

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Trần Thu Thủy, Nguyễn Phương Thúy, Nguyễn Mai Hoa,
Hoàng Văn Hà, Nguyễn Khắc Dũng

Galantamin hydrobromid: Nguy cơ phản ứng trên da nghiêm trọng

Ngày 18/11/2014, sau khi tham khảo ý kiến của Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada), hãng dược phẩm Janssen Inc., đã gửi tới cán bộ y tế thông tin về nguy cơ xảy ra phản ứng trên da nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng galantamin hydrobromid (biệt dược Reminyl ER). Cảnh báo này cũng được áp dụng cho tất cả các thuốc generic chứa hoạt chất này. Các phản ứng dị ứng trên da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng Reminyl ER, mặc dù các phản ứng này rất hiếm gặp. Phần "Cảnh báo và thận trọng", "Phản ứng có hại" trên nhãn thuốc chứa galantamin hydrobromid cần được cập nhật nguy cơ trên.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Cảnh báo cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về các dấu hiệu của các phản ứng trên da nghiêm trọng.
- Dặn dò bệnh nhân ngừng sử dụng galantamin hydrobromid ngay khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên của phản ứng phát ban trên da.

Dung dịch clorhexidin: Nguy cơ bỏng hóa chất nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng

Trong bản tin Drug Safety Update tháng 6/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã thông báo về nguy cơ bỏng hóa chất nghiêm trọng khi sử dụng các dung dịch clorhexidin trong nước hoặc trong cồn ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Nguy cơ này cao hơn ở những trẻ sinh trước 32 tuần thai so với những trẻ sinh đủ tháng và thường xuất hiện trong 2 tuần đầu sau sinh hơn các khoảng thời gian sau đó. Cảnh báo trên được đưa ra dựa trên dữ liệu báo cáo tự nguyện tại Anh và các trường hợp ghi nhận được trong y văn. Một cuộc rà soát trên quy mô toàn châu Âu sau đó đã được tiến hành và cho kết quả tương tự. Trong bản tin Drug Safety Update tháng 11/2014, MHRA đã thông báo về vấn đề này, đồng thời, nhắc lại khuyến cáo cho cán bộ y tế đã được đăng tải trước đó.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Khi sử dụng các dung dịch clorhexidin trong nước hoặc trong cồn ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, cần cần nhắc đến nguy cơ bỏng hóa chất nghiêm trọng.
- Sử dụng lượng dung dịch clorhexidin tối thiểu và không để dung dịch đọng lại trên da. Bỏ phần dung dịch thừa và các vật dụng bị ngấm thuốc như màn che, áo choàng khỏi da.
- Theo dõi bệnh nhân thường xuyên để phát hiện và xử trí kịp thời các phản ứng có hại trong giai đoạn đầu.

Aceclofenac: Nguy cơ tim mạch tương tự diclofenac

Tạp chí Medicines Safety Update tháng 1/2015 đã cập nhật thông liên quan tới các diclofenac, aceclofenac và các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc sau khi rà soát hệ thống các thông tin an toàn liên quan đến hoạt chất này.

Chế phẩm chứa aceclofenac hiện đang bị chống chỉ định khi bệnh nhân mắc một số vấn đề tim mạch ở Anh.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh đã có khuyến cáo đối với việc sử dụng aceclofenac trong trường hợp giảm đau và chống viêm trong bệnh viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cứng thoái hóa đốt sống với nội dung cụ thể như sau:

- Cần nhắc kỹ rằng thuốc aceclofenac hiện tại chống chỉ định trên bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não, suy tim sung huyết.
- Thay đổi phác đồ điều trị trong lần thăm khám thường quy tiếp theo.
- Chỉ bắt đầu điều trị bằng aceclofenac sau khi cân nhắc cẩn thận các yếu tố nguy cơ tim mạch, như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá.

Aceclofenac là thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID) được sử dụng để giảm đau và chống viêm trong viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cứng thoái hóa đốt sống. Bản thân aceclofenac không có hoạt tính, chủ yếu chỉ thể hiện tác dụng thông qua chất chuyển hóa trong cơ thể là diclofenac và 4'-hydroxy diclofenac.

Tháng 01/2013, cơ quan này cũng đã bổ sung chống chỉ định và cảnh báo mới liên quan

tới diclofenac sau kết luận của EMA về nguy cơ của các biến cố liên quan tới huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim, đột quỵ) đối với thuốc diclofenac lớn hơn các thuốc NSAID không chọn lọc khác và tương tự như thuốc ức chế COX-2. Dữ liệu còn hạn chế tại thời điểm đó của aceclofenac với biến cố huyết khối động mạch. Khuyến cáo về điều trị với aceclofenac đã được cập nhật song hành với diclofenac và các thuốc ức chế chọn lọc trên COX-2.

Cũng theo Medicines Safety Update, các chế phẩm chứa diclofenac dạng uống bắt buộc phải kê đơn với lý do làm tăng nhẹ nguy cơ tác dụng phụ trên tim mạch. Thuốc không được phép bán tự do trên thị trường ở Anh.

Khuyến cáo đối với tất cả các thuốc NSAID (nhắc lại):

- Kê đơn NSAID sau khi đánh giá cẩn thận từng yếu tố nguy cơ trên cá thể người bệnh bao gồm tất cả các tiền sử bệnh tim mạch và tiêu hóa.

- Dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian cần thiết để kiểm soát triệu chứng. Định kỳ đánh giá lại việc tiếp tục điều trị dựa trên sự thuyên giảm triệu chứng và hiệu quả điều trị.

Dextromethorphan: Sử dụng sai mục đích ở đối tượng thanh thiếu niên

Việc sử dụng sai mục đích các thuốc ho chứa dextromethorphan đã được đề cập trong vài năm trở lại đây ở đối tượng nghiện ma túy và cả đối tượng thanh thiếu niên với mục đích giải trí. Vì vậy, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã có cảnh báo tới cộng đồng trách nhiệm với sức khỏe và xã hội của giới trẻ khi sử dụng sai mục đích thuốc cấp phát cho bệnh nhân, bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn.

Dextromethorphan là dẫn chất của morphin dùng để điều trị ho với tác động theo cơ chế trung ương. Thuốc được chỉ định cho cả người lớn và trẻ nhỏ trong điều trị ho khan và ho kích ứng trong thời gian ngắn. Thuốc được bán dưới nhiều tên thương mại và nhiều dạng bào chế khác nhau (siro, viên nén, viên nang, kẹo ngậm và gói bột đã chia liều).

