

Tương tác thuốc

Methotrexat: Tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết thanh, dẫn đến tăng độc tính của methotrexat (suy tủy, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu hồng cầu khổng lồ). Nếu có thể, tránh phối hợp hai thuốc này. Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, cần tăng cường theo dõi các biểu hiện bất thường về huyết học ở bệnh nhân, có thể sử dụng acid folic để điều trị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Thuốc chống đông máu nhóm coumarin (acenocoumarol, warfarin): Tăng tác dụng chống đông máu khi sử dụng co-trimoxazol đồng thời với warfarin. Nếu có thể, tránh phối hợp và thay thế bằng kháng sinh khác hoặc sử dụng heparin và các dẫn chất để chống đông. Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin ở bệnh nhân, có thể cần giảm liều warfarin (khoảng 10 - 20%) khi sử dụng đồng thời với co-trimoxazol.

Thuốc uống điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurê: Tăng nguy cơ hạ đường huyết. Cần nhắc sử dụng các kháng sinh khác không bị chuyển hóa bởi CYP2C9 (như ampicilin, cephalixin) ở bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng các thuốc nhóm sulfonylurê. Cũng có thể sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường khác như insulin để thay thế. Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng co-trimoxazol.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể AT₁: Tăng nguy cơ tăng kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tuổi cao, suy thận, đái tháo đường, có bệnh tim mạch hoặc sử dụng đồng thời cùng các thuốc giảm tải trừ kali. Nếu có thể, tránh phối hợp ở bệnh nhân cao tuổi, có hoặc không mắc kèm suy thận. Trong trường hợp cần phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh.

Metronidazol: Có thể gây phản ứng tương tự disulfiram (cai rượu) khi truyền tĩnh mạch đồng thời với co-trimoxazol. Có thể thay thế bằng co-trimoxazol sử dụng qua đường uống. Theo dõi các dấu hiệu của phản ứng tương tự disulfiram khi metronidazol sử dụng đồng thời với các thuốc dùng đường tĩnh mạch có chứa ethanol như dịch truyền co-trimoxazol.

Tương kỵ

Dung dịch truyền tĩnh mạch co-trimoxazol tương kỵ với các thuốc: cisatracurium, fluconazol, foscarnet, linezolid, midazolam, pantoprazol và verapamil.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau đầu, rối loạn tâm thần, bất tỉnh, phù mắt, ức chế tủy xương và tăng nhẹ enzym gan.

Xử trí: Có thể gây nôn để giải độc, rửa dạ dày. Phụ thuộc tình trạng suy thận của bệnh nhân để chỉ định bù dịch phù hợp trong trường hợp lượng nước tiểu của bệnh nhân thấp. Cần theo dõi xét nghiệm huyết học và sinh hóa cần thiết (như điện giải đồ) của bệnh nhân.

Thảm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ. Thảm phân màng bụng không có hiệu quả trong thải trừ thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2016.

CROMOLYN
(Natri cromoglicat)

Tên chung quốc tế: Sodium cromoglicate.

Mã ATC: A07EB01, D11AH03, R01AC01, R03BC01, S01GX01.

Loại thuốc: Thuốc chống dị ứng, thuốc ổn định màng tế bào mast.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình hít định liều: 0,8 mg/lần hít, 5 mg/lần hít.

Bình xịt khí dung qua mũi: 5,2 mg/lần xịt.

Dung dịch khí dung: 20 mg/2 ml.

Nang bột hít: 20 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/ml.

Viên nang: 100 mg.

Dung dịch nhỏ mắt: 20 mg/ml, 40 mg/ml.

