

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

CẬP NHẬT THÔNG TIN DƯỢC LÝ ĐỐI VỚI THUỐC CHỨA DIACEREIN

Các nội dung thay đổi/ bổ sung đối với thuốc chứa diacerein

(Đính kèm theo công văn số 889/QLD-ĐK
ngày 24/1/2019 của Cục Quản lý Dược)

[Đối với tất cả các thuốc chứa diacerein, thông tin trên nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng yêu cầu thay đổi nội dung các mục chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng, tương tác thuốc, tác dụng không mong muốn, dữ liệu về theo dõi hậu mại theo đầy đủ các thông tin được cung cấp dưới đây]

1. Chỉ định

Điều trị triệu chứng cho các bệnh nhân thoái hóa khớp hông hoặc gối, với tác dụng chậm.

Không khuyến cáo điều trị bằng diacerein cho những bệnh nhân thoái hóa khớp hông có tiến triển nhanh do những bệnh nhân này có thể đáp ứng yếu hơn với diacerein.

2. Liều dùng và cách dùng

Việc sử dụng diacerein nên được bắt đầu bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị thoái hóa khớp.

Chế độ liều

Do một số bệnh nhân có thể bị đi ngoài phân lỏng hoặc tiêu chảy, liều khởi đầu khuyến cáo của diacerein là 50 mg một lần/ngày vào bữa tối trong vòng 2-4 tuần đầu tiên. Sau đó có thể tăng lên liều 50 mg x 2 lần/ngày. Khi đó nên uống thuốc cùng với bữa ăn (một viên vào bữa sáng và viên còn lại vào bữa tối). Thuốc phải được nuốt nguyên vẹn (không được làm vỡ thuốc) với một ly nước.

Không khuyến khích sử dụng diacerein cho bệnh nhân trên 65 tuổi, đặc biệt bệnh nhân có tiền sử tiêu chảy.

3. Chống chỉ định

Bệnh nhân đang mắc các bệnh về gan hoặc có tiền sử bệnh gan.

Bệnh nhân có tiền sử tiêu chảy nặng, mất nước, giảm kali máu phải nhập viện.

4. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc

Tiêu chảy:

Uống diacerein thường xuyên có thể gây tiêu chảy (xem phần tác dụng không mong muốn), từ đó dẫn tới mất nước và giảm kali máu. Bệnh nhân nên ngừng sử dụng diacerein khi bị tiêu chảy và trao đổi với bác sỹ điều trị về các biện pháp điều trị thay thế.

Nên thận trọng khi sử dụng diacerein cho những bệnh nhân có sử dụng thuốc lợi tiểu

- do làm tăng-nguy cơ mất nước và giảm kali máu. Đặc biệt thận trọng đề phòng giảm kali máu khi bệnh nhân có sử dụng đồng thời các glycosid tim (digitoxin, digoxin).

Tránh sử dụng đồng thời diacerein với các thuốc nhuận tràng..

Nhiễm độc gan:

Tăng nồng độ enzym gan huyết thanh và các triệu chứng tổn thương gan cấp tính đã được ghi nhận trong thời gian lưu hành diacerein trên thị trường (xem phần tác dụng không mong muốn).

Trước khi bắt đầu điều trị bằng diacerein, nên hỏi bệnh nhân về các bệnh mắc kèm và tiền sử, đặc biệt là các bệnh về gan và sàng lọc các nguyên nhân chính gây ra bệnh gan tiến triển. Nếu chẩn đoán mắc các bệnh gan được xác định, chống chỉ định dùng diacerein (xem phần chống chỉ định).

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tổn thương gan và thận trọng khi sử dụng diacerein đồng thời với các thuốc có thể gây tổn thương gan. Khuyến cáo bệnh nhân giảm uống rượu khi đang điều trị bằng diacerein.

Ngừng dùng diacerein nếu phát hiện tăng enzym gan hay nghi ngờ có dấu hiệu hoặc triệu chứng của tổn thương gan. Tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm độc gan và yêu cầu bệnh nhân liên lạc ngay với bác sỹ điều trị trong trường hợp phát hiện dấu hiệu của tổn thương gan.

5. Tương tác thuốc

Sử dụng diacerein có thể gây tiêu chảy và giảm kali máu. cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu (thuốc lợi tiểu quai và các thiazid) hay với các glycosid tim (digitoxin, digoxin) do làm tăng nguy cơ loạn nhịp (xem phần cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

6. Tác dụng không mong muốn

Rối LOẠN TIÊU HÓA

Rất hay gặp (> 1/10): Tiêu chảy, đau bụng.

Thường gặp (> 1/100 và < 1/10): Tăng nhu động ruột, đầy hơi.

Các tác dụng này sẽ thuyên giảm khi tiếp tục sử dụng thuốc. Trong một số trường hợp xuất hiện tiêu chảy nghiêm trọng có biến chứng như mất nước và rối loạn cân bằng điện giải.

RỐI LOẠN HỆ GAN MẬT

Ít gặp (> 1/1000 và < 1/100): Tăng enzym gan huyết thanh.

RỐI LOẠN DA VÀ MÔ DƯỚI DA

Thường gặp (> 1/100 và < 1/10): Ngứa, ban da, chàm

7. Dữ liệu từ theo dõi hậu mại

[...]

RỐI LOẠN HỆ GAN MẬT

Các trường hợp tổn thương gan cấp tính, bao gồm cả tăng enzym gan huyết thanh và các trường hợp viêm gan có liên quan đến diacerein đã được báo cáo trong thời gian hậu mại. Phần lớn các trường hợp này xảy ra trong những tháng đầu tiên khi bắt đầu điều trị. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng tổn thương gan trên bệnh

nhân (xem phần cảnh báo đặc biệt và thận trọng)./.

**Tạm ngừng và giới hạn sử dụng các
kháng sinh quinolon và fluoroquinolon
do nguy cơ tác dụng không mong
muốn gây tàn tật, không hồi phục:
Cảnh báo từ EMA**



Ngày 16/11/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã đưa ra cảnh báo về việc tạm ngừng và giới hạn sử dụng các kháng sinh quinolon và fluoroquinolon do nguy cơ tác dụng không mong muốn gây tàn tật, không hồi phục.

EMA đã đánh giá các tác dụng phụ nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục của kháng sinh quinolon và fluoroquinolon đường uống, đường tiêm và đường xông hít. Cuộc rà soát có sự kết hợp lấy ý kiến của bệnh nhân, cán bộ y tế, giảng viên được trình bày trong chương trình thu thập ý kiến của EMA về các kháng sinh quinolon và fluoroquinolon tháng 6/2018.

EMA đồng ý với khuyến cáo của PRAC và kết luận cần tạm ngừng giấy phép lưu hành các thuốc chứa cinoxacin, flumequin, acid nalidixic và acid pipemidic.

EMA khẳng định việc sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon còn lại nên được giới hạn. Ngoài ra, thông tin kê đơn dành cho cán bộ y tế và bệnh nhân sẽ mô tả tác dụng không mong muốn gây tàn tật, có thể không

hồi phục và khuyến cáo bệnh nhân ngừng điều trị bằng fluoroquinolon khi có dấu hiệu của tác dụng không mong muốn liên quan đến **cơ, gân hoặc khớp và thần kinh**.

Giới hạn sử dụng fluoroquinolon có nghĩa là các thuốc này không nên được sử dụng trong các trường hợp:

+ Điều trị nhiễm khuẩn cho các trường hợp có thể cải thiện khi không cần điều trị hoặc các loại nhiễm khuẩn không nghiêm trọng (như viêm họng);

+ Điều trị nhiễm trùng không do vi khuẩn, ví dụ viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mạn tính).

+ Dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát (nhiễm trùng đường tiết niệu không lan tới bàng quang);

+ Điều trị nhiễm khuẩn ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, trừ khi không thể sử dụng các kháng sinh được khuyến cáo phổ biến khác.

Điều quan trọng là cần tránh sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở những bệnh nhân đã có tiền sử gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon. Cần sử dụng các kháng sinh này thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc bệnh thận và những người đã ghép tạng vì những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tổn thương gân. Việc sử dụng corticosteroid đi kèm với fluoroquinolon cũng làm tăng nguy cơ này, do đó nên tránh sử dụng đồng thời các loại thuốc này.

Ý kiến của CHMP sẽ được chuyển đến Ủy ban châu Âu để có quyết định ràng buộc pháp lý cuối cùng.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Các fluoroquinolon có thể gây ra các phản ứng bất lợi dài hạn (lên đến vài tháng đến vài năm), nghiêm trọng, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ quan và giác quan trong cơ thể.
- Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau chi, thay đổi dáng đi, rối loạn thần kinh liên quan đến dị cảm, trầm cảm, mệt mỏi, suy giảm trí nhớ, rối loạn giấc ngủ, suy giảm thính giác, thị giác, vị giác và khứu giác.
- Gây tổn thương gân (đặc biệt là gân Achilles nhưng cũng có thể là các gân khác) có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị fluoroquinolon nhưng tổn thương có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng điều trị.
- Bệnh nhân lớn tuổi, bị suy thận hoặc đã từng được ghép tạng và những người được điều trị bằng corticosteroid có nguy cơ bị tổn thương gân cao hơn. Cần tránh dùng đồng thời fluoroquinolon và corticosteroid.
- Ngừng điều trị fluoroquinolon khi có dấu hiệu đầu tiên của đau gân hoặc viêm gân. Bệnh nhân cũng nên được khuyến cáo ngừng điều trị với fluoroquinolon và trao đổi với bác sĩ trong trường hợp các triệu chứng thần kinh như đau, nóng rát, ngứa ran, tê hoặc yếu để ngăn ngừa phản ứng có hại tiến triển thành tình trạng không thể hồi phục.
- Không nên sử dụng các fluoroquinolon ở những bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng các quinolon hoặc fluoroquinolon.
- Nên tham khảo các chỉ định được cấp phép trong tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm được cập nhật khi xem xét điều trị bằng fluoroquinolon, do thuốc bị giới hạn chỉ định.
- Lợi ích và nguy cơ khi sử dụng fluoroquinolon sẽ được theo dõi liên tục và nghiên cứu sử dụng thuốc sẽ đánh giá tính hiệu quả của các biện pháp mới để giảm sử dụng không hợp lý fluoroquinolon bằng cách giám sát thay đổi hành vi kê đơn.