Việc sử dụng với mục đích "giải trí" hoặc "gây phê" của thuốc này hiện đang khá thịnh hành ở Pháp trong một vài năm trở lại đây không chỉ đối với người nghiện ma túy mà còn với cả đối tượng trẻ tuổi chưa từng mắc nghiện. Khuyết hướng này cũng đang thịnh hành ở Mỹ và 1 số nước châu Âu khác và đây là nguyên nhân để tiến hành đánh giá chính thức về Cảnh giác các

thuốc gây nghiện năm 2012.

Từ năm 2003 tới năm 2008, 12 trường hợp độ tuổi trung bình là 30,5 (11-36 tuổi) dùng sai mục đích đã được báo cáo, trong đó có 1 trường hợp tử vong. Trong giai đoạn 2009-2013, có 39 trường hợp được báo cáo, với độ tuổi trung bình là 20,4 (11-49 tuổi). Trong một vài trường hợp, việc lạm dụng và sử dụng sai mục đích đã dẫn tới việc người sử dụng phải nhập viện.

Trước tín hiệu cảnh báo từ phía dược sĩ báo cáo về nhu cầu mua lặp đi lặp lại thuốc này của đối tượng thanh thiếu niên (chủ yếu là dạng viên nén và viên nang) và cùng với sự gia tăng các trường hợp dùng sai mục đích được báo cáo tới hệ thống Cảnh giác các thuốc gây nghiện, ANSM đã gửi cảnh báo mới tháng 9/2014 tới giới chuyên môn và cộng đồng về vấn đề này. Bên cạnh đó, ANSM cũng yêu cầu các cơ sở sản xuất, kinh doanh dược phẩm có các thuốc liên quan xây dựng kế hoạch để giảm thiểu nguy cơ trên.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Cần chú ý khi nghi ngờ biệt về nhu cầu lạm dụng của thuốc chứa dextromethorphan, đặc biệt với đối tượng thanh thiếu niên. Đảm bảo rằng bệnh nhân không có tiền sử lạm dụng, lệ thuộc thuốc hoặc có thái độ nghi ngờ sử dụng sai mục đích khi kê đơn hoặc cấp phát thuốc.

- Trong trường hợp nghi ngờ lạm dụng, nhân viên y tế cần kê hoặc cấp phát thuốc ho khác hoặc chỉ được bán tối đa một hộp thuốc chứa dextromethorphan (tổng liều tối đa dextromethorphan được bán là 400 mg) mỗi lần (đối với các dược sĩ).

Thuốc điều trị Alzheimer Aricept (donepezil): Cảnh báo mới về nguy cơ tiêu cơ vân và rối loạn thần kinh nghiêm trọng

Ngày 21/01/2015, Cơ quan Quản lý Y tế Canada đã bổ sung những cảnh báo mới đối với thuốc kê đơn điều trị Alzheimer có tên biệt dược là Aricept (hoạt chất donepezil) liên quan tới hai nguy cơ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng: tổn thương cơ (tiêu cơ vân) và hội chứng an thần kinh ác tính.

Donepezil là thuốc kê đơn điều trị triệu chứng của sa sút trí tuệ mức độ từ nhẹ tới nặng liên quan tới bệnh Alzheimer. Thuốc này có tên thương mại là Aricept và Aricept RDT (dạng viên giải phóng nhanh) và nhiều tên generic khác.

Tiêu cơ vân là rối loạn hiếm gặp liên quan tới sự tổn thương của mô cơ. Tiêu cơ vân có thể gây ra loạn nhịp tim nghiêm trọng, thậm chí tử vong, suy thận và tổn thương thận, nhưng nhìn chung có thể hồi phục nếu được phát hiện kịp

thời. Hội chứng an thần kinh ác tính là rối loạn rất hiếm gặp gây nguy hiểm tính mạng và được đặc trưng bởi sự mất cân bằng hóa học gây ảnh hưởng trực tiếp tới hệ thống thần kinh, cơ và tim mạch. Đôi khi, tác động lên cơ của hội chứng này có thể dẫn đến tiêu cơ vân.

Cảnh báo mới nói trên dựa trên kết quả báo cáo rà soát về độ an toàn của Cơ quan Quản lý Y tế Canada. Tiêu cơ vân và hội chứng an thần kinh ác tính được ghi nhận xảy ra độc lập khi sử dụng donepezil; tuy nhiên, tiêu cơ vân có thể là hệ quả của hội chứng an thần kinh ác tính. Tiêu cơ vân chủ yếu được báo cáo khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều donepezil.

Thông tin kê đơn của các thuốc chứa donepezil đã cập nhật thông tin quan trọng về độ an toàn này.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

Trước khi kê donepezil, bác sĩ nên đánh giá các yếu tố nguy cơ của tiêu cơ vân, bao gồm: các rối loạn trên cơ, suy giáp không được kiểm soát, tổn thương gan thận hoặc bệnh nhân đang uống các thuốc khác mà có khả năng gây tiêu cơ vân bao gồm các thuốc hạ cholesterol nhóm statin, thuốc an thần kinh, một số thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu chọn lọc và không chọn lọc serotonin.

Cần ngừng điều trị donepezil nếu kết quả xét nghiệm creatinin kinase (CK) tăng cao hoặc có chẩn đoán xác định tiêu cơ vân hoặc hội chứng an thần kinh ác tính.

Khuyến cáo dành cho người bệnh:

Nếu có xuất hiện các triệu chứng của tiêu cơ vân hoặc hội chứng an thần kinh ác tính, cần ngừng ngay donepezil và liên lạc với bác sĩ hoặc dược sĩ. Triệu chứng của tiêu cơ vân bao gồm sốt, đau cơ hoặc khớp, suy nhược, buồn nôn và nước tiểu màu sẫm (như nước trà). Các triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính bao gồm sốt cao, cứng cơ hoặc vận động chậm, thay đổi về ý thức như thao cuồng hay kích động, nhịp tim và mạch bất thường.

Hormon tăng trưởng tổng hợp (somatropin): Giám sát an toàn dài hạn

Tháng 8/2014, dữ liệu bổ sung của nghiên cứu SAGhE tiến hành từ năm 2007 tại Pháp đã được công bố bao gồm đánh giá độ an toàn lâu dài của các hormon tăng trưởng tái tổ hợp. Từ những dữ liệu này, ANSM khuyến cáo lại cán bộ y tế về việc tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất. Kết quả

của một nghiên cứu tương tự ở các nước châu Âu khác (nghiên cứu SAGhE EU) cũng sẽ được công bố trong thời gian tới.

