

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Trần Thúy Ngân, Nguyễn Khắc Dũng,
Lương Anh Tùng, Nguyễn Hoàng Anh, Trần Ngân Hà

Fluconazol: FDA Hoa Kỳ đánh giá các kết quả từ nghiên cứu về việc sử dụng thuốc qua đường uống trên phụ nữ mang thai

Ngày 26/4/2016, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) thông báo hiện cơ quan này đang đánh giá các kết quả thu được từ một nghiên cứu của Đan Mạch cho thấy việc sử dụng fluconazol đường uống điều trị nhiễm nấm trên phụ nữ mang thai có thể làm gia tăng nguy cơ sảy thai. Ngoài ra, FDA Hoa Kỳ cũng tiến hành rà soát thêm các dữ liệu hiện có khác liên quan đến vấn đề này và sẽ thông báo kết luận cuối cùng sau khi kết thúc quá trình rà soát.

Theo FDA Hoa Kỳ, cán bộ y tế cần tuân thủ theo hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Bệnh tật Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention); theo đó, chỉ nên sử dụng fluconazol bôi ngoài da để điều trị nhiễm nấm âm đạo - âm hộ cho phụ nữ mang thai, kể cả các trường hợp cần điều trị kéo dài do tình trạng nhiễm nấm dai dẳng hoặc tái diễn. Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai bị nhiễm nấm cần thông báo với bác sĩ để lựa chọn thuốc điều trị phù hợp. Theo thông tin từ nhãn của các thuốc chứa fluconazol tại Hoa Kỳ, các nghiên cứu trên người hiện có không cho thấy việc sử dụng liều đơn 150 mg fluconazol đường uống trên phụ nữ mang thai làm tăng nguy cơ xảy ra bất thường trong thai kỳ hoặc bất thường về sự phát triển của trẻ. Tuy nhiên, một số trường hợp bất thường lúc sinh (abnormalities at birth) liên quan đến việc sử dụng nhiều hơn một liều đơn fluconazol đường uống liều cao (400-800 mg/ngày) trong thai kỳ đã được ghi nhận. Trong nghiên cứu tại Đan Mạch được đề cập ở trên, hầu hết các trường hợp sử dụng một hoặc hai liều 150 mg fluconazol.

Trước khi có kết quả đánh giá cuối cùng, FDA Hoa Kỳ khuyến cáo cán bộ y tế cần thận trọng khi sử dụng fluconazol đường uống cho phụ nữ mang thai và báo cáo tất cả các biến cố liên quan đến việc sử dụng thuốc này.

Olanzapin: FDA Hoa Kỳ cảnh báo về hội chứng quá mẫn do thuốc

Ngày 10/5/2016, FDA Hoa Kỳ cảnh báo cán bộ y tế về nguy cơ xảy ra hội chứng quá mẫn do thuốc (DRESS) liên quan đến việc sử dụng olanzapin. Đây là một hội chứng tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể diễn tiến nặng và ảnh hưởng tới nhiều cơ quan trong cơ thể. FDA Hoa Kỳ khuyến cáo bổ

sung các thông tin liên quan đến DRESS vào nhãn của các thuốc chứa olanzapin.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Hội chứng quá mẫn do thuốc (DRESS) là một biến cố trên da tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, bao gồm các triệu chứng tăng bạch cầu ưa eosin, sốt, nổi mẩn, phù mắt và sưng hạch bạch huyết. DRESS cũng có thể dẫn tới tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể như viêm gan, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm thận, viêm tụy và viêm phổi.

- Các thông tin cập nhật liên quan đến DRESS sẽ được bổ sung vào nhãn của các thuốc chứa olanzapin.

- Khi kê đơn olanzapin, các cán bộ y tế cần thông báo với bệnh nhân về nguy cơ xảy ra DRESS, mô tả cho bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng của DRESS và khuyến cáo bệnh nhân tìm đến các hỗ trợ y tế ngay khi xảy ra các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ DRESS.

