

**Liều lượng****Đơn hóa trị liệu:**

Liều thay đổi nhiều: Có thể 30 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 10 ngày, hoặc 30 mg/m<sup>2</sup> cứ 5 ngày 1 lần, hoặc 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> tuần 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo kết quả xét nghiệm huyết học.

**Đa hóa trị liệu:**

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đã kháng các thuốc khác, dùng teniposid 165 mg/m<sup>2</sup> và cytarabin 300 mg/m<sup>2</sup> (tiêm truyền tĩnh mạch) 2 lần/tuần, cho 8 hoặc 9 liều như vậy.

Cách phối hợp khác: Teniposid 250 mg/m<sup>2</sup> và vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> (tiêm truyền tĩnh mạch) tuần 1 lần, trong 4 - 8 tuần và uống prednison 40 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 28 ngày.

Người bệnh bạch cầu có hội chứng Down phải giảm liều.

Người bệnh rối loạn chức năng thận hoặc gan: Có thể cần phải điều chỉnh liều.

**Liều cho trẻ em:**

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

Bệnh nhân đã thất bại khi điều trị ban đầu với phác đồ dùng cytarabin: Teniposid 165 mg/m<sup>2</sup> và cytarabin 300 mg/m<sup>2</sup> tiêm truyền tĩnh mạch 2 lần/tuần với 8 - 9 lần trong một đợt điều trị.

Bệnh nhân đã thất bại khi điều trị ban đầu với phác đồ dùng vincristin/prednisolon: Teniposid 250 mg/m<sup>2</sup> và vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch hàng tuần trong 4 - 8 tuần, prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> uống hàng ngày trong 28 ngày.

**Tương tác thuốc**

Nên thận trọng khi dùng teniposid đồng thời với những thuốc đẩy teniposid ra khỏi liên kết protein như tolbutamid, natri salicylat và sulfamethizol: Vì teniposid liên kết rất nhiều với protein huyết tương, nên giảm nhẹ tỷ lệ liên kết đó cũng có thể làm tăng nồng độ thuốc tự do trong huyết tương, dẫn đến tăng độc tính của teniposid. Không có sự thay đổi về dược động học trong huyết tương của teniposid khi dùng đồng thời với methotrexat. Tuy nhiên, độ thanh thải huyết tương của methotrexat tăng nhẹ và có sự tăng nồng độ của methotrexat trong tế bào.

Thuốc chống nôn cùng với teniposid liều cao có thể gây ức chế cấp TKTW và hạ huyết áp.

Thuốc chống co giật như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital làm tăng chuyển hóa teniposid ở gan và làm giảm nồng độ thuốc trong cơ thể.

Cyclosporin làm giảm độ thanh thải của teniposid, kéo dài nửa đời thải trừ, tăng nồng độ huyết tương và độc tính của teniposid.

**Tương kỵ**

Để tránh chất hóa dẻo DEHP [di (2-ethylhexyl) phthalat] từ đồ đựng có thể tan vào trong thuốc, khi pha loãng dung dịch tiêm đậm đặc, phải dùng đồ đựng bằng chất liệu không chứa DEHP như thủy tinh hoặc những đồ đựng bằng chất dẻo tráng polyolefin. và sử dụng những bộ dây tiêm truyền tĩnh mạch không có DEHP khi tiêm truyền.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Biểu chứng quá liều là hậu quả của sự ức chế tủy xương.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ với các sản phẩm máu và thuốc kháng sinh.

**Cập nhật lần cuối:** 2021.

**TENOFOVIR**

**Tên chung quốc tế:** Tenofovir.

**Mã ATC:** J05AF07.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng virus.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Bột uống: 40 mg tenofovir disoproxil fumarat /1 g bột, lọ 60 g.

Viên nén: 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Hoặc mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 25 mg rilpivirin.