Somatropin hay hormon tăng trưởng (GH, growth hormone) là một hormon tự nhiên trong cơ thể. Hormon này có chức năng kích thích sự tăng trưởng của xương, của các tế bào trong cơ thể và tham gia điều hòa nhiều con đường chuyển hóa, vì vậy, được sử dụng để điều trị rối loạn tăng trưởng ở trẻ em. Từ năm 1985, sau ghi nhận về một số trường hợp bệnh bò điên khi sử dụng các hormon tăng trưởng, chỉ còn một số hormon tái tổ hợp (còn gọi là các dạng tổng hợp) được tiếp tục lưu hành tại Pháp.

Để giám sát độ an toàn dài hạn của các thuốc này sau khi ngừng dùng thuốc 10-20 năm, nghiên cứu SAGhE đã được bắt đầu vào năm 2007. Nghiên cứu SAGhE với mục tiêu đánh giá tình trạng sức khỏe của những người đã từng được điều trị bằng hormon tăng trưởng tái tổ hợp trong thời niên thiếu do chậm phát triển chiều cao hoặc thiếu hụt hormon tăng trưởng tự phát. Hệ thống đăng ký của Hiệp hội các bệnh tuyến yên của Pháp (Association France Hypophyse) đã thu nhận được 10.000 đối tượng đã từng được điều trị bằng hormon tăng trưởng tái tổ hợp từ năm 1985 đến năm 1996.

Kết quả bước đầu của nghiên cứu SAGhE tại Pháp được công bố vào đầu năm 2012 trên một nhóm gồm 7000 bệnh nhân cho thấy có sự tăng nguy cơ tử vong ở nhóm sử dụng GH so với nhóm không sử dụng GH có cùng lứa tuổi và giới tính.

Đây là nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng sức khỏe của người trẻ tuổi đã từng được điều trị với hormon tăng trưởng tái tổ hợp do sự thiếu hụt hormon tăng trưởng tự phát. Sự gia tăng tỷ lệ tử vong này đặc biệt liên quan đến các biến chứng tim mạch. Tăng nguy cơ xuất huyết não cũng được ghi nhận trên cùng nhóm bệnh nhân này khi theo dõi trong vòng 17 năm, tuy nhiên, biến chứng này tương đối hiếm gặp trong nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc.

Sau khi ANSM đưa ra cảnh báo, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) cũng đã triển khai quy trình đánh giá lại nguy cơ khi sử dụng hormon tăng trưởng tái tổ hợp. Năm 2011, dựa trên những dữ liệu hiện có, Ủy ban thuốc sử dụng trên người (CHMP) đã kết luận lợi ích của thuốc trong các chỉ định được phê duyệt vẫn vượt trội nguy cơ. Tuy nhiên CHMP vẫn yêu cầu tiếp tục hoàn thiện dữ liệu và phân tích tỷ lệ mắc bệnh ở quần thể bệnh nhân tại Pháp, cũng như tiến hành một nghiên cứu dịch

tỷ về tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong trong quần thể bệnh nhân tương tự sử dụng các thuốc này ở các quốc gia châu Âu khác (nghiên cứu SAGHe EU). Trong khi chờ đợi các kết quả cập nhật hơn, ANSM nhắc lại khuyến cáo với cán bộ y tế về sự cần thiết của việc tuân thủ các quy định về kê đơn và hướng dẫn sử dụng các hormon tăng trưởng, đặc biệt là chế độ liều được phê duyệt của các thuốc này.

Tình hình sử dụng kháng sinh tại Pháp giai đoạn 2000-2013

Hàng năm, ANSM đều tập hợp và phân tích dữ liệu về tình hình sử dụng kháng sinh tại Pháp. Phân tích này được dựa trên báo cáo bắt buộc về doanh số bán hàng của các công ty dược phẩm, dữ liệu kê đơn và một số dữ liệu khác của châu Âu.

Dữ liệu mới nhất cho thấy Pháp vẫn là quốc gia sử dụng nhiều kháng sinh trong số các nước châu Âu. Lượng kháng sinh được sử dụng (tính theo DDD/1000 dân/ngày, trong đó DDD là liều xác định hàng ngày) đã giảm 10,7% trong cả giai đoạn từ năm 2000 đến 2013, tuy nhiên kể từ năm 2010 đến nay thì lượng kháng sinh tiêu thụ lại tăng thêm 5,9%.

Các thuốc generic chiếm đa số (82,5%) các kháng sinh được sử dụng tại cộng đồng. Có rất ít kháng sinh mới được đưa ra thị trường trong những năm gần đây.

Tình hình sử dụng kháng sinh tại cộng đồng:

- Lượng kháng sinh được sử dụng năm 2013 tăng nhẹ so với năm 2003 (30,1 so với 28,9 DDD/1000 dân/ngày).

- Kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là các penicilin (18,4 DDD/1000 dân/ngày năm 2013, tăng 13,2% so với năm 2000). Việc sử dụng một số dạng phối hợp penicilin với chất ức chế beta-lactamase (đặc biệt là phối hợp amoxicilin/acid clavulanic) tăng lên một cách đáng quan ngại tương ứng với ghi nhận về sự đề kháng với các dạng phối hợp này.

- 59,3% đối tượng được kê đơn kháng sinh là bệnh nhân nữ, có thể có mối liên hệ với tỷ lệ viêm bàng quang xảy ra khá phổ biến ở nữ giới trong độ tuổi từ 15-54 tuổi.

- Kháng sinh được dùng chủ yếu trong nhiễm khuẩn hô hấp, sau đó là nhiễm khuẩn đường niệu và viêm tai giữa.

- Thời gian điều trị kháng sinh trung bình là 9,2 ngày (số liệu năm 2013).

Tình hình sử dụng kháng sinh tại bệnh viện:

- Việc sử dụng kháng sinh chiếm tỷ lệ rất lớn: 4 trên 10 bệnh nhân nhập viện được chỉ định ít nhất 1 liều kháng sinh (dữ liệu năm 2013).