- DRESS có thể bao gồm ≥ 3 dấu hiệu dưới đây:

+ Phản ứng trên da (nổi mẩn hoặc viêm da tróc vảy);

+ Tăng bạch cầu ưa eosin;

+ Sốt;

+ Sưng hạch bạch huyết;

+ Một hoặc nhiều biến chứng toàn thân như viêm gan, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm tụy, viêm thận và viêm phổi.

- Nếu nghi ngờ DRESS, cần ngừng olanzapin ngay lập tức.

- DRESS là biến cố nguy hiểm, đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong lên tới 10%. Cơ chế bệnh sinh của DRESS chưa được biết rõ; tuy nhiên, hội chứng này được cho là kết quả của sự kết hợp yếu tố di truyền và miễn dịch như khiếm khuyết liên quan đến thải độc trong chuyển hóa thuốc dẫn đến hình thành các chất chuyển hóa gây độc và phản ứng miễn dịch của cơ thể. Sự tái kích hoạt nhiễm virus (virus Herpes [HHV-6 hoặc HHV-7]) hoặc virus Epstein-Barr (EBV) có thể góp phần gây ra hoặc làm trầm trọng hơn phản ứng miễn dịch của cơ thể.

- Hiện không có liệu pháp điều trị đặc hiệu cho DRESS. Để kiểm soát DRESS, cần phát hiện sớm biến cố, ngừng ngay thuốc và điều trị hỗ trợ. Cần nhắc sử dụng corticosteroid trong các trường hợp có tổn thương cơ quan.

- Cán bộ y tế cần lưu ý báo cáo các ADR liên quan đến việc sử dụng olanzapin.

Fluoroquinolon: FDA Hoa Kỳ khuyến cáo hạn chế sử dụng trong một số nhiễm khuẩn không phức tạp và cảnh báo về các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến nhóm thuốc này

Ngày 12/5/2016, FDA Hoa Kỳ cảnh báo đến cán bộ y tế các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon thường vượt trội so với lợi ích của thuốc trên những bệnh nhân viêm xoang cấp, viêm phế quản cấp và viêm đường tiết niệu không phức tạp trong trường hợp có thể lựa chọn các thuốc khác. Chỉ nên sử dụng fluoroquinolon cho những bệnh nhân không có thuốc thay thế.

Kết quả quá trình rà soát của FDA Hoa Kỳ về độ an toàn của các fluoroquinolon dùng đường toàn thân (viên nén, viên nang hoặc đường tiêm) cho thấy thuốc có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng kéo dài hoặc để lại di chứng. Các tác dụng phụ này có thể liên quan đến gân, cơ, khớp, dây thần kinh và hệ thần kinh trung ương. Do vậy, FDA Hoa Kỳ khuyến cáo bổ sung các thông tin cập nhật an toàn thuốc trên vào nhãn thuốc và hướng dẫn sử dụng của tất cả các fluoroquinolon. Trong trường hợp xảy ra biến cố nghiêm trọng liên quan đến việc dùng thuốc, cán bộ y tế cần cho bệnh nhân ngừng dùng fluoroquinolon và thay thế bằng một kháng sinh thuộc nhóm khác để tiếp tục điều trị. Ngoài ra, cán bộ y tế cần lưu ý báo cáo các ADR liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon.

Nitrofurantoin: ANSM nhắc lại về chỉ định và sử dụng thuốc hợp lý

Ngày 26/5/2016, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã đưa ra bằng chứng về việc vẫn còn tồn tại việc sử dụng không phù hợp với chỉ định được phê duyệt của nitrofurantoin (lên tới 60% số lượng đơn thuốc). ANSM muốn củng cố thông tin về việc sử dụng đúng chỉ định đã bị giới hạn lại của thuốc này từ năm 2012 do khả năng gây phản ứng có hại nghiêm trọng trên gan và phổi. Nitrofurantoin chỉ được sử dụng trong nhiễm khuẩn tiết niệu thỏa mãn 4 điều kiện sau: điều trị với mục đích chữa bệnh, điều trị đối với chủng nhạy cảm được mô tả trong y văn, chỉ được sử dụng trên bệnh nhân nữ và thời gian sử dụng ngắn (5-7 ngày).

