoxin</b></li> <li><b>Hạ kali máu CÓ triệu chứng (liệt cơ và dấu hiện nặng trên điện tim)</b></li> </ul>	Truyền tĩnh mạch: <b>xem bảng tính</b> bên dưới
<p><u>Bảng tính:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>K^+</math> thiếu hụt (mmol) = cân nặng bệnh nhân (kg) x 0,4 x (<math>[K^+]</math> mong muốn - <math>[K^+]</math> đo)</li> <li>Lượng <math>K^+</math> yêu cầu hàng ngày tối thiểu = cân nặng bệnh nhân (kg) x 1</li> </ul> <p>⇒ <i>Tổng lượng <math>K^+</math> cần bổ sung tối thiểu (mmol) = <math>K^+</math> thiếu hụt (mmol) + Lượng <math>K^+</math> yêu cầu hàng ngày tối thiểu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <u>Giảm kali máu cấp hoặc không đáp ứng sau khi đã bổ sung kali:</u> xem xét truyền tĩnh mạch magnesium với liều 24 – 32 mmol (tương đương 6 – 8g magnesi sulfat heptahydrat)/24 giờ).</li> </ul>	
<p><u>Lưu ý:</u> KHÔNG được tiêm tĩnh mạch trực tiếp. Pha loãng với thể tích lớn ít nhất 500mL dịch truyền (NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringer lactat, ...) và truyền tĩnh mạch chậm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tốc độ truyền 10 – 40 mEq/giờ. Tốc độ truyền tối đa (chỉ với truyền tĩnh mạch trung tâm) là 40 mEq/giờ, kèm theo dõi điện tâm đồ liên tục.</li> <li>Nồng độ pha loãng tối đa 4g/ lít hay 53,6 mmol/l</li> </ul>	

Bệnh nhân L.V.D. bị hạ kali máu do ăn uống kém và mất dịch do đi tiêu phân lỏng 2 - 3 lần/ngày. Bệnh nhân nặng 92kg, về lý thuyết, tổng lượng kali thiếu hụt cần bổ sung để nâng nồng độ  $K^+$  từ 2,5mmol/L lên 3,5mmol/L sẽ là 128,8mmol  $K^+$ . Trong trường hợp vẫn cung cấp được kali bằng chế độ ăn thì lượng kali thiếu hụt là 36,8 mmol  $K^+$ . Bệnh nhân không có dùng digoxin và không có triệu chứng của hạ kali máu nên có thể dùng đường uống với liều 12-15 viên KCl 500mg/ngày. Cần uống thuốc vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn với nhiều nước. Nếu không dung nạp với đường uống, cần thay bằng dạng truyền tĩnh mạch với liều 3-9 ống Kali clorid 10%/10ml/ngày tùy theo dinh dưỡng của người bệnh.

### ❖ Kết luận

Hạ kali máu là một rối loạn điện giải thường gặp nhưng hay bị bỏ qua hoặc điều trị “thấp hơn” trong thực hành lâm sàng. Mặc dù tình trạng này thường sớm hồi phục ở những bệnh nhân tổng trạng còn tốt, tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy kiệt hoặc có bệnh lý tim mạch/ hô hấp đi kèm thì hạ kali máu có thể



gây kéo dài thời gian nằm viện. Do đó, hiểu rõ được nguyên nhân hạ kali máu đồng thời xử lý phù hợp và kịp thời sẽ giúp tăng cường hiệu quả điều trị.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Hạ kali máu: chẩn đoán và điều trị. Đăng tải ngày 04/02/2020. Từ trang <https://benhvien108.vn/ha-kali-mau-chan-doan-va-dieu-tri.htm>
2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh viện Bình Dân năm 2017 – Tập 3. Nội khoa-Gây mê hồi sức
3. Julie R. Ingelfinger. Disorders of Fluids and Electrolytes. Truy cập ngày 29/09/2022, từ trang <https://www.nejm.org/doi/story/10.1056/feature.2015.06.16.43>
4. Nike Abloye. Treatment of acute hypokalaemia in adults. Truy cập ngày 29/09/2022, từ trang <https://www.formularywkccgmtw.co.uk/media/1578/treatment-of-acute-hypokalaemia-in-adults.pdf>
5. Thông tin sản phẩm Potassium Chloride Concentrate 15%. Truy cập ngày 29/09/2022, từ trang <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6272/smpc>
6. Thông tin sản phẩm Potassium Chloride Concentrate 15%. Truy cập ngày 29/09/2022, từ trang <https://www.uptodate.com/contents/potassium-chloride-drug-information>

