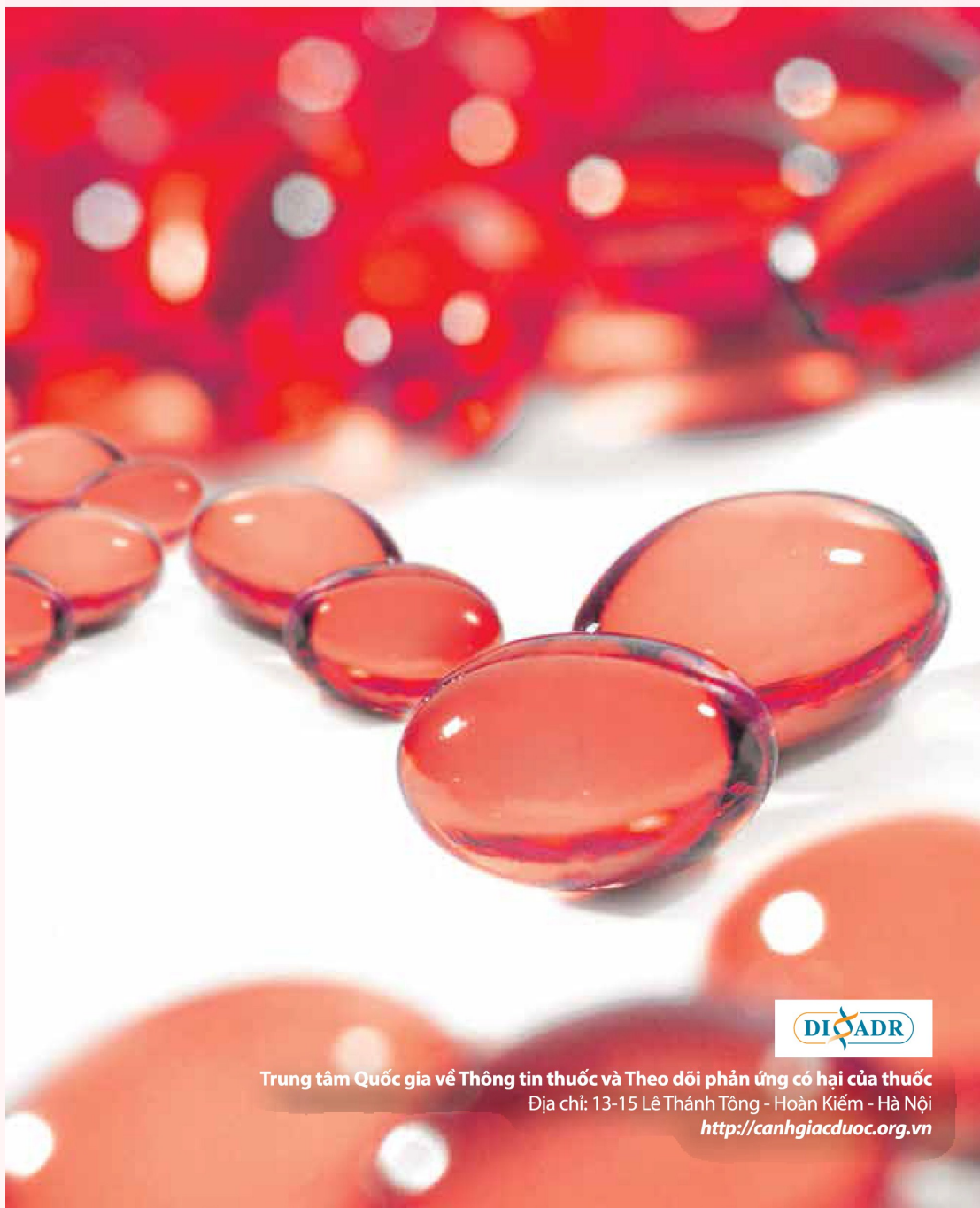


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 1-2018



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



CELECOXIB:	1
NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT ĐỂ SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ, AN TOÀN	
ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG VANCOMYCIN PHỐI HỢP VỚI PIPERACILIN/ TAZOBACTAM	5
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG	8
BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2017 – THÁNG 01/2018)	
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	11

Chịu trách nhiệm xuất bản: GS. TS. Nguyễn Thanh Bình

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

DS. Lương Anh Tùng

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

CELECOXIB:

NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT ĐỂ SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ, AN TOÀN

Nguồn: BPAC, <https://bpac.org.nz>, published: 26 January 2018

Người dịch: Từ Phạm Hiền Trang, Lương Anh Tùng

Celecoxib là thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase-2 (COX-2) được sử dụng điều trị đau cấp tính, các bệnh lý nền của khớp hoặc đau bụng kinh nguyên phát như là lựa chọn thay thế cho các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như naproxen hay ibuprofen. Ưu điểm của celecoxib là nguy cơ gây xuất huyết tiêu hóa thấp hơn các NSAID không chọn lọc. Việc sử dụng celecoxib có liên quan đến gia tăng các nguy cơ về tim mạch, tuy nhiên nguy cơ này tương đương với nguy cơ của các NSAID không chọn lọc.

Tại New Zealand, celecoxib dạng viên nang (100 và 200 mg) đã được bảo hiểm chi trả hoàn toàn từ ngày 01/6/2017. Nhìn chung, celecoxib có hiệu quả tương đương với naproxen, ibuprofen và diclofenac về tác dụng giảm đau và chống viêm.

Celecoxib có thể được cân nhắc sử dụng trong các trường hợp:

- Đau cấp tính;
- Viêm xương khớp;
- Viêm khớp dạng thấp;
- Viêm đốt sống cứng khớp;
- Đau bụng kinh nguyên phát.

Tương tự các NSAID khác, celecoxib bị chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với NSAID, bao gồm bệnh nhân có tiền sử hen, mày đay cơ địa, phù mạch hoặc viêm mũi liên quan đến sử dụng NSAID hay aspirin. Celecoxib và các NSAID khác cũng bị chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch não, bệnh động mạch ngoại vi, suy tim các mức độ từ nhẹ đến nặng, có loét hoặc xuất huyết tiêu hóa tiến triển hoặc trong bệnh lý đại tràng do viêm. Cần thận trọng khi sử dụng celecoxib cho bệnh nhân cao tuổi, có suy giảm chức năng thận, có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa và bệnh nhân sử dụng các thuốc có thể tương tác với NSAID, bao gồm thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Sử dụng celecoxib có liên quan đến gia tăng các biến cố tim mạch, tuy nhiên, nguy cơ này tương đương với các NSAID không chọn lọc.

Lợi ích và nguy cơ của celecoxib do tác dụng ức chế COX

Tác dụng điều trị và tác dụng không

mong muốn của NSAID liên quan đến khả năng ức chế các enzym COX-1 và/hoặc COX-2. Ái lực khác nhau của các thuốc trong nhóm với COX-1 và COX-2 là nguyên nhân dẫn đến khác biệt về độc tính trên tiêu hóa và nguy cơ tim mạch của các thuốc này. Ức chế COX-1 làm giảm khả năng bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa, có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như loét và xuất huyết tiêu hóa. Ức chế COX-2 làm giảm sản sinh prostaglandin, là chất trung gian hóa học trong quá trình đau, viêm và sốt. Tuy nhiên, khi tính chọn lọc trong ức chế COX-2 tăng lên, nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cũng tăng theo.

Tác dụng không mong muốn của celecoxib

Celecoxib là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, có nguy cơ gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tiêu hóa thấp hơn so với các NSAID không chọn lọc, như naproxen hay ibuprofen. Tuy nhiên, celecoxib vẫn có tác dụng ức chế COX-1 khi dùng liều cao. Do đó, các tác dụng không mong muốn của celecoxib nói chung tương tự với các NSAID không chọn lọc, nhưng tần suất xuất hiện các phản ứng này có thể khác nhau.

Các tác dụng không mong muốn của celecoxib bao gồm:

- Các triệu chứng trên tiêu hóa ở các mức độ khác nhau từ khó tiêu đến xuất huyết tiêu hóa.
- Tăng huyết áp.
- Đau đầu.
- Chóng mặt.

- Giữ natri và nước.

KHI NÀO NÊN CÂN NHẮC KÊ ĐƠN CELECOXIB

Đặc điểm lâm sàng của người bệnh, các thuốc dùng đồng thời và đặc tính dược lý của NSAID là các yếu tố được sử dụng để đánh giá việc sử dụng NSAID có phù hợp hay không và nên lựa chọn NSAID nào. Các yếu tố cần xem xét khi đánh giá người bệnh bao gồm các nguy cơ về:

- Bệnh tim mạch;
- Biến chứng tiêu hóa;
- Bệnh thận mạn;
- Tiền sử quá mẫn với NSAID;
- Tương tác thuốc, ví dụ tránh sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II kết hợp với thuốc lợi tiểu và NSAID (*triple whammy*).

