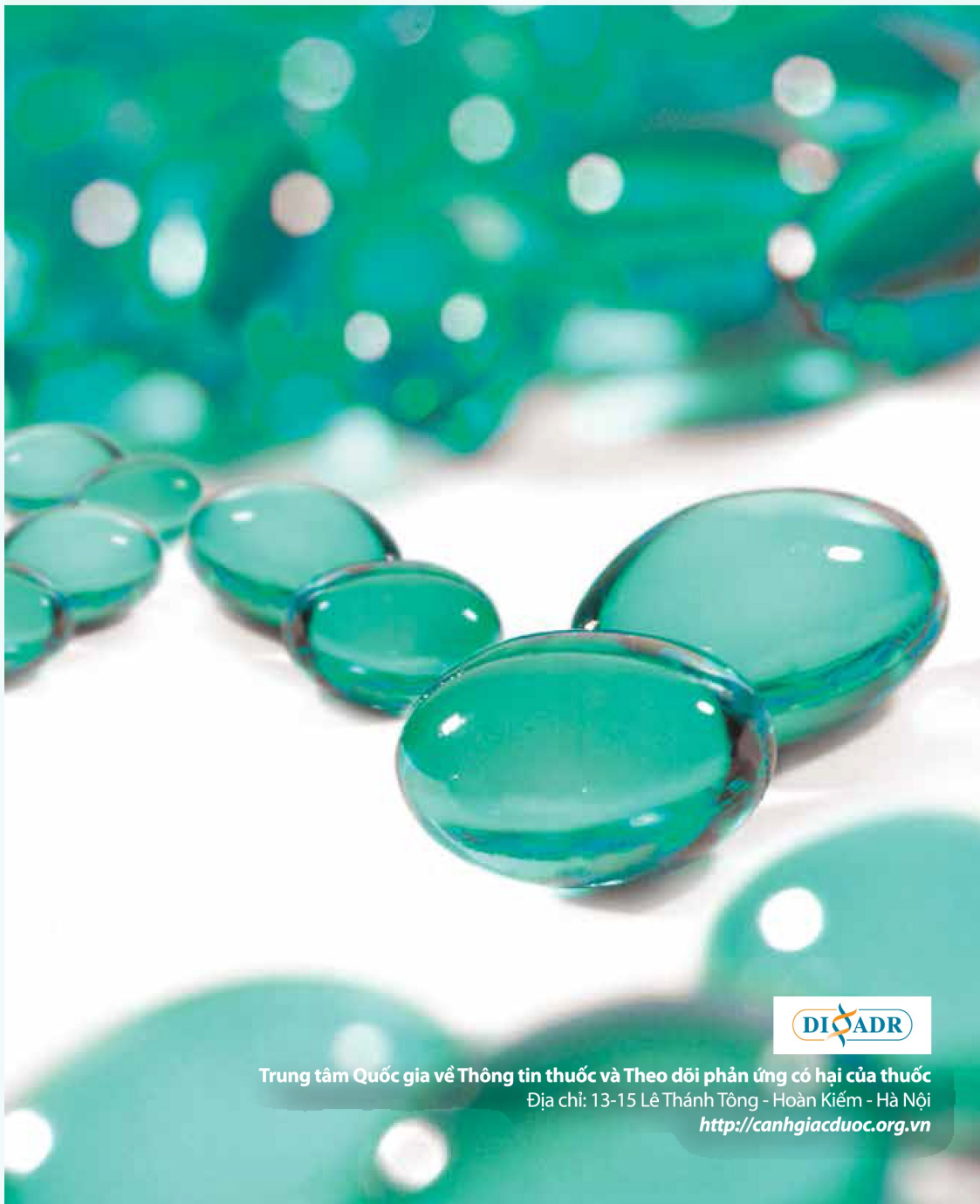


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 3-2019



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



RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG DO THUỐC 1

TẠP CHẤT NITROSAMIN: TỔNG HỢP 8
MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý
TỪ THÔNG TIN CỦA CÁC THUỐC
BỊ THU HỒI

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO 11
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC
(TỪ THÁNG 11/2018 ĐẾN
THÁNG 7/2019)

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 15

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

RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG DO THUỐC

Nguồn: *Aust Prescr* 2019;42:56-61

Người dịch: Võ Thị Thùy, Nguyễn Thị Thu Thủy, Lương Anh Tùng

TÓM TẮT

- Nhiều thuốc điều trị và chất gây nghiện sử dụng bất hợp pháp có thể gây rối loạn vận động. Trong đó, phổ biến nhất là các thuốc chống loạn thần và thuốc chống nôn.
- Rối loạn vận động có thể khởi phát cấp tính, bán cấp hoặc hay muộn, với mức độ từ nhẹ đến nặng, thậm chí đe dọa tính mạng.
- Việc nhận biết sớm rối loạn vận động do thuốc đóng vai trò quan trọng giúp tiến hành kịp thời các biện pháp xử trí, bao gồm ngừng thuốc nghi ngờ, chăm sóc hỗ trợ và sử dụng thuốc điều trị trong một số trường hợp.

GIỚI THIỆU

Cả thuốc điều trị và các chất gây nghiện sử dụng bất hợp pháp đều có thể gây ra các phản ứng có hại trên thần kinh, trong đó có rối loạn vận động. Nhóm thuốc phổ biến gây rối loạn vận động là các thuốc ức chế thụ thể dopamin, bao gồm thuốc chống loạn thần và thuốc chống nôn (*bảng 1*). Các rối loạn có thể ở mức độ nhẹ (như run) đến các hội chứng nặng, đe dọa tính mạng. Dựa trên thời gian khởi phát, có thể phân loại các rối loạn vận động thành 3 loại: Cấp tính, bán cấp và muộn.

CÁC RỐI LOẠN CẤP TÍNH

Rối loạn vận động cấp tính có thể xảy ra trong vài phút đến vài ngày sau khi dùng thuốc, bao gồm chứng năm ngòì không yên, run, hội chứng an thần kinh ác tính, hội chứng serotonin, rối loạn tăng thân nhiệt kiểu Parkinson và rối loạn trương lực cơ cấp.

Năm ngòì không yên

Chứng năm ngòì không yên (*akathisia*) là rối loạn vận động khá

phổ biến, nhưng thường bị xem nhẹ. Chứng này có thể xảy ra cấp tính, bán cấp hoặc muộn, với các biểu hiện bao gồm cảm giác bồn chồn, dễ bị kích thích, căng thẳng, nhưng không nhất thiết phải thể hiện thành các dấu hiệu thực thể. Năm ngòì không yên khác với hội chứng chân không nghỉ (*restless leg syndrome*) thường có mức độ nghiêm trọng hơn và các biểu hiện thường nặng hơn về đêm. Các thuốc đã được ghi nhận liên quan đến chứng năm ngòì không yên bao gồm thuốc ức chế thụ thể dopamin, thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI), thuốc chống động kinh và cocain. Phản ứng có hại này có thể xảy ra sau khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế thụ thể dopamin, tăng liều hoặc chuyển sang dùng thuốc thay thế.