- Kháng sinh nhóm penicilin, đặc biệt phối hợp penicilin với thuốc ức chế beta-lactamase được sử dụng nhiều nhất (tương ứng với 0,76 và 0,74 DDD/1000 dân/ngày). Việc sử dụng carbapenem có xu hướng tăng (tăng 144,9% từ năm 2000 đến 2013) trong khi việc sử dụng nhóm kháng sinh macrolid lại giảm đi rõ rệt (giảm 43,4% từ năm 2000 đến 2013).

- Mức độ tiêu thụ colistin tương đối ổn định cho thấy hiệu quả tích cực của các biện pháp kiểm soát để kháng kháng sinh.

Như vậy, lượng kháng sinh được sử dụng tại Pháp vẫn cao hơn lượng sử dụng kháng sinh trung bình tại châu Âu và Hoa Kỳ và hiện đang ở mức cao đáng quan ngại. Trong bối cảnh đó, các giải pháp đảm bảo bao gồm sử dụng kháng sinh hợp lý, ngăn chặn phát triển đề kháng, khuyến khích phát triển các kháng sinh mới được coi là ưu tiên trọng tâm trong chương trình y tế công cộng.

Các thuốc statin và nguy cơ đái tháo đường: Lợi ích vẫn vượt trội nguy cơ

Năm 2012, EMA và FDA đã đưa ra cảnh báo về sự gia tăng nguy cơ xuất hiện đái tháo đường khi sử dụng các statin. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn đã chứng minh rằng lợi ích vẫn vượt trội hơn rõ rệt so với nguy cơ khi sử dụng statin trong dự phòng các biến chứng tim mạch nguyên phát và thứ phát.

Statin là nhóm thuốc được sử dụng từ những năm cuối thập niên 80 để làm giảm cholesterol máu, đặc biệt là LDL-cholesterol. Nồng độ cholesterol này tăng cao có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đột quỵ. Các thuốc nhóm statin hiện đang có mặt trên thị trường Pháp là pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin và fluvastatin.

Năm 2012, dựa trên kết quả từ nhiều nghiên cứu phân tích gộp, EMA và FDA đã đưa ra cảnh báo về sự gia tăng nguy cơ xuất hiện đái tháo đường khi sử dụng các statin và yêu cầu bổ sung thông tin cảnh báo vào Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SPC) của các thuốc này. Sự gia tăng bất thường nguy cơ khởi phát đái tháo đường từ 9% đến 15% khi sử dụng các statin khiến EMA và FDA quan ngại liệu lợi ích có còn vượt trội nguy cơ khi sử dụng các statin để dự phòng các bệnh tim mạch hay không.

Hiệu quả của các statin trong dự phòng các

biến chứng tim mạch nguyên phát và thứ phát đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn. Theo đó, lợi ích vượt trội hơn rõ rệt so với nguy cơ của thuốc. Việc điều trị bằng các statin có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch từ 15% đến 23% theo từng loại biến cố và làm nguy cơ tử vong giảm 10%. Trong khi đó, nguy cơ xuất hiện đái tháo đường khi sử dụng các statin thường tăng lên khi có mặt một số yếu tố nhất định bao gồm: đường huyết lúc đói > 5,6 mmol/l, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp. Bên cạnh sự khởi phát đái tháo đường, sự tăng vừa phải của đường huyết và HbA1c cũng đã được ghi nhận.

Sự tăng nguy cơ xuất hiện đái tháo đường có thể liên quan trực tiếp đến cơ chế tác dụng của các statin thông qua ức chế enzym HMG-CoA reductase, một enzym quan trọng trong quá trình tổng hợp cholesterol. Thực vậy, một phân tích tích gộp gần đây từ 20 thử nghiệm lâm sàng với tổng số 120.000 bệnh nhân cho thấy nguy cơ khởi phát đái tháo đường typ 2 tăng 11% so với nhóm dùng giả dược và tăng 12% ở những bệnh nhân dùng liều cao statin so với nhóm dùng liều trung bình. Cứ 100.000 bệnh nhân điều trị trong thời gian nghiên cứu thì có thêm 5 bệnh nhân đái tháo đường mới so với 50 ca xuất hiện đái tháo đường được dự kiến trước đó. Nghiên cứu này cũng lần đầu tiên chỉ ra rằng hai đa hình di truyền của gen mã hóa HMG-CoA reductase (rs17238484-G và rs12916-T) có liên quan đến hạ LDL-cholesterol, tăng cân, tăng insulin huyết và đường huyết cũng như tăng nguy cơ đái tháo đường. Như vậy, hai đa hình di truyền này có liên quan đến việc khởi phát đái tháo đường và tác dụng ức chế mạnh enzym HMG-CoA reductase của các statin làm tăng nguy cơ tăng đường huyết.

Do vậy, ANSM nhấn mạnh lại với cán bộ y tế rằng việc tăng nguy cơ đái tháo đường typ 2 không làm thay đổi cân bằng nguy cơ/lợi ích của các statin trong dự phòng các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân có nguy cơ, kể cả bệnh nhân hiện mắc đái tháo đường hay không mắc đái tháo đường khi bắt đầu điều trị. ANSM cũng yêu cầu cán bộ y tế và người bệnh tiếp tục báo cáo tất cả các biến cố nghi ngờ là phản ứng có hại của các statin cho các trung tâm Cảnh giác dược tại Pháp.

Nguy cơ vi mạch huyết khối và hội chứng thận hư liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm chứa interferon beta

Trong bản tin Adverse Drug Reaction News tháng 12/2014, Cơ quan Quản lý Y tế Singapore (HSA) đã cập nhật thông tin Y tế về các trường hợp

vi mạch huyết khối (thrombotic microangiopathy - TMA) và hội chứng thận hư (nephrotic syndrome) do sử dụng các chế phẩm chứa interferon beta.

Báo cáo về TMA và hội chứng thận hư

Một số trường hợp bị TMA biểu hiện bởi xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) hoặc hội chứng tăng urê máu tán huyết (HUS), trong đó có một số ca tử vong, đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng interferon beta. Tháng 10/2014, MHRA đã cập nhật thông tin này dựa trên 13 báo cáo về các trường hợp bị TMA, TTP hoặc HUS. Biểu hiện lâm sàng của TMA bao gồm giảm tiểu cầu, tăng huyết áp mới xuất hiện, sốt, biểu hiện trên thần kinh trung ương (lú lẫn và liệt nhẹ) và suy giảm chức năng thận.

