

các thuốc tương tự prostaglandin khác nên được kiểm soát sự thay đổi trên nhãn áp.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Thuốc có thể có những ảnh hưởng nguy hiểm với phụ nữ mang thai, bào thai và trẻ sơ sinh. Không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Latanoprost và các sản phẩm chuyển hóa của thuốc có thể được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên dùng thuốc với phụ nữ đang cho con bú hoặc ngừng cho con bú nếu mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chính thường liên quan đến mắt, 33% bệnh nhân có thay đổi sắc tố móng mắt. Các ADR khác thường tạm thời, chỉ gặp khi dùng thuốc.

Rất thường gặp

Mắt: tăng sắc tố móng mắt từ nhẹ đến trung bình, sung huyết kết mạc, kích ứng mắt, thay đổi trên lông mi và lông tơ của mi mắt (tăng độ dài, độ dày, màu sắc và số lượng lông mi).

Thường gặp

Mắt: viêm giác mạc đốm (punctate keratitis) hầu hết không có triệu chứng, viêm mi mắt, đau mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc, rối loạn tầm nhìn.

Ít gặp

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Mắt: sưng mí mắt, nhìn mờ, phù hoàng điểm bao gồm phù hoàng điểm dạng nang, viêm màng bồ đào, khô mắt.

Tim: đau thắt ngực, hồi hộp.

Hô hấp: hen, khó thở.

Da: phát ban.

Cơ xương khớp: đau cơ, đau khớp.

Toàn thân: đau ngực.

Hiếm gặp

Nhiễm trùng: viêm giác mạc.

Mắt: viêm móng mắt, phù giác mạc, lắng cặn trên giác mạc, phù quanh hốc mắt, lông mi mọc xiên, lông mi mọc kép, nang móng mắt (iriscyst), phản ứng tại chỗ trên da trên mí mắt, sạm màu da trên vùng da thuộc mí mắt, giả bọng nước trên kết mạc.

Hô hấp: cơn hen cấp.

Da và mô dưới da: ngứa.

Chưa xác định được tần suất

Mắt: thay đổi quanh hốc mắt và mí mắt do các rãnh mí mắt sâu xuống.

Tim mạch: đau thắt ngực không ổn định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu xuất hiện triệu chứng tăng sắc tố móng mắt, sung huyết kết mạc hoặc các thay đổi trên lông mi. Bệnh nhân cần tuân thủ chính xác kỹ thuật dùng thuốc, tránh để nhiễm các vi khuẩn thông thường gây nhiễm trùng mắt như viêm giác mạc do vi khuẩn. Thông báo cho bác sĩ điều trị nếu các ADR trên mắt tái đi tái lại (tổn thương, nhiễm trùng). Báo cáo ngay cho bác sĩ điều trị nếu xuất hiện các phản ứng trên mắt đặc biệt viêm kết mạc hoặc các phản ứng tại mí mắt. Ngừng thuốc nếu xuất hiện các ADR nặng hoặc dai dẳng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Lắc đều lọ thuốc trước khi sử dụng. Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt cần điều trị. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt nên nhắm mắt lại trong 1 phút hoặc dùng tay ấn trên túi lệ 1 - 2 phút để giảm thiểu sự thoát dịch xuống mũi họng, điều này có thể làm giảm lượng thuốc hấp thu, do vậy làm giảm ADR toàn thân. Nên tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc. Chỉ nên đeo lại kính áp tròng sau khi nhỏ thuốc ít

nhất 15 phút. Nếu bệnh nhân đang dùng nhiều hơn 1 thuốc nhỏ mắt, nên dùng các thuốc cách nhau ít nhất 5 phút. Nếu quên 1 liều, tiếp tục điều trị với liều tiếp theo như bình thường.

Liều lượng

Người lớn và trẻ em ≥ 1 tuổi: Nhỏ 1 giọt vào mắt cần điều trị, 1 lần/ngày vào buổi tối.

Trẻ em < 1 tuổi: Dữ liệu còn hạn chế, không khuyến cáo dùng thuốc.

Người suy thận, suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Do lượng thuốc được hấp thu toàn thân rất thấp, thuốc ít có nguy cơ tương tác với thuốc khác.