Dược lực học

Cromolyn ức chế giải phóng các chất trung gian của phản ứng dị ứng typ I, bao gồm histamin và các cysteinyl leucotrien từ các tế bào mast đã hoạt hóa sau phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể. Thuốc cũng có tác dụng ức chế phản ứng dị ứng typ III (phức hợp miễn dịch lưu hành) nhưng với mức độ yếu hơn. Tác dụng của cromolyn trên tế bào mast không chi giới hạn ở sự ức chế bài tiết gây ra bởi kháng nguyên do thuốc cũng thể hiện tác dụng ức chế sự kích thích bài tiết gây ra bởi các chất gây tăng thấm tế bào mast khác (như polyamin 48/80). Ngoài ra, thuốc có thể có tác dụng ức chế kênh calci trên màng tế bào mast và ức chế giải phóng histamin từ dưỡng bào bằng cách điều hòa phản ứng phosphoryl hóa một protein đặc hiệu có liên quan đến các cơ chế bài tiết của tế bào mast. Sử dụng cromolyn trên các bệnh nhân hen phế quản có tác dụng làm giảm tỷ lệ bạch cầu ưa acid trong dịch rửa phế quản. Có một số bằng chứng cho thấy cromolyn có thể gây giảm nhạy cảm khi sử dụng kéo dài. Thuốc không có tác dụng kháng histamin trực tiếp, kháng cholinergic, kháng serotonin, chống viêm hoặc các tác dụng kiểu corticosteroid. Mặc dù cromolyn có thể có tác dụng gián tiếp phế quản với mức độ nhất định, thuốc chỉ có tác dụng dự phòng và không có vai trò trong điều trị cơn hen phế quản cấp.

Dược động học

Sau khi hít, khoảng 8% liều được hấp thu tại phổi, phần còn lại được nuốt rồi thải ra ngoài theo phân. Với dạng nhỏ mũi, tỷ lệ cromolyn được hấp thu hệ thống dưới 7%. Với dạng dung dịch nhỏ mắt, chỉ có một lượng rất nhỏ (khoảng 0,03%) cromolyn được hấp thu hệ thống. Thuốc ít được hấp thu qua đường tiêu hóa với tỷ lệ hấp thu không vượt quá 1%.

Cromolyn liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 63 - 76%. Thuốc hầu như bị ion hóa hoàn toàn tại pH sinh lý. Do cả dạng ion hóa và dạng acid tự do đều phân cực mạnh và không tan trong lipid, thuốc khó vượt qua hầu hết các màng sinh học. Thuốc phân bố vào dịch não tủy với lượng không đáng kể và ít có khả năng qua nhau thai. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 0,13 lít/kg.

Cromolyn không bị chuyển hóa. Sau khi được hấp thu vào máu, cromolyn nhanh chóng được bài tiết dưới dạng nguyên vẹn qua mật và qua nước tiểu. Ngoài ra, một tỷ lệ lớn cromolyn so với liều dùng (80 - 87%) được bài tiết qua phân do không được hấp thu. Nửa đời thải trừ của thuốc từ 80 - 90 phút.

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng.

Viêm kết mạc dị ứng, viêm kết - giác mạc theo mùa.

Dự phòng hen phế quản: Thuốc được sử dụng như liệu pháp thay thế trên các bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên mắc hen phế quản dai dẳng mức độ nhẹ; ngoài ra, thuốc cũng có thể được chấp nhận sử dụng để dự phòng trước khi gắng sức hoặc phơi nhiễm bắt buộc với kháng nguyên.

Tăng dưỡng bào toàn thân.

Dị ứng thức ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cromolyn.

Thận trọng

Cromolyn không phải là một thuốc giãn phế quản, do đó không nên sử dụng cromolyn dạng hít để điều trị cơn co thắt phế quản cấp, đặc biệt đối với bệnh nhân hen phế quản. Các bệnh nhân đang sử dụng dung dịch khí dung cromolyn cần được khuyến cáo thuốc hấp thụ kém khi dùng đường uống và không hữu ích để điều trị hen phế quản nếu dùng theo đường này.

Bệnh nhân cần được khuyến cáo cromolyn không có tác dụng cải thiện triệu chứng ngay sau những liều đầu tiên. Do đó, cần tiếp tục sử dụng thuốc đều đặn trong thời gian lên tới 2 - 4 tuần để đạt được tác dụng tối ưu trong dự phòng hen phế quản hoặc trong thời gian lên tới 1 - 2 tuần đối với trường hợp viêm mũi dị ứng.