Các trường hợp mắc hội chứng thận hư cùng các bệnh lý thận khác đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng interferon beta. Dấu hiệu và triệu chứng sớm của hội chứng thận hư bao gồm phù, protein niệu và suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh thận.

Cả TMA và hội chứng thận hư xuất hiện sau vài tuần đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị bằng interferon beta.

Đánh giá từ EMA

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược PRAC thuộc EMA đã đánh giá nguy cơ xuất hiện TMA và hội chứng thận hư ở những bệnh nhân sử dụng interferon beta và có kết luận trong tháng 2/2014. Theo đó, không loại trừ mối liên hệ giữa interferon beta với TMA hay hội chứng thận hư và yêu cầu cập nhật thông tin này vào nhãn thuốc, đồng thời gửi thông báo đến cán bộ y tế về nguy cơ này.

Thông tin từ HSA

HSA hiện chưa nhận được bất cứ báo cáo nào về TMA hay hội chứng thận hư có liên quan đến việc sử dụng interferon beta. Tuy nhiên, thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược Rebif và Betaferon cũng được cập nhật thêm các cảnh báo về nguy cơ này.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

Bệnh lý vi mạch huyết khối:

- Cảnh giác nếu xuất hiện những dấu hiệu hay triệu chứng của bệnh vi mạch huyết khối ở bệnh nhân đang điều trị bằng interferon beta. Biểu hiện lâm sàng của bệnh vi mạch huyết khối bao gồm: tăng huyết áp mới xuất hiện, sốt, biểu hiện trên hệ thần kinh trung ương (lú lẫn và liệt nhẹ).

- Nếu phát hiện biểu hiện lâm sàng của bệnh lý vi mạch huyết khối, bác sĩ cần kiểm

tra số lượng tiểu cầu trong máu, nồng độ LDH huyết thanh và chức năng thận. Đồng thời có thể kiểm tra thêm sự có mặt của mảnh vỡ tế bào hồng cầu trên phết lam máu.

- Khi có chẩn đoán xác định bệnh lý vi mạch huyết khối, cần nhanh chóng ngừng dùng interferon beta ngay và điều trị kịp thời (như thay thế huyết tương).

Hội chứng thận hư:

- Theo dõi định kỳ chức năng thận.

- Cảnh giác nếu xuất hiện những biểu hiện hay triệu chứng của hội chứng thận hư, bao gồm phù, protein niệu và suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh thận.

- Khi có chẩn đoán xác định hội chứng thận hư, cần điều trị ngay và cần nhắc việc ngừng dùng interferon beta.

Hành vi tự sát ở bệnh nhân dùng pregabalin

Trong bản tin Medicines Safety Update tháng 12/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã nhắc lại nguy cơ về hành vi tự sát ở những bệnh nhân dùng pregabalin. Tại Úc, thuốc được chỉ định để điều trị đau do nguyên nhân thần kinh ở người lớn và phối hợp điều trị cơn động kinh cục bộ ở người lớn có hoặc không kèm cơn động kinh toàn thể thứ phát.

Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ghi trong thông tin sản phẩm của pregabalin đã nhắc đến sự tăng nguy cơ xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự sát ở bệnh nhân dùng thuốc điều trị động kinh chỉ trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Phân tích gộp của 199 thử nghiệm lâm sàng đối chứng với placebo (đơn trị liệu hoặc phối hợp thuốc) của 11 thuốc chống động kinh cho thấy bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh có nguy cơ cao gấp đôi (nguy cơ tương đối hiệu chỉnh là 1,8; khoảng tin cậy 95% 1,2-2,7) xuất hiện hành vi hoặc ý nghĩ tự sát so với bệnh nhân dùng placebo. Với thời gian điều trị trung bình 12 tuần, ước tính tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện suy nghĩ hoặc hành vi tự sát là 0,43% trong nhóm bệnh nhân dùng thuốc so với 0,24% trong nhóm dùng placebo. Như vậy, cứ 530 bệnh nhân dùng thuốc thì có thêm xấp xỉ 1 trường hợp xuất hiện nguy cơ nói trên.

Cần lưu ý rằng bản thân bệnh lý động kinh và một số bệnh lý khác được điều trị bằng pregabalin đều liên quan đến nguy cơ cao xuất hiện hành vi hoặc ý nghĩ tự sát trên bệnh nhân.

Kết quả từ báo cáo tự nguyện

Từ tháng 4/2005 đến tháng 8/2014, TGA đã nhận được 2 báo cáo tự sát khi dùng pregabalin. Cũng trong khoảng thời gian này, có thêm báo cáo về 2 trường hợp cố gắng tự sát, 7 trường hợp có hành vi tự sát và 57 trường hợp có ý nghĩ tự sát, trong đó pregabalin thường là thuốc nghi ngờ duy nhất.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Bệnh nhân được điều trị với pregabalin, bao gồm cả kê đơn ngoài chỉ định được phê duyệt của thuốc, cần được theo dõi về tình trạng trầm cảm có xu hướng xấu đi hoặc tái phát, ý nghĩ hoặc hành vi tự sát hay bất cứ thay đổi bất thường nào về tâm trạng hoặc hành vi của bệnh nhân.

- Dặn dò bệnh nhân và người thân về nguy cơ xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự sát, hướng dẫn họ theo dõi các biểu hiện liên quan và cần liên lạc với bác sĩ nếu xuất hiện các biểu hiện đó trong quá trình điều trị.

- Nếu xuất hiện các triệu chứng của hành vi hay ý nghĩ tự sát, đánh giá các triệu chứng này có liên quan đến pregabalin hay liên quan đến bệnh lý đang được điều trị của người bệnh. Cần nhắc nguy cơ của việc điều trị bằng pregabalin so với nguy cơ có thể xảy ra nếu bệnh không được điều trị để quyết định phác đồ điều trị tiếp theo.

Nguy cơ phản ứng dị ứng nghiêm trọng với các thuốc chứa ambroxol và bromhexin là thấp

Ngày 12/01/2015, PRAC đã hoàn thành quá trình đánh giá các thuốc chứa ambroxol và bromhexin. Kết quả cho thấy nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng trên da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson của các thuốc này thấp, tuy vậy, cũng cần cập nhật thông tin về nguy cơ này trong tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc.