Nguy cơ tim mạch của celecoxib tương đương các NSAID không chọn lọc

Tất cả NSAID, bao gồm cả naproxen, cần được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Nguyên nhân do tất cả các NSAID (trừ aspirin) đều liên quan đến gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch, phụ thuộc liều, có thể xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Việc sử dụng NSAID liều cao hàng ngày trong thời gian từ 8-30 ngày được chứng minh là có nguy cơ cao nhất, ví dụ sử dụng celecoxib >200 mg, diclofenac >100 mg, ibuprofen >1200 mg và naproxen >750 mg. Người bệnh mắc bệnh tim mạch, đặc biệt là người mới bị nhồi máu cơ tim hoặc được phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành, có nguy cơ cao nhất gặp các biến cố tim mạch liên quan đến NSAID. Cũng nên lưu ý, nguy cơ này cũng có thể xuất hiện ở bệnh nhân không có bệnh lý tim mạch.

Lưu ý chung về việc sử dụng NSAID liên quan đến nguy cơ tim mạch đã được cập nhật so với các hướng dẫn trước đây. Trước đó, naproxen hoặc ibuprofen sử dụng ở liều tương đối thấp được coi là không liên quan đến gia tăng nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu gần đây cho thấy việc sử dụng các NSAID này cũng có nguy cơ tim mạch tương đương với celecoxib.

Bằng chứng từ thử nghiệm lâm sàng: Nguy cơ tim mạch

Nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên đánh giá tính an toàn của celecoxib so với ibuprofen hoặc naproxen (PRECISION) đã đánh giá các kết quả trên tim mạch, tiêu hóa và thận khi dùng celecoxib (200 mg/ngày cho hầu hết các bệnh nhân), so với naproxen (liều trung bình 852 mg/ngày) và ibuprofen (liều trung bình 2045 mg/ngày). Khoảng 25000 bệnh nhân viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp đã được sử dụng một trong các thuốc trên trong thời gian trung bình 20 tháng. Nghiên cứu này không phát hiện sự khác biệt đáng kể nào về tiêu chí đánh giá gộp các ca tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong ở các bệnh nhân sử dụng một trong các thuốc trên: 188 ca (2,3%) ở nhóm sử dụng celecoxib, 201 ca (2,5%) ở nhóm sử dụng naproxen và 218 ca (2,7%) với nhóm sử dụng ibuprofen. Cần lưu ý, trong nghiên cứu này, liều dùng celecoxib được hạn chế ở mức 200 mg/ngày cho hầu hết các bệnh nhân do quy định về liều trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt. Điều này có thể mang lại lợi thế cho celecoxib do bệnh nhân được dùng liều tương đối thấp hơn so với các NSAID khác trong nghiên cứu.

Một phân tích gộp 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng hoặc nghiên cứu thuần tập tiến cứu đã so sánh mối liên quan giữa nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do tim mạch với việc sử dụng 8 NSAID, bao gồm celecoxib, cho thấy rofecoxib là thuốc ức chế chọn lọc COX-2 duy nhất được phát hiện có liên quan đến gia tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch khi so sánh với placebo và các NSAID không chọn lọc.

Gần đây, một nghiên cứu từ dữ liệu thực tế trên hơn 440.000 bệnh nhân, trong đó có hơn 61.000 ca nhồi máu cơ tim đã chỉ ra rằng việc sử dụng tất cả các NSAID đều liên quan đến tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim. Nguy cơ nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân sử dụng celecoxib tương đương với nhóm bệnh nhân dùng các NSAID không chọn lọc và thấp hơn ở bệnh nhân dùng rofecoxib.

Sự tăng trưởng, sụt giảm và trở lại của celecoxib

Năm 1999, hai thuốc ức chế chọn lọc COX-2, celecoxib và rofecoxib, được đưa ra thị trường thế giới và đều được kê đơn rộng rãi sau quá trình quảng cáo tập trung vào ưu điểm giảm nguy cơ biến chứng trên tiêu hóa. Celecoxib và rofecoxib đã được cấp phép sử dụng ở New Zealand, tuy nhiên, quyết định chi trả bảo hiểm đã bị trì hoãn cho đến khi xác định rõ ràng hơn tính an toàn của các thuốc này. Năm 2003, yêu cầu chi trả bảo hiểm cho celecoxib và rofecoxib đã bị bác bỏ do quan ngại về tính an toàn trên tim mạch của các thuốc ức chế chọn lọc COX-2. Sau đó, các quan ngại được xác nhận và nhà sản xuất đã rút rofecoxib khỏi thị trường được phẩm vào năm 2004. Celecoxib vẫn được tiếp tục lưu hành nhưng phải bổ sung cảnh báo đặc biệt về nguy cơ tim mạch.

Năm 2013, dữ liệu an toàn của các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc đã được xem xét lại. Một số nghiên cứu lớn, thiết kế tốt đã chỉ ra rằng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch đối với bệnh nhân dùng celecoxib liều trung bình tương đương với nhóm bệnh nhân sử dụng các NSAID không chọn lọc. Năm 2016, đề xuất xin đưa celecoxib vào danh mục thuốc được bảo hiểm y tế chi trả không hạn chế đã được xem xét và chấp thuận sau đó. Ngược lại, rofecoxib vẫn tiếp tục không được phép sử dụng lại trong điều trị do nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc này liên quan đến nguy cơ các biến cố tim mạch cao hơn so với placebo và các NSAID khác. Do đặc tính ức chế COX-2 chọn lọc hơn, rofecoxib có nguy cơ tim mạch cao hơn celecoxib.

Tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa của celecoxib thấp hơn các NSAID không chọn lọc

Celecoxib được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa có chỉ định sử dụng NSAID, do có nguy cơ gây xuất huyết tiêu hóa thấp hơn các NSAID không chọn lọc. Tuy nhiên, do thuốc cũng có khả năng ức chế COX-1, việc sử dụng celecoxib ở bệnh nhân có tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cũng có nguy cơ gây ra phản ứng có hại trên hệ cơ quan này. Thêm vào đó, enzym COX-2 có thể tham gia vào quá trình làm lành tổn thương ở dạ dày. Vì

vậy, celecoxib có thể ngăn cản quá trình hồi phục tổn thương loét đã có trước đó. Ở bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các biến chứng trên tiêu hóa, như có tiền sử xuất huyết tiêu hóa do NSAID, nên kê đơn kèm theo thuốc ức chế bơm proton (PPI). Các yếu tố nguy cơ liên quan đến tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa của NSAID bao gồm:

- Người bệnh trên 65 tuổi;
- Có tiền sử xuất huyết tiêu hóa;
- Sử dụng thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết, như aspirin, warfarin, dabigatran, các thuốc chống trầm cảm ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin và corticosteroid;
- Bệnh gan;
- Bệnh thận mạn tính;
- Sử dụng quá nhiều đồ uống chứa cồn.

Bệnh nhân cần được cấp cứu nếu có biểu hiện nôn ra máu, đại tiện phân đen hoặc các triệu chứng thiếu máu. Bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao nên được đánh giá lại trong tháng điều trị đầu tiên, bao gồm xét nghiệm hemoglobin.

Ở bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa liên quan đến NSAID, dùng kèm một PPI với celecoxib giúp làm giảm nguy cơ gặp xuất huyết tiêu hóa. Trong 441 bệnh nhân viêm khớp có tiền sử xuất huyết tiêu hóa trên, không ghi nhận trường hợp xuất huyết tiêu hóa nào trong vòng 13 tháng ở nhóm bệnh nhân được kê đơn đồng thời celecoxib (200 mg, 2 lần/ngày) với esomeprazol liều cao (tương đương 20 mg omeprazol, 2 lần/ngày), trong khi có 12 ca xuất huyết tiêu hóa xảy ra trong nhóm bệnh nhân sử dụng celecoxib và placebo.

Bảng chứng từ thử nghiệm lâm sàng: Nguy cơ trên tiêu hóa

Theo kết quả từ nghiên cứu PRECISION, trong thời gian theo dõi trung bình 20 tháng, nhóm bệnh nhân sử dụng celecoxib có nguy cơ gặp các biến cố bất lợi có ý nghĩa lâm sàng trên tiêu hóa hoặc thiếu máu do thiếu sắt có nguồn gốc tiêu hóa (1,1%) thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân sử dụng naproxen (1,5%) hoặc ibuprofen (1,6%). Một nghiên cứu khác trên 514 bệnh nhân viêm khớp, có tiền sử xuất huyết tiêu hóa và nguy cơ tim mạch cao cho thấy tỷ lệ tái phát xuất huyết tiêu hóa trên

trong vòng 18 tháng ở nhóm bệnh nhân sử dụng celecoxib, aspirin và một PPI là 5,6%, so với 12,3% ở nhóm bệnh nhân được kê đơn naproxen, aspirin và một PPI.