Cần thận trọng khi giảm liều hoặc ngừng sử dụng cromolyn trên các bệnh nhân hen phế quản do các triệu chứng hen có thể tái phát. Mặc dù nhu cầu sử dụng corticosteroid trên các bệnh nhân hen phế quản có thể giảm khi điều trị bằng cromolyn, việc giảm liều corticosteroid cần được thực hiện một cách từ từ và rất thận trọng. Giảm liều hoặc ngừng sử dụng corticosteroid có thể dẫn tới bùng phát hen phế quản. Sau khi dùng cromolyn và giảm liều corticosteroid, có thể cần khôi phục lại chế độ liều corticosteroid đã dùng trước đó nếu xuất hiện đợt bùng phát hen phế quản hoặc trong thời gian bệnh nhân gặp stress như chấn thương, phẫu thuật hoặc ốm nặng.

Để tối ưu hóa hiệu quả điều trị, bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm cần được hướng dẫn sử dụng thuốc trước thời kỳ phơi nhiễm với kháng nguyên 1 - 2 tuần và tiếp tục điều trị duy trì trong thời kỳ phơi nhiễm với kháng nguyên, bất kể triệu chứng viêm mũi có xuất hiện hay không. Mặc dù triệu chứng đau mũi và/hoặc hắt hơi có thể xuất hiện ngay sau khi hít dung dịch cromolyn qua mũi, không cần phải ngừng sử dụng thuốc.

Không nên sử dụng dạng khí dung cromolyn có chứa chất đẩy clorofluorocarbon trên các bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành hoặc có tiền sử loạn nhịp tim.

Cần ngừng sử dụng cromolyn nếu xuất hiện viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid hoặc thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin tại phổi.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhi dưới 2 tuổi do độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập cho nhóm bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cromolyn chỉ gây ra các ADR trên bào thai khi sử dụng những liều rất cao theo đường tĩnh mạch. Trong một số nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện trên hơn 500 phụ nữ sử dụng cromolyn trong ba tháng đầu của thai kỳ, không phát hiện mối tương quan giữa sử dụng cromolyn và tăng tỷ lệ khiếm khuyết sơ sinh. Tuy nhiên, do chưa có đủ bằng chứng để thiết lập độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ mang thai, chỉ nên sử dụng cromolyn trong thai kỳ nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Dựa trên đặc tính lý hóa của thuốc, cromolyn được dự đoán ít có khả năng bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện tại chưa cho phép kết luận cromolyn có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Cần nhắc lợi ích của thuốc với người mẹ và nguy cơ tiềm tàng đối với trẻ nhỏ khi sử dụng cromolyn trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Cơ - xương - khớp: đau cơ.

Da: phát ban, ngứa.

Hô hấp: khô khè, ho.

Mắt: cảm giác đau nhói hoặc nóng rát thoáng qua ở mắt (dùng trong nhãn khoa), co đồng tử.

Thần kinh: đau đầu, kích động.

Tiêu hóa: kích ứng miệng, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Hiếm gặp

Da: đỏ da toàn thân.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở, ho ra máu, thâm nhiễm phổi kèm theo tăng bạch cầu ái toan.

Huyết học: thiếu máu, tăng hồng cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết cầu toàn thể.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn (khó thở, phù, phát ban), phản ứng phản vệ, lupus ban đỏ.

Thần kinh: viêm dây thần kinh ngoại vi, co giật.

Tiết niệu: tiểu tiện khó.

Tiêu hóa: viêm tuyến mang tai, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Tim mạch: rối loạn nhịp tim, viêm quanh tim, viêm mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cromolyn nếu xuất hiện viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin hoặc thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin tại phổi trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Tùy theo chỉ định, cromolyn có thể được dùng theo đường uống, hít qua miệng, xịt mũi hoặc dung dịch nhỏ mắt.

Đối với dạng dung dịch uống, cần pha loãng dung dịch đậm đặc ban đầu trong một cốc nước. Dung dịch sau pha loãng cần được uống ít nhất 30 phút trước bữa ăn. Không được trộn dung dịch thuốc với nước trái cây, sữa hoặc thức ăn.