Nitrofurantoin (biệt dược lưu hành tại Pháp là Furadantine) là kháng sinh được chỉ định trong điều trị viêm bàng quang gây ra bởi các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm trên đối tượng nữ giới từ 6 tuổi trở lên khi không có kháng sinh khác dùng theo đường uống hiệu quả hơn. Thuốc này không được sử dụng trong điều trị cũng như dự phòng nhiễm khuẩn tiết niệu trên nam giới.

Các chỉ định của thuốc cũng được giới hạn từ năm 2012 do nguy cơ gây phản ứng bất lợi trên phổi và các báo cáo về bệnh lý gan nặng.

Năm 2015, ANSM đã tiến hành một nghiên cứu về sự tuân thủ chỉ định của bệnh nhân được điều trị bằng nitrofurantoin tại Pháp trong giai đoạn từ tháng 3/2012 đến tháng 2/2015. Phân tích đoàn hệ (cohort) khoảng gần 8000 bệnh nhân được điều trị bằng nitrofurantoin cho thấy 60% số đơn thuốc không phù hợp với các chỉ định được cấp phép, trong đó, tỷ lệ bệnh nhân nam được điều trị bằng thuốc này vẫn khá cao dù không có chỉ định được phê duyệt trên đối tượng này (khoảng 15%).

Trước các kết quả thu được, ANSM khuyến cáo thay đổi thông tin của thuốc nhằm đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý:

- Thời gian điều trị bằng thuốc tối đa 7 ngày.
- Chống chỉ định trong điều trị dự phòng (liên tục hay ngắt quãng).
- Chế độ liều:
 - + 300 mg/ngày chia 3 lần cho bệnh nhân người lớn (nữ giới);
 - + 5-7 mg/kg/ngày chia 3 lần cho trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên (nữ giới).
- Bổ sung thêm thông tin về các dấu hiệu cụ thể cho thấy có tổn thương phổi hoặc gan cho bệnh nhân và nguy cơ liên quan đến việc tái sử dụng thuốc, do các tổn thương có thể bắt nguồn từ phản ứng miễn dịch dị ứng.
- Giám sát đặc biệt được khuyến cáo đối với người cao tuổi do cần xem xét chức năng thận của bệnh nhân khi chỉ định.

Sulfonylurê và nguy cơ tim mạch

Sulfonylurê có tác dụng kích thích tiết insulin từ tế bào beta đảo tụy, được sử dụng trong điều trị đái tháo đường tít 2. Trong đó, glibenclamid, glipizid và gliclazid là các thuốc được cấp phép lưu hành và được bảo hiểm chi trả ở New Zealand.

Thông thường, các sulfonylurê được sử dụng kết hợp với metformin ở bệnh nhân đã thất bại điều trị để đạt được mức HbA1c mục tiêu. Tuy nhiên, các thuốc này cũng có thể được sử dụng đơn độc cho bệnh nhân không dung nạp với metformin.

Hiện chưa có đủ thông tin liên quan đến các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân sử dụng sulfonylurê trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu SPREAD-DIMCAD so sánh glipizid và metformin trên bệnh nhân Trung Quốc đã cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng metformin ít xuất hiện biến cố tim mạch hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng glipizid.

Việc phân giải kết quả của các nghiên



cứu quan sát đã được công bố về nguy cơ tim mạch còn bị hạn chế. Ví dụ, nhiều nghiên cứu không có thông tin về các yếu tố gây nhiễu như tình trạng hút thuốc của bệnh nhân. Ngoài ra, nhóm bệnh nhân được điều trị bằng metformin có đặc điểm nền khác biệt với nhóm sử dụng sulfonylurê.

Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc (MARC) thuộc Medsafe kết luận rằng các dữ liệu hiện có đã đủ để xác định glibenclamid có nguy cơ gây biến cố tim mạch cao hơn so với glipizid và gliclazid. Bên cạnh đó, cần lưu ý rằng glibenclamid có liên quan đến nguy cơ gây hạ đường huyết cao hơn so với glipizid và gliclazid, là hai thuốc được ưu tiên sử dụng hơn trong nhóm sulfonylurê.