# L-ORNITHINE L-ASPARTATE: CÁCH TIẾP CẬN MỚI ĐIỀU TRỊ GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU

*DS. Trần Thị Tường Vy*

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) là bệnh gan mãn tính, hiện tại các phương pháp điều trị vẫn còn hạn chế.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là bệnh lý dựa trên tình trạng gan nhiễm mỡ hoặc gan thoái hóa mỡ (steatosis) không phải do uống nhiều rượu ( $\geq 20$  g/ngày đối với nữ,  $\geq 30$  g/ngày đối với nam). Bệnh có liên quan chặt chẽ với béo phì và hội chứng chuyển hóa do năng lượng không được tiêu hao và sự tích tụ mỡ dưới dạng các giọt lipid trong tế bào gan. Phổ bệnh lý của NAFLD trải dài từ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-Alcoholic Steatohepatitis - NASH) đến xơ gan, trong nhiều

trường hợp tiến triển dẫn đến ung thư biểu mô tế bào gan. Các yếu tố nguy cơ của NAFLD bao gồm béo phì, đái tháo đường týp 2, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu có hoặc không có tăng men gan. Một số nguyên nhân khác gây ra gan nhiễm mỡ có thể là thuốc hoặc do di truyền. Tuy nhiên hầu hết các trường hợp NAFLD và NASH là do thừa cân và béo phì.

NAFLD và NASH hiện đang là nguyên nhân hàng đầu của bệnh gan mãn tính trên toàn thế giới với khoảng 25% dân số thế giới bị ảnh hưởng bởi NAFLD. Hậu quả dẫn đến là bệnh gan giai đoạn cuối, bệnh tim mạch và tử vong. Phương pháp điều trị bảo tồn là giảm cân và thay đổi lối sống.

### ❖ Sinh lý bệnh NAFLD

Sự phát triển của NAFLD là quá trình phức tạp và chưa được hiểu rõ hoàn toàn, chủ yếu là do ảnh hưởng từ chế độ ăn uống như chế độ ăn nhiều fructose, chất béo bão hòa hoặc chế độ ăn thiếu methionin/ choline. Sự cung cấp thừa triglycerid và glucose làm tăng tân tạo lipid và thay đổi hình thành các phần tử lipoprotein. Từ đó, việc mất cân bằng oxy hoá và rối

loạn lưới nội chất do giảm quá trình oxy hoá axit béo trong ty thể và tăng oxy hoá axit béo của thể peroxisome dẫn đến tổn thương tế bào, làm chết tế bào gan và hậu quả là gây viêm. Đồng thời, sự kết hợp nhiều yếu tố này làm thúc đẩy NAFLD thành NASH.

NAFLD có thể được chia thành 2 loại riêng biệt. Loại NAFLD đầu tiên có mối quan hệ hẹp với hội chứng chuyển hóa và những quan điểm hiện tại cho rằng kháng insulin là cơ chế sinh lý bệnh chính. Loại thứ 2 có mối quan hệ với các bệnh lý viêm nhiễm có thể dẫn tới sự xuất hiện của gan nhiễm mỡ. Trong trường hợp này, tình trạng viêm nhiễm như viêm gan C và HIV có thể là nguyên nhân nhưng cũng có liên quan đến thuốc (dinh dưỡng toàn phần qua đường tiêu hóa, glucocorticoid, tamoxifen, tetracycline, amiodaron, methotrexate, axit valproic, vinyl clorua) và các độc tố cụ thể hoặc chuyển hóa do di truyền hoặc mắc phải (ví dụ như loạn dưỡng mỡ hoặc suy mòn hoặc phẫu thuật nối ruột).

