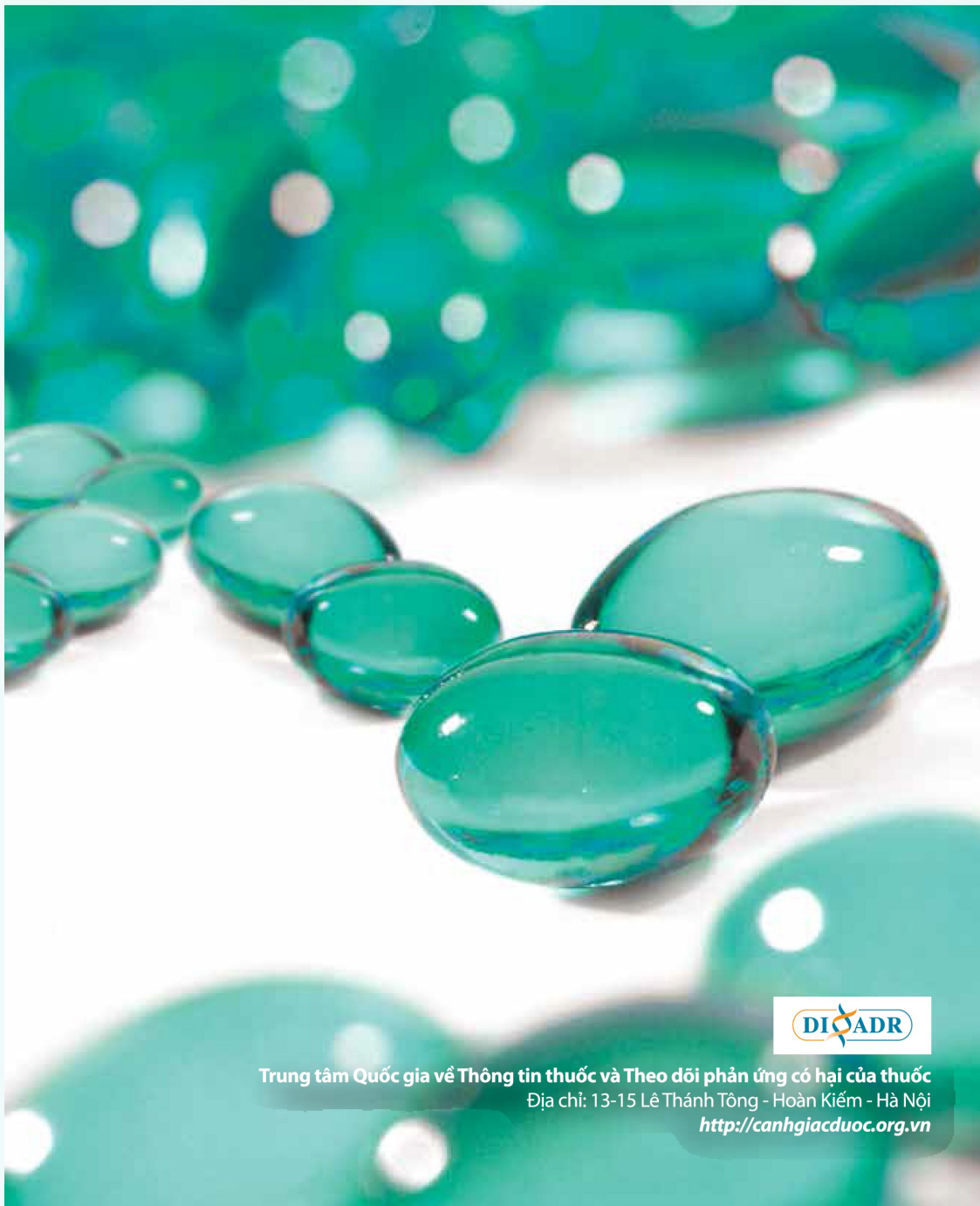


# BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 3-2022



Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội

<http://canhgiacduoc.org.vn>

## MỤC LỤC



**VAI TRÒ CỦA VITAMIN VÀ  
CÁC KHOÁNG CHẤT TRONG  
QUẢN LÝ ĐAU** 1

**THUỐC KHÁNG HISTAMINE H1:  
TỔNG HỢP THÔNG TIN BIÊN CỐ  
BẤT LỢI VÀ GIỚI HẠN ĐỘ TUỔI  
SỬ DỤNG Ở TRẺ EM TỪ Y VĂN** 7

**TƯƠNG TÁC  
GIỮA SPIRONOLACTON  
VÀ CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN  
HỆ RENIN – ANGIOTENSIN:  
QUẢN LÝ NGUY CƠ TRONG  
THỰC HÀNH LÂM SÀNG** 10

**ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC** 12

**Chịu trách nhiệm xuất bản:** GS. TS. Nguyễn Hải Nam  
**Chịu trách nhiệm nội dung:** PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh  
**Ban biên tập và trị sự:** ThS. Võ Thị Thu Thủy  
ThS. Đặng Bích Việt  
ThS. Nguyễn Thị Tuyến

**Cơ quan xuất bản:** Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội  
Điện thoại: (024) 3933 5618 - Fax: (024) 3933 5642

## VAI TRÒ CỦA VITAMIN VÀ CÁC KHOÁNG CHẤT TRONG QUẢN LÝ ĐAU

Nguồn: <https://www.uspharmacist.com/article/vitamins-and-minerals-for-pain-management>

Nguyễn Phương Thảo, Nguyễn Thị Thu Hằng, Nguyễn Thị Cúc

**TÓM TẮT:** Khoảng 1/5 người Mỹ trưởng thành gặp vấn đề đau hàng ngày hoặc trong hầu hết các ngày, những cơn đau này gây ảnh hưởng bất lợi đến sức khỏe và tinh thần của các bệnh nhân và có khả năng dẫn đến suy nhược cơ thể. Việc quản lý đau một cách hợp lý đang ngày càng được quan tâm do hậu quả và các vấn đề của việc lạm dụng và quá liều opioid (the opioid epidemic - “cuộc khủng hoảng opioid”). Khi các thuốc được kê đơn không làm giảm cơn đau của bệnh nhân hoặc không dễ dàng tiếp cận được, người bệnh sẽ tìm kiếm các liệu pháp điều trị thay thế. Vitamin và các khoáng chất là một trong những lựa chọn đã thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Mặc dù bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các chất này còn hạn chế, nhưng các dược sĩ vẫn luôn đóng vai trò quan trọng tư vấn giúp bệnh nhân đưa ra các quyết định có căn cứ về việc sử dụng vitamin và khoáng chất.

Tại Hoa Kỳ, đau mạn tính là một trong những nguyên nhân hàng đầu khiến người dân tìm đến các biện pháp điều trị, tình trạng này gây ảnh hưởng bất lợi đến sức khỏe và tinh thần của bệnh nhân, có thể khiến người bệnh suy nhược. Dựa trên Khảo sát phỏng vấn sức khỏe Quốc gia năm 2019, khoảng 1/5 số người trưởng thành ở Hoa Kỳ gặp các cơn đau vào hầu hết các ngày hoặc hàng ngày. Việc quản lý đau một cách hợp lý đang ngày càng được quan tâm do hậu quả và các vấn đề của việc lạm dụng và quá liều opioid. Khi các thuốc được kê đơn không làm giảm cơn đau hoặc không dễ dàng tiếp cận được, người bệnh sẽ tìm kiếm các liệu pháp điều trị thay thế. Năm 2011, đau mạn tính được ghi nhận gây hao tổn kinh phí từ 560 tỷ đến 635 tỷ đô la mỗi năm, trong đó chi phí liên quan trực tiếp đến chăm sóc sức khỏe bệnh nhân chỉ chiếm từ 261 tỷ đến 300 tỷ đô la.

Hiệp hội nghiên cứu đau quốc tế (IASP) định nghĩa *đau* là “Một cảm giác khó chịu, có tính chất cảm tính, đi kèm hoặc tương tự với những tổn thương thực thể hoặc tiềm tàng của các mô”. Theo định nghĩa, tình trạng đau của người bệnh và các phương pháp điều trị tối ưu tương ứng tùy thuộc vào cách phân loại đau. Có bốn cách phân loại đau phổ biến dựa trên cơ chế sinh lý bệnh (đau cảm thụ hoặc

đau thần kinh), thời gian (cấp tính hoặc mạn tính), căn nguyên (ác tính hoặc không ác tính) hoặc vị trí giải phẫu. Mục tiêu của việc điều trị bất kỳ loại đau nào là cải thiện chất lượng cuộc sống, chức năng hoạt động và sự thoải mái của người bệnh.