Celecoxib có nguy cơ gây biến cố bất lợi trên thận tương đương các NSAID không chọn lọc

Prostaglandin được tổng hợp nhờ xúc tác của các enzym COX có tác động đến chức năng của thận thông qua điều hòa sự co mạch và lưu lượng máu đến thận. Ức chế COX-1 làm giảm mức lọc cầu thận, trong khi việc ức chế COX-2 liên quan đến giữ natri. Sử dụng NSAID không chọn lọc hoặc thuốc ức chế chọn lọc COX-2 làm tăng khoảng 2 lần nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp.

Bảng chứng từ thử nghiệm lâm sàng: Nguy cơ trên thận

Phân tích gộp các kết quả từ 5 nghiên cứu quan sát cho thấy sử dụng ibuprofen và naproxen (liều dùng không được báo cáo) có liên quan đến gia tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ tổn thương thận cấp tính. Celecoxib cũng có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính trên bệnh nhân, tuy nhiên, nguy cơ này chưa có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu PRECISION chỉ ra nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi trên thận của các bệnh nhân sử dụng celecoxib (0,7% - liều 200 mg/ngày cho hầu hết các bệnh nhân) thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân dùng ibuprofen (1,1% - liều trung bình 2045 mg/ngày), nhưng không thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sử dụng naproxen (0,9% - liều trung bình 852 mg/ngày).

Celecoxib có nguy cơ phản ứng quá mẫn với NSAID thấp hơn các NSAID không chọn lọc

Một số ít bệnh nhân sử dụng NSAID sẽ gặp phản ứng quá mẫn, ví dụ làm xấu đi các triệu chứng của bệnh lý hô hấp khi dùng aspirin và mày đay. Co thắt phế quản do

NSAID liên quan đến ức chế COX-1, làm mất cân bằng giữa các chất trung gian tiền viêm và kháng viêm. Celecoxib không ức chế COX-1 mạnh như các NSAID không chọn lọc, do đó ít có khả năng gây phản ứng quá mẫn hơn. Tuy nhiên, cần lưu ý thuốc vẫn bị chống chỉ định cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với NSAID. Cần hội chẩn dị ứng nếu có ý định sử dụng celecoxib cho các bệnh nhân này.

Bảng chứng từ thử nghiệm lâm sàng: Nguy cơ quá mẫn

Một tổng quan hệ thống nghiên cứu đánh giá dung nạp của các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 trên bệnh nhân có tiền sử không dung nạp NSAID đã chỉ ra rằng 6 trong 208 bệnh nhân (3%) sử dụng celecoxib gặp phản ứng có hại. Một tổng quan hệ thống khác cho thấy việc sử dụng các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 tỏ ra an toàn ở nhóm bệnh nhân đã có tiền sử bùng phát các bệnh lý đường hô hấp liên quan đến aspirin ở mức độ nhẹ đến trung bình.

TÓM TẮT LÂM SÀNG: CELECOXIB ĐƯỢC ƯU TIÊN SỬ DỤNG TRÊN NGƯỜI BỆNH CÓ NGUY CƠ XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA

Celecoxib là NSAID được khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa. Thuốc cũng có nguy cơ gây phản ứng quá mẫn với NSAID gián tiếp thông qua ức chế COX-1 thấp hơn so với các NSAID không chọn lọc (bảng 1). Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa celecoxib và các NSAID không chọn lọc về tác dụng giảm đau. Nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi trên tim mạch và thận là tương đương nhau giữa các thuốc này. Tương tự các NSAID khác, có thể giảm thiểu nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng celecoxib ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, trong thời gian ngắn nhất có thể và luôn đánh giá sự cần thiết tiếp tục dùng thuốc trong mỗi lần tái khám.

Bảng 1: So sánh lợi ích và nguy cơ giữa celecoxib và các NSAID không chọn lọc

Tác dụng lâm sàng	Celecoxib	Các NSAID không chọn lọc	Ghi chú
Giảm đau	=	=	↓: Nguy cơ thấp hơn; ↑: Nguy cơ cao hơn; =: Nguy cơ tương đương (hoặc lợi ích tương đương với tác dụng giảm đau).
Nguy cơ tim mạch	=	=	
Biến chứng trên tiêu hóa	↓	↑	
Tác dụng không mong muốn trên thận	=	=	
Co thắt phế quản do NSAID	↓	↑	

ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG VANCOMYCIN PHỐI HỢP VỚI PIPERACILIN/TAZOBACTAM

Nguyễn Mai Hoa, Vũ Đình Hòa

Trong năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận được một số báo cáo độc tính trên thận điển hình liên quan đến vancomycin. Trường hợp đầu tiên, bệnh nhân nam, 29 tuổi, 79 kg, nhiễm trùng huyết Gram dương được chỉ định vancomycin, với liều 1-2 g/lần x 2 lần/ngày, từ ngày 16/10 đến ngày 29/10. Từ ngày 26/10 đến ngày 1/11, bệnh nhân được kê đơn phối hợp thêm piperacilin/tazobactam (không rõ liều dùng). Kết quả xét nghiệm chức năng thận của bệnh nhân vào ngày 28/10 cho kết quả độ thanh thải creatinin huyết thanh (Clcr) là 134 ml/ph. Sau đó, Clcr đã giảm còn 34 ml/ph vào ngày 30/10. Nồng độ vancomycin đo được là 42 microgam/ml. Trường hợp thứ 2, bệnh nhân nam, 26 tuổi, 58 kg, nhiễm trùng huyết Gram dương được chỉ định vancomycin (liều 1 g/lần x 2 lần/ngày) đồng thời với piperacilin/tazobactam (liều 4,5 g x 4 lần/ngày) từ ngày 28/10 đến ngày 31/10. Clcr của bệnh nhân trước điều trị bình thường (85 ml/ph), đến ngày 29/10 giảm còn 35 ml/ph. Nồng độ vancomycin đo được là 30,25 microgam/ml. Theo thang phân loại RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney disease), bệnh nhân thứ nhất đã ở mức suy thận (tốc độ lọc cầu thận-GFR giảm >75% so với ban đầu) trong khi bệnh nhân thứ hai cũng đã có tổn thương thận (GFR giảm >50 so với ban đầu). Cả hai trường hợp này đều được ngừng vancomycin, theo dõi chặt chẽ chức năng thận và xử trí theo phác đồ suy thận cấp.

Vancomycin hiện vẫn là kháng sinh đầu tay trong điều trị tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA). Việc sử dụng kháng sinh này trong thực hành đang đứng trước nhiều thách thức bao gồm độ nhạy cảm của vi khuẩn giảm dần, dẫn đến phải xem xét xây dựng lại chế độ liều để đảm bảo hiệu quả điều trị và độc tính trên thận của thuốc. Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến vancomycin thay đổi từ 5% đến 43% tùy từng nghiên cứu [9]. Việc xác định chính xác tỷ lệ này gặp nhiều khó khăn, một phần do bệnh nhân được sử dụng vancomycin đồng thời với nhiều thuốc cùng gây độc trên thận.

Mặt khác, việc phối hợp nhiều thuốc cùng có độc tính trên thận cũng được coi là một trong những yếu tố nguy cơ rõ rệt làm tăng khả năng xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến vancomycin. Các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận thường gặp, bao gồm kháng sinh aminoglycosid, amphotericin B, aciclovir, các thuốc ức chế calcineurin (tacrolimus hoặc ciclosporin), hóa trị liệu (như cisplatin) và các thuốc cản quang dùng đường tĩnh mạch. Một số thuốc khác cũng có ảnh hưởng đến chức năng thận của bệnh nhân như thuốc vận mạch, thuốc lợi tiểu quai, các thuốc ức chế enzym chuyển hay NSAID cũng đã được coi là có thể liên quan đến làm gia tăng độc tính của thuốc [2]. Aminoglycosid và piperacilin/tazobactam được quan tâm nhất về khả năng gia tăng độc tính trên thận khi sử dụng phối hợp với vancomycin trong phác đồ kháng sinh. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng trước đây đều nhấn mạnh nguy cơ hiệp đồng làm tăng độc tính trên thận khi sử dụng vancomycin đồng thời với aminoglycosid. Trong khi đó, tổn thương thận cấp liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam mới chỉ được báo cáo lần đầu tiên vào năm 2011 nhưng đã trở thành một vấn đề được quan tâm trong thực hành, với nhiều bằng chứng được công bố liên tục trong y văn trong vòng vài năm trở lại đây [2].