Chứng năm ngòì không yên thường cải thiện sau khi ngừng thuốc nghi ngờ. Các nhóm thuốc đã được sử dụng để xử trí phản ứng này bao gồm thuốc kháng cholinergic, thuốc chẹn beta, các benzodiazepin, mantadin,

Bảng 1: Rối loạn vận động do thuốc

Rối loạn vận động	Thuốc gây ra
Nằm ngời không yên	Thuốc ức chế thụ thể dopamin Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) Thuốc chống động kinh
Run	SSRI Lithi Thuốc chống trầm cảm ba vòng Thuốc chống động kinh (như valproat) Thuốc giãn phế quản Amiodaron Thuốc ức chế miễn dịch (tacrolimus, ciclosporin)
Hội chứng serotonin (thường do quá liều hoặc dùng đồng thời nhiều thuốc kích thích serotonergic)	SSRI Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-noradrenalin (SNRI) Thuốc chống trầm cảm ba vòng Lithi Linezolid Opioid (pethidin, tramadol, propentadol) Thuốc chống động kinh (valproat, lamotrigin) Cỏ thánh John
Loạn trương lực cơ cấp tính	Thuốc ức chế thụ thể dopamin (ví dụ: thuốc chống loạn thần, metoclopramid) SSRI Opioid Methylphenidat Rivastigmin Albendazol Gabapentin Cetirizin Foscarnet Quinin Propofol Sevofluran
Hội chứng an thần kinh ác tính	Thuốc chống loạn thần (như haloperidol, fluphenazin, clorpromazin) Prochlorperazin Metoclopramid Droperidol Promethazin Tetrabenazin Lithi
Hội chứng Parkinson	Thuốc ức chế thụ thể dopamin (ví dụ: thuốc chống loạn thần) Thuốc chẹn kênh calci (ví dụ: flunarizin, cinnarizin) Thuốc chống động kinh (như phenytoin, valproat, levetiracetam) Thuốc chống trầm cảm (SSRI, thuốc ức chế monoamin oxidase) Lithi Hóa trị liệu (ví dụ: cytosin arabinosid, cyclophosphamid, vincristin, adriamycin, doxorubicin, paclitaxel, etoposid) Thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ: ciclosporin, tacrolimus) Chất độc (ví dụ: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, mangan, methanol, cyanid, carbon monoxid, carbon disulfit)
Rối loạn vận động muộn do thuốc	Thuốc chống loạn thần Thuốc chống nôn (như metoclopramid)

mirtazapin và clonidin. Tuy nhiên, tuy nhiên hiệu quả xử trí còn dao động và ít được hỗ trợ bởi các bằng chứng tin cậy.

Run

Run (*tremor*) do thuốc có thể là run tư thể, vận động hoặc cả hai. Phản ứng này thường đối xứng và xảy ra cấp tính sau khi dùng thuốc hoặc tăng liều. Một trường hợp ngoại lệ là run thứ phát do valproat, có thể xảy ra trong giai đoạn điều trị ổn định hoặc xuất hiện muộn (hiếm gặp). Nhiều thuốc có thể gây run thứ cấp, bao gồm SSRI, lithi, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống động kinh (đặc biệt là valproat), thuốc giãn phế quản, amiodaron và thuốc ức chế miễn dịch. Cần chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân gây run khác như bệnh Parkinson, run vô căn hoặc cường giáp.

Các biện pháp xử trí run bao gồm hiệu chỉnh liều dùng hoặc ngừng thuốc nghi ngờ (nếu có thể), hoặc chuyển sang dùng thuốc thay thế. Nếu cần tiếp tục sử dụng thuốc nghi ngờ gây run, cần tư vấn kỹ cho bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc; đồng thời, có thể cân nhắc dùng các thuốc điều trị run vô căn (như propranolol).

Hội chứng serotonin

Hội chứng serotonin (*serotonine syndrome*) thứ cấp xuất hiện khi sử dụng các thuốc làm tăng hoạt tính serotonin (*bảng 1*). Tương tự các hội chứng an thần kinh ác tính khác, hội chứng serotonin có thể xảy ra với mức độ nhẹ hoặc thậm chí đe dọa tính mạng. Các biểu hiện lâm sàng của hội chứng này bao gồm:

- Thay đổi trạng thái tâm thần;
- Các dấu hiệu quá kích thích thần

kinh trung ương:

- + Rối loạn vận động, bao gồm rung giật cơ, run, nằm ngồi không yên;

- + Tăng phản xạ bất thường, rung giật, liệt cứng (*spasticity*) hoặc cứng đờ (*rigidity*), co giật.

- Rối loạn thần kinh thực vật, bao gồm giãn đồng tử, sốt, nhịp tim nhanh.

Thay đổi trạng thái tâm thần, rối loạn thần kinh thực vật, và liệt cứng hoặc cứng đờ kèm theo tăng creatin kinase là các dấu hiệu chông lấp với hội chứng an thần kinh ác tính. Với hội chứng serotonin, quá trình khởi phát thường xảy ra rất nhanh, trong vòng vài giờ thay vì vài ngày, và các dấu hiệu quá kích thích thần kinh trung ương thường nổi bật hơn.

Xử trí:

Biện pháp xử trí ưu tiên bao gồm ngừng thuốc nghi ngờ và chăm sóc hỗ trợ. Trong trường hợp hội chứng serotonin xảy ra ở mức độ ít nghiêm trọng, có thể dùng cyproheptadin, nếu có đáp ứng lâm sàng thì tiếp tục sử dụng đến khi các triệu chứng thuyên giảm. Với trường hợp nặng, có thể sử dụng các thuốc như benzodiazepin, thuốc đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamin 2 (như clorpromazin hoặc olanzapin).

Rối loạn tăng cao thân nhiệt kiểu Parkinson

Rối loạn tăng cao thân nhiệt kiểu Parkinson (*Parkinsonism-hyperpyrexia disorder*), còn gọi là cơn bất động, là một biến chứng hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong của bệnh Parkinson. Các triệu chứng bao gồm diễn biến nặng lên của hội chứng Parkinson (có thể kèm theo bệnh não), tăng cao thân nhiệt, rối loạn thần kinh thực vật và tăng creatin kinase. Rối loạn này

thường gặp nhất ở bệnh nhân ngừng hoặc giảm liều thuốc điều trị Parkinson. Nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn chuyển hóa khác có thể thúc đẩy khởi phát tình trạng này. Các biểu hiện lâm sàng của rối loạn này có thể chồng lấp với hội chứng an thần kinh ác tính. Cần chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm khuẩn, các bất thường chuyển hóa, hoặc đột quỵ. Thời gian hồi phục có thể kéo dài từ vài giờ đến vài tuần sau khi xử trí.

Xử trí:

Biện pháp xử trí chính bao gồm sử dụng lại thuốc điều trị Parkinson. Do chứng khó nuốt thường xuất hiện trên bệnh nhân mắc hội chứng Parkinson nghiêm trọng, thuốc thường phải sử dụng qua sonde dạ dày. Có thể cân nhắc tiêm ngắt quãng hoặc truyền liên tục apomorphin trong trường hợp phản ứng ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Loạn trương lực cơ cấp tính

Loạn trương lực cơ cấp tính (*acute dystonic reactions*) chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân trẻ tuổi và xuất hiện sớm sau khi dùng thuốc ức chế thụ thể dopamin, trong đó có thuốc chống nôn (như metoclopramid, prochlorperazin) và thuốc chống loạn thần. Đặc trưng của rối loạn này là co cứng cơ đầu cổ cấp tính, ngoài ra có thể xuất hiện cơn vận nhãn, tình trạng co cứng thân dẫn đến tư thế uốn cong, rối loạn trương lực cơ chân tay. Loạn trương lực cơ thanh quản cấp tính có thể dẫn đến tắc nghẽn đường hô hấp, đe dọa tính mạng và cần cấp cứu ngay lập tức.