Việc đánh giá lại hoạt chất ambroxol và bromhexin được thực hiện theo yêu cầu của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Bỉ sau khi cơ quan này nhận được các báo cáo về phản ứng dị ứng và SCAR liên quan đến ambroxol. Một số trường hợp SCAR có liên quan đến ambroxol cũng đã được ghi nhận trong y văn. Đánh giá này bao gồm cả bromhexin do bromhexin được chuyển hóa chủ yếu thành ambroxol trong cơ thể. Bên cạnh đó, một số báo cáo cũng cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng bromhexin và phản ứng dị ứng.

PRAC đã rà soát lại các dữ liệu hiện có và tất cả báo cáo về phản ứng dị ứng nghiêm trọng cũng như các báo cáo về SCAR khi sử dụng ambroxol và

bromhexin. PRAC khẳng định rằng nguy cơ đã biết xảy ra phản ứng dị ứng của các thuốc này là thấp. Ủy ban này cũng cho rằng nguy cơ xảy ra SCAR liên quan đến việc sử dụng những thuốc này là thấp. Dựa vào các kết luận trên, PRAC khuyến cáo cập nhật nguy cơ xảy ra SCAR vào tờ hướng dẫn sử dụng của ambroxol và bromhexin và khuyến cáo nên ngừng thuốc ngay nếu bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng của SCAR.

Sau thông báo của PRAC, 9 quốc gia châu Âu (trong đó có Pháp) lại đưa ra ý kiến khác biệt. Theo ANSM, bằng chứng về hiệu quả của ambroxol và bromhexin là thấp so với nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng hoặc SCAR và khuyến cáo của PRAC còn chưa đầy đủ.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Cảnh báo cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về các dấu hiệu của các phản ứng trên da nghiêm trọng (SCAR).

- Dặn dò bệnh nhân ngừng dùng thuốc ngay nếu xuất hiện các triệu chứng của phản ứng trên da nghiêm trọng trong quá trình điều trị bằng ambroxol hoặc bromhexin.

Nguy cơ hạ đường huyết liên quan đến cloroquin và hydroxycloquin

Trong bản tin Adverse Drug Reaction News tháng 12/2014, HSA đã cảnh báo cán bộ y tế về nguy cơ hạ đường huyết liên quan đến cloroquin và hydroxycloquin sử dụng trong điều trị sốt rét, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mạn tính thiếu niên, lupus ban đỏ hệ thống và dạng đĩa hay các tổn thương da do tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Hydroxycloquin được ghi nhận có khả năng làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường. Trong y văn còn cập nhật thêm một số báo cáo về hạ đường huyết do hydroxycloquin ở bệnh nhân không dùng đồng thời các thuốc gây hạ đường huyết. Hai trong ba báo cáo được nhắc đến dưới đây được ghi nhận ở bệnh nhân được kê hydroxycloquin để điều trị bệnh khớp.

- Báo cáo đầu tiên mô tả một bệnh nhân nam 62 tuổi mắc viêm khớp dạng thấp và đang sử dụng sulfasalazin, methotrexat, prednisolon và leflunomid. Hai tháng sau khi bệnh nhân dùng thêm hydroxycloquin (200 mg/ngày), bệnh nhân có hiện tượng hạ đường huyết (glucose huyết là 0,56 mmol/l) dẫn đến mất ý thức. Bệnh nhân được chẩn đoán hạ đường huyết thứ phát sau khi dùng hydroxycloquin trong khi tất cả những nguyên nhân khác có thể dẫn đến hạ đường huyết đều bị loại bỏ (như u đảo tụy, uống rượu, dùng thuốc đái tháo đường uống hoặc insulin).

- Báo cáo thứ 2 mô tả một bệnh nhân nữ 80 tuổi, xuất hiện hạ đường huyết 4 lần dẫn đến hôn mê đột ngột kèm theo rối loạn ý thức, xảy ra trong 4 tháng đầu khi dùng hydroxycloquin 400 mg/ngày. Bệnh nhân không dùng các thuốc đái tháo đường đường uống hay insulin. Sau khi ngừng hydroxycloquin, không ghi nhận được cơn hạ đường huyết nào trên bệnh nhân trong vòng 24 tháng theo dõi sau đó.

- Báo cáo thứ 3 được ghi nhận về hạ đường huyết do sử dụng cloroquin. Nồng độ glucose máu nhiều lần hạ xuống mức thấp hơn 2 mmol/l mặc dù bệnh nhân liên tục được truyền dextrose. Mặc dù không rõ mức liều và chỉ định của cloroquin dùng cho bệnh nhân nhưng kết quả khám nghiệm tử thi cho thấy nồng độ cloroquin cao ở mức gây tử vong (52,7 mg cloroquin/100 g mô gan).

Cơ chế giải thích hiện tượng hạ đường huyết do hydroxycloquin hay cloroquin được củng cố bởi các nghiên cứu trên động vật và *in vitro*. Bằng chứng *in vitro* cho thấy cloroquin làm giảm giáng hóa insulin trong tế bào, dẫn đến tăng tích lũy insulin nội bào, làm chậm quá trình tái sản xuất receptor và kích thích chất vận chuyển glucose qua trung gian insulin. Trên động vật, việc điều trị dài ngày bằng cloroquin làm tăng giải phóng insulin ở chuột và làm hạ glucose huyết.

Thông tin từ các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới

- Tháng 10/2013, sau khi rà soát lại thông tin hiện có trong cơ sở dữ liệu EudraVigilance và trong y văn, EMA đã có khuyến cáo bổ sung nguy cơ hạ đường huyết trong tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc chứa hydroxycloquin và cloroquin.

- Tháng 7/2014, Health Canada cũng đưa kết luận rằng đã có đủ bằng chứng để khẳng định mối liên hệ giữa hydroxycloquin và hạ đường huyết, bao gồm cả những ca nghiêm trọng có mất ý thức và cần phải nhập viện.

- Cho đến nay, HSA chưa nhận được bất cứ báo cáo ADR nào về hạ đường huyết liên quan đến việc dùng hydroxycloquin hay cloroquin. Cán bộ y tế được khuyến cáo nên cảnh giác đối với những dấu hiệu hay triệu chứng của hạ đường huyết trên bệnh nhân đang dùng cloroquin hoặc hydroxycloquin, bất kể bệnh nhân có dùng đồng thời các thuốc hạ đường huyết hay không. HSA đang làm việc với các công ty dược phẩm để bổ sung cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết trong tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa hydroxycloquin và cloroquin.