Hiện tại, đã có 4 tổng quan hệ thống và phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu quan sát về nguy cơ này. Phân tích gộp của Hammond và cộng sự (2017) từ 14 nghiên cứu quan sát, với 3549 bệnh nhân, đã cho thấy việc phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp so với phối hợp vancomycin và bất kỳ kháng sinh beta-lactam nào khác, với tỷ suất chênh (OR) hiệu chỉnh là 3,11 (khoảng tin cậy 95%: 1,77-5,47). Tuy nhiên, nguy cơ tổn thương thận cấp không khác biệt giữa nhóm phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam và nhóm sử dụng vancomycin đơn độc (OR hiệu chỉnh =2,50, khoảng tin cậy 95%: 0,41-15,44) [4]. Một

phân tích gộp khác được tiến hành bởi Guiliano và cộng sự (2016) cũng cho kết quả tương tự về nguy cơ độc tính trên thận khi phối hợp hai kháng sinh này. Phân tích của Guiliano bao gồm 15 nghiên cứu quan sát, trong đó, có 7 nghiên cứu đã được đưa vào phân tích gộp của Hammond và cộng sự. Nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp khi phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam tăng lên so với vancomycin dùng đơn độc hay phối hợp với các kháng sinh beta-lactam khác (OR = 3,649, khoảng tin cậy 95%: 2,1257-6,174). Ngược với phân tích gộp của Hammond đã trình bày ở trên, nguy cơ tổn thương thận cấp khi phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam tăng lên đáng kể so với nhóm bệnh nhân chỉ dùng vancomycin đơn độc (OR = 3,980, khoảng tin cậy 95%: 2,749-5,763) [3]. Nguy cơ này tiếp tục được khẳng định trong phân tích gộp của Mellen và cộng sự được công bố năm 2017. Các tác giả đã tiến hành gộp 6 nghiên cứu quan sát với 963 bệnh nhân, trong đó, có 2 nghiên cứu so sánh phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam với vancomycin dùng đơn độc, 3 nghiên cứu so sánh với vancomycin phối hợp với cefepim và 1 nghiên cứu so sánh với phối hợp vancomycin-meropenem. Kết quả cho thấy, nguy cơ độc tính trên thận khi phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam tăng lên so với khi chỉ sử dụng vancomycin đơn độc hoặc vancomycin phối hợp với cefepim hay meropenem [6]. So với 3 tổng quan hệ thống trên, một phân tích gộp mới công bố năm 2018 có số lượng bài nghiên cứu được đưa vào tổng kết dữ liệu lớn nhất, với 15 nghiên cứu đã công bố và 17 bài tóm tắt hội nghị. Kết luận của phân tích này không thay đổi khi tái khẳng định nguy cơ độc tính trên thận khi phối hợp hai thuốc này. Tỷ lệ xuất hiện tổn thương thận cấp khi phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam là 22,9% so với chỉ 12,9% ở các nhóm đối chứng (đơn trị liệu vancomycin hoặc piperacilin/tazobactam, vancomycin kết hợp cefepim hoặc kháng sinh carbapenem) [5].

Cùng với tổng quan hệ thống và phân tích gộp, các phân tích hồi cứu dữ liệu với số lượng bệnh nhân lớn cũng tái khẳng định nguy cơ tổn thương thận cấp khi phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam. Một nghiên cứu hồi cứu trên 10.000 bệnh nhân

người lớn không mắc bệnh thận, được dùng phối hợp hai thuốc trên hoặc đơn độc một trong hai thuốc được tiến hành trong 4 năm (từ năm 2010 đến năm 2014) cho thấy việc phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam làm tăng 2 lần nguy cơ so với việc sử dụng mỗi kháng sinh đơn độc, với chỉ số OR hiệu chỉnh lần lượt là 2,03 (khoảng tin cậy 95%: 1,74-2,39) và 2,31 (khoảng tin cậy 95%: 1,97-2,71) [8]. Không chỉ có các phân tích hồi cứu, gần đây, một nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm cũng đã được tiến hành để làm sáng tỏ vấn đề này. Trong đó, nghiên cứu này so sánh độc tính trên thận của vancomycin khi phối hợp với cefepim, meropenem hoặc piperacilin/tazobactam trên đối tượng bệnh nhân người lớn điều trị nội trú và sử dụng các thuốc trên trong tối thiểu 72 giờ. Kết quả cho thấy, tỷ lệ xuất hiện tổn thương thận cấp trên bệnh nhân phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam (29,8%) cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân dùng vancomycin cùng cefepim hoặc meropenem (8,8) ($p < 0,001$) [7].

Trên đối tượng bệnh nhân nhi, nguy cơ này cũng đã được làm rõ trong một phân tích hồi cứu đa trung tâm được tiến hành trong thời gian 5 năm (từ năm 2007 đến năm 2012), trên 1915 bệnh nhi được kê đơn đồng thời vancomycin và piperacilin/tazobactam hoặc vancomycin và một kháng sinh kháng trực khuẩn mủ xanh khác. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 157 trẻ xuất hiện tổn thương thận cấp liên quan đến kháng sinh, có đến 117 trẻ được kê đơn phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam [1].

Như vậy, mặc dù chưa có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành để làm sáng tỏ vấn đề trên, dữ liệu hiện có cho thấy phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam tiềm ẩn nguy cơ tăng độc tính trên thận so với khi phối hợp vancomycin với các kháng sinh beta-lactam khác. Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp hai kháng sinh này hiện chưa được chứng minh đầy đủ. Một trong những giả thuyết được nêu ra là tổn thương thận là hậu quả của tình trạng viêm kẽ thận dưới ngưỡng phát hiện trên lâm sàng liên quan đến piperacilin/tazobactam có thể bị khuếch đại bởi stress oxy hóa tạo ra bởi vancomycin. Khả năng làm giảm độ thanh thải của vancomycin bởi piperacilin/tazobactam, dẫn

đến tích lũy thuốc trong các nephron thận cũng đã được đề cập [10].

Trong thực hành lâm sàng, trong khi chờ đợi các khuyến cáo chính thức, nên tránh tối đa việc phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam. Ở các bệnh nhân có chỉ định kháng sinh chống tụ cầu đang được điều trị bằng piperacilin/tazobactam, thuốc thay thế cho vancomycin bao gồm kháng sinh nhóm oxazolidinon (như linezolid) hoặc daptomycin tùy theo loại nhiễm khuẩn. Linezolid không gây độc cho thận, có hiệu quả trên các chủng vi khuẩn Gram dương kể cả *Enterococci* kháng vancomycin, tuy nhiên cần lưu ý về nguy cơ tương tác thuốc tiềm tàng, độc tính trên huyết học và nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa khi dùng kéo dài. Daptomycin cũng không gây độc thận, có tác dụng cả trên *Enterococci* kháng vancomycin, tuy nhiên không được chỉ định trong viêm phổi do bị bất hoạt bởi chất hoạt diện của phổi. Lựa chọn thay thế cho piperacilin/tazobactam trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng ở bệnh nhân đang dùng vancomycin có thể là một kháng sinh beta-lactam khác có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh như cefepim hoặc ceftazidim, hoặc một kháng sinh carbapenem. Carbapenem là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết có yếu tố nguy cơ nhiễm các chủng vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng (ESBL). Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, việc sử dụng rộng rãi carbapenem có thể dẫn đến bùng phát và lan rộng các chủng *Acinetobacter baumannii* và *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem [10].

Tóm lại, xử trí độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacilin/tazobactam trong thực hành, cần xem xét toàn diện các yếu tố về hoạt phổ kháng sinh, kết quả kháng sinh đồ và các dữ liệu dịch tễ học để lựa chọn thuốc hợp lý và hạn chế kháng thuốc. Ngoài ra, khi sử dụng phác đồ phối hợp 2 thuốc trong điều trị nhiễm khuẩn huyết, cần lưu ý tránh tối đa phối hợp thêm các thuốc có độc tính trên thận khác bao gồm thuốc ức chế men chuyển, amphotericin B, tacrolimus, các thuốc lợi tiểu, tenofovir. Ở bệnh nhân nặng điều trị hồi sức tích cực, để giảm thiểu nguy cơ tổn thương thận cấp trong thời gian sử dụng đồng thời hai kháng sinh trên, cần tránh sử dụng thuốc cản quang, đảm bảo bù đủ dịch và giám sát chức năng thận hàng

ngày [10]. Ngoài ra, các yếu tố khác có liên quan rõ rệt đến tổn thương thận cấp do vancomycin cũng cần được lưu ý, bao gồm: Kết quả định lượng nồng độ đáy của vancomycin trong huyết thanh cao (>20 mg/l), tổng liều vancomycin hàng ngày cao (>4 g/ngày), thời gian điều trị kéo dài (>7 ngày), bệnh nhân béo phì hoặc bệnh nặng. Ở những bệnh nhân này, liều dùng và cách dùng vancomycin, đặc biệt khi phối hợp piperacilin/tazobactam, cần được giám sát chặt chẽ và tốt nhất nên kết hợp với theo dõi nồng độ thuốc trong máu [2].