Corticosteroid đường toàn thân và khí dung và rối loạn cảm xúc

Corticosteroid được sử dụng trong điều trị hoặc kiểm soát triệu chứng của nhiều bệnh lý. Corticosteroid được chỉ định từ rối loạn nội tiết như suy thượng thận đến các phản ứng dị ứng trên da, bệnh về máu (như bệnh bạch cầu), bệnh phổi (như hen phế quản, khí phế thũng) và các rối loạn mô liên kết (như bệnh lupus ban đỏ hệ thống). Tuy nhiên, không phải tất cả các corticosteroid đều được phê duyệt cho tất cả các chỉ định này.

Các corticosteroid hiện có nhiều dạng bào chế khác nhau như viên nén, dạng tiêm, dạng khí dung, nhỏ mắt và các dạng sử dụng tại chỗ.

Cần lưu ý, các chế phẩm corticosteroid dạng khí dung hay dùng đường toàn thân có thể liên quan đến các phản ứng có hại trên tâm thần và hành vi, bao gồm hưng cảm, mất ngủ và các thay đổi tâm trạng như dễ bị kích thích và tăng động, hoặc thay đổi tính cách, trầm cảm nặng, thậm chí rối loạn tâm thần.

Cần chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân có tiền sử hoặc đang có rối loạn cảm xúc nặng do corticosteroid có thể làm nặng thêm các bệnh lý này.

CARM đã nhận được 48 báo cáo về 70 phản ứng có hại trên hành vi và tâm thần liên quan đến corticosteroid trong giai đoạn 2000-2015. Các phản ứng được báo cáo nhiều nhất bao gồm: kích thích (6 báo cáo), mất ngủ, lú lẫn, lo lắng và trầm cảm (5 báo cáo cho mỗi phản ứng). Buồn ngủ, ảo giác và rối loạn tâm thần cũng đã được ghi nhận. Các thuốc được báo cáo bao gồm prednison (14 báo cáo), fluticason, dexamethason (6 báo cáo), hydrocortison, triamcinolon (5 báo cáo), prednisolon, budesonid (phối hợp eformoterol), betamethason (3 báo cáo), budesonid (2 báo cáo) và beclomethason (1 báo cáo).

Nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại này thấp hơn khi điều trị trong thời gian ngắn, ngắt quãng hoặc sử dụng thuốc dùng tại chỗ (tra mắt, trên da hoặc tiêm vào khớp). Tỷ lệ xuất hiện phản ứng tăng lên theo liều corticosteroid.

Các phản ứng này thường xuất hiện trong vài ngày hoặc vài tuần từ khi bắt đầu điều trị và việc giảm liều hoặc ngừng thuốc thường giúp làm giảm các triệu chứng. Việc giảm liều cần được giám sát cẩn thận để tránh ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, có thể gây suy thượng thận thứ phát, tái phát các bệnh lý nền hoặc hội chứng do ngừng corticosteroid. Cũng như nhiều thuốc khác, corticosteroid nên được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Cập nhật về thuốc chống đông đường uống và nguy cơ xuất huyết tiêu hóa

Warfarin, dabigatran và rivaroxaban và apixaban là các thuốc chống đông đường uống được lưu hành ở New Zealand. Trong đó, 3 thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (dabigatran, rivaroxaban và apixaban) có ít nguy cơ chảy máu nội sọ hơn so với warfarin.

Nguy cơ xuất huyết tiêu hóa liên quan đến các thuốc chống đông đường uống hiện vẫn chưa rõ ràng. Các phân tích gộp từ các thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên phát hiện tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa cao hơn ở những bệnh nhân sử dụng dabigatran hoặc rivaroxaban so với bệnh nhân sử dụng warfarin. Tuy nhiên, 2 nghiên cứu thuần tập mới công bố cho thấy nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tương đương nhau ở những bệnh nhân sử dụng dabigatran, rivaroxaban hoặc warfarin. Ngoài ra, các nghiên cứu quan sát khác đã cho kết quả không thống nhất về tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa ở những bệnh nhân sử dụng dabigatran so với nhóm sử dụng warfarin.