Nguy cơ tổn thương nghiêm trọng về thận tiết niệu, nội tiết và gan khi sử dụng ketamin kéo dài và/hoặc liều cao: Cảnh báo từ ANSM



Theo cảnh báo của ANSM ngày 07/11/2018, khi sử dụng kéo dài và/hoặc liều lặp lại ketamin (bao gồm cả sử dụng cho chỉ định chưa được phê duyệt – off-label) và trong trường hợp lạm dụng hoặc sử dụng thuốc không hợp lý, một số phản ứng có hại đã được báo cáo:

- Trên thận - tiết niệu: Tiểu ra máu, suy thận cấp, viêm bàng quang vô khuẩn, viêm bàng

quang kẽ (hội chứng đau bàng quang), và rối loạn chức năng liên quan đến tắc nghẽn đường tiết niệu trên (ứ nước).

- Trên hệ nội tiết: Tăng nồng độ cortisol hoặc prolactin (theo dõi bằng xét nghiệm nếu cần).
- Trên hệ gan - mật: Viêm tắc mật, có thể ở mức độ nặng, thậm chí phải chỉ định ghép gan trong một số trường hợp.
- Cần nhắc ngừng điều trị trong trường hợp rối loạn chức năng gan.

Sử dụng an toàn dịch truyền tĩnh mạch chứa hydroxyethyl starch: Thông tin từ Medsafe



Ngày 25/9/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã đăng thư gửi cán bộ y tế của Fresenius Kabi về việc cập nhật thông tin an toàn thuốc liên quan đến dung dịch truyền tĩnh mạch hydroxyethyl starch (HES). Theo đó, công ty Fresenius Kabi New Zealand Limited đề nghị cán bộ y tế đảm bảo sử dụng đúng cách và an toàn dung dịch chứa hydroxyethyl starch như Voluven 6% và Volulyte 6% theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt và lưu ý các chống chỉ định sau:

- Bệnh nhân nặng (nhập khoa ICU), bao gồm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.
- Quá tải dịch, đặc biệt các trường hợp phù phổi và suy tim sung huyết.
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu và xuất huyết trước đó.

- Bệnh nhân suy thận với thiếu niệu hoặc vô niệu không liên quan đến giảm thể tích máu.
- Bệnh nhân lọc máu.
- Xuất huyết nội sọ.
- Tăng natri máu nặng hoặc tăng clo máu nặng (Voluven).
- Tăng kali máu nặng, tăng natri máu nặng hoặc tăng clo máu nặng (Volulyte).
- Quá mẫn với hydroxyethyl starch.
- Bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Cán bộ y tế cần lưu ý các chống chỉ định nêu trên, đặc biệt là chống chỉ định với bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết, suy thận hoặc lọc máu.

Sử dụng hợp lý diclofenac: Khuyến cáo từ ANSM



Ngày 26/9/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) nhấn mạnh việc sử dụng hợp lý diclofenac sau khi có một công bố về nghiên cứu mới về nguy cơ tim mạch. Diclofenac là một NSAID được sử dụng trong điều trị các triệu chứng đau và viêm, đặc biệt trong các bệnh thấp khớp và đau do chấn thương. Ở Pháp, các thuốc chứa diclofenac dùng toàn thân (viên nén, viên nang, thuốc đạn và các dung dịch tiêm) chỉ được sử dụng khi có đơn.

ANSM nhắc lại cho các bác sĩ về tầm quan trọng của việc tuân thủ các chỉ định được phê duyệt với các thuốc này, bao gồm cả chống chỉ định, cảnh báo và việc bệnh nhân

không được tự ý sử dụng khi không có đơn với các thuốc chứa diclofenac.

ANSM đã ghi nhận kết quả của một nghiên cứu mới ở Đan Mạch về các tác dụng trên tim mạch của diclofenac đường uống. Nghiên cứu cho thấy sự gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch với diclofenac ngay cả ở liều thấp sử dụng trong thời gian ngắn (30 ngày) so với thuốc khác (như paracetamol, ibuprofen, naproxen). Do đó, bệnh nhân được khuyến cáo không tự ý sử dụng diclofenac khi không có đơn, và nếu được kê đơn, thuốc chỉ được sử dụng như một lựa chọn hàng hai sau các NSAID khác.

Các nguyên tắc sử dụng thuốc hợp lý được khuyến cáo:

- Trước khi bắt đầu điều trị, cần đánh giá kỹ các nguy cơ tim mạch của bệnh nhân.
- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.

ANSM: Ngày 08/10/2018, Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp cảnh báo về nguy cơ u màng não liên quan đến cyproteron acetat



Những nghiên cứu của Bảo hiểm y tế Pháp và Đơn vị phẫu thuật thần kinh, bệnh viện Lariboisière đã cho thấy có sự gia tăng nguy cơ u màng não tủy trên bệnh nhân điều trị bằng cyproteron acetat liều cao và sử dụng trên 6 tháng.

ANSM khuyến cáo với các cán bộ y tế:

- + Tránh sử dụng thuốc với các chỉ định không được cấp phép như điều trị mụn trứng cá, tăng tiết bã, rậm lông.
- + Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên trẻ em và phụ nữ đã mãn kinh.
- + Chỉ định và liều dùng cần được điều chỉnh hàng năm, cân nhắc dựa trên lợi ích/nguy cơ và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- + Sử dụng liều thấp nhất có thể để kiểm soát triệu chứng.
- + Tránh sử dụng liều cao kéo dài.
- + Tiến hành chụp cộng hưởng từ (MRI) não trên toàn bộ bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc, chụp lại sau 5 năm, sau đó chụp lại mỗi 2 năm nếu vẫn tiếp tục sử dụng thuốc. Trong trường hợp bệnh nhân xuất hiện triệu chứng u màng não, cần dừng điều trị ngay lập tức và xử trí phản ứng có hại. Không cần tiến hành MRI trên bệnh nhân đã ngừng điều trị và không có dấu hiệu u màng não.

Phân tích tín hiệu an toàn thuốc tại Việt Nam: Một số kết quả từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện



Trong năm 2018, nhóm nghiên cứu tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã có 2 công bố quốc tế về các nghiên cứu dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại

Việt Nam. Trong đó, phương pháp phân tích bất đối xứng (disproportionality analysis) được sử dụng để phân tích các tín hiệu an toàn thuốc thông qua chỉ số ROR (tỷ suất chênh báo cáo – Reporting Odds Ratio). Trong cảnh giác dược, ROR được tính toán và sử dụng tương tự chỉ số OR (tỷ suất chênh – Odds Ratio) trong các nghiên cứu bệnh chứng. Tại Việt Nam, cơ sở dữ liệu với tỷ lệ lớn báo cáo ADR ghi nhận các phản ứng dị ứng ngoài da hoặc phản ứng phản vệ, sốc phản vệ sẽ là nguồn dữ liệu tiềm năng để phân tích tín hiệu liên quan đến các phản ứng này.

Nghiên cứu về các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng tiến hành phân tích dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010 – 2015 [1]. Trên tổng số 28.698 báo cáo, nghiên cứu đã ghi nhận 2980 báo cáo về các phản ứng trên da nặng xảy ra mụn, 136 báo cáo về hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). Carbamazepin, alopurinol, paracetamol là 3 thuốc nghi ngờ gây hội chứng SJS và TEN được báo cáo nhiều nhất. Phân tích chỉ số ROR cho thấy carbamazepin, alopurinol, paracetamol, các thuốc có nguồn gốc dược liệu, sulfamethoxazol/trimethoprim, cefixim, colchicin, acid valproic và meloxicam là các thuốc hình thành tín hiệu với SJS/TEN.

Nghiên cứu về phản ứng phản vệ được tiến hành nhằm phân tích xu hướng và các tín hiệu đặc thù trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2010 – 2016 [2]. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận

4873 trường hợp phản vệ do thuốc (chiếm 13,2% tổng số báo cáo) với số lượng tăng dần qua các năm ($p < 0,001$). Thuốc được ghi nhận gây phản vệ nhiều nhất là các kháng sinh đường dùng toàn thân ($n = 3318$; 68%) với các cephalosporin thế hệ 3 chiếm đa số ($n = 1961$; 40,2%). Một số tín hiệu đáng lưu ý khác bao gồm phản vệ liên quan đến các thuốc cản quang, thuốc gây mê, alpha-chymotrypsin và amoxicilin/sulbactam. Các phát hiện nói trên một phần cho thấy đặc điểm sử dụng thuốc tại Việt Nam, đặc biệt là sử dụng nhiều kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 và các thuốc không còn được lưu hành rộng rãi trên thế giới như alpha-chymotrypsin và amoxicilin/sulbactam.

Các nghiên cứu trên đã cho thấy một số đặc điểm của cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam đồng thời cho thấy tính khả thi của phương pháp phân tích bất đối xứng trên cơ sở dữ liệu này. Các tín hiệu an toàn thuốc được phát hiện sẽ làm tiền đề để triển khai nghiên cứu và đánh giá tiếp theo nhằm phục vụ mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyen K. D., Tran T. N., et al. (2018), "Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis", *J Clin Pharm Ther*, pp.
2. Nguyen K. D., Nguyen H. A., et al. (2018), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Saf*, pp.