### ❖ Các phương pháp điều trị NAFLD

Mục tiêu điều trị của NAFLD là giảm đề kháng insulin, giảm tổn thương cơ quan tim mạch và giảm suy gan. Hiện tại vẫn chưa có loại thuốc nào được chấp thuận để điều trị NAFLD/ NASH nên cần giảm nguy cơ NAFLD cũng như ngăn ngừa NASH tiến triển thành xơ gan và các biến chứng gan bằng thay đổi lối sống.

Các hoạt động thể chất thường xuyên, ăn uống lành mạnh, kiểm soát khẩu phần ăn và duy trì cân nặng hợp lý là lựa chọn dự phòng phù hợp. Giảm ít nhất 3-5 % trọng lượng cơ thể có thể làm giảm chất béo trong gan. Có thể cần giảm 7-10% trọng lượng cơ thể để làm giảm viêm và xơ hóa gan. Tuy nhiên, giảm cân quá nhanh và suy dinh dưỡng cũng làm cho bệnh gan trở nên trầm trọng hơn. *Một số phương pháp thay đổi chế độ ăn uống được đề nghị như sau:*

- Hạn chế ăn chất béo, chứa nhiều calo. Thay thế chất béo bão hòa và chất béo chuyển hóa trong chế độ ăn uống bằng chất béo không bão hòa, đặc biệt là axit béo omega 3 có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim trên người bệnh NAFLD.

- Ăn nhiều thực phẩm có chỉ số đường huyết thấp, chẳng hạn như một số loại trái cây, rau và ngũ cốc nguyên hạt so với những thực phẩm có chỉ số đường huyết cao như bánh mì, gạo trắng và khoai tây.

- Tránh thực phẩm và đồ uống có chứa một lượng lớn đường đơn, đặc biệt là fructose. Fructose được tìm thấy trong nước ngọt có đường, đồ uống thể thao, trà và nước trái cây. Đường ăn trái qua quá trình tiêu hóa cũng nhanh chóng biến đổi thành glucose và fructose.

Về *phương pháp điều trị bằng thuốc*, chỉ có vài hoạt chất cho thấy có tiềm năng đang được nghiên cứu lâm sàng (xem bảng 4.1). Ở Hoa Kỳ, phối hợp vitamin E và pioglitazone hoặc liraglutide thường được áp dụng, nhưng điều trị này chưa được chấp thuận ở châu Âu. Có thể tìm thấy các khuyến cáo liên quan điều trị NAFLD trong Hướng dẫn quản lý lâm sàng của Hiệp hội Châu Âu về nghiên cứu gan (EASL), hoặc về đái tháo đường (EASD) và về béo phì (EASO).

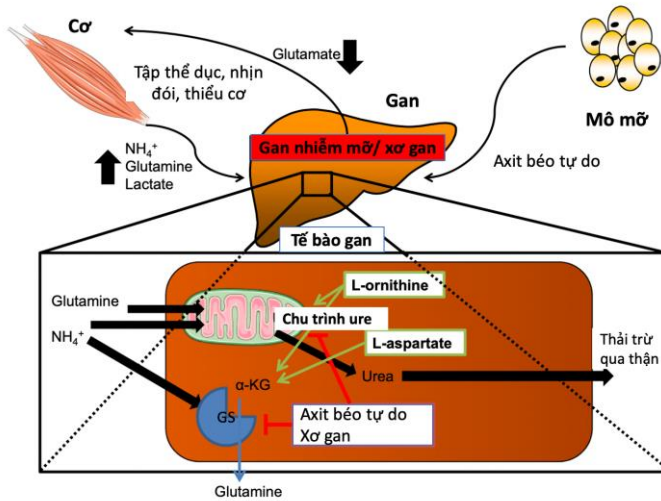
*Bảng 4.1. Các hoạt chất điều trị NAFLD/ NASH trong pha III nghiên cứu lâm sàng*