Khi sử dụng đường hít qua miệng, có thể dùng bình hít định liều hoặc dung dịch khí dung kèm theo máy tạo khí dung với tốc độ phun và mặt nạ thích hợp (không dùng thiết bị tạo khí dung thủ công). Cần hướng dẫn bệnh nhân các thao tác sử dụng bình hít định liều trước khi dùng thuốc. Cần ưu tiên sử dụng dạng dung dịch khí dung trên trẻ nhỏ (đặc biệt với trẻ dưới 5 tuổi) do đối tượng này có thể khó tuân thủ các kỹ thuật với bình hít định liều.

Liều dùng

Dự phòng hen phế quản (kiểm soát dài hạn):

Bình hít định liều: Liều khởi đầu thường dùng trên người lớn và trẻ em từ 5 tuổi trở lên là 1,6 mg/lần (tương đương 2 nhát hít), dùng 4 lần mỗi ngày.

Dung dịch khí dung: Liều khởi đầu thường dùng trên người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên là 20 mg/lần, dùng 4 lần mỗi ngày.

Khi bệnh nhân đã được điều trị ổn định với cromolyn và không còn nhu cầu sử dụng các thuốc dùng kèm (corticosteroid), có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần mỗi ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi, có thể cần phải tăng liều cromolyn và/hoặc các thuốc khác.

Dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức, lạnh hoặc do ô nhiễm môi trường:

Bình hít định liều: Người lớn và trẻ em từ 5 tuổi trở lên dùng 1,6 mg (tương đương 2 nhát hít) trước khi gắng sức hoặc tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (thường trước 10 - 15 phút và không quá 60 phút).

Dung dịch khí dung: Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên dùng 20 mg trước khi gắng sức hoặc tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (thường trước 10 - 15 phút và không quá 60 phút).

Viêm mũi dị ứng:

Liều thường dùng trên người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên là xịt vào mỗi bên mũi 1 liều 5,2 mg, dùng 3 - 4 lần mỗi ngày. Nếu cần, có thể sử dụng mức liều như trên với tần suất 6 lần mỗi ngày. Cần bắt đầu sử dụng thuốc trước khi phơi nhiễm với kháng nguyên 1 - 2 tuần.

Viêm kết mạc dị ứng:

Liều thường dùng trên người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên là từ 1 đến 2 giọt dung dịch cromolyn 4% dùng cho nhãn khoa (1 giọt chứa khoảng 1,6 mg cromolyn) vào mỗi mắt, ngày 4 - 6 lần cách đều nhau.

Bệnh tăng dưỡng bào toàn thân:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Liều khởi đầu thường dùng là 200 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước mỗi bữa ăn và vào lúc đi ngủ.

Trẻ em 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu thường dùng là 100 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 2 tuổi: Liều khởi đầu thường dùng là 20 mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 lần.

Nếu bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ sau 2 - 3 tuần dùng thuốc với mức liều như trên, có thể tăng liều tùy theo đáp ứng lâm sàng nhưng không được vượt quá 20 mg/kg mỗi ngày cho trẻ dưới 6 tháng tuổi, 30 mg/kg mỗi ngày cho trẻ từ 6 tháng đến 2 năm tuổi, hoặc 40 mg/kg cho người lớn và trẻ từ 2 năm tuổi trở lên.

Khi đáp ứng điều trị đã đạt được, cần giảm liều tới mức liều tối thiểu có hiệu quả; cần điều trị duy trì dài hạn để dự phòng tái phát.

Dị ứng với thức ăn

Người lớn và trẻ em ≥ 14 tuổi: Liều khởi đầu 200 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày trong 2 - 3 tuần, tiếp đó, có thể tăng liều tới 40 mg/kg mỗi ngày nếu cần và sau đó giảm liều theo đáp ứng.

Trẻ em 2 - 13 tuổi: Liều khởi đầu 100 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày trong 2 - 3 tuần, tiếp đó, có thể tăng liều tới 40 mg/kg mỗi ngày nếu cần và sau đó giảm liều theo đáp ứng.

Tương tác thuốc

Chưa ghi nhận các tương tác thuốc liên quan đến cromolyn trong quá trình sử dụng thuốc.

