

Thuốc dạng 1 g (biệt dược Pentasa)*Điều trị viêm loét trực tràng cấp*

Người lớn: 1 g mỗi ngày, trong 2 - 4 tuần.

Điều trị duy trì viêm loét trực tràng

Người lớn: 1 g mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Sulfasalazin dạng uống, các thuốc độc với thận (NSAID): Có thể gây tăng nguy cơ độc với thận.

Warfarin: Đã có thông báo tăng thời gian prothrombin.

Mesalazin làm tăng nồng độ, tác dụng của: heparin (trọng lượng phân tử thấp), thiopurin, vắc xin thủy đậu.

Tác dụng của mesalazin giảm bởi: các antacid, chất đối kháng H₂, chất ức chế bơm proton.

Mesalazin làm giảm tác dụng của glycosid trợ tim.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể tiêm truyền tĩnh mạch các chất điện giải để tăng lợi tiểu.

*Cập nhật lần cuối: 2018.***MESNA****Tên chung quốc tế:** Mesna.**Mã ATC:** R05CB05, V03AF01.**Loại thuốc:** Thuốc giải độc. Chất bảo vệ hóa học.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc tiêm: 100 mg/ml (dưới dạng 2 ml, 4 ml, 10 ml).

Viên nén: 400 mg, 600 mg.

Dược lực học

Mesna (natri 2-mercapto ethan sulfonat) tương tác hóa học với các chất chuyển hóa gây độc qua đường tiết niệu (bao gồm cả acrolein) của các dẫn xuất oxazaphosphorin (như ifosfamid hoặc cyclophosphamid), nên ngăn ngừa hoặc làm giảm tỷ lệ và mức độ độc đối với bàng quang (thí dụ viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu) do những thuốc này gây ra. Ngoài ra, mesna còn làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.

Mesna cũng có tác dụng làm giảm độ nhớt dịch tiết ở phổi.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng đường uống của mesna là 58%, hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. T_{max} đường uống là 1,5 - 4 giờ. Với liều tiêm tĩnh mạch mesna, sinh khả dụng trung bình trong bàng quang là 50%.

Phân bố và chuyển hóa: Sau khi được uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mesna được oxy hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn trong hệ tuần hoàn thành mesna disulfid (dimesna) trở về hóa học và dược lý. Mesna và dimesna không bị chuyển hóa ở gan, chúng chủ yếu ở trong khoang nội mạch và nhanh chóng được vận chuyển đến thận. Tại biểu mô ống thận, dimesna bị khử thành hợp chất thiol tự do, sau đó có thể phản ứng hóa học với các chất chuyển hóa gây độc của oxazaphosphorin.

Mesna liên kết với protein huyết tương từ 69 - 75%. V_d là 0,652 lít/kg. Mesna không thấm vào mô, không qua hàng rào máu - não.

Thải trừ: T_{1/2} của mesna khoảng 22 phút, của dimesna khoảng 70 phút. Mesna có độ thanh thải huyết tương là 1,23 lít/kg/giờ, được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, 32% ở dạng mesna, 33% ở dạng dimesna. Với liều tiêm tĩnh mạch, phần lớn mesna thải trừ trong 4 giờ đầu tiên sau khi dùng một liều duy nhất. Toàn bộ liều dùng có thể thải qua nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi tiêm. Với liều uống,

nồng độ đỉnh trung bình của dạng thiol tự do trong nước tiểu đạt được sau khoảng 2 - 4 giờ, khoảng 25 ± 10% liều xuất hiện dưới dạng mesna tự do trong nước tiểu trong 4 giờ đầu.

Chỉ định

Phòng tác dụng độc hại với đường tiết niệu, bao gồm viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu, ở bệnh nhân điều trị bằng ifosfamid và cyclophosphamid với các liều được coi là độc với đường tiết niệu.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với mesna hoặc với những hợp chất sulfhydryl (thiol) khác.

Thận trọng

Các phản ứng quá mẫn, bao gồm từ phản ứng dị ứng nhẹ đến phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng mesna. Bệnh nhân có rối loạn tự miễn (như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận) có thể tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn với mesna.