Xử trí:

Ngừng thuốc nghi ngờ, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thuốc kháng

cholinergic (benzatropin hoặc trihexyphenidyl hydroclorid). Do thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch có thời gian bán thải ngắn, cần dùng thêm một đợt điều trị ngắn thuốc kháng cholinergic đường uống sau đó. Các benzodiazepin cũng có thể được sử dụng. Không tái sử dụng thuốc nghi ngờ vì nguy cơ tái phát phản ứng loạn trương lực cơ. Cần tư vấn để bệnh nhân biết về nguy cơ này.

Hội chứng an thần kinh ác tính

Hội chứng an thần kinh ác tính (*neuroleptic malignant syndrome*) là phản ứng có hại có khả năng đe dọa tính mạng, gây ra do thuốc chống loạn thần điển hình và không điển hình cũng như các thuốc kháng thụ thể dopamin khác, bao gồm tetrabenazin, lithi và thuốc chống nôn như metoclopramid. Gần đây, tiêu chuẩn chẩn đoán dựa trên đồng thuận Delphi đã được đưa ra, bao gồm:

- ◆ Dùng thuốc đối kháng thụ thể dopamin hoặc ngừng dùng thuốc chủ vận thụ thể dopamin trong vòng 72 giờ trước đó;
- ◆ Sốt (ít nhất 2 đợt sốt trên 38°C);
- ◆ Cứng đờ;
- ◆ Thay đổi trạng thái tâm thần;
- ◆ Tăng creatin kinase;
- ◆ Rối loạn thần kinh thực vật (bao gồm tăng chuyển hóa: Nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh);
- ◆ Loại trừ nguyên nhân khác.

Ngoài tăng creatin kinase, xét nghiệm cũng cho thấy tăng bạch cầu, rối loạn điện giải, suy thận, xét nghiệm chức năng gan bất thường và rối loạn đông máu. Hội chứng cũng có thể xảy ra ở mức độ nhẹ hơn và không có các biểu hiện lâm sàng trên.

Cần có các bác sĩ chuyên khoa đánh giá để chẩn đoán phân biệt (như hội chứng serotonin) và chẩn đoán xác định. Ví dụ, hội chứng serotonin thường khởi phát cấp tính hơn hội chứng an thần kinh ác tính. Trong hội chứng an thần kinh ác tính, bệnh nhân thường bị cứng đờ; còn rung giật cơ, tăng phản xạ bất thường kèm giật rung, và giãn đồng tử thường gặp hơn ở hội chứng serotonin.

Xử trí:

Bệnh nhân cần nhập viện điều trị ngay nếu nghi ngờ gặp hội chứng an thần kinh ác tính. Biện pháp xử trí bao gồm ngừng ngay thuốc nghi ngờ, chăm sóc hỗ trợ (có thể chăm sóc tích cực trong trường hợp nặng), dùng thuốc tác dụng trên hệ dopaminergic như bromocriptin. Có thể tiêm dưới da apomorphin. Có thể sử dụng benzodiazepin để giảm tình trạng tiêu cơ vân và cải thiện tình trạng cứng đờ.

Hội chứng thường đạt trạng thái ổn định sau đó cải thiện trong vòng 2-3 tuần sau khi khởi phát. Do đó, cần tiếp tục sử dụng bromocriptin trong vài tuần để chắc chắn hội chứng đã hồi phục. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa tâm thần khi xem xét tái sử dụng thuốc chống loạn thần cho bệnh nhân.

CÁC RỐI LOẠN BÁN CẤP TÍNH

Rối loạn bán cấp tính do thuốc có thể xảy ra trong vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Một số hội chứng được liệt kê ở *bảng 1* có thể xảy ra bán cấp tính. Các rối loạn này thường có đáp ứng khi ngừng thuốc nghi ngờ.

Hội chứng Parkinson

Hội chứng Parkinson do thuốc (*parkinsonism*) đặc trưng bởi vận động chậm, cứng đờ và rối loạn tư

thế. Thuốc là nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây ra hội chứng Parkinson sau bệnh Parkinson tự phát. Một số thuốc liên quan đến hội chứng Parkinson được liệt kê trong *bảng 1*.

Khác với bệnh Parkinson tự phát, hội chứng Parkinson do thuốc thường có biểu hiện cứng đờ mất vận động có tính chất đối xứng, khởi phát sau khi sử dụng thuốc vài ngày, vài tuần hoặc vài tháng. Hội chứng này đáp ứng kém với thuốc điều trị Parkinson điển hình (như levodopa, thuốc chủ vận thụ thể dopamin và thuốc kháng cholinergic). Việc ngừng thuốc nghi ngờ thường giúp các triệu chứng hồi phục hoàn toàn.

Một số độc chất cũng có thể gây ra hội chứng Parkinson, bao gồm 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, mangan, methanol, cyanid, carbon monoxid, carbon disulfit. Khác với thuốc, các độc tố thường phá hủy cấu trúc hạch nền không hồi phục, có thể quan sát được trên kết quả chụp cộng hưởng từ (MRI).

Rối loạn vận động do levodopa

Levodopa là nguyên nhân phổ biến gây rối loạn vận động (*levodopa-induced dyskinesia*) ở bệnh nhân Parkinson. Cơ chế của rối loạn này nhiều khả năng do tương quan giữa giảm số lượng thụ thể dopamin và đáp ứng của cơ thể đối với levodopa, hơn là chỉ do quá liều levodopa. Các yếu tố nguy cơ của rối loạn vận động bao gồm khởi phát bệnh Parkinson khi còn trẻ, dùng levodopa liều cao, cân nặng thấp, tình trạng bệnh nặng. Khai thác chi tiết tiền sử giúp xác định thời điểm khởi phát và khoảng thời gian xảy ra rối loạn vận động, từ đó làm căn cứ để

hiệu chỉnh liều levodopa.

Tùy thuộc thời gian xảy ra rối loạn vận động, thường có thể giảm liều dùng levodopa mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị. Với rối loạn vận động nhẹ, không gây khó chịu cho bệnh nhân và không ảnh hưởng đến các chức năng của cơ thể, có thể không cần hiệu chỉnh liều levodopa. Có thể sử dụng amantadin để kiểm soát rối loạn vận động do levodopa. Với bệnh nhân ở giai đoạn sau của bệnh, cần chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa để xem xét việc điều trị bằng các thiết bị hỗ trợ.

RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG MUỘN

Rối loạn vận động muộn (*tardive disorders*) do thuốc xảy ra trong thời gian sử dụng thuốc, hoặc sau khi ngừng thuốc vài tuần, và kéo dài ít nhất 1 tháng. Thời gian dùng thuốc tối thiểu là 3 tháng, hoặc 1 tháng với bệnh nhân trên 60 tuổi. Các thuốc thường gây rối loạn này bao gồm thuốc chống loạn thần, thuốc chống nôn (metoclopramid và prochlorperazin), một số thuốc chẹn kênh calci có đặc tính chẹn thụ thể dopamin (cinnarizin và flunarizin).

Rối loạn vận động muộn bao gồm loạn vận động (điển hình là rối loạn vận động miệng - lưỡi), rối loạn định hình (kiểu vận động lặp đi lặp lại không có mục đích), nằm ngời không yên, loạn trương lực cơ (cục bộ, phân đoạn hay toàn thể), rung giật cơ, run và máy cơ. Ngoài ra, bệnh nhân cũng có thể mắc hội chứng Parkinson muộn. Ở trẻ em, rối loạn vận động có thể xuất hiện khi ngừng thuốc đột ngột sau khi sử dụng thuốc chống loạn thần một thời gian dài. Tái sử dụng thuốc có thể giúp giảm rối loạn này. Liều dùng sau đó có thể được

giảm từ từ.