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



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/ μL và tình trạng giảm bạch cầu kéo dài ≥ 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

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 giám bạch cầu trung tính.

Health Canada: Sử dụng hydrochlorothiazide kéo dài và nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố



Hydrochlorothiazide (HCTZ) là thuốc lợi tiểu thường được sử dụng ở Canada để điều trị tăng huyết áp và phù. Các nghiên cứu gần đây đã phát hiện nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố (NMSC) khi sử dụng HCTZ.

NMSC là loại ung thư da phổ biến nhất ở Canada, trong đó ung thư tế bào đáy (BCC) và ung thư tế bào vảy (SCC) là những loại thường gặp nhất. Trong số những người dùng HCTZ, cứ 8 người thì có 1 người mắc BCC, và cứ 20 người thì có 1 người mắc SCC. NMSC có thể chữa được nếu được điều trị sớm và ít khi xảy ra các trường hợp tử vong. Tiếp xúc với tia cực tím, thuốc cảm quang và ức chế miễn dịch là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với NMSC; những người có làn da sáng màu có nguy cơ mắc loại ung thư này đặc biệt cao.

HCTZ được xác định là làm tăng độ nhạy cảm của da với ánh sáng mặt trời và tia cực tím.

Health Canada đã hoàn thành việc đánh giá các nghiên cứu có liên quan bằng cách sử dụng systematic review và meta-analysis để phân tích mối liên hệ giữa HCTZ và

NMSC. Mức độ chắc chắn của bằng chứng được đánh giá bằng các phương pháp tiêu chuẩn (phương pháp GRADE).

Việc tổng hợp dữ liệu ở cấp độ nghiên cứu cho thấy việc tiếp tục sử dụng HCTZ (điều trị đơn độc hoặc kết hợp) trong vài năm có thể dẫn đến:

+ Thêm 122 trường hợp SCC (95% [CI], 112-133) trên 1000 bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ so với những người không được điều trị bằng HCTZ (phân tích gộp 3 nghiên cứu quan sát, 2 nghiên cứu được công bố và một nghiên cứu chưa được công bố; bằng chứng có độ chắc chắn rất thấp).

+Thêm 31 trường hợp BCC (95% CI, 24-37) trên 1000 bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ so với những bệnh nhân không được điều trị bằng HCTZ (phân tích gộp 2 nghiên cứu quan sát, 1 nghiên cứu được công bố và 1 nghiên cứu chưa được công bố; bằng chứng có độ chắc chắn thấp).

Tuy nhiên, Health Canada lưu ý các nghiên cứu và các phương pháp đánh giá đều có những hạn chế đáng kể (ví dụ, gây nhiễu do thiếu dữ liệu về sự phơi nắng và sự mất cân bằng trong thời gian mắc bệnh tăng huyết áp, v.v.) dẫn đến các ước tính về tác hại nói trên có độ tin cậy rất thấp.

Theo phương pháp GRADE, độ chắc chắn rất thấp có nghĩa là hiệu quả thực sự có thể sẽ khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, những phát hiện nói trên vẫn là những bằng chứng tốt nhất hiện nay.

Dựa trên đánh giá này, Health Canada kết luận rằng NMSC là nguy cơ tiềm ẩn khi sử

dụng HCTZ kéo dài. Do mức độ nghiêm trọng của nguy cơ tiềm ẩn này và mức độ sử dụng rộng rãi loại thuốc này ở Canada, Health Canada quyết định áp dụng biện pháp phòng ngừa và hiện đang làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật thông tin an toàn cho sản phẩm đang lưu hành ở Canada cũng như thông báo cho các cán bộ y tế và công chúng về nguy cơ tiềm ẩn mới này cùng các biện pháp phòng ngừa cần xem xét khi dùng HCTZ.

Thông tin chính cho cán bộ y tế

Đánh giá của Health Canada về các bằng chứng liên quan đã kết luận rằng bệnh nhân có nguy cơ tiềm ẩn mắc NMSC khi sử dụng HCTZ kéo dài. Tuy nhiên, do những hạn chế trong tất cả các nghiên cứu được xem xét nên mối nguy cơ này chưa thực sự chắc chắn. Tác dụng làm tăng tính nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là một cơ chế gây ra tác dụng phụ này.

Bệnh nhân sử dụng các sản phẩm có chứa HCTZ cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da của họ để xác định các tổn thương mới cũng như sự thay đổi các tổn thương hiện có và báo cáo bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào.

Bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp chống nắng thông thường bằng cách hạn chế thời gian phơi nắng và bảo vệ bản thân khỏi ánh nắng mặt trời (ví dụ, sử dụng kem chống nắng SPF 30 hoặc cao hơn và chống nắng

bằng quần áo và mũ). Tránh sử dụng các thiết bị phát tia UV.

Xem xét sử dụng các thuốc thay thế HCTZ cho những bệnh nhân có nguy cơ mắc NMSC đặc biệt cao (da sáng màu, tiền sử cá nhân hoặc gia đình về ung thư da, hoặc đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch).

Cán bộ y tế được khuyến khích báo cáo cho Health Canada bất kỳ trường hợp BCC hoặc SCC nào nghi ngờ có liên quan đến liệu pháp HCTZ. Thông tin được cung cấp trong các báo cáo bao gồm liều lượng, ngày bắt đầu và ngừng điều trị, thuốc dùng đồng thời, bệnh đi kèm, lối sống bao gồm thói quen phơi nắng và việc sử dụng các thiết bị phát tia UV trong nhà, và ngày bắt đầu phản ứng bất lợi. Thông tin này sẽ hỗ trợ giám sát liên tục về vấn đề an toàn tiềm ẩn này.

Health Canada: Cảnh báo về việc sử dụng các chế phẩm có chứa bột Talc



Health Canada phối hợp với Cơ quan quản lý Môi trường và Biến đổi Khí hậu Canada đề xuất những cảnh báo quan trọng khi sử dụng các chế phẩm có chứa bột Talc

Bản dự thảo báo cáo rà soát về việc sử dụng các chế phẩm Talc của Health Canada phối hợp với Cơ quan quản lý Môi trường và Biến đổi Khí hậu Canada đề xuất những cảnh báo sau:

- Hít phải bột Talc có thể gây ra các tác động xấu đến phổi, như ho, khó thở, giảm chức năng phổi và xơ hóa phổi.

- Phơi nhiễm vùng đáy chậu với bột Talc (do sử dụng trực tiếp một số sản phẩm có chứa Talc lên vùng cơ thể này) là một trong những nguyên nhân gây ung thư buồng trứng.



Ảnh minh họa: Internet.

Các cán bộ y tế cần khuyến cáo bệnh nhân tránh hít phải bột Talc, tránh để các sản phẩm có chứa Talc phơi nhiễm với bộ phận sinh dục nữ,

Với các sản phẩm sử dụng cho trẻ em cần đảm bảo để sản phẩm cách xa mặt nhằm hạn chế tối đa việc hít phải bột Talc, đồng thời phụ huynh cần kiểm tra nhãn sản phẩm để xác định xem trong thành phần của sản phẩm có Talc hay không và chọn các sản phẩm không có Talc để thay thế nếu có bất kỳ băn khoăn gì về độ an toàn.

PRAC khuyến nghị đình chỉ lưu hành các thuốc fenspiride do tiềm ẩn nguy cơ rối loạn nhịp tim



Sau khi ANSM ban hành quyết định đình chỉ và thu hồi biệt dược Pneumorel (fenspirid), PRAC cũng khuyến nghị tới EMA đình chỉ lưu hành các thuốc chứa fenspirid trong phạm vi toàn EU do quan ngại về nguy cơ kéo dài khoảng QT và gây ra hiện tượng xoắn đỉnh.

PRAC đã khuyến nghị đình chỉ lưu hành các thuốc fenspiride trong phạm vi toàn EU. Đây là thuốc được sử dụng ở trẻ em và người lớn để giảm ho do các bệnh phổi.

Việc đình chỉ là một biện pháp cảnh báo để bảo vệ bệnh nhân khi PRAC xem xét đến nguy cơ kéo dài khoảng QT và gây ra hiện tượng xoắn đỉnh (bất thường của hoạt động điện tim có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim).

Giai đoạn trước đây đã ghi nhận các trường hợp rối loạn nhịp tim trong quá trình bệnh nhân sử dụng thuốc fenspirid. Để tìm hiểu mối liên hệ tiềm ẩn giữa fenspiride và các vấn đề về nhịp tim, các nghiên cứu trên động vật đã được thực hiện và kết quả cho thấy fenspiride có khả năng kéo dài QT ở người.

PRAC sẽ rà soát tất cả các bằng chứng hiện có sẵn đưa ra các khuyến nghị về việc cấp phép lưu hành các loại thuốc fenspiride trên toàn EU. Sau khi đánh giá kết thúc, EMA sẽ thông cáo rộng rãi và cập nhật hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân và cán bộ y tế.

Thông tin cho bệnh nhân

Dữ liệu an toàn chỉ ra rằng các loại thuốc ho có chứa fenspiride có thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng, cấp tính về nhịp tim.

Trong khi các cơ quan quản lý rà soát tất cả các bằng chứng liên quan, bệnh nhân được khuyến cáo nên ngừng sử dụng các loại thuốc này.

Bệnh nhân chỉ có nguy cơ mắc các vấn đề về nhịp tim với fenspiride trong khi họ đang dùng các loại thuốc này.

Nếu đang dùng thuốc ho có chứa fenspiride, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ để được tư vấn về các liệu pháp điều trị thay thế nếu cần.

Nếu có bất kỳ mối lo ngại nào về thuốc đang sử dụng, hãy thảo luận với bác sĩ hoặc dược sĩ.

Thông tin cho cán bộ y tế

Để phòng ngừa và trong khi đánh giá đang diễn ra, cán bộ y tế nên khuyến cáo bệnh nhân ngừng dùng thuốc fenspiride.