**Dược lực học**

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym sao chép ngược, được dùng để điều trị nhiễm HIV typ I (phối hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác) và nhiễm virus viêm gan B.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền thuốc tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym sao chép ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã *in vitro* HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể được tạo ra *in vitro* và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym sao chép ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật, tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

**Dược động học**

Sau khi cho người bị nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Sau khi uống liều 300 mg được 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml. Sinh khả dụng uống lúc đói là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ. Thâm phân máu loại bỏ được thuốc ra khỏi máu.

**Chỉ định**

**Nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên:** Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

**Dự phòng nhiễm HIV-1 trước phơi nhiễm trên đối tượng nguy cơ cao:** Bao gồm quan hệ tình dục đồng tính nam không an toàn; đối tác nhiễm HIV-1; quan hệ tình dục với nhiều người tại khu vực

tỷ lệ nhiễm HIV-1 cao và có thêm ít nhất một trong số các yếu tố như không thường xuyên sử dụng bao cao su, bị mắc bệnh lây nhiễm qua đường tình dục, nghiện rượu, tù nhân...: Phối hợp với emtricitabin.

**Dự phòng cho các đối tượng sau khi phơi nhiễm với HIV:** Bao gồm các nhân viên y tế bị tai nạn nghề nghiệp (như kim đâm); hoặc có tổn thương da khi tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ nhiễm HIV và những người phơi nhiễm với máu dịch của người nhiễm HIV và có nguy cơ cao bị lây nhiễm: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

**Viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên,** có bệnh gan còn bù (có bằng chứng là virus đang nhân lên và kết quả tổ chức học cho thấy có viêm gan hoạt động hoặc bị xơ) hoặc có bệnh gan mất bù.

### Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat.

### Thận trọng

Ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và virus viêm gan B, phải sử dụng tefonovir trong một phác đồ phối hợp thuốc kháng virus phù hợp ở liều điều trị HIV để tránh gây kháng thuốc. Trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat cho người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B, nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV. Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa hay nhiễm toan lactic không rõ nguyên nhân. Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về bệnh gan. Hết sức thận trọng đối với người bệnh mắc kèm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu dùng tefonovir cho người bệnh mắc kèm viêm gan B, khi ngừng thuốc, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên. Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng sau khi ngừng thuốc ở những người bệnh này.

Khi điều trị viêm gan B mạn tính bằng tenofovir, cần theo dõi chức năng gan mỗi 3 tháng, dấu hiệu virus viêm gan B mỗi 3 - 6 tháng trong suốt quá trình điều trị và kéo dài thêm một năm sau khi ngừng thuốc.

Dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giảm liều. Chức năng thận và phosphat huyết thanh cần được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cứ mỗi 4 tuần 1 lần trong năm đầu điều trị và sau đó cứ 3 tháng 1 lần. Cần kiểm soát thường xuyên hơn ở những người có tiền sử suy thận hoặc có nguy cơ cao (tuổi cao, tăng huyết áp, nhiễm đồng thời viêm gan C, giảm  $Cl_{cr}$ ,  $CD4+$  thấp, dùng đồng thời thuốc ức chế protease điều trị HIV). Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc  $Cl_{cr} < 50$  ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần và có thể cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều hoặc phải ngừng thuốc.

Nên tránh dùng tenofovir cho người bệnh đang điều trị với thuốc gây độc thận (ví dụ liều cao thuốc chống viêm không steroid).

Phải theo dõi các bất thường về xương vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, cần theo dõi xương ở người bệnh có tiền sử gãy xương hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir phối hợp với các thuốc khác, cần chú ý đến ADR của từng thành phần riêng rẽ.

Các thuốc kháng retrovirus có ở dạng đơn độc hoặc kết hợp có định liều, do vậy cần thận trọng khi phối hợp thuốc để tránh dùng trùng lặp thuốc.

