

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Health Canada: Ngày 16/11/2018, Cơ quan Quản lý Y tế Canada cảnh báo sản phẩm không được cấp phép “21st Century DHEA” chứa hoạt chất cần được kiểm soát có thể gây nguy cơ nghiêm trọng với sức khỏe



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Health Canada vừa thu giữ sản phẩm “21st Century DHEA” do sản phẩm được dán nhãn chứa dehydroepiandrosterone (DHEA), hoạt chất được kiểm soát có thể gây nguy hại nghiêm trọng cho sức khỏe người sử dụng. “21st Century DHEA” là chế phẩm không được cấp phép lưu hành, sản phẩm này được quảng cáo “hỗ trợ miễn dịch, tăng cường thể lực và tinh thần”.

Người tiêu dùng cần:

- Ngừng sử dụng chế phẩm. Trao đổi với cán bộ y tế nếu đã sử dụng chế phẩm và có băn khoăn về sức khỏe
- Đọc kỹ nhãn chế phẩm đã mua để xác định chế phẩm đã được Health Canada đánh giá về an toàn, hiệu quả và chất lượng.

Dihydroepiandrosterone (DHEA) là chất được kiểm soát do có thể gây tăng nồng độ hormon nam, nữ trong cơ thể và có thể làm tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng trứng và các ung thư khác

cảm với hormon khác. Tác dụng bất lợi tiềm tàng do thuốc gây ra bao gồm bệnh tim mạch nghiêm trọng, thay đổi khả năng sinh sản và sản xuất tinh trùng. Nên tránh sử dụng DHEA ở người có tiền sử bất thường nhịp tim, rối loạn đông máu, bệnh gan và phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

ANSM: Ngày 30/11/2018, Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp cập nhật thông tin về thuốc kháng vitamin K



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Không khởi đầu điều trị bằng fluindion (Préviscan) và chống chỉ định mới của nhóm thuốc kháng vitamin K trên phụ nữ mang thai

Vì nguy cơ gây ra dị ứng miễn dịch và nguy cơ đối với phôi và thai nhi khi người mẹ phơi nhiễm thuốc kháng vitamin K trong thời kỳ mang thai, Cơ quan quản lý dược phẩm Pháp (ANSM) đã quyết định đưa ra thay đổi mới nhằm đảm bảo an toàn khi sử dụng thuốc trên đối tượng đặc biệt như sau:

- Việc khởi đầu điều trị bằng fluindion (Previscan) từ nay trở đi sẽ bị cấm. Tất cả các thuốc kháng vitamin K sẽ chống chỉ định trong thời kỳ mang thai, trừ một số trường hợp đặc biệt.

- Bệnh nhân không được ngừng điều trị mà không hỏi ý kiến bác sĩ vì việc dừng thuốc đột ngột có thể gây ra hậu quả lớn đến sức khỏe.

Các thuốc kháng vitamin K bao gồm các thuốc fluindion (Previscan), warfarin (Coumadine) hoặc acenocoumarol (Sintrom, Minisintrom) có tác dụng chống đông máu nên được chỉ định trong những trường hợp rung nhĩ (loạn nhịp), huyết khối tĩnh mạch hoặc thuyên tắc phổi.

1. Không khởi đầu điều trị bằng fluindion (Previscan) kể từ ngày 1/12/2018 tại Pháp; kê đơn fluindion giới hạn cho những bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng fluindion.

Bên cạnh nguy cơ xuất huyết, các thuốc kháng vitamin K còn có thể gây ra tác dụng không mong muốn khác như dị ứng miễn dịch, đặc biệt dẫn đến tổn thương thận kẽ, ảnh hưởng đến gan, huyết học hoặc tổn thương da như hội chứng DRESS. Các tác dụng không mong muốn này thường gặp ở fluindion hơn so với các thuốc coumarin (warfarin và acenocoumaron).

Các phản ứng dị ứng miễn dịch thường quan sát thấy trong 6 tháng đầu điều trị. Dù các triệu chứng có thể cải thiện sau khi ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp corticoid, các biến chứng trên chức năng thận vẫn có thể thấy trong trường hợp chẩn đoán và ngừng fluindion muộn.

Nguy cơ dị ứng miễn dịch dù hiếm nhưng rất nghiêm trọng khi xảy ra và thường xuất hiện trong 6 tháng đầu điều trị bằng fluindion, trong khi đó hiệu quả điều trị của fluindion không vượt trội so với nguy cơ trên đối tượng bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng fluindion, vì vậy không kê đơn fluindion khi bắt đầu điều trị.

Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng fluindion đạt được hiệu quả điều trị tốt, ổn định, dữ liệu về an toàn cho thấy không có bằng chứng cần đổi thuốc. Thực tế, việc thay đổi thuốc chống đông đều dẫn đến nguy cơ xuất huyết và/hoặc huyết khối nghiêm trọng. Vậy nên điều trị bằng fluindion vẫn được duy trì ở những bệnh nhân đang điều trị ổn định.

Mặc dù các nguy cơ này hiếm nhưng vì khi xảy ra thường gây ra hậu quả rất nghiêm trọng trong khi vẫn có những thuốc khác thay thế, ANSM đã quyết định thắt chặt chỉ định đối với thuốc fluindion. Vì vậy các chuyên gia y tế cần lưu ý những trường hợp sau:

- Không được khởi đầu điều trị bằng fluindion và ưu tiên kê nhóm thuốc coumarin hoặc các thuốc chống đông nhóm khác.

- Đặc biệt chú ý đối với những bệnh nhân đã sử dụng thuốc để điều trị, nguy cơ dị ứng miễn dịch thường xuất hiện trong 6 tháng đầu điều trị. Việc tiếp tục duy trì fluindion ở bệnh nhân đã điều trị từ 6 tháng trở lên và đạt được cân bằng tốt là tối ưu hơn so với

nguy cơ xuất huyết hoặc huyết khối nếu đổi thuốc.

Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng fluindion:

- Không thay đổi điều trị nếu bệnh nhân được điều trị trên 6 tháng và đạt được kết quả điều trị ổn định, trừ khi có ý kiến của bác sĩ.
- Để thận trọng trong trường hợp bệnh nhân điều trị dưới 6 tháng cần liên hệ với bác sĩ trong trường hợp xuất hiện những triệu chứng có khả năng gây ra phản ứng dị ứng miễn dịch (suy thận hoặc tình trạng suy thận nặng lên ở bệnh nhân đã bị suy thận, bất thường trên da, bất thường trong công thức máu và một số chỉ số sinh học (gan), khó thở, sốt).
- Thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ trong trường hợp xuất hiện những triệu chứng bất thường.

2. Chống chỉ định thuốc kháng vitamin K ở phụ nữ mang thai, trừ trường hợp đặc biệt.

Trong trường hợp đang mang thai, các thuốc kháng vitamin K có thể gây ra tổn hại đến phôi và thai nhi:

- Nguy cơ bị sảy thai hoặc gây chết thai
- Tăng nguy cơ xuất huyết ở thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh
- Tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng:
 - o Trong tuần thứ 6 đến 9, 4% đến 7% trường hợp bị hội chứng dị tật bẩm sinh có tên “hội chứng thai nhi warfarin” hoặc “hội

chứng thai nhi kháng vitamin K” với triệu chứng thiếu sản mũi, loạn sản sụn.

o Từ tuần thứ 9 trở đi, 1% đến 2% trường hợp bất thường trên hệ thần kinh trung ương, mắt, đặc biệt nếu tiếp tục điều trị trong chu kỳ thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ.

Vậy nên, chống chỉ định thuốc kháng vitamin K ở phụ nữ mang thai vì nguy cơ gây quái thai, độc cho thai và trẻ sơ sinh, trừ trường hợp người có mang van tim nhân tạo có nguy cơ huyết khối cao mà không có thuốc nào thay thế hiệu quả hơn.

Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai trong khi điều trị hoặc phải thông báo với bác sĩ nếu họ đang mang thai hoặc có ý định mang thai để tránh phải đổi thuốc sau này.

Trong trường hợp phải sử dụng thuốc kháng vitamin K khi mang thai, cần tiến hành chẩn đoán tiền sản chuyên sâu (siêu âm hoặc MRI) phù hợp theo thời kỳ tiếp xúc với thuốc và đặc biệt theo dõi thai nhi cho đến khi trẻ được sinh ra.

Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng thuốc chống đông trong thời kỳ mang thai, do có nguy cơ xuất huyết khi chuyển dạ, nên chuyển qua sử dụng heparin từ tuần thứ 36

ASCO / IDSA (2018): Hướng dẫn mới về dự phòng nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn suy giảm miễn dịch liên quan đến ung thư

Nguồn: canhgiacduoc.org.vn



Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) vừa cập nhật hướng dẫn về dự phòng nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn suy giảm miễn dịch liên quan đến ung thư. Theo đó, các khuyến cáo về dự phòng nhiễm khuẩn và nhiễm nấm không thay đổi nhiều so với hướng dẫn của ASCO (2013). Với dự phòng nhiễm virus, tenofovir hoặc entecavir được khuyến cáo nhiều hơn so với lamivudin trong dự phòng tái phát viêm gan B. Vắc xin cúm liều cao được khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân trên 65 tuổi.

Để cập nhật Hướng dẫn mới này, ASCO và IDSA đã tiến hành tổng quan hệ thống các nghiên cứu có liên quan từ tháng 5/2011 đến tháng 11/2016 và đưa ra các khuyến cáo dựa trên việc rà soát các bằng chứng y văn này của Hội đồng chuyên gia. Tổng số 6 phân tích meta mới công bố hoặc mới cập nhật cùng 6 nghiên cứu ban đầu được đưa vào tổng quan hệ thống của ASCO và IDSA.