Tuy nhiên sử dụng đồng thời latanoprost với các thuốc tương tự prostaglandin khác có thể làm giảm hiệu quả hạ nhãn áp của thuốc. Do vậy không khuyến cáo sử dụng nhiều hơn 2 prostaglandin, các chất tương tự prostaglandin hoặc các chất có nguồn gốc từ prostaglandin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kích ứng mắt, sung huyết kết mạc.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2019.

LEFLUNOMID

Tên chung quốc tế: Leflunomide.

Mã ATC: L04AA13.

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch, chống thấp khớp tác dụng chậm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 100 mg.

Được lực học

Tác dụng quan trọng nhất của leflunomid là điều hòa miễn dịch với hoạt tính chống viêm và ức chế miễn dịch. Leflunomid được coi là "tiền thuốc" vì sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có tác dụng là A-771726 (tên thương mại là teriflunomid). Tất cả mọi tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ nhưng có thể chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Chất chuyển hóa A-771726 ức chế thuận nghịch enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể là enzym cần thiết cho quá trình tổng hợp mới pyrimidin ribonucleotid uridin monophosphat (rUMP). Các lympho hoạt hóa cần cả các pyrimidin ribonucleotid từ con đường tổng hợp mới và các con đường tổng hợp từ các sản phẩm thoái hóa trung gian của các ribonucleotid (con đường tận dụng) để chuyển từ pha G_1 sang pha S của chu kỳ tế bào. Ức chế con đường tổng hợp mới rUMP dẫn đến giảm tổng hợp DNA và RNA, giảm sự tăng sinh tế bào và làm ngừng chu kỳ tế bào ở pha G_1 . Do đó thuốc ức chế sự nhân lên của tế bào lympho T tự miễn và ức chế sự sản sinh kháng thể tự miễn của tế bào lympho B. Nồng độ rUMP thấp còn có tác dụng ngăn sự kết dính tế bào lympho hoạt hóa vào tế bào nội mạc mạch máu ở bao khớp và làm tăng tổng hợp các cytokin ức chế miễn dịch như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF-beta).

Leflunomid có tác dụng chống viêm do ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), không ảnh hưởng lên khả năng thực bào của bạch cầu hạt. Ngoài tác dụng điều hòa miễn dịch, leflunomid còn có một số tác dụng khác như: Gây tăng bài xuất acid uric niệu do có tác dụng đặc hiệu lên diềm bàn chải ở ống lượn gần; kháng cytomegalovirus (CMV).

Được động học

Do không phát hiện được leflunomid trong cơ thể nên được động học của leflunomid được nghiên cứu qua A-771726 là chất phát hiện được.

Hấp thu: Sau khi uống, thuốc nhanh chóng được chuyển hóa thành A-771726 ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan. Nồng độ đỉnh huyết tương của A-771726 đạt sau 6 - 12 giờ. Liều tấn công thường dùng là 100 mg, ngày 1 lần trong 3 ngày nên nhanh chóng đạt nồng độ ổn định huyết tương. Nếu không có liều tấn công thì phải mất hơn 2 tháng mới đạt được nồng độ ổn định huyết tương. Ở bệnh nhân trưởng thành, sau khi uống liều một lần 50 mg hoặc 100 mg leflunomid nồng độ huyết tương A-771726 tương ứng sau 24 giờ là 4 microgam hoặc 8,2 - 8,5 microgam/ml. Uống liều leflunomid 100 mg ngày 1 lần trong 3 ngày, sau đó uống 10 hoặc 25 mg ngày 1 lần thì nồng độ tương ứng A-771726 ở giai đoạn ổn định là 18 microgam hoặc 63 microgam/ml 24 giờ sau khi uống. Các nghiên cứu dùng liều một lần hay nhiều lần cho thấy nồng độ huyết tương A-771726 tỷ lệ thuận với liều. Thức ăn giàu mỡ không ảnh hưởng lên sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố: Thể tích phân bố của A-771726 ở giai đoạn ổn định là 0,13 lít/kg. Ở người khỏe mạnh, hơn 99% A-771726 gắn vào protein (albumin). Tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein ở người bị viêm khớp dạng thấp hơi cao hơn so với người bình thường. Ở bệnh nhân thâm nhiễm phổi hoặc lọc máu, tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein cao hơn ở người khỏe mạnh 2 lần (1,51 so với 0,62%). Chưa rõ A-771726 có qua nhau thai hoặc qua sữa mẹ ở người hay không.