Isotretinoin: Nguy cơ rối loạn tâm thần

Tại Anh, isotretinoin được phê duyệt chỉ định điều trị mụn trứng cá mức độ nặng, không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh toàn thân và các thuốc dùng tại chỗ. Hiện đã có một số báo cáo về rối loạn tâm thần (trầm cảm, lo lắng và một số ít có ý nghĩ cùng hành vi tự sát) trên bệnh nhân dùng isotretinoin.

MHRA đã thực hiện rà soát tất cả những bằng chứng hiện có từ y văn và báo cáo ADR. Kết quả nghiên cứu còn chưa có sự thống nhất và số lượng còn rất hạn chế nên chưa thể kết luận được rằng nguy cơ xuất hiện rối loạn tâm thần ở bệnh nhân dùng thuốc là cao hơn so với người không dùng thuốc. Hiện cũng chưa có cơ chế sinh học nào giải thích vì sao isotretinoin có thể gây rối loạn tâm thần.

MHRA khuyến cáo bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ bất cứ tiền sử bệnh lý tâm thần nào trước khi dùng isotretinoin cũng như nếu xuất hiện bất kỳ biểu hiện rối loạn tâm thần nào trong quá trình điều trị. MHRA đang cập nhật thêm vào tờ thông tin dành cho người bệnh yêu cầu người thân theo dõi về những biểu hiện rối loạn tâm thần có thể xuất hiện khi dùng thuốc.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Isotretinoin chỉ nên được kê đơn dưới sự kiểm soát của một bác sĩ da liễu có kinh nghiệm trong việc dùng thuốc retinoid toàn thân để điều trị mụn và nắm rõ nguy cơ có thể xuất hiện và những việc cần làm để theo dõi trong quá trình điều trị.

- Cảnh báo bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về nguy cơ có thể gây ra những rối loạn tâm thần như trầm cảm, lo âu và ý nghĩ tự sát. Khuyến cáo theo dõi những biểu hiện này.

- Khi kê đơn isotretinoin cho bệnh nhân có tiền sử trầm cảm, cần nhắc nhở thận trọng giữa lợi ích của việc điều trị và nguy cơ có thể xảy ra các rối loạn tâm thần.

- Theo dõi tất cả bệnh nhân để phát hiện dấu hiệu trầm cảm và có biện pháp xử trí phù hợp nếu cần. Việc ngừng sử dụng isotretinoin có thể chưa đủ để làm giảm các triệu chứng và có thể cần sự đánh giá của chuyên gia khoa tâm thần hoặc tâm lý học.

Khuyến cáo các biện pháp giảm thiểu nguy cơ phản ứng có hại trên tim của Corlantor/Procoralan (ivabradin)

Ngày 21/11/2014, EMA đã hoàn tất việc đánh giá chế phẩm Corlantor/Procoralan

(ivabradin) và đưa ra các khuyến cáo để giảm thiểu nguy cơ trên tim, bao gồm nhồi máu cơ tim và chậm nhịp tim khi dùng thuốc này để điều trị đau thắt ngực và suy tim.

Với chỉ định đau thắt ngực, ivabradin chỉ nên được dùng khi nhịp tim lúc nghỉ đạt ít nhất 70 nhịp/phút. Do ivabradin không đem lại lợi ích giảm nguy cơ xuất hiện nhồi máu cơ tim hoặc tử vong tim mạch, thuốc chỉ nên được dùng để cải thiện các triệu chứng của đau thắt ngực. Bác sĩ nên xem xét ngừng sử dụng thuốc nếu triệu chứng của cơn đau thắt ngực không được cải thiện hoặc được cải thiện không đáng kể sau 3 tháng.

EMA khuyến cáo các bác sĩ không kê đơn ivabradin cùng với verapamil hoặc diltiazem (các thuốc có tác dụng làm giảm nhịp tim) và nên theo dõi các biểu hiện của rung nhĩ. Nếu xuất hiện rung nhĩ trong quá trình điều trị, nên cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ xem có nên tiếp tục dùng ivabradin hay không.

Những khuyến cáo này được dựa trên rà soát nghiên cứu SIGNIFY. Trong số bệnh nhân đau thắt ngực, có một sự tăng nhỏ nhưng có ý nghĩa lâm sàng nguy cơ tử vong do các biến cố tim mạch hoặc tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim không gây tử vong ở nhóm ivabradin so với nhóm dùng placebo (17,9% so với 2,1%). EMA cũng rà soát lại những chỉ tiêu đánh giá phụ về độ an toàn và hiệu quả của ivabradin và nhận thấy rằng nguy cơ xuất hiện rung nhĩ tăng lên ở nhóm điều trị bằng ivabradin so với nhóm chứng (4,9% so với 4,1%). Trong nghiên cứu SIGNIFY, rung nhĩ xuất hiện trên 5,3% các bệnh nhân dùng ivabradin so với 3,8% bệnh nhân dùng placebo. Những bệnh nhân trong nghiên cứu SIGNIFY ban đầu dùng ivabradin với mức liều cao hơn so với mức liều được khuyến cáo, sau đó chuyển sang dùng liều 10 mg x 2 lần/ngày, cao hơn mức liều tối đa cho phép hiện tại (7,5 mg x 2 lần/ngày). EMA cho rằng mức liều cao được sử dụng trong nghiên cứu không hoàn toàn giải thích các kết quả về độ an toàn nói trên nhưng nhấn mạnh liều khởi đầu cho điều trị đau thắt ngực không nên vượt quá 5 mg x 2 lần/ngày và liều tối đa không nên vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ngày.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Lợi ích của ivabradin hiện vẫn vượt trội hơn nguy cơ khi dùng thuốc trong các chỉ định được phê duyệt. Nghiên cứu SIGNIFY ghi nhận sự tăng nhỏ (nhưng có ý nghĩa lâm sàng) nguy cơ tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và suy tim ở những bệnh nhân đái tháo đường có triệu chứng điều trị bằng ivabradin và khuyến cáo này được đưa ra nhằm giảm thiểu nguy cơ.

- Dữ liệu từ nghiên cứu SIGNIFY không chứng minh được lợi ích tim mạch của ivabradin ở bệnh nhân động mạch vành không có biểu hiện suy tim lâm sàng. Việc sử dụng thuốc này chỉ đem lại lợi ích điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính không dùng được thuốc chẹn beta, hoặc phối hợp với thuốc chẹn beta trong trường hợp không kiểm soát được tình trạng bệnh với chẹn beta đơn độc.