Một số khuyến cáo chính của Hướng dẫn này bao gồm:

ASCO định nghĩa giảm bạch cầu trung tính nặng là trường hợp số lượng tuyệt đối của bạch cầu < 100 tế bào/ μ L và tình trạng giảm bạch cầu kéo dài \geq 7 ngày. ASCO và IDSA cập nhật các khuyến cáo tập trung vào bốn vấn đề lâm sàng chính về dự phòng sốt giảm

bạch cầu trung tính ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch liên quan đến ung thư:

Dự phòng nhiễm khuẩn: Dự phòng bằng kháng sinh fluoroquinolon được khuyến cáo trong suốt thời gian xảy ra giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có nguy cơ cao sốt hoặc có khả năng giảm bạch cầu trung tính nặng và kéo dài. Đa số những bệnh nhân này có bệnh máu ác tính như Lơ-xê-mi cấp dòng tủy (AML) hoặc hội chứng bất sản tủy xương (MDS) và bệnh nhân ghép tế bào gốc (HSCT). Dự phòng bằng kháng sinh fluoroquinolon không được khuyến cáo ở phần lớn bệnh nhân có khối u rắn.

Dự phòng nhiễm nấm: Dự phòng bằng thuốc chống nấm nhóm echinocandin hoặc nhóm azol được khuyến cáo cho bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính nặng và kéo dài và các bệnh nhân có viêm niêm mạc (chủ yếu là những bệnh nhân mắc AML hoặc MDS hoặc bệnh nhân HSCT) cho đến khi giải quyết được tình trạng giảm bạch cầu trung tính. Các thuốc chống nấm nhóm azol có tác dụng trên nấm mốc (mold) nên được cân nhắc sử dụng cho các bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm mốc xâm lấn như bệnh nhân được điều trị bệnh ghép chống chủ.

Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth V. Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers



l: Interent)

Dự phòng nhiễm virus: Bệnh nhân HSCT dị ghép có huyết thanh dương tính với virus Herpes simplex và những bệnh nhân đang điều trị cảm ứng nên sử dụng acyclovir hoặc phương pháp dự phòng khác tương đương. Bệnh nhân có nguy cơ cao tái hoạt viêm gan C nên sử dụng entecavir hoặc tenofovir. Bệnh nhân có nguy cơ cao bao gồm các đối tượng dương tính với kháng nguyên bề mặt đang sử dụng liệu pháp điều trị ung thư và đối tượng có kháng thể nhân dương tính/kháng thể bề mặt âm tính nhưng không điều trị bằng các thuốc gây suy yếu tế bào B (như rituximab hoặc ofatumunab) hoặc bệnh nhân đang ghép tế bào gốc. Vắc xin cúm nên được sử dụng 2 tuần trước khi bắt đầu hóa trị liệu hoặc > 7 ngày sau đợt điều trị cuối. Vắc xin cúm liều cao được khuyến cáo sử dụng cho tất cả bệnh nhân HSCT trên 65 tuổi. Những người có tiếp xúc nhiều với bệnh nhân ung thư cũng nên tiêm phòng vắc xin cúm.

Dự phòng nhiễm trùng từ môi trường: Các biện pháp dự phòng nhiễm trùng như vệ sinh tay hoặc tránh tiếp xúc với các bào tử nấm mốc nên được kiểm soát trong suốt thời gian bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính.

Thông tin về biến cố bất lợi: Giảm đáp ứng điều trị với Esmeron (rocuronium)

Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Kính gửi quý đồng nghiệp.
Theo yêu cầu cung cấp thông tin của quý đồng nghiệp, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI&ADR Quốc gia) xin tiếp tục cập nhật thông tin báo cáo ADR Trung tâm ghi nhận được như sau.

Thông tin biến cố: Giảm đáp ứng điều trị với Esmeron (rocuronium)

Gần đây, một BV đã ghi nhận 8 ca tại 2 khoa điều trị khác nhau hiện tượng giảm đáp ứng điều trị với Esmeron (rocuronium). Sau khi sử dụng Esmeron ở liều điều trị bệnh nhân có dấu hiệu tử trở lại (đáp ứng mê của bệnh nhân bình thường) chỉ sau khoảng 15 phút nên phải tăng liều nhắc lại Esmeron thêm 1-2 lần.

Để có cơ sở đánh giá toàn diện các trường hợp biến cố bất lợi này, Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin quý đồng nghiệp lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc tại đơn vị. Nếu phát hiện bất kì trường hợp tương tự liên quan đến biệt dược này, xin các đồng nghiệp gửi báo cáo đến Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong thời gian sớm nhất.

Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin lưu ý:

- Sản phẩm có ghi nhận báo cáo ADR không đồng nghĩa rằng sản phẩm đó có vấn đề về mặt chất lượng.
- Việc gửi báo cáo ADR thể hiện trách nhiệm của các cơ sở khám, chữa bệnh và các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm trong công tác đảm bảo an toàn trong sử dụng thuốc.

From: **Trung tâm DI & ADR Quốc gia** <di.pvcenter@gmail.com>

**Nhắc lại: Công văn 5748/QLD-
ĐK về việc cập nhật thông tin
dược lý đối với thuốc chứa kháng
sinh nhóm fluoroquinolon**

Các nội dung thay đổi/ bổ sung đối với thuốc chứa kháng sinh nhóm fluoroquinolon dùng đường toàn thân (Đính kèm theo công văn số 5748/QLD-ĐK ngày 27/4/2017 của Cục Quản lý Dược)

1. Chỉ định

Sắp xếp thông tin về các chỉ định dưới đây cuối cùng, sau các chỉ định khác được ưu tiên sử dụng hơn. Đồng thời, bổ sung các thông tin được cung cấp dưới đây:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp

[...]

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có [tên thuốc] liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng [tên thuốc] cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế. [...]

Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính

[...]

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có [tên thuốc] liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) và đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng [tên thuốc] cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

[...]

Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn

[...]

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có [tên thuốc] liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) và viêm xoang cấp tính do vi khuẩn ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng [tên thuốc] cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

[...]

2. Liều dùng và cách dùng

Sắp xếp các thông tin về liều dùng (bao gồm liều dùng một lần, số lần dùng trong ngày và thời gian điều trị) tương ứng với các chỉ định viêm xoang cấp tính do vi khuẩn, đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp sau các chỉ định khác được ưu tiên sử dụng hơn.

3. Cảnh báo và thận trọng

Bổ sung các thông tin được cung cấp dưới đây:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gân, đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương. Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. **Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn).** Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên. Ngừng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ

phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon./.

THÔNG TIN VỀ NHÓM QUINOLONE

Nguồn: Dược thư quốc gia 2017

Ciprofloxacin và **levofloxacin** thuộc nhóm fluoroquinolon có phổ tác dụng rộng hơn **acid nalidixic** và có tính chất dược động thích hợp hơn để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Fluoroquinolon có tác dụng tốt chống trực khuẩn Gram âm ưa khí và cầu khuẩn bao gồm *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* và *Neisseria gonorrhoeae* và cũng có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa*. Thuốc thường ít tác dụng chống các vi khuẩn Gram dương như tụ cầu và rất ít tác dụng đối với liên cầu như *Streptococcus pneumoniae*. Hiện nay có một số thuốc có tác dụng tốt hơn đối với các vi khuẩn này. Thuốc cũng có tác dụng chống *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, và *Rickettsia*. **Ofloxacin** có tác dụng đối với *Chlamydia trachomatis*. Tác dụng chống vi khuẩn kỵ khí thường kém. Sự xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc làm hạn chế tác dụng của nhóm thuốc này. Một bất lợi nữa là nhóm thuốc này thường không được khuyến cáo dùng cho trẻ em, thiếu niên, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú vì có khuynh hướng gây ăn mòn khớp ở *động vật* chưa trưởng thành.

Thận trọng: Người có tiền sử động kinh hoặc bị bệnh dễ co giật, người bị thiếu hụt G6PD, bệnh nhược cơ (làm bệnh nặng lên), và ở trẻ em hoặc thiếu niên (bệnh khớp ở các khớp chịu lực của trọng lượng cơ thể). Tránh phơi nắng (phải ngừng thuốc khi có quang mẫn cảm). Quinolon có thể kéo dài khoảng QT. Chống chỉ định dùng moxifloxacin cho người bệnh có nguy cơ kéo dài khoảng QT (như rối loạn điện giải, nhồi máu cơ tim cấp, suy tim trái, nhịp tim chậm, hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử loạn nhịp triệu chứng). Các quinolon khác phải dùng thận trọng cho các bệnh nhân này. Quinolon có thể gây co giật ở người bệnh có hoặc không có tiền sử co giật; uống NSAID cùng thời gian với quinolon cũng có thể gây co giật. Tổn thương gân gót (bao gồm đứt gân) đã xảy ra tuy hiếm ở người bệnh dùng quinolon. Đứt gân có thể xảy ra 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị, cũng có trường hợp xảy ra vài tháng sau khi ngừng điều trị. Chú ý đến người bệnh có tiền sử bệnh ở gân do quinolon, người bệnh trên 60 tuổi, hoặc đang dùng corticosteroid. Nếu nghi ngờ có viêm gân, phải ngừng quinolon.

Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy (hiếm do viêm đại tràng do kháng sinh), đau đầu, chóng mặt. Ít xảy ra

hơn: Khó tiêu, đau bụng, chán ăn, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi, lú lẫn, lo âu, trầm cảm, ảo giác, run, rối loạn huyết học (bao gồm tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), đau khớp, đau cơ, phát ban (rất hiếm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc), rối loạn thị giác và vị giác. ADR hiếm hoặc rất hiếm: Rối loạn chức năng gan (bao gồm vàng da và viêm gan), hạ huyết áp, viêm mạch, khó thở (thường gặp hơn với levofloxacin và moxifloxacin), co giật, bệnh tâm thần, triệu chứng viêm dây thần kinh ngoại biên (đôi khi không hồi phục), suy thận, viêm thận kẽ, viêm gân, quang mẫn cảm, rối loạn thính giác và khứu giác. Phải ngừng thuốc nếu có phản ứng tâm thần, thần kinh hoặc mẫn cảm (bao gồm phát ban nặng).

ĐIỀU TRỊ

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON



Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số

bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

Sử dụng PPI

Việc điều trị các triệu chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị đã bắt đầu từ thời Hy Lạp cổ đại với việc sử dụng bột san hô (calci carbonat) để làm giảm chứng khó tiêu. Trong những năm 1970 và 1980, các thuốc đối kháng thụ thể H₂, như ranitidin đã ra đời, tiếp đó là các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả cao hơn trong giảm tiết acid dịch vị. Hiện PPI đã thay thế phần lớn các thuốc đối kháng thụ thể H₂ trong thực hành, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân. Lợi ích này là nguyên nhân khiến PPI được dùng rộng rãi hơn trong chăm sóc sức khỏe ban đầu so với các nhóm thuốc khác trong điều trị các bệnh lý liên quan đến tăng tiết acid dịch vị.

Năm 2013, trong 1000 bệnh nhân đăng ký điều trị, có 428 người được kê đơn omeprazol, khiến omeprazol trở thành thuốc được kê đơn phổ biến thứ ba tại New Zealand. Số bệnh nhân được kê đơn PPI tăng đều đặn trong 5 năm vừa qua. Trong năm 2013, các cơ sở y tế ở New Zealand đã chi 4,28 triệu đô la cho riêng viên nang omeprazol, trong đó, hơn 1/4 chi phí dành cho viên nang omeprazol 40 mg, dạng bào chế có hàm lượng cao nhất có sẵn trên thị trường của hoạt chất này.

Các PPI chính sử dụng trong thực hành lâm sàng

Ở New Zealand, có 3 thuốc PPI được bảo hiểm xã hội chi trả hoàn toàn trong Danh mục thuốc: omeprazol, lansoprazol và pantoprazol. 3 thuốc này cũng có thể mua với số lượng hạn chế, không cần kê đơn tại các hiệu thuốc. Rabeprazol hiện chưa được bảo hiểm chi trả và cần được kê đơn. Bác sĩ và dược sĩ cần tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng thuốc không kê đơn nào không trước khi cho bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế tiết acid.

Các PPI được chỉ định để:

- Điều trị bệnh **trào ngược dạ dày - thực quản** (GORD), bao gồm cả bệnh thực quản Barrett.

- Dự phòng **loét dạ dày - tá tràng** liên quan đến NSAIDs.

- Điều trị **loét dạ dày - tá tràng lành tính**.

- Diệt *Helicobacter pylori* (phối hợp với kháng sinh).

- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Các thuốc PPI có hiệu quả tương tự nhau khi được dùng ở liều khuyến cáo. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy không có khác biệt về hiệu quả giữa các PPI trong điều trị viêm thực quản. Sự sẵn có của 3 thuốc PPI được bảo hiểm chi trả giúp bệnh nhân có thể chuyển đổi dùng thuốc khác nếu gặp các tác dụng bất lợi với một PPI và có thêm lựa chọn về dạng bào chế, ví dụ: pantoprazol dạng viên nén nhỏ phù hợp hơn cho bệnh nhân khó nuốt.

Đặc tính dược lý của thuốc ức chế bơm proton:

PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua

dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, **khoảng 1-1,5 giờ**. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton H^+/K^+ -ATPase ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H^+ vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn; khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI.

Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày. Gần đây, một số nghiên cứu gợi ý rằng khi ngừng sử dụng PPI, cơ thể sẽ tiếp tục sản xuất gastrin với lượng cao hơn so với trước khi điều trị, gây hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng.

Kê đơn PPI khi nào, như thế nào được coi là phù hợp?

Khi bắt đầu sử dụng PPI, cần trao đổi với bệnh nhân về liệu trình điều trị dự kiến, nhằm giúp họ hiểu quá trình điều trị không kéo dài vô thời hạn, trừ khi còn có chỉ định tiếp tục dùng thuốc, cũng như giúp trao đổi lại về việc hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị dễ dàng.

Đối với đa số bệnh nhân, liều khởi đầu phù hợp là omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày (tùy thuộc chỉ định). Với một số bệnh nhân, có thể cần tăng liều lên 40 mg (dùng hàng ngày) nếu không kiểm soát được triệu chứng, nhưng liều khởi đầu omeprazol 40 mg (1 lần/ngày) hiếm khi được chỉ định trong chăm sóc sức khỏe ban đầu. Sau đó, tùy theo chỉ định, có thể giảm liều PPI, ví dụ: giảm liều omeprazol từ 20 mg xuống 10 mg (dùng hàng ngày), hoặc dùng “khi cần” nếu các triệu chứng đã được kiểm soát thích hợp.

Lưu ý:

Trước khi kê đơn PPI, cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư dạ dày, do sử dụng PPI có thể che giấu các triệu chứng của bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày tăng đáng kể sau tuổi 55 và có thể sớm hơn 10 năm ở người gốc châu Á.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định để điều trị các trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định GORD. Phác đồ điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng và khả năng xuất hiện biến chứng. PPI có thể được sử dụng để:

- Thiết lập chẩn đoán GORD thông qua điều trị theo kinh nghiệm trong vài tuần.

- Giảm nhẹ triệu chứng “khi cần” ở bệnh nhân mắc GORD mức độ nhẹ hơn.

- Giảm nhẹ triệu chứng hàng ngày ở bệnh nhân có các triệu chứng nặng hơn.

Khi điều trị bệnh nhân GORD mức độ nhẹ, cần thống nhất giữa bệnh nhân và bác sĩ rằng chế độ điều trị sẽ được đánh giá định kỳ, với mục tiêu kiểm soát các triệu chứng bằng thay đổi lối sống và phụ thuộc tối thiểu vào thuốc. Liều thấp nhất có hiệu quả của PPI nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Loét liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

PPI được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị loét, trợt xước do sử dụng NSAID ở **những bệnh nhân có nguy cơ** (xem bên dưới) và thường được chỉ định điều trị chứng khó tiêu do NSAID. PPI nên được dùng hàng ngày hơn là “khi cần” để ngăn ngừa phản ứng có hại của NSAID, bởi vì loét hay xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra mà không có biểu hiện khó tiêu.

Các yếu tố nguy cơ tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa (như thủng, loét hay chảy máu) liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm:

- Tuổi cao > 65 tuổi.

- Tiền sử gặp phản ứng có hại với NSAID.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa, như thuốc chống đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid.

- Tiền sử mắc bệnh tim mạch.

- Bệnh gan.

- Bệnh thận mạn tính.

- Hút thuốc

- Nghiện rượu.

Nhiều yếu tố nguy cơ trong số này cũng là các chống chỉ định sử dụng NSAID.

PPI là biện pháp dự phòng phù hợp cho bệnh nhân đang dùng NSAID **dài ngày có bất cứ yếu tố nguy cơ nào kể trên**. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo bất cứ triệu chứng nào trên đường tiêu hóa (như ợ nóng, đi ngoài phân đen) có thể liên quan đến loét hay trợt xước. Đồng thời, cần nhắc xét nghiệm huyết sắc tố (hemoglobin) sau 1 tháng điều trị với NSAID.

Để dự phòng loét, phác đồ khuyến cáo là **omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong thời gian sử dụng NSAID**. Để điều trị loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAID, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong 4 tuần, có thể kéo dài hơn trong trường hợp cần thiết. Pantoprazol là lựa chọn thay thế cho cả 2 phác đồ trên nếu bệnh nhân không dung nạp omeprazol. Lansoprazol không được chỉ định để dự phòng loét ở bệnh nhân đang dùng NSAID, nhưng có thể được dùng để điều trị loét.

Diệt trừ H. pylori

Sử dụng PPI được khuyến cáo trong phác đồ bộ 3 diệt trừ *H. pylori*. Ví dụ, một liệu trình điều trị 7 ngày bao gồm:

- Omeprazol 20 mg, 2 lần/ngày; phối hợp với
- Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày; và
- Amoxicilin 1 g, 2 lần/ngày (hoặc metronidazol 400 mg, 2 lần/ngày, cho người bệnh dị ứng với penicilin).

Việc khẳng định diệt trừ *H. pylori* sau khi dùng phác đồ bộ 3 không nhất thiết phải làm đối với đa số bệnh nhân. Việc này chỉ nên được cân nhắc nếu các triệu chứng tái phát, có biến chứng loét hoặc khi người bệnh có bệnh lý mắc kèm quan trọng.

Khi nào có thể cân nhắc ngừng sử dụng PPI?