Xử trí:

Hiện chưa có bằng chứng đáng tin cậy về việc xử trí rối loạn vận động muộn do thuốc. Biện pháp xử trí thường bao gồm ngừng thuốc nghi ngờ và thử kết hợp các thuốc khác nhau. Clonazepam tỏ ra có hiệu quả cho chứng rung giật cơ. Trong một số trường hợp, cần tái sử dụng thuốc nghi ngờ hoặc chuyển sang dùng một thuốc chống loạn thần không điển hình. Ưu tiên dùng clozapin ở bệnh nhân rối loạn tâm thần mạn tính. Gần đây, một lựa chọn điều trị khác đã được đề xuất là thuốc ức chế kênh vận chuyển monoamin trong tế bào 2 (VMAT2) như deutetrabenazin và valbenazin. Các thuốc đường uống khác cũng đã được kiểm chứng lâm sàng bao gồm tetrabenazin, amantadin, propranolol.

Các chất chống oxy hóa, bao gồm vitamin E, vitamin B6 và *Ginkgo biloba* cũng đang được nghiên cứu. Các ghi nhận về hiệu quả của vitamin E còn mâu thuẫn. Vitamin B6 và *Ginkgo biloba* có thể có hiệu quả trong điều trị rối loạn vận động muộn. Cần thận trọng khi dùng *Ginkgo biloba* do thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, đặc biệt ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông. Thuốc kháng cholinergic cũng được đề xuất sử dụng để ngăn ngừa hoặc hạn chế mức độ nghiêm trọng của rối loạn vận động do thuốc, nhưng chưa có bằng chứng về hiệu quả của cách dùng này.

Tiêm độc tố botulinum có thể có hiệu quả trong điều trị loạn trương lực cơ muộn thể cục bộ. Kỹ thuật kích thích não sâu, nhắm vào nhân bèo

nhật, có thể có hiệu quả trong các trường hợp nghiêm trọng.

CÁC CHẤT GÂY NGHIỆN SỬ DỤNG BẤT HỢP PHÁP

Rối loạn vận động thứ cấp do thuốc bất hợp pháp thường cấp tính và tự giới hạn, nhưng đôi khi có thể đe dọa tính mạng (*bảng 2*). Cocain ức chế tái hấp thu dopamin, do đó kích thích tăng dẫn truyền dopaminergic. Amphetamin gây kích thích catecholaminergic, nhưng nếu dùng lâu dài sẽ dẫn đến cạn kiệt dopamin và có khả năng phá hủy chất đen. 3,4-methylenedioxyamphetamin (MDMA) có thể gây ra hội chứng Parkinson và một hội chứng tương tự hội chứng serotonin.

Rối loạn vận động do thuốc thường xảy ra sau khi sử dụng thuốc, nhưng cũng có thể xảy ra khi ngừng thuốc. Thông thường, các triệu chứng của rối loạn vận động thường giảm đi khi ngừng thuốc, nhưng cũng có thể kéo dài đến vài tháng. Chưa có biện pháp

điều trị đặc hiệu cho rối loạn vận động do sử dụng thuốc bất hợp pháp.

KẾT LUẬN

Rối loạn vận động là một phản ứng có hại phổ biến, đôi khi đe dọa tính mạng và có thể do nhiều thuốc gây ra. Thuốc thường gặp nhất gây rối loạn này là thuốc ức chế thụ thể dopamin. Bệnh nhân thường dùng đồng thời nhiều thuốc có thể gây rối loạn vận động, gây khó khăn cho việc xác định thuốc thực sự gây ra phản ứng này. Việc chẩn đoán đòi hỏi cần có kiến thức về các rối loạn vận động điển hình, các hội chứng có thể xuất hiện và thời gian xuất hiện khi dùng những nhóm thuốc khác nhau. Điều này đóng vai trò quan trọng vì phần lớn các biện pháp xử trí rối loạn vận động do thuốc là ngừng thuốc nghi ngờ, có thể kết hợp với các biện pháp điều trị hỗ trợ hoặc điều trị bằng thuốc.

Bảng 2: Thuốc bất hợp pháp và rối loạn vận động liên quan

Thuốc	Rối loạn vận động
Cocain	Chứng múa giật múa vờn Rối loạn định hình Run Rung giật cơ
Amphetamin	Hành động lặp đi lặp lại không có chủ ý Run Loạn trương lực cơ Chứng múa giật múa vờn Loạn vận động miệng - lưỡi
3,4-methylenedioxyamphetamin (MDMA)	Hội chứng serotonin Hội chứng Parkinson
Opioid	Rung giật cơ

TẠP CHẤT NITROSAMIN: TỔNG HỢP MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý TỪ THÔNG TIN CỦA CÁC THUỐC BỊ THU HỒI

Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Mai Hoa

N-nitrosodimethylamine (NDMA) và N-nitrosodiethylamine (NDEA) là các dẫn chất nitrosamin được phân loại vào nhóm các chất có thể gây ung thư trên người. Tạp chất này được phát hiện lần đầu trong các thuốc thành phẩm chứa valsartan có nguyên liệu được sản xuất bởi Công ty Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ZHP), Linhai, Trung Quốc. Từ đó, hàng loạt lô thuốc valsartan có nguyên liệu được sản xuất tại đây đã bị thu hồi tại nhiều quốc gia trên thế giới cũng như ở Việt Nam [1], [2].

Việc xuất hiện NDMA và NDEA trong thuốc thành phẩm valsartan được cho rằng có liên quan đến một số giai đoạn nhất định trong quy trình sản xuất nguyên liệu của ZHP. Năm 2012, ZHP đã tiến hành một số thay đổi trong quy trình tổng hợp vòng tetrazol trong công thức của valsartan để tăng hiệu suất sản xuất, nhưng lại dẫn đến hình thành tạp chất NDMA. Tương tự, trong một số điều kiện phản ứng nhất định, tạp chất NDEA cũng có thể được hình thành. Tetrazol là cấu trúc phổ biến trong công thức hóa học của các hoạt chất thuốc ức chế thụ thể AT1. Vì vậy, không chỉ riêng valsartan, các thuốc khác trong nhóm này như candesartan, irbesartan, losartan và olmesartan có cấu trúc vòng tetrazol cũng được đưa vào rà soát. Sau đó, một số lô thuốc valsartan, losartan và irbesartan từ các nhà sản xuất khác nhau bị phát hiện nhiễm tạp chất đã bị thu hồi [2]. Không chỉ NDMA và NDEA, việc rà soát losartan tại Hoa Kỳ còn phát hiện thêm một tạp chất mới là N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA). Tạp chất này cũng là một dẫn chất nitrosamin có nguy cơ gây ung thư tương tự NDMA [3].

Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã ước tính nguy cơ mắc ung thư liên quan đến các tạp chất NDMA và NDEA

dựa trên dữ liệu ngoại suy từ động vật. Nếu 100.000 bệnh nhân sử dụng valsartan được sản xuất bởi ZHP hàng ngày trong vòng 6 năm ở liều cao nhất (320 mg/ngày) thì phát sinh thêm 22 trường hợp ung thư do NDMA. Còn NDEA có thể dẫn đến có thêm 8 trường hợp ung thư khi sử dụng thuốc này ở liều cao nhất trong 4 năm. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) cũng ước tính, khi sử dụng valsartan ở mức liều 320 mg/ngày trong vòng 4 năm, nguy cơ phát sinh thêm ca ung thư mới là 1/8000 bệnh nhân phơi nhiễm.