Như vậy, cần thận trọng khi kê đơn thuốc chống đông đường uống cho người cao tuổi (đặc biệt ở bệnh nhân >75 tuổi) và những người có nguy cơ chảy máu cao.

Dabigatran cũng có thể gây ra các triệu chứng trên tiêu hóa (như khó tiêu). Nếu xuất hiện các triệu chứng trên tiêu hóa, khuyến bệnh nhân nên uống dabigatran trong bữa ăn và/hoặc kê đơn thuốc ức chế bơm proton cho bệnh nhân. Tương tự, với bệnh nhân có nguy cơ loét tiêu hóa, cần cân nhắc biện pháp dự phòng hợp lý khi kê đơn rivaroxaban và lưu ý rằng thức ăn có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của rivaroxaban.

Cần thông tin cho bệnh nhân về các dấu hiệu, triệu chứng của xuất huyết tiêu hóa và khuyến cáo bệnh nhân đến ngay cơ sở y tế khi xuất hiện các triệu chứng này.

Hạ natri máu do thuốc

Theo Bản tin Prescriber Update tháng 6/2016, hạ natri máu là tình trạng mất cân bằng điện giải thường gặp trong thực hành lâm sàng, được định nghĩa là khi nồng độ natri huyết thanh giảm dưới 135 mmol/L. Đây là một rối loạn cân bằng dịch thường đi kèm với rối loạn hormon điều hòa cân bằng muối nước là vasopressin (hay còn gọi là hormon chống bài niệu - ADH). Triệu chứng của hạ natri máu rất đa dạng, từ mức độ nhẹ, không đặc hiệu đến nặng, thậm chí đe dọa tính mạng như buồn nôn nhưng không nôn, lú lẫn, đau đầu, hoặc nặng như nôn, rối loạn tim phổi, cảm giác buồn ngủ sâu bất thường, co giật, hôn mê (điểm Glasgow ≤ 8). Các triệu chứng nặng xảy ra khi tăng lượng nước vào tế bào não gây phù não và tăng áp lực nội sọ.

Hạ natri máu xảy ra khi lượng nước tự do dư thừa so với nồng độ natri huyết thanh. Tình trạng hạ natri máu có thể được phân loại tùy theo tình trạng thể tích tuần hoàn của bệnh nhân, cụ thể như sau:

- Thể tích tuần hoàn bình thường: các nguyên nhân bao gồm thuốc, hội chứng tăng tiết ADH bất thường, rối loạn thần kinh trung ương, suy thượng thận thứ phát, bệnh phổi, suy giáp và chứng khát nhiều nguyên phát.

- Tăng thể tích tuần hoàn (quá tải dịch): các nguyên nhân bao gồm suy tim, hội chứng thận hư, suy thận, hội chứng Cushing và truyền muối.

- Giảm thể tích tuần hoàn (mất nước): các nguyên nhân bao gồm nôn, tiêu chảy, mất muối não, viêm tụy, bông, suy thượng thận nguyên phát và dùng thuốc lợi tiểu.

Hạ natri máu được ghi nhận nhiều trên bệnh nhân nữ giới, cao tuổi (trên 80 tuổi), được chăm sóc y tế trong thời gian dài. Biến cố này thường gặp trên người cao tuổi một phần do ảnh hưởng của quá trình lão hóa lên khả năng giữ cân bằng muối nước, bao gồm:

- Thay đổi cấu trúc thận dẫn đến suy giảm chức năng, bao gồm giảm mức lọc cầu thận, giảm độ thanh thải creatinin và giảm dòng máu đến thận.

- Thay đổi hormon theo tuổi.

- Sử dụng thuốc.

- Chế độ ăn giảm muối.