Tài liệu tham khảo

1. Downes K. J., Cowden C., et al. (2017), "Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children", *JAMA Pediatr*, 171(12), pp. e173219.
2. Filippone E. J., Kraft W. K., et al. (2017), "The Nephrotoxicity of Vancomycin", *Clin Pharmacol Ther*, 102(3), pp. 459-469.
3. Giuliano C. A., Patel C. R., et al. (2016), "Is the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Associated with Development of Acute Kidney Injury? A Meta-analysis", *Pharmacotherapy*, 36 (12), pp. 1217-1228.
4. Hammond D. A., Smith M. N., et al. (2017), "Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam", *Clin Infect Dis*, 64(5), pp. 666-674.
5. Luther M. K., Timbrook T. T., et al. (2018), "Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Crit Care Med*, 46(1), pp. 12-20.
6. Mellen C. K., Ryba J. E., et al. (2017), "Does Piperacillin-Tazobactam Increase the Risk of Nephrotoxicity when Used with Vancomycin: A Meta-Analysis of Observational Trials", *Curr Drug Saf*, 12(1), pp. 62-66.
7. Mullins B. P., Kramer C. J., et al. (2018), "Comparison of the Nephrotoxicity of Vancomycin in Combination With Cefepime, Meropenem, or Piperacillin/Tazobactam: A Prospective, Multicenter Study", *Ann Pharmacother*, pp. 1060028018757497.
8. Rutter W. C., Burgess D. R., et al. (2017), "Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: A

retrospective cohort analysis", *J Hosp Med*, 12 (2), pp. 77-82.

9. van Hal S. J., Paterson D. L., et al. (2013), "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter", *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2), pp. 734-

44.

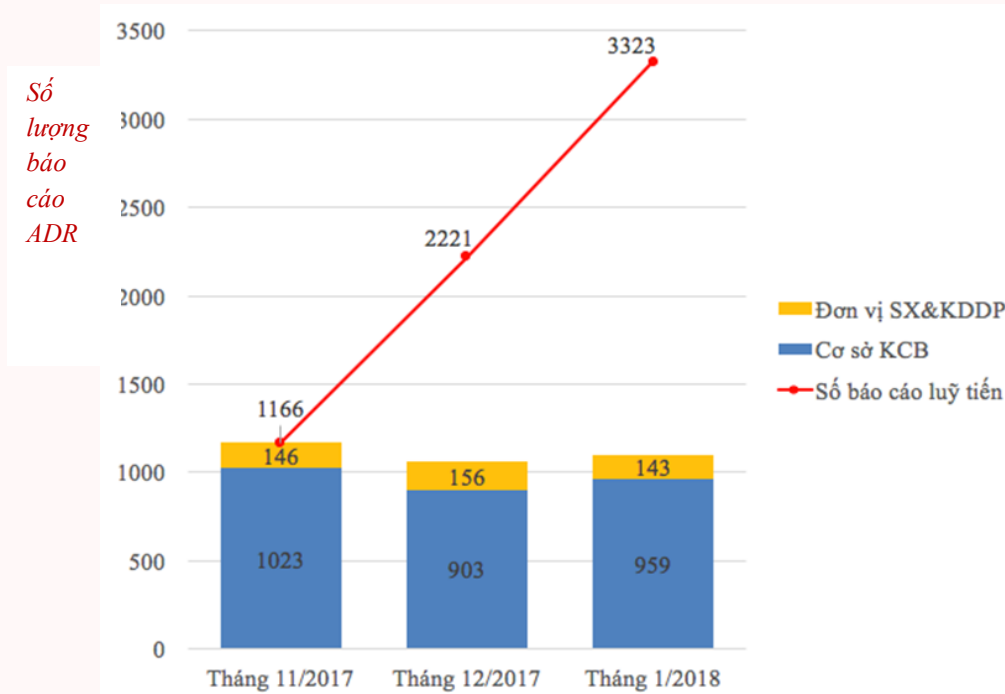
10. Watkins R. R., Deresinski S. (2017), "Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do?", *Clin Infect Dis*, 65(12), pp. 2137-2143.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2017 – THÁNG 01/2018)

Trần Ngân Hà

Trong khoảng thời gian từ tháng 11/2017 đến hết tháng 01/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 3323 báo cáo ADR (tương ứng với 34,3% tổng số báo cáo năm 2017). Trong đó, 2885 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 445 báo

cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (có 7 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Số lượng báo cáo ADR lũy tiến theo tháng được thể hiện trong hình 1. Số lượng báo cáo ADR ghi nhận qua từng tháng khá đồng đều.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2017 đến tháng 01/2018

Báo cáo ADR từ các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh

Tính đến hết ngày 31/01/2018, 449 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 62 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Tuyên Quang là tỉnh chưa tham gia báo cáo ADR trong giai đoạn này. Phần lớn báo cáo

vẫn được gửi từ các đơn vị ở vùng đồng bằng sông Hồng và Đông Nam bộ, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (bảng 1). Trong đó, Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 23,9% và 21,6% tổng số báo cáo nhận được của cả

nước). Thành phố Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (121,4 báo cáo/1 triệu dân) (bảng 2). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội. Bệnh viện Bạch Mai là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 8,8% tổng số báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh

(bảng 3). Ngoài ra, bệnh viện Vinmec Times City là bệnh viện tư nhân có số lượng báo cáo nhiều nhất, là cơ sở khám, chữa bệnh ghi nhận báo cáo ADR chỉ sau Bệnh viện Bạch Mai (chiếm 3,6%).

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (35,8%), bác sĩ - y sĩ (22,3%) và điều dưỡng và nữ hộ sinh (20,9%) (hình 2).

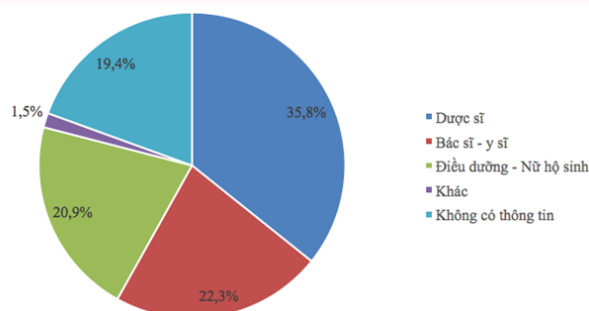
Bảng 1: Phân loại báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo

		Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=2885)
Vùng địa lý	Tây Bắc Bộ	73	2,5
	Đông Bắc Bộ	192	6,7
	Đồng bằng sông Hồng	880	30,5
	Bắc Trung Bộ	217	7,5
	Nam Trung Bộ	306	10,6
	Đông Nam Bộ	739	25,6
	Đồng bằng sông Cửu Long	478	16,6
Tuyến	Trung ương	522	18,1
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	1288	44,6
	Quận/huyện	606	21,0
	Cơ sở y tế ngành	70	2,4
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	88	3,1
	Cơ sở khám chữa bệnh tư nhân	311	10,8
Loại hình	Đa khoa	1963	68,0
	Chuyên khoa	922	32,0

Bảng 2: Danh sách 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/ 1 triệu dân*	Tỷ lệ % (n=2885)
1	Hà Nội	689	94,0	23,9
2	TP. Hồ Chí Minh	623	75,1	21,6
3	An Giang	154	71,3	5,3
4	Đà Nẵng	127	121,4	4,4
5	Cần Thơ	107	85,1	3,7
6	Nghệ An	85	27,4	2,9
7	Quảng Ninh	79	64,5	2,7
8	Bến Tre	70	55,3	2,4
9	Thái Nguyên	52	42,4	1,8
10	Thừa Thiên Huế	42	36,5	1,5

* Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2016



Hình 2: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 3: Danh sách 10 cơ sở khám, chữa bệnh gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=2885)
1	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	253	8,8
2	Bệnh viện Vinmec Times City	Hà Nội	103	3,6
3	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	88	3,1
4	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	85	2,9
5	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	73	2,5
6	Bệnh viện Đại học Y Hà Nội	Hà Nội	52	1,8
7	Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang	An Giang	47	1,6
8	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	46	1,6
9	Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng	Đà Nẵng	42	1,5
10	Bệnh viện Chợ Rẫy	TP. Hồ Chí Minh	41	1,4

Trong số 2885 báo cáo có 26 báo cáo về chất lượng thuốc. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 2859 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 3730 thuốc (tỷ lệ vẫn duy trì 1,3 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 4 nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim,

ciprofloxacin, levofloxacin và cefuroxim), thuốc điều trị lao (ethambutol và rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac) và thuốc chống loạn thần (haloperidol). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 10,3% (bảng 4).

Bảng 4: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=2859)
1	Cefotaxim	295	10,3
2	Ceftriaxon	150	5,2
3	Ceftazidim	117	4,1
4	Diclofenac	160	5,6
5	Ciprofloxacin	138	4,8
6	Ethambutol	107	3,7
7	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	98	3,4
8	Levofloxacin	89	3,1
9	Cefuroxim	65	2,3
10	Haloperidol	107	3,7

Báo cáo ADR từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

Trong giai đoạn từ tháng 11/2017 – tháng 01/2018, 20 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ và 26 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ về Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh.