### Thời kỳ mang thai

Khi cần điều trị, có thể sử dụng tenofovir cho phụ nữ mang thai do lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

### Thời kỳ cho con bú

Tenofovir phân bố vào sữa mẹ với hàm lượng nhỏ. Do nguy cơ xảy ra ADR đối với trẻ bú mẹ và nguy cơ lây nhiễm HIV sang con, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

#### Thường gặp

TKTW: mắt ngứa, đau đầu, chóng mặt, trầm cảm, mệt mỏi, bồn chồn, bệnh thần kinh ngoại biên.

Da: ban da (bao gồm cả mày đay), ngứa, toát mồ hôi.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng cholesterol huyết, tăng triglycerid huyết, giảm cân, glucose niệu, tăng glucose huyết, loạn đường mỡ. Tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng amylase huyết thanh, chán ăn, khó tiêu, chướng bụng.

Gan: tăng AST, tăng ALT, tăng phosphatase kiềm.

Thần kinh cơ và xương: giảm mật độ xương, tăng creatin phosphokinase, yếu, đau lưng, đau khớp, đau cơ.

Tim mạch: đau ngực.

Sinh dục, thận, tiết niệu: tiểu ra máu, tăng creatinin huyết thanh, suy thận.

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính.

Hô hấp: viêm xoang, nhiễm khuẩn hô hấp trên, viêm mũi hầu, viêm phổi.

Khác: sốt.

#### Ít gặp

Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc (nhất là khi dùng liều cao).

#### Hiếm gặp

Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ). Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận. Viêm tụy, tiêu cơ vân.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Viên tenofovir disoproxil fumarat hoặc viên kết hợp tenofovir và emtricitabin được uống ngày một lần. Cả hai loại viên nén đều có thể uống vào lúc no hay lúc đói.

Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, efavirenz được uống ngày một lần, cần uống xa bữa ăn, tốt nhất vào buổi tối trước khi đi ngủ để giảm ADR của efavirenz lên hệ TKTW.

Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, rilpivirin được uống ngày một lần vào bữa ăn.

Nếu dùng đồng thời tenofovir với viên nang didanosin giải phóng chậm thì phải uống các thuốc vào lúc đói hoặc sau bữa ăn nhẹ (không quá 400 kcal, không quá 20% mỡ); ngoài ra phải giảm liều didanosin.

Thuốc phải được uống đúng giờ, các lần uống thuốc cách đều nhau. Nếu quên uống thuốc thì phải uống ngay khi phát hiện ra, nhưng nếu đã muộn quá 12 giờ thì bỏ qua và uống liều tiếp theo vào đúng giờ uống thuốc hàng ngày.

#### Liều lượng

##### Người lớn:

Điều trị nhiễm HIV: Liều tenofovir disoproxil fumarat dùng cho người lớn là 300 mg, ngày 1 lần. Phải dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng nhiễm HIV-1 trước phơi nhiễm trên đối tượng có nguy cơ: 300 mg, ngày 1 lần, phối hợp với 200 mg emtricitabin.

Dự phòng nhiễm HIV sau khi bị phơi nhiễm với HIV-1: Dùng

tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng sớm nhất có thể, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm. Liều tenofovir disoproxil fumarat là 300 mg, ngày 1 lần, kéo dài trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.

Viêm gan B mạn tính: Uống tenofovir disoproxil fumarat viên 300 mg, ngày uống 1 viên. Thời gian dùng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ.

*Trẻ em:*

Điều trị nhiễm HIV: Trẻ em 2 - 17 tuổi: 8 mg/kg, ngày uống 1 lần (tối đa 300 mg).

Điều trị viêm gan B mạn tính: Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và cân nặng trên 35 kg: 300 mg, ngày uống 1 lần.

*Bệnh nhân suy gan:* Không cần hiệu chỉnh liều trên.

*Bệnh nhân suy thận:* Cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 50$  ml/phút:

Tenofovir đơn độc:

$Cl_{cr}$  30 - 49 ml/phút: 300 mg mỗi 48 giờ.

$Cl_{cr}$  10 - 29 ml/phút: 300 mg mỗi 72 - 96 giờ.