Hạ natri máu do thuốc thường xuất hiện trong những tuần đầu tiên sử dụng thuốc. Sử dụng phối hợp nhiều thuốc làm tăng nguy cơ hạ natri máu so với sử dụng đơn độc một thuốc. Khi xảy ra biến cố hạ natri máu do thuốc, cần áp dụng các biện pháp xử trí kịp thời để giảm thiểu nguy cơ tử vong, bao gồm ngừng thuốc nghi ngờ, hạn chế uống nước, truyền tinh mạch dung dịch muối ưu trương và điều trị các tình trạng nền của bệnh nhân (nếu có). Tình trạng hạ natri máu thường được cải thiện khoảng 2 tuần sau khi ngừng thuốc.

Một số thuốc có nguy cơ gây hạ natri máu thông qua các cơ chế khác nhau được trình bày trong bảng sau:

Cơ chế	Ví dụ
Thuốc ảnh hưởng lên cân bằng muối nước	
	Thuốc lợi tiểu: thiazid, indapamid, amilorid, thuốc lợi tiểu quai.
Thuốc ảnh hưởng lên cân bằng dịch	
Tăng sản xuất ADH từ vùng dưới đồi	Thuốc chống trầm cảm: thuốc chống trầm cảm 3 vòng (như amitriptylin), thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRIs), thuốc ức chế monoamin oxidase. Thuốc chống loạn thần: phenothiazin (như trifluoperazin), butyrophenon (như haloperidol). Thuốc chống động kinh: carbamazepin, natri valproat. Thuốc chống ung thư: alkaloid dừa cạn (như vincristin, vinblastin), các hợp chất platin (như cisplatin, carboplatin), các tác nhân alkyl hóa (như cyclophosphamid đường tĩnh mạch, mephalan, ifosfamid). Các thuốc khác như methotrexat, kháng thể đơn dòng. Các opiat.
Tăng tác dụng của ADH	Thuốc chống động kinh: carbamazepin, lamotrigin. Thuốc chống ung thư: các tác nhân alkyl hóa (như cyclophosphamid đường tĩnh mạch). Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).
Giảm áp lực thẩm thấu huyết tương	Thuốc chống trầm cảm: venlafaxin. Thuốc chống động kinh: carbamazepin.

Tổn thương phổi do thuốc

Theo Bản tin Prescriber Update tháng 6/2016, dạng tổn thương phổi do thuốc thường gặp nhất là bệnh phổi kẽ, bao trùm một nhóm lớn các bệnh lý tại phổi gây nên bởi các vết sẹo trên nhu mô phổi do viêm và xơ hóa. Thuốc, dược liệu và thực phẩm chức năng đều có khả năng gây tổn thương phổi. Tần suất gặp phải tổn thương phổi do thuốc chưa được biết rõ; tuy nhiên, tổn thương phổi do thuốc được cho là chưa được đánh giá đúng mức. Riêng với amiodaron, tỷ lệ xuất hiện biến cố trên phổi do dùng thuốc là khoảng 5%.

Tổn thương phổi do thuốc thường khó nhận biết do các biểu hiện lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô học thường không đặc hiệu. Nhìn chung, bệnh nhân tổn thương phổi do thuốc thường có biểu hiện ho, khó thở, mệt mỏi. Một thuốc khi sử dụng trên những bệnh nhân khác nhau có thể gây tổn thương phổi với những biểu hiện lâm sàng khác nhau. Ngoài ra, biểu hiện lâm sàng của tổn thương phổi do các thuốc khác

nau cũng có thể giống nhau. Phức tạp hơn, các thuốc có khả năng gây tổn thương phổi lại thường được chỉ định cho các trường hợp có liên quan đến bệnh phổi. Vì những lý do trên, chẩn đoán tổn thương phổi do thuốc thường bị bỏ sót.

Các tiêu chí chẩn đoán tổn thương phổi do thuốc bao gồm:

- Tiền sử sử dụng thuốc được biết có nguy cơ gây tổn thương phổi.
- Có biểu hiện lâm sàng liên quan đến thuốc nghi ngờ.
- Đã loại trừ các nguyên nhân gây bệnh phổi khác (nếu có thể).
- Tình trạng cải thiện sau khi ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ (phụ thuộc vào dạng tổn thương và loại thuốc).
- Tình trạng nặng hơn khi tái sử dụng thuốc nghi ngờ (thường không khuyến cáo).