Để giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới khuyến cáo các nhà sản xuất nên tự nguyện thu hồi thuốc nếu phát hiện thuốc thành phẩm nhiễm tạp chất nitrosamin. Tuy nhiên, để tránh tình trạng thiếu thuốc, các Cơ quan Quản lý đã đưa ra đồng thuận về giới hạn tạm thời tối đa cho phép với các chất NDMA và NDEA. Riêng FDA Hoa Kỳ có thêm giới hạn cho NMBA. Các giới hạn này được tính toán dựa trên lượng chất tối đa hấp thu hàng ngày có thể chấp nhận được với mỗi tạp chất: 96 nanogam với NDMA, 26,5 nanogam với NDEA và 96 nanogam với NMBA. Số liệu này sau đó được chia cho liều tối đa hàng ngày của mỗi hoạt chất để đưa ra mức giới hạn theo đơn vị ppm (1 ppm = 1/1.000.000). Giới hạn tạm thời cho các tạp chất nitrosamin cho các sản phẩm thuốc ức chế thụ thể AT1 được trình bày trong *bảng 1* [3], [4]. Các sản phẩm có nồng độ tạp chất vượt quá giới hạn trên sẽ tiếp tục bị thu hồi. Cần lưu ý, đây chỉ là các mức giới hạn tạm thời trong thời gian cho phép các công ty tiến hành thay đổi quy trình sản xuất và có các biện pháp kiểm nghiệm nhằm phát hiện hàm lượng tạp chất thấp nhất, tiến tới mục tiêu loại bỏ hoàn toàn các tạp chất nitrosamin trong sản phẩm thuốc.

Hiện nay, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới vẫn đang tiếp tục mở rộng rà soát đến cả các thuốc khác sau bài học về nhiễm tạp NDMA và NDEA từ các thuốc chẹn thụ thể AT1 vượt quá giới hạn cho phép. Gần đây, một số lô thuốc chứa ranitidin đã bị thu hồi do nguyên nhân này từ nhiều Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới như Singapore, Úc, Hoa Kỳ, ... Giới hạn cho phép của tạp chất NDMA theo giới hạn chấp nhận quy định tại ICH M7; cụ

thể: Giới hạn tạm thời chấp nhận không quá 0,32 ppm (tính trên liều chấp nhận tối đa của NDMA là 96 nanogam/ngày và liều sử dụng tối đa của ranitidin là 300 mg/ngày). Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược cũng đã có công văn số 16813/QLD-CL và 16814/QLD-CL ngày 02/10/2019 thông báo tăng cường kiểm tra, kiểm soát chất lượng nguyên liệu và thuốc thành phẩm chứa ranitidine, đồng thời, thu hồi một số thuốc chứa ranitidin nhiễm tạp chất [5].

Bảng 1: Giới hạn tạm thời của tạp chất nitrosamin trong các chế phẩm thuốc ức chế thụ thể AT1

Hoạt chất (liều tối đa hàng ngày)	NDMA		NDEA		NMBA	
	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (nanogam)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (nanogam)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (nanogam)	Giới hạn (ppm)
Azilsartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820	96,0	3,000
Eprosartan (800 mg)	96,0	0,120	26,5	0,333	96,0	0,120
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088	96,0	0,320
Losartan (150 mg) (theo EMA)	96,0	0,640	26,5	0,177	96,0	
Losartan (100 mg) (theo FDA Hoa Kỳ)	96,0	0,960	26,5	0,270	96,0	0,960
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663	96,0	2,400
Telmisartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082	96,0	0,300

Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới và tại Việt Nam đang rất nỗ lực, với những biện pháp tích cực rà soát, phát hiện các thuốc chứa tạp chất NDMA và NDEA để cung cấp thông tin đến cộng đồng. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, không phải toàn bộ các thuốc chứa ranitidin hay các thuốc "sartan" trên thị trường đều nhiễm tạp chất này [6], [7], [8].

Tổng hợp khuyến cáo dành cho cán bộ y tế và cho người bệnh từ các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới đến thời điểm hiện tại như sau:

Thông tin dành cho người bệnh [6], [7], [8], [9] :

- Bệnh nhân đang sử dụng thuốc thuộc nhóm "sartan" hoặc ranitidin nên kiểm tra thuốc của mình có nằm trong danh sách các sản phẩm bị thu hồi hay không.

- Nguy cơ gây hại tiềm tàng của tạp chất nhóm nitrosamin liên quan đến sử dụng thuốc trong thời gian dài, do đó bệnh nhân được kê đơn dùng ngắn hạn các thuốc bị ảnh hưởng có thể tiếp tục sử dụng thuốc.

- Các bệnh nhân sử dụng các thuốc nhóm "sartan" hoặc thuốc ranitidin theo đơn, bao gồm cả sản phẩm bị thu hồi, không nên tự ý ngừng sử dụng thuốc. Bệnh nhân cần trao đổi với bác sĩ điều trị và thống nhất phương án điều trị thay thế, vì nguy cơ do ngừng điều trị đột ngột có thể lớn hơn rủi ro liên quan đến phơi nhiễm NDMA.

- Bệnh nhân dùng chế phẩm chứa thuốc nhóm "sartan" hoặc ranitidin theo đơn thuốc nhưng muốn ngừng thuốc nên trao đổi với cán bộ y tế về dùng lựa chọn điều trị thay thế. Có một số thuốc được phê duyệt với chỉ định tương tự các thuốc này và có thể thay thế được cho các thuốc này. Người bệnh dùng chế phẩm chứa ranitidin không kê đơn có thể cân nhắc sử dụng các sản phẩm không kê đơn khác thay thế nếu phù hợp.

- Trong khi các cơ quan quản lý đang điều tra nguyên nhân hàm lượng tạp chất NDMA cao hơn giới hạn cho phép và nguy cơ gây hại cho người bệnh, người sử dụng

và bệnh nhân có thể tiếp tục dùng các chế phẩm chứa thuốc nhóm "sartan" và ranitidin không bị thu hồi. *Lưu ý quan trọng cần nhớ là không phải tất cả các thuốc chứa "sartan" và ranitidin trên thị trường đều bị thu hồi.*

Thông tin dành cho cán bộ y tế [8], [9], [10]:

Nồng độ chấp nhận được của nitrosamin được tính theo đơn vị nanogam (ng). Giá trị này được coi là an toàn nếu bệnh nhân dùng thuốc hàng ngày đến 70 năm. Cho đến nay, hàm lượng NDMA được phát hiện trong các thuốc nhóm "sartan" và ranitidin, nếu dùng trong nhiều thập kỷ, có thể làm tăng nhẹ nguy cơ ung thư cho từng cá thể người bệnh. Hàm lượng ở mức độ chấp nhận được bắt nguồn từ các nghiên cứu gây ung thư trên động vật kết hợp với mức độ an toàn cao, tuy nhiên không thể đưa ra một con số chính xác ước tính mức độ rủi ro gây ung thư liên quan đến tạp chất NDMA dựa vào dữ liệu an toàn hiện có. Mặc dù nguy cơ bổ sung do tạp chất NDMA trong "sartan" và ranitidin ở các nồng độ xác định cho đến nay là thấp, với các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chứa tạp chất NDMA, nguy cơ trên có thể vượt trội hơn lợi ích khi sử dụng thuốc.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- ◆ Ngừng phân phối các sản phẩm bị thu hồi.
- ◆ Kiểm tra hàng còn trong kho và trả lại cho nhà cung cấp.
- ◆ Cân nhắc sử dụng các thuốc thay thế phù hợp cho bệnh nhân.
- ◆ Nếu nhận được câu hỏi về vấn đề này từ bệnh nhân, khuyến cáo không ngừng sử dụng thuốc vì nguy cơ khi ngừng sử dụng thuốc cao hơn với nguy cơ tiềm tàng do tạp chất gây ra.
- ◆ Không cần thiết rà soát lại việc điều trị cho đến lần tái khám tiếp theo.