Mesna là thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu do cyclophosphamid và ifosfamid, nhưng không thể dự phòng hoặc làm giảm nhẹ những ADR hoặc độc hại khác của ifosfamid và cyclophosphamid.

Mesna không dự phòng được viêm bàng quang chảy máu ở tất cả người bệnh. Có tới 6% số người bệnh dùng mesna vẫn bị huyết niệu (độ 2, theo TCYTTG và nặng hơn). Vì thế cần lấy mẫu nước tiểu mỗi buổi sáng để xét nghiệm hồng cầu trước khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid. Khi cho mesna cùng với ifosfamid hoặc cyclophosphamid theo cách dùng đã chỉ dẫn, nếu huyết niệu vẫn xuất hiện thì tùy theo mức độ nghiêm trọng mà giảm liều hoặc ngừng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Mesna không có tác dụng dự phòng huyết niệu do những bệnh lý khác gây nên, ví dụ như giảm tiểu cầu.

Do chứa alcol benzylic, lọ thuốc mesna nhiều liều không được dùng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ và phải được dùng một cách thận trọng cho những bệnh nhi lớn tuổi.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm:

Ceton niệu: Có thể gây dương tính giả trong xét nghiệm ceton niệu dựa trên natri nitroprusiat (bao gồm cả xét nghiệm bằng que). Bệnh nhân dùng mesna phải báo ngay cho thầy thuốc khi thấy nước tiểu bị đổi màu.

Acid ascorbic: Mesna có thể gây dương tính giả khi các xét nghiệm acid ascorbic trong nước tiểu dựa trên thuốc thử Tillman.

Hoạt tính của CPK: Mesna có thể ảnh hưởng các xét nghiệm enzym creatinin phosphokinase (CPK) sử dụng hợp chất thiol (ví dụ: N-acetylcystein) để tái hoạt hóa CPK, kết quả có thể thấy hoạt độ CPK thấp giả.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu về sinh sản với liều uống tới 1 g/kg ở thỏ và 2 g/kg ở chuột cho thấy mesna không độc hại đối với thai và không gây quái thai. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về việc sử dụng mesna ở phụ nữ mang thai, mesna chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi mức độ cần thiết rõ ràng.

Thời kỳ cho con bú

Không biết mesna có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do khả năng ảnh hưởng có hại của mesna tới trẻ bú mẹ nếu mesna phân bố vào sữa mẹ, nên quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, cân nhắc tầm quan trọng của mesna với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng có hại xảy ra thường xuyên nhất liên quan đến việc sử dụng mesna là: nhức đầu, phản ứng tại chỗ tiêm, đau bụng, choáng váng, buồn ngủ, sốt, phát ban, ỉa chảy, buồn nôn, đỏ bừng,

triệu chứng giống cúm. Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất liên quan đến việc sử dụng mesna là: phản ứng da nổi bóng nước, phát ban và phát ban do mesna với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS). Vì mesna được sử dụng kết hợp với oxazaphosphorin (ifosfamid, cyclophosphamid) hoặc hóa trị liệu kết hợp có chứa oxazaphosphorin, nên thường khó phân biệt các phản ứng có hại do mesna hay do gây độc tế bào được dùng đồng thời.

Thường gặp hay rất thường gặp

Máu và hệ bạch huyết: nổi hạch.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm cảm giác thèm ăn, cảm giác khát nước. Tâm - thần kinh: đau đầu, choáng váng, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, ác mộng, dị cảm, ngứa, giảm cảm giác, giảm khả năng tập trung, dễ bị kích thích hoặc trầm cảm.

Mắt: viêm kết mạc, nhìn đôi, chứng sợ ánh sáng, rối loạn thị lực.

Tim mạch: hồi hộp, đỏ mặt, đánh trống ngực, đau ngực.

Hô hấp, lồng ngực, trung thất: nghẹt mũi, ho, đau do viêm màng phổi (pleuritic pain), khô miệng, co thắt phế quản, khó thở, rối loạn thanh quản, chảy máu cam.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, rối loạn dạ dày ruột, đầy hơi, táo bón, đau bụng, kích ứng niêm mạc miệng hoặc trực tràng, đau rát (thương vị hoặc hậu môn), chảy máu lợi.