<b>Hoạt chất</b>	<b>Cơ chế tác động</b>	<b>Hiệu quả mong muốn</b>
<b>Axit obeticholic</b>	Đồng vận thụ thể farnesoid-X	Cải thiện độ nhạy của insulin và giảm tần sinh đường và triglycerid máu
<b>Elafibranor</b>	Đồng vận kép thụ thể $\alpha$ và $\delta$ hoạt hoá peroxisome proliferator	Cải thiện sự hằng định nồng độ đường và chuyển hoá insulin và giảm viêm
<b>Cenicriviroc</b>	Đối vận thụ thể týp 2 và 5 chemokine (C-C motif)	Giảm đáp ứng viêm do tổn thương tế bào gan bởi tế bào Kuffer, do đó giảm xơ gan
<b>Selonsertib</b>	Ức chế kinase 1 điều hoà dấu hiệu apoptosis	Giảm viêm gan, apoptosis gan và xơ gan do rối loạn oxy hoá

### ❖ Sử dụng LOLA trong điều trị NAFLD

Trong nhiều chức năng chuyển hoá axit amin của gan, quá trình dị hóa axit amin và giải độc amoniac diễn ra trong tế bào gan. L-ornithine L-aspartate (LOLA) là một hỗn hợp các axit amin nội sinh được cho là làm tăng cường loại bỏ amoniac ở bệnh nhân xơ gan. Do

đó, vai trò của LOLA trong điều trị các biến đổi chuyển hoá của NAFLD được gợi ý theo cách tiếp cận lý thuyết như sau (xem hình 4.1).



Hình 4.1. Cơ chế tác động gợi ý của LOLA trong điều trị NAFLD

Về hiệu quả bảo vệ gan đã biết của LOLA, cơ chế hoạt động chính là giảm nồng độ amoniac trong bệnh gan cấp tính, cấp trên nền mãn và mãn tính thông qua 2 cơ chế riêng biệt là tăng cường tổng hợp ure (L-ornithin là chất trung gian chuyển hóa trong chu trình ure) và tăng cường tổng hợp glutamin thông qua enzyme glutamin synthetase (GS). Bên cạnh đó,



glutamate có nguồn gốc từ LOLA cũng có thể chuyển hóa thành glutathione, đây là chất chống oxy hóa quan trọng để bảo vệ tế bào và cải thiện tuần hoàn gan. Ngoài tác động trực tiếp của LOLA trên gan, còn một vai trò bảo vệ gan gián tiếp nhờ vào tác dụng đảo ngược một phần tình trạng thiếu cơ hoặc teo cơ người già (sarcopenia) và hình thành oxit nitrit từ L-arginine giúp cải thiện vi tuần hoàn ở gan.

Về mối quan hệ giữa amoniac và tổn thương gan trong NAFLD, một nghiên cứu đã khảo sát hàm lượng amoniac trong gan và bệnh não gan ở các bệnh gan mãn tính, bao gồm NAFLD. Kết quả là sự tích lũy amoniac trong gan đều tìm thấy ở người bệnh và mẫu động vật bị NAFLD hoặc NASH. Việc nhuộm mô học các mô gan cho thấy có sự liên quan rõ rệt giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh và nồng độ amoniac. Thêm vào đó, tích lũy axit béo làm giảm tính năng của các enzyme tham gia chu trình ure, cũng như giảm sự chuyển hóa qua GS đến 50% được tìm thấy ở mẫu gan sinh thiết ở bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ và tăng men gan. Vì vậy, **xử trí tăng amoniac được xem là mục tiêu trong điều trị NAFLD.**