Tài liệu tham khảo:

1. Cục Quản lý Dược, Công văn số 14487/QLD-CL về việc xử lý thuốc chứa dược chất valsartan, ngày 26/7/2018.
2. Charoo NA et al (2019), "Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities", *AAPS PharmSciTech* 2019 Apr 15;20(5):166. doi: 10.1208/s12249-019-1376-1.
3. FDA (2019), "FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs", accessed on 8/10/2019.
4. EMA (2019), "Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities", accessed on 08/10/2019.
5. Cục Quản lý Dược, Công văn số 16813/QLD-CL về việc về việc phát hiện thuốc chứa Ranitidine có chứa tạp chất NDMA vượt giới hạn cho phép, 16814/QLD-CL về việc về việc thu hồi thuốc chứa Ranitidine có chứa tạp chất NDMA vượt giới hạn cho phép, ngày 02/10/2019.
6. FDA (2019), "FDA announces voluntary recall of Sandoz ranitidine capsules following detection of an impurity", dated 24/9/2019.
7. Health Canada (2019), "Health Canada requests that companies stop distributing ranitidine drugs in Canada while it assesses NDMA; additional products being recalled", dated 26/9/2019.
8. EMA (2018), "EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU", dated 05/07/2018.
9. HSA (2019), "HSA Stops Supply of Eight Brands of Ranitidine Products in Singapore", accessed on 08/10/2019.
10. TGA (2019), "Ranitidin-Update - contamination with N-nitrosodimethylamine", dated 22/10/2019.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (TỪ THÁNG 11/2018 ĐẾN THÁNG 7/2019)

Trần Ngân Hà

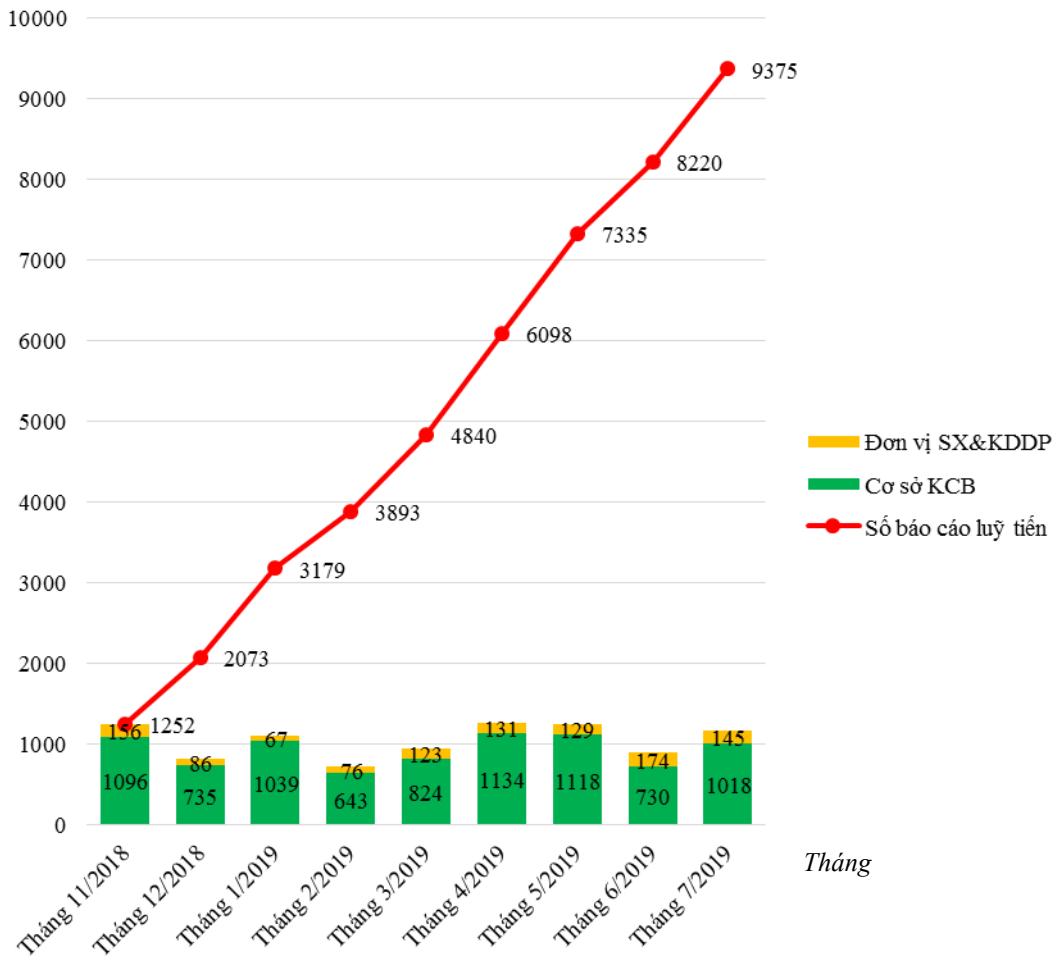
Trong 9 tháng (từ tháng 11/2018 đến hết tháng 7/2019), Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 9375 báo cáo ADR (tăng 5,4% so với cùng kỳ năm 2018). Trong đó, 8337 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 1087 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 49 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 tương đối đồng đều giữa các tháng, trong đó số lượng báo cáo thấp nhất vào tháng 2 (713 báo cáo) và nhiều nhất vào tháng 4 (1257 báo cáo).

Báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh

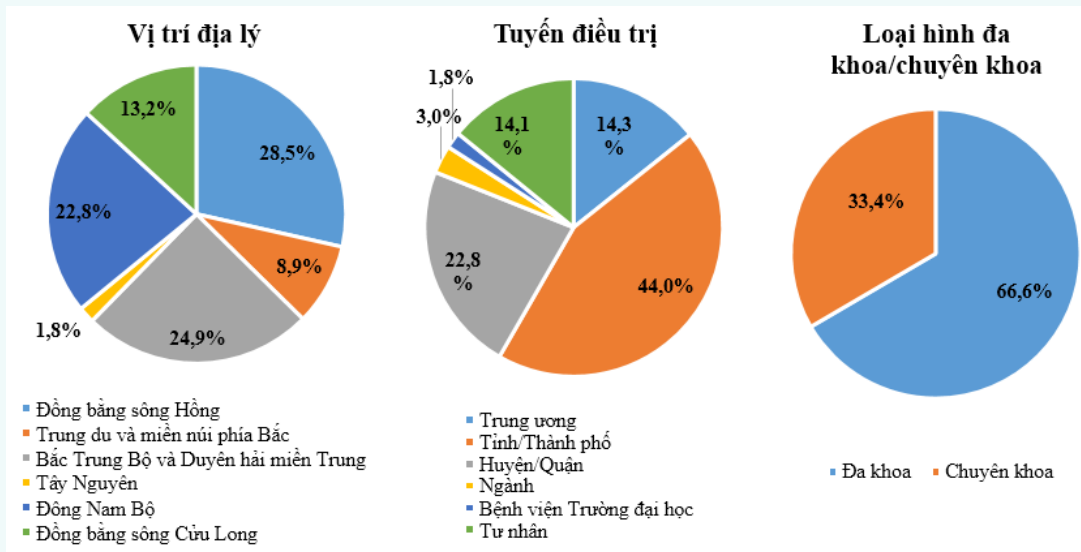
759 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63

tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đồng bằng sông Hồng; Bắc Trung Bộ và Duyên hải miền Trung; và Đông Nam Bộ, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (*hình 2*). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 18,0% và 17,5% 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 (456,2 báo cáo/1 triệu dân) (*hình 3*). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch và Bệnh viện Phổi Trung ương là hai đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, cùng chiếm 2,6% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (*bảng 1*).