Trong suốt 3 thập kỷ qua, cách tiếp cận và quản lý đau đã trở thành một lĩnh vực trọng tâm chính. Vào những năm 1990, việc đánh giá và điều trị đau không đầy đủ được coi là một tình trạng y tế khẩn cấp và xem như “dấu hiệu quan trọng thứ 5” (ngoài 4 dấu hiệu sinh tồn chính: nhiệt độ, mạch, hô hấp và huyết áp). Với nỗ lực trong việc quản lý đau và sự xuất hiện của các sản phẩm thuốc mới, việc kê đơn opioid rộng rãi đã dẫn đến một cuộc “khủng hoảng opioid” toàn cầu. Để giải quyết tình trạng này, các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị đã xác định các phương thức quản lý đau thay thế. Hầu hết các hướng dẫn điều trị gần đây và các báo cáo thực hành ca lâm sàng tốt đã khuyến cáo quản lý đau theo hướng cá thể hóa, đa mô thức và toàn diện bao gồm thuốc, liệu pháp phục hồi, thủ thuật can thiệp, phương pháp tiếp cận hành vi - sức khỏe cũng như trị liệu hỗ trợ và tích hợp. Tuy nhiên, hạn chế của các tài liệu này là thiếu bàn luận về vai trò của vitamin và khoáng chất trong việc quản lý đau. Theo một cuộc khảo sát được thực

hiện vào năm 2002, hơn một phần ba số người Mỹ sử dụng trị liệu hỗ trợ và thay thế. Bởi các dược sĩ thường là những nhân viên y tế có thể đưa ra những tư vấn ban đầu về thuốc không kê đơn khi người bệnh tìm đến các giải pháp điều trị y tế nhằm giải quyết tình trạng đau. Do đó, nhận thức về vai trò có thể có của các tác nhân này trong việc quản lý đau đóng vai trò quan trọng.

### **ĐAU THẦN KINH**

Tổ chức IASP định nghĩa *đau thần kinh* là "đau do tổn thương hoặc bệnh của hệ thần kinh giao cảm". Tình trạng này có thể do một số căn nguyên bao gồm đái tháo đường, ung thư, nghiện rượu mạn tính, nhiễm vi rút herpes zoster, tổn thương dây thần kinh, nhiễm độc thuốc và các tổn thương hệ thần kinh trung ương như tai biến mạch máu não, chấn thương tủy sống và bệnh lý đa xơ cứng. Các chiến lược điều trị đau tay bằng thuốc hiện nay bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (venlafaxin và

duloxetine), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống co giật (gabapentin và pregabalin). Với bản chất phức tạp của đau thần kinh và sự đa dạng của các triệu chứng, tỷ lệ đau thần kinh có thể lên tới 10% dân số, do đó nhu cầu về các phương pháp điều trị mới ngày càng tăng kéo theo sự chú ý nghiên cứu về bổ sung vitamin.

### **Vitamin B12**

Các mô hình thực nghiệm trên động vật đã chỉ ra một số cơ chế tác dụng của vitamin B12 giúp giảm đau thần kinh ở người (**Bảng 1**). Một tổng quan hệ thống gần đây gồm 325 bài báo cho thấy các nghiên cứu chỉ ra sử dụng vitamin B12 có hiệu quả nhất trong điều trị bệnh thần kinh ngoại biên là đau thần kinh sau zona (PHN), bệnh lý thần kinh ngoại biên do đái tháo đường và bệnh lý thần kinh ngoại biên liên quan đến rượu. Tổng quan không ghi nhận nghiên cứu bác bỏ công dụng của vitamin B12 đối với chứng đau thần kinh.

### **Bảng 1. Một số cơ chế được đề xuất dựa trên mô hình thực nghiệm trên động vật của vitamin B12 với tác dụng giảm đau thần kinh**

Vitamin B12 có tác động tích cực đến việc tái tạo các tế bào thần kinh thông qua phát triển các sợi trục, tốc độ dẫn truyền thần kinh và sự biệt hóa tế bào Schwann.

Vitamin B12 có thể ức chế tổng hợp enzym COX (cyclooxygenase) và prostaglandin.

Vitamin B12 làm giảm nồng độ homocystein trong máu, qua đó thúc đẩy quá trình tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh (noradrenalin và 5-hydroxytryptamin) có thể có vai trò giảm đau

Vitamin B12 có thể ức chế cảm giác đau thông qua TRPV1 (kênh cation không chọn lọc có chủ yếu ở các neuron cảm thụ đau), hoạt tính của TRPV1 giảm khi tiếp xúc với nhiệt, acid và capsaicin.

**Bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường:** Tăng đường huyết (và tăng lipid máu) làm tăng sản xuất các gốc oxy hóa hoạt động (ROS), các sản phẩm glycat hóa bền vững (AGEs) và các loại đường không hòa tan như sorbitol. Các sản phẩm này gây ra tổn thương tế bào và tạo môi trường tiền viêm, đặc biệt ảnh hưởng đến các tế bào thần kinh ngoại vi. Mặc dù việc sử dụng vitamin B12 cho bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường có xu hướng tăng, nhưng bằng chứng ủng

hộ là không đầy đủ vì hầu hết các thử nghiệm nghiên cứu thiếu thời gian theo dõi hoặc cỡ mẫu chưa đủ lớn và không có nhóm giả dược (placebo) để so sánh. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu trong số này tập trung vào việc sử dụng bổ sung vitamin B12 có phối hợp với các thuốc gabapentinoid (gabapentin, pregabalin) và các vitamin nhóm B khác, do đó gây hạn chế cho việc đánh giá hiệu quả đơn lẻ của vitamin B12.

### ***Đau thần kinh sau zona (PHN):***

PHN là cơn đau dai dẳng kéo dài trên 4 tháng sau phát ban của bệnh zona do vi rút *Herpes zoster* gây ra. Tình trạng viêm gây ra bởi vi rút làm xơ hóa các sợi trục thần kinh khiến chúng hoạt động phóng điện một cách tự phát, ngẫu nhiên và biểu hiện phản ứng không tương xứng với các kích thích, dẫn đến tăng nhạy cảm ở các cơ quan ngoại vi và có cảm giác đau cả khi không có kích thích gây đau (chứng loạn cảm giác), có khả năng gây đau kéo dài kể cả khi không còn tổn thương mô. Năm thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng được đưa vào tổng quan hệ thống cho thấy vitamin B12 rất hữu ích (dù được sử dụng đơn trị liệu hay đóng vai trò là liệu pháp bổ trợ) đối với PHN không phụ thuộc vào vị trí biểu hiện cơn đau.

### ***Bệnh thần kinh ngoại biên liên quan đến rượu:***

Sự thiếu hụt vitamin do nghiện rượu mạn tính dẫn đến các biến chứng hủy myelin của các tế bào thần kinh ngoại vi và làm chậm dẫn truyền thần kinh do nhiễm độc thần kinh gây ra bởi rượu. Các triệu chứng thường đối xứng và xa, bao gồm dị cảm, chuột rút, yếu và đau. Bổ sung vitamin trong trường hợp này sẽ giúp giảm các biến chứng đó. Việc bổ sung vitamin B12 có thể mang lại lợi ích trong việc cải thiện cơn đau.

### ***Kẽm***

Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý thần kinh ngoại biên do hóa trị liệu (CIPN) chưa được xác định rõ ràng, giả thuyết cơ chế có thể liên quan đến sự thoái hóa sợi trục do tiếp xúc lâu dài với các tác nhân hóa trị liệu. Một nguyên nhân có thể là do sự gia tăng các gốc oxy hóa tự do (ROS) từ các thuốc hóa trị liệu, vì vậy việc sử dụng các chất chống oxy hóa để điều trị hoặc ngăn ngừa CIPN đang được tiếp tục nghiên cứu. Bảng câu hỏi dựa trên Nghiên cứu về Chế độ ăn uống, Tập luyện, Lối sống và Tiềm lượng Ung thư (DELCaP) đã cho thấy mối tương quan giữa việc sử dụng vitamin tổng hợp với giảm tỷ lệ mắc CIPN ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III có sử dụng doxorubicin, cyclophosphamid và paclitaxel. Tuy nhiên nguy cơ giảm đáng kể tỷ lệ mắc

CIPN không có ý nghĩa thống kê ở nhóm chỉ bổ sung một loại vitamin. Một nghiên cứu trên mô hình chuột với CIPN gây ra bởi paclitaxel đã ghi nhận có sự giảm nhạy cảm đau tại chỗ phụ thuộc vào liều lượng sau khi dùng kẽm trong tối đa 4 ngày. Nghiên cứu này cho thấy sự bổ sung kẽm ngoại sinh có tác dụng ức chế TRPV1 (một protein vận chuyển cation không chọn lọc), do đó ngăn chặn sự nhạy cảm do paclitaxel gây ra đối với các thụ thể ngoại vi. Nghiên cứu Pathways cho thấy phụ nữ bắt đầu sử dụng kẽm và các chất chống oxy hóa khác sau khi được chẩn đoán có nguy cơ mắc CIPN cao hơn người không được chẩn đoán từ 2 đến 3 lần trong 6 tháng theo dõi. Như vậy, cần có các nghiên cứu sâu hơn về việc sử dụng kẽm để điều trị CIPN trước khi có bất kỳ thay đổi nào đối với các khuyến cáo điều trị.

### ***Vitamin E***

Vitamin E, là một chất chống oxy hóa tan trong dầu quan trọng. Mối liên quan giữa vitamin E và vai trò của các gốc oxy hóa tự do (ROS) trong đau thần kinh vẫn đang được nghiên cứu. Năm 2006, một nghiên cứu trên mô hình chuột đã kết luận rằng sử dụng vitamin E - tiêm một lần duy nhất, liều cao (0,1, 1 hoặc 5 g/kg, không có liều tương đương ở người do sự khác biệt về tỷ lệ chuyển hóa giữa các loài) hoặc liều thấp lặp lại hàng ngày (50 hoặc 100 mg/kg, tương đương với 3g ở người nặng 60kg) làm giảm các biểu hiện liên quan đến loạn cảm đau cơ học. Tương tự như kết quả của nghiên cứu DELCaP, một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III trên bệnh nhân ung thư đang điều trị bằng hóa chất (gây độc thần kinh) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc CIPN bất kể có sử dụng vitamin E hay không. Các nhà nghiên cứu nhận thấy có sự giảm nhẹ thời gian đau thần kinh ở những bệnh nhân dùng 400 mg vitamin E hai lần mỗi ngày; tuy nhiên, họ cũng lưu ý rằng liều lượng như vậy có thể quá thấp để đạt được lợi ích đáng kể. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng so sánh việc bổ sung vitamin E với giả dược (placebo) như là liệu pháp bổ trợ cho phác đồ điều trị đau chuẩn ở bệnh

thần kinh do đái tháo đường đã đưa ra kết luận vitamin E có hiệu quả trong việc giảm một số cơn đau, nhưng không ghi nhận sự cải thiện về chất lượng cuộc sống.