Nhiều bệnh nhân như bệnh nhân thực quản Barrett cần sử dụng PPI kéo dài và sẽ không phù hợp nếu ngừng thuốc. Với các bệnh nhân khác, như có tiền sử viêm loét thực quản nặng, chỉ nên cân nhắc ngừng PPI sau khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể giảm liều PPI đã được kê đơn, như giảm liều omeprazol từ 20 mg (1 lần/ngày) xuống 10 mg (1 lần/ngày) hoặc chuyển sang chế độ điều trị “khi cần”. Với bệnh nhân dùng PPI kéo dài, nên đánh giá lại sự cần thiết phải tiếp tục điều trị trong tất cả các lần tái khám.

Kỳ vọng của bệnh nhân lần đầu được kê đơn PPI đóng vai trò quan trọng trong việc bệnh nhân chấp thuận đề nghị giảm liều hoặc ngừng PPI. Chưa có bằng chứng rõ ràng về chế độ tốt nhất để giảm liều PPI, nhưng nhìn chung, nên cân nhắc giảm liều từ từ khi đã kiểm soát được các triệu chứng. Ví dụ, một bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg, dùng hàng ngày, trong 4-6 tuần để kiểm soát triệu chứng của GORD. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt và triệu

chứng được cải thiện. Sau đó, giảm liều xuống còn 10 mg, dùng hàng ngày, trong 2 tuần, rồi ngừng thuốc. Bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg dùng “khi cần” nếu các triệu chứng tái phát.

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng

Tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy hơn 40 % bệnh nhân không có triệu chứng bị khó tiêu 1 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị 4 tuần với pantoprazol. Định lượng chỉ thị huyết thanh gợi ý có sự tiết acid 1 tuần sau khi ngừng điều trị PPI nhưng sau đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

Các triệu chứng tăng tiết acid hồi ứng, như trào ngược dạ dày - thực quản, cũng là những triệu chứng dễ chỉ định PPI. Do vậy, có thể điều trị củng cố nếu việc điều trị ban đầu gây ra các triệu chứng yêu cầu phải tiếp tục điều trị. Nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng để bệnh nhân chuẩn bị sẵn sàng sau khi ngừng sử dụng PPI.

Các antacid và chất chống đầy hơi có thể có hiệu quả điều trị tăng tiết acid hồi ứng tốt nhất. Các thuốc này có thể được kê đơn như thuốc “giải nguy” và nếu có tái phát triệu chứng.

Tính an toàn của PPI?

Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến PPI tương đối thấp. Tuy nhiên, cần trao đổi các nguy cơ này với bệnh nhân và cân nhắc giám sát định kỳ đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tất cả các PPI đều có thể gây **đau đầu** và các biến cố bất lợi trên tiêu hóa, như **buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, tiêu chảy hoặc táo bón**. Các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của PPI đôi khi có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của GORD, làm cho bác sĩ điều trị tăng liều

PPI đang dùng cho bệnh nhân vì cho rằng thuốc chưa đạt hiệu quả mong đợi. Ở mức độ ít gặp hơn, dùng PPI có thể gây khô miệng, phù ngoại vi, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, mệt, rối loạn cảm giác, đau khớp, đau cơ, phát ban, ngứa và viêm thận kẽ.

Chưa phát hiện mối liên quan giữa PPI và tăng tỷ lệ dị tật thai nhi trên người. Do đó, PPI được coi là an toàn trong thai kỳ. Có thể cân nhắc đến các liệu pháp khác phù hợp cho phụ nữ mang thai cần thuốc ức chế acid bao gồm antacid (calci carbonat, alginat) hoặc ranitidin trước. Nếu những thuốc này không đạt hiệu quả mong muốn thì cân nhắc sử dụng PPI.

Nên tránh dùng PPI liều cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình hoặc nặng, do giảm chuyển hóa ở gan có thể gây tích lũy thuốc.

Tăng nguy cơ nhiễm trùng

Tác dụng ức chế tiết acid dịch vị của PPI làm tăng nguy cơ nhiễm trùng từ **các căn nguyên ở đường tiêu hóa hay hô hấp**, dù nguy cơ khá thấp. Nguy cơ cao hơn được cho là do giảm tác dụng bảo vệ dạ dày của “bức tường acid”, khiến các mầm bệnh sống có thể di chuyển lên hoặc xuống trong đường tiêu hóa và xâm lấn đường hô hấp dưới.

Nếu có thể, cân nhắc trì hoãn sử dụng PPI cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tăng, như bệnh nhân **cao tuổi** có người nhà bị cúm, bệnh nhân **đang dùng kháng sinh**. Chưa rõ việc ngừng sử dụng PPI tạm thời trong thời gian bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao có đem lại lợi ích hay không.

Một phân tích gộp gồm 12 nghiên cứu, bao gồm gần 3000 bệnh nhân cho thấy điều trị ức chế tiết acid làm tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*. Nguy cơ này tăng 1,7 lần khi dùng PPI 1 lần/ngày và tăng 2,4 lần nếu dùng nhiều hơn 1 lần/ngày. Sáu

nghiên cứu đã phát hiện nguy cơ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter* và *Shigella* tăng cao hơn 3 lần ở bệnh nhân dùng PPI.

Một nghiên cứu khác trên 360.000 người phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng PPI và tăng nguy cơ viêm phổi. Nguy cơ này cũng tăng lên khi tăng liều PPI. Tỷ lệ mắc viêm phổi ở bệnh nhân dùng PPI là 2,45 trên 100 bệnh nhân - năm và ở bệnh nhân không dùng PPI là 0,6 trên 100 bệnh nhân - năm. Một nghiên cứu khác phát hiện khả năng bệnh nhân bị viêm phổi tăng 5 lần trong tuần đầu điều trị với PPI, sau đó giảm còn 1,3 lần ở bệnh nhân được điều trị từ 3 tháng trở lên.

Kém hấp thu các chất dinh dưỡng

Acid dịch vị làm tăng độ tan của các chất ở dạng muối không tan (như calci, sắt) và giúp hấp thu các vitamin liên kết với protein (như vitamin B12). Do đó, việc giảm tiết acid dịch vị có thể làm giảm hấp thu một số chất dinh dưỡng, dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh liên quan đến kém hấp thu. Tuy nhiên, mối liên quan này hiện vẫn còn đang tranh cãi. Ở đa số trường hợp, bệnh nhân có thể yên tâm rằng chế độ ăn uống cân bằng, đầy đủ, chứa các chất thiết yếu và chất khoáng (như calci, sắt, folat, magnesi) là đủ để loại trừ nguy cơ này.

Dùng PPI kéo dài liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ gãy xương. Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) lưu ý rằng mối liên quan giữa sử dụng PPI và nguy cơ gãy xương trong phần lớn các nghiên cứu là nhỏ và hiện chưa cần có biện pháp can thiệp quản lý nào liên quan đến nguy cơ này. Một nghiên cứu trên 15.000 trường hợp gãy xương liên quan đến loãng xương phát hiện tăng tỷ lệ gãy xương hông ở bệnh nhân sau 5 năm dùng PPI (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,62) và nguy cơ tăng thêm nếu tiếp tục điều trị trong 7 năm (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 4,55). Bệnh nhân dùng PPI nhiều hơn 7 năm

cũng tăng nguy cơ gãy xương không phải xương hông (tỷ số chênh hiệu chỉnh = 1,92).

Tăng nguy cơ loãng xương nên được cân nhắc ở phụ nữ sau mãn kinh sử dụng PPI kéo dài, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, như tiền sử gia đình có người bị loãng xương hoặc sử dụng corticoid kéo dài. Khi đó, có thể làm giảm nguy cơ này bằng cách dùng PPI ở liều thấp nhất có hiệu quả, hoặc dùng “khi cần” nếu phù hợp.

Hạ maginesi máu nặng liên quan đến việc sử dụng PPI trên một số ít bệnh nhân, có thể cải thiện khi ngừng PPI. Năm 2012, Cơ quan Quản lý An toàn Thuốc và Thiết bị y tế New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo rằng hạ maginesi máu, và có thể giảm calci máu, là tác dụng bất lợi hiếm gặp của PPI. Omeprazol, ở mức liều 10-40 mg/ngày, là liều thường gặp nhất liên quan đến các thiếu hụt trên. Maginesi được biết đến có tác động ổn định nội môi của calci bằng cách giảm tiết hormon tuyến cận giáp, giảm đáp ứng của thận và xương với hormon tuyến cận giáp.

Bệnh nhân đang sử dụng PPI, có tiền sử **nghiện rượu, có nguy cơ hạ maginesi máu tăng** lên do tác dụng hiệp đồng của sử dụng ethanol mạn tính đến chức năng chuyển hóa. Sử dụng thuốc **lợi tiểu, ciclosporin hoặc kháng sinh aminoglycosid đồng thời với PPI làm tăng nguy cơ hạ maginesi máu**. Các triệu chứng của hạ maginesi máu thường không rõ ràng, có thể bao gồm chuột rút, yếu cơ, dễ bị kích thích hoặc lú lẫn.

Không khuyến cáo xét nghiệm maginesi định kỳ ở bệnh nhân dùng PPI. Trong trường hợp bệnh nhân đang sử dụng PPI kéo dài và có các triệu chứng không rõ nguyên nhân, tương tự các triệu chứng của hạ maginesi máu thì nên cân nhắc xét nghiệm maginesi máu. Tăng sử dụng đồ ăn giàu maginesi, ví dụ các loại hạt, rau mồng tơi, lúa mì, hoặc thực phẩm bổ sung có

chứa maginesi có thể giúp cải thiện nồng độ maginesi máu trong quá trình điều trị bằng PPI.

Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến sử dụng PPI ở bệnh nhân cao tuổi. Một số nghiên cứu cho thấy PPI làm giảm hấp thu vitamin B12 trong thức ăn. Ở bệnh nhân cao tuổi có chế độ dinh dưỡng kém, đang dùng PPI kéo dài, cần cân nhắc xét nghiệm vitamin B12 định kỳ.

Giảm natri máu liên quan đến việc sử dụng PPI gặp ở rất ít bệnh nhân, và thường gặp hơn ở người cao tuổi.

Viêm thận kẽ cấp tính liên quan đến PPI

Tính đến tháng 6/2011, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã ghi nhận 65 trường hợp viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng PPI. Viêm thận kẽ có thể dẫn đến tổn thương thận vĩnh viễn. Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm thận kẽ bao gồm: sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ái toan, khó chịu, đau cơ, đau khớp, giảm cân, thay đổi lượng nước tiểu, đái ra máu hoặc mủ có kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp. NSAID cũng được biết đến khá rõ về nguy cơ gây độc thận, do đó, nên chú ý nghi ngờ hơn khả năng viêm thận kẽ ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID có xuất hiện các triệu chứng này. Các yếu tố nguy cơ gây viêm thận kẽ khác bao gồm kháng sinh beta lactam (penicilin, cephalosporin), sulfonamid, thuốc lợi tiểu, bệnh lý nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hoặc ung thư. Trong trường hợp nghi ngờ viêm thận kẽ, cần soi nước tiểu và kiểm tra chức năng thận. Bệnh nhân cũng nên được gửi khám chuyên khoa thận. Để chẩn đoán xác định viêm thận kẽ, bắt buộc phải sinh thiết thận.

Tương tác thuốc

Quan ngại về khả năng tương tác giữa omeprazol và clopidogrel không chắc chắn có ý nghĩa lâm sàng. MARC đã đánh giá bằng chứng về tương tác giữa PPI và clopidogrel và

kết luận rằng bằng chứng hiện có cho thấy PPI có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của clopidogrel *in vitro*, nhưng điều này chưa ngoại suy được có dẫn đến hậu quả bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết phải thay đổi chế độ điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng đồng thời một thuốc PPI và clopidogrel. Tuy nhiên, nếu bác sĩ đang cân nhắc kê đơn PPI và clopidogrel, thì khuyến cáo nên chọn pantoprazol do ít có tác dụng ức chế enzym CYP2C19 hơn so với omeprazol và lansoprazol.

PPI có thể làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của warfarin hoặc giảm tác dụng này khi ngừng PPI. Bệnh nhân đang dùng warfarin nên được đánh giá trị số INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, hoặc ngừng PPI để đảm bảo không gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Những điểm cần lưu ý về PPI:

- Rà soát toàn bộ các bệnh nhân đang dùng PPI kéo dài và đánh giá xem có nên tiếp tục sử dụng hay có thể giảm liều PPI hay không.

- Với bệnh nhân lần đầu dùng PPI, cần trao đổi với người bệnh về thời gian điều trị dự kiến và có kế hoạch giảm liều hoặc ngừng điều trị.


- Đa số bệnh nhân trong chăm sóc sức khỏe ban đầu không cần dùng omeprazol với liều khởi đầu 40 mg/ngày (hoặc tương đương).

- Rất ít bệnh nhân cần phải dùng omeprazol với liều 40 mg, hàng ngày, kéo dài.

- Cân nhắc chế độ liều “khi cần” có phù hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng PPI hàng ngày hay không.

- Tư vấn để bệnh nhân nắm được về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Trong trường hợp đó, có thể dùng thuốc kháng acid như một thuốc “giải nguy” để làm giảm các triệu chứng.

TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ THUỐC ỨC CHẾ HỆ RENIN-ANGIOTENSIN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM: NGUY CƠ TĂNG KALI MÁU ĐE DỌA TÍNH MẠNG

 Nguồn: canhgiacduoc.org.vn

Tương tác thuốc là một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Bệnh nhân tim mạch có khả năng gặp tương tác thuốc cao và nhạy cảm với hậu quả của tương tác thuốc do đa số bệnh nhân đều **cao tuổi và được điều trị bằng nhiều loại thuốc** [1]. Một khảo sát trên 165 bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch của một bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh cho thấy 70,3% số bệnh án đưa vào khảo sát có tương tác liên quan đến 45 cặp tương tác thuốc - thuốc khác nhau. Số tương tác có ý nghĩa lâm sàng chiếm 58,5% tổng số bệnh án; trong đó, một trong những cặp tương tác **có ý nghĩa lâm sàng đáng chú ý là tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin** [2]. Đây là tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học dẫn đến hậu quả **tăng kali máu** với mức độ tương tác nghiêm trọng và thời gian tiềm tàng xuất hiện chậm [3].

Spironolacton được chỉ định trong điều trị suy tim sung huyết. Thuốc ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa làm tăng thải trừ natri và làm giảm bài tiết kali gây tăng kali máu. Các thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin là thuốc quan trọng cho bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim. Các

thuốc này cũng làm giảm bài tiết aldosteron, từ đó gây tăng kali máu [4], [5]. Ngoài ra, những bệnh nhân cần điều trị bằng các thuốc này thường có sẵn các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm **suy thận, đái tháo đường, giảm khối lượng tuần hoàn (gây suy giảm chức năng thận, từ đó dẫn đến tăng kali máu), ...** Tỷ lệ tăng kali máu ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 là 1/1000-1/100 [4].

Một tổng kết tại Anh trong giai đoạn từ tháng 01/1998 đến tháng 12/2015 đã ghi nhận 82 báo cáo rối loạn kali máu trên bệnh nhân sử dụng phối hợp spironolacton cùng một thuốc ức chế men chuyển (63 báo cáo) hoặc chẹn thụ thể AT1 (25 báo cáo); trong đó có 70 trường hợp có mô tả tăng kali máu. Tổng kết này cũng ghi nhận 3 trường hợp bệnh nhân tử vong có sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển. Số báo cáo ghi nhận biến cố liên quan đến việc sử dụng đồng thời spironolacton và thuốc ức chế men chuyển bắt đầu tăng từ năm 1999, đạt đỉnh trong giai đoạn 2001-2005 và tăng trở lại trong vòng 2 năm gần đây (2014-2015). Sự tăng trở lại gần đây số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và 2 thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin được cho là liên quan đến gia tăng tỷ lệ sử dụng phối hợp thuốc này sau khi Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đưa ra khuyến cáo năm 2014 về việc hạn chế phối hợp các thuốc cùng tác động trên hệ renin-angiotensin. Khuyến cáo của EMA được đưa ra sau khi rà soát dữ liệu từ một số nghiên cứu lớn trên những bệnh nhân tim mạch hoặc đái tháo đường typ 2 cho thấy việc phối hợp thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận hoặc hạ

huyết áp so với sử dụng từng thuốc đơn độc. Mặt khác, **lợi ích của phối hợp thuốc này chỉ vượt trội so với nguy cơ trên nhóm bệnh nhân suy tim trong trường hợp không có liệu pháp thay thế.** Ngoài ra, số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 tăng lên cũng được cho là do cán bộ y tế đã quan tâm biết đến nhiều hơn, từ đó tăng tỷ lệ báo cáo về tương tác thuốc này [4], [6].

Để giảm thiểu nguy cơ tăng kali máu do tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1, cán bộ y tế cần lưu ý:

- **Các yếu tố nguy cơ** gây tăng kali máu trên bệnh nhân suy tim bao gồm suy giảm chức năng thận, tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường và sử dụng liều spironolacton >25 mg/ngày.

- Thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin trong điều trị suy tim do nguy cơ tăng kali máu nghiêm trọng, đặc biệt trên **bệnh nhân suy thận và khi liều dùng spironolacton vượt quá 25 mg/ngày.**

- Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1, cần dùng thuốc với **liều thấp nhất có hiệu quả.**

- Thường xuyên **theo dõi nồng độ kali máu và chức năng thận** của bệnh nhân.

- Khi xảy ra tăng kali máu, việc ngừng tạm thời một thuốc có thể có hiệu quả giúp giảm kali. Nếu nồng độ kali vẫn cao trên 5,5 mmol/l, nên ngừng tất cả các thuốc có khả năng gây tăng K⁺.

- Đặc biệt chú ý trên bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim, việc tăng nhẹ kali máu ở những bệnh nhân này cũng có thể gây ngừng tim.

- Tăng cường báo cáo các phản ứng có hại tăng kali máu liên quan đến spironolacton, thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 và phối hợp các thuốc này cho Trung tâm Quốc gia/Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc [4], [7], [8], [9].

Tài liệu tham khảo

1. Opie LH (2000), "Adverse cardiovascular drug interactions", *Current Problems in Cardiology*, 25:622-676.
2. Nguyễn Hoàng Anh và cộng sự (2012), "Đánh giá tương tác thuốc bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc

Giang", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*, 3(3):90-94.

3. Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, <https://www.micromedexsolutions.com/>, accessed on 10 March 2016.

4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Drug Safety Update, "Spironolacton and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia", 17 February 2016.

5. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.

6. European Medicines Agency (EMA), Renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents, "Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS)", 23 May 2014.

7. Pharmaceutical Press, Stockley's Drug Interactions [online], <http://www.medicinescomplete.com>, accessed on 10 March 2016.

8. Biff F. Palmer, M.D (2004), Current Concepts, "Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system", *The New England Journal of Medicine*, 351:585-592.

9. Akshay Desai, MD, MPH (2008), Editorial, "Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system balancing risk and benefit". *Circulation*, 118:1609-1611.

QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

Ngừng tiếp nhận và xét duyệt đơn hàng nhập khẩu thuốc thành phẩm đối với các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất Ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất Nitroglycerin dùng đường uống

Ngày 11/01/2017, Cục Quản lý Dược có công văn số 456/QLD-ĐK gửi Công ty đăng ký, sản xuất lưu hành thuốc tại Việt Nam về việc đăng ký, nhập khẩu đơn hàng các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất Ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất Nitroglycerin dùng đường uống.

Theo Cục Quản lý Dược, căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc – Bộ Y tế đối với các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất Ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất Nitroglycerin dùng đường uống, để đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Ngừng tiếp nhận và xét duyệt đơn hàng nhập khẩu thuốc thành phẩm chưa có giấy đăng ký lưu hành, hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, thay đổi/bổ sung giấy đăng ký lưu hành đối với các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất Ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất Nitroglycerin dùng đường uống.

2. Đối với các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất Ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất Nitroglycerin dùng đường uống đang còn hiệu lực giấy đăng ký lưu hành hoặc còn hạn dùng đang lưu hành trên thị trường: Trong vòng 06 tháng kể từ ngày ban hành công văn này, yêu cầu công ty đăng ký báo cáo an toàn, hiệu quả của các thuốc chứa hoạt chất Sulfaguanidin, Ephedrin dùng đường uống và Nitroglycerin dùng đường uống (theo mẫu 3A/TT, 3B/TT quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc). Trên cơ sở báo cáo của các cơ sở, Cục Quản lý Dược sẽ xem xét quyết định về việc lưu hành các thuốc nêu trên.

Chi tiết nội dung công văn số 456/QLD-ĐK, xin xem tại [http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/1512018_456_QLD-%C4%90K%20\(1\).pdf](http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/1512018_456_QLD-%C4%90K%20(1).pdf)

RÚT GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC RA KHỎI DANH MỤC CÁC THUỐC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM

Theo văn bản 677/QĐ-QLD ngày 28/09/2018, Cục Quản lý Dược quyết định:

Điều 1. Rút giấy đăng ký lưu hành của các thuốc có tên trong Danh mục các thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam theo danh mục ban hành kèm theo Quyết định này.

Lý do: Cơ sở đăng ký thuốc đề nghị rút giấy đăng ký lưu hành thuốc vì mục đích thương mại.

Điều 2. Các cơ sở đăng ký thuốc, nhà sản xuất các thuốc nêu tại Điều 1 phải có trách nhiệm theo dõi, chịu trách nhiệm về chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc trong quá trình lưu hành cho đến khi hết hạn dùng của thuốc đối với các thuốc đề nghị rút giấy đăng ký lưu hành nêu trên đã được sản xuất, nhập khẩu trước ngày Quyết định này có hiệu lực.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Giám đốc Sở Y tế, các cơ sở kinh doanh dược và Giám đốc cơ sở có thuốc nêu tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

DANH MỤC

CÁC THUỐC RÚT GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC RA KHỎI DANH MỤC CÁC THUỐC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM (Ban hành kèm theo Quyết định số 677/QĐ-QLD ngày 22 tháng 9 năm 2018 của Cục trưởng Cục Quản lý Dược)

1. Cơ sở đăng ký thuốc: **GlaxoSmithKline Pte., Ltd.** (đ/c: 150 Beach Road, # 21-00 Gateway West, Singapore 189720, Singapore).

1.1. Cơ sở sản xuất thuốc: **GlaxoSmithKline Inc.** (đ/c: 7333 Mississauga Road, North Mississauga, Ontario, L5N6L4, Canada).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|----------------|----------------------|----------------|-------------|
| 1. | Epivir 10mg/ml | Lamivudine 10mg/ml | Dung dịch uống | VN-17043-13 |

2. Cơ sở đăng ký thuốc: **Pfizer (Thailand) Ltd.** (đ/c: Floor 36, 37, 38 United Center Building, 323 Silom Road, Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand).

2.1. Cơ sở sản xuất thuốc: **Hospira Australia Pty Ltd** (đ/c: 1 Lexia Place Mulgrave Victoria 3170, Australia).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|----------------------------|------------------------|----------------|-------------|
| 2. | DBL Carboplatin 150mg/15ml | Carboplatin 150mg/15ml | Dung dịch tiêm | VN-13011-11 |

2.2. Cơ sở sản xuất thuốc: Pfizer (Australia) Pty., Ltd. (đ/c: 38-42 Wharf Road West Ryde, NSW 2114, Australia).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|-----------|--|----------------|-------------|
| 3. | Zithromax | Azithromycin (dưới dạng Azithromycin dihydrat) 250mg | Viên nang cứng | VN-18403-14 |

3. Cơ sở đăng ký thuốc: Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd. (đ/c: 27/F., Caroline Center, Lee Gardens Two, 28 Yun Ping Road, Causeway Bay, Hong Kong).

3.1. Cơ sở sản xuất thuốc: MSD International GmbH (Singapore Branch) (đ/c: 21 Tuas South Avenue 6, 637766, Singapore); **Cơ sở đóng gói: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.** (đ/c: 54-68 Ferndell Street, South Granville, NSW 2142, Australia).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|-------------------|----------------------------------|--------------|-------------|
| 4. | Vytorin 10mg/40mg | Ezetimibe 10mg; Simvastatin 40mg | Viên nén | VN-17527-13 |
| 5. | Vytorin 10mg/20mg | Ezetimibe 10mg; Simvastatin 20mg | Viên nén | VN-17526-13 |
| 6. | Vytorin 10mg/10mg | Ezetimibe 10mg; Simvastatin 10mg | Viên nén | VN-17525-13 |

3.2. Cơ sở sản xuất thuốc: Merck Sharp & Dohme Ltd. (đ/c: Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom); **Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd.** (đ/c: 54-68 Ferndell Street, South Granville NSW2142, Australia).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|------------|----------------------|-------------------|-------------|
| 7. | Zocor 20mg | Simvastatin 20mg | Viên nén bao phim | VN-18942-15 |

| | | | | |
|----|------------|------------------|-------------------|-------------|
| 8. | Zocor 10mg | Simvastatin 10mg | Viên nén bao phim | VN-18941-15 |
|----|------------|------------------|-------------------|-------------|

4. Cơ sở đăng ký thuốc: Pharmaceutical Works Polpharma S.A. (*đ/c: Pelplinska 19, 83-200 Starogard Gdanski, Poland*).

4.1. Cơ sở sản xuất thuốc: Pharmaceutical Works Polpharma S.A. (*đ/c: 83-200 Starogard Gdanski, 19 Pelplinska Street, Poland*).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|-----------|--|-------------------|-------------|
| 9. | Maxigra | Sildenafil (dưới dạng Sildenafil citrat) 100mg | Viên nén bao phim | VN-20595-17 |

5. Cơ sở đăng ký thuốc: Bayer (South East Asia) Pte, Ltd. (*đ/c: 63 Chulla # 14-00, Singapore (049514), Singapore*).

5.1. Cơ sở sản xuất thuốc: Schering Do Brasil, Quimica E Farmacêutica Ltda (*đ/c: Rua Cancioneiro de E'vora, no.255, Santo Amaro-São Paulo-SP, Brasil*).

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất, Hàm lượng | Dạng bào chế | Số đăng ký |
|-----|------------|----------------------|--------------|-------------|
| 10. | Provironum | Mesterolone 25mg | Viên nén | VN-20659-17 |



DOMESCO
8 Cầu Lộ, quận Cầu Lộ

Điện thoại: +84 277 380216
Văn phòng 2: 37 Thành Thái - Phường 14 - Quận 10 - TP Hồ Chí Minh
Điện thoại: +84 28 38654185 Fax: +84 28 38654447
Email: domesco@domesco.com Website: www.domesco.com

ĐƠN CHỨNG NHẬN
TỔNG QUAN
SỐ 12/2018

TP. Cao Lãnh, ngày 12 tháng 11 năm 2018

Số: 1613 /CV-KDND/DMC
(V/v công ứng thay sản phẩm tương đương)

Kính gửi: Sở Y tế An Giang

BỆNH VIỆN ĐKTT AN GIANG

Số: 1613
ĐẾN Ngày: 16/11/2018
Chuyển: Công ty Cổ
Lưu hồ sơ số: ...
Thành cảm ơn sự hỗ trợ của Quý đơn vị đối với Công ty chúng tôi trong suốt thời gian qua.