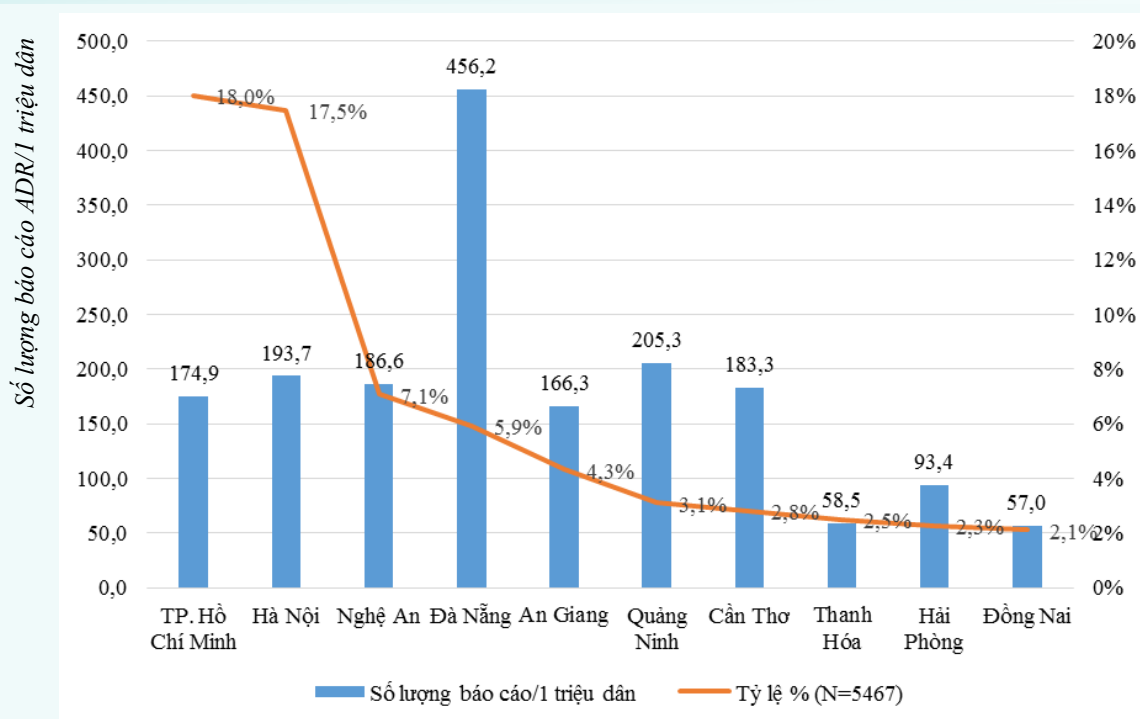
Số lượng báo cáo ADR



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2018 đến tháng 7/2019



Hình 2: Phân loại báo cáo ADR theo vị trí địa lý, tuyển và loại hình đơn vị



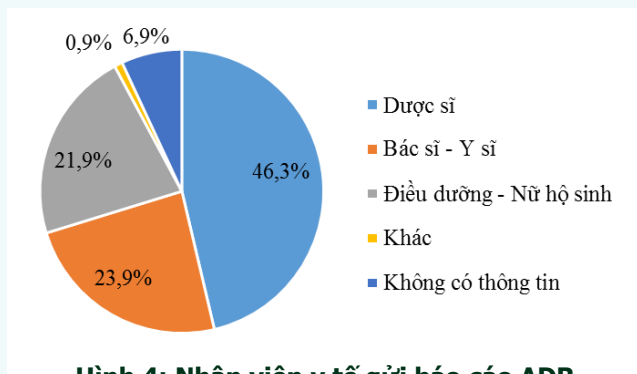
* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2018

Hình 3: 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

Bảng 1: Danh sách 10 cơ sở khám, chữa bệnh gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/ thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=8337)
1	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	214	2,6
2	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	213	2,6
3	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	206	2,5
4	Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Nghệ An	Nghệ An	174	2,1
5	Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City	Hà Nội	156	1,9
6	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	149	1,8
7	Bệnh viện Quốc tế Vinh	Nghệ An	143	1,7
8	Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng	Đà Nẵng	135	1,6
9	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	129	1,5
10	Bệnh viện Phụ Sản MêKông	TP. Hồ Chí Minh	121	1,5

Cán bộ y tế tham gia gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (46,3%), bác sĩ - y sĩ (23,9%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (21,9%) (hình 4).



Hình 4: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

Trong số 8337 báo cáo, có 42 báo cáo về chất lượng thuốc và 01 báo cáo loại khác. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 8295 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 10179 thuốc (tương ứng tỷ lệ 1,22 thuốc/1 báo cáo). Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường tiêm/truyền tĩnh mạch (48,6%). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 3

nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, ceftazidim, ampicilin/chất ức chế betalactamase, vancomycin và levofloxacin), các thuốc điều trị lao (rifampicin/isoniazid/pyrazinamid và ethambutol), và thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 8,9% (bảng 2).

Bảng 2: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=8295)
1	Cefotaxim	737	8,9
2	Diclofenac	547	6,6
3	Ceftriaxon	497	6,0
4	Ciprofloxacin	438	5,3
5	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	392	4,7
6	Ethambutol	365	4,4
7	Ceftazidim	275	3,3
8	Ampicilin/chất ức chế men betalactamase	272	3,3
9	Vancomycin	234	2,8
10	Levofloxacin	212	2,6

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

Trong giai đoạn từ tháng 11/2018 đến tháng 7/2019, 32 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR và 38 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 1087 báo cáo, trong đó có 496 báo cáo nghiêm trọng (chiếm 45,6%). Các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất bao gồm erlotinib (11,8%), sorafenib (8,2%), dung dịch thẩm phân màng bụng (6,3%) và imatinib (5,1%).

Báo cáo SAE từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2018 đến hết tháng 7/2019, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 1426 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong 70 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được gửi đến từ 47 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Kết luận

Như vậy, số lượng báo cáo ADR trong khoảng thời gian 9 tháng (từ tháng 11/2018 đến tháng 7/2019) vẫn có xu hướng tăng so với cùng kỳ năm 2018, tuy nhiên cơ cấu báo cáo ADR vẫn tương tự so với giai đoạn trước đó. Cụ thể, số lượng báo cáo không đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện; dược sĩ là đối tượng chính tham gia báo cáo ADR. 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.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Thị Tuyền, Lương Anh Tùng

Các biện pháp mới dự phòng nguy cơ tử vong do sai sót về liều dùng methotrexat trong điều trị các bệnh lý viêm: Khuyến cáo từ EMA

Ngày 23/8/2019, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) khuyến cáo áp dụng các biện pháp mới để dự phòng sai sót nghiêm trọng, có thể gây tử vong, liên quan đến liều dùng methotrexat trong điều trị các bệnh lý viêm như viêm khớp dạng thấp, vảy nến và bệnh Crohn. Các khuyến cáo được ra dựa trên kết quả rà soát các báo cáo về việc bệnh nhân sử dụng methotrexat không đúng cách, mặc dù đã thực hiện các biện pháp dự phòng sai sót trước đó.

Đối với bệnh lý viêm, methotrexat cần

được sử dụng **1 lần/tuần**. Việc sử dụng thuốc thường xuyên hơn có thể dẫn đến các biến cố bất lợi nghiêm trọng. Cuộc rà soát của EMA cho thấy sai sót về số lần dùng thuốc có thể xảy ra trong tất cả các giai đoạn từ khi kê đơn đến khi bệnh nhân sử dụng thuốc.