### **ĐAU MẠN TÍNH**

Theo IASP, *đau mạn tính* là "cơn đau dai dẳng hoặc tái phát trong hơn 3 tháng." Các nguyên tắc về việc điều trị đau thần kinh và đau mạn tính có thể tương tự nhau, vì một số dạng đau thần kinh có thể trở thành đau mạn tính. Các lựa chọn điều trị ưu tiên hàng đầu là các biện pháp không dùng thuốc (chế độ ăn uống, tập thể dục, thay đổi hành vi, lối sống) và kê đơn thuốc giảm đau không opioid. Tuy nhiên, do tính chất của đau mạn tính, nhiều bệnh nhân đã được kê đơn opioid. Đau mạn tính là nguyên nhân hàng đầu gây mất khả năng hoạt động ở người Mỹ trưởng thành, do đó các phương pháp điều trị thay thế cũng được thúc đẩy đáng kể, bao gồm việc nghiên cứu về vitamin và khoáng chất.

### **Vitamin C**

Sự thiếu hụt vitamin C (nồng độ trong huyết tương <11 µmol/L) biểu hiện của chứng đau cơ liên quan đến bệnh Scorbut và đau khớp ở đầu gối, cổ tay và mắt cá chân do chảy máu từ lòng mạch vào các mô cơ xương. Sự thiếu hụt vitamin này rất hiếm xảy ra ở các nước phát triển (<6% ở Mỹ), đối tượng bị ảnh hưởng chủ yếu là các bệnh nhân người cao tuổi, bệnh nhân ung thư và các bệnh nhân nặng. Việc sử dụng vitamin C đã được chứng minh là có hiệu quả nhất định trong việc quản lý đau.

**Hội chứng đau cục bộ phức hợp (CRPS):** Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng đã chứng minh rằng việc bổ sung vitamin C làm giảm tỷ lệ mắc CRPS ở bệnh nhân phẫu thuật cổ tay và mắt cá chân, với liều lượng hiệu quả nhất là 0,5 g trở lên mỗi ngày. Mức liều này cũng được dùng dự phòng viêm xương khớp ở những bệnh nhân có phẫu thuật thay thế khớp, những bệnh nhân này sau đó đều không mắc CRPS.

**Bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp:** Những bệnh

nhân bị viêm khớp dạng thấp có lượng vitamin C trung bình thấp hơn khoảng một nửa so với những người khỏe mạnh. Một nghiên cứu ghi nhận tổng số cơn đau ở một bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giảm sau khi truyền vitamin C liều cao hai lần mỗi tuần. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân viêm xương khớp sử dụng canxi ascorbat 1g đường uống mỗi ngày cho thấy mức độ giảm đau chỉ bằng 50% so với khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Điều đó cho thấy ở những bệnh nhân có bệnh xương khớp, việc dùng vitamin C đường tiêm mang lại hiệu quả hơn so với đường uống.

### **Đau do phẫu thuật chỉnh hình:**

Vitamin C có tác dụng điều tiết đến sự hình thành xương và collagen. Một nghiên cứu trên 16 bệnh nhân mắc bệnh Paget xương cho thấy có tình trạng đau có cải thiện sau khi uống vitamin C 3g/ngày trong 2 tuần. Tuy nhiên, so với điều trị bằng calcitonin, hiệu quả giảm đau của vitamin C trên bệnh lý này thấp hơn.

### **Đau thần kinh sau zona (PHN):**

Nồng độ vitamin C trong huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh Zona thấp hơn nhiều so với người khỏe mạnh và điều này làm tăng nguy cơ bị đau sau Zona (PHN). Các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng cho thấy sử dụng vitamin C đường tiêm làm giảm tỷ lệ mắc PHN và giảm đau kéo dài.

### **Đau do ung thư:**

Bệnh nhân ung thư thường có nhu cầu vitamin C cao và lưu lượng tuần hoàn thấp hơn những người khỏe mạnh. Các nghiên cứu dựa trên bảng câu hỏi kiểm tra chất lượng cuộc sống cho thấy tình trạng đau đã cải thiện đáng kể (>30%) sau khi dùng vitamin C theo đường uống hoặc đường tiêm.

### **Giảm nhu cầu về opioid:**

Bệnh nhân sử dụng opioid giảm các triệu chứng cai nghiện khi dùng kèm vitamin C. Một vài nghiên cứu cũng cho thấy những bệnh nhân này cần dùng opioid (tính tương đương theo morphin) ít hơn so với những bệnh nhân không sử dụng cùng vitamin C.

## Vitamin D

Sự thiếu hụt vitamin D có liên quan đến một số nguyên nhân gây đau mạn tính, bao gồm bệnh đái tháo đường típ 1, tăng huyết áp, hội chứng chuyển hóa, thiếu máu cơ tim cục bộ, ngã, gãy xương, trầm cảm và ung thư. Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy mối liên quan giữa sự thiếu hụt vitamin D với bệnh hồng cầu hình liềm, đau khớp do ức chế men aromatase, đau đầu, PHN, đau ở bệnh nhân dùng opioid liều cao, và các loại đau cơ xương khớp và đau do phẫu thuật chỉnh hình. Trong những trường hợp này, mức độ đau và sử dụng opioid được báo cáo gia tăng ở những bệnh nhân có sự thiếu hụt nồng độ vitamin D trong máu. Ngoài tác dụng đối với xương và nội tiết tố, vitamin D còn điều hòa các phản ứng viêm qua trung gian hệ miễn dịch mắc phải. Tương tự như việc bổ sung vitamin C, việc sử dụng vitamin D trong những trường hợp này ngăn ngừa cơn đau liên quan đến sự thiếu hụt vitamin (<30 nmol/L) và ít có tác dụng ở những bệnh nhân đã có đủ lượng vitamin D cần thiết. Hiện tại chưa có đủ bằng chứng để thay đổi các khuyến nghị liên quan đến việc bổ sung vitamin D, do đó cần tiến hành nhiều nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

## Magie

Magie là một chất đối kháng với các thụ thể tạo điện thế *N*-methyl-D-aspartate. Khi gắn vào các thụ thể này, magie có tác dụng giảm kích thích đau bằng cách ngăn ngừa và làm giảm tình trạng quá mẫn cảm với cơn đau. Magie làm giảm sự hưng phấn thần kinh cơ do có tác dụng đối kháng với canxi trong giải phóng acetylcholin. Để xem xét điều chỉnh thay đổi các khuyến nghị đối với việc giảm đau, cần tiến hành các nghiên cứu bàn luận kỹ hơn về vấn đề này trước khi đưa ra quyết định. Tuy nhiên sử dụng magie cho các trường hợp sau đây đã được ghi nhận và hứa hẹn nhiều tiềm năng tích cực

***Đau liên quan đến phẫu thuật (Perioperative):*** Một tổng quan hệ thống phân tích dữ liệu từ 27 thử

thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, cho thấy việc sử dụng magie tác dụng toàn thân (tiêm/truyền tĩnh mạch) trong suốt quá trình gây mê của bệnh nhân có thể làm giảm đau sau phẫu thuật mà không làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi. Phác đồ điều trị thông thường với liều nạp từ 30 mg/kg đến 50 mg/kg sau đó là liều duy trì từ 6 mg/kg đến 20 mg/kg mỗi giờ. Magie cũng có liên quan đến làm tăng ổn định huyết động trong quá trình phẫu thuật cũng như giúp hạn chế lượng thuốc gây mê và opioid cần sử dụng. Thuốc không có hiệu quả trong việc giảm đau liên quan đến phẫu thuật lấy thai, phẫu thuật cắt tử cung, phẫu thuật thoát vị bẹn, và phẫu thuật suy giãn tĩnh mạch. Tuy nhiên, đáng chú ý là các nghiên cứu đưa ra kết quả này chỉ sử dụng magie một liều duy nhất thay vì sử dụng liều nạp kết hợp với truyền liên tục.

***Chứng đau nửa đầu:*** Sự giảm nồng độ magie huyết đã được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc chứng đau nửa đầu, tuy nhiên căn nguyên của tình trạng này vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Kết quả bổ sung magie không đồng nhất trong việc ngăn ngừa và điều trị chứng đau nửa đầu giữa các bệnh nhân. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt trong dạng bào chế, liều lượng và cách dùng magie cũng như phân loại đau nửa đầu.

***Đau cơ xơ hóa:*** Bệnh nhân bị đau cơ xơ hóa có nồng độ magie huyết thấp và lượng magie hấp thu cũng thấp. Bổ sung magie được cho là có lợi vì vitamin này làm giảm nồng độ chất P, có liên quan đến việc giảm đau do đau cơ xơ hóa.

