

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC



FDA: Cảnh báo về biến cố hô hấp nghiêm trọng khi sử dụng các thuốc chống động kinh gabapentin và pregabalin

Thông tin chung

Gabapentin và pregabalin được FDA cấp phép chỉ định cho động kinh, đau dây thần kinh do chấn thương tủy, bệnh zona, bệnh ĐTĐ và hội chứng chân không yên. Gabapentin có mặt trên thị trường với biệt dược Neurontin, Gralise, Horizant và neuropentin có mặt trên thị trường với biệt dược Lyrica, Lyrica CR.

Cơ quan quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cảnh báo khó thở nghiêm trọng có thể xảy ra ở bệnh nhân sử dụng gabapentin và pregabalin có yếu tố nguy cơ hô hấp. Các yếu tố này bao gồm việc sử dụng thuốc giảm đau opioid và các thuốc khác có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương và một số tình trạng khác như COPD. Người già cũng là đối tượng có nguy cơ cao.

Đánh giá cho thấy việc kê đơn cũng như việc dùng sai và lạm dụng các thuốc này ngày càng tăng.

Động thái của FDA

FDA yêu cầu bổ sung các cảnh báo mới về suy giảm chức năng hô hấp vào tờ thông tin kê đơn của gabapentin, đồng thời yêu cầu nhà sản xuất tiến hành các thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá nguy cơ lạm dụng thuốc.

Khuyến cáo cho bệnh nhân

Bệnh nhân và người chăm sóc cần gọi cấp cứu nếu thấy triệu chứng như: nhầm lẫn hoặc mất phương hướng, chóng mặt hoặc đau đầu nhẹ, buồn ngủ quá mức hoặc hôn mê, thở chậm, nông hoặc khó thở, mất ý thức, da xanh, nhợt nhạt, đặc biệt ở môi, ngón tay, ngón chân. Cần báo cáo cho CBYT về tất cả các thuốc đang

sử dụng gồm thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn và các chất khác như đồ uống có cồn.

Cần sử dụng đúng liều đã được kê đơn. Không sử dụng liều cao hơn vì nguy cơ biến cố nghiêm trọng hoặc tử vong.

Khuyến cáo cho cán bộ y tế

Cán bộ y tế cần kê đơn gabapentin ở mức liều tối thiểu có tác dụng, theo dõi các triệu chứng suy giảm chức năng hô hấp và tác dụng giảm đau khi kê đơn đồng thời gabapentin với một opioid hay một thuốc ức chế thần kinh trung ương khác như benzodiazepin. tiền sử bệnh hô hấp và tuổi cao là yếu tố làm tăng nguy cơ biến chứng hô hấp và người bệnh có yếu tố nguy cơ này cần được theo dõi chặt chẽ. Việc xử trí ức chế hô hấp có thể bao gồm quan sát cẩn thận, áp dụng biện pháp hỗ trợ, có thể giảm hoặc ngừng các thuốc ức chế thần kinh trung ương, trong đó có gabapentin. Gabapentin cần được giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc.

Kết hợp giữa việc dùng thuốc và liệu pháp không dùng thuốc là biện pháp phổ biến để tối ưu việc giảm đau.

Cần thông tin cho bệnh nhân về nguy cơ suy giảm chức năng hô hấp và ức chế thần kinh trung ương của các thuốc này.

Nguồn: <https://www.fda.gov/drugs/drug>

Điểm tin: CTV. Võ Thị Thùy, ThS.DS.

Nguyễn Thị Tuyền



Colchicin: dữ liệu mới trên tim mạch

Colchicin là một thuốc ức chế metaphase có đặc tính kháng khuẩn và chống viêm, được sử dụng để điều trị gút và mới được sử dụng trong viêm màng ngoài tim. Dựa trên vai trò của viêm trong các quá trình xơ vữa động mạch và các biến chứng của nó, các tác giả của Viện Tim mạch Montreal, Hoa Kỳ đã thử nghiệm liều thấp colchicine (0,5 mg / ngày) trong nhồi máu cơ tim.

Hơn 4.700 bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trong vòng 30 ngày được đưa vào thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi so sánh colchicin liều thấp với giả dược. Colchicin liều thấp giúp giảm nguy cơ gặp tác dụng phụ nghiêm trọng của colchicine: tiêu chảy, mất bạch cầu hạt, vv. Tiêu chí chính là tiêu chí gộp của tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim được hồi sức, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não hoặc nhập viện cấp cứu do đau thắt ngực cần tái thông mạch vành.

Tiêu chí hiệu quả chính xuất hiện ở 5,5% bệnh nhân dùng colchicin so với 7,1% ở nhóm giả dược: HR = + 0,77 (0,61-0,96). HR không có ý nghĩa thống kê khi phân tích riêng tiêu chí tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim được hồi sức hoặc nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với tiêu chí tai biến mạch máu não và nhập viện do đau thắt ngực cần tái thông mạch vành.

Đối với tác dụng không mong muốn, 9,7% bệnh nhân dùng colchicine gặp tiêu chảy so với 8,9% ở nhóm giả dược (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Tuy nhiên, nhóm sử dụng colchicin mắc viêm phổi nhiều hơn đáng kể (0,9% so với 0,4%; P = 0,03). Các tác giả kết luận rằng những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim sử dụng colchicin liều thấp có nguy cơ gặp biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ thấp hơn so với giả dược (NEJM 2019, 381.2497).

Đây là một ví dụ điển hình cho lợi ích của việc sử dụng thận trọng các đặc tính dược lý đã được biết đến của các thuốc cũ. Tuy nhiên thử nghiệm cần được kiểm chứng bởi một nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

Nguồn: BIP tháng 6/2020

Tác giả: Giáo sư Jean-Louis Montastruc

Biên dịch: Từ Phạm Hiền Trang,

Vũ Đức Hoàn



Health Canada: Ngày 13/6/2020, Health Canada thông báo thu hồi một số thuốc chứa metformin do phát hiện có mặt tạp chất NDMA

Apotex Inc đang tự nguyện thu hồi thêm 9 lô thuốc kê đơn metformin, viên nén APO-METFORMIN ER (giải phóng kéo dài). Kết quả kiểm nghiệm của công ty cho thấy có 1 lô thuốc (PY7174) chứa tạp chất NDMA, hàm lượng tạp chất tăng theo thời gian và có thể vượt giới hạn cho phép. Để đảm bảo an toàn, công ty cũng

thu hồi 8 lô thuốc khác vì hàm lượng tạp chất NDMA có thể tăng theo thời gian. Các lô phải thu hồi bao gồm: NV3242, NV3243, NV3244, NV3245, NV3247, NV3248, PX5334, PX5335

Nguồn: <https://healthycanadians.gc.ca/recall->

Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Medsafe: cập nhật sử dụng tramadol

Thông tin chính

- Chống chỉ định tramadol cho trẻ em dưới 12 tuổi và cần theo dõi, chăm sóc cho bệnh nhân trên 75 tuổi trong khi sử dụng tramadol.

- Bệnh nhân có CYP2D6 dạng chuyển hóa siêu nhanh có thể nhạy cảm hơn với phản ứng có hại.

Tramadol là thuốc gì?

Tramadol là một thuốc giảm đau thần kinh tổng hợp, cơ chế tác dụng:

- Liên kết với các thụ thể μ -opioid
- Ức chế tái hấp thu noradrenalin và serotonin.

Tramadol được sử dụng để giảm đau mức độ vừa đến nặng khi paracetamol và/hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) không phù hợp.

Tầm quan trọng của CYP2D6

Tương tự codein, tramadol chuyển hóa thông qua CYP2D6 để tạo ra chất chuyển hóa có ái lực lớn hơn với thụ thể opioid.

Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu của tramadol là O-desmethyltramadol (M1). Mô hình trên động vật cho thấy M1 tạo ra tác dụng giảm đau mạnh gấp 6 lần và khả năng gắn với thụ thể μ -opioid mạnh gấp 200 lần tramadol.

Bệnh nhân bị thiếu hụt CYP2D6 có thể bị giảm lợi ích điều trị từ tramadol. Mặt khác, bệnh nhân có khả năng chuyển hóa rất nhanh thì có thể nhạy cảm hơn với tác dụng có hại, ngay cả ở liều điều trị thông thường. Tần suất kiểu hình chuyển hóa kém và siêu nhanh khác nhau giữa các quần thể.

Chống chỉ định tramadol ở trẻ em

Sau khi xem xét dữ liệu an toàn, các công ty hiện đã chống chỉ định sử dụng tramadol đối với:

- Trẻ em dưới 12 tuổi
- Trẻ em dưới 18 tuổi để kiểm soát cơn đau sau phẫu thuật cắt amidan và/hoặc cắt hạch vòm họng.

Chuyên luận tramadol đang được cập nhật các chống chỉ định trên

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân trên 75 tuổi

Nồng độ tramadol trong huyết thanh tăng nhẹ và thời gian bán thải kéo dài ở bệnh nhân trên 75 tuổi. Khả năng dung nạp các phản ứng bất lợi trên nhóm bệnh nhân này được dự đoán có biến thiên lớn. Do đó, sử dụng liều tối đa hàng ngày thấp hơn 300 mg trên nhóm bệnh nhân này.

Phản ứng phụ nghiêm trọng

Tramadol có liên quan đến các phản ứng bất lợi tương tự cả opioid và thuốc chống trầm cảm. Sử dụng thận trọng tramadol ở những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp. Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc benzodiazepin hoặc ức chế hệ thần kinh trung ương khác trừ khi không có lựa chọn điều trị thay thế phù hợp.

Tramadol có thể gây ra hội chứng serotonin khi dùng đơn độc hay dùng liều cao hơn hoặc thường xuyên hơn khi dùng đồng thời với một loại thuốc serotonergic khác. Tránh sử dụng đồng thời với các chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI), thuốc ức chế monoamin oxydase (MAOIs), thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapin.

Động kinh đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng tramadol ngay cả ở liều

khuyến cáo. Tramadol cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật ở những bệnh nhân dùng các loại thuốc khác có ngưỡng động kinh thấp hơn. Tránh sử dụng tramadol ở những bệnh nhân bị động kinh hoặc những người dễ mắc tình trạng co giật.

Phản ứng bất lợi được báo cáo ở New Zealand trong năm năm qua

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của New Zealand đã nhận được 83 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến tramadol từ 01/01/ 2015 đến 31/12/2019. Phản ứng được báo cáo thường xuyên nh

bao gồm phát ban (12), nôn (10) và buồn nôn (9).

Hội chứng serotonin đã được báo cáo trong 5 trường hợp, 4 trong số các trường hợp này đã báo cáo SSRI hoặc SNRI là thuốc dùng đồng thời. Co giật được báo cáo trong 5 trường hợp.

Trong số 83 báo cáo, 6 trường hợp là trẻ em dưới 12 tuổi và 7 trường hợp là bệnh nhân trên 75 tuổi.