Gan - mật: tăng transaminase.

Da và mô dưới da: phát ban, mẩn ngứa, tăng tiết mồ hôi, phản ứng da.

Cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau cơ, đau lưng, đau các chi, đau hàm.

Tiết niệu: khó tiểu

Khác: mệt mỏi, suy nhược, ón lạnh, phản ứng tại nơi tiêm, triệu chứng như cúm, rét run, khó chịu, sốt.

Chưa xác định được tần suất

Phản vệ, tăng nhạy cảm, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, suy hô hấp, thiếu oxygen, hồng ban đa dạng, phát ban do thuốc, phỏng rộp da, phù mạch, mày đay, cảm giác da bỏng rát, ban đỏ, suy thận cấp, phù mắt, phù ngoại biên, kéo dài aPTT, phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), phù nề, vết loét, nổi ban ở âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tùy theo mức độ nghiêm trọng của ADR, có thể giảm liều hoặc ngừng dùng mesna và ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Mesna có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau khi uống, sinh khả dụng của mesna trong nước tiểu xấp xỉ 50% sinh khả dụng khi tiêm tĩnh mạch và thuốc đào thải qua nước tiểu chậm tới 2 giờ hoặc lâu hơn. Dạng thuốc tiêm tĩnh mạch có thể uống được.

Thời gian điều trị mesna phải bằng thời gian điều trị ifosfamid hoặc cyclophosphamid cộng với thời gian để nồng độ của ifosfamid hoặc cyclophosphamid giảm đến mức độ không còn độc, thường khoảng 8 - 10 giờ sau khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid, nhưng cũng có thể thay đổi tùy thuộc vào phác đồ dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng

Nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch 1 lần (bolus)

Mesna dùng đường tĩnh mạch: Liều tiêm tĩnh mạch mesna bằng 20% liều thuốc chống ung thư (trọng lượng/trọng lượng) cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm thuốc chống ung thư. Mỗi lần tiêm mesna trong vòng 15 - 30 phút; như vậy tổng liều mesna tương đương với 60% liều thuốc chống ung thư. Phác đồ

này lặp lại mỗi khi dùng thuốc chống ung thư. Tổng liều mesna có thể tăng tới 40% liều thuốc chống ung thư và cho 4 lần cách nhau 3 giờ đối với trẻ em và người bệnh có nguy cơ cao tổn thương niêm mạc tiết niệu do thuốc chống ung thư oxazaphosphorin và do chiếu xạ vùng chậu, trong trường hợp này, tổng liều mesna tương đương với 160% liều thuốc chống ung thư đã cho.

Mesna dùng đường uống: Liều uống mesna bằng 40% liều thuốc chống ung thư đã dùng được uống 3 lần cách nhau 4 giờ; bắt đầu 2 giờ trước khi tiêm thuốc chống ung thư, như vậy tổng liều mesna tương đương với 120% liều thuốc chống ung thư. Cách khác, ban đầu tiêm tĩnh mạch mesna (liều bằng 20% liều thuốc chống ung thư) lúc bắt đầu dùng thuốc ung thư, tiếp theo là 2 liều uống (mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư) cho vào lúc 2 và 6 giờ sau liều tiêm tĩnh mạch ban đầu.

Nếu cyclophosphamid dùng đường uống

Liều và cách dùng mesna tương tự như khi cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch 1 lần (bolus).

Nếu ifosfamid được tiêm truyền tĩnh mạch trong 24 giờ

Tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% tổng liều ifosfamid vào thời gian bắt đầu truyền ifosfamid, tiếp theo là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 100% liều của ifosfamid trong 24 giờ; tiếp theo đó là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều ifosfamid trong 12 giờ nữa. Vậy tổng liều mesna bằng 180% liều ifosfamid. Dùng cách khác, có thể thay thế liều truyền tĩnh mạch mesna vào lúc kết thúc truyền và 2 giờ và 6 giờ tính từ lúc kết thúc truyền, mỗi liều đều bằng 40% liều ifosfamid.

Nếu ifosfamid được tiêm truyền trong thời gian kéo dài.