***PHN:*** Magie sulfat tiêm tĩnh mạch với liều 30 mg/kg trong 30 phút được chứng minh là làm giảm hoặc hết hoàn toàn cơn đau ở bệnh nhân sau zona (PHN). Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng magie có hiệu quả tương tự như ketamin trong việc giảm đau liên quan đến đau sau zona (PHN), tuy nhiên cần tiến hành nhiều nghiên cứu hơn trước khi đưa ra khuyến nghị magie sulfat là một lựa chọn trong điều trị.

**CIPN:** Một nghiên cứu năm 2004 ghi nhận việc truyền canxi và magie (Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>) trước và sau khi dùng oxaliplatin có thể ngăn ngừa sự phát triển của CIPN. Các phân tích gộp và tổng quan hệ thống đưa ra các kết quả không nhất quán. Mặc dù hiệu quả của các vitamin này chưa được khẳng định rõ ràng, nhưng việc sử dụng các dịch truyền này đã được áp dụng trong thực hành lâm sàng.

### KẾT LUẬN

Đau là một tình trạng sức khỏe phức tạp, có tác động khác nhau trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau.

Mặc dù một số liệu pháp dược lý, thuốc nhằm quản lý đau tương đối sẵn có, tuy nhiên không có một phác đồ điều trị chung nào phù hợp cho tất cả các bệnh nhân. Vitamin và khoáng chất có thể là một lựa chọn thay thế giúp giảm đau, đặc biệt đối với chứng đau thần kinh và đau mạn tính. Mặc dù bằng chứng ủng hộ việc sử dụng vitamin và khoáng chất còn hạn chế, các dược sĩ vẫn cần phát huy vai trò tư vấn giúp bệnh nhân đưa ra quyết định có cơ sở về việc sử dụng các chất này.

(Tiếp theo trang 9)

### Tài liệu tham khảo

1. AHFS Drug Information (2022), "Antihistamines General Statement", Retrieved, from <https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a382920?hspl=antihistamin>.
2. Food and Drug Administration (2018), "Use Caution When Giving Cough and Cold Products to Kids", Retrieved 5th October, 2022, from <https://www.fda.gov/drugs/special-features/use-caution-when-giving-cough-and-cold-products-kids>.
3. Halmo L. S., Wang G. S., et al. (2021), "Pediatric Fatalities Associated With Over-the-Counter Cough and Cold Medications", *Pediatrics*, 148(5), pp.
4. Joint Formulary Committee (2021), "Chapter 3 Respiratory system, Allergic conditions", *BNF for Children 2020-2021*, pp. 180-181.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2009), "Over-the-counter cough and cold medicines for children", Retrieved 1st October, 2022, from <https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-counter-cough-and-cold-medicines-for-children>.
6. Medsafe (New Zealand) (2013), "Children and Sedating Antihistamines", Retrieved 5th October, 2022, from <https://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/mar2013childrenandsedatingantihistamines.htm>.
7. Palmer R. B., Reynolds K. M., et al. (2020), "Adverse events associated with diphenhydramine in children, 2008-2015", *Clin Toxicol (Phila)*, 58(2), pp. 99-106.
8. Parisi G. F., Leonardi S., et al. (2020), "Antihistamines in children and adolescents: A practical update", *Allergol Immunopathol (Madr)*, 48(6), pp. 753-762.
9. Therapeutic Goods Administration (TGA) (2022), "First-generation oral sedating antihistamines - do not use in children", Retrieved 5th October, 2022, from <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/first-generation-oral-sedating-antihistamines-do-not-use-children>.
10. Therapeutic Goods Administration (TGA) (2018), "First-generation oral sedating antihistamines - use in children", Retrieved 1st October, 2022, from <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/medicines-safety-update-volume-9-number-1-february-march-2018>.
11. Wang G. S., Reynolds K. M., et al. (2022), "Adverse Events Related to Accidental Unintentional Ingestions From Cough and Cold Medications in Children", *Pediatr Emerg Care*, 38(1), pp. e100-e104.



## THUỐC KHÁNG HISTAMINE H1: TỔNG HỢP THÔNG TIN BIẾN CỐ BẤT LỢI VÀ GIỚI HẠN ĐỘ TUỔI SỬ DỤNG Ở TRẺ EM TỰ Y VĂN

Nguyễn Thị Tuyền

Thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 hay thuốc kháng histamin có tác dụng an thần được đưa vào sử dụng trên lâm sàng từ những năm 1940 và hiện nay vẫn được sử dụng rộng rãi. Các thuốc này có khả năng đi qua hàng rào máu não và liên kết với receptor không phải histamin và chọn lọc ít hơn với thụ thể H1 ngoại vi hoặc trung ương. Thuốc kháng histamin an thần có xu hướng gây ra nhiều phản ứng có hại hơn thuốc kháng histamin “thế hệ thứ 2” hoặc “không an thần” [9].

Các thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 bao gồm alimemazin, brompheniramin, chlorpheniramin, clemastin, cyproheptadin, dexchlorpheniramin, dimetinden, diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, pheniramin, promethazin và triprolidin. Về mặt dược lý, có sự khác biệt giữa các thuốc về thời gian tác dụng, tác dụng an thần và tác dụng kháng muscarinic, đáp ứng với thuốc kháng histamin có thể khác nhau tùy từng trẻ nhỏ [8], [9].

Các thuốc kháng histamin thế hệ 1 và thế hệ 2 được chỉ định để điều trị các tình trạng dị ứng cấp tính. Với các tình trạng có triệu chứng dai dẳng hơn cần điều trị thường xuyên, nên sử dụng kháng histamin thế hệ 2 để giảm thiểu nguy cơ an thần [4]. Các thuốc kháng histamin đường uống được sử dụng trong điều trị viêm mũi dị ứng, đặc biệt là viêm mũi dị ứng theo mùa, có thể có hiệu quả trong viêm mũi vậ mạch, hắt hơi, tuy nhiên thuốc ít có hiệu quả trong điều trị nghẹt mũi. Thuốc kháng histamin cũng được sử dụng tại chỗ để điều trị các phản ứng dị ứng ở mắt và mũi. Thuốc kháng histamin đường uống có thể được sử dụng để điều trị mày đay, ngứa, côn trùng đốt. Các thuốc này cũng được sử dụng trong kiểm soát buồn nôn và nôn, chóng đau nửa đầu, hỗ trợ điều trị sốc phản vệ và phù mạch. Các thuốc kháng histamin thế hệ 2 tương đối an

toàn và hiệu quả ở trẻ nhỏ [4].

Báo cáo của Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC Hoa Kỳ) ghi nhận chế phẩm điều trị ho và cảm lạnh (cough and cold medication – CCM) chứa carbinoxamin, pseudoephedrin, paracetamol và/hoặc dextromethorphan được xác định là nguyên nhân gây tử vong ở 3 trẻ từ 6 tháng tuổi trở xuống trong năm 2005 [1]. Nguyên nhân thực sự gây tử vong có thể do dùng quá liều 1 loại thuốc, tương tác giữa các thuốc, tình trạng bệnh lý nền sẵn có hoặc kết hợp các yếu tố trên. Ngoài ra, ước tính có khoảng 1.519 trẻ dưới 2 tuổi đã nhập khoa cấp cứu tại Hoa Kỳ trong giai đoạn 2004-2005 vì các biến cố bất lợi, bao gồm dùng quá liều thuốc, liên quan đến các chế phẩm CCM [2]. Mức liều các chế phẩm CCM gây phản ứng có hại hoặc tử vong ở bệnh nhi dưới 2 tuổi không được xác định và không có khuyến cáo cụ thể về liều lượng. Đồng thời, các bằng chứng được công bố về hiệu quả và nguy cơ gây độc (bao gồm quá liều gây tử vong) còn rất hạn chế [1]. Năm 2008, FDA đã đưa ra khuyến cáo không sử dụng các sản phẩm này cho trẻ dưới 2 tuổi, và các nhà sản xuất sau đó đã tự nguyện sửa tờ Hướng dẫn sử dụng các thuốc CCM bổ sung thông tin không sử dụng cho trẻ dưới 4 tuổi [2]. Các thuốc kháng histamin có khả năng gây buồn ngủ, đặc biệt khi phối hợp cùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác, do vậy, chỉ sử dụng 1 trong các loại thuốc này dưới sự giám sát của bác sĩ điều trị. Một số nhãn thuốc chứa kháng histamin cũng bổ sung khuyến cáo không sử dụng sản phẩm để an thần hoặc làm trẻ buồn ngủ [1], [3]. Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm khác trên thế giới như Úc, New Zealand, Anh cũng khuyến cáo không sử dụng các thuốc kháng histamin thế hệ 1 đường uống cho trẻ nhỏ dưới 2 tuổi do có khả năng

gây ức chế hô hấp dẫn đến tử vong [5], [6], [10].