Chuyển hóa: Sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan thành A-771726 (90%), acid cyanoacetic và một số chất chuyển hóa thứ yếu khác. Chưa xác định được enzym đặc hiệu chuyển hóa leflunomid.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ huyết tương của A-771726 là 14 - 18 ngày (5 - 40 ngày). Số dĩ nửa đời dài là do tỷ lệ gắn với protein cao và có tuần hoàn gan mật của A-771726. Độ thanh thải sau khi tiêm tĩnh mạch A-771726 là 31 ml/giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn của người không hút thuốc 38%. Độ thanh thải giảm ở trẻ 3 - 17 tuổi cân nặng dưới 40 kg bị viêm khớp dạng thấp (18 ml/giờ) so với ở trẻ cân nặng hơn 40 kg (26 ml/giờ).

Thuốc được đào thải qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp glucuronid. A-771726 cũng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và bài xuất trực tiếp qua mật. Đào thải qua nước tiểu là con đường chính trong 96 giờ đầu sử dụng leflunomid; sau đó đào thải theo phân là chính. Dạng được đào thải qua nước tiểu chủ yếu là các chất liên hợp glucuronid của leflunomid, các dẫn xuất acid oxanilic của A-771726. Chất chính có trong phân là A-771726.

Phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid thì nồng độ A-771726 mới thấp tới mức không phát hiện được. Không có sự khác biệt về được động học theo giới và theo tuổi. Không loại bỏ được A-771726 bằng thẩm phân màng bụng liên tục hoặc thẩm phân máu. Có thể làm tăng nhanh thải trừ bằng cholestyramin hoặc than hoạt.

Chỉ định

Viêm khớp dạng thấp từ vừa tới nặng ở người lớn.
Viêm khớp vảy nến hoạt động.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy giảm miễn dịch nặng (vì thuốc làm tăng nguy cơ mắc u ác tính).
Nhiễm khuẩn nặng.

Giảm protein huyết nặng.

Suy gan nặng.

Dùng đồng thời với teriflunomid.

Người mang thai.

Thận trọng

Phải theo dõi huyết áp trước khi bắt đầu trị liệu và định kỳ trong thời gian trị liệu.

Không dùng cho người có bệnh gan cấp hoặc mạn tính hoặc có nồng độ ALT cao gấp 2 lần mức cao trong giới hạn bình thường.

Không dùng cho người huyết thanh dương tính với HBV, HCV.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan: Theo dõi ALT 1 lần mỗi tháng trong 6 tháng đầu trị liệu, nếu bình thường thì sau đó cứ 6 - 8 tuần định lượng 1 lần. Nếu ALT cao gấp 3 lần mức cao trong giới hạn bình thường thì phải ngừng thuốc để tìm nguyên nhân làm ALT tăng. Nếu là do leflunomid thì phải dùng cholestyramin để tăng thải và thăm dò chức năng gan hàng tuần cho đến khi các giá trị trở về bình thường. Nếu không phải do leflunomid thì có thể xem xét việc tiếp tục trị liệu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lên gan.

Nếu thấy bệnh nhân có dấu hiệu bị nhiễm khuẩn nặng thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc (cholestyramin, than hoạt).

Phải đếm tế bào máu, định lượng hemoglobin hoặc đo hematocrit trước khi điều trị bằng leflunomid và định kỳ trong suốt thời gian trị liệu: Mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng đầu; sau đó cứ 6 - 8 tháng 1 lần. Nếu dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác thì phải làm mỗi tháng 1 lần. Nếu thấy tủy xương bị ức chế thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc. Phải theo dõi huyết học ở bệnh nhân đã ngừng dùng leflunomid và dùng thuốc có khả năng ức chế tạo máu.

Nếu thấy có những biểu hiện nặng ở da thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc.