Việc đình chỉ tạm thời các loại thuốc fenspiride dựa trên các nghiên cứu phi lâm sàng gần đây (các nghiên cứu về sự gắn với kênh hERG và các nghiên cứu in vitro trên động vật) cho thấy fenspiride có khả năng làm tăng khoảng QT ở người. Những dữ liệu này giúp củng cố thêm mối liên hệ giữa việc sử dụng fenspiride với nguy cơ kéo dài khoảng QT/xoắn đỉnh ở người, dựa trên số lượng báo cáo hạn chế.

Cân nhắc giữa lợi ích hạn chế mà fenspiride mang lại (do fenspirid chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng) với mức độ nghiêm trọng của việc kéo dài khoảng QT khi sử dụng thuốc, EMA quyết định đình chỉ lưu hành

các biệt dược chứa fenspirid trong khi chờ kết quả đánh giá an toàn khẩn cấp tiếp theo.

Cán bộ y tế sẽ được thông báo bằng văn bản về việc đình chỉ này, và các thông tin cập nhật liên quan sẽ được cung cấp sau khi đánh giá kết thúc.

Thông tin thêm về thuốc

Thuốc Fenspiride được sản xuất dưới dạng xi-rô hoặc thuốc viên và được sử dụng ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi để giảm ho do các bệnh phổi. Tại EU, thuốc fenspiride đã được cấp phép lưu hành tại các quốc gia Bulgaria, Pháp, Latvia, Litva, Ba Lan, Bồ Đào Nha và Romania với nhiều biệt dược (Elofen, Epistat, Eurefin, Eurespal, Fenspogal, Fosidal, Kudorp, Pneumorel, Pulneo, Еуреспал và Сиресп).

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-fenspiride-medicines-due-potential-risk-heart-rhythm-problems>

Sử dụng aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch nguyên phát: một số kết quả từ các nghiên cứu mới công bố



Vai trò của aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch thứ phát đã được chứng minh. Tuy nhiên, với dự phòng nguyên phát, thông tin còn chưa hoàn toàn rõ ràng. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp mới đây của Zheng và Roddick đã cung cấp thêm thông tin về vấn đề này.

Aspirin có vai trò dự phòng và xử trí biến cố tim mạch do huyết khối xơ vữa. Tuy nhiên, với vai trò này, aspirin vừa có lợi ích nhưng cũng có thể gây hại do làm tăng nguy cơ xuất huyết. Aspirin được chứng minh rõ ràng làm giảm nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân sau khi tiến hành một số thủ thuật tim mạch như đặt stent. Trong trường hợp này, lợi ích của việc sử dụng aspirin vượt trội so với nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, đa số các hướng dẫn điều trị đều thống nhất ở việc khuyến cáo sử dụng aspirin sau khi tiến hành các thủ thuật tim mạch để dự phòng thứ phát biến cố tim mạch. Không tương tự như trong trường hợp dự phòng thứ phát, với dự phòng nguyên phát biến cố tim mạch, lợi ích của việc sử dụng aspirin và nguy cơ xuất huyết dường như tương đương nhau, đặc biệt ở những bệnh nhân nguy cơ thấp. Do đó, các hướng dẫn điều trị hiện nay còn chưa hoàn toàn thống nhất về vấn đề này. Hội Tim mạch Châu Âu (ESC) không khuyến cáo sử dụng aspirin trong trường hợp dự phòng biến cố tim mạch nguyên phát. Trong khi đó, Ban tư vấn các dịch vụ phòng ngừa bệnh Hoa Kỳ (U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF) khuyến cáo cân nhắc tác dụng dự phòng của aspirin và nguy cơ xuất huyết và cả lợi ích lâu dài khi aspirin có thể làm giảm nguy cơ ung thư đại trực tràng. USPSTF cho rằng việc sử dụng aspirin cần được cân nhắc dựa trên nguy cơ bệnh nhân xuất hiện bệnh lý mạch máu trong tương lai, nguy cơ xuất huyết, khả

năng sống cũng như các thông tin khác liên quan về bệnh nhân.

Năm 2018, ba thử nghiệm lâm sàng mới công bố đã sáng tỏ thêm thông tin về vai trò của aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch nguyên phát. Các thử nghiệm lâm sàng này bao gồm thử nghiệm ASCEND trên bệnh nhân đái tháo đường, thử nghiệm ASPREE trên bệnh nhân cao tuổi và thử nghiệm ARRIVE trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao hơn. Zheng và Roddick đã tiến hành tổng quan hệ thống và phân tích gộp kết quả ba thử nghiệm lâm sàng mới công bố trên, kết hợp thêm với 10 thử nghiệm lâm sàng trước đây về việc sử dụng aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch nguyên phát. Tổng số bệnh nhân đưa vào phân tích gộp lên đến 164.225 người. Kết quả cho thấy aspirin làm giảm biến cố tim mạch so với không sử dụng aspirin (nguy cơ tương đối (HR) 0,89%, 95%CI: 0,84 - 0,95%; giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR) 0,38%, 95%CI: 0,20 - 0,55%, số bệnh nhân cần điều trị để giảm 1 ca bệnh (NNT) là 265 người). Tuy nhiên, sử dụng aspirin lại làm tăng nguy cơ biến cố xuất huyết lớn so với không sử dụng thuốc này (HR 1,43, 95%CI: 1,30 - 1,56; ARR 0,47%, 95%CI: 0,34 - 0,62%, số bệnh nhân cần điều trị để xảy ra 1 ca gặp biến cố xuất huyết (NNH) là 210 người). Hai chỉ số NNT (265 người) và NNH (210 người) gần tương đương nhau là lý do giải thích cho việc một số hướng dẫn điều trị không khuyến cáo sử dụng aspirin trong dự phòng

nguyên phát và chỉ bắt đầu sử dụng thuốc này khi có các biểu hiện của bệnh lý tim mạch (dự phòng thứ phát). Nhìn chung, những kết quả từ phân tích gộp của Zheng và Roddick đã ủng hộ thêm quan điểm của USPSTF về sử dụng aspirin trong dự phòng biến cố tim mạch nguyên phát. Khi áp dụng các kết quả phân tích gộp này vào điều trị trên từng cá thể cụ thể, bác sĩ nên cân nhắc các biện pháp khác kết hợp với dự phòng bằng aspirin như cai thuốc lá, kiểm soát huyết áp và lipid máu. Ở những nơi có nguy cơ tim mạch cao hoặc các chiến lược dự phòng khác như statin ít được sử dụng, việc sử dụng aspirin có thể là một biện pháp can thiệp ít tốn kém, có thể đóng vai trò quan trọng.

Nguồn:

1. Sean L. Zheng, Alistair J. Roddick, "Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events - A Systematic Review and Meta-analysis", *JAMA*. 2019;321(3):277-287. doi:10.1001/jama.2018.20578.
2. J. Michael Gaziano, "Aspirin for Primary Prevention Clinical Considerations in 2019", *JAMA*. 2019;321(3), pp. 253-55.

ĐIỀU TRỊ ĐIỀU LỊ

SÓC PHẢN VỆ LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA L-ORNITHIN L-ASPARTAT



L-ornithin L-aspartat (LOLA) là dạng muối bền của hai amino acid ornithin và aspartic acid, được chỉ định trong các bệnh gan cấp và mạn tính, như xơ gan, gan nhiễm mỡ, viêm gan, kết hợp với tăng amoniac máu, đặc biệt là trong các biến chứng về thần kinh (bệnh não gan) [1], [2]. LOLA kích thích tổng hợp vòng urê và glutamin, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế giải độc amoniac. Hiện vẫn còn nhiều quan điểm chưa thống nhất về tác dụng hạ amoniac máu của LOLA [1]. Tại Việt Nam, khoảng 100 thuốc có hoạt chất L-ornithin L-aspartat đang được lưu hành trên thị trường với các chế phẩm ở dạng đường tiêm (dung dịch tiêm, dịch truyền, dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền) và đường uống (viên nang, viên nén, siro, ...) [3].

L-ornithin L-aspartat (LOLA) là dạng muối bền của hai amino acid ornithin và aspartic acid, được chỉ định trong các bệnh gan cấp và mạn tính, như xơ gan, gan nhiễm mỡ, viêm gan, kết hợp với tăng amoniac máu, đặc biệt là trong các biến chứng về thần kinh (bệnh não gan) [1], [2]. LOLA kích thích tổng hợp vòng urê và glutamin, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế giải độc amoniac. Hiện vẫn còn nhiều quan điểm chưa thống nhất về tác dụng hạ amoniac máu của LOLA [1]. Tại Việt Nam, khoảng 100 thuốc có hoạt chất L-ornithin L-aspartat đang được lưu hành trên thị trường với các chế phẩm ở dạng đường tiêm (dung dịch tiêm, dịch truyền, dung dịch đậm đặc để pha tiêm

truyền) và đường uống (viên nang, viên nén, siro, ...) [3].

Nhìn chung, các phản ứng có hại liên quan đến các chế phẩm chứa LOLA chưa được ghi nhận trong các tài liệu tra cứu thông tin thuốc cũng như chưa được đánh giá đầy đủ trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu về hiệu quả của LOLA đường tiêm truyền trên bệnh nhân xơ gan có tăng amoniac máu, các phản ứng có hại thường gặp được ghi nhận ở mức độ nhẹ như buồn nôn, nôn (tỷ lệ xảy ra lên đến 43% khi dùng ở liều cao 10 g/giờ, nhưng gần như không xuất hiện khi giảm xuống liều 5 g/giờ) [4]. Một nghiên cứu khác về hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh não gan cho thấy LOLA được dung nạp tốt, ngoại trừ khoảng 5% số bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn thường gặp [4].