Đầu tiên tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% liều ifosfamid dùng trong 24 giờ khi bắt đầu truyền ifosfamid. Sau đó mỗi 24 giờ truyền ifosfamid thì truyền kết hợp trong 24 giờ liều mesna bằng 100% liều của ifosfamid. Sau đó, khi kết thúc truyền ifosfamid, tiếp tục truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều ifosfamid trong 12 giờ nữa, chia làm 3 liều cách nhau 4 giờ. Một cách khác, liều truyền mesna trong 12 giờ cuối cùng, có thể được thay thế bằng uống mesna 3 liều, mỗi liều bằng 20% liều ifosfamid, cách nhau 4 giờ, liều uống đầu tiên là lúc kết thúc truyền kết hợp ifosfamid và mesna.

Mesna có thể trộn cùng túi truyền với ifosfamid.

Tương tác thuốc

Dùng cùng với warfarin có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Mesna có thể gây dương tính giả cho xét nghiệm phát hiện ceton niệu do phản ứng với thuốc thử natri nitroprusiat.

Thuốc tiêm mesna tương thích với dung dịch tiêm dextrose 5%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm Ringer lactat.

Mesna tương hợp với lorazepam, kali clorid, dexamethason, glycosid trợ tim.

Mesna không ảnh hưởng đến hiệu quả chống ung thư của các thuốc độc với tế bào như cyclophosphamid, ifosfamid, doxorubicin, carmustin (BCNU), methotrexat, vincristin, etoposid, bleomycin.

Tương kỵ

Mesna tương kỵ với dẫn chất platin (như cisplatin, carboplatin, nitrogen mù tạt). Do đó, không được trộn lẫn mesna với các chất này trong cùng một dung dịch tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nghiên cứu ở người lớn dùng mesna với liều cao từ 4 - 7 g, triệu chứng quan sát được là buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, nhức đầu, mệt mỏi, đau nhức chân tay và khớp, phát ban, đỏ bừng, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh, dị cảm, sốt và co thắt phế quản.

Xử trí: Hiện chưa có thuốc giải độc mesna. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

METAPROTERENOL SULFAT (Orciprenalin sulfat)

Tên chung quốc tế: Metaproterenol sulfat (Orciprenalin sulfat)

Mã ATC: R03AB03; R03CB03.

Loại thuốc: Thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta₂-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 10 mg/5 ml.

Viên nén: 10 mg, 20 mg.

Dung dịch khí dung: 0,4%, 0,6%.

Bình hít định liều: 0,65 mg/nhất xịt.

Dược lực học

Metaproterenol sulfat là một amin tổng hợp giống thần kinh giao cảm, có tác dụng kích thích trực tiếp thụ thể beta₂-adrenergic, dẫn đến hoạt hóa enzym adenyl cyclase, tăng sản xuất AMP vòng, tăng hoạt tính của protein kinase A phụ thuộc AMP vòng, ức chế phosphoryl hóa myosin và làm giảm nồng độ Ca⁺⁺ nội bào, dẫn đến làm giãn cơ trơn phế quản và ức chế giải phóng các chất trung gian tiền viêm từ tế bào mast trên đường hô hấp. Thuốc làm giảm sức cản trên đường hô hấp do vậy cải thiện các chỉ số công năng phổi như thể tích thở ra gắng sức, tăng lưu lượng thở tối đa.

Thuốc cũng gây kích thích hệ TKTW và tim dẫn đến nhịp tim nhanh và tăng huyết áp. Thuốc có tác dụng kích thích ưu tiên các thụ thể beta₂-adrenergic trên phế quản, mạch máu hơn các thụ thể beta₁-adrenergic trên tim. Metaproterenol tác dụng kém chọn lọc trên thụ thể beta₂ hơn salbutamol, vì vậy dễ gây ADR trên tim mạch hơn các thuốc chủ vận chọn lọc beta₂. Nếu có thể được, nên tránh dùng thuốc này.