Bệnh nhân cần thông báo ngay nếu thấy bị ho, khó thở dù có sốt hay không. Có thể phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc nếu đúng là do thuốc.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy thận vì thận có vai trò quan trọng trong thải thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng leflunomid cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ khi đã chắc chắn là đang không mang thai và sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả. Phải thông báo nguy cơ lên thai cho bệnh nhân. Nếu bệnh nhân muốn có thai trong thời gian trị liệu thì phải báo bệnh nhân đợi sau khi đã qua đợt tăng thải thuốc. Nếu lỡ cho bệnh nhân có thai dùng thuốc hoặc bệnh nhân có thai trong thời gian dùng thuốc thì phải ngừng ngay thuốc và thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ lên thai. Bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sĩ nếu thấy chậm kinh trong thời gian trị liệu.

Chưa có dữ liệu về độc tính của thuốc lên thai qua nam giới. Tuy nhiên, nam giới muốn có con nên ngừng dùng thuốc và trải qua đợt tăng thải thuốc 11 ngày bằng cholestyramin (xem mục Quá liều và xử trí).

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết vào sữa không. Không nên cho con bú nếu phải dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có tác dụng mới giảm xuống tới mức không thể phát hiện được nên các ADR có thể xảy ra sau khi đã ngừng dùng thuốc. Bởi vậy vẫn cần theo dõi bệnh nhân một thời gian dài sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Rất hay gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy (17%).

Hô hấp: nhiễm khuẩn đường hô hấp (4 - 15%).

Thường gặp

Tim mạch: tăng huyết áp (10%), đau ngực (2%), phù ngoại vi, trống ngực, tim nhanh, giãn mạch, phình giãn tĩnh mạch, viêm mạch.

TKTW: nhức đầu (7%), hoa mắt (4%), đau (2%), lo âu, trầm cảm, sốt, mất ngủ, khó chịu, nhức nửa đầu, rối loạn ngủ, chóng mặt.

Da: rụng tóc (10%), nổi mẩn (10%), ngứa (4%), da khô (2%), eczema (2%), trứng cá, nổi vết thâm, viêm da, tóc bạc màu, tụ máu, rối loạn móng, rối loạn da/rối loạn màu da, loét, nổi hạch dưới da.

Nội tiết - chuyển hóa: hạ kali huyết (1%), đái tháo đường, glucose huyết cao, mỡ máu cao, cường giáp, rối loạn kinh nguyệt.

Tiêu hóa: buồn nôn (9%), đau bụng (5 - 6%), khó tiêu (5%), sút cân (4%), chán ăn (3%), viêm dạ dày - ruột (3%), loét miệng (3%), nôn (3%), nhiễm *Candida* miệng, viêm đại tràng, táo bón, viêm thực quản, chướng bụng, viêm dạ dày, viêm lợi, đại tiện ra máu, sung tuyến nước bọt, viêm miệng, rối loạn vị giác, khô miệng.

Niệu - sinh dục: nhiễm khuẩn đường niệu (5%), albumin niệu, viêm bàng quang, tiểu tiện khó, rối loạn tuyến tiền liệt, đái rắt, nhiễm *Candida* âm đạo.

Máu: thiếu máu.

Gan: các test chức năng gan bất thường (5%), sỏi mật.

Tại chỗ: áp xe.

Xương - khớp: thoái hóa khớp, hoại tử xương, viêm gân và bao gân, đau nhức xương, chuột rút, viêm gân, tăng CPK, đau cơ, đau lưng, đau dây thần kinh, viêm dây thần kinh, đau vùng hố chậu, đứt gân.

Mắt: nhìn mờ, đục nhân mắt, viêm kết mạc, rối loạn về mắt.

Thận: đái ra máu.

Hô hấp: viêm phế quản (7%), ho (3%), viêm họng (3%), viêm phổi (2%), viêm mũi (2%), viêm xoang (2%), hen, khó thở, chảy máu cam.

Khác: chấn thương do tai nạn (5%), phản ứng dị ứng (2%), hội chứng giống cúm (2%), viêm bàng quang, nhiễm herpes, thoát vị, đồ nhiều mồ hôi.

Ít gặp

Toàn thân: phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm khuẩn cơ hội.

Máu: giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid.