Tổng số báo cáo ADR xảy ra tại Việt Nam đã được các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm ghi nhận là 445 (trong đó có 7 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược

phẩm tích cực tham gia báo cáo ADR được tổng hợp trong *bảng 5*. Ngoài ra, các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là erlotinib (36,6%), dung dịch thẩm phân màng bụng (16,4%), bevacizumab (6,3%), capecitabin (5,2%) và imatinib (4,7%).

Báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2017 đến tháng 01/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 423 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong 41 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được gửi đến từ 45 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Bảng 5: Danh sách các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=445)
1	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	254	57,1
2	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	74	16,6
3	VPĐD Novartis Pharma Services AG	33	7,4
4	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	15	3,4
5	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	13	2,9
6	VPĐD Pfizer (Thailand) Ltd	13	2,9
7	Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam	10	2,2
8	VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH	9	2,0
9	VPĐD Hyphens Pharma Pte Ltd	5	1,1
10	Công ty Fresenius Kabi Việt Nam	3	0,7
11	VPĐD AstraZeneca Singapore Pte Ltd	3	0,7

Kết luận

Trong giai đoạn từ tháng 11/2017 đến tháng 01/2018, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận là 3323 (tương ứng với 34,3% tổng số báo cáo năm 2017). Số lượng báo cáo ghi nhận khá đồng đều theo tháng tuy nhiên tỷ lệ này vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. Do đó, công tác báo cáo ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Dược sĩ là đối tượng chính tham gia báo cáo ADR và cần tiếp tục phát huy hơn nữa vai trò của mình trong công tác đảm bảo an toàn thuốc nói chung và hoạt động theo dõi, báo cáo ADR nói riêng. Bên cạnh việc báo cáo ADR của các thuốc được sử dụng nhiều (thuốc kháng sinh, thuốc điều trị lao, thuốc giảm đau, chống viêm) và các phản ứng có hại thông thường (dị ứng ngoài da, phản ứng

phản vệ/sốc phản vệ), cán bộ y tế cần tập trung báo cáo phản ứng có hại của các thuốc mới được sử dụng tại đơn vị, phản ứng có hại mới chưa được ghi nhận và các phản ứng có hại cần xét nghiệm cận lâm sàng hoặc thăm dò chức năng chuyên biệt.

Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của các đơn vị và cán bộ y tế đã tham gia báo cáo ADR và mong muốn tiếp tục nhận được sự phối hợp để triển khai hiệu quả hoạt động giám sát ADR. Bên cạnh đó, để phục vụ công tác kiểm tra, đánh giá chất lượng bệnh viện, từ năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia sẽ tổng kết công tác báo cáo ADR từ tháng 11 năm trước đến hết tháng 10 của năm kế tiếp. Trong đó, dữ liệu tổng kết sẽ được tổng hợp định kỳ 3 tháng/lần để cập nhật thông tin thường xuyên đến nhân viên y tế thông qua Bản tin Cảnh giác Dược.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Thị Tuyền, Dương Khánh Linh, Lương Anh Tùng

Thông tư số 51/2017/TT-BYT về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ có hiệu lực từ 15/02/2018

Ngày 29/12/2017, Bộ Y tế đã ban hành Thông tư số 51/2017/TT-BYT về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ. Thông tư này có hiệu lực từ ngày 15/02/2018. Theo đó:

- Tất cả trường hợp phản vệ phải được

báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc hoặc Trung tâm Khu vực thành phố Hồ Chí Minh về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc hiện hành.

- Bác sĩ, người kê đơn thuốc hoặc nhân viên y tế khác có thẩm quyền phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng thuốc, dị nguyên của người bệnh trước khi kê đơn thuốc hoặc chỉ định sử

dùng thuốc.

- Không được kê đơn thuốc, chỉ định dùng thuốc hoặc dị nguyên đã biết rõ gây phản vệ cho người bệnh. Trường hợp không có thuốc thay thế phù hợp mà cần dùng thuốc hoặc dị nguyên đã gây phản vệ cho người bệnh phải hội chẩn chuyên khoa dị ứng - miễn dịch lâm sàng hoặc do bác sĩ đã được tập huấn về phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ để thống nhất chỉ định và phải được sự đồng ý bằng văn bản của người bệnh hoặc đại diện hợp pháp của người bệnh. Việc thử phản ứng trên người bệnh với thuốc hoặc dị nguyên đã từng gây dị ứng cho người bệnh phải được tiến hành tại chuyên khoa dị ứng - miễn dịch lâm sàng hoặc do các bác sĩ đã được tập huấn về phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ thực hiện.

- Không phải thử phản ứng (test) cho tất cả các loại thuốc trừ trường hợp có chỉ định sau: Phải tiến hành test da trước khi sử dụng thuốc hoặc dị nguyên nếu người bệnh có tiền sử dị ứng với thuốc hoặc dị nguyên có liên quan (thuốc, dị nguyên cùng nhóm hoặc có phản ứng chéo) và nếu người bệnh có tiền sử phản vệ với nhiều dị nguyên khác nhau.

- Trong xử trí cấp cứu phản vệ: Thay đổi đường tiêm adrenalin mũi cấp cứu ban đầu từ tiêm dưới da sang tiêm bắp. Khoảng cách giữa các mũi tiêm nhắc lại của adrenalin là từ 3-5 phút (thay cho 15 phút của Thông tư 08/1999/TT-BYT). Đối với người có tiền sử phản vệ có sẵn adrenalin mang theo người thì người bệnh hoặc người khác không phải là nhân viên y tế được phép sử dụng thuốc trong trường hợp khẩn cấp để tiêm bắp cấp cứu khi không có nhân viên y tế. Thông tư này cũng bổ sung xử trí phản vệ với các trường hợp đặc biệt như người đang dùng thuốc chẹn beta, phản vệ với thuốc gây tê, gây mê, thuốc cản quang, phản vệ do gắng sức, phản vệ vô căn.

- Khi đã xác định được thuốc hoặc dị nguyên gây phản vệ, bác sĩ, nhân viên y tế phải cấp cho người bệnh thẻ theo dõi dị ứng ghi rõ tên thuốc hoặc dị nguyên gây dị ứng, giải thích kỹ và nhắc người bệnh cung cấp thông tin này cho bác sĩ, nhân viên y tế mỗi khi khám bệnh, chữa bệnh.

Ngày 13/02/2018, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh - Bộ Y tế đã có công văn số 186/KCB-NV đề nghị các cơ sở khám,

chữa bệnh trực thuộc Bộ Y tế, Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Y tế các Bộ, ngành triển khai phổ biến Thông tư số 51/2017/TT-BYT. Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh cũng cần chuẩn bị hộp thuốc cấp cứu phản vệ và trang thiết bị y tế theo các quy định tại Thông tư này (nội dung chi tiết xin xem Thông tư).

Cập nhật về các biện pháp dự phòng mang thai khi sử dụng retinoid: Khuyến cáo từ PRAC

Ngày 09/02/2018, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đưa ra khuyến cáo một số biện pháp mới nhằm dự phòng bệnh nhân nữ có thai trong thời gian sử dụng retinoid, bao gồm cả cảnh báo về nguy cơ rối loạn tâm thần kinh khi sử dụng các thuốc retinoid theo đường uống hoặc kem hoặc gel bôi trên da.

PRAC xác nhận lại về việc tất cả các thuốc retinoid dùng theo đường uống đều có thể gây ra các tác dụng bất lợi cho thai nhi và không được phép sử dụng các thuốc này cho phụ nữ có thai. Thêm vào đó, các thuốc retinoid như acitretin, alitretionin và isotretionin dùng đường uống cũng không được sử dụng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trừ khi thỏa mãn các điều kiện được nêu trong Chương trình dự phòng mang thai khi sử dụng thuốc.

Với các thuốc retinoid dùng đường uống khác là bexaroten và tretinoin, Chương trình dự phòng mang thai không cần thiết do các thuốc này được sử dụng để điều trị một số loại ung thư trên quần thể bệnh nhân rất khác biệt trong điều kiện giám sát chặt chẽ. Vì vậy, các biện pháp hiện tại đã phù hợp để dự phòng việc mang thai.

Đối với các thuốc retinoid dùng ngoài da, dữ liệu hiện tại cho thấy chỉ một lượng rất nhỏ hoạt chất được hấp thu qua da vào cơ thể, do đó, các thuốc này ít có khả năng gây hại cho thai nhi. Tuy nhiên, nếu sử dụng quá nhiều các thuốc này hoặc trong trường hợp có tổn thương trên da có thể làm tăng hấp thu thuốc. Do đó, để dự phòng, PRAC khuyến cáo các thuốc retinoid dùng ngoài da cũng không được sử dụng cho phụ nữ có thai và các phụ nữ có dự định mang thai.