Năm 2009, Ủy ban về sử dụng thuốc trên người tại Anh (CHM) đã rà soát và đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng chế phẩm điều trị ho và cảm lạnh không kê đơn, trong đó có các thuốc kháng histamin thế hệ 1 ở trẻ nhỏ [5]. CHM kết luận chưa có bằng chứng chắc chắn chứng minh hiệu quả của các thuốc này. Đồng thời, một số trường hợp xuất hiện biến cố nghiêm trọng đã được ghi nhận, do đó, nguy cơ của các thuốc trên đã vượt trội lợi ích của thuốc. Cơ quan này khuyến cáo các sản phẩm CCM không được sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi. Đối với trẻ em trên 6 tuổi, nguy cơ từ các thành phần này được giảm bớt vì trẻ ít bị ho và cảm lạnh hơn, do đó ít phải dùng thuốc hơn. Ngoài ra, trẻ lớn có tuổi và cân nặng tăng lên, nguy cơ nhiễm độc sẽ thấp hơn và trẻ nhận thức được liều thuốc có hiệu quả hay không. Vì vậy, các loại thuốc CCM vẫn có thể tiếp tục được sử dụng ở những trẻ trên 6 tuổi, tuy nhiên, chỉ được mua tại các hiệu thuốc nơi có dược sĩ tư vấn. CHM cũng khuyến cáo cần có thêm nghiên cứu về hiệu quả của các sản phẩm này đối với trẻ em trên 6 tuổi.

Trước năm 2018, Cơ quan quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã có khuyến cáo thuốc kháng histamin an thần đường uống thế hệ 1, bao gồm cả các sản phẩm dạng lỏng dùng đường uống chứa promethazin, không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới hai tuổi do có khả năng gây ức chế hô hấp gây tử vong [10]. Năm 2018, TGA tiếp tục xem xét vấn đề này sau một phiên điều trần tử vong về một trường hợp trẻ sơ sinh 74 ngày tuổi được sử dụng dung dịch chứa promethazin không kê đơn. Mặc dù Hội đồng đánh giá không cho rằng trẻ sơ sinh tử vong do uống promethazin nhưng lo ngại về nguy cơ ức chế hô hấp khi sử dụng thuốc này và đã khuyến nghị chống chỉ định promethazin cho trẻ dưới 2 tuổi. Nguy cơ ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh cũng được áp dụng cho các thuốc kháng histamin thế hệ 1 khác. Kể từ ngày 01/9/2020, tất cả các sản phẩm bán không kê đơn đường uống có chứa

thuốc kháng histamin thế hệ 1 có tác dụng an thần tại Úc được yêu cầu phải có cảnh báo "Không sử dụng cho trẻ em dưới 2 tuổi". Các chế phẩm uống điều trị ho, cảm lạnh và cúm cũng phải có cảnh báo: "Không sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi" và "Chỉ nên sử dụng cho trẻ em từ 6 đến 11 tuổi theo khuyến cáo của bác sĩ, dược sĩ hoặc điều dưỡng" [9]. Tính đến ngày 24/5/2022, có 226 báo cáo biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em đã được báo cáo tại Úc. Các báo cáo bao gồm một loạt các tác dụng phụ bao gồm phản ứng quá mẫn, nôn, ảo giác, run và cử động bất thường. Trong số 226 trường hợp, 20 trường hợp liên quan đến sử dụng chỉ định chưa được phê duyệt của thuốc, lạm dụng thuốc hoặc sử dụng quá liều ở trẻ em từ 4 tuổi trở xuống.

Năm 2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo nhắc lại cho cán bộ y tế rằng thuốc kháng histamin thế hệ 1 (1) chống chỉ định ở trẻ dưới 2 tuổi với tất cả các chỉ định (2) Chống chỉ định ở trẻ dưới 6 tuổi để điều trị triệu chứng ho và cảm lạnh [6]. Kể từ năm 2009, Nhóm rà soát bệnh lý ho và cảm lạnh tại New Zealand phối hợp cùng Medsafe không tìm thấy bằng chứng hỗ trợ việc sử dụng thuốc kháng histamin an thần để điều trị triệu chứng cảm lạnh ở trẻ nhỏ. Truyền thông lại về vấn đề này được đưa ra sau khi Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của New Zealand (CARM) nhận được báo cáo 1 trẻ 3 tuổi được kê đơn chlorpheniramin trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và có xuất hiện rối loạn thần kinh nghiêm trọng. May mắn là trẻ đã hồi phục dần và không để lại di chứng. Medsafe lưu ý các phản ứng có hại thường gặp nhất với thuốc kháng histamin an thần là gây ngủ, chóng mặt và mất phối hợp. Tuy nhiên, phản ứng ngược lại từ kích thích đến run, ảo giác, và co giật có thể xảy ra. Liều quá cao ở trẻ em có thể dẫn đến suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Trong thời điểm giao mùa, cần lưu ý là ho và cảm lạnh thường là tình trạng tự khỏi và có thể không cần sử dụng thuốc. Các biện pháp điều trị

triệu chứng như bù nước, nghỉ ngơi đầy đủ và giảm sự lây lan của vi rút nên được áp dụng. Đối với trẻ em cần dùng thuốc kháng histamin để điều trị dị ứng, thuốc kháng histamin không gây ngủ như loratadin hoặc cetirizin được ưu tiên sử dụng.

Gần đây, một số nghiên cứu đã được thực hiện nhằm mô tả các trường hợp xuất hiện biến cố liên quan đến thuốc điều trị ho và cảm lạnh, bao gồm thuốc kháng histamin ở trẻ em trong cơ sở dữ liệu giám sát an toàn thuốc tại Hoa Kỳ. Tác giả Halmo và cộng sự (2021) ghi nhận 40 trường hợp tử vong ở trẻ dưới 12 tuổi trong giai đoạn 2008 – 2016 được đánh giá có liên quan hoặc có khả năng liên quan đến CCM [3]. Trong đó, phần lớn xảy ra ở trẻ dưới 2 tuổi (24 trường hợp; 60%) và không liên quan đến mục đích điều trị (22 trường hợp, 55%). Hoạt chất liên quan nhiều nhất là diphenhydramin (28 trường hợp, 70%). Trong 6 trường hợp (15%), CCM được sử dụng với mục đích cố sát. Trong các trường hợp khác, tử vong do sử dụng CCM với mục đích an thần cho trẻ.

Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2022) ghi nhận 3.134 trường hợp xuất hiện biến cố bất lợi do vô tình uống CCM trong giai đoạn 2009 - 2016 [11].

Hai hoạt chất phổ biến nhất là dextromethorphan và diphenhydramin đơn thành phần hoặc trong chế phẩm phối hợp, chiếm tới 96%. Các chế phẩm chủ yếu ở dạng lỏng, đơn thành phần cho trẻ nhỏ chứa diphenhydramin (30,1%) và dextromethorphan (21,4%). Có 3 trường hợp tử vong liên quan đến sử dụng diphenhydramin dạng viên. Palmer và cộng sự (2020) cũng ghi nhận vô tình uống diphenhydramin chủ yếu liên quan đến chế phẩm đơn thành phần xảy ra ở trẻ từ 2-4 tuổi [7]. Các chế phẩm dạng lỏng dành cho trẻ là sản phẩm được báo cáo phổ biến nhất (51,7%), sau đó là các chế phẩm dạng rắn (24,0%). Các phản ứng có hại thường gặp nhất là nhịp tim nhanh, ảo giác, buồn ngủ, kích động, và giãn đồng tử. Co giật chỉ xảy ra trong 5,5% các trường hợp. Năm trường hợp tử vong đã được báo cáo; liều DPH vượt ngưỡng điều trị được xác định trong 1 trường hợp; các trường hợp còn lại không xác định được.

Như vậy, trẻ nhỏ có nguy cơ gặp biến cố bất lợi nghiêm trọng khi sử dụng các thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1. Để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn cho đối tượng đặc biệt này, cần lưu ý một số thông tin chính như bảng sau.

#### **Một số lưu ý khi sử dụng thuốc kháng histamine H1 thế hệ 1 cho trẻ nhỏ**

- Các thuốc kháng histamin thế hệ 1 không kê đơn bao gồm alimemazin, brompheniramin, chlorpheniramin, clemastin, cyproheptadine, dexchlorpheniramin, dimetindene, diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, pheniramin, promethazin, triprolidin.
- Các phản ứng có hại có thể gặp khi sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, mất phối hợp và quá liều có thể gây ra ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong.
- Biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến các thuốc kháng histamin thế hệ 1 thường xảy ra ở trẻ dưới 2 tuổi và không được sử dụng với mục đích điều trị.
- Có rất ít bằng chứng chứng minh hiệu quả của các thuốc kháng histamin thế hệ 1 trong điều trị triệu chứng ho và cảm lạnh ở trẻ em.
- Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới như Anh, Mỹ, Úc, New Zealand khuyến cáo chống chỉ định sử dụng các thuốc kháng histamin thế hệ 1 ở trẻ em dưới 2 tuổi.
- Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm tại Anh, Úc, New Zealand khuyến cáo không sử dụng các thuốc kháng histamin thế hệ 1 ở trẻ dưới 6 tuổi để điều trị các triệu chứng ho và cảm lạnh.
- Trẻ bị ho và cảm lạnh nên uống nhiều nước, nghỉ ngơi đầy đủ, nhỏ mũi hoặc xịt mũi bằng nước muối sinh lý để giữ ẩm cho niêm mạc mũi và tránh nghẹt mũi.