Dược động học

Hấp thu: Metaproterenol sulfat được hấp thu tốt trên đường tiêu hóa. Tuy nhiên, do bị chuyển hóa bước 1 mạnh ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt vào khoảng 10%, sinh khả dụng đường hít xấp xỉ 3%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong vòng 1 giờ sau khi uống hoặc hít. Thời gian khởi phát tác dụng: Xuất hiện trong vòng 1 phút sau khi hít dạng phun sương, 5 - 30 phút sau khi hít dạng khí dung, 15 - 30 phút sau uống viên nén qui ước.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein huyết tương 10 - 15%. Chưa rõ liệu thuốc có được phân bố vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu trên đường tiêu hóa.

Thải trừ: Sau khi uống, 40% lượng thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi và dưới dạng chất chuyển hóa metaproterenol-O-sulfat.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn co thắt phế quản trong hen phế quản và cơn co thắt phế quản có thể phục hồi được trên bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bao gồm cả viêm phế quản mạn và khí phế thũng. Tuy vậy, các thuốc chủ vận beta₂ có tính chất chọn lọc hơn như salbutamol hoặc terbutalin hiện nay thường được ưa dùng hơn vì an toàn hơn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Loạn nhịp tim nhanh.

Thận trọng

Việc dùng liều cao, trong thời gian dài các thuốc kích thích beta₂-

adrenergic dạng phun sương có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu điều trị với metaproterenol kém hiệu quả. Chi nên tăng liều hoặc tần suất dùng thuốc nếu có hướng dẫn của bác sĩ.

Các trường hợp tử vong do ngừng tim đã được ghi nhận khi sử dụng quá liều metaproterenol dạng hít. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng hen phế quản nặng thêm hoặc xuất hiện ADR của thuốc ở liều điều trị thông thường.

Thuốc có thể gây co thắt phế quản nghịch thường khi điều trị lặp lại hoặc sử dụng quá liều các thuốc kích thích beta₂-adrenergic dạng hít. Cơn co thắt phế quản cấp có thể là biểu hiện của phản ứng quá mẫn đối với thuốc hoặc các thành phần của thuốc. Mặc dù khó để phân biệt cơn co thắt phế quản nghịch thường với phản ứng quá mẫn do đều làm nặng thêm triệu chứng hen phế quản. Tuy nhiên nếu xuất hiện cơn co thắt phế quản, cần ngừng điều trị ngay lập tức và có biện pháp điều trị thay thế phù hợp.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch như thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp, bệnh mạch vành hoặc suy tim sung huyết, cường giáp, đái tháo đường, co giật, nhạy cảm với các thuốc tác dụng trên hệ giao cảm.

Cần bảo đảm một khoảng nghỉ cần thiết trước khi dùng một thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm khác. Tác dụng của metaproterenol sulfat có thể kéo dài trên 6 giờ.

Đối với trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của metaproterenol ở dạng hít cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được chứng minh. Ở một số nước (như ở Anh) metaproterenol được phép lưu hành sử dụng cho trẻ em ở dạng xịt định liều giống như liều của người lớn. Tuy nhiên ở Mỹ thuốc được khuyến cáo không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh độ an toàn của thuốc khi dùng trên phụ nữ mang thai. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên phụ nữ mang thai, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết metaproterenol sulfat có vào sữa mẹ hay không, nên dùng thận trọng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR giống như của các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác và thường xảy ra ở liều cao.

Thường gặp

TKTW: nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, lo âu, mất ngủ.

Tim mạch: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: cơn hen cấp.

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, buồn nôn.

Cơ, xương: run.

Ít gặp

Tim mạch: đau ngực, tăng huyết áp, phù.

Thần kinh: lờ đờ, rối loạn cảm giác, ngất.

Da: ngứa, toát mồ hôi, phát ban.

Tiêu hóa: chán ăn, nôn.

Cơ - xương: đau, co cứng cơ.

Mắt: nhìn mờ.

Mũi - xoang: khô miệng, họng, giảm vị giác.

Hô hấp: ho.

Khác: ớn lạnh, sốt, triệu chứng giống cúm, sưng phồng ngón tay và mặt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra ADR, tùy theo mức độ của ADR mà giảm liều hoặc ngừng dùng metaproterenol đồng thời với việc điều trị triệu chứng. Chuyển sang dùng các thuốc chủ vận beta₂ có tính chọn lọc hơn.