Các biện pháp mới nhằm tránh phơi nhiễm valproat trong thời kỳ mang thai: Khuyến cáo từ PRAC

Ngày 09/02/2018, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan

Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã đưa ra một số khuyến cáo mới nhằm tránh việc trẻ phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ do nguy cơ gây dị tật thai và các vấn đề về phát triển ở trẻ có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ.

*** Các biện pháp chính được PRAC khuyến cáo:**

- Với thuốc có chỉ định điều trị đau nửa đầu hoặc rối loạn lưỡng cực:

+ Ở phụ nữ mang thai: Không được sử dụng valproat.

+ Ở bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản: Không được sử dụng valproat trừ khi thỏa mãn các điều kiện được nêu trong Chương trình dự phòng mang thai mới.

- Đối với thuốc có chỉ định động kinh:

+ Ở phụ nữ mang thai: Không được sử dụng valproat. Tuy nhiên, có một số phụ nữ mắc động kinh không thể ngừng sử dụng valproat và vẫn cần tiếp tục sử dụng thuốc trong khi mang thai (cần tư vấn chuyên khoa phù hợp).

+ Ở bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản: Không được sử dụng valproat trừ khi thỏa mãn các điều kiện trong Chương trình dự phòng mang thai mới.

- PRAC cũng khuyến cáo bao bì ngoài của các thuốc chứa valproat phải có cảnh báo *quan sát được bằng mắt thường* về nguy cơ khi mang thai.

- *Thẻ nhắc nhở bệnh nhân* cũng cần được

đính kèm vào bao bì ngoài để dược sĩ trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ trên trong mỗi lần cấp phát thuốc.

*** Các điểm quan trọng trong Chương trình dự phòng mang thai khi sử dụng thuốc:**

- Đánh giá khả năng mang thai của bệnh nhân, bao gồm cả xem xét hoàn cảnh cá nhân của bệnh nhân và phân tích giúp họ đưa ra quyết định.

- Thử thai trước và trong quá trình điều trị nếu cần thiết.

- Tư vấn cho bệnh nhân về các nguy cơ có thể xảy ra khi sử dụng valproat.

- Giải thích cho bệnh nhân về tính cần thiết của việc tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị.

- Bác sĩ chuyên khoa định kỳ đánh giá lại việc điều trị, tối thiểu là hàng năm.

- Giới thiệu cho bệnh nhân về *biểu mẫu thông tin về nhận thức nguy cơ* mới. Trong đó, bác sĩ và bệnh nhân cùng rà soát từng điểm nhằm đảm bảo bác sĩ đã cung cấp cho bệnh nhân các khuyến cáo phù hợp và bệnh nhân cũng đã nắm được các khuyến cáo này.

Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 10107/QLD-ĐK ngày 08/6/2015 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa valproat theo khuyến cáo của EMA năm 2014. Theo đó, ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai, các thuốc chứa valproat cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ chuyên khoa. Chỉ nên sử dụng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được. Cân bằng lợi ích - nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân. Đồng thời, chống chỉ định thuốc chứa valproat trong các trường hợp dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các

biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat. Cần loại trừ phụ nữ có thai trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat.

Thận trọng khi kê đơn clarithromycin cho bệnh nhân có bệnh lý tim: Khuyến cáo từ FDA Hoa Kỳ

Ngày 22/02/2018, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) đã đưa ra khuyến cáo thận trọng khi kê đơn clarithromycin cho bệnh nhân có bệnh lý tim do tăng nguy cơ các vấn đề trên tim hoặc tử vong xảy ra sau vài năm. Khuyến cáo của FDA Hoa Kỳ dựa trên kết quả rà soát dữ liệu của một nghiên cứu theo dõi kéo dài 10 năm trên bệnh nhân có bệnh lý mạch vành được thu nhận từ một thử nghiệm lâm sàng lớn

mà trong đó, lần đầu tiên vấn đề này được ghi nhận.

Thử nghiệm lâm sàng lớn được đề cập ở trên mang tên CLARICOR, đã ghi nhận hiện tượng tăng số trường hợp tử vong ngoài dự kiến ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh lý mạch vành có tiền sử dùng clarithromycin với thời gian điều trị kéo dài 2 tuần. Hiện tượng này được ghi nhận khá rõ ràng khi bệnh nhân được theo dõi trong thời gian một năm hoặc dài hơn. Hiện chưa có giải thích rõ ràng cho quan sát tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng clarithromycin so với placebo trong thử nghiệm này. Một số nghiên cứu quan sát cũng ghi nhận các trường hợp tử vong hoặc gặp vấn đề nghiêm trọng về tim mạch tăng lên khi sử dụng clarithromycin, trong khi một số nghiên cứu khác lại không cho thấy kết quả tương tự. Cần lưu ý, tất cả các nghiên cứu nói trên đều có những hạn chế nhất định về thiết kế nghiên cứu. Trong 6 nghiên cứu quan sát đã được công bố đến nay, trên bệnh nhân mắc kèm hoặc không mắc kèm bệnh lý mạch vành, có 2 nghiên cứu đã chỉ ra nguy cơ dài hạn khi sử dụng clarithromycin trong khi 4 nghiên cứu còn lại không cho thấy vấn đề tương tự. Nhìn chung, kết quả từ thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với placebo CLARICOR đã cung cấp bằng chứng mạnh nhất về việc tăng nguy cơ này so với kết quả từ các nghiên cứu quan sát.

Từ các kết quả trên, FDA Hoa Kỳ đã yêu cầu bổ sung cảnh báo về việc tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân có bệnh lý tim và khuyến cáo bác sĩ kê đơn cần cân nhắc sử dụng các kháng sinh thay thế phù hợp cho người bệnh. FDA Hoa Kỳ cũng sẽ yêu cầu bổ sung kết quả của nghiên cứu trên vào tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Nhận thức được về các nguy cơ nghiêm trọng trên và đánh giá cân bằng lợi ích - nguy cơ của clarithromycin trước khi kê đơn cho bệnh nhân, đặc biệt với bệnh nhân có bệnh lý tim mạch và ngay cả trong các đợt điều trị ngắn, cân nhắc sử dụng các kháng sinh khác thay thế.

- Tư vấn cho bệnh nhân có bệnh lý tim mạch về các dấu hiệu và triệu chứng bất thường trên tim mạch, bất kể clarithromycin được sử dụng với chỉ định nào trên bệnh nhân đó.

Dabigatran và bệnh gút hoặc các triệu chứng tương tự bệnh gút: Thông tin từ Medsafe

Tháng 9/2017, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại New Zealand (CARM) đã ghi nhận một trường hợp tiến triển bệnh gút nặng hơn sau khi điều trị bằng dabigatran. Bệnh nhân này có số cơn gút cấp tăng đáng kể sau khi bắt đầu sử dụng dabigatran và hiện tượng này được cải thiện sau khi ngừng dabigatran mà không cần can thiệp nào khác. Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) ghi nhận 71 báo cáo về gút và triệu chứng tương tự gút nghi ngờ liên quan đến dabigatran. Số lượng báo cáo này cao hơn dự kiến và đã hình thành tín hiệu an toàn thuốc. Cơ quan Quản lý An toàn Dược phẩm và Thiết bị Y tế New Zealand (Medsafe) hiện đang tìm kiếm thêm thông tin.

Gút không phải là tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận với dabigatran và chưa được liệt kê trong mục tác dụng không mong muốn trong tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc. Lợi ích của việc sử dụng dabigatran vẫn vượt trội hơn nguy cơ này của thuốc. Bệnh nhân có bệnh gút hoặc các triệu chứng tương tự bệnh gút nghiêm trọng và/hoặc tiến triển nặng hơn vẫn nên tiếp tục dùng thuốc và tham khảo thêm tư vấn từ cán bộ y tế.

Giới hạn đóng gói để tăng cường an toàn khi sử dụng loperamid không kê đơn: Khuyến cáo từ FDA Hoa Kỳ

Theo thông báo ngày 30/01/2018, để tăng cường an toàn khi sử dụng thuốc điều trị tiêu chảy loperamid dạng không kê đơn (OTC), FDA Hoa Kỳ đang làm việc với các nhà sản xuất để chuyển sang đóng gói dưới dạng vỉ thuốc hoặc dạng đóng gói đơn liều, đồng thời, giới hạn số lượng liều trong một đơn vị đóng gói. Thông báo này được đưa ra do FDA Hoa Kỳ tiếp tục nhận được báo cáo về các tai biến nghiêm trọng trên tim và các trường hợp tử vong liên quan đến việc sử dụng loperamid với liều cao hơn so với khuyến cáo. Các trường hợp này chủ yếu xảy ra ở những người dùng sai có chủ ý hoặc lạm dụng thuốc mặc dù các thông tin cảnh báo đã được bổ sung vào nhãn thuốc và được FDA Hoa Kỳ thông báo trước đó.