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/>

Điểm tin: CTV. Nguyễn Thị Huyền Trang,
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền



Medsafe: Ondansetron và dị tật vòm miệng

Nội dung chính

- Sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu của thai kỳ có xu hướng gia tăng.

- Dữ liệu nghiên cứu dịch tễ học cho thấy sự tăng tỷ lệ nhỏ dị tật vòm miệng (sứt môi hoặc hở hàm ếch) có liên quan đến phơi nhiễm ondansetron ba tháng đầu.

- Khi có sự đồng ý của người sử dụng, chỉ nên sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu mang thai nếu lợi ích của lớn hơn rõ rệt so với nguy cơ gây hại cho phụ nữ và thai nhi.

Ondansetron

Ondansetron là một chất đối kháng chọn lọc thụ thể serotonin (5-HT₃). Các chỉ định đã được phê duyệt bao gồm kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị liệu gây độc tế bào và xạ trị, và phòng ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật. Ondansetron cũng được sử dụng off-label trong thời kỳ đầu mang thai.

Dữ liệu từ Cơ quan lưu trữ Quốc gia New Zealand cho thấy việc sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu thai kỳ có xu hướng tăng dần (Hình 1). Tỷ lệ phụ nữ

mang thai ba tháng đầu được kê đơn ondansetron tăng từ 0,5% (2009) lên 9,6% (2018).

Nguy cơ nứt môi liên quan đến ondansetron

Hai nghiên cứu dịch tễ đã điều tra nguy cơ dị tật khe hở môi và dị tật bẩm sinh khác ở trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với ondansetron trong bụng mẹ, sử dụng dữ liệu từ cơ sở quản lý dữ liệu lớn ở Hoa Kỳ.

Nghiên cứu đầu tiên là một nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 1.816.414 phụ nữ mang thai từ năm 2000 đến 2013, 88.467 (4,9 %) trong số các trường hợp mang thai trên có liên quan đến sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu thai kỳ. Dị tật khe hở môi – vòm miệng xảy ra ở 14,0 trên 10.000 trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm so với 11,1 trên 10.000 trẻ sơ sinh không phơi nhiễm ($RRa=1,2$; 95% CI: 1,03–1,48).

Nghiên cứu thứ hai là một nghiên cứu bệnh chứng dựa trên nghiên cứu thuần tập ở 864,083 cặp mẹ con được đăng ký từ 2000 đến 2014, trong đó 5.557 cặp mẹ-con được điều trị bằng

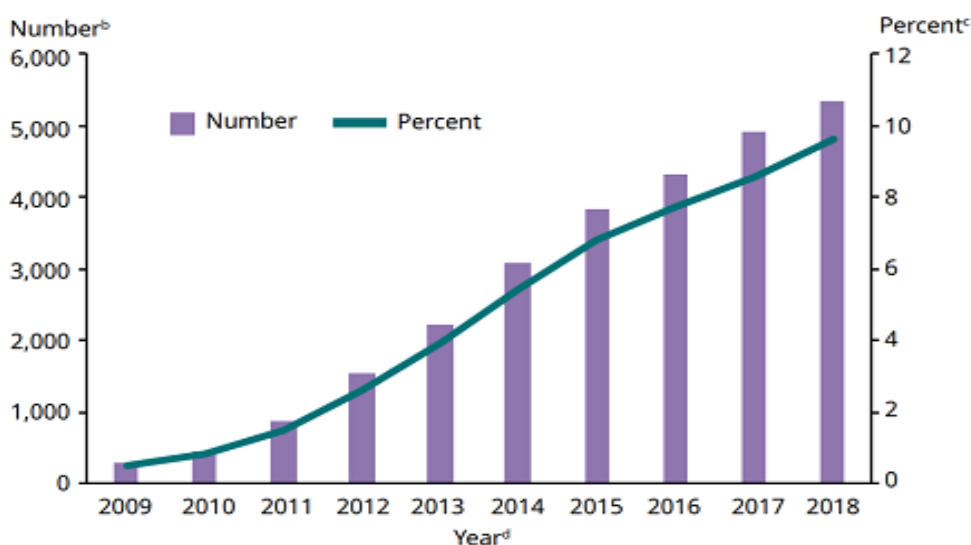
ondansetron trong ba tháng đầu thai kỳ. Phơi nhiễm với ondansetron có liên quan đến sự gia tăng các khuyết tật khe hở môi – vòm miệng, mặc dù mức tăng này chưa có ý nghĩa thống kê ($ORa1,30$, $95\% CI: 0,75-2,25$).

Ý nghĩa lâm sàng

Các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ dị tật khe hở môi – vòm miệng tăng gần 25% khi sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu thai kỳ, tăng 3 trường hợp trên 10.000 trường hợp phụ nữ mang thai có phơi nhiễm với thuốc.

Chuyên luận của các loại thuốc có chứa ondansetron đang được cập nhật thông tin về dị tật khe hở môi – vòm

Bảng 1: Sử dụng ondansetron trong 3 tháng đầu thai kỳ ở New Zealand, Dữ liệu nhập viện công khai, 2009 – 2018.



Chú thích:

- 3 tháng đầu tiên của thai kỳ được tính là 13 tuần đầu của thai kỳ.
- Number**: số phụ nữ được cấp phát ondansetron trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chỉ tính các thai kỳ đạt được ít nhất 20 tuần thai.
- Đơn vị phần trăm**: số phụ nữ được cấp phát ondansetron/tổng số phụ nữ đạt mang thai ít nhất 20 tuần.
- Năm**: dựa trên ngày dự kiến được cấp phát.

miệng khi sử dụng trong ba tháng đầu thai kỳ.

Để phù hợp với Quy định về quyền của người tiêu dùng các dịch vụ sức khỏe và dịch vụ cho người khuyết tật, bác sĩ phải thông báo cho bệnh nhân không có chỉ định chính thức về việc sử dụng ondansetron trong thai kỳ và cần có sự đồng ý của bệnh nhân.

Cần cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ khi sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu của thai kỳ. Đối với tất cả các loại thuốc, đánh giá lợi ích-nguy cơ cần một cách tiếp cận cá thể hóa.

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles>

Diễm tin: CTV. Nguyễn Thị Huyền Trang
ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

Thuốc chống đông đường uống trong thay thế van động mạch chủ qua da

Thay van động mạch chủ qua da (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) là kỹ thuật thay thế van động mạch chủ khiếm khuyết bằng van sinh học nhờ vào một catheter dẫn đường qua động mạch. Các tác giả Thụy Sĩ đã nghiên cứu tác dụng bảo vệ của một thuốc chống đông đường uống ức chế trực tiếp yếu tố Xa (“xaban”) là rivaroxaban (biệt dược Xarelto).

Hơn 1600 bệnh nhân không được chỉ định thuốc chống đông đường uống sau TAVI tham gia vào nghiên cứu, họ được cho sử dụng rivaroxaban (10 mg/ngày) + aspirin (75 – 100 mg/ngày trong 3 tháng) (nhóm rivaroxaban) hoặc aspirin (75 – 100 mg/ngày) + clopidogrel (75 mg/ngày trong 3 tháng) (nhóm thuốc chống kết tập tiểu cầu). Tiêu chí đánh giá

chính là tiêu chí gộp bao gồm tử vong và xuất hiện biến cố huyết khối.

Thử nghiệm này đã bị dừng lại sớm (trung bình chỉ 17 tháng) vì nhóm rivaroxaban có số bệnh nhân tử vong hoặc có biến cố huyết khối cao hơn: 105 so với 78 của nhóm chứng, HR = 1,35 (1,01 – 1,81). Mặc dù không có ý nghĩa thống kê, người ta cũng nhận thấy xu hướng tương tự với biến cố chảy máu lớn ảnh hưởng tới cuộc sống của bệnh nhân: 46 so với 31, HR = 1,5 (0,95 – 2,37).

Các tác giả kết luận rằng nguy cơ tử vong, nguy cơ gặp biến cố huyết khối cũng như chảy máu cao hơn ở nhóm sử dụng rivaroxaban trên bệnh nhân không có chỉ định thuốc chống đông đường uống sau TAVI (*NEJM* 2020, 382, 120)

Nguồn: Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie (tháng 6/2020)

Tác giả: GS. Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Người dịch: SVD5. Nguyễn Ngọc Triển, ThS. Trần Thị Khánh Ngân

Thoái đơn, phương pháp 3 S và S để ngừng thuốc

Thoái đơn được định nghĩa là hành động ngừng chỉ định một phương pháp điều trị (không chỉ là thuốc) không cần thiết hoặc nguy hiểm sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Thoái đơn cũng được định nghĩa như là một hành động “chuyển hóa (biến đổi và loại bỏ) một đơn thuốc”. Thoái đơn đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân cao tuổi, những người thường xuyên được kê đơn thuốc và việc thoái đơn thường rất khó khăn.

Trong trường hợp đơn có nhiều thuốc, việc thoái đơn có thể dựa vào phương pháp 3 S và S (Journal of

pharmacology & pharmacotherapeutics. 2016; 7:133-7):

1. Xem xét và phân loại

- Xem xét tất cả các thuốc trong đơn thuốc của bệnh nhân thông qua việc phân tích các tương tác dược động và dược lực của thuốc

- Phân loại thuốc thành thuốc “cần thiết” và “không cần thiết” bằng cách đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ, cũng như mong muốn của bệnh nhân (và chi phí)

2. Giữ lại và loại bỏ

- Giữ lại (giữ nguyên hoặc thay thế) các thuốc được coi là hoàn toàn “cần thiết” với bệnh nhân

- Loại bỏ các thuốc trùng lặp, có tính chất dược lực giống nhau cũng như các thuốc không kê đơn, vitamin, thực phẩm chức năng và các thuốc có hại.

3. Giáo dục và giám sát:

- Giáo dục bệnh nhân về lợi ích của việc thoái đơn bằng cách nhấn mạnh vào các biện pháp không dùng thuốc để nâng cao chất lượng cuộc sống.

- Giám sát (hoặc theo dõi) sự tuân thủ của bệnh nhân đối với việc thoái đơn

Nguồn: Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie (tháng 6/2020)

Tác giả: TS. François Montastruc – Toulouse

Người dịch: SVD5. Nguyễn Ngọc Triển, ThS.

Trần Thị Khánh Ngân

Thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển trong tăng huyết áp: vai trò luôn được khẳng định

Mặc dù thuốc hạ huyết áp đã được biết đến với tác dụng ngăn ngừa các biến cố tim mạch, việc so sánh hiệu quả giữa các nhóm thuốc khác nhau trên thực tế vẫn chưa được biết rõ. Một nhóm tác giả Hoa Kỳ đã tiếp cận chủ đề này thông qua thực hiện tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu được công bố từ năm 1990 đến 2017. Các tác giả lựa chọn các nghiên cứu với ít nhất 6 tháng theo dõi bao gồm tất cả các nhóm chính của thuốc hạ huyết áp (ngoại trừ thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và thuốc ức chế andrenergic).