Các thuốc có nguy cơ cao gây tổn thương phổi và loại tổn thương phổi tương ứng được trình bày trong bảng sau:

Tổn thương phổi	Các thuốc gây ra tổn thương phổi
Bệnh phổi kẽ cấp/tổn thương phế nang lan tỏa	Amiodaron, amphotericin B, azathioprin, bleomycin, cetuximab, cyclophosphamid, erlotinib, etanercept, gefitinib, muối vàng, infliximab, các interferon, methadon, methotrexat, nitrofurantoin, panitumumab, phenytoin, rituximab, các statin, sulfasalazin.
Viêm phổi tổ chức hóa/viêm tiểu phế quản tắc nghẽn -viêm phổi tổ chức hóa	Amiodaron, bleomycin, cyclophosphamid, muối vàng, methotrexat, penicilamin, phenytoin.
Bệnh phổi kẽ không đặc hiệu	Amiodaron, muối vàng, hydralazin, methotrexat.
Bệnh phổi quá mẫn/viêm phổi	Azathioprin, các chất chẹn beta, fluoxetin, gefitinib, nitrofurantoin.
Bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan	Amiodaron, aspirin, azathioprin, carbamazepin, clarithromycin, thuốc cản quang, diclofenac, G-CSF, muối vàng, levofloxacin, methotrexat, minocyclin, naproxen, paracetamol, penicilamin, các penicilin, phenytoin, simvastatin.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ xảy ra tổn thương phổi do thuốc bao gồm: hút thuốc, tuổi (nguy cơ gia tăng ở người già và trẻ em), chủng tộc (tỷ lệ cao hơn được báo cáo ở Nhật Bản), liều dùng (như amiodaron, bleomycin), bệnh phổi mắc từ trước, tương tác thuốc (như sử dụng đồng thời liệu pháp phóng xạ với bleomycin hoặc thuốc cản quang với amiodaron).

Các cơ chế gây tổn thương phổi do thuốc chưa được biết chính xác, nhưng có thể bao gồm:

- Độc tính trực tiếp do nồng độ của thuốc cao hoặc trên diện rộng tại phổi.
- Chuyển hóa thuốc đặc hiệu tại phổi tạo thành chất chuyển hóa có độc tính.
- Kích hoạt hệ miễn dịch trong trường hợp thuốc đóng vai trò một kháng nguyên hay hapten.
- Lắng đọng phospholipid trong tế bào (ví dụ: amiodaron).

Tổn thương phổi do thuốc có thể dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng, thậm chí dẫn đến

tử vong. Mục tiêu chính khi xử trí biến cố tổn thương phổi do thuốc là ngăn chặn đáp ứng viêm và sự tích tụ các mô xơ. Khi gặp phải biến cố này, cần ngừng ngay các thuốc nghi ngờ trừ khi lợi ích điều trị vượt trội rõ ràng so với nguy cơ gây tổn thương phổi của thuốc. Trong những trường hợp nhẹ, việc ngừng thuốc có thể giúp bệnh nhân hồi phục mà không cần xử trí thêm. Trong trường hợp vừa và nặng, sử dụng thêm các steroid kết hợp với điều trị hỗ trợ. Nếu bệnh nhân vẫn cần tiếp tục điều trị, cán bộ y tế cần nhắc lựa chọn thuốc thay thế ít gây tổn thương trên phổi hơn.

Việc chẩn đoán sớm tổn thương phổi do thuốc có thể giúp bệnh nhân phục hồi hoàn toàn. Ngược lại, việc chẩn đoán muộn có thể dẫn đến tổn thương bệnh lý đáng kể, thậm chí tử vong. Ví dụ: tỷ lệ tử vong ghi nhận trên bệnh nhân có tổn thương phổi do sử dụng amiodaron là dưới 10%; tuy nhiên, tỷ lệ này tăng lên khoảng 20%-33% trong trường hợp chẩn đoán muộn. Hậu quả của

tổn thương phổi do thuốc phụ thuộc nhiều vào mức độ xơ hóa và các bệnh mắc kèm hơn là mức độ nặng của các biểu hiện ban đầu trên lâm sàng.