Tại Việt Nam, vấn đề theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat được chú ý nhiều hơn sau khi các chuỗi báo cáo gồm 21 báo cáo ADR được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ 4 bệnh viện khác nhau trong cả nước liên quan đến cùng một lô thuốc của một nhà sản xuất với biệt dược là Levelamy (L-ornithin L-aspartat) trong khoảng thời gian từ cuối tháng 10 đến đầu tháng 12 năm 2014. Các phản ứng có hại được báo cáo bao gồm sốt, tức ngực, rét run, nôn, buồn nôn, trong một số trường hợp có kèm thêm các biểu hiện nặng như khó thở, tụt huyết áp. Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tiến hành thẩm định khẩn để phản hồi kịp thời cho các bệnh viện

và có công văn thông báo tới Cục Quản lý Dược về các chuỗi báo cáo trên. Sau đó, theo công văn số 20958/QLD-CL ban hành ngày 03/12/2014, Cục Quản lý Dược đã thông báo tạm ngừng việc mua, bán và sử dụng trên toàn quốc đối với thuốc tiêm Levelamy (L-ornithin L-aspartat) 500 mg/5 ml, SĐK: VD-17807-12, lô SX: 022014.

Tháng 3/2015, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận một trường hợp tử vong do sốc phản vệ sau khi sử dụng chế phẩm có chứa L-ornithin L-aspartat: Bệnh nhân viêm gan được chỉ định sử dụng L-ornithin L-aspartat, sau khi tiêm thuốc được khoảng 1 ml thì thấy xuất hiện các biểu hiện của sốc phản vệ như kích thích, vật vã, nôn, khó thở, tím tái, mất ý thức rồi ngừng thở, ngừng tim. Bệnh nhân được cấp cứu theo phác đồ chống sốc phản vệ và lọc máu liên tục, tuy nhiên đã tử vong vào ngày hôm sau. Theo ý kiến của các chuyên gia thẩm định, chắc chắn có mối liên quan giữa phản ứng xảy ra với việc sử dụng thuốc nghi ngờ. Tuy nhiên, ngoài hoạt chất L-ornithin L-aspartat, các chuyên gia cũng không loại trừ khả năng bệnh nhân bị dị ứng với thành phần tá dược có mặt trong chế phẩm trên là kali metabisulfit. Các phản ứng quá mẫn như phản vệ liên quan đến kali metabisulfit đã được ghi nhận, trong đó có cả một số trường hợp tử vong, đặc biệt đối với những người có tiền sử dị ứng hoặc mắc bệnh hen suyễn. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra giới hạn hàm lượng sulfit có trong thực phẩm. Tuy nhiên, quy định này chưa được áp dụng

đối với thuốc [5]. Bên cạnh đó, cũng có một khả năng khác là phản ứng có hại xảy ra có liên quan đến kỹ thuật tiêm truyền vì cần bảo đảm tốc độ tiêm chậm để không tạo ra áp suất thẩm thấu quá cao, tránh gây tụt huyết áp đột ngột cho bệnh nhân [6]. Do vậy, thuốc nên được pha loãng và truyền tĩnh mạch thay vì tiêm tĩnh mạch chậm.

Dữ liệu về báo cáo ADR được gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia cho thấy các phản ứng có hại có liên quan đến việc sử dụng các thuốc chứa hoạt chất L-ornithin L-aspartat xảy ra với nhiều mức độ và biểu hiện dị ứng khác nhau, từ dị ứng ngoài da (mẩn đỏ, ngứa, ...), đau đầu, chóng mặt, nôn, sốt, rét run, đau bụng, tức ngực, ... Đặc biệt, có một tỷ lệ khá cao trong các báo cáo nhận được là

những phản ứng đe dọa tính mạng như phản ứng phản vệ và sốc phản vệ, với thuốc nghi ngờ là các chế phẩm đường tiêm. Cụ thể, trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại từ năm 2010 đến hết 6 tháng đầu năm 2015, có 20 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ được ghi nhận trong tổng số 92 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat (chiếm tỷ lệ 21,74%) (bảng 1). Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) năm 2014 cũng đã ghi nhận 332 báo cáo về phản ứng có hại liên quan đến ornithin aspartat, trong đó có 9 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ (chiếm tỷ lệ 2,71%).

Bảng 1: Số lượng báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ liên quan đến L-ornithin L-aspartat trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia						
Thời gian	2010	2011	2012	2013	2014	6 tháng đầu 2015
Số báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ	0	3	1	5	9	2
Tổng số báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat	2	8	7	20	39	16

Do dữ liệu phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng L-ornithin L-aspartat chủ yếu dựa trên cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại, cán bộ y tế cần chú ý theo dõi bệnh nhân sau khi sử dụng thuốc để kịp thời xử trí khi các phản ứng có hại xảy ra và gửi báo

cáo về phản ứng có hại tới Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Đặc biệt, khi xảy ra phản ứng phản vệ hoặc sốc phản vệ, cần xử trí ngay tại chỗ: Tiêm bắp ngay ở trước bên đùi dung dịch adrenalin 1/1000 (1 mg/ml) với liều tối đa 0,5 mg (đối với người lớn) hoặc

0,3 mg (đối với trẻ em), lặp lại sau mỗi 5-15 phút nếu cần (hầu hết bệnh nhân có đáp ứng sau 1-2 liều); dùng các thuốc kháng histamin, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic (salbutamol) nếu co thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch glucocorticoid (hydrocortison, methylprednisolon); thở oxy (6-8 L/phút), đặt nội khí quản nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% (ví dụ: 5-10 ml/kg trong vòng 5-10 phút đầu đối với người lớn, hoặc 10 ml/kg đối với trẻ em) [7]. Cần lưu ý khi sử dụng các thuốc có chứa L-ornithin L-aspartat qua đường tiêm, đảm bảo kỹ thuật tiêm và thực hiện pha loãng thuốc để truyền tĩnh mạch do trên thực tế khó thực hiện được việc tiêm tĩnh mạch chậm. Đồng thời, thận trọng khi sử dụng các thuốc có chứa tá dược metabisulfít vì nguy cơ sốc phản vệ đã được cảnh báo.

Tài liệu tham khảo

1. Shahab Abid, et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an Adjuvant Therapy in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2011;21(11):666-71.
2. Full Prescribing Information of HEPA-MERZ (L-ornithine L-aspartate). <http://www.mims.com/Philippines/drug/info/Hepa-Merz/?type=full#Indications>.
3. Cục Quản lý Dược. Danh mục các thuốc được cấp số đăng ký từ tháng 1/2010 đến tháng 4/2015. <http://www.dav.gov.vn/default.aspx?action=detail&newsid=683&type=3>.
4. G.Kircheis, et al. Clinical Efficacy of L-ornithine-L-aspartat in the Management of Hepatic Encephalopathy. Metab Brain Dis 2002;17:453-62.
5. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. Handbook on Pharmaceutical excipients, 6th Edition 2009; 577-79.
6. Lynn Dianne Philips. Manual of IV therapeutics, 3rd Edition; 383.
7. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO Journal 2011;4:13-37.

Nhận định 'dị ứng với cephalosporin' gây hiểu lầm



- Các kháng sinh nhóm penicilin và cephalosporin có thể gây ra các phản ứng dị ứng với đặc điểm và tỷ lệ tương đương nhau. - Phản ứng dị ứng chéo giữa các kháng sinh penicilin và cephalosporin, cũng như dị ứng chéo giữa các thuốc trong nhóm cephalosporin, là hiếm gặp. Do đó, không nên dùng thuật ngữ “dị ứng với nhóm cephalosporin” khi mô tả phản ứng dị ứng trên bệnh nhân. - Dị ứng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc trong nhóm cephalosporin (cũng như giữa các thuốc trong nhóm penicilin) có nhóm thế tương tự nhau. - Nhìn chung, nếu bệnh nhân có tiền sử dị ứng kháng sinh nhóm penicilin không đồng nghĩa với việc bệnh nhân không sử dụng được các thuốc trong nhóm cephalosporin. Tương tự, việc bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc trong nhóm cephalosporin không đồng nghĩa rằng bệnh nhân đó không thể sử dụng được các kháng sinh khác thuộc nhóm cephalosporin. - Cần có thêm tư vấn chuyên môn hoặc xét nghiệm khi phản ứng nghi ngờ là phản ứng phản vệ hoặc phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng, hoặc khi các kháng sinh nghi ngờ có nhóm thế tương tự nhau. - Khi ghi nhận một phản ứng dị ứng thuốc trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, cần ghi rõ tên thuốc cụ thể nghi ngờ (hoặc xác định) gây dị ứng, ngày xảy ra phản ứng và đặc điểm của phản ứng này.

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân cũng cần được cập nhật nếu kết quả dùng thử thuốc sau đó là âm tính.

GIỚI THIỆU

Việc nhận định một bệnh nhân bị “dị ứng với cephalosporin” có thể gây hiểu lầm. Do sự đa dạng về cấu trúc của các hoạt chất trong nhóm cephalosporin, phản ứng quá mẫn hiếm khi là phản ứng chung của cả nhóm thuốc, mà nhiều khả năng liên quan đến từng hoạt chất cụ thể trong nhóm. Dị ứng chéo giữa các thuốc trong nhóm thường rất hạn chế và liên quan đến cấu trúc riêng của nhóm thể hơn là liên quan đến cấu trúc chung của nhóm thuốc. Trong thực hành lâm sàng, nhận thức về điều này một cách đúng đắn giúp bác sĩ có thể lựa chọn được kháng sinh cephalosporin thay thế phù hợp khi bệnh nhân gặp dị ứng, đồng thời hạn chế việc sử dụng các nhóm kháng sinh phổ rộng khác khi chưa thực sự cần thiết.