Loperamid có tác dụng trên các receptor opioid trên đường tiêu hóa, làm giảm nhu

động ruột và giảm số lần đại tiện. Liều tối đa được phê duyệt cho người lớn là 8 mg/ngày với dạng không cần kê đơn và 16 mg/ngày với dạng cần kê đơn. Thuốc này an toàn khi dùng trong mức liều được phê duyệt. Tuy nhiên, khi dùng liều cao hơn so với liều khuyến cáo, thuốc có thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng, bao gồm loạn nhịp tim và tử vong. FDA Hoa Kỳ đang tiếp tục đánh giá vấn đề an toàn này và sẽ cập nhật cho cộng đồng khi có thông tin bổ sung.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Nhận thức được về việc sử dụng loperamid với liều cao hơn so với khuyến cáo, có hoặc không có chủ ý, có thể gây ra các biến cố bất lợi trên tim nghiêm trọng, bao gồm kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh hoặc các rối loạn nhịp thất khác, ngất và ngừng tim. Trong trường hợp lạm dụng thuốc, bệnh nhân thường sử dụng loperamid kết hợp với các thuốc khác để làm tăng khả năng hấp thụ và thâm nhập của thuốc qua hàng rào máu - não, ức chế chuyển hóa loperamid và tăng tác dụng tạo ảo giác. Một số bệnh nhân dùng loperamid liều cao để điều trị các triệu chứng cai opioid. Trong trường hợp nghi ngờ xuất hiện độc tính của loperamid, cần ngừng ngay thuốc và xử trí kịp thời. Trong trường hợp loạn nhịp tim không kiểm soát hiệu quả bởi thuốc, cân nhắc tạo nhịp hoặc khử rung bằng sốc điện.

- Khuyến cáo bệnh nhân sử dụng loperamid theo liều được kê đơn hoặc theo hướng dẫn sử dụng trên nhãn thuốc không cần kê đơn. Tư vấn cho bệnh nhân về tương tác giữa loperamid với các thuốc thường dùng khác có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố nghiêm trọng trên tim.

Thông nhất thông tin chỉ định đối với thuốc chứa alphachymotrypsin dùng đường uống, ngậm dưới lưỡi

Ngày 26/12/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 22098/QLD-ĐK yêu cầu thay đổi cách ghi chỉ định của thuốc trên nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc chứa hoạt chất alphachymotrypsin dùng đường uống hoặc ngậm dưới lưỡi theo hướng dẫn trong chuyên luận alphachymotrypsin của Dược thư Quốc gia năm 2015, cụ thể: "Chỉ định: điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật,

bỏng".

Yêu cầu trên được Cục Quản lý Dược đưa ra nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả của thuốc và thống nhất cách ghi chỉ định của thuốc chứa hoạt chất alphachymotrypsin dùng đường uống hoặc ngậm dưới lưỡi.

Về việc đăng ký, nhập khẩu đơn hàng các thuốc chứa hoạt chất sulfaguanidin, các thuốc chứa hoạt chất ephedrin đơn thành phần dùng đường uống, và các thuốc chứa hoạt chất nitroglycerin dùng đường uống

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế, để đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả, ngày 11/01/2018, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 456/QLD-ĐK thông báo:

- Ngừng tiếp nhận và xét duyệt đơn hàng nhập khẩu thuốc thành phẩm chưa có giấy đăng ký lưu hành, hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, thay đổi/bổ sung giấy đăng ký lưu hành đối với các thuốc chứa hoạt chất sulfaguanidin; các thuốc chứa hoạt chất ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất nitroglycerin dùng đường uống.

- Đối với các thuốc chứa hoạt chất sulfaguanidin; các thuốc chứa hoạt chất ephedrin đơn thành phần dùng đường uống và các thuốc chứa hoạt chất nitroglycerin dùng đường uống đang còn hiệu lực giấy đăng ký lưu hành hoặc còn hạn dùng đang lưu hành trên thị trường: Trong vòng 06 tháng kể từ ngày ban hành công văn này, yêu cầu công ty đăng ký báo cáo an toàn, hiệu quả của thuốc (theo mẫu 3A/TT, 3B/TT quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc). Trên cơ sở báo cáo của các cơ sở, Cục Quản lý Dược sẽ xem xét quyết định về việc lưu hành các thuốc nêu trên.

Sử dụng hợp lý amoxicilin đường tiêm trong giảm thiểu nguy cơ lắng cặn tinh thể trong nước tiểu: Khuyến cáo từ ANSM

Nguy cơ xuất hiện cặn tinh thể trong nước tiểu khi điều trị bằng amoxicilin đã được ghi nhận và chủ yếu liên quan đến dạng tiêm, phối hợp hoặc không phối hợp với

acid clavulanic, trong điều trị hoặc sử dụng kháng sinh với mục đích dự phòng. Đặc biệt, từ năm 2010, số trường hợp xuất hiện biến cố này được ghi nhận tại Pháp đã gia tăng đáng kể.

Để làm giảm nguy cơ xuất hiện căn tinh thể trong nước tiểu khi điều trị với amoxicilin, ANSM khuyến cáo nhân viên y tế:

* Tuân thủ chế độ liều, chuẩn bị dung dịch tiêm và cách tiêm truyền:

- Với amoxicilin đơn độc, cần tuân thủ:

+ Liều tối đa trong ngày là 200 mg/kg/ngày, không vượt quá 12 g/ngày.

+ Liều tối đa 2 g trong mỗi lần truyền và truyền chậm (từ 20-30 phút).

+ Khoảng thời gian từ khi hoàn nguyên thuốc đến khi kết thúc truyền: Tối đa 1 giờ (nếu pha loãng bằng dung dịch glucose) hoặc tối đa 6 giờ (nếu pha loãng trong nước muối sinh lý).

- Với dự phòng bằng dạng phối hợp amoxicilin/acid clavulanic, cần tuân thủ:

+ Liều tối đa 2 g/200 mg/lần truyền và truyền chậm (từ 30-40 phút).

+ Thể tích hoàn nguyên: 50 mL đến 100 mL tùy theo chế phẩm.

+ Dịch pha truyền: Không sử dụng dung dịch glucose để pha.

+ Khoảng thời gian từ khi hoàn nguyên thuốc đến khi kết thúc truyền: Tối đa 1 giờ.

* Đảm bảo bù đủ nước cho bệnh nhân để duy trì chức năng tiết niệu.

* Kiểm hóa nước tiểu (pH trung tính đến kiềm) ở bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.

* Theo dõi thường xuyên chức năng thận và lượng nước tiểu của bệnh nhân trong quá trình điều trị.

* Nếu điều trị bằng kháng sinh liều cao, định lượng amoxicilin trong huyết thanh để hiệu chỉnh liều phù hợp.

Về việc đăng ký, nhập khẩu đơn hàng thuốc chứa hoạt chất paracetamol dạng giải phóng biến đổi

Ngày 15/3/2018, Cục Quản lý Dược đã ban hành công văn số 4430/QLD-ĐK về việc đăng ký, nhập khẩu đơn hàng thuốc chứa hoạt chất paracetamol dạng giải phóng biến đổi. Theo đó, để đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo tạm thời ngừng tiếp nhận và xét duyệt đơn hàng nhập khẩu thuốc thành phẩm chưa có số đăng ký, hồ sơ đăng ký mới, hồ sơ đăng ký gia hạn; ngừng xem xét duy trì hiệu lực số đăng ký đối với các thuốc chứa paracetamol dạng giải phóng biến đổi kể cả các đơn hàng nhập khẩu các thuốc chưa có số đăng ký, các hồ sơ đăng ký đã nộp tại Cục Quản lý Dược trước ngày ký ban hành công văn này.

Trước đó, ngày 01/9/2017, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã đưa ra khuyến cáo về việc ngừng lưu hành thuốc chứa paracetamol dạng giải phóng biến đổi đang lưu hành trên thị trường, sau khi cơ quan này xem xét nguy cơ đối với các bệnh nhân sau khi sử dụng quá liều do cách giải phóng phức tạp của thuốc trong cơ thể. Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng đã có các công văn cung cấp thông tin cho Cục Quản lý Dược về vấn đề an toàn nêu trên của thuốc.

Quý đồng nghiệp có thể tham khảo nội dung đầy đủ, chi tiết của các công văn trên tại trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>

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. Phân 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/nữ 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 phần anh/chị 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

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.

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	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng	<input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng		
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:...../...../.....	Ngày gửi:...../...../.....
8. Gửi báo cáo cho UMC	<input type="checkbox"/>		
9. Kết quả thẩm định			
<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	
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

Phiên bản trực tuyến của Bản tin Cảnh giác dược và các thông tin về an toàn trong sử dụng thuốc thường xuyên được cập nhật trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>