Hô hấp: bệnh kẽ phổi, xơ phổi.

Gan - mật: gan nhiễm độc (gồm cả hoại tử gan, suy gan), viêm gan, vàng da, ứ mật.

Da: viêm mạch hoại tử da, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì, mày đay.

Tụy: viêm tụy.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên.

Mạch: phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Làm các xét nghiệm đánh giá chức năng, xác định nguyên nhân có phải do thuốc không.

Nếu do thuốc thì tiến hành biện pháp tăng đào thải (xem mục Quá liều và xử trí).

Giảm liều nếu bệnh nhân dung nạp kém.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói. Nếu quên uống thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã gần lần uống liều sau thì bỏ liều đã bị quên. Không uống chập 2 liều.

Liều dùng

Điều trị viêm khớp dạng thấp vừa tới nặng ở người lớn: Liều tấn công 100 mg/ngày trong 3 ngày; sau đó 10 - 20 mg/ngày. Có thể không dùng liều tấn công ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị độc gan và máu (ví dụ bệnh nhân vừa dùng đồng thời methotrexat). Nếu không dùng liều tấn công ban đầu thì có thể không đạt được nồng độ ổn định huyết tương trong 2 tháng hoặc lâu hơn. Có thể giảm liều xuống còn 10 mg/ngày ở bệnh nhân không dung nạp liều 20 mg/ngày. Không khuyến cáo dùng liều cao hơn 20 mg/ngày. Do nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa dài nên phải một thời gian dài sau khi giảm liều mới thấy nồng độ trong huyết thanh giảm.

Viêm khớp vảy nến hoạt động: Liều tấn công 100 mg/ngày trong 3 ngày; sau đó 20 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Không tiêm vắc xin sống cho người dùng leflunomid.

Không dùng đồng thời leflunomid với: vắc xin BCG, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (tại chỗ).

Các thuốc chống viêm không steroid: Không thấy có thay đổi hiệu quả khi dùng đồng thời với leflunomid. Tuy nhiên, không loại trừ có tương tác vì A-771726 ức chế CYP2C9 và ảnh hưởng lên sự gắn vào protein của một vài NSAIDs. *In vitro*, A-771726 làm tăng tỷ lệ diclofenac và ibuprofen tự do 13 - 50%.

Methotrexat: Dược động học của methotrexat và leflunomid không bị thay đổi khi 2 thuốc được dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có enzym gan tăng cao hơn, bệnh nhân có nguy cơ bị giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu khi dùng leflunomid đồng thời hoặc ngay sau khi dùng methotrexat.

Leflunomid làm tăng nồng độ/tác dụng của: carvedilol, các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, tolbutamid, các vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của leflunomid: denosumab, các thuốc ức chế miễn dịch, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), tolbutamid, trastuzumab.

Rifampin làm nồng độ A-771726 tăng 40%. Cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Leflunomid làm giảm nồng độ/tác dụng của: vắc xin BCG, sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của leflunomid: thuốc gắn vào acid mật, than hoạt, echinacea, cholestyramin.

Quá liều và xử trí

Chưa rõ liệu gây độc cấp chết người.

Triệu chứng: Các dấu hiệu ngộ độc cấp trên động vật: giảm cử động, chảy nước mắt, nôn, run đầu chi, co giật, loét môn vị.

Xử trí: Tăng đào thải bằng cholestyramin hoặc than hoạt. Uống cholestyramin 8 g/lần, ngày 3 lần có tác dụng làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 40% trong 24 giờ và 49 - 65% trong 48 giờ. Uống hoặc bơm than hoạt dưới dạng dịch treo vào dạ dày (50 g, 6 giờ/lần) trong 24 giờ làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 37% trong 24 giờ và 48% trong 48 giờ.

Nếu cần thì lặp lại.

Để làm giảm nhanh nồng độ A-771726 tới mức không thể phát hiện được (< 0,02 microgam/ml) thì áp dụng phác đồ 11 ngày: Cholestyramin 8 g/lần, 3 lần/ngày trong 11 ngày. Kiểm tra nồng độ thuốc (phải xuống mức < 0,02 mg/lít) qua 2 lần cách nhau ít nhất 14 ngày.

Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2019.