Bảo hiểm xã hội tỉnh An Giang
Các cơ sở y tế trực thuộc Sở Y tế An Giang

phần Xuất nhập khẩu Y tế DOMESCO (Công ty DOMESCO), xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ của Quý đơn vị đối với Công ty chúng tôi trong suốt thời gian qua.
Căn cứ Công văn số: 20919/QLD-ĐK ngày 02/11/2018 của Cục Quản lý Dược về việc cấp số đăng ký, duy trì hiệu lực số đăng ký Domitral SDK VD-9724-09. Công văn có nội dung: *Thuốc Domitral số đăng ký VD-9724-09: dạng bào chế "Viên nang" thành phần Nitroglycerin (dưới dạng Nitroglycerin Pellets 0,9%) 2,5mg, thuộc diện ngưng tiếp nhận hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, thay đổi/bổ sung giấy đăng ký lưu hành theo thông báo tại công văn 456/QLD-ĐK.*

Để tạo điều kiện cho DOMESCO có cơ hội cung cấp thuốc kịp thời điều trị cho các Cơ sở Y tế trong điều trị cơn đau thắt ngực thay thế cho sản phẩm Domitral theo nhu cầu khám chữa bệnh của các bệnh viện. Công ty DOMESCO kính đề nghị Sở Y tế An Giang, Bảo hiểm xã hội tỉnh An Giang xem xét chấp thuận cho Công ty được cung cấp thay thế sản phẩm Domitral bằng sản phẩm khác cũng do DOMESCO sản xuất là DONOX (Isosorbid mononitrate 20 mg), thuốc điều trị đau thắt ngực thể hệ mới, SDK: VD-29396-18, giá kê khai 1.450VND/viên (có VAT) có chỉ định điều trị tương tự Domitral 2,5 mg (Nitroglycerin 2,5 mg), với giá bằng giá trúng thầu sản phẩm Domitral là 570VND/viên (có VAT). Hiện tại các Công ty khác cung cấp sản phẩm cùng hoạt chất Isosorbid 20 mg với giá 1.450VND/viên (thông tin từ trang WEB Cục QLD: KQTT 2017-2018 tính đến ngày 10/8/2018). Hoạt chất Isosorbid mononitrate là hoạt chất dùng cho điều trị cơn đau thắt ngực thể hệ mới được Hiệp hội tim mạch Châu Âu 2013 (ESC -European Society of Cardiology) và Hiệp hội Tim Mạch Việt Nam đưa vào phác đồ điều trị.



Rất mong nhận được sự chấp thuận của Quý cơ quan để DOMESCO có điều kiện
khắc phục việc ngừng cung cấp thuốc cho các bệnh viện.

Xin chân thành cảm ơn và trân trọng kính chào

Chúng tôi xin đính kèm các công văn và tài liệu liên quan đã nêu ở trên để Sở Y tế và
Bảo hiểm xã hội tỉnh An Giang xem xét.

1. Công văn số: 456/QLD-ĐK ngày 11/01/2018 của Cục Quản lý Dược
2. Công văn số: 1845/QLD-ĐK ngày 25/01/2018 của Cục Quản lý Dược
3. Công văn số: 20919/QLD-ĐK ngày 02/11/2018 của Cục Quản lý Dược
4. Phác đồ điều trị của Hiệp Hội Tim Mạch Việt Nam

TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY *lu*

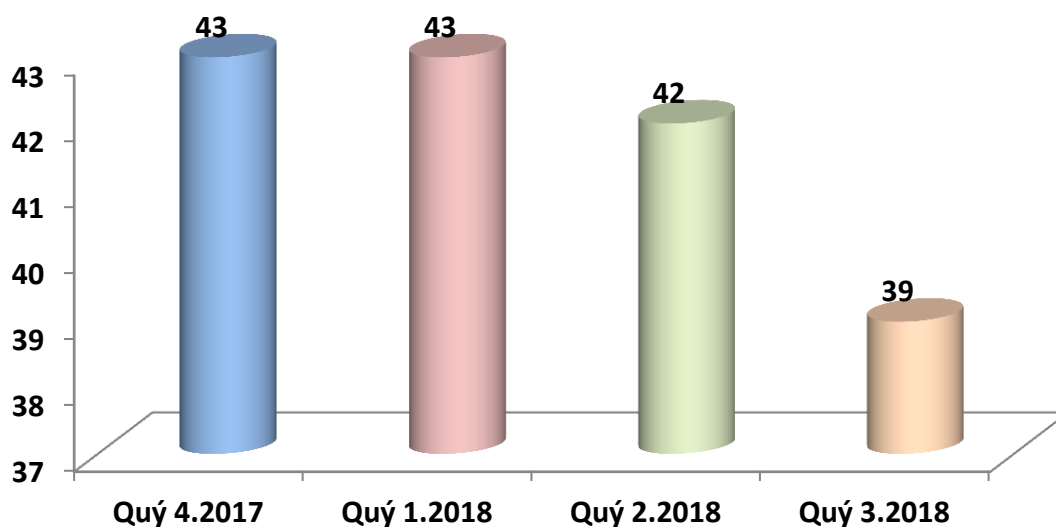
LƯƠNG THỊ HƯƠNG GIANG *hanh*

TỔNG KẾT BÁO CÁO ADR NĂM 2018

Trong năm 2018, khoa Dược đã nhận được tổng cộng 167 báo cáo ADR, từ các Khoa gửi về và đã gửi báo cáo tổng hợp về Trung tâm DI & ADR Khu vực phía Nam để xử lý.

Bảng 1: Số lượng báo cáo năm 2018 theo quý

| STT | Quý | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|------------------|------------|------------|
| 1 | Quý 4.2017 | 43 | 25.75 |
| 2 | Quý 1.2018 | 43 | 25.75 |
| 3 | Quý 2.2018 | 42 | 25.15 |
| 4 | Quý 3.2018 | 39 | 23.35 |
| | Tổng cộng | 167 | 100 |



Biểu đồ 1: Số lượng báo cáo năm 2018 theo quý

1. Tình hình báo cáo từ các Khoa

Bảng 2: Danh sách các Khoa gửi báo cáo

| STT | Khoa lâm sàng | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|---------------------------|---------------------------|-----------------|------------------|
| 1 | Ngoại tổng hợp | 23 | 13.77 |
| 2 | Nội tiêu hóa huyết học | 14 | 8.38 |
| 3 | Cấp cứu | 14 | 8.38 |
| 4 | Nội tổng hợp | 12 | 7.19 |
| 5 | Nội thần kinh | 12 | 7.19 |
| 6 | Ngoại thận tiết niệu | 12 | 7.19 |
| 7 | Phẫu thuật gây mê hồi sức | 11 | 6.59 |
| 8 | Nội tiết | 11 | 6.59 |
| 9 | Nhiễm | 11 | 6.59 |
| 10 | Liên chuyên khoa | 10 | 5.99 |
| 11 | Chấn thương chỉnh hình | 10 | 5.99 |
| 12 | Hồi sức cấp cứu | 7 | 4.19 |
| 13 | Tim mạch lão học | 5 | 2.99 |
| 14 | K. Dược | 5 | 2.99 |
| 15 | Tâm thần | 4 | 2.40 |
| 16 | Ung bướu | 3 | 1.80 |
| 17 | Nội thận | 2 | 1.20 |
| 18 | Lao | 1 | 0.60 |
| Tổng cộng: 18 khoa | | 167 | 100 |

Khoa Ngoại tổng hợp là khoa gửi báo cáo nhiều nhất 23 ca (chiếm 13,77%), đứng hàng thứ hai là khoa Nội tiêu hóa huyết học, Khoa cấp cứu 14 ca (8,38%), kế tiếp là các khoa Nội tổng hợp, Nội thần kinh, Ngoại thận tiết niệu 12 ca (7,19%).

2. Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo

Bảng 3: Danh sách các thuốc nghi ngờ được báo cáo

| STT | Tên hoạt chất | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|------------------------------------|----------|-----------|
| 1 | Ciprofloxacin | 50 | 29.94 |
| 2 | Ceftazidim | 11 | 6.59 |
| 3 | Amoxicilin + Sulbactam | 10 | 5.99 |
| 4 | Levofloxacin | 8 | 4.79 |
| 5 | Ceftriaxon | 6 | 3.59 |
| 6 | Diclofenac | 6 | 3.59 |
| 7 | Natri clorid | 6 | 3.59 |
| 8 | Paracetamol | 6 | 3.59 |
| 9 | SAT | 5 | 2.99 |
| 10 | Cefepime | 4 | 2.40 |
| 11 | Nefopam | 3 | 1.80 |
| 12 | Huyết tương tươi đông lạnh | 3 | 1.80 |
| 13 | Phenobarbital 100mg | 3 | 1.80 |
| 14 | Vancomycin | 3 | 1.80 |
| 15 | Cefotaxim | 2 | 1.20 |
| 16 | Streptokinase | 2 | 1.20 |
| 17 | Cefuroxim | 2 | 1.20 |
| 18 | Cefalexin + Alphachymotrypsin + .. | 2 | 1.20 |
| 19 | Deferipron 500mg | 2 | 1.20 |
| 20 | Deferasirox | 2 | 1.20 |
| 21 | Dexamethason | 2 | 1.20 |
| 22 | Glucolyte | 2 | 1.20 |
| 23 | Khôi hồng cầu lắg | 2 | 1.20 |
| 24 | Ibuprofen | 2 | 1.20 |
| 25 | Meloxicam | 2 | 1.20 |

| | | | |
|----|------------------------------|------------|------------|
| 26 | Pethidin | 2 | 1.20 |
| 27 | Amoxicilin + acid clavulanic | 1 | 0.60 |
| 28 | Cefoxitin | 1 | 0.60 |
| 29 | Cefoperazol | 1 | 0.60 |
| 30 | Cefoperazon + sulbactam | 1 | 0.60 |
| 31 | Bisoprolol | 1 | 0.60 |
| 32 | Carbamazepin | 1 | 0.60 |
| 33 | Perindopril arginine | 1 | 0.60 |
| 34 | Nitroglycerin | 1 | 0.60 |
| 35 | Etomidat | 1 | 0.60 |
| 36 | Fentanyl | 1 | 0.60 |
| 37 | Gentamycin | 1 | 0.60 |
| 38 | Huyết thanh kháng nọc rắn | 1 | 0.60 |
| 39 | Isosorbid 5 mononitrat | 1 | 0.60 |
| 40 | Lidocain | 1 | 0.60 |
| 41 | Metronidazol | 1 | 0.60 |
| 42 | Propofol | 1 | 0.60 |
| 43 | Kali clorua | 1 | 0.60 |
| 44 | Rocuronium | 1 | 0.60 |
| 45 | Tegretol | 1 | 0.60 |
| | Tổng cộng | 167 | 100 |

Tổng số thuốc nghi ngờ gây ADR là 167. Đứng đầu các thuốc nghi ngờ gây ADR là các thuốc nhóm kháng sinh chiếm khoảng 62%, nhóm giảm đau và giãn cơ: (paracetamol, diclofenac, meloxicam, nefopam...) chiếm khoảng 11%, các thuốc thuộc nhóm khác chiếm khoảng 27%.