Quá liều và xử trí

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cromolyn có độc tính tại chỗ và toàn thân rất thấp. Các nghiên cứu dài hạn trên người cũng không thể hiện bất kỳ nguy cơ đặc biệt nào về độ an toàn của cromolyn. Do đó, thuốc được dự đoán ít có nguy cơ gây ra các ADR nghiêm trọng khi quá liều. Tuy nhiên, trong trường hợp nghi ngờ phản ứng quá liều do thuốc, có thể áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CROTAMITON

Tên chung quốc tế: Crotamiton.

Loại thuốc: Thuốc diệt ghê và trị ngứa, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem: 10%, tuýp 30 g, 40 g, 60 g, 100 g.

Hỗn dịch dùng ngoài: 10%, lọ 100 ml.

Dược lực học

Crotamiton là một thuốc diệt ghê (*Sarcoptes scabiei*) ở người và điều trị triệu chứng ngứa trên da. Cơ chế tác dụng diệt ghê và chống ngứa chưa được biết rõ.

Crotamiton diệt được con ghê ở người, nhưng hiện nay có nhiều loại thuốc hiệu quả hơn được ưa dùng như permethrin, lindan hoặc diethylphtalat. Ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, người bị viêm da diện rộng, permethrin 5%, crotamiton 10% và một số thuốc diệt ghê khác được ưa dùng hơn lindan 1% vì tiềm năng gây độc của lindan. Với những đối tượng nói trên, trước đây crotamiton được coi là thuốc diệt ghê lựa chọn ưu tiên và hiện

nay permethrin 5% là thuốc được ưa dùng hơn vì ít hấp thu qua da và tương đối an toàn khi bôi. Các thuốc diệt ghê, bao gồm cả crotamiton, không hiệu quả trong dự phòng bệnh ghê.

Sự đề kháng crotamiton của *Sarcoptes scabiei* chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Crotamiton cũng đã được dùng để diệt chấy rận, nhưng hiệu quả và độ an toàn của thuốc chưa xác định rõ. Crotamiton gây độc với *Pediculus humanus capitis* (chấy) và *Pediculus humanus corporis* (rận). Để diệt chấy rận trên đầu, dùng crotamiton 10% bôi lên da đầu và để trong 24 giờ, sau đó rửa thật sạch.

Crotamiton điều trị triệu chứng ngứa do dị ứng, do côn trùng đốt, nhưng hiệu quả của thuốc dựa nhiều vào các nghiên cứu chưa được kiểm chứng.

Dược động học

Không có các thông tin về hấp thu toàn thân của crotamiton khi dùng ngoài da.

Chỉ định

Điều trị ghê (*Sarcoptes scabiei*). Hiện nay ít dùng với tác dụng này do có thuốc khác thay thế tốt hơn.

Điều trị triệu chứng ngứa.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm hoặc dị ứng với thuốc.

Bị kích ứng do bôi thuốc.

Viêm da chày nước cấp tính.

Thận trọng

Không được bôi thuốc lên những vùng gần mắt, miệng, âm đạo, lỗ niệu đạo và các niêm mạc khác hoặc lên vùng bị trợt da. Nếu bị dính thuốc vào mắt, xung quanh mắt, miệng, xung quanh miệng phải rửa thật sạch với nhiều nước.

Không bôi thuốc lên vùng da đang bị viêm, bề mặt da bị trầy xước chảy máu, rỉ nước cho tới khi tình trạng viêm đã đỡ hẳn. Nếu người bệnh bị kích ứng hay có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu trên người và động vật mang thai. Chưa rõ thuốc có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai không, vì vậy chỉ dùng crotamiton cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết, đặc biệt trong ba tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nào công bố những tác hại của thuốc khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Không bôi thuốc vào núm vú và vùng da xung quanh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bôi ngoài với liều phù hợp, thuốc có độc tính rất thấp.

Hiếm gặp và rất hiếm gặp

Các biểu hiện kích ứng nhẹ tại chỗ như mẫn ngứa, viêm kết mạc. Dùng kéo dài có thể gây dị ứng da nhạy cảm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da nặng hoặc có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc chỉ được dùng ngoài. Không bôi thuốc lên mặt, mắt hoặc miệng. Hỗn dịch crotamiton cần được lắc kỹ trước khi dùng.

Điều trị ghê:

Bệnh nhân cần được tắm sạch bằng xà phòng, rửa sạch hết các