Các kháng sinh cephalosporin lần đầu được đưa ra thị trường vào những năm 1960. Đây là một trong những nhóm kháng sinh đầu tay được sử dụng phổ biến nhất. Cephalosporin có cấu trúc vòng beta-lactam liên kết với vòng dihydrothiazin 6 cạnh mang nhóm thế ở vị trí R1 và R2 (hình 1). Các cephalosporin thường được phân loại theo “thế hệ” (từ thế hệ 1 đến thế hệ 5) dựa trên thứ tự phát triển của các thuốc (mà không phải phân loại dựa trên hiệu quả của thuốc). Cách phân loại này cũng liên quan đến phổ kháng khuẩn và khả năng kháng beta-lactamase của các hoạt chất. Mức độ phức

tạp của cấu trúc hóa học của các cephalosporin có xu hướng tăng lên qua từng thế hệ. Cách phân loại này ít có liên quan đến phản ứng dị ứng cũng như phản ứng dị ứng chéo.

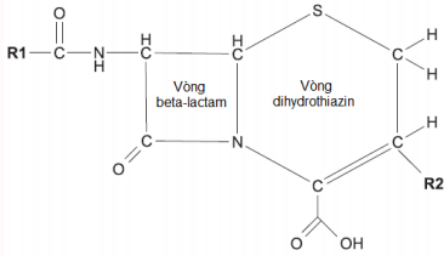
Các cephalosporin gây phản ứng dị ứng với đặc điểm và tỷ lệ tương đương các kháng sinh khác, ví dụ penicilin. Các phản ứng này bao gồm phản ứng quá mẫn typ I (mày đay, phù mạch, phản vệ) và phản ứng quá mẫn typ IV (ban dát sẩn, phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc hoặc hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hoặc phản ứng quá mẫn trên hệ cơ quan).

CẤU TRÚC HÓA HỌC VÀ DỊ ỨNG

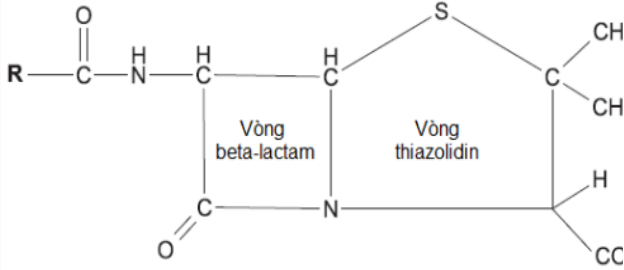
Phản ứng miễn dịch với các phân tử nhỏ như kháng sinh phụ thuộc vào sự hình thành các hapten. Đây là những phức hợp cộng hóa trị ổn định giữa thuốc với những chất mang lớn hơn như protein huyết thanh hoặc protein màng. Với penicilin, sự hình thành phức hợp này xảy ra khi vòng beta-lactam mở ra một cách tự phát để hình thành peniciloyl. Sau đó, peniciloyl sẽ liên kết với gốc lysin trong các phân tử protein của vật chủ.

Vòng beta-lactam

Các cephalosporin và penicilin đều có cấu trúc vòng beta-lactam 4 cạnh. Vòng beta-lactam của các kháng sinh penicilin được liên kết với một vòng thiazolidin 5 cạnh, còn vòng beta-lactam của các kháng sinh cephalosporin được liên kết với vòng dihydrothiazin (hình 1 và hình 2).



Hình 1: Cấu trúc chung của nhóm kháng sinh cephalosporin



Hình 2: Cấu trúc chung của nhóm kháng sinh penicilin

Trước đây, có ý kiến cho rằng bệnh nhân dị ứng với penicilin sẽ có khả năng cao dị ứng với bất kỳ cephalosporin nào khác (tỷ lệ được báo cáo lên tới 23,9%). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh tỷ lệ phản ứng chéo rất thấp, chỉ khoảng 1%.

Sự tương đồng về vòng beta-lactam trong cấu trúc của nhóm penicilin và cephalosporin là nguyên nhân dẫn đến nghi ngờ về khả năng phản ứng chéo giữa các thuốc trong 2 nhóm kháng sinh này. Tuy nhiên, cơ sở lý thuyết của nhận định này còn rất hạn chế. Các penicilin gây ra phản ứng hóa học do sức căng lớn giữa vòng beta-lactam và vòng thiazolidin. Trong khi đó, vòng beta-lactam của các cephalosporin tạo thành cấu trúc ổn định hơn so với vòng dihydrothiazin của các thuốc này. Điều này làm quá trình hình thành phức hợp hapten giữa protein với cephalosporin diễn ra chậm hơn và có hiệu quả thấp hơn. Ngoài ra, khi vòng beta-lactam của cephalosporin bị phá

vỡ để tạo thành nhóm cephalosporinyl, cấu trúc này trở nên không ổn định và nhanh chóng bị cắt thành các mảnh nhỏ, không còn hoạt tính kháng nguyên nữa.

Phản ứng chéo của các nhóm thế

Các nghiên cứu cho thấy các nhóm thế của kháng sinh beta-lactam là yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên trong phản ứng dị ứng (bảng 1). Ví dụ, nếu bệnh nhân bị dị ứng liên quan đến nhóm thế amino của amoxicilin chứ không phải vì cấu trúc chung (vòng beta-lactam), bệnh nhân đó sẽ có khả năng dị ứng chéo với ampicilin do các thuốc này có nhóm thế tương tự nhau, nhưng không có khả năng dị ứng chéo với benzylpenicilin hoặc các penicilin khác (bảng 2)

Bảng 1: Phân loại kháng sinh cephalosporin và penicilin theo nhóm thế R1 tương ứng

Nhóm thế R1	Cephalosporin	Penicilin	Nhóm thế R1	Cephalosporin	Penicilin
	Cefaclor, cefalexin	Ampicilin, amoxicilin (amoxicilin có thêm một nhóm hydroxyl)		Cefazolin	
	Cefoxitin, cefalotin			Ceftazidim	Aztreonam
	Cefotaxim, ceftriaxon, cefepim			Ceftarolin	
	Cefuroxim				

Bảng 2: Phản ứng giống bệnh huyết thanh với cefaclor

Cefaclor có liên quan đến các phản ứng giống bệnh huyết thanh thường gặp ở trẻ em và đôi khi xảy ra ở người lớn. Phản ứng được đặc trưng bởi phát ban, sốt, đau khớp, viêm khớp và viêm hạch bạch huyết, nhưng nồng độ bổ thể trong huyết thanh không giảm và các phức hợp miễn dịch chưa được xác định. Cơ chế này được cho là do sự biến đổi sinh học của thuốc (quyết định bởi yếu tố di truyền) tạo ra các chất chuyển hóa gây độc tế bào lympho.

Bệnh nhân gặp phản ứng này có thể được nhận định là "dị ứng với cephalosporin". Tuy nhiên, điều này là không chính xác, bởi vì mặc dù bệnh nhân có thể gặp phản ứng tái phát khi sử dụng lại cefaclor, các nghiên cứu *in vitro* cho thấy không có hoặc ít có phản ứng chéo với các phân tử tương tự và bệnh nhân có thể dung nạp các cephalosporin khác.

Gần đây, các yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên của cephalosporin trong các phản ứng dị ứng đã được tìm hiểu rõ ràng hơn. Nhóm thể R2 của cephalosporin thường bị mất sau khi mở vòng beta-lactam, do vậy, ít gây dị ứng hơn (hình 1). Người ta cho rằng nhóm thể R1 quyết định tính đặc hiệu của các phản ứng miễn dịch đối với các cephalosporin. Với lý do này, phản ứng dị ứng chéo giữa các hoạt chất trong toàn bộ nhóm cephalosporin rất hiếm gặp.

Sự có mặt của nhóm thể R1, với vai trò như yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên, có thể giải thích cho các phản ứng chéo có thể xảy ra giữa một số kháng sinh beta-lactam nhất định cũng như giữa các kháng sinh trong nhóm cephalosporin. Ví dụ, nhóm thể R1 tương đồng giữa các kháng sinh aminopenicilin (như ampicilin và amoxicilin) và các aminocephalosporin (như cefalexin và cefaclor), và các bệnh nhân nhạy cảm với nhóm amino sẽ có nguy cơ dị ứng chéo giữa amoxicilin và cefalexin nhưng có thể dung nạp được khi dùng các

kháng sinh penicilin và cephalosporin không có nhóm thể này.

Dự đoán phản ứng dị ứng chéo

Trong các cephalosporin hiện có ở Úc, sự tương đồng hoặc giống nhau về các nhóm thể có thể được ghi nhận giữa các thuốc trong cùng thể hệ, ví dụ cefotaxim và ceftriaxon là các cephalosporin thể hệ III, hoặc giữa các thể hệ khác nhau, ví dụ cefalexin (cephalosporin thể hệ I) với cefaclor (cephalosporin thể hệ II), hoặc cefalotin (cephalosporin thể hệ I) với cefoxitin (cephalosporin thể hệ II) (bảng 1). Tuy nhiên, còn có nhiều thách thức trong việc dự đoán phản ứng chéo giữa các cephalosporin. Bên cạnh đó, phản ứng dị ứng xảy ra có thể là do toàn bộ phân tử cephalosporin chứ không chỉ do nhóm thể R1 (bảng 1). Một trường hợp đặc biệt là phản ứng giống bệnh huyết thanh liên quan đến việc sử dụng cefaclor, thường gặp nhất ở trẻ em, không có phản ứng chéo với các cephalosporin hoặc penicilin khác (bảng 2).