3. Các kháng sinh nghi ngờ ADR được báo cáo

Bảng 4: Danh sách kháng sinh nghi ngờ ADR

| STT | Tên hoạt chất | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|------------------------------------|------------|------------|
| 1 | Ciprofloxacin | 50 | 48.08 |
| 2 | Ceftazidim | 11 | 10.58 |
| 3 | Amoxicilin + Sulbactam | 10 | 9.62 |
| 4 | Levofloxacin | 8 | 7.69 |
| 5 | Ceftriaxon | 6 | 5.77 |
| 6 | Cefepime | 4 | 3.85 |
| 7 | Vancomycin | 3 | 2.88 |
| 8 | Cefotaxim | 2 | 1.92 |
| 9 | Cefuroxim | 2 | 1.92 |
| 10 | Cefalexin + Alphachymotrypsin + .. | 2 | 1.92 |
| 11 | Amoxicilin + acid clavulanic | 1 | 0.96 |
| 12 | Cefoxitin | 1 | 0.96 |
| 13 | Cefoperazol | 1 | 0.96 |
| 14 | Cefoperazon + sulbactam | 1 | 0.96 |
| 15 | Gentamycin | 1 | 0.96 |
| 16 | Metronidazol | 1 | 0.96 |
| | Tổng cộng | 104 | 100 |

Ciprofloxacin là thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất với tỉ lệ 48,08%, Ceftazidim là 10,58%, Amoxicilin + Sulbactam 9,62%, Levofloxacin 7,69%, Ceftriaxon 5,77% còn lại là các kháng sinh khác với tỉ lệ từ 3,85 – 0,96%.

Bảng 5: Danh sách kháng sinh (biệt dược) nghi ngờ gây ADR

| STT | Tên thuốc nghi ngờ ADR | Hoạt chất | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|------------------------|---------------|----------|-----------|
| 1 | PROXACIN 1% | Ciprofloxacin | 16 | 15.38 |
| 2 | CIPROMAX 0,4g | Ciprofloxacin | 15 | 14.42 |

| | | | | |
|----|----------------------------------|---------------------------------|------------|------------|
| 3 | CIPROFLOXACIN 400mg Polpharma | Ciprofloxacin | 10 | 9.62 |
| 4 | VIMOTRAM 1,5g | Amoxicilin + Sulbactam | 9 | 8.65 |
| 5 | LEVOGOLDS 0,75g | Levofloxacin | 8 | 7.69 |
| 6 | ZIDIMBIOTIC 1g | Ceftazidim | 7 | 6.73 |
| 7 | CEFTRIONE 1g | Ceftriaxon | 5 | 4.81 |
| 8 | CIPROBAY 0,2g | Ciprofloxacin | 5 | 4.81 |
| 9 | CEFTAZIDIM 1g | Ceftazidim | 4 | 3.85 |
| 10 | CEFEME 2g | Cefepime | 2 | 1.92 |
| 11 | VANCOMYCIN 1000 AT | Vancomycin | 2 | 1.92 |
| 12 | CEFOTAXIM 1g | Cefotaxim | 2 | 1.92 |
| 13 | CECOPHA 500mg | Cefuroxim | 2 | 1.92 |
| 14 | CEFALEXIN 500mg | Cefalexin | 2 | 1.92 |
| 15 | PYCIP 0,5g | Ciprofloxacin | 2 | 1.92 |
| 16 | PIMEFAST 1g | Cefepime | 1 | 0.96 |
| 17 | CEFEPIM 1g | Cefepime | 1 | 0.96 |
| 18 | VICIPERAZOL 1g | Cefoperazol | 1 | 0.96 |
| 19 | ROCEPHIN 1g | Ceftriaxon | 1 | 0.96 |
| 20 | VANCOMYCIN 500 | Vancomycin | 1 | 0.96 |
| 21 | OFMANTIN 1g | Amoxicilin + acid clavulanic | 1 | 0.96 |
| 22 | CEFOXITIN 1g | Cefoxitin | 1 | 0.96 |
| 23 | BASULTAM 2g | Cefoperazon + sulbactam | 1 | 0.96 |
| 24 | GENTAMYCIN | Gentamycin | 1 | 0.96 |
| 25 | METRONIDAZOL 250mg | Metronidazol | 1 | 0.96 |
| 26 | AMOX - SUL 1,5g | Amoxicilin + Sulbactam | 1 | 0.96 |
| 27 | ARISTIN C 0,2g | Ciprofloxacin | 1 | 0.96 |
| 28 | CIPROFLOXACIN 0,5g | Ciprofloxacin | 1 | 0.96 |
| | Tổng cộng | | 104 | 100 |

Có tổng cộng 28 hoạt chất kháng sinh, với 104 biệt dược được nghi ngờ gây ra ADR. Trong đó, PROXACIN 1% , CIPROMAX 0,4g là kháng sinh chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt 15,38%, 14,42%.

4. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng thuốc gây ADR

Bảng 6: Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

| STT | Mức độ nghiêm trọng của phản ứng | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|---------------------------------------|------------|------------|
| 1 | Đe dọa tính mạng | 9 | 5.39 |
| 2 | Nhập viện/ Kéo dài thời gian nằm viện | 19 | 11.38 |
| 3 | Không nghiêm trọng | 139 | 83.23 |
| | Tổng cộng | 167 | 100 |

Trong 167 báo cáo ADR, có 9 trường hợp nghiêm trọng đe dọa tính mạng của người bệnh (5,39%), 19 trường hợp kéo dài thời gian nằm viện (11,38%) và 139 trường hợp không nghiêm trọng (83,23%).

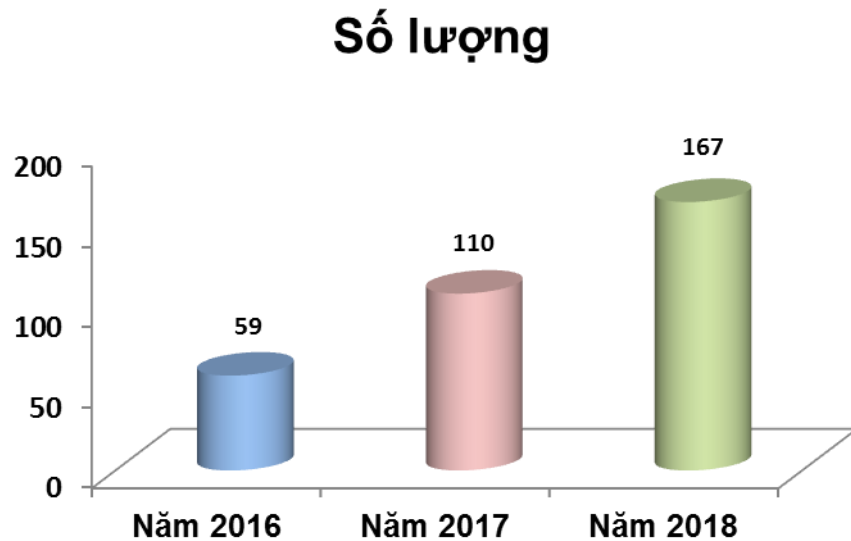
5. Đối tượng làm báo cáo

Bảng 7: Đối tượng báo cáo

| STT | Đối tượng báo cáo | Số lượng | Tỉ lệ (%) |
|-----|-------------------|------------|------------|
| 1 | Điều dưỡng | 120 | 71.86 |
| 2 | Bác sĩ | 42 | 25.15 |
| 3 | Dược sĩ | 5 | 2.99 |
| | Tổng cộng | 167 | 100 |

Đối tượng gửi báo cáo đứng thứ nhất là Điều dưỡng với 120 (71,86%) báo cáo, thứ hai là Bác sĩ với 42 (25,15%) báo cáo, còn lại là Dược sĩ với 5 (2,99%) báo cáo.

6. Số lượng báo cáo các năm



Biểu đồ 2: So sánh với các năm

Số lượng báo cáo năm 2018 tăng hơn năm 2016 là 108 trường hợp (tỉ lệ 183%), so với năm 2017 tăng 57 trường hợp (tỉ lệ 52%).

Kết luận

Trong năm 2018, khoa Dược đã nhận được 167 báo cáo từ 17 khoa lâm sàng. Các khoa Ngoại tổng hợp, Nội tiêu hóa huyết học và Cấp cứu là những khoa có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất.

Đối tượng thực hiện báo cáo chủ yếu điều dưỡng 71,86%. Số lượng báo cáo hàng năm tăng cao là do các đồng nghiệp đã chú ý đến việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Khoa Dược đã lưu và gửi đến các khoa lâm sàng thư cảm ơn từ trung tâm ADR đầy đủ.

Để công tác theo dõi và báo cáo các phản ứng có hại của thuốc (ADR) đạt hiệu quả nhiều hơn, các đồng nghiệp tiếp tục duy trì việc theo dõi và báo cáo các ca phản ứng có hại của thuốc về Khoa Dược. Sau đó các báo cáo sẽ được chuyển về trung tâm ADR khu vực phía Nam./.