- Trong điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính, chỉ nên bắt đầu sử dụng ivabradin nếu nhịp tim lúc nghỉ lớn hơn hoặc bằng 70 nhịp/phút.

- Liều khởi đầu của ivabradin không nên vượt quá 5 mg x 2 lần/ngày và liều duy trì của ivabradin không nên vượt quá mức 7,5 mg x 2 lần/ngày.

- Nên ngừng sử dụng ivabradin nếu triệu chứng đau thắt ngực không được cải thiện trong vòng 3 tháng. Cũng nên xem xét ngừng thuốc nếu hiệu quả điều trị đạt được không đáng kể và nếu thuốc không làm giảm nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng trong vòng 3 tháng.

- Chống chỉ định dùng phối hợp ivabradin và verapamil hay diltiazem.

- Trước khi bắt đầu điều trị và tại thời điểm cân nhắc chỉnh liều, nên kiểm tra nhịp tim nhiều lần hay theo dõi điện tâm đồ trong 24 giờ.

- Nguy cơ xuất hiện rung nhĩ tăng lên ở bệnh nhân dùng ivabradin. Nên theo dõi thường xuyên để nếu xuất hiện rung nhĩ, cần cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ xem có nên tiếp tục điều trị bằng ivabradin hay không.

- Nếu nhịp tim khi nghỉ giảm xuống dưới mức 50 lần/phút trong quá trình điều trị hoặc bệnh nhân có triệu chứng liên quan đến chậm nhịp, bác sĩ cần giảm liều (liều thấp nhất là 2,5 mg x 2 lần/ngày). Nếu đã giảm liều nhưng nhịp tim vẫn thấp hơn mức 50 nhịp/phút hoặc bệnh nhân vẫn còn triệu chứng của chậm nhịp tim, cần ngừng dùng thuốc.

Nước oxy già: Nguy cơ tắc nghẽn khí khi sử dụng trong phẫu thuật - không dùng trong hốc kín của cơ thể hay vết thương sâu hoặc vết thương lớn

Tháng 5/2014, MHRA đã nhận được một báo cáo về trường hợp tắc nghẽn khí do sử dụng nước oxy già trong phẫu thuật. Nhiều báo cáo khác cũng đã được ghi nhận trên thế giới liên quan đến tắc nghẽn khí đe dọa tính mạng hoặc tử vong do sử dụng nước oxy già trong phẫu thuật. Đa số các báo cáo trên thế giới mô tả ngừng tim và hô hấp chỉ trong vòng vài giây đến vài phút sau khi dùng nước oxy già để rửa vết thương hoặc sau khi sử dụng miếng gạc được thấm ướt bằng nước oxy già để đắp lên vết thương. Trong một số trường hợp còn đi kèm các biểu hiện sinh khí quá mức như tràn khí phẫu thuật, tràn khí khoang sọ, tràn khí từ tĩnh mạch trung tâm, hoặc xuất hiện bọt khí trong khi siêu âm tim qua đường thực quản. Một số trường hợp không gây tử vong nhưng để lại di chứng tổn thương thần kinh vĩnh viễn như trạng thái thần kinh thực vật hay thiếu oxy não.

Tại Anh, việc sử dụng hydrogen peroxid trong các hốc kín của cơ thể và ở những vết

thương sâu/lớn bị chống chỉ định. Nước oxy già phân hủy nhanh chóng thành nước và sản sinh ra khí oxy khi tiếp xúc với các mô. Nếu phản ứng này xảy ra ở những khoang kín, lượng lớn khí oxy sinh ra sẽ có thể gây ra tắc nghẽn khí.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

Không dùng nước oxy già trong phẫu thuật. Chống chỉ định dùng trong các hốc kín của cơ thể hoặc ở những vết thương sâu/lớn do nguy cơ tắc nghẽn khí có thể xảy ra.

Khuyến cáo mới về việc sử dụng các thuốc chứa colistin hoặc natri colistimethat

Ngày 24/10/2014, EMA thông báo đã rà soát lại độ an toàn và hiệu quả của các chế phẩm kháng sinh chứa colistin hoặc natri colistimethat và khuyến cáo cần thay đổi nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân trong điều trị trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng đã đề kháng với các kháng sinh thông thường.

Ủy ban thuốc sử dụng trên người (CHMP) đã xem xét thông tin về dược động học, hiệu quả và an toàn của các kháng sinh nhóm polymyxin. Các

thuốc được rà soát đợt này bao gồm các thuốc chứa natri colistimethat dùng đường tiêm hoặc đường khí dung dưới dạng dịch lỏng vào phổi. Natri colistimethat được chuyển hóa thành hoạt chất colistin trong cơ thể người. Các chế phẩm sử dụng qua đường uống (chủ yếu là các thuốc chứa colistin không được hấp thụ vào cơ thể nhưng có tác dụng tại chỗ ở ruột) và các chế phẩm dùng ngoài không nằm trong đợt rà soát này.

CHMP kết luận rằng tiêm hoặc truyền (nhỏ giọt) natri colistimethat chỉ nên ưu tiên để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm khi việc lựa chọn các kháng sinh khác bị hạn chế. Kháng sinh này nên được dùng phối hợp với các kháng sinh khác nếu có thể. CHMP cũng khuyến cáo liều dùng của natri colistimethat nên được kê đơn theo đơn vị quốc tế (IU). Do liều dùng của natri colistimethat có thể được viết dưới nhiều dạng khác nhau nên cần có một bảng quy đổi trong nhãn thuốc và tờ

hướng dẫn sử dụng thuốc. Những bệnh nhân nặng nên được dùng liều tải để nhanh chóng đạt được nồng độ kháng sinh có hiệu quả trong cơ thể. Mặc dù những thông tin hiện có rất hạn chế, Ủy ban này vẫn đưa ra khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân có suy thận và trẻ em, đồng thời, cung cấp những hướng dẫn về liều dùng cho bệnh nhân người lớn tiêm thuốc vào tủy sống hoặc não thất.

CHMP cũng cho rằng thuốc có thể được sử dụng qua đường khí dung hoặc bằng máy xông khí dung, để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn mạn tính do *Pseudomonas aeruginosa* ở những bệnh nhân bị xơ nang (các chế phẩm dùng bằng đường khí dung dưới dạng bột có liều dùng và phân bố trong cơ thể khác biệt và không liên quan đến những kết luận trong lần rà soát này).

Ngày 11/02/2015, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 2484/QLD-TT cung cấp thông tin này cho cán bộ y tế.