XÉT NGHIỆM

Hiện đã có các xét nghiệm máu (xét nghiệm miễn dịch) tìm các kháng thể IgE đặc hiệu (sIgE) (hay còn gọi là RAST) đối với penicilin, amoxicilin và cefaclor. Tuy nhiên, độ nhạy của phương pháp này rất hạn chế. Giá trị dự đoán dương tính ở mức cao nhưng giá trị dự đoán âm tính lại thấp, do đó kết quả xét nghiệm máu âm tính không thể dùng để loại trừ dị ứng. Với phần lớn các cephalosporin, các xét nghiệm hiện không thực hiện được ở toàn bộ các bệnh viện. Xét

nghiệm hoạt hóa bạch cầu ưa kiềm có thể có độ chính xác cao hơn trong chẩn đoán, nhưng hiện chỉ có khả năng tiến hành trong các phòng xét nghiệm nghiên cứu.

Test lấy da (skin prick), test nội bì (sớm hoặc muộn) (intradermal testing) và test áp bì (patch testing) có độ nhạy cao hơn so với xét nghiệm miễn dịch, tuy nhiên giá trị dự đoán âm tính của các test này chưa được xác định do thiếu các nghiên cứu có hiệu lực đủ lớn. Một số cephalosporin không có sẵn ở dạng dung dịch phù hợp cho test da do độ hòa tan kém. Bên cạnh đó, giá trị chẩn đoán của các dung dịch được chuẩn bị sẵn để sử dụng ngay vẫn chưa được xác định. Độ nhạy của test da đối với các cephalosporin có thể giảm theo thời gian, dẫn đến việc giải thích kết quả trở nên phức tạp hơn. Khi test da với thuốc nghi ngờ cho kết quả dương tính, test da với thuốc liên quan sau đó cho kết quả âm tính có thể giúp loại trừ dị ứng chéo giữa hai thuốc này. Tuy nhiên, điều này cần được xác nhận bằng thử nghiệm dùng thuốc đường uống hoặc đường tiêm.

THỬ NGHIỆM DÙNG THUỐC

Thử nghiệm dùng thuốc (challenge testing) trên bệnh nhân chỉ nên được thực hiện với sự giám sát thận trọng của chuyên gia y tế. Thử nghiệm này được tiến hành thông qua việc sử dụng một kháng sinh cephalosporin từ từ, thường ở mức liều tăng dần, có sự giám sát của chuyên gia tại các cơ sở y tế có đủ khả năng và trang thiết bị để xử trí các phản ứng dị ứng cấp tính. Đây là xét nghiệm

tiêu chuẩn vàng cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Cần tiến hành thử thuốc với thuốc được cho là có liên quan đến phản ứng dị ứng trước đây (thử nghiệm dùng thuốc tương đồng) trong trường hợp có chỉ định dùng thuốc đó nếu có sự không chắc chắn đáng chú ý về tiền sử dị ứng thuốc, hoặc phản ứng đã xảy ra từ lâu. Trong trường hợp nguy cơ thấp (phản ứng nhẹ, hoặc nghi ngờ tiền sử là phản ứng không dung nạp chứ không phải phản ứng dị ứng), có thể cân nhắc tái sử dụng thuốc bằng đường uống mà không cần tiến hành thử thuốc trên da trước, từ đó tạo điều kiện thuận lợi để xác định lại phản ứng dị ứng của bệnh nhân (delabelling).

Trên các bệnh nhân có tiền sử có phản ứng quá mẫn nặng typ 4 xuất hiện muộn (hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng DRESS), nên cân nhắc chống chỉ định thực hiện thử nghiệm dùng thuốc do tế bào T có khả năng tồn tại bộ nhớ miễn dịch. Bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng dị ứng tức thì, thậm chí sốc phản vệ, đều không phải là chống chỉ định tuyệt đối trong việc thực hiện thử nghiệm dùng thuốc. Tuy nhiên, cần tiến hành thận trọng vì phản ứng dị ứng typ 1 thường có thể mất đi trong vài năm và thử nghiệm dùng thuốc cho kết quả âm tính sẽ giúp làm sáng tỏ các vấn đề liên quan đến việc sử dụng thuốc trong tương lai.

Khi biết rõ về thuốc nghi ngờ, đồng thời xét nghiệm sIgE trong máu, hoặc test lấy da, hoặc test nội bì cho kết quả dương tính, thực

hiện thử nghiệm dùng thuốc với một cephalosporin khác mang nhóm thế R1 khác (thử nghiệm dùng thuốc khác biệt) có thể giúp chỉ ra không tồn tại phản ứng chéo. Trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ nghiêm trọng với một cephalosporin cụ thể, bác sĩ có thể chọn thực hiện thử nghiệm dùng thuốc với một kháng sinh beta-lactam thay thế, cho dù xét nghiệm in vitro và in vivo có cho kết quả âm tính (hình 3). Với các bệnh nhân được nhận định có “dị ứng với cephalosporin” nhưng chưa biết cụ thể cephalosporin nào là thuốc nghi ngờ, có thể cần thực hiện thử thuốc một cách thận trọng với một kháng sinh nhóm cephalosporin có khả năng mang lại nhiều lợi ích nhất cho người bệnh.

GHI NHẬN PHẢN ỨNG DỊ ỨNG TRÊN BỆNH NHÂN

Tiền sử lâm sàng là thông tin rất quan trọng khi ghi nhận lại phản ứng dị ứng trên bệnh

nhân. Tiền sử lâm sàng này bao gồm: Chỉ định sử dụng các kháng sinh, các bệnh mắc kèm và các loại thuốc dùng kèm. Việc mô tả chi tiết về phản ứng, bao gồm ngày tháng xảy ra phản ứng, tên cụ thể của kháng sinh (thay vì ghi tên nhóm thuốc hoặc thế hệ), đóng vai trò quan trọng. Bệnh án điện tử có thể giúp việc ghi nhận chi tiết về tiền sử lâm sàng dễ dàng hơn.

Không nên sử dụng thuật ngữ “dị ứng với cephalosporin”. Thuật ngữ này không chính xác và mang hàm ý chống chỉ định đối với toàn bộ nhóm cephalosporin. Các khái niệm về dị ứng thuốc đã và đang được thay đổi và việc chống chỉ định với toàn bộ thuốc trong nhóm cephalosporin như vậy là không phù hợp.



KHUYẾN CÁO

Khuyến cáo chung:

- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin không đồng nghĩa với việc bệnh nhân đó không sử dụng được các kháng sinh nhóm cephalosporin.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một cephalosporin cụ thể không đồng nghĩa với việc bệnh nhân đó không sử dụng được các thuốc khác trong nhóm cephalosporin.

Các trường hợp ngoại lệ:

- Khi phản ứng nghi ngờ là phản vệ hoặc phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da.
 - Các kháng sinh nghi ngờ có chung các nhóm thể trong công thức hóa học.
- Trong những trường hợp này, cần xin ý kiến chuyên gia hoặc tiến hành thêm các xét nghiệm để đưa ra quyết định điều trị hợp lý.

Suy giáp do amiodaron



Năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một trường hợp suy giáp liên quan đến việc sử dụng amiodaron.

Bệnh nhân nữ, 79 tuổi, có tiền sử suy tim rung nhĩ dùng amiodaron đường uống, liều 200 mg/ngày, khoảng 1 năm nay để kiểm soát nhịp tim. Bệnh nhân có tiền sử rung nhĩ nhịp nhanh, suy tim nặng lên do chẹn beta, dùng amiodaron giai đoạn đầu không liên tục. Bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, đau lưng, xin nhập viện điều trị. Bệnh nhân đang được giảm liều amiodaron do nhịp chậm. Trên lâm sàng, bệnh nhân mệt mỏi, phù mi dưới, nhịp tim chậm khoảng 60 lần/phút. Bệnh nhân được khám chuyên khoa nội tiết và được chẩn đoán suy giáp. Các kết quả xét nghiệm liên quan của bệnh nhân như sau:

- Tháng 7/2017: T4 15,34 pmol/l; TSH 0,854 mIU/ml (trong giới hạn bình thường của xét nghiệm).
- Tháng 8/2018: T3: 3,14 pmol/l; 2,91 pmol/l (giá trị bình thường 3,95-6,8); T4:

8,14 pmol/l; 6,74 pmol/l (giá trị bình thường 7,86 - 14,41); TSH 61,1 mIU/ml; 79,8 mIU/ml (giá trị bình thường 0,34 - 5,6).

Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2015, amiodaron là thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu tiên (vài ngày, tuần hoặc năm), các tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng amiodaron có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng). Các tác dụng phụ này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể hồi phục khi giảm liều [1].

Trong các phản ứng có hại có thể xảy ra liên quan đến việc sử dụng amiodaron, suy giáp trạng là phản ứng thường gặp với tỷ lệ xuất hiện ADR trên 1/100 [1]. Tỷ lệ suy giáp do amiodaron (amiodarone-induced hypothyroidism - AIH) dạng cận lâm sàng (nồng độ TSH huyết thanh cao hơn giá trị tham chiếu và 10 mU/L, nồng độ FT4 bình thường) và dạng toàn phát (overt hypothyroidism) (TSH huyết thanh >10

mU/L, nồng độ FT4 thấp) có thể lên tới 26% và 5% số bệnh nhân được điều trị với amiodaron [2]. Tính đến hết tháng 9/2018, cơ sở dữ liệu về báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (VigiBase) đã ghi nhận 36.014 báo cáo liên quan đến amiodaron, trong đó có 1.980 báo cáo về phản ứng suy giáp (hypothyroidism). Tại Việt Nam, tính đến hết ngày 30/09/2018, cơ sở dữ liệu báo cáo ADR được lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng đã ghi nhận 20 báo cáo liên quan đến amiodaron, trong đó 01 báo cáo về suy giáp.

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của suy giáp do amiodaron không khác biệt so với suy giáp thông thường, cần chú ý suy giáp nặng có thể dẫn đến tăng tính nhạy cảm của tâm thất, gây loạn nhịp đe dọa tính mạng (ví dụ xoắn đỉnh) [2]. Nên cân nhắc đến nguy cơ bệnh nhân bị suy giáp trong trường hợp bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng sau: Tăng cân, không chịu được lạnh, giảm hoạt động, chậm nhịp ở mức độ nặng [3]. Nếu bệnh nhân có bằng chứng về kết quả xét nghiệm hóa sinh liên quan đến suy giáp sau khi bắt đầu sử dụng amiodaron, tình trạng này thường được coi là suy giáp do amiodaron [4].

