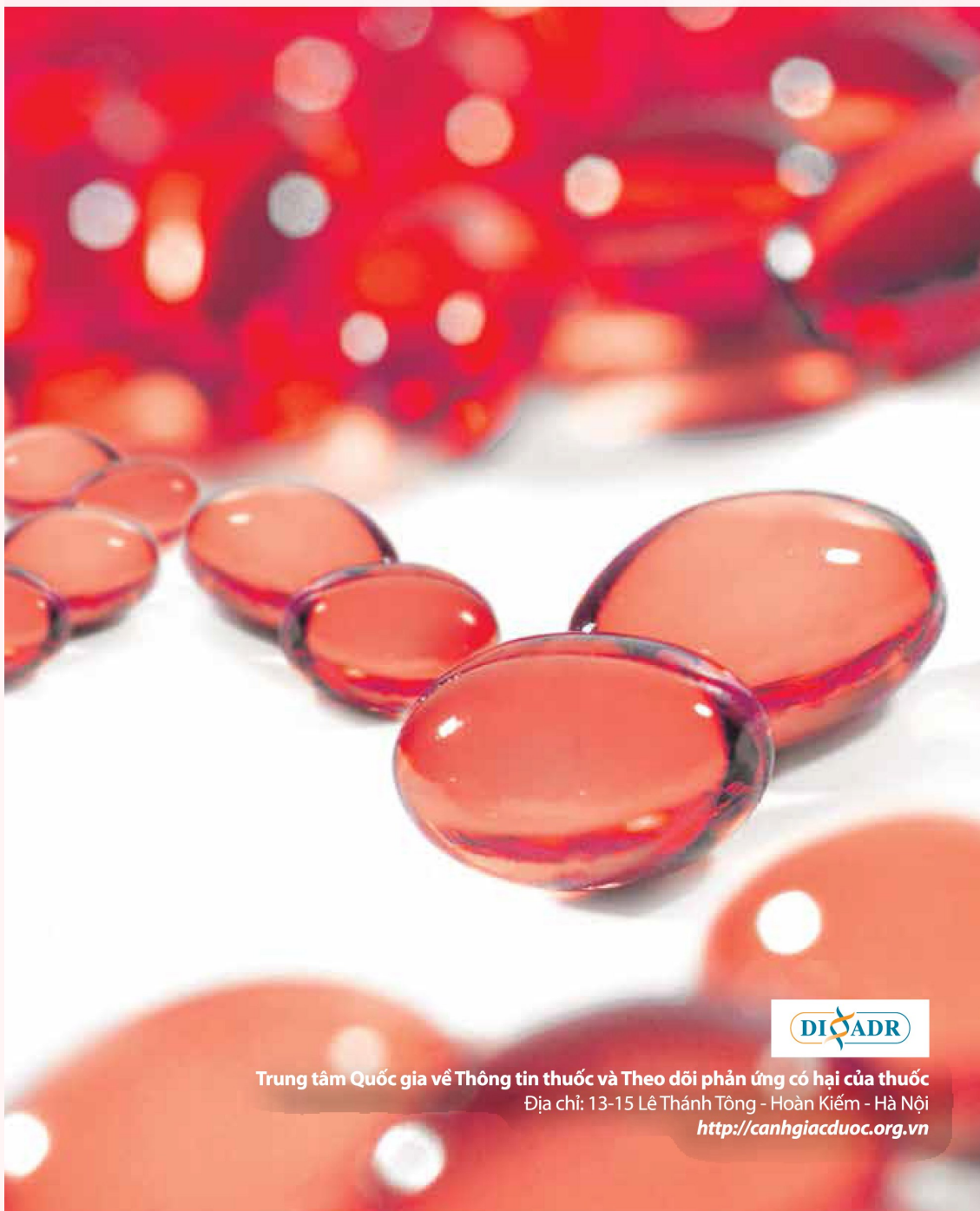


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 1-2021



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



**TỒN THƯƠNG GÂN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ
DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON 1**