46 thử nghiệm lâm sàng được lựa chọn với gần 250.000 bệnh nhân có tuổi trung bình 66 tuổi với 53% là nam giới. So với giả dược, các thuốc ức chế men chuyển, dihydropyridin và thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm các biến cố tim mạch nói chung (25%), tử vong do tim mạch (20%) và đột quỵ (35%). Thuốc ức chế men chuyển làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim nhiều nhất (28%). Trong số 5 tiêu chí được nghiên cứu, thuốc lợi tiểu là nhóm duy nhất làm giảm tất cả các tiêu chí; thuốc lợi tiểu cũng làm giảm tái thông mạch máu bên cạnh giảm tử vong do nguyên nhân tim mạch, nguy cơ nhồi máu, đột quỵ và biến cố tim mạch nói chung. Các nhóm thuốc khác cho thấy hiệu quả kém hơn, và đặc biệt thuốc chẹn beta chưa cho thấy hiệu quả đối với tử vong do nguyên nhân tim mạch hay tái thông mạch vành và các thuốc chẹn thụ thể AT1 nhóm “sartan” cũng thiếu hiệu quả đối với nhồi máu cơ tim hay tái thông mạch vành (JAMA 2020, 21/2)

Những dữ liệu này cung cấp kết quả quan trọng cho việc thực hành "chỉ kê đơn" thuốc hạ huyết áp vượt lên trên tiêu chí trung gian đơn giản (giá trị của huyết áp động mạch). Do đó, các nhóm thuốc chính được giữ lại trước tiên là thuốc lợi tiểu thiazide sau đó là ACEI ("pril") và dihydropyridines (thuốc chẹn kênh canxi có đuôi "dipine"). Hơn nữa, các thuốc hydrochlorothiazide có chi phí không tốn kém.

Tác giả:

Giáo sư Jean-Louis Montastruc—CHU Toulouse

Biên dịch: Từ Phạm Hiền Trang, Vũ Đức Hoàn

Vụ truyền THUỐC HẾT HẠN cho bệnh nhi (Có dấu hiệu tiêu cực tại khoa dược)

Theo Sở Y tế TP HCM, kết quả kiểm tra thực tế cho thấy có dấu hiệu tiêu cực tại Khoa Dược Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP HCM trong việc truyền thuốc đã hết hạn sử dụng cho bệnh nhi

Thông tin từ Công an TP HCM ngày 4-7 cho biết đã vào cuộc điều tra theo đơn đề nghị của Sở Y tế TP về việc Bệnh viện (BV) Truyền máu - Huyết học TP HCM cấp phát và sử dụng thuốc Antithymocyte Globuline (Thymogam 250 mg) đã hết hạn sử dụng cho bệnh nhi L.T.K.C (SN 2016).

Theo văn bản báo cáo của Sở Y tế TP HCM gửi Cục Quản lý khám chữa bệnh - Bộ Y tế, khoảng 19 giờ 30 phút ngày 24-6, BV Truyền máu - Huyết học TP HCM nhận được phản ánh của người nhà cháu C. (chẩn đoán suy tủy) về việc bệnh nhi này được cấp phát và sử dụng thuốc Antithymocyte Globuline đã hết hạn sử dụng. Sau khi xác minh, BV đã đình chỉ công tác những người liên quan, báo cáo Sở Y tế TP HCM về vụ việc.

Tổ công tác Sở Y tế TP HCM vào cuộc kiểm tra, phát hiện 2 lọ thuốc cấp phát cho cháu C. có thời hạn sử dụng ghi trên nhãn là tháng 1-2020 (1 lọ đã sử dụng xong, 1 lọ đã sử dụng 1/3). Trong khi đó, kiểm tra trên hệ thống phần mềm quản lý thuốc BV thì 2 lọ thuốc này lại có hạn sử dụng là tháng 11-2021.



Qua xác minh, Sở Y tế TP HCM nghi ngờ có cá nhân đánh tráo thuốc khi cấp phát cho bệnh nhi. BV Truyền máu - Huyết học TP HCM mua thuốc từ Công ty TNHH MTV Dược Sài Gòn (đường Nguyễn Trường Tộ, phường 12, quận 4) với tổng số lượng thuốc Thymogam 250 mg số lô A05418002, hạn sử dụng 31-1-2020 là 642 lọ, hết hạn vào tháng 4-2019, không tồn kho.

Thanh tra Sở Y tế TP HCM đã phối hợp với Công an TP đến BV Truyền máu - Huyết học TP HCM khám nghiệm hiện trường, trích xuất hình ảnh camera thì tình nghi một số đối tượng liên quan việc cấp thuốc Thymogam 250 mg/5 ml hết hạn sử dụng cho bệnh nhi. Theo Sở Y tế TP HCM, kết quả kiểm tra thực tế ghi nhận có dấu hiệu tiêu cực tại khoa dược.

Hôm 3-7, đoàn công tác của Bộ Y tế do PGS-TS Lương Ngọc Khuê, Cục trưởng Cục Quản lý khám chữa bệnh, dẫn đầu đã làm việc với BV Truyền máu - Huyết học TP HCM về công tác phòng ngừa, quản lý sự cố y khoa.

Báo cáo sự việc, bác sĩ Phù Chí Dũng, Giám đốc BV, cho biết đây là sự cố đáng tiếc. BV ưu tiên khắc phục cho bệnh nhi và khắc phục quản lý sự cố để không ảnh hưởng đến uy tín của BV, Sở Y tế và Bộ Y tế. BV đã họp hội đồng chuyên môn nghiêm túc rút kinh nghiệm vụ việc và đình chỉ công tác các cá nhân liên quan. BV đã cử các bác sĩ giỏi nhất chăm sóc và theo dõi sát cháu C. Sức khỏe bệnh nhi này trong 7-8 ngày nay ổn định, ăn uống bình thường; xét nghiệm mới nhất cho thấy sức khỏe tiến triển tốt sau 8 tháng điều trị.

Theo PGS-TS Lương Ngọc Khuê, đây là sự cố y khoa không ai mong muốn,

Bộ Y tế đã có Thông tư 43 hướng dẫn quản lý, phòng ngừa sự cố y khoa. Với sự việc này, BV Truyền máu - Huyết học TP HCM cần tìm hiểu nguyên nhân, khắc phục, xử trí; rút kinh nghiệm để tránh mắc lại. Ông Khuê cũng đề nghị BV xem xét xử lý vấn đề nội bộ; rà soát lại quy trình tại các khoa, phòng để khắc phục, không để tái diễn sự việc tương tự.

Tại buổi làm việc, TS Nguyễn Huy Quang, Vụ trưởng Vụ Pháp chế, đề nghị BV Truyền máu - Huyết học TP HCM cung cấp đầy đủ thông tin cho công an điều tra một cách trung thực, kịp thời, công khai, khoa học. Các bác sĩ cần theo

đổi sát tình trạng bệnh nhi để có hướng xử lý kịp thời.

Ngày 26-6, BV Truyền máu - Huyết học TP HCM đã tổ chức họp hội đồng chuyên môn. Sau khi tham khảo các tài liệu y khoa, hội đồng chuyên môn kết luận: Thymogam (ATG) là thuốc điều hòa miễn dịch, bản chất là protein. Theo thời gian, thuốc sẽ tự phân hủy thành axit amin, không gây ra độc tính cho cơ thể, không làm xấu thêm tình trạng bệnh của bệnh nhi...

SỸ HÙNG - NGỌC DUNG

(<https://nld.com.vn/thoi-su/vu-truyen-thuoc->)



Domperidon: Cập nhật giới hạn chỉ định

Nguyễn Thị Tuyền

Nội dung bài

Domperidon là thuốc đối kháng dopamin, được chỉ định điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn. Năm 2014, cuộc rà soát về độ an toàn tại châu Âu đã đưa ra giới hạn chỉ định mới sau khi cơ quan quản lý liên tục nhận được các báo cáo phản ứng có hại trên tim liên quan đến thuốc này [1]. Vào thời điểm đó, chưa có đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả giảm triệu chứng nôn và buồn nôn của thuốc trên trẻ em. Do đó, cơ quan quản lý đã yêu cầu thực hiện thêm các nghiên cứu cung cấp dữ liệu bổ sung về hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân nhi. Một nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của domperidon trên bệnh nhi mắc viêm dạ dày - ruột cấp [2]. 292 trẻ trong độ tuổi từ 6 tháng đến 12 tuổi (trung vị 7 tuổi) được đưa vào nghiên cứu. Ngoài biện pháp điều trị bù nước bằng đường uống (oral rehydration treatment - ORT), bệnh nhi được ngẫu nhiên uống hỗn dịch

domperidon liều 0,25 mg/kg (liều tối đa 30 mg/ngày), hoặc dùng giả dược, 3 lần/ngày, dùng trong 7 ngày. Nghiên cứu này không chứng minh được việc sử dụng hỗn dịch domperidon và ORT hiệu quả hơn sử dụng giả dược và ORT để giảm triệu chứng nôn trong 48 giờ đầu. Nghiên cứu không ghi nhận vấn đề an toàn mới nào phát sinh liên quan đến thuốc [2].

Tại Pháp, việc sử dụng domperidon trong nhi khoa đã không còn được bảo hiểm chi trả do thiếu bằng chứng về hiệu quả điều trị từ năm 2017. Ngày 28/6/2019, ANSM đã có thông báo chính thức quyết định giới hạn sử dụng domperidon, theo đó, các thuốc có chứa domperidon chỉ được sử dụng ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên có cân nặng từ 35 kg trở lên. Domperidon không còn được chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi và cân nặng dưới 35 kg [3].

Tương tự Pháp, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc tại Anh cũng mới được cập nhật để loại bỏ chỉ định cho trẻ em dưới

12 tuổi [4], [5]. Tại nước này, domperidon cũng được sử dụng cho trẻ em ngoài chỉ định được cấp phép trong một số trường hợp cần tác dụng trên nhu động đường tiêu hóa ngoài điều trị nôn và buồn nôn. Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) khuyến cáo trong trường hợp cụ thể, nếu bác sĩ điều trị xem xét việc sử dụng domperidon cho trẻ dưới 12 tuổi là hợp lý, người bệnh hoặc bố mẹ/người chăm sóc cần được thông báo đầy đủ về lợi ích và nguy cơ của các biện pháp điều trị khác nhau [6].

Để đảm bảo an toàn cho người bệnh, MHRA cũng nhắc lại với cán bộ y tế về việc sử dụng domperidon theo tờ hướng dẫn sử dụng. Năm 2014, cuộc rà soát độ an toàn của thuốc tại châu Âu đã khẳng định nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng trên tim liên quan đến domperidon, bao gồm kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, rối loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử do tim. Cuộc rà soát kết luận cần bổ sung các biện pháp giảm thiểu nguy cơ để cải thiện cân bằng lợi ích - nguy cơ và giảm nguy cơ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tim. Một số nghiên cứu gần đây tại các nước châu Âu, trong đó có Anh, chỉ ra rằng một số bác sĩ đã không nắm được các thay đổi trong chỉ định và chống chỉ định được đưa ra từ năm 2014, do đó, cần nhắc lại tuân thủ cảnh báo, thận trọng nhằm sử dụng an toàn các thuốc chứa domperidon [6].

Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược hiện chưa bổ sung thêm cảnh báo liên quan đến sử dụng thuốc trên bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi. Dựa trên kết quả rà soát của châu Âu năm 2014, Cục Quản lý Dược trước đó đã có công văn số 9234/QLD-ĐK ngày 25/5/2015 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa domperidon. Trong đó, nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng và/hoặc tờ thông tin cho bệnh nhân được yêu cầu cập nhật,

bổ sung nguy cơ gây hại trên tim liên quan đến domperidon [7]. Các thông tin quan trọng cần lưu ý như sau [6], [7]:

Chỉ định

Domperidon được chỉ định để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn

Chống chỉ định

Chống chỉ định domperidon trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân suy gan mức độ trung bình đến nặng.

- Bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng thời gian dẫn truyền tim (đặc biệt là khoảng QT).

- Bệnh nhân có bệnh lý tim như suy tim sung huyết do làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất.

- Bệnh nhân rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magnesi máu) do làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất hoặc loạn nhịp tim.

- Dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT. Cụ thể:

+ Thuốc chống loạn nhịp tim phân nhóm IA (ví dụ disopyramid, hydroquinidin, quinidin);

+ Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (ví dụ amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol);

+ Một số thuốc chống loạn thần (như haloperidol, pimozid, sertindol);

+ Một số thuốc chống trầm cảm (như citalopram, escitalopram);

+ Một số kháng sinh (như erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin, ...);

+ Một số thuốc chống nấm (như pentamidin);

+ Một số thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin);

+ Một số thuốc dạ dày – ruột (như cisaprid, dolasetron, prucaloprid);

+ Một số thuốc kháng histamin (như mequitazin, mizolastin);

+ Một số thuốc điều trị ung thư (như toremifen, vandetanib, vincamin);

+ Một số thuốc khác (như bepridil, diphemanil, methadon);

+ Apomorphin, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ và tuân thủ nghiêm ngặt khuyến cáo thận trọng.

- Dùng đồng thời với thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 mạnh (không phụ thuộc nguy cơ kéo dài khoảng QT như các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm azol tác dụng toàn thân, một số kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin, telithromycin).

- Bệnh nhân quá mẫn với domperidon.

- Bệnh nhân có khối u tuyến yên giải phóng prolactin.

- Các bệnh nhân nhu động dạ dày bị kích thích có thể gặp phản ứng có hại do domperidon (ví dụ, bệnh nhân xuất huyết dạ dày - ruột, tắc ruột hoặc thủng ruột).

Khuyến cáo về liều dùng và thời gian điều trị

- Với bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi và có cân nặng từ 35 kg trở lên, liều khuyến cáo tối đa trong 24 giờ là 30 mg (10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày).

- Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể và thời gian điều trị không nên quá 1 tuần.

- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ do thuốc cho các Trung tâm Cảnh giác dược.

Cảnh báo và thận trọng

Tác dụng trên tim mạch

Domperidon làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình giám sát hậu mại, có rất ít báo cáo về kéo

dài khoảng QT và xoắn đỉnh liên quan đến sử dụng domperidon. Các báo cáo này có các yếu tố nguy cơ gây nhiễu như rối loạn điện giải hay các thuốc dùng đồng thời.

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy domperidon có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng hoặc đột tử do tim mạch. Nguy cơ này cao hơn đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân dùng liều hàng ngày lớn hơn 30 mg và bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả ở người lớn và trẻ em.

Chống chỉ định domperidon cho những bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magnesi máu) hoặc nhịp tim chậm đã được biết đến là yếu tố làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Cần ngừng điều trị với domperidon và trao đổi lại với cán bộ y tế nếu có bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu nào liên quan đến rối loạn nhịp tim.

Khuyến cáo bệnh nhân nhanh chóng báo cáo các triệu chứng trên tim mạch.

Trong khi chờ quyết định của Cục Quản lý Dược, cán bộ y tế có thể cân nhắc các khuyến cáo về domperidon từ các cơ quan quản lý khác trên thế giới để sử dụng domperidon hợp lý, an toàn [3], [6]

Thay đổi chỉ định

- Hiện tại, domperidon chỉ được cấp phép để giảm triệu chứng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi và có cân nặng từ 35 kg trở lên.

- Cân nhắc sử dụng các biện pháp điều trị thay thế domperidon ở trẻ dưới 12 tuổi cần giảm triệu chứng nôn và buồn nôn.

Dược thư Quốc gia Anh dành cho Trẻ em (BNFC) khuyến cáo chỉ nên sử dụng các thuốc chống nôn khi đã xác định được nguyên nhân, do việc dùng thuốc có thể làm trì hoãn chẩn đoán, đặc biệt ở trẻ nhỏ [8]. Trong một số trường hợp, việc sử dụng các thuốc này không cần thiết, thậm chí có nguy cơ gây hại khi có thể điều trị nguyên nhân nhân gây nôn, ví dụ nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường,

chống nôn, cần lựa chọn thuốc dựa vào nguyên nhân gây ra triệu chứng này [8]. Trong đó, theo Cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc trực tuyến Uptodate, Micromedex và Dược thư Quốc gia Anh cho trẻ em (BNFC) truy xuất trực tuyến qua cổng thông tin Medicines Complete, có thể sử dụng một số thuốc khác để điều trị nôn và buồn nôn. Tổng hợp chỉ định, liều dùng, cách dùng của các thuốc xin

Bảng 1: Chỉ định, liều lượng, cách dùng các thuốc chống nôn, buồn nôn cho trẻ em

STT	Hoạt chất	Chỉ định	Liều lượng và cách dùng	Lưu ý khi sử dụng cho trẻ em
1	Hydroxyzin	Buồn nôn và nôn	Tiêm bắp liều 1,1 mg/kg	
2	Dimenhydrinat	Điều trị và dự phòng say tàu xe	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ từ 2 đến < 6 tuổi: viên nhai 12,5 - 25 mg/lần hoặc viên nén 25 mg/lần trước khởi hành 30-60 phút và nhắc lại sau 6-8 giờ nếu cần thiết; không quá 75 mg/24 giờ - Trẻ từ 6 đến < 12 tuổi: viên nhai 25 - 50 mg/lần hoặc viên nén 25 - 50 mg/lần trước khởi hành 30-60 phút và nhắc lại sau 6-8 giờ nếu cần thiết; không quá 150 mg/24 giờ - Trẻ từ 12 tuổi trở lên: viên nén 50 - 100 mg/lần không quá 400 mg/24 giờ - Tiêm bắp liều 1,25 mg/kg/lần hoặc 37,5 mg/m²/lần x 4 lần/ngày nếu cần thiết, không quá 300 mg/ngày 	Không sử dụng cho trẻ dưới 2 tuổi

quá liều digoxin hoặc thuốc chống động kinh. Nếu người bệnh được kê liệu pháp xem trong *bảng 1* [9], [10], [11].

3	Meclizin	Điều trị và dự phòng say tàu xe	- Trẻ từ 12 tuổi trở lên: 25-50 mg/lần trước khi khởi hành 1 giờ, có thể dùng liều nhắc lại sau 24 giờ nếu cần thiết	
4	Promethazin	Nôn, buồn nôn và say tàu xe	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ từ 2-4 tuổi: uống 5 mg trước khi ngủ trước ngày khởi hành, dùng nhắc lại sáng hôm sau nếu cần thiết - Trẻ từ 5-9 tuổi: uống 10 mg trước khi ngủ trước ngày khởi hành, dùng nhắc lại sáng hôm sau nếu cần thiết - Trẻ từ 10-17 tuổi: uống 20-25 mg trước khi ngủ trước ngày khởi hành, dùng nhắc lại sáng hôm sau nếu cần thiết 	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định trẻ sơ sinh - Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 2 tuổi

5	Prochlorperazin	- Dự phòng điều trị nôn và buồn nôn - Nôn và buồn nôn do đau nửa đầu	- Trẻ 1–11 tuổi (cân nặng từ 10 kg trở lên): uống 250 microgam/kg 2–3 lần/ngày. - Trẻ từ 12–17 tuổi: uống 5–10 mg/lần x 3 lần/ngày nếu cần thiết Hoặc - Trẻ 2–4 tuổi: tiêm bắp liều 1,25 – 2,5 mg/lần x 3 lần/ngày nếu cần thiết - Trẻ 5–11 tuổi: tiêm bắp liều 5 – 6,25 mg/lần x 3 lần/ngày nếu cần thiết. - Trẻ 12–17 tuổi: 12,5 mg/lần x 3 lần/ngày nếu cần thiết Nôn và buồn nôn do đau nửa đầu - Trẻ 12–17 tuổi: viên ngậm dưới lưỡi liều 3–6 mg 2 lần/ngày	- Không khuyến cáo cho trẻ dưới 10 kg
6	Clorpromazin	Nôn và buồn nôn (trường hợp không đáp ứng đầy đủ với biện pháp điều trị khác hoặc các thuốc khác không sẵn có)	- Trẻ 1–5 tuổi: uống liều 500 microgam/kg mỗi 4–6 giờ; tối đa 40 mg/ngày - Trẻ 6–11 tuổi: uống liều 500 microgam/kg mỗi 4–6 giờ; tối đa 75 mg/ngày - Trẻ 12–17 tuổi: uống liều 10–25 mg mỗi 4–6 giờ. Hoặc - Trẻ 1–5 tuổi: tiêm bắp sâu liều 500 microgam/kg mỗi 6–8 giờ; tối đa 40 mg/ngày. - Trẻ 6–11 tuổi: tiêm bắp sâu liều 500 microgam/kg mỗi 6–8 giờ; tối đa 75 mg/ngày - Trẻ 12–17 tuổi: tiêm bắp sâu liều khởi đầu 25 mg, sau đó 25 – 50 mỗi 3-4 giờ đến khi ngừng nôn	Không khuyến cáo cho trẻ dưới 1 tuổi
7	Droperidol	Dự phòng và điều trị nôn và buồn nôn sau phẫu thuật	Trẻ từ 2–17 tuổi: tiêm tĩnh mạch liều 20–50 microgam/kg (tối đa 1,25 mg/lần), trước khi kết thúc phẫu thuật 30 phút, sau đó sử dụng thêm liều 20–50 microgam/kg mỗi 6 giờ (tối đa 1,25 mg/lần) nếu cần thiết	
8	Odansetron	Dự phòng nôn và buồn nôn sau phẫu thuật	Tiêm tĩnh mạch chậm liều 100 microgam/kg/lần (tối đa 4 mg), thời gian tiêm ít nhất trong 30 giây trước, trong hoặc sau khởi mê	
		Điều trị nôn và buồn nôn sau phẫu thuật	Tiêm tĩnh mạch chậm liều 100 microgam/kg/lần (tối đa 4 mg), thời gian tiêm ít nhất trong 30 giây	
		Dự phòng và điều trị nôn và buồn nôn do hóa trị hoặc xạ trị - liều khởi đầu	- Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, BSA dưới 1,3 m ² : Truyền tĩnh mạch 1 liều 5 mg/m ² , hoặc 150 microgam/kg (tối đa 8 mg/liều), dùng trước khi hóa trị, sau đó dùng liều 150 microgam/kg mỗi 4 giờ (tối đa 8 mg/liều) cho 2 liều tiếp theo, sau đó dùng đường uống tối đa 32 mg/ngày - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, BSA từ 1,3 m ² trở lên: Truyền tĩnh mạch 1 liều 5 mg/m ² , hoặc 150 microgam/kg (tối đa 8 mg/liều), dùng trước khi hóa trị, sau đó dùng liều 150 microgam/kg mỗi 4 giờ (tối đa 8 mg/liều) cho 2 liều tiếp theo, sau đó dùng đường uống tối đa 32 mg/ngày	

Dự phòng và điều trị nôn và buồn nôn do hóa trị hoặc xạ trị (liều duy trì dựa trên diện tích bề mặt cơ thể)	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, BSA dưới 0,6 m²: uống 2 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày. - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, BSA từ 0,6 -1,2 m²: uống 4 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày. - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, BSA từ 1,3 m² trở lên: uống 8 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày.
---	---

Dự phòng và điều trị nôn và buồn nôn do hóa trị hoặc xạ trị (liều duy trì dựa trên cân nặng)	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, cân nặng dưới 10,1 kg: uống 2 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày. - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, cân nặng từ 10,1- 40 kg: uống 4 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày. - Trẻ 6 tháng - 17 tuổi, cân nặng từ 41 kg trở lên: uống 8 mg mỗi 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, tối đa 5 ngày.
--	---

9	Granisetron	Nôn và buồn nôn do hóa trị liệu độc tế bào	<p>Trẻ từ 12–17 tuổi: uống liều 1–2 mg, dùng trong 1 giờ trước khối đầu điều trị hóa chất, sau đó 2 mg/ngày chia 1–2 liều trong 1 tuần sau liệu pháp hóa trị</p> <p>Trẻ từ 2–17 tuổi: Truyền tĩnh mạch liều 10–40 microgam/kg (tối đa 3 mg/lần), sử dụng nhắc lại nếu cần thiết, dùng trước khi hóa trị liệu, để điều trị, dùng liều nhắc lại trong 24 giờ nếu cần thiết, liều thứ 2 dùng cách liều đầu ít nhất 10 phút; tối đa 2 liều/ngày</p>
10	Metoclopramid	<ul style="list-style-type: none"> - Lựa chọn điều trị hàng 2 trong trường hợp nôn và buồn nôn sau phẫu thuật - Dự phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu 	<p>Dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch liều 100–150 microgam/kg/lần, tối đa 3 lần/ngày (tối đa 10 mg/lần), nếu tiêm tĩnh mạch, cần tiêm chậm ít nhất trong 3 phút.</p> <p>Cần</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dùng ngắn hạn (5 ngày) - Nếu dùng đường uống, sử dụng dụng cụ để đảm bảo lấy chính xác liều lượng

Tài liệu tham khảo

1. EMA (2014), Restrictions on the use of domperidone-containing medicines, dated 01 September 2014.

2. Leitz G, et al. (2019), Safety and Efficacy of Low-dose Domperidone for Treating Nausea and Vomiting Due to Acute Gastroenteritis in Children, J Pediatr Gastroenterol Nutr; 69: 425-30.

3. ANSM (2019), <https://eurekasante.vidal.fr/actualites/23469-motilium-et-generiques-domperidone-suppression-de-l-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-et-pesant-moins-de-35-kg.html>.

4. EMC (2020), Summary Product Characteristics of Domperidone 10mg Tablets, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/556/smpc>.

5. EMC (2020), Summary of Product Characteristics Motilium 10mg Film-coated Tablets, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4177/smpc>.

6. MHRA (2019), Domperidone for nausea and vomiting: lack of efficacy in children; reminder of

contraindications in adults and adolescents, Drug Safety Update, Volume 13 Issue 5 December 2019.

7. Cục Quản lý Dược Việt Nam (2015), Công văn số 9234/QLD-ĐK ngày 25/5/2015 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa domperidon.

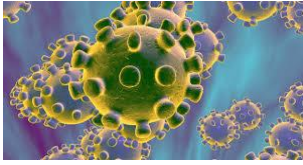
8. BNF for Children (2018-2019), Chapter 4. Nervous system, Nausea and labyrinth disorders, 259-260.

9. Carlo Di Lorenzo, Approach to the infant or child with nausea and vomiting, accessed online via <http://www.Uptodate.com>, accessed on 28th, March, 2020

10. BNFC. Monograph Prommethazin, Prochlorperazin, Chlorpromazin, Metoclopramid, Granisetron, Ondansetron: The Complete Drug Reference: accessed online via <http://www.medicinescomplete.com>, accessed on 31th, March, 2020.

11. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. Monograph Hydroxyzin, Dimenhydrinat, Meclizin, Droperidol. Accessed online via <http://micromedexsolutions.com>, accessed on 31th, March, 2020.

ĐIỀU TRỊ



VIRUS CORONA: LỰA CHỌN LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ NÀO?

Trong bối cảnh các số liệu về chủng virus corona mới đang biến đổi liên tục, bài báo này sẽ cập nhật các phương pháp điều trị hiện nay đang được các nhà khoa học nghiên cứu. Các phương pháp này bao gồm vắc xin, thuốc kháng virus, liệu pháp huyết thanh cũng như các hợp chất khác. Một số liệu pháp trong số đó đã được sử dụng đối với các chỉ định khác, mang đến hy vọng về khả năng điều trị hiệu quả trước khi tìm ra các thuốc mới.

Vào ngày 30 tháng 01 vừa qua, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố rằng việc bùng phát chủng virus corona mới (SARS-CoV-2) từ Trung Quốc đã trở thành tình trạng khẩn cấp y tế toàn cầu. Trong khi số lượng các trường hợp nhiễm virus tiếp tục gia tăng bên ngoài Trung Quốc, tạp chí Nature đề cập đến sự vào cuộc của giới khoa học tìm ra các phương pháp điều trị một cách nhanh chóng.

Những nghiên cứu đầu tiên nào đã được thực hiện khi dịch bệnh vừa bùng phát?

Đối mặt với sự xuất hiện của một dịch bệnh như COVID-19 (tên của bệnh lý liên quan đến virus 2019-nCoV) hoặc SARS (hội chứng hô hấp cấp tính nặng), các nhà dịch tễ học là những người đầu tiên can thiệp để hiểu rõ về cách thức lây lan của virus, tốc độ xuất hiện các ca bệnh mới, vị trí xâm nhiễm và thời gian xuất hiện các triệu chứng sau khi bị phơi nhiễm.

Tất cả các thông tin này giúp tạo ra các mô hình có khả năng dự đoán sự phát

triển của dịch bệnh trong tương lai. Đây là một bước quan trọng để đưa ra các kế hoạch hành động phù hợp và giúp đánh giá hiệu quả của các biện pháp đầu tiên được áp dụng, như cách ly bệnh nhân, kiểm dịch, đeo khẩu trang, vệ sinh, ...

Hơn nữa, bằng cách tìm hiểu sự lây lan của dịch bệnh mà các nhà dịch tễ học có thể suy ra phương thức lây truyền. Lý do vì sao những người nhiễm virus lại có khả năng lây bệnh cho người khác khi bản thân họ không có triệu chứng hiện đang tiếp tục được nghiên cứu.

Các nhà di truyền học cũng đang cố gắng tìm ra nguồn gốc của virus. Vì nghi ngờ virus lây truyền từ động vật, phân tích di truyền được thực hiện trên những nhóm động vật này sẽ xác định loài nào đã truyền virus cho người.

Các nhà khoa học đã tiến hành nghiên cứu trên virus, dựa vào các mẫu bệnh phẩm sinh học. Việc nuôi cấy tế bào và nghiên cứu trên động vật cho phép tìm hiểu chính xác phương thức hoạt động của virus. Do đó, có thể biết được khả năng sống sót của virus, ví dụ như trong các giọt dịch bắn ra khi hắt hơi hoặc ho. Các mô hình dựa trên động vật rất hữu ích để tìm hiểu về phương thức lây lan của virus giữa các cá thể.

Bộ gen virus thu được sau khi giải trình tự cũng cung cấp manh mối để phát triển các xét nghiệm chẩn đoán. Đặc điểm cấu trúc protein của virus và đặc tính các thụ thể mà virus sử dụng để xâm nhập vào tế bào có thể là chìa khóa mở ra cánh cửa cho các phương pháp điều trị đặc hiệu.

Khi tất cả các nhà khoa học trên thế giới chung tay chống virus

Với tình hình kiểm soát dịch SARS-CoV-2 hiện tại, khả năng ứng phó của cộng đồng khoa học quốc tế và sự hợp tác của các bên liên quan thông qua việc chia sẻ nhanh chóng tất cả các dữ liệu thu được, dưới sự hỗ trợ và điều phối của WHO là rất đáng khen ngợi.

Ví dụ, sau thông báo chính thức của Trung Quốc vào ngày 09/01/2020 về việc phát hiện ra một loại virus corona mới gây viêm phổi, vào ngày 11 và 12 tháng 1, trình tự bộ gen của SARS-CoV-2 đã được công bố.

Tại Pháp, Viện Pasteur đã nhanh chóng huy động đội ngũ nghiên cứu viên. Vào cuối buổi sáng ngày 24/01/2020, các mẫu bệnh phẩm của 3 trường hợp đầu tiên tại Pháp bị nghi ngờ nhiễm COVID-19 đã được đưa đến viện. Virus corona mới được phát hiện sau đó. Virus được nuôi cấy ngay trên các tế bào Vero E6 đã được xác định trong dịch SARS và MERS và được bảo quản cẩn thận. Buổi tối cùng ngày, bắt đầu tiến hành việc giải trình tự bộ gen của virus.

Vào ngày 30 tháng 01, trình tự gen được xác định đầy đủ, việc phân tích dữ liệu đã được thực hiện trong các đêm 28 và 29 tháng 01.

Đâu là phương pháp điều trị tiềm năng?

Được xem như bước khởi đầu cho việc điều trị, sự phát triển của các xét nghiệm chẩn đoán là chủ đề nghiên cứu tích cực của cộng đồng khoa học quốc tế. Theo một nghiên cứu được công bố gần đây, vào cuối tháng 1, 38 phòng thí nghiệm ở châu Âu đã có được xét nghiệm chẩn đoán.

Tiêm vắc xin là một trong những vũ khí cổ điển và hiệu quả để ngăn ngừa và chống lại virus. Tuy nhiên, đây là một biện pháp đòi hỏi thời gian vài tháng từ

khi thiết kế được công thức vắc xin cho đến thời điểm được đưa vào sản xuất. Đây là lý do tại sao nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới gấp rút phát triển vắc xin chống lại SARS-CoV-2. Các kỹ thuật khác nhau được áp dụng trong điều chế vắc xin do chưa chắc chắn về hiệu quả điều trị, khả năng sản xuất hàng loạt và tác dụng phụ của từng loại vắc xin.

Tại Trung Quốc, các thử nghiệm đầu tiên trên người sẽ bắt đầu vào tháng 4 tới. Đồng thời nhiều nhóm nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã sẵn sàng cho việc thử nghiệm vắc xin. Đây là những loại vắc xin mới, hoặc vắc xin có nguồn gốc từ các phương pháp đã được nghiên cứu kháng các loại virus khác (Ebola, SARS, MERS, ...) hoặc thậm chí là các loại vắc xin hiện có khác.

Một phương pháp điều trị khác, đã được thử nghiệm ở Trung Quốc, là liệu pháp huyết thanh, sử dụng huyết tương được lấy từ các bệnh nhân nhiễm bệnh. Có thể dễ dàng tìm thấy các kháng thể nhận diện virus trong huyết tương, tuy nhiên việc sản xuất ở quy mô lớn thường mất vài tháng.

Các nhóm nghiên cứu đã quan tâm đến việc sử dụng thuốc kháng virus, có tác dụng can thiệp vào sự nhân lên của virus. Tuy nhiên, sự phát triển của các thuốc này đòi hỏi nhiều năm nghiên cứu. Do đó, ý tưởng sử dụng thuốc kháng virus đang được phát triển cho các bệnh nhiễm trùng khác. Ví dụ phối hợp lopinavir/ritonavir (KALETRA và thuốc generic) được sử dụng trong điều trị HIV. Một loại thuốc kháng virus khác là remdesivir (chưa được lưu hành), đã được nghiên cứu trong điều trị nhiễm virus Ebola và SARS, cũng đang trong quá trình thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, một nhóm nghiên cứu ở Đài Loan tuyên bố rằng họ đã điều trị cho một bệnh nhân bằng sự kết hợp giữa lopinavir/ritonavir

và thuốc điều trị cúm oseltamivir (TAMIFLU và thuốc generic), tuy nhiên đây mới là thử nghiệm duy nhất cho liệu pháp này.

Danh sách các chế phẩm điều trị khác được cho là có hoạt tính chống SARS-CoV-2 đang tiếp tục gia tăng, nhưng dự đoán về hiệu quả điều trị của các chế phẩm này hiện không chắc chắn. Tuy nhiên, một số hoạt chất như interferon hoặc corticosteroid đã được thử nghiệm trong các bệnh liên quan đến virus corona khác. Có nhiều thông tin tranh cãi về tác dụng của cloroquin, bên cạnh là một thuốc điều trị sốt rét, còn có

hoạt tính chống viêm và kháng virus. Bên cạnh đó, có các phương pháp điều trị bằng cách sử dụng tế bào gốc, kháng thể đơn dòng, thuốc đông dục, ... nhưng một số phương pháp trong đó không được kiểm định nghiêm ngặt thường xuyên, do đó WHO không khuyến cáo.

Trung Quốc đã tuyên bố khởi động hơn 80 thử nghiệm lâm sàng và các quốc gia khác cũng đã vào cuộc trong việc tìm ra liệu pháp điều trị COVID-19.

Nguồn: <https://eurekasante.vidal.fr/>

Người dịch: Hà Mỹ Ngọc, Dương Khánh Linh

Sử dụng NSAIDs trong điều trị Covid-19: Khuyến cáo của EMA

Gần đây, trên các phương tiện truyền thông có đăng cảnh báo của Bộ trưởng Bộ Y tế Pháp Oliver Veran về việc sử dụng paracetamol, không dùng ibuprofen để tự điều trị vì thuốc này có thể làm trầm trọng hơn tình trạng của bệnh nhân nhiễm Covid-19. Thông tin trên được lan truyền nhanh chóng trên mạng xã hội và có nhiều ý kiến trái chiều. Câu hỏi được đặt ra là liệu việc sử dụng thuốc chống viêm non-steroid (NSAIDs) như ibuprofen có làm nặng thêm cho bệnh nhân mắc viêm phổi cấp do virus corona mới (Covid-19) hay không?

Theo Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu, hiện tại, chưa có bằng chứng khoa học chỉ ra mối liên quan giữa việc sử dụng ibuprofen và tình trạng bệnh viêm phổi cấp do Covid-19 nặng hơn. EMA đang theo dõi chặt chẽ tình hình và sẽ rà soát tất cả thông tin mới sẵn có về vấn đề này trong bối cảnh đại dịch.

Vào tháng 5/2019, PRAC đã bắt đầu đánh giá các thuốc NSAID gồm ibuprofen và ketoprofen sau cuộc khảo sát của Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) gợi ý nhiễm trùng do thủy đậu

và một số nhiễm khuẩn khác có thể nặng hơn khi sử dụng các thuốc này. Thông tin sản phẩm của nhiều thuốc NSAIDs đã đưa ra các cảnh báo rằng tác dụng chống viêm có thể che khuất dấu hiệu triệu chứng nhiễm trùng tiến triển nặng hơn. PRAC đang rà soát tất cả các dữ liệu hiện có để xem xét yêu cầu bổ sung các biện pháp dự phòng nếu cần thiết.

Khi bắt đầu điều trị triệu chứng sốt hoặc đau ở bệnh nhân nhiễm Covid-19, bệnh nhân và các cán bộ y tế nên cân nhắc tất cả các lựa chọn điều trị, trong đó có paracetamol và các thuốc NSAIDs. Mỗi thuốc có lợi ích và nguy cơ nhất định được ghi nhận trong thông tin sản phẩm và cần được xem xét cùng với các Hướng dẫn điều trị của từng quốc gia tại Châu Âu, hầu hết đều khuyến cáo sử dụng paracetamol như lựa chọn khởi đầu điều trị sốt và đau.

Theo các Hướng dẫn điều trị từng quốc gia tại Châu Âu, bệnh nhân và cán bộ y tế có thể tiếp tục sử dụng NSAID (như ibuprofen) như thông tin sản phẩm đã được phê duyệt. Khuyến cáo hiện tại gồm có sử dụng các thuốc này với liều

thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Bệnh nhân nên trao đổi với bác sĩ điều trị hoặc dược sĩ nếu có băn khoăn về việc dùng thuốc. Dựa vào các thông tin trên, hiện tại không có lý do gì để bệnh nhân gián đoạn sử dụng ibuprofen. Điều này đặc biệt quan trọng với những bệnh nhân sử dụng ibuprofen hoặc các thuốc NSAID khác để điều trị bệnh mạn tính.

Ngoài cuộc rà soát độ an toàn ibuprofen và ketoprofen do PRAC thực hiện, EMA nhấn mạnh cần thực hiện các nghiên cứu dịch tễ kịp thời để cung cấp

bằng chứng đầy đủ về mọi ảnh hưởng của NSAID đến tiên lượng của bệnh nhân nhiễm Covid-19. Cơ quan này đang tiếp cận với các bên liên quan và sẵn sàng hỗ trợ cho các nghiên cứu như vậy để cung cấp thêm thông tin cho khuyến cáo điều trị mới.

EMA sẽ cung cấp thêm thông tin nếu cần thiết và khi có kết quả cuộc rà soát của PRAC.

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news>
Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyền

CDC HOA KỲ: CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ COVID-19

Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) hiện chưa phê duyệt thuốc nào dành riêng cho điều trị COVID-19. Hiện tại, các can thiệp lâm sàng bao gồm những biện pháp phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng và điều trị hỗ trợ (cung cấp oxy và thở máy khi được chỉ định). Một loạt các thuốc được phê duyệt cho các chỉ định khác cũng như một số thuốc mới đang được nghiên cứu trong hàng trăm thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên toàn cầu. Bài viết này sẽ cung cấp thông tin về hai trong số các loại thuốc đã được phê duyệt (cloroquin và hydroxycloquin) và một trong những thuốc vẫn đang được nghiên cứu (remdesivir) hiện được sử dụng để điều trị Covid-19 tại Hoa Kỳ.

Remdesivir

Remdesivir là thuốc kháng vi-rút sử dụng đường tĩnh mạch có hoạt phổ rộng, ức chế sự nhân lên của virus thông qua kết thúc sớm quá trình phiên mã ARN, có hiệu quả *in-vitro* trên SARS-CoV-2 và hoạt tính kháng các betacoronavirus liên quan trên *in vitro* và *in vivo* [1-3].

Hiện tại có bốn trường hợp đưa remdesivir vào phác đồ điều trị bệnh nhân viêm phổi nhập viện do COVID-19 tại Hoa Kỳ, bao gồm:

- Một thử nghiệm mù đôi, đối chứng với giả dược được tiến hành bởi Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health- NIH) trên bệnh nhân viêm phổi nhập viện do COVID-19 có tình trạng thiếu oxy. Đối tượng nghiên cứu bao gồm phụ nữ không mang thai từ 18 tuổi trở lên có độ bão hòa oxy $\leq 94\%$ (thở khí phòng) hoặc cần cung cấp oxy hoặc thở máy (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>). Tiêu chí loại trừ bao gồm ALT, AST > 5 lần giới hạn bình thường trên, bệnh thận mạn giai đoạn 4 hoặc cầm lọc máu (mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) <30).

- 2 thử nghiệm ngẫu nhiên nhãn mở, trong đó, sử dụng remdesivir trong 5 ngày so với chăm sóc y tế thông thường trong 10 ngày. Đối tượng nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên nhiễm COVID-19, có bằng chứng X-quang về viêm phổi và độ bão hòa oxy $\leq 94\%$ khi thở khí phòng (viêm phổi

nặng <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>) hoặc > 94% khi thở khí phòng (viêm phổi trung bình <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>). Tiêu chí loại trừ bao gồm ALT, AST > 5 lần giới hạn bình thường trên, tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác về điều trị thử nghiệm COVID-19, thở máy hoặc độ thanh thải creatinin <50 mL/phút.

- Cuối cùng, tại những nơi không tiến hành thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân mắc COVID-19 ở Hoa Kỳ và các quốc gia khác đã được điều trị bằng remdesivir theo chương trình thuốc viện trợ và không có biện pháp kiểm soát chặt chẽ. Nhà sản xuất thuốc hiện đang chuyển đổi việc cung cấp remdesivir từ dạng cứu trợ khẩn cấp sang các chương trình mở rộng. Chương trình này tại Hoa Kỳ đang được phát triển nhanh chóng.

Hydroxycloquin và Cloroquin

Hydroxycloquin và cloroquin là các thuốc kê đơn đường uống để điều trị bệnh sốt rét và một số tình trạng viêm. Cloroquin được sử dụng để điều trị và dự phòng sốt rét, hydroxycloquin được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống và rối loạn chuyển hóa porphyrin. Cả hai loại thuốc này đều có hoạt tính *in vitro* trên SARS-CoV, SARS-CoV-2 và các coronavirus khác, đặc biệt hydroxycloquin có hiệu lực cao hơn trên SARS-CoV-2 [1,4,5]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy điều trị cho bệnh nhân COVID-19 bằng cloroquin đem lại lợi ích lâm sàng và virus học hơn so với nhóm chứng, từ đó cloroquin được cho là thuốc kháng vi-rút được khuyến dùng để điều trị COVID-19 tại Trung Quốc [6]. Dựa trên dữ liệu *in vitro* ít ỏi cũng như kinh nghiệm thực tế, cloroquin hoặc hydroxycloquin hiện được khuyến cáo dùng để điều trị cho bệnh nhân nhập viện do COVID-19 ở một

số quốc gia. Mối lo ngại lớn nhất khi sử dụng cả cloroquin và hydroxycloquin đều là nguy cơ độc tính trên tim (hội chứng kéo dài khoảng QT) khi sử dụng kéo dài ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan, thận và ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, hiện hai thuốc này được báo cáo dung nạp tốt trên bệnh nhân COVID-19.

Do hydroxycloquin hoạt tính SARS-CoV-2 *in vitro* tốt hơn và phổ biến hơn so với cloroquin ở Hoa Kỳ, hydroxycloquin được dùng để điều trị cho bệnh nhân nhập viện do COVID-19 ở nhiều quốc gia, kể cả ở Hoa Kỳ một cách không kiểm soát. Một nghiên cứu đã báo cáo rằng hydroxycloquin đơn độc hoặc kết hợp với azithromycin làm giảm khả năng phát hiện ARN SARS-CoV-2 trong bệnh phẩm đường hô hấp trên so với nhóm đối chứng không ngẫu nhiên. Tuy nhiên, lợi ích về mặt lâm sàng không được đánh giá trong nghiên cứu này [7]. Hydroxycloquin và azithromycin đều có liên quan đến kéo dài khoảng QT. Vì vậy nên thận trọng khi dùng thuốc này trên bệnh nhân có bệnh lý mạn tính (ví dụ như suy thận, bệnh gan) hoặc sử dụng cùng các thuốc có thể tương tác gây rối loạn nhịp tim.

Hydroxycloquin hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng về dự phòng trước phơi nhiễm hoặc sau phơi nhiễm với SARS-CoV-2 và điều trị bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ, trung bình và nặng. Tại Hoa Kỳ, một số thử nghiệm lâm sàng về hydroxycloquin để điều trị dự phòng hoặc điều trị nhiễm SARS-CoV-2 đã được xây dựng đề cương và sẽ sớm tuyển chọn bệnh nhân. Hiện tại chưa có sẵn dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) để hướng dẫn về việc sử dụng, hiệu chỉnh liều hoặc xác định thời gian sử dụng hydroxycloquin trong dự phòng hoặc điều trị nhiễm SARS-CoV-2. Mặc dù vẫn chưa rõ liều và thời gian sử

dụng hydroxychloroquin tối ưu để điều trị COVID-19, một số bác sĩ lâm sàng ở Hoa Kỳ đã đưa ra những mức liều hydroxychloroquin khác nhau như: 400mg x 2 lần trong ngày đầu tiên, sau đó, ngày 1 lần trong 5 ngày tiếp theo; 400 mg x 2 lần ngày đầu tiên, sau đó, 200 mg x 2 lần trong 4 ngày tiếp theo; 600 mg x 2 lần trong ngày đầu tiên, sau đó 400mg x 1 lần vào ngày 2-5.

Các loại thuốc khác

Lopinavir-ritonavir không cho thấy hiệu quả trong điều trị bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 theo một thử nghiệm lâm sàng gần đây tại Trung Quốc [8]. Thử nghiệm này không đủ thuyết phục và lopinavir-ritonavir đang được nghiên cứu trong thử nghiệm khác của Tổ chức Y tế Thế giới. Một số loại thuốc khác đang được cân nhắc và đưa vào thử nghiệm lâm sàng về điều trị và dự phòng COVID-19 tại Hoa Kỳ và trên toàn thế giới.

Tài liệu tham khảo

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222.
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396)
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 4:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of

Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]

6. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-7
7. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]

Nguồn: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
(cập nhật ngày 21/3/2020)

Người tổng hợp: Đỗ Khánh Linh,
Nguyễn Mai Hoa

Hướng dẫn chẩn đoán và Điều trị viêm đường hô hấp cấp do SAR-CoV-2 (COVID-19) phiên bản lần thứ 3

Ngày 25/3/2020, Bộ Y tế ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và Điều trị viêm đường hô hấp cấp do SAR-CoV-2 (COVID 19) phiên bản lần thứ 3 theo Quyết định số 1344/QĐ-BYT.

Những điểm mới của Hướng dẫn:

1. Thay đổi định nghĩa ca bệnh nghi ngờ, vì tình hình dịch tễ đã thay đổi. có nhiều vùng dịch, ổ dịch tại các địa phương ở Việt Nam,

2. Bỏ các định nghĩa ca bệnh có thể, vì năng lực xét nghiệm cao hơn trước

3. Về điều trị: Tập trung chính là điều trị suy hô hấp, cập nhật những khuyến cáo mới nhất theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới về ô xy liệu pháp và dịch ô xy máu

4. Theo dõi sát bệnh nhân, đặc biệt ngày thứ 7-10 của bệnh, (sử dụng các dấu hiệu lâm sàng, các thang điểm cảnh báo sớm, theo dõi tiến triển hàng ngày của X quang phổi) để phát hiện và xử trí kịp thời các biến chứng/ tiến triển nặng của bệnh. Vì theo các báo cáo trên y văn cũng như thực tế các ca bệnh nặng ở VN trong gian qua, đa số đều diễn biến nặng nhanh trong khoảng thời gian này.

5. Với bệnh nhân suy hô hấp nặng, nên đặt ống nội khí quản sớm và thở máy xâm nhập. Chỉ cần nhắc các biện pháp hỗ trợ hô hấp không xâm nhập cho từng trường hợp cụ thể chứ không áp dụng thường quy và cần theo dõi sát bệnh nhân

6. Về các thuốc kháng vi rút đặc hiệu (như Lopinavir/ritonavir, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Remdesivir ...). Do chưa có đủ các bằng chứng về hiệu quả và an toàn của những

thuốc này trong điều trị COVID-19 nên chưa khuyến cáo áp dụng thường quy trong điều trị, (bên ngoài phạm vi sử dụng trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở Việt Nam). Bộ Y tế sẽ ra các khuyến cáo bổ sung dựa trên những kết quả của các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam.

7. Tiêu chuẩn ra viện: cải thiện các dấu hiệu lâm sàng, cần có hai mẫu liên tiếp bệnh phẩm đường hô hấp (cả dịch tỵ hầu và dịch họng), lấy cách nhau ≥ 24 giờ âm tính với SARS-CoV-2

8. Sau khi ra viện, người bệnh tiếp tục được cách ly tại nhà 14 ngày nữa. Người bệnh cần được ở phòng riêng thoáng khí, đeo khẩu trang, ăn riêng, vệ sinh tay, hạn chế tiếp xúc với các thành viên khác trong gia đình, và không được ra ngoài. Theo dõi sát thân nhiệt 2 lần/ngày, khám lại ngay nếu sốt hoặc có dấu hiệu bất thường khác.

Ngoài ra cập nhật tên bệnh và tên virus, hướng dẫn trước không phải virus gọi là SARS-CoV 2 và bệnh là Covid-19 mà gọi chung là nCoV

Nguồn: <https://kcb.vn/wp-content/uploads>

Tương tác thuốc cần lưu ý của một số thuốc đang được thử nghiệm điều trị SARS-CoV-2

Hiện nay, một số thuốc đang được đưa vào thử nghiệm điều trị SARS-CoV-2 trong dịch COVID19, Trung tâm DI&ADR Quốc gia xin tổng hợp lại một số tương tác thuốc cần lưu ý khi sử dụng các loại thuốc này.

Tương tác thuốc (tập trung vào tương tác Chống chỉ định) với các thuốc lopinavir/ritonavir, chloroquin, hydroxychloroquin được tổng hợp tại bảng sau (nguồn tra cứu: Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI)

Tương tác thuốc cần lưu ý của lopinavir/ritonavir, cloroquin, hydroxycloquin

STT	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí và các lưu ý
Lopinavir/ritonavir			
1	Rifampicin	Giảm nồng độ lopinavir/ritonavir trong huyết tương	CCĐ
2	Phenytoin, fosphenytoin	Giảm nồng độ phenytoin và ritonavir trong máu	CCĐ
3	Phenobarbital	Giảm nồng độ phenobarbital và ritonavir	CCĐ
4	Carbamazepin	Tăng nồng độ của carbamazepin trong máu, giảm hiệu quả ritonavir	CCĐ
5	Efavirenz	Tăng nồng độ efavirenz và ritonavir trong huyết tương. Tăng enzym gan. Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	CCĐ
6	Grazoprevir/elbasvir	Tăng nguy cơ tăng ALT	CCĐ
7	Voriconazol	Giảm nồng độ, giảm hiệu quả điều trị của voriconazol	CCĐ phối hợp voriconazol với ritonavir liều cao (400mg mỗi 12h). Trường hợp kết hợp voriconazol với ritonavir liều thấp (100mg mỗi 12h) chỉ nên cân nhắc khi lợi ích vượt trội nguy cơ.
8	Amiodaron	Tăng nguy cơ độc tính của amiodaron (hạ huyết áp, chậm nhịp tim, ngừng xoang)	Do thời gian bán thải của amiodaron rất dài, nguy cơ tương tác kéo dài hàng tuần đến hàng tháng sau khi ngừng thuốc.
9	Flecainid	Tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim	CCĐ
10	Quinidin	Tăng nguy cơ độc tính của quinidin (rối loạn nhịp thất, hạ huyết áp, trầm trọng tình trạng suy tim)	CCĐ
11	Ziprasidon, sparfloxacin, eliglustat, ivabradin, piperazin, propafenon, fluconazol, thioridazin, nelfinavir, posaconazol, cisaprid, ranolazin, amisulpirid	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	CCĐ
12	Nimodipin	Tăng nồng độ nimodipin trong huyết tương, tăng nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng	CCĐ
13	Sildenafil	Tăng nguy cơ ADR của sildenafil (hạ huyết áp, ngất, thay đổi thị lực, cương dương)	CCĐ
14	Romidepsin	Tăng nồng độ của romidepsin trong máu	CCĐ
15	Doxorubicin	Tăng nồng độ doxorubicin trong máu	CCĐ
16	Crizotinib	Tăng nồng độ crizotinib hoặc nồng độ lopinavir, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, giảm liều crizotinib xuống 250mg/ngày
17	Triazolam, midazolam	Tăng nguy cơ an thần và suy hô hấp nặng	CCĐ

STT	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí và các lưu ý
18	Statins (simvastatin, lovastatin)	Tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân cấp	CCĐ phối hợp simvastatin, lovastatin Rosuvastatin: giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày; Atorvastatin: sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
19	Tolvaptan	Tăng nồng độ tolvaptan trong máu	CCĐ
20	Alfuzosin	Tăng nồng độ alfuzosin trong máu	CCĐ
21	Everolimus, tacrolimus, sirolimus	Tăng nồng độ, tăng nguy cơ ADR liên quan đến thuốc ức chế miễn dịch	CCĐ
22	Ethinyl estradiol	Tăng ALT	CCĐ
23	Colchicin	Tăng độc tính của colchicin (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm toàn thể huyết cầu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	Ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận: CCĐ phối hợp. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường, cần giảm liều colchicin khi bệnh nhân đang dùng hoặc có dùng ritonavir trong vòng 14 ngày.
24	Alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, methylergonovin, dihydroergotamin, ergonovin)	Tăng nguy cơ độc tính của alcaloid nấm cựa gà (nôn, buồn nôn, hoại tử đầu chi, thiếu máu cục bộ do co thắt mạch)	CCĐ
Cloroquin, hydroxycloquin			
1	Ziprasidon, saquinavir, amisulpirid, sparfloxacin, piperazin, thioridazin, cisaprid	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	CCĐ

QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM

THUỐC BỊ ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH, RÚT SỐ ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM

Căn cứ công văn số 1349/SYT-NVD ngày 28 tháng 5 năm 2020 của Sở Y tế An Giang về việc đình chỉ lưu hành thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Căn cứ công văn số 857/QLD-ĐK ngày 22 tháng 01 năm 2020 của Cục Quản lý Dược về việc đăng ký, nhập khẩu, sản xuất các thuốc chứa hoạt chất Mephenesin.

Căn cứ quyết định số 280/QĐ-QLD ngày 18 tháng 06 năm 2020 của Cục Quản lý Dược về việc thu hồi 09 giấy đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam.

Stt	Tên thuốc	Tên đơn vị SX	Số ĐK, số lô, hạn dùng	Lý do	Số công văn
1	Viên nén Captopril (Captopril 25mg)	CTCP dược phẩm & sinh học y tế sản xuất	VD-20545-14 Số lô: 0119 NSX: 22/2/2019 HD: 22/2/2022	Lô thuốc không đạt TCCL về chỉ tiêu tạp chất Captopril disulfid.	1349/SYT-NVD
2	Dung dịch tiêm Oxambay (Ondansetron HCl 2,0mg/ml)	M/s Windlas Biotech Limited	VN-19828-16	Thu hồi GĐKLH	280/QĐ-QLD
3	Viên nén bao đường Cevitrutin (Rutin 50mg, Acid Ascorbic 50mg)	CTCP hóa dược phẩm Mekophar	VD-30673-18	Thu hồi GĐKLH	280/QĐ-QLD
4	Viên ngậm Strepsils Soothing Honey & Lemon (2,4 Dichlorobenzyl alcohol 1,2mg; Amylmetacresol 0,6mg)	Reckitt Benckiser Healthcare Manufacturing (Thailand)	VN-20211-16	Thu hồi GĐKLH	280/QĐ-QLD
5	Dung dịch tiêm Esmeron (Rocuronium bromide 10mg/ml)	N.V. Organon	VN-19269-15	Thu hồi GĐKLH	280/QĐ-QLD
6	Viên nén bao phim Januvia (Sitagliptin phosphat monohydrat 50mg)	Merck Sharp & Dohme Ltd	VN-19259-15	Thu hồi GĐKLH	280/QĐ-QLD

7	Viên nén bao phim Januvia (Sitagliptin phosphat monohydrat 100mg)	Merck Sharp & Dohme Ltd	VN-19257-15	Thu GĐKLH	hồi	280/QĐ-QLD
8	Viên nén Vytorin 10mg/10mg (Ezetimibe 10mg; Simvastatin 10mg)	MDS International GbmH (Singapore Branch)	VN-19266-15	Thu GĐKLH	hồi	280/QĐ-QLD
9	Viên nén Vytorin 10mg/20mg (Ezetimibe 10mg; Simvastatin 20mg)	MDS International GbmH (Singapore Branch)	VN-19267-15	Thu GĐKLH	hồi	280/QĐ-QLD
10	Viên nén Vytorin 10mg/40mg (Ezetimibe 10mg; Simvastatin 40mg)	MDS International GbmH (Singapore Branch)	VN-19268-15	Thu GĐKLH	hồi	280/QĐ-QLD
11	Thuốc chứa hoạt chất Mephenesin	<p>1. Ngừng tiếp nhận và xét duyệt đối với hồ sơ đề nghị cấp phép nhập khẩu, hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, duy trì hiệu lực GĐKLH thuốc của các thuốc chứa hoạt chất Mephenesin.</p> <p>2. Yêu cầu các công ty ngừng sản xuất, nhập khẩu thuốc chứa hoạt chất Mephenesin kể từ ngày ký công văn này. Đối với các thuốc chứa hoạt chất Mephenesin đã được sản xuất, nhập khẩu vào Việt Nam trước ngày ký công văn này được phép lưu hành đến hết hạn dùng của thuốc.</p>				857/QLĐ-ĐK

Đị ứng penicilin ở phụ nữ có thai

8 trong 10 thuốc được kê đơn trong thai kỳ là kháng sinh, và nhiều người thực tế không có dị ứng với penicilin tin rằng họ có tình trạng này trước đó

Tất cả các chế độ kháng sinh đầu tay để dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn trong thai kỳ bao gồm penicilin hoặc các thuốc liên quan, được gọi chung là nhóm kháng sinh beta-lactam.

Hầu hết những người tin rằng họ bị dị ứng với penicilin thực ra không phải dị ứng thật sự. Các bệnh nhân sau khi được báo cáo dị ứng penicilin thường được kê đơn kháng sinh không thuộc loại beta-lactam, dẫn đến gia tăng thất bại điều trị, tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh, tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, và nhiễm *Clostridium difficile*. Những bệnh nhân với tiền sử dị ứng penicilin có nguy cơ gia tăng việc sinh mổ, biến chứng vết mổ sau sinh, và thời gian nằm viện lâu hơn.

Mức độ phổ biến của dị ứng penicilin ở phụ nữ có thai

Khoảng 1 trong 10 phụ nữ tin rằng họ bị dị ứng với penicilin. Những người có tiền sử dị ứng với penicilin thường được xác định lúc nhỏ, nhưng khi được kiểm tra, hơn 9 trong 10 phụ nữ có thai nghĩ rằng họ bị dị ứng với penicilin lại không cho thấy kết quả dị ứng.

Đị ứng penicilin và lựa chọn kháng sinh trong thai kỳ

Hầu hết kháng sinh được sử dụng để dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn trong thai kỳ đều là penicilin và các kháng sinh beta-lactam khác. Ví dụ, có đến 1 trong 3 phụ nữ được phát hiện nhiễm *Streptococcus* nhóm B, và

penicilin là kháng sinh được lựa chọn để điều trị tình trạng này trong quá trình chuyển dạ nhằm dự phòng biến chứng nghiêm trọng ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Penicilin cũng được sử dụng trong quá trình chuyển dạ khi bệnh nhân bị sốt hoặc vỡ ối kéo dài. Ở Mỹ, 1 trong 5 ca sinh được thực hiện bằng biện pháp mổ lấy thai, trong đó beta-lactam là kháng sinh được lựa chọn để dự phòng nhiễm khuẩn vết mổ. Trong các trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh không thuộc loại beta-lactam đều cho thấy kết quả xấu hơn.

Đánh giá dị ứng penicilin

Những phụ nữ cần được điều trị kháng sinh tin rằng họ bị dị ứng với penicilin nên được đánh giá để chắc chắn rằng tình trạng dị ứng là chính xác. Việc đánh giá bắt đầu bằng việc rà soát tiền sử dị ứng liên quan đến các triệu chứng của bệnh nhân. Nhiều phụ nữ báo cáo có các triệu chứng nguy cơ thấp, như đau đầu, buồn nôn, nôn, hoặc ngứa, hoặc tiền sử gia đình có dị ứng. Với những người này, penicilin có thể được thử dùng lại mà không cần đến chuyên gia hay biện pháp dự phòng đặc biệt.

Với bệnh nhân có tiền sử xuất hiện các phản ứng ở mức độ trung bình đến nặng với penicilin, như ban đỏ hoặc mày đay, có thể tiến hành test da. Quá trình này thường mất 45 phút để hoàn thành; với những người có kết quả test âm tính,

một liều đầy đủ penicilin sẽ được sử dụng dưới sự quan sát chặt chẽ.

Thời điểm đánh giá dị ứng penicilin trong thai kỳ

Phụ nữ có thai nên được kiểm tra tiền sử dị ứng trong lần khám sản khoa đầu tiên, bất kể trong giai đoạn nào của thai kỳ. Nếu bệnh nhân báo cáo có các triệu chứng nguy cơ thấp, một penicilin có thể được thử dùng nếu cần thiết. Với những người báo cáo có triệu chứng mức độ trung bình, test da với penicilin nên được tiến hành, thường được thực hiện trong vòng 3 tháng cuối của thai kỳ bởi chuyên gia dị ứng. Nếu tiền sử dị ứng bao gồm phản vệ hoặc phản ứng có hại trên da nghiêm trọng, việc đánh giá dị ứng penicilin không được khuyến cáo trong thai kỳ. Sau khi có kết quả test da âm tính, các phản ứng dị ứng nặng với liều thử penicilin rất hiếm khi xảy ra. Tuy nhiên, khi phản ứng này xảy ra, chúng cần được xử trí ngay lập tức. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có dự định mang thai và có tiền sử dị ứng nên cân nhắc đánh giá tình trạng dị ứng penicilin trước khi thụ thai để có thể thực hiện các xét nghiệm cần thiết trước khi bắt đầu thai kỳ

Dị ứng penicilin ở phụ nữ có thai

Penicilin là kháng sinh được sử dụng phổ biến nhất để điều trị nhiễm khuẩn trong thai kỳ. Việc đánh giá dị ứng penicilin bắt đầu bằng việc rà soát tiền sử dị ứng của bệnh nhân.

- **Triệu chứng nguy cơ thấp:** đau đầu, buồn nôn, nôn, ngứa.

+ Penicilin có thể được thử lại nếu có chỉ định.

- **Triệu chứng trung bình:** ban đỏ, mào đay.

+ Test da được thực hiện trong 3 tháng cuối thai kỳ bởi chuyên gia dị ứng. Việc kiểm tra này tỏ ra an toàn trong thai kỳ và mất ít hơn 2 giờ.

+ Nếu kết quả là âm tính, một liều đầy đủ penicilin sẽ được dùng dưới sự giám sát cẩn thận để xác nhận kết quả.

- **Triệu chứng nặng:** phản vệ, phản ứng có hại trên da nghiêm trọng.

+ Việc đánh giá không được khuyến cáo trong thai kỳ.

Bệnh viện Quận 3

Nguồn tin: Trung tâm DI & ADR Quốc gia