Giảm thính lực do thuốc

Theo Bản tin Prescriber Update tháng

6/2016, độc tính trên thính giác do thuốc là rối loạn chức năng của tai trong (ốc tai và/hoặc hệ tiền đình) hoặc dây thần kinh số 8 sau khi sử dụng thuốc. Các thuốc gây độc tính trên thính giác, có thể dẫn đến mất thính lực được trình bày trong bảng sau:

Nhóm thuốc	Ví dụ
Các thuốc đã được ghi nhận trong y văn có thể gây mất thính lực	
Kháng sinh	Các aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, vancomycin.
Thuốc chống nấm	Itraconazol, terbinafin.
Thuốc chống viêm	Aspirin, các thuốc ức chế COX-2, thuốc chống viêm không steroid (NSAID).
Thuốc điều trị sốt rét	Cloroquin, mefloquin, quinin.
Thuốc chống ung thư	Bortezomib, carboplatin, cisplatin, docetaxel, nilotinib, vinblastin, vincristin.
Thuốc tạo phức chelat sắt	Deferasirox, deferoxamin.
Thuốc lợi tiểu quai	Bumetanid, furosemid.
Thuốc ức chế phosphodiesterase típ 5	Sildenafil, tadalafil, vardenafil.
Khác	Bromocriptin, febuxostat, hydroxycloloquin, interferon alpha, isotretinoin, natri valproat, tacrolimus.

Các thuốc đã được báo cáo gây mất thính lực

Amphotericin B, artemether, các bisphosphonat (acid alendronic, acid zoledronic), boceprevir, clormethin, deferipron, enalapril, flumazenil, khí oxyd nitơ, thalidomid, verteporfin.

Cơ chế gây độc tính trên thính giác của các thuốc chưa được biết rõ ràng. Cisplatin và các aminoglycosid được cho là có khả năng gây chết theo chương trình (apoptosis) các tế bào lông nhạy cảm ở ống tai trong quá trình sản xuất các chất giải phóng gốc oxy tự do. Các thuốc lợi tiểu quai làm thay đổi chênh lệch nồng độ kali giữa các khoang ống tai và làm ảnh hưởng đến chức năng của chúng. Các chế phẩm dùng tại chỗ thẩm vào ống tai có thể gây tổn thương cấu trúc tai giữa nếu màng nhĩ bị thủng. Các thuốc có nguy cơ cao gây bệnh lý thần kinh ngoại biên cũng có thể gây ảnh hưởng lên thính lực thông qua việc gây tổn thương dây thần kinh thính giác.

Mất thính lực có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình dùng thuốc hoặc sau khi sử dụng các thuốc có khả năng gây độc cho tai, khởi phát đột ngột hoặc từ từ, xảy ra tại một bên hoặc hai bên tai với mức độ nặng khác nhau. Tổn thương ốc tai do thuốc thường gây giảm thính lực bắt đầu với những âm

thanh tần số cao và tiến triển đến những âm thanh có tần số thấp hơn và cũng có thể biểu hiện bằng ù tai.

Các yếu tố nguy cơ gây mất thính lực do thuốc bao gồm:

- Tuổi (nguy cơ cao hơn ở người già và trẻ em).
- Mất nước.
- Giảm thải trừ thuốc (đặc biệt là do suy thận).
- Dùng đồng thời hai hoặc nhiều thuốc gây độc trên thính giác.
- Thủng màng nhĩ (với các thuốc được dùng tại chỗ ở ống tai ngoài).
- Đặc điểm di truyền (độc tính trên tai của aminoglycosid và cisplatin).

Cán bộ y tế cần lưu ý khi kê đơn các thuốc có khả năng gây độc tính trên tai, cần trao đổi với bệnh nhân về khả năng xảy ra mất thính lực và báo cáo những bất thường về thính lực trong quá trình sử dụng thuốc. Khi sử dụng các thuốc có độc tính cao trên thính giác, như cisplatin, cần thường xuyên theo dõi chức năng thính giác của bệnh nhân.