Các biện pháp dự phòng sai sót mới bao gồm giới hạn các cán bộ y tế được phép kê đơn methotrexat, bổ sung cảnh báo nổi bật hơn trên nhãn thuốc và cung cấp tài liệu giáo dục cho bệnh nhân và nhân viên y tế. Ngoài ra, để hỗ trợ bệnh nhân dùng thuốc **1 lần/tuần**, các viên thuốc sẽ được đóng dạng vỉ thay vì đóng vào lọ. Các biện pháp này đã được đồng thuận sau khi tham khảo ý kiến một số đại diện cán bộ y tế và bệnh nhân.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- ◆ Methotrexat điều trị các tình trạng viêm thường chỉ sử dụng 1 lần/tuần. Các phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm tử vong, đã xảy ra khi sử dụng thuốc này thường xuyên hơn.
- ◆ Methotrexat chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có chuyên môn và kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc này.
- ◆ Cán bộ y tế kê đơn hoặc cấp phát methotrexat để điều trị viêm nên:
 - ◇ Đọc kỹ tài liệu giáo dục về việc sử dụng methotrexat đường uống;
 - ◇ Đảm bảo tuân thủ Hướng dẫn sử dụng thuốc cập nhật nhất của methotrexat khi điều trị các bệnh lý viêm;
 - ◇ Hướng dẫn rõ ràng cho người bệnh dùng liều 1 lần/tuần;
 - ◇ Kiểm tra cẩn thận để đảm bảo bệnh nhân (hoặc người chăm sóc) đã hiểu được thuốc này cần được dùng 1 lần/tuần, và kiểm tra lại điều này mỗi lần kê đơn thuốc mới hoặc khi cấp phát thuốc;
 - ◇ Tư vấn cho bệnh nhân (hoặc người chăm sóc) về các dấu hiệu quá liều methotrexat và hướng dẫn họ tìm kiếm hỗ trợ y tế khẩn cấp trong trường hợp nghi ngờ quá liều.

Thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp và nguy cơ biến cố huyết khối tái phát: Cảnh báo từ TGA

Ngày 26/8/2019, Cơ quan Quản lý các Sản phẩm Điều trị Úc (TGA) đã đưa ra cảnh báo về các thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp (DOAC) và nguy cơ các biến cố huyết khối tái phát. Cán bộ y tế được khuyến cáo rằng Tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp lưu hành tại Úc sẽ được cập nhật

thông tin mới về gia tăng nguy cơ biến cố huyết khối tái phát ở bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid (APS).

Các thuốc DOAC lưu hành tại Úc bao gồm apixaban (tên thương mại Eliquis), dabigatran etexilat (Pradaxa) và rivaroxaban (Xarelto).

Theo kết quả rà soát của EMA, việc sử dụng các thuốc DOAC ở bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid có thể liên quan đến gia tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so

với việc điều trị bằng thuốc kháng vitamin K. Mức độ bằng chứng tăng nguy cơ này khác nhau giữa các thuốc, nhưng không có đủ bằng chứng cho thấy bất kỳ DOAC nào cũng an toàn cho bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao như dương tính với cả 3 loại kháng thể lupus anticoagulant, anticardiolipin và anti-beta2-glycoprotein I.

TGA đã rà soát vấn đề an toàn trên và đang làm việc với nhà cung cấp để cập nhật tờ Hướng dẫn sử dụng của apixaban, dabigatran etexilat và rivaroxaban về nguy cơ trên.

Thay đổi tên của các thuốc chứa liposom để ngăn ngừa sai sót trong sử dụng thuốc: Khuyến cáo từ EMA

Ngày 31/7/2019, EMA thông báo tất cả các cơ sở đăng ký thuốc chứa hệ mang thuốc liposom được yêu cầu nộp hồ sơ thay đổi tên cho các thuốc này để ngăn ngừa sai sót liên quan đến việc sử dụng thuốc.

Khuyến cáo này do CHMP và Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) đưa ra trong cuộc họp vào tháng 7/2019. Mục đích của việc thay đổi tên nhằm phân biệt rõ chế phẩm có hệ mang thuốc liposom hay không. Nguyên nhân do hai công thức này có thể có đặc tính phân phối và giải phóng thuốc khác nhau, và sai sót khi nhầm lẫn hai dạng bào chế trong sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho bệnh nhân.

Cho đến nay, chưa có thống nhất trong việc đặt tên các thuốc có công thức bào chế chứa hệ mang thuốc liposom hoặc liposome PEG hóa (pegylated liposomal). Khi tên các thuốc chứa liposom được thay đổi, bệnh nhân và cán bộ y tế có thể phân biệt rõ hơn các dạng thuốc này so với dạng thuốc quy ước không chứa liposom. Đây là vấn đề đặc biệt quan trọng khi bệnh viện sử dụng công cụ kê đơn và cấp phát thuốc điện tử, các dạng thuốc này có thể bị nhầm với dạng thuốc không chứa liposom.

Sau khi ghi nhận một số báo cáo về sai sót trong sử dụng thuốc, bao gồm cả trường hợp tử vong, và có sự tư vấn của Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC), CHMP và CMDh đồng thuận đưa ra quy định để giảm

thiểu nguy cơ nhầm lẫn các thuốc này như sau:

- Trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm, thuật ngữ "liposomal" hoặc "pegylated liposomal" cần được bổ sung sau tên thuốc và trước nồng độ.

- Trong trường hợp thuốc được phê duyệt với tên "danh pháp quốc tế (INN) + tên công ty/nhãn hiệu", "liposomal" hoặc "pegylated liposomal" được bổ sung giữa INN và tên công ty/nhãn hiệu trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm.

- Thuật ngữ "hệ phân tán" theo quy ước của EDQM, hiện đã bao gồm khái niệm liposom, nên được dùng thống nhất trong thông tin sản phẩm.

Chỉ sử dụng chất ly giải vi khuẩn đông khô (bacterial lysate) để dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát: Khuyến cáo từ EMA

Ngày 28/6/2019, EMA khuyến cáo các thuốc chứa bacterial lysate, được cấp phép điều trị một số bệnh lý hô hấp, chỉ nên được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát ngoại trừ viêm phổi. Khuyến cáo này được đưa ra sau một cuộc rà soát các thuốc chứa bacterial lysate. Kết quả rà soát cho thấy không có đủ bằng chứng chứng minh các thuốc này có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp hoặc dự phòng viêm phổi, do đó không nên sử dụng cho các mục đích này.

Trong cuộc rà soát này, Ủy ban các Sản phẩm thuốc Sử dụng cho người (CHMP) đã cân nhắc kết quả của các nghiên cứu lâm sàng, dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của thuốc, và khuyến cáo từ một nhóm chuyên gia về các bệnh nhiễm trùng.

Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, cuộc rà soát này đã chỉ ra một số bằng chứng về hiệu quả của thuốc trong dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát và dữ liệu an toàn phù hợp với y văn. Do đó, CHMP khuyến cáo có thể tiếp tục sử dụng các thuốc này để dự phòng, tuy nhiên các công ty phải cung cấp thêm dữ liệu về an toàn và hiệu quả từ các nghiên cứu lâm sàng mới vào năm 2026. Hướng dẫn sử dụng của các thuốc này cũng sẽ được cập nhật về chỉ định mới này và cảnh báo không sử dụng thuốc này để dự phòng viêm phổi.

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:...../...../.....	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>