*(Xem tiếp trang 6)*

## TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ RENIN – ANGIOTENSIN: QUẢN LÝ NGUY CƠ TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguyễn Mai Hoa

Tăng kali máu được xác định khi nồng độ kali máu  $\geq 5,0$  mmol/L. Nồng độ kali máu  $> 7,0$  mmol/L cần xử trí cấp cứu y khoa ngay do nguy cơ ngừng tim [1]. Thuốc là một trong các nguyên nhân chính làm tăng nồng độ kali máu, với cơ chế rất đa dạng như giảm thải trừ kali qua thận, thay đổi vận chuyển kali qua màng hoặc do bổ sung kali... [2]. Việc sử dụng đồng thời các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu trên bệnh nhân. Tuy nhiên, trong một số trường hợp bệnh lý như suy tim, việc phối hợp các thuốc cùng có nguy cơ gây tăng kali máu, bao gồm spironolacton và các thuốc tác động trên hệ renin - angiotensin (thuốc ức chế men chuyển - ACEi hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin - ARB) lại nằm trong hướng dẫn điều trị và được sử dụng phổ biến trên lâm sàng do lợi ích đem lại cho người bệnh [3], [4], [11]. Vì vậy, trên các đối tượng này, việc tăng cường giám sát kali và chức năng thận trong quá trình sử dụng thuốc đóng vai trò quan trọng để dự phòng các hậu quả bất lợi do tăng kali máu gây ra.

### **Bằng chứng từ y văn**

Spironolacton được khuyến cáo kết hợp với ACEi/ARB ở bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm do cải thiện tỷ lệ tử vong và giảm nguy cơ nhập viện do suy tim [3], [4], [11]. Khuyến cáo này được đưa ra dựa trên kết quả từ một thử nghiệm lâm sàng lớn đánh giá hiệu quả của spironolacton (nghiên cứu Randomised Aldactone Evaluation Study - RALES) trên bệnh nhân suy tim phân độ III hoặc IV theo thang phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA). Nghiên cứu này cho thấy, khi phối hợp với phác đồ nền sử dụng ACEi, spironolacton giúp giảm 30% nguy cơ tử vong do diễn tiến của suy tim hoặc đột tử có nguyên nhân liên quan đến

tim mạch so với placebo. Tỷ lệ nhập viện do tình trạng xấu đi của suy tim cũng giảm 35% ở nhóm sử dụng spironolacton so với nhóm sử dụng placebo. Thêm vào đó, ở nhóm spironolacton, các triệu chứng suy tim cũng cải thiện rõ rệt hơn. Trong nghiên cứu RALES, tỷ lệ tăng kali máu nghiêm trọng (nồng độ kali máu  $\geq 6$  mmol/L) tương đối thấp (1% ở nhóm chứng so với 2% ở nhóm dùng spironolacton,  $p = 0,42$ ) [6].

Tuy nhiên, con số thực tế của tình trạng tăng kali máu trong thực hành đáng quan ngại hơn rất nhiều. Một nghiên cứu tại Mỹ và Canada sau đó đã cho thấy, sau công bố của thử nghiệm RALES, tỷ lệ sử dụng spironolacton tăng đột biến, kéo theo tỷ lệ nhập viện do tăng kali máu tăng từ 2,4/1000 năm 1994 lên 11,0/1000 bệnh nhân năm 2001 ( $p < 0,001$ ). Sự tăng này cũng có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong, từ 0,3 lên 2/1000 bệnh nhân ( $p < 0,001$ ). Đáng chú ý, trong cùng giai đoạn, tỷ lệ nhập viện do suy tim cũng như tử vong do mọi nguyên nhân đều không giảm. Kết quả này ghi nhận trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, sử dụng spironolacton liều trung bình là 25 mg/ngày, đang điều trị bằng ACEi trước đó có nhập viện hoặc không nhập viện do suy tim [7]. Một nghiên cứu bệnh - chứng sử dụng dữ liệu bảo hiểm y tế tại Đức cũng cho thấy nguy cơ tăng kali máu khi phối hợp spironolacton và ACEi/ARB nặng nề hơn rất nhiều so với trong các thử nghiệm lâm sàng. Theo đó, nguy cơ tăng kali máu tăng rõ rệt ở bệnh nhân suy tim có sử dụng spironolacton so với người không sử dụng spironolacton, với tỷ suất chênh (OR) = 13,59 (95%CI: 11,63 - 15,88). Con số này là 11,05 (95%CI: 9,13–13,36) ở nhóm khi có thông tin về phân độ suy tim theo NYHA. Đặc biệt, nguy cơ này tăng lên ở người trên 70 tuổi và sử

dụng ngăn hạn spironolacton [8]. Ở Anh, từ tháng 1/1998 đến tháng 12/2015 ghi nhận 70 báo cáo ADR về tăng kali máu ở bệnh nhân sử dụng đồng thời spironolacton và ACEi hoặc ARB, trong đó, 3 trường hợp tử vong [5]. Trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong năm 2022 cũng ghi nhận 2 trường hợp tăng kali máu trên bệnh nhân sử dụng phối hợp spironolacton và ACEi/ARB, với mức tăng kali máu lần lượt là 5,9 mmol/L và 7,2 mmol/L.

### ***Biện pháp quản lý tương tác thuốc***

Rõ ràng, phối hợp spironolacton và ACEi/ARB đem lại nhiều lợi ích cho người bệnh nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ tăng kali máu nguy hiểm của phối hợp này. Việc tăng cường giám sát kali máu, chức năng thận và kiểm soát các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng. Trong đó, các yếu tố thuộc về bệnh nhân gây tăng kali máu cần lưu ý bao gồm: tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường, giảm thể tích tuần hoàn và đặc biệt là suy thận nặng (creatinine huyết thanh > 221  $\mu\text{mol/L}$  (> 2,5 mg/dL) hoặc có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [4].

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp gần đây tổng hợp 20 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) về phối hợp ACEi/ARB với spironolacton đã cho thấy, việc sử dụng spironolacton với ACEi/ARB làm tăng kali máu khoảng 0,2 mmol/L (95%CI: 0,12 - 0,26) so với nhóm sử dụng ACEi/ARB đơn độc. Tuy nhiên, một số bệnh nhân trong các RCT xuất hiện tăng kali máu  $\geq 5,5$  mmol/L bị rút khỏi thử nghiệm, từ đó, thông tin không được đưa vào nghiên cứu gốc cũng như nghiên cứu tổng quan, dẫn đến hạn chế trong kết quả phân tích gộp ở trên [9]. Vì vậy, mặc dù mức tăng của nồng độ kali máu được báo cáo chỉ ở mức vừa phải nhưng nồng độ kali máu và chức năng thận của bệnh nhân vẫn cần được theo dõi thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu phối hợp các thuốc.

Về liều dùng của spironolacton, ở bệnh nhân cần thận trọng về chức

năng thận và nguy cơ tăng kali máu nên được khởi đầu với liều thấp của spironolacton (12,5 mg) [4]. Trong trường hợp phối hợp với các thuốc ACEi hoặc ARB, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của spironolacton [5]. Theo một số chuyên gia, để hạn chế nguy cơ tăng kali máu nặng, mức liều của spironolacton chỉ nên giới hạn ở 25 mg/ngày [10]. Đặc biệt, trên bệnh nhân suy tim đang sử dụng phối hợp spironolacton và ACEi/ARB nên tránh sử dụng thêm các thuốc khác có cùng nguy cơ gây tăng kali máu (ví dụ: bổ sung kali clorid, thuốc lợi tiểu giữ như amilorid, thuốc chống viêm không steroid, trimethoprim...) [4].

Tóm lại, mặc dù phối hợp spironolacton và ACEi/ARB được sử dụng phổ biến trong điều trị suy tim nhưng vẫn cần đánh giá cẩn thận các yếu tố nguy cơ (tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường, giảm thể tích tuần hoàn, suy thận nặng) và theo dõi chặt chẽ kali máu cũng như chức năng thận của bệnh nhân để hạn chế hậu quả bất lợi do tương tác này gây ra.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Bộ Y tế (2015), Quyết định 1493/QĐ-BYT ngày 22/04/2015 về tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hồi sức tích cực".
2. Ben Salem C., Badreddine A., et al. (2014), "Drug-induced hyperkalemia", *Drug Saf*, 37(9), pp. 677-92.
3. Bộ Y tế (2022), Quyết định 1857/QĐ-BYT ngày 05/07/2022 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn".
4. Theresa A McDonagh et al (2021), "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", *Eur Heart J*, 42 (36), pp. 3599-3726.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2016), "Spironolactone and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia", *Drug Safety Update*, 9 (7), p. 2.

*(Xem tiếp trang 16)*

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Đặng Thùy Tiên, Nguyễn Hà Nhi, Tăng Quốc An, Nguyễn Thị Tuyền

### **NGỪNG LƯU HÀNH DỊCH TRUYỀN HYDROXYETHYL-STARCH TẠI CHÂU ÂU: QUYẾT ĐỊNH TỪ EMA (CHÂU ÂU)**

Ủy ban Châu Âu đã có quyết định pháp lý cuối cùng xác nhận đình chỉ lưu hành dịch truyền hydroxyethyl-starch (HES) ngày 24/5/2022. Ngày 26/7/2022, EMA có thư gửi cán bộ y tế thông báo về vấn đề này, cụ thể như sau:

#### ***Tóm tắt thông tin chính***

Giới hạn sử dụng dịch truyền HES đã được quyết định từ năm 2013 do nguy cơ tổn thương thận và tử vong trên một số nhóm bệnh nhân.