Thăm tách máu: 300 mg mỗi 7 ngày hoặc sau khi có thời gian lọc máu tương đương 12 giờ, uống thuốc sau khi lọc máu.

Tenofovir kết hợp emtricitabin:

$Cl_{cr}$  30 - 49 ml/phút: 1 viên mỗi 48 giờ.

Không sử dụng cho bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút.

Tenofovir kết hợp emtricitabin, enfavirenz hoặc tenofovir kết hợp emtricitabin, rilpivirin: Không sử dụng cho bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 50$  ml/phút.

### Tương tác thuốc

Cần tránh sử dụng đồng thời tenofovir và adefovir dipivoxil.

Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương, dẫn tới ADR của didanosin. Cần giảm liều didanosin và theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và các biểu hiện ADR của didanosin. Ngừng didanosin nếu ADR xảy ra.

Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương.

Tenofovir làm giảm nồng độ đỉnh của lamivudin trong huyết tương. Không nên dùng chế độ ngày 1 lần 3 thuốc tenofovir, lamivudin và abacavir hoặc didanosin do nguy cơ thất bại điều trị cao và tăng kháng thuốc.

Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ đỉnh tenofovir và làm giảm nồng độ đỉnh indinavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.

Telaprevir làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc còn lại do tranh chấp đường đào thải.

Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

### Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thăm phân màng bụng hoặc thăm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân có ý định tự sát bằng thuốc.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## TENOXICAM

**Tên chung quốc tế:** Tenoxicam.

**Mã ATC:** M01AC02.

**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm không steroid.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 20 mg.

Thuốc bột pha tiêm: 20 mg.

### Dược lực học

Tenoxicam là thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chống viêm và giảm đau đáng kể và phần nào có tác dụng hạ sốt. Tenoxicam ức chế cyclooxygenase, enzym đóng vai trò quan trọng trong sinh tổng hợp prostaglandin, giảm tập trung bạch cầu ở chỗ viêm. Tenoxicam dùng để điều trị triệu chứng trong bệnh thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp, tổn thương mô mềm (dùng trong thời gian ngắn). Tenoxicam không tác động đến quá trình tiến triển bệnh viêm khớp dạng thấp.

Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, tenoxicam làm giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến ức chế tạo mucin (chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa). Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin, nên có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhu và hội chứng thận hư, đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn tính. Với những người bệnh này, các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng suy thận cấp và suy tim cấp.

Tác dụng và tính dung nạp của tenoxicam tương tự như naproxen và piroxicam. Tác dụng kéo dài cho phép dùng ngày 1 lần.

### Dược động học

Tenoxicam được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2 giờ khi đói và có thể chậm tới 6 giờ khi no. Thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Nồng độ trong huyết tương có tương quan tuyến tính với liều dùng. Thuốc liên kết cao với protein (99%) và thẩm một lượng đáng kể vào hoạt dịch. Nửa đời thải trừ trong huyết tương từ 42 đến 81 giờ. Nếu dùng thuốc hàng ngày, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 10 - 15 ngày. Tenoxicam chuyển hóa hoàn toàn thành dạng không hoạt tính và bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ bài tiết qua mật ở dạng liên hợp glucuronic.

### Chỉ định

Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp và thoái hóa xương khớp. Điều trị ngắn ngày trong rối loạn cơ xương cấp như căng cơ quá mức, bong gân và các vết thương phần mềm khác.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với tenoxicam.

Viêm loét tiêu hóa tiến triển hoặc tiền sử có viêm loét tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa (đại tiện ra máu, nôn ra máu).

Trường hợp dễ có nguy cơ chảy máu như xơ gan, suy tim, suy thận ( $Cl_{cr} < 30$  ml/phút).

Người bệnh có tiền sử quá mẫn (hen, viêm mũi, phù mạch hoặc nổi mề đay) với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Phụ nữ mang thai 3 tháng cuối

### Thận trọng

**Nguy cơ huyết khối tim mạch:** Các thuốc NSAID, không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu