

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Đoàn Thị Phương Thảo, Nguyễn Mai Hoa, Trần Thu Thủy

### Nguy cơ tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp liên quan đến các thuốc ức chế bơm proton

Trong Bản tin Drug Safety Update (tháng 9/2015), Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) đã thông báo về nguy cơ tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton (PPI). Với tác dụng giảm bài tiết acid dạ dày, các PPI được sử dụng rộng rãi để kiểm soát các tình trạng bệnh lý liên quan đến acid dịch vị (viêm thực quản trào ngược, loét dạ dày và tá tràng, hội chứng Zollinger-Elison). Hiện nay, số lượng báo cáo về tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp còn rất ít. Tuy nhiên, các báo cáo này cùng các bằng chứng trong y văn đã cho thấy mối liên quan giữa tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp và PPI. Phản ứng này có thể xảy ra sau vài tuần, vài tháng, thậm chí là vài năm sau khi sử dụng thuốc. Nhân thuốc của các PPI đang tiếp tục được cập nhật để bổ sung khuyến cáo cho nhân viên y tế và người bệnh.

Khi một bệnh nhân được điều trị bằng PPI xuất hiện các tổn thương (hồng ban đa vòng có vảy, tổn thương sẩn da dạng vẩy nến), đặc biệt ở những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời đi kèm với đau khớp, cần:

- Khuyến bệnh nhân tránh tiếp xúc ánh sáng mặt trời.
- Nghỉ đến khả năng xuất hiện tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp.
- Ngừng sử dụng PPI, trừ khi bắt buộc phải sử dụng PPI trong những trường hợp nghiêm trọng liên quan đến sự bài tiết acid của dạ dày; một bệnh nhân có tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp với một PPI có thể có nguy cơ gặp phản ứng tương tự với các PPI khác.
- Trong hầu hết các ca, triệu chứng tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp có thể hết khi ngừng thuốc. Có thể cần sử dụng các corticoid toàn thân hay tại chỗ để điều trị tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp khi các dấu hiệu và triệu chứng không thuyên giảm sau vài tuần đến vài tháng.

### Tính an toàn của kháng sinh quinolon trong điều trị

Ngày 15/10/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã gửi khuyến cáo tới nhân viên y tế và bệnh nhân, nhắc lại về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của nhóm kháng sinh quinolon và sự cần thiết phải hạn chế sử dụng hoặc theo dõi đặc biệt khi sử dụng các thuốc này.

Quinolon được sử dụng trong điều trị nhiều

bệnh nhiễm trùng như nhiễm trùng đường tiết niệu, đường ruột, sinh dục, tai mũi họng, nhiễm trùng da. Theo ANSM, cần xem xét trước thông tin về các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng quinolon, giáo dục cho bệnh nhân về các dấu hiệu gợi ý của các tác dụng bất lợi đó và cách xử trí.

Trong mọi trường hợp, nếu thấy xuất hiện các triệu chứng được mô tả dưới đây, bệnh nhân cần phải đi khám bác sĩ. Bệnh nhân không nên tự ý ngừng điều trị mà không tham khảo ý kiến của bác sĩ.

#### Viêm gân

Viêm gân liên quan đến quinolon là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng có thể gây hậu quả nghiêm trọng (như đứt gân). Do đó, nếu xuất hiện dấu hiệu ban đầu như đau hoặc sưng ở gân, người bệnh cần đi khám bác sĩ ngay lập tức. Các tác dụng này có thể xảy ra sớm nhất là 48 giờ đầu tiên sau khi sử dụng và lên đến vài tháng sau khi ngừng điều trị và có thể xảy ra sau một liều duy nhất. Khi xuất hiện bệnh viêm gân sau khi điều trị bằng quinolon, cần ngừng điều trị và không nên sử dụng lại nhóm kháng sinh này sau đó. Cần có biện pháp thích hợp để các biểu hiện viêm gân hồi phục tốt như chăm sóc thích hợp trên cơ, gân, nghỉ ngơi, hạn chế vận động gót chân và tham khảo tư vấn chuyên khoa. Nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng corticoid, người cao tuổi, bệnh nhân hoạt động thể thao với cường độ cao hoặc trong giai đoạn bắt đầu đi lại sau khi nằm liệt giường.

#### Rối loạn nhịp tim - Nguy cơ gây kéo dài khoảng QT

Do quinolon có khả năng gây kéo dài khoảng QT, cần thận trọng, thậm chí chống chỉ định dùng các thuốc ở những bệnh nhân có nguy cơ, bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đang sử dụng một thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân cao tuổi. Cần khuyến cáo bệnh nhân đến gặp ngay bác sĩ nếu họ gặp các dấu hiệu cho thấy có rối loạn nhịp tim.

#### Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Các triệu chứng rối loạn thần kinh cảm giác và vận động ngoại vi đã được báo cáo với các quinolon, bao gồm cảm giác đau dữ dội, ngứa hay tê liệt, đặc biệt là ở tay hoặc chân. Những triệu chứng này có thể xảy ra nhanh chóng sau khi bắt đầu sử dụng các quinolon. Khi xuất hiện triệu chứng, bệnh nhân cần đi khám bác sĩ để ngăn chặn bệnh tiến triển có thể gây ra những

tổn thương không thể hồi phục.

*Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng*

Bệnh nhân sử dụng quinolon cần được bảo vệ khỏi các bức xạ mặt trời hoặc tia cực tím để tránh phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (bong da) trong suốt thời gian điều trị và một vài ngày sau khi kết thúc điều trị.

*Các tác dụng phụ khác*

Trong các tác dụng không mong muốn khác (có thể đặc trưng với một số quinolon nhất định), ANSM đặc biệt nhấn mạnh nguy cơ về co giật, biểu hiện tâm thần kinh hiếm gặp (như tự tử), ban mụn nước nặng trên da, trầm trọng thêm bệnh nhược cơ, tác dụng trên gan, rối loạn đường huyết, phản ứng tan máu trong trường hợp thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) hoặc rối loạn thị lực (bệnh nhân cần đi khám nhãn khoa ngay lập tức nếu thấy có giảm tầm nhìn).

Để biết thông tin đầy đủ về các nguy cơ an toàn của thuốc, ANSM đề nghị nhân viên y tế, bệnh nhân tham khảo chi tiết tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm và tiếp tục tham gia báo cáo các biến cố bất lợi nghi ngờ liên quan đến các quinolon, đặc biệt là những phản ứng mới chưa được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm cho trung tâm cảnh giác dược khu vực tương ứng.

**Azithromycin và nguy cơ hội chứng DRESS**

Trong Bản tin Adverse Drug Reaction News Bulletin tháng 9/2015, Cơ quan Quản lý Khoa học Sức khỏe Singapore (HSA) đã cảnh báo nhân viên y tế về nguy cơ xảy ra phản ứng tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân do thuốc (DRESS) hay còn gọi là hội chứng quá mẫn do thuốc liên quan đến việc sử dụng azithromycin. Mặc dù vậy, HSA chưa nhận được báo cáo nào liên quan đến phản ứng này. Gần đây, Cơ quan Thuốc và Thiết bị y tế Nhật Bản (PMDA) cũng cập nhật thông tin này vào hướng dẫn sử dụng của azithromycin và khuyến cáo thêm thông tin của phản ứng vào mục "Phản ứng có ý nghĩa lâm sàng". Tháng 4/2014, Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) cũng nhấn mạnh trong tờ Canadian Adverse Reaction Newsletter rằng tờ hướng dẫn sử dụng đã được cập nhật thông tin về nguy cơ DRESS. Động thái này được thực hiện sau một báo cáo tại Canada về DRESS nghi ngờ có liên quan đến azithromycin và tổng quan về các trường hợp DRESS ở bệnh nhân điều trị bằng azithromycin đã được ghi nhận trong y văn.

DRESS là một phản ứng có hại nghiêm trọng đặc trưng bởi ngứa, sốt, bệnh hạch bạch huyết và có liên quan đến một hoặc vài cơ quan (ví dụ gan, thận). Thời điểm khởi phát điển hình là trong vòng 8 tuần khi bắt đầu điều trị với thuốc. Các bất

thường về huyết học, trong đó có tăng bạch cầu ưa acid và tăng lympho bào không điển hình cũng là các đặc trưng cơ bản của hội chứng này.

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của DRESS ở bệnh nhân sử dụng azithromycin, bao gồm: ngứa, sốt, sưng hạch bạch huyết, chỉ số huyết học bất thường và liên quan đến nhiều cơ quan trong cơ thể.
- Dừng ngay thuốc nghi ngờ đóng vai trò quan trọng đối với việc hồi phục của bệnh nhân gặp phản ứng này.

**FDA thay đổi yêu cầu theo dõi, kê đơn và cấp phát clozapin để giải quyết những lo ngại về phản ứng giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng**

Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đang tiến hành thay đổi những yêu cầu trong việc theo dõi, kê đơn và cấp phát clozapin để giải quyết những lo ngại về phản ứng giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng thuốc này.

FDA yêu cầu thay đổi 2 phần sau:

- Thay đổi 1: bổ sung hướng dẫn chi tiết về việc theo dõi giảm bạch cầu trung tính khi sử dụng clozapin trong tờ thông tin sản phẩm, trong đó nêu rõ cách theo dõi bệnh nhân để đề phòng phản ứng giảm bạch cầu trung tính và quản lý điều trị clozapin.

- Thay đổi 2: phê duyệt kế hoạch đánh giá và giảm thiểu nguy cơ mới (Clozapine REMS Program). Chương trình REMS mới này yêu cầu bác sĩ kê đơn, dược sĩ và bệnh nhân đăng ký vào một hệ thống tập trung duy nhất. Các yêu cầu về theo dõi, kê đơn, cấp phát và nhận thuốc clozapin giờ đều được tích hợp trong khuôn khổ của Clozapine REMS Program. Thông tin sản phẩm được cập nhật mới và chương trình REMS mới sẽ giúp tăng cường giám sát và xử trí bệnh nhân xảy ra giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng.

Clozapin có thể gây giảm bạch cầu trung tính trong máu và trong một số trường hợp gây giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng. Thông tin sản phẩm của clozapin và Clozapine REMS Program đã nêu rõ giảm bạch cầu trung tính chỉ được theo dõi thông qua việc đếm số bạch cầu trung tính tuyệt đối, không kết hợp với việc đếm tổng số lượng tế bào bạch cầu. Trong chương trình REMS, giới hạn số lượng tế bào bạch cầu trung tính tuyệt đối để sử dụng clozapin đã được thay đổi để bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng thuốc này với mức bạch cầu trung tính thấp hơn. Ngoài ra, bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính nhẹ do đặc điểm chủng tộc,

trước đây chưa được sử dụng clozapin, sẽ được chấp nhận cho phép dùng thuốc. Thông tin sản phẩm sửa đổi giúp bác sĩ thuận tiện hơn trong việc đưa ra các quyết định điều trị dựa trên cá thể bệnh nhân, trong trường hợp bác sĩ cân nhắc nguy cơ tiến triển xấu đi của bệnh lý tâm thần cao hơn nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng, đặc biệt khi clozapin có thể đã là biện pháp cuối cùng cho bệnh nhân.

### **Các thuốc ức chế đồng vận chuyển natri và glucose 2 (sodium glucose co-transporter 2 inhibitors) và nguy cơ nhiễm toan ceton**

Trong Bản tin Medicines Safety Update tháng 10/2015, Cơ quan Quản lý các Sản phẩm Điều trị Úc (TGA) đã thông báo về nguy cơ nhiễm toan liên quan đến các thuốc ức chế đồng vận chuyển natri và glucose 2 (SGLT2). Ngoài ra, ngày 17/9/2015, PMDA cũng cập nhật thông tin về nguy cơ nhiễm toan ceton vào mục "Phản ứng có ý nghĩa lâm sàng" và nguy cơ nhiễm khuẩn vào mục "Lưu ý quan trọng" trong hướng dẫn sử dụng của thuốc ức chế SGLT2.

Protein SGLT2 hoạt động chọn lọc ở thận và là protein vận chuyển chịu trách nhiệm chính trong tái hấp thu glucose ở màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ức chế protein này giúp giảm tái hấp thu glucose ở thận, dẫn đến đào thải glucose qua nước tiểu. Với cơ chế này, các thuốc ức chế SGLT2 như canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin.
- Kết hợp với các thuốc điều trị ĐTĐ khác, bao gồm insulin, ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không kiểm soát được đường huyết khi sử dụng các thuốc này đồng thời với điều chỉnh chế độ ăn, luyện tập.

#### *Nhiễm toan ceton trong ĐTĐ*

Các dấu hiệu và triệu chứng sớm của nhiễm toan ceton, thường phát triển trên 24 giờ, bao gồm đau bụng, nôn, buồn nôn, chán ăn, khát nước mạnh, khó thở, mệt bất thường và buồn ngủ. Nếu không được chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị, nhiều dấu hiệu và triệu chứng khác có thể phát triển, trong đó có mất nước, thở hỗn hển sâu, lú lẫn và hôn mê.

Nhiễm toan ceton trong ĐTĐ thường gặp nhất ở bệnh nhân ĐTĐ typ 1, nhưng cũng có thể xuất hiện trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Hội chứng thường đi kèm với nồng độ glucose cao hơn 14 mmol/l (250 mg/dl). Tuy nhiên, trong một số ca đã được báo cáo có xuất hiện nhiễm toan ceton liên quan đến các thuốc ức chế SGLT2, bệnh nhân có nồng độ glucose thấp hơn 11 mmol/l (200 mg/dl).

### **Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Số lượng báo cáo về nhiễm toan ceton liên quan đến các thuốc ức chế SGLT2 còn thấp. Tuy nhiên, nhiễm toan ceton là một biến chứng nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng và trong một số trường hợp có thể không có những biểu hiện điển hình, dẫn đến khả năng bị chẩn đoán và điều trị muộn.

- Hướng dẫn bệnh nhân để theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm toan chuyển hóa. Nhắc nhở bệnh nhân đến cơ sở y tế ngay lập tức nếu có các dấu hiệu và triệu chứng trên.

- Rà soát các bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 để phát hiện nhiễm toan ceton, nếu bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm toan chuyển hóa, để tránh chẩn đoán và điều trị muộn.

- Trường hợp nghi ngờ nhiễm toan ceton, ngừng sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Khi đã xác định nhiễm toan ceton, cần tiến hành các biện pháp xử trí và theo dõi đường huyết phù hợp.

- Trong một số ca được báo cáo, ngay trước hoặc cùng thời gian nhiễm toan ceton, bệnh nhân mắc một số bệnh cấp tính (như nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn niệu, viêm dạ dày ruột, cúm, chấn thương hay phẫu thuật), giảm sử dụng calo hoặc nước và/hoặc giảm liều insulin.

- Cơ chế gây nhiễm toan ceton của các thuốc ức chế SGLT2 chưa rõ.

- Đã có một vài báo cáo sử dụng thuốc ức chế SGLT2 off-label ở bệnh nhân ĐTĐ typ 1. Các bác sĩ cần kê đơn thuốc ức chế SGLT2 theo tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt, trong đó, ĐTĐ typ 1 không phải là chỉ định được cấp phép.

### **Isotretinoin đường uống và phụ nữ có thai - Cập nhật các tài liệu về giảm thiểu nguy cơ của thuốc cho nhân viên y tế**

Isotretinoin đường uống, một retinoid - dẫn xuất của vitamin A, là lựa chọn thứ hai trong điều trị mụn trứng cá nặng sau khi điều trị với kháng sinh toàn thân và điều trị tại chỗ không hiệu quả. Do có nguy cơ gây quái thai và một số rối loạn tâm thần, Chương trình ngăn ngừa mang thai và giám sát đặc biệt đối với isotretinoin đã được áp dụng tại Pháp từ năm 1997 sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây đã cho thấy sự thiếu tuân thủ các điều kiện kê đơn và cấp pháp thuốc. Nhằm tăng cường việc sử dụng hợp lý isotretinoin đường uống, ngày 05/11/2015, ANSM đã thông báo và đề nghị các cán bộ y tế cập nhật các tài liệu giảm thiểu nguy cơ khi sử dụng thuốc này.

Dữ liệu từ hai nghiên cứu gần đây trên Cơ sở dữ

liệu Bảo hiểm Y tế Pháp cho thấy việc không tuân thủ kê đơn isotretinoin (là lựa chọn điều trị hàng hai) xảy ra ở 1/2 số ca và 1/3 các trường hợp không có xét nghiệm mang thai trước khi cấp phát thuốc. Chính vì vậy, từ ngày 20/4/2015, ANSM đã giới hạn việc kê đơn isotretinoin: chỉ các bác sĩ chuyên khoa da liễu mới được kê đơn isotretinoin đường uống lần đầu cho bệnh nhân; các lần kê đơn sau có thể được thực hiện bởi bất kỳ bác sĩ nào.

Nhằm tăng cường hơn nữa việc sử dụng hợp lý isotretinoin đường uống, ngày 05/11/2015, ANSM đã thông báo và đề nghị các cán bộ y tế cập nhật các tài liệu giảm thiểu nguy cơ của thuốc này bao gồm:

- Hướng dẫn kê đơn dành cho bác sĩ điều trị, kèm theo một thư kết nối bác sĩ da liễu với bác sĩ điều trị (và/hoặc bác sĩ chịu trách nhiệm về việc ngừa thai) cùng công cụ hỗ trợ trao đổi giữa người kê đơn và bệnh nhân về nguy cơ có thể gặp các rối loạn tâm thần. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần được nhấn mạnh sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả 1 tháng trước khi

bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và kéo dài 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Thời gian điều trị nên giới hạn tối đa là 1 tháng. Nếu muốn tiếp tục điều trị, bệnh nhân phải có kết quả thử thai huyết thanh âm tính 3 ngày trước khi được kê đơn lại isotretinoin.

- Hướng dẫn dành cho dược sĩ cấp phát thuốc, nhắc lại các điều kiện chỉ định, cấp phát isotretinoin và các nguy cơ liên quan đến sử dụng thuốc.

- Hai tờ rời cung cấp thông tin riêng, một dành cho bệnh nhân nữ và một dành cho bệnh nhân nam, trong đó nhắc lại nguy cơ gây quái thai, rối loạn lipid và rối loạn khác trên gan cũng như các rối loạn tâm thần có thể xảy ra khi dùng isotretinoin đường uống. Với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, tờ rời cũng cung cấp thông tin về sự cần thiết phải tránh thai, các biện pháp tránh thai và bảng theo dõi dành cho bệnh nhân khi đến khám và nhận thuốc.

ANSM cũng nhắc lại nhân viên y tế cần tuân thủ điều kiện kê đơn và tất cả các khuyến cáo khác được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đi kèm.