Mặc dù các biện pháp bổ sung nhằm đảm bảo sử dụng thuốc an toàn trên nhóm bệnh nhân dễ bị tổn thương đã được thực hiện, tuy nhiên các kết quả cuối cùng của nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc cho thấy dịch truyền HES vẫn tiếp tục được sử dụng không theo khuyến cáo trong Tờ thông tin sản phẩm, đặc biệt không tuân thủ chống chỉ định của thuốc.

Không có biện pháp khác khả thi và hiệu quả nhằm cải thiện sự tuân thủ và giảm thiểu nguy cơ gây hại cho người bệnh, bao gồm tăng nguy cơ tử vong.

Do đó, dịch truyền HES đã bị đình chỉ lưu hành tại thị trường Châu Âu.

Nhân viên y tế không nên sử dụng dịch truyền HES, đồng thời, cần xem xét các phương pháp điều trị thay thế phù hợp khác theo các Hướng dẫn lâm sàng.

#### ***Vấn đề an toàn thuốc***

Dịch truyền HES là chế phẩm được chỉ định trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp tính và việc sử dụng dịch truyền tinh thể đơn độc không đủ hiệu quả.

EMA đã thực hiện một số đánh giá về cân bằng lợi ích - nguy cơ của các chế phẩm chứa HES trong nhiều năm qua.

Tháng 10/2013, cuộc rà soát về nguy cơ tổn thương thận và tử vong ở bệnh nhân sepsis và bệnh nhân nặng trong các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn đã hoàn thành. Kết quả cho thấy cần giới hạn sử dụng dịch truyền HES. Thông tin sản phẩm được cập nhật, bao gồm chống chỉ định và cảnh báo mới.

Tháng 10/2017, một cuộc rà soát bổ sung kết quả của 2 nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc đã được thực hiện. Kết quả cho thấy vấn đề đáng lo ngại vì các biện pháp hạn chế chính không được tuân thủ trong thực hành lâm sàng và thuốc vẫn được sử dụng ở nhóm bệnh nhân cần chống chỉ định dùng thuốc.

Năm 2018, các biện pháp bổ sung đã được đưa ra nhằm tăng cường tuân thủ các điều kiện sử dụng được cấp phép, bao gồm hạn chế cung ứng, dịch truyền HES chỉ được sử dụng tại các bệnh viện/khoa điều trị có nhân viên y tế dự kiến sẽ kê đơn HES đã tham gia lớp đào tạo bắt buộc về các điều kiện sử dụng thích hợp và bổ sung cảnh báo nổi bật hơn trên bao bì của chế phẩm chứa HES. Nhân viên y tế được khuyến cáo không sử dụng dịch truyền HES ngoài các trường hợp được cấp phép đã được liệt kê chi tiết trong Tờ thông tin sản phẩm vì có thể gây hại nghiêm trọng cho người bệnh nếu không tuân thủ. Nhà sản xuất được yêu cầu thực hiện nghiên cứu bổ sung để kiểm tra mức độ tuân thủ Tờ thông tin sản phẩm, và để chứng minh hiệu quả của các biện pháp giảm thiểu nguy cơ. Tháng 2/2022, PRAC đã đánh giá kết quả cuối cùng

của nghiên cứu và kết luận rằng việc sử dụng chế phẩm này vẫn không tuân thủ Tờ thông tin sản phẩm trong khi các biện pháp giảm thiểu nguy cơ bổ sung đã được thực hiện từ năm 2018. PRAC kết luận dịch truyền HES vẫn được sử dụng ở quần thể bệnh nhân chống chỉ định, điều này dẫn tới tăng nguy cơ gây hại nghiêm trọng, bao gồm tử vong, cho người bệnh, do đó nguy cơ đã vượt trội so với lợi ích của thuốc. PRAC khuyến cáo đình chỉ lưu hành các chế phẩm chứa HES và lựa chọn liệu pháp điều trị thay thế phù hợp với các Hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

### **TRÁNH SỬ DỤNG CÁC NSAID CHO PHỤ NỮ MANG THAI TỪ 20 TUẦN TUỔI TRỞ LÊN VÌ CÓ THỂ DẪN ĐẾN THIẾU ỒI: KHUYẾN CÁO TỪ FDA (HOA KỲ)**

Cảnh báo này đã được đưa ra từ tháng 10/2020. Tháng 9/2022, FDA tiếp tục truyền thông về vấn đề này. Trong đó, bổ sung danh mục 2 thuốc chống viêm nonsteroid (NSAID) không được FDA cấp phép bao gồm salsalat và cholin magie trisalicilat.

FDA cảnh báo rằng việc sử dụng các thuốc NSAID cho phụ nữ mang thai từ 20 tuần tuổi có thể gây ra các bệnh lý thận hiếm gặp nhưng nghiêm trọng ở thai nhi. Tình trạng này có thể làm giảm lượng nước ối dẫn đến các biến chứng khác trong thai kỳ. NSAIDs là các thuốc được sử dụng phổ biến để giảm đau và hạ sốt. Các thuốc này bao gồm aspirin, ibuprofen, naproxen, diclofenac và celecoxib. Ở phụ nữ mang thai từ 20 tuần trở lên, nước ối chủ yếu do thận của thai nhi tạo ra, do vậy các bệnh lý thận có thể làm giảm lượng nước ối. Nước ối tạo ra lớp đệm bảo vệ và giúp phổi, hệ tiêu hóa và cơ của thai nhi phát triển.

Mặc dù vấn đề an toàn thuốc này đã được nhiều chuyên khoa biết đến, tuy nhiên, FDA muốn truyền

thông các khuyến cáo rộng rãi hơn để giáo dục cho các nhân viên y tế khác và phụ nữ mang thai. Thông tin an toàn này liên quan đến tất cả NSAIDs kê đơn và không kê đơn (OTC).

Đối với NSAID kê đơn trước khi sử dụng, FDA yêu cầu thay đổi Tờ Hướng dẫn sử dụng để mô tả các vấn đề trên thận của thai nhi có thể dẫn tới thiếu ối. FDA khuyến cáo tránh sử dụng NSAIDs ở phụ nữ mang thai từ 20 tuần trở lên thay vì 30 tuần như trong tờ thông tin sản phẩm hiện tại. Từ khoảng 30 tuần tuổi trở đi, NSAID có thể gây ra bệnh lý tim ở thai nhi. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng NSAID ở phụ nữ mang thai từ 20-30 tuần, cần sử dụng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Thông tin kê đơn cũng được thay đổi để bổ sung việc cân nhắc siêu âm theo dõi nước ối nếu sử dụng NSAIDs dài hơn 48 giờ.

FDA cũng cập nhật nhãn của các thuốc NSAID không kê đơn sử dụng ở người lớn. Hiện tại, nhãn của các thuốc này đã cảnh báo tránh sử dụng NSAID trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây ra các vấn đề trên thai nhi hoặc các biến chứng trong quá trình chuyển dạ. Nhãn các thuốc đã khuyến cáo phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú cần hỏi ý kiến nhân viên y tế trước khi sử dụng thuốc.

Khuyến cáo này không bao gồm aspirin liều thấp 81 mg được sử dụng trong một số tình trạng của phụ nữ mang thai ở mọi thời điểm của thai kỳ và có chỉ định của bác sĩ điều trị.

### ***Thông tin dành cho phụ nữ mang thai***

FDA cảnh báo việc sử dụng các thuốc chống viêm không steroid để giảm đau và hạ sốt ở phụ nữ có thai từ tuần thứ 20 trở lên có thể gây ra một số bệnh lý thận cho thai nhi dẫn đến giảm lượng nước ối. Nước ối tạo

ra lớp đệm bảo vệ và giúp phổi, hệ tiêu hóa và cơ của thai nhi phát triển. Các biến chứng có thể xảy ra khi bệnh nhân bị thiếu ối.

Người bệnh mang thai từ tuần thứ 20 trở lên không sử dụng NSAIDs trừ khi được bác sĩ chỉ định vì loại thuốc này có thể gây ra một số bệnh lý cho thai nhi.

Nhiều loại thuốc không kê đơn (OTC) có chứa NSAIDs, bao gồm cả những loại thuốc được sử dụng để giảm đau, điều trị triệu chứng của cảm lạnh, cúm và mất ngủ. Vì vậy, người bệnh cần đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc để xác định liệu thuốc có chứa NSAIDs hay không.

Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu có băn khoăn khi sử dụng NSAIDs hoặc các loại chế phẩm có chứa NSAIDs.

Các loại thuốc khác, ví dụ paracetamol, là thuốc OTC có thể được sử dụng để giảm đau và hạ sốt trong thai kỳ, tuy nhiên, người bệnh cần trao đổi với dược sĩ hoặc bác sĩ để được tư vấn và hỗ trợ đưa ra quyết định lựa chọn loại thuốc phù hợp nhất.

Báo cáo phản ứng có hại liên quan đến NSAIDs hoặc các thuốc khác cho Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

### **Thông tin dành cho nhân viên y tế**

Sử dụng NSAIDs từ tuần thứ 20 trở lên của thai kỳ có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi dẫn đến thiếu ối và trong một số trường hợp gây suy thận ở trẻ sơ sinh.

Các nguy cơ trên có thể xảy ra trong vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc, tuy nhiên đã ghi nhận trường hợp thiếu ối trong 48 giờ sau khi bắt đầu dùng NSAIDs.

Tình trạng thiếu ối có thể cải thiện sau khi ngừng thuốc.