Về hiệu quả của LOLA trong NAFLD, hiện tại chỉ có một vài nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng chỉ ra được hiệu quả có thể có của LOLA trên NAFLD. Thử nghiệm trên loại chuột Sprague-Dawley bị xơ gan, điều trị với LOLA làm ổn định chuyển hoá axit amin và tăng lượng glutamin vốn đã được chứng minh có vai trò bảo vệ trong NAFLD/ NASH. Như vậy, các chứng cứ gián tiếp gợi ý LOLA có thể làm giảm tổn thương gan trong NAFLD bằng cách giảm nồng độ amoniac và mất cân bằng oxy hoá.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, một nghiên cứu của tác giả K. Grüngreiff năm 2001 trên 1167 bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính bao gồm cả bệnh gan nhiễm mỡ cho thấy LOLA làm giảm đáng kể nồng độ men gan trong máu (AST, ALT, và  $\gamma$ -GT) lên đến 70%, với hiệu quả đạt được tùy thuộc vào giai đoạn điều trị và liều sử dụng. Phân tích cũng cho thấy chỉ những bệnh nhân hoàn toàn kiêng rượu mới đạt được kết quả tối ưu về men gan.

Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đa liều trên 72 bệnh nhân cho thấy rằng điều trị 12 tuần

bằng LOLA đường uống (6g/ngày hoặc liều cao 12g/ngày) dẫn đến giảm men gan và triglycerid, đi kèm với sự cải thiện đáng kể tỷ lệ gan/lách trong kiểm tra CT. Tương tự, một nghiên cứu gần hơn năm 2018 cho thấy việc dùng LOLA có vẻ làm cải thiện vi tuần hoàn trong gan trên bệnh nhân NASH có xo gan nhẹ. Mặc dù trong các nghiên cứu này chứng minh LOLA có thể làm giảm tổn thương gan ở bệnh nhân NAFLD, nhưng hạn chế là việc sử dụng nồng độ transaminase trong máu như thước đo chính hiệu quả điều trị vì các men gan không đặc hiệu để đánh giá tổn thương gan trong NAFLD hoặc NASH. Do đó, cần thêm những nghiên cứu với các chỉ số tin cậy như chỉ số mỡ trong gan và viêm gan để xác định hiệu quả của LOLA cho điều trị NAFLD.

## ❖ Kết luận

Các dữ liệu hiện tại đều chứng minh vai trò của amoniac như là nguyên nhân gây tổn thương gan trong các bệnh gan tiến triển. Bằng chứng từ các thử nghiệm tiền lâm sàng và vài nghiên cứu lâm sàng ủng hộ giả thuyết rằng LOLA có tác dụng bảo vệ gan trong xơ gan. Các cơ chế giả định về tác dụng của LOLA trong NAFLD là tăng cường loại bỏ amoniac, tăng khả năng chống oxy hóa và giảm peroxy hóa lipid nhờ glutamin và glutathion, cải thiện vi tuần hoàn gan do oxit nitrit có nguồn gốc từ L-arginine. Những tác dụng này nên được nghiên cứu trong các cơ sở lâm sàng được kiểm soát tốt để chứng minh liệu LOLA có phải là một phương pháp điều trị khả thi cho NAFLD hoặc NASH hay không. Việc làm sáng tỏ thêm các vấn đề liên quan đến amoniac và chất trung gian có tiềm năng không chỉ trong việc xác định các cơ chế sinh lý bệnh mà còn giúp thiết kế các chiến lược điều trị mới, đồng thời cung cấp các dấu ấn sinh học để phân tầng nguy cơ liên quan đến NAFLD/NASH.

## Tài liệu tham khảo

1. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63-68
2. Canbay, A., Sowa, JP. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs* **79** (Suppl 1), 39–44 (2019)
3. NIDDK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) & NASH. Truy cập từ trang <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/nafl-d-nash>, ngày 03/10/2022.
4. Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* **22**, 63 (2022)