Suy giáp do amiodaron toàn phát được chẩn đoán cận lâm sàng với biểu hiện nồng độ TSH huyết thanh cao và nồng độ FT4 huyết thanh thấp; T3 hoặc FT3 thấp ngay cả với bệnh nhân có tình trạng tuyến giáp bình thường [2]. Chẩn đoán suy giáp do amiodaron có sự hỗ trợ thông qua gia tăng

nồng độ usTSH huyết thanh và đáp ứng TSH tăng quá mức với TRH. Nồng độ T3 và T4 có thể thấp. Chức năng tuyến giáp bình thường thường đạt được trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Trong các trường hợp đe dọa tính mạng, amiodaron có thể tiếp tục được sử dụng, kết hợp với levothyroxin. Liều levothyroxin được hiệu chỉnh dựa trên nồng độ TSH [3].

Mặc dù suy giáp do amiodaron có thể xuất hiện ở bệnh nhân với tuyến giáp bình thường và không có tự miễn tuyến giáp, trong hầu hết các trường hợp, phản ứng này xuất hiện ở bệnh nhân viêm tuyến giáp tự miễn mạn tính [2]. Một tổng quan hệ thống gần đây cho thấy tuổi cao, giới tính nữ và khu vực sống có lượng iod trong đất cao là các yếu tố nguy cơ của suy giáp do amiodaron và các yếu tố này cần được chú ý khi theo dõi bệnh nhân được điều trị với amiodaron [4]. Không có mối liên hệ rõ ràng giữa liều hàng ngày hoặc liều tích lũy của amiodaron và sự xuất hiện của suy giáp do amiodaron [2].

Bệnh nhân suy giáp do amiodaron không bắt buộc ngừng sử dụng amiodaron; điều trị levothyroxin (L-T4) được khuyến cáo cho tất cả các trường hợp suy giáp do amiodaron giai đoạn toàn phát, trong khi có thể không cần điều trị trong một số trường hợp suy giáp cận lâm sàng, đặc biệt ở người cao tuổi, nhưng cần đánh giá thường xuyên tình trạng tuyến giáp để giám sát sự tiến triển của suy giáp giai đoạn toàn phát. Tóm tắt các bước trong quá trình quản lý phản ứng suy giáp

do amiodaron được trình bày trong hình 1 [2].



Tóm lại, suy giáp là phản ứng thường gặp khi sử dụng amiodaron [1]. Nên nghi ngờ bệnh nhân bị suy giáp trong trường hợp có dấu hiệu tăng cân, không chịu được lạnh, giảm hoạt động hoặc chậm nhịp trong quá trình điều trị với amiodaron [3]. Suy giáp do amiodaron không yêu cầu phải ngừng sử dụng amiodaron, và được điều trị với liệu pháp thay thế levothyroxin trong trường hợp suy giáp toàn phát, trong khi các dạng suy giáp cận lâm sàng có thể được theo dõi mà chưa cần điều trị [2].

Tài liệu tham khảo

1. Dược Thư Quốc gia Việt Nam (2015). Chuyên luận "Amiodaron", trang 180-4.
2. Luigi Bartalena et al (2018). 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction, *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66.
3. The Electronic Medicines Compendium (eMC). Cordarone X 200mg Tablets Summary of product characteristics. Retrieved on 2nd December 2018 from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2823/sm-PC>.
4. Mohamed Nabil Elnaggar et al (2018). Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.

QUẢN LÝ SỬ DỤNG THUỐC

Căn cứ công văn số 883/QLD-CL và công văn số 884/QLD-CL ngày 24/01/2019 của Cục Quản lý Dược và công văn số 279/SYT-NVD của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Căn cứ quyết định số 37/QĐ-QLD ngày 24 tháng 01 năm 2019 của Cục Quản lý Dược về việc rút số đăng ký lưu hành thuốc chứa hoạt chất Cefteterol lưu hành tại Việt Nam.

Căn cứ quyết định số 42/QĐ-QLD ngày 28 tháng 01 năm 2019 của Cục Quản lý Dược về việc rút số đăng ký thuốc ra khỏi danh mục các thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.

Căn cứ công văn số 607/SYT-NVD ngày 05 tháng 03 năm 2019 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Căn cứ quyết định số 89/QĐ-QLD ngày 21 tháng 02 năm 2019 của Cục Quản lý Dược về việc rút số đăng ký lưu hành ra khỏi danh mục các thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.

Stt	Tên thuốc	Tên đơn vị SX	Số ĐK, số lô, hạn dùng	Lý do	Số công văn
1	Biomyces 2g (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Pharbaco	VD-25794-16	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
2	Biomyces 1g (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Pharbaco	VD-21903-14	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
3	Ceftezol 1g (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	CTCPDP Euvipharm- Thành viên tập đoàn F.I.T	VD-17417-12 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
4	Ceftezol 1g (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	CTCPDP VCP	VD-19775-13(*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
5	Vicipazol natri (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	CTCPDP VCP	VD-19776-13(*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
6	Ceftezol VCP (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	CTCPDP VCP	VD-19054-13	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD

7	Supzolin (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	Bidiphar	VD-23147-15	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
8	Tezacef (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Cty TNHH DP Shinpoong Daewoo	VD-24537-16	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
9	Tezacef (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Cty TNHH DP Shinpoong Daewoo	VD-10786-10 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
10	Bazbem (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	Asia Pharm. IND. Co., Ltd.	VN-15351-12 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
11	Wooridul Ceftezole Sodium 1g (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	Asia Pharm. IND. Co., Ltd.	VN-13641-11 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
12	Altezole 1g inj. (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	Alpha Pharm. Co., Ltd.	VN-13644-11 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
13	Myungmoon Ceftezole sodium injection 1g	Myungmoon Pharmaceutical Co., Ltd.	VN-9641-10 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
14	Bagino (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Guju Pharm. Co., Ltd.	VN-16792-13 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
15	Seosaft inj. 1g (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Kyongbo Pharm. Co., Ltd.	VN-16496-13 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
16	Kereston (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Chunggei Pharma. Co., Ltd.	VN-15062-12 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
17	Beecetezole Inj. (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Kukje Pharma Ind. Co., Ltd	VN-10330-10 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
18	Newcezole Injection (Ceftezol natri) Bột pha tiêm	Aju Pharm Co., Ltd	VN-12531-11(*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
19	Kbtezole injection (Ceftezol natri) Thuốc bột pha tiêm	Kyongbo Pharmaceutical Co., Ltd	VN-9725-10 (*)	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
20	Seo-Afonac injection (Ceftezol natri) Thuốc bột tiêm	Schnell Korea Pharma Co., Ltd	VN-5631-10H	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 37/QĐ-QLD
21	Vimpat 50 mg (Lacosamide)Viên nén bao phim	Aesica Pharmaceuticals GmbH	VN2-598-17	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ-QLD
22	Vimpat 100 mg (Lacosamide)	Aesica Pharmaceuticals	VN2-595-17	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ-QLD

	Viên nén bao phim	GmbH			QLD
23	Vimpat 150 mg (Lacosamide) Viên nén bao phim	Aesica Pharmaceuticals GmbH	VN2-596-17	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
24	Vimpat 200 mg (Lacosamide) Viên nén bao phim	Aesica Pharmaceuticals GmbH	VN2-597-17	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
25	Vimpat (Lacosamide 200mg/20ml) Dung dịch tiêm truyền	UCB Pharma S.A	VN2-563-17	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
26	Heclom (Clopidogrel napadisilate monohydrate) 75mg	Hanmi Pharm. Co., Ltd	VN-18856-15	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
27	Gentamicin sulfate injection 80mg/2ml Dung dịch tiêm	Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd	VN-21027-18	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
28	Cefdimaxe Injection (Cefoperazone 500mg + Sulbactam 500mg) Bột pha tiêm	Korea Prime Pharm. Co., Ltd.	VN-17996-14	Rút số ĐKLH tại Việt Nam	Số 42/QĐ- QLD
29	Peridom-M Viên nén bao phim	Cty Medopharm (India) sản xuất CTCPDP Tenamyd nhập khẩu	SĐK: VN- 16046-12 Lô: 7D73 NSX: 4/2017 HD: 3/2020	Đình chỉ lưu hành và thu hồi toàn bộ lô thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định lượng	883/QL D-CL 279/SYT -NVD
30	Chymomedi (Chymotrypsin 21 microkatal)	CTCPDP Trung ương Mediplantex sản xuất	SĐK: VD- 25331-16 Lô: 254418 NSX: 21/8/2018 HD: 20/8/2020	Đình chỉ lưu hành và thu hồi toàn bộ lô thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định lượng	884/QL D-CL 279/SYT -NVD
31	Pneumorel (Fenspiride HCl 80mg) Viên bao	Les Laboratoires Servier Industrie	VN-15959-12	Rút số đăng ký lưu hành tại Việt Nam	Số 89/QĐ- QLD
32	Sebemin (Betamethason 0,25mg và d-Chlorpheniramin maleat 2mg)	Cty Crown Pharm Co Ltd (Korea) sản xuất CTCPDL TW2 (Phytopharma) nhập khẩu.	SĐK: VN- 14320-11 Lô: SDM1710 NSX: 24/10/2017 HD: 23/10/2020	Đình chỉ lưu hành thuốc không đạt TCCL Lô thuốc không đạt TCCL về độ đồng đều hàm lượng Betamethason và định lượng Betamethason.	607/SYT -NVD

(*) Số đăng ký lưu hành đã hết hiệu lực