Biến chứng của tình trạng thiếu ối kéo dài có thể bao gồm co cứng các

chi và chậm trưởng thành phổi. Trong một số trường hợp có thể xuất hiện tình trạng suy giảm chức năng thận ở trẻ sơ sinh sau khi xuất viện, dẫn tới cần phải thực hiện các thủ thuật xâm lấn như truyền máu hoặc lọc máu.

Nếu cần điều trị bằng NSAIDs trong khoảng thời gian từ tuần thứ 20 đến tuần thứ 30 của thai kỳ, hãy sử dụng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Tránh kê đơn NSAIDs từ tuần thai thứ 30 trở lên vì nguy cơ đóng ống động mạch sớm ở thai nhi.

Các khuyến cáo trên không áp dụng cho aspirin liều thấp (81 mg) được kê đơn trong một số tình trạng bệnh lý nhất định trong thai kỳ.

Cần nhắc siêu âm theo dõi lượng nước ối nếu điều trị NSAIDs trên 48 giờ. Ngừng NSAIDs nếu xảy ra thiếu ối và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng sau đó.

Báo cáo phản ứng có hại liên quan đến NSAIDs hoặc các thuốc khác cho Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

### **Danh mục thuốc NSAIDs được đề cập trong thông tin cảnh báo**

Các thuốc NSAID được FDA cấp phép lưu hành trên thị trường gồm có: aspirin (ngoại trừ dạng 81 mg), celecoxib, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamate, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin.

Các thuốc NSAID không được FDA cấp phép bao gồm salsalate và cholin magie trisalicylate.

### **SAI SÓT DẪN ĐẾN TỬ VONG KHI TRUYỀN QUẢ LIỀU N-ACETYLCYSTEIN: CẢNH BÁO TỪ ISMP CANADA**

Paracetamol được sử dụng an toàn cho hàng triệu người trên khắp



thể giới, tuy nhiên ngộ độc paracetamol là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy gan cấp tính và tử vong do thuốc. N-acetylcystein là thuốc giải độc paracetamol, thuốc tương đối an toàn do ít phản ứng có hại. Gần đây, Viện Thực hành An toàn thuốc Canada (ISMP) nhận được báo cáo tử vong khi truyền quá liều N-acetylcystein do sai sót khi đặt tốc độ bơm tiêm truyền. Điểm tin này cảnh báo các sai sót dẫn đến tử vong và khuyến cáo đánh giá quy trình truyền N-acetylcystein.

### **Ví dụ sai sót**

Một bệnh nhân nhập viện khi bị ngộ độc paracetamol và được truyền tĩnh mạch N-acetylcystein. Quy trình gồm truyền liều nạp sau đó truyền liều duy trì từ cùng một túi dịch truyền với tốc độ chậm hơn. Tuy nhiên liều duy trì đã được tiếp tục truyền cùng tốc độ với liều nạp. Bệnh nhân có biểu hiện buồn nôn, nôn và co giật, sau đó đã tử vong.

ISMP Canada đã ghi nhận 2 trường hợp tử vong do quá liều N-acetylcystein. Cả hai đều liên quan đến bệnh nhân dưới 18 tuổi, có quy trình tiêm truyền tương tự nhau, đều sai sót khi đặt tốc độ bơm tiêm truyền và đều dẫn đến tử vong.

### **Bối cảnh**

Phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm tử vong do quá liều N-acetylcystein hiếm gặp nhưng đã được báo cáo trong y văn. Quá liều N-acetylcystein (4-16 lần) khi truyền tĩnh mạch dẫn đến phản ứng có hại nghiêm trọng đe dọa tính mạng bao gồm tan huyết, hội chứng tan huyết tăng ure máu, phù não, co giật. Do N-acetylcystein được pha trong dung dịch dextrose 5% truyền tĩnh mạch, việc truyền quá liều dẫn đến truyền một lượng lớn dịch và thành phần tăng áp lực thẩm thấu, điều này có thể dẫn đến tác hại nghiêm trọng trên lâm sàng.

### **Bàn luận**

Hiện có nhiều quy trình chuẩn bị và truyền tĩnh mạch N-acetylcystein được sử dụng tại Canada. Đánh giá sơ bộ các báo cáo sai sót đã xác định được yếu tố quan trọng là giao diện sử dụng bơm tiêm truyền.

Trong sai sót ở trên, y tá cần cài đặt lại tốc độ bơm tiêm thủ công để truyền liều duy trì sau khi truyền xong liều nạp. Trong khi đặt tốc độ truyền của liều duy trì, tốc độ liều nạp được gợi ý khi lựa chọn, làm tăng khả năng chọn sai tốc độ truyền. Một số bơm tiêm truyền thông minh có tính năng hiệu chỉnh liều từng bước và lập trình tuần tự, cho phép lập trình bơm tự động chuyển từ tốc độ truyền liều nạp sang tốc độ truyền liều duy trì.

Bơm tiêm truyền trong sai sót trên không có tính năng này và cần thay đổi tốc độ truyền thủ công.

### **LƯU Ý SỬ DỤNG COLCHICIN ĐÚNG CÁCH NHẪM GIẢM THIỂU NGUY CƠ GẶP ĐỘC TÍNH NGHIÊM TRỌNG CỦA THUỐC: CẢNH BÁO TỪ ANSM (PHÁP)**

Thông tin dành cho Bác sĩ Đa khoa, Bác sĩ các chuyên khoa Cơ xương khớp, Lão khoa, Tim mạch, Thận – Tiết niệu, Huyết học – Truyền máu, Nội, Dược sĩ cộng đồng, Dược sĩ bệnh viện, Nhà quản lý y tế.

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, do vậy có nguy cơ cao xảy ra quá liều, biểu hiện ban đầu là rối loạn tiêu hoá (tiêu chảy, buồn nôn, nôn). Ngộ độc colchicin liều cao có thể gây ra suy đa tạng dẫn đến tử vong (do tổn thương hệ hô hấp, tim mạch, thần kinh, huyết học).

Những nguy cơ trên có thể được giảm thiểu bằng cách tuân thủ chỉ định, khuyến cáo về liều dùng, chống chỉ định và tương tác thuốc trong Tờ Thông tin Sản phẩm.

### **Thông tin cho người kê đơn và dược sĩ**

Tuân thủ chế độ liều được khuyến cáo trong Tờ Thông tin Sản phẩm.

Giảm liều trên bệnh nhân lớn tuổi (đặc biệt ở bệnh nhân trên 75 tuổi), bệnh nhân suy giảm chức năng gan, suy giảm chức năng thận, bệnh nhân có nguy cơ suy giảm chức năng thận (mất nước, sử dụng thuốc đồng thời), và theo dõi sát những bệnh nhân này.

Tuân thủ các chống chỉ định sau:

+ Bệnh nhân suy giảm chức năng thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).

+ Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.

Kiểm tra nguy cơ tương tác thuốc.

+ Không phối hợp colchicin cùng với pristnamycin hoặc các kháng

sinh macrolid (ngoại trừ spiramycin) do có tương tác thuốc chống chỉ định.

Tư vấn bệnh nhân:

+ Luôn tuân thủ chế độ liều khuyến cáo.

+ Thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu gặp triệu chứng tiêu chảy, buồn nôn, nôn. Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc trong trường hợp này.

### **Thông tin bổ sung**

Colchicin được chỉ định trong điều trị cơn gút cấp, dự phòng cơn gút cấp ở bệnh nhân gút mạn tính, bệnh nhân bị lắng đọng calci hoặc lắng đọng hydroxyapatit ở khớp, điều trị sốt Địa trung hải có tính chất gia đình (sốt chu kỳ), bệnh Behçet, và viêm màng tim vô căn.

---

#### *(Tiếp theo trang 11)*

6. Pitt B, et al (1999), "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure", *N Engl J Med*, 341 (10), pp. 709 -17.

7. Juurlink D, et al (2004), "Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study", *N Engl J Med*, 351 (6), pp. 543-51.

8. Abbas S., et al (2015), "Risk of hyperkalemia and combined use of spironolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population- and insurance-based cohort", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24(4), pp. 406-13.

9. Villa-Zapata L. et al (2021), "Serum potassium changes due to concomitant ACEI/ARB and spironolactone therapy: A systematic

review and meta-analysis", *Am J Health Syst Pharm*, 78(24), pp. 2245-2255.

10. Bohm M. et al (2004), "Spironolactone, hyperkalemia and heart failure", *E-Journal of Cardiology Practice*, 3 (3).

11. Heidenreich PA., et al (2022), "2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines", *J Card Fail*, 28(5), pp. e1-e167.



D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ		
17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác: .....
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại	.....
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại	.....
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác: .....
19. Phản bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		
E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO		
20. Họ và tên: .....		Nghề nghiệp/Chức vụ: .....
Điện thoại liên lạc: .....		Email: .....
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo: ...../...../.....

Xin chân thành cảm ơn!

### HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nurse hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phản ứng/chỉ có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Trường Đại học Dược Hà Nội  
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com)

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại: (04) 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com).

### Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi: ...../...../.....	8. Gửi báo cáo cho UMC
		<input type="checkbox"/>	Ngày gửi: ...../...../.....
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Có khả năng <input type="checkbox"/> Chưa phân loại <input type="checkbox"/> Có thể <input type="checkbox"/> Không thể phân loại		<input type="checkbox"/> Khác: .....	
10. Người quản lý báo cáo		11. Ngày: ...../...../.....	12. Chữ ký
.....			

Phụ lục 5: Thông tư số 23/2011/TT-BYT: *Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*