**CÂN BẰNG LỢI ÍCH VÀ NGUY CƠ KHI SỬ
DỤNG CÁC BENZODIAZEPIN 4**

**TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC
(THÁNG 11/2020 – THÁNG 12/2020) 7**

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 11

Chịu trách nhiệm xuất bản: PGS. TS. Đinh Thị Thanh Hải

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

Ban biên tập và trị sự: ThS. Võ Thị Thu Thủy

ThS. Đặng Bích Việt

ThS. Nguyễn Thị Tuyến

ThS. Nguyễn Mai Hoa

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

TỔN THƯƠNG GÂN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON

Nguyễn Mai Hoa, Đinh Thị Thủy, Lê Thị Nguyệt Minh

CA LÂM SÀNG

Gần đây, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận 1 trường hợp đứt gân Achilles ở bệnh nhân sử dụng kháng sinh fluoroquinolon. Bệnh nhân nam, 45 tuổi, 69 kg, lao phổi đa kháng thuốc, được chỉ định phác đồ kanamycin/ pyrazinamid/ levofloxacin/ prothionamid/ cycloserin. Ở tháng thứ 5 điều trị, bệnh nhân xuất hiện suy thận và đã được giảm liều Km từ 1g còn 750 mg. Đến tháng thứ 7, bệnh nhân xuất hiện đau nặng, sưng nề, bầm tím gân gót chân, đi lại khó khăn. Bệnh nhân được chẩn đoán đứt gân Achilles và được chỉ định can thiệp phẫu thuật.

BÀN LUẬN

Tổn thương gân, thậm chí đứt gân là độc tính tuy hiếm gặp nhưng đặc trưng liên quan việc sử dụng kháng sinh FQ. Dựa trên dữ liệu dịch tễ được học, nguy cơ viêm gân/đứt gân Achilles khi sử dụng kháng sinh FQ cao gấp 3,8 lần so với khi sử dụng khác [1]. Việc nắm rõ dấu hiệu, triệu chứng và các yếu tố nguy cơ giúp bác sĩ phòng ngừa và xử trí phù hợp khi độc tính xảy ra, giảm thiểu hậu quả để lại cho bệnh nhân.

Căn nguyên và tình hình dịch tễ

Trường hợp viêm gân Achilles liên quan đến sử dụng FQ được công bố lần đầu tiên vào năm 1983 ở New Zealand, trên một bệnh nhân 56 tuổi điều trị bằng norfloxacin điều trị nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn tiết niệu [1]. Cho đến nay, độc tính này đã được coi là tác dụng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến toàn bộ các thuốc trong nhóm. Trong đó, ciprofloxacin và pefloxacin là hai thuốc được báo cáo phổ biến nhất [2]. Một khảo sát của WHO thực hiện tại Australia cho thấy, 90% các trường hợp tổn thương gân liên quan đến sử dụng kháng sinh FQ có nguyên nhân do ciprofloxacin và không phụ thuộc vào liều dùng. Ngoài ra, những báo cáo liên quan đến norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin và gần đây là levofloxacin cũng đã được ghi nhận [1]. Theo một thống kê tại

Pháp, pefloxacin là nguyên nhân gây ra 68% trường hợp tổn thương gân do kháng sinh FQ, ofloxacin chiếm 18%, norfloxacin chiếm 8% và ciprofloxacin chỉ chiếm 5%. Sự khác biệt về tỷ lệ báo cáo của các thuốc có thể do sự khác nhau về thói quen kê đơn ở mỗi quốc gia [2].

Ước tính khoảng 0,5 - 2% số bệnh nhân sử dụng kháng sinh quinolon từng gặp độc tính trên gân. Khoảng 40% những trường hợp xuất hiện tổn thương gân do FQ xảy ra đứt gân. Gân Achilles thường bị ảnh hưởng nhất do đây là vị trí rất ít mạch máu, cách chỗ bám vào xương gót từ 2 - 6 cm [3]. Tỷ lệ đứt gân Achilles trong các nghiên cứu dao động khoảng 6 - 37/100.000 người và tăng lên theo tuổi [1].

Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế gây tổn thương gân của FQ vẫn chưa được làm rõ, tuy nhiên rất nhiều giả thuyết được đưa ra. Các FQ tác dụng lên 2 enzym đích là ADN gyrase và topoisomerase IV của vi khuẩn, dẫn đến ức chế tổng hợp ADN và gây chết vi khuẩn. Về mặt lý thuyết, FQ không gây ảnh hưởng bất lợi lên tế bào ở người do các enzym bị ảnh hưởng của vi khuẩn ít tương đồng với gen gyrase trong ADN của động vật có vú. Tuy nhiên, FQ có thể gây độc tế bào trực tiếp đối với các enzym được tìm thấy trong mô cơ xương của

động vật có vú. Một số nhà khoa học gợi ý, cơ chế tổn thương gân do FQ có liên quan tới khả năng tạo phức chelat với một số ion kim loại (ví dụ: calci, magie, nhôm) và gây độc trực tiếp đối với sự tổng hợp collagen typ 1, thúc đẩy quá trình thoái hóa collagen [1].

Thời gian khởi phát

Tổn thương gân được báo cáo xảy ra sớm nhất trong vòng 2 giờ sau khi dùng FQ (ciprofloxacin) liều đầu tiên và muộn nhất là vài tháng kể từ khi bắt đầu sử dụng thuốc (trung bình là 6 ngày) [2]. Khoảng 85% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng trong vòng 1 tháng, trong đó, 20% bệnh nhân đang dùng đồng thời với corticosteroid [1].

Dấu hiệu và triệu chứng

Gân Achilles là vị trí thường bị tổn thương nhất (chiếm 89,8%) và 44,3% các trường hợp ảnh hưởng đến gân đối xứng hai bên. Các vị trí ít gặp hơn là gân cơ xoay chóp vai, gân cơ duỗi cổ tay quay ngấn, gân cơ gấp

ngón tay, ngón tay cái và tứ đầu đùi [3]. Tổn thương gân có biểu hiện phổ biến nhất là đau dữ dội và khởi phát đột ngột. Tùy thuộc vào mức độ khớp bị ảnh hưởng, bệnh nhân có thể thấy đau, sưng nề hoặc viêm ở vùng gân trước khi xảy ra đứt gân khoảng 2 tuần. Các dấu hiệu đứt gân bao gồm bầm tím, khớp mất khả năng vận động và người bệnh có thể nghe thấy tiếng “rắc” [1].

Viêm gân do FQ được phân biệt với các bệnh lý gân khác bởi sự khởi phát đột ngột và đau dữ dội không liên quan đến đi lại hoặc sờ nắn. Viêm gân Achilles cũng có thể bị chẩn đoán nhầm với cơn gút cấp hoặc huyết khối tĩnh mạch nên bác sĩ cần lưu ý đến sự thay đổi dáng đi và các triệu chứng gợi ý ở người bệnh có tiền sử sử dụng kháng sinh FQ. Liên quan đến gân Achilles, bệnh nhân có thể gặp khó khăn khi thực hiện nghiệm pháp Thompson [1].

Tóm tắt các đặc điểm tổn thương gân liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon [1]

Nguy cơ tương đối xuất hiện các tổn thương gân khi sử dụng FQ	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tăng 1,7 lần nguy cơ các bệnh lý gân nói chung ◆ Tăng 1,3 lần nguy cơ đứt gân ◆ Tăng 4,1 lần nguy cơ đứt gân Achilles ◆ Tăng 46 lần nguy cơ đứt gân khi sử dụng đồng thời corticosteroid ◆ Tăng 1,5 lần nguy cơ rối loạn gân ở người > 60 tuổi ◆ Tăng 2,7 lần nguy cơ đứt gân ở người > 60 tuổi
Yếu tố nguy cơ	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Trên 60 tuổi, sử dụng đồng thời với corticosteroid, suy thận, đái tháo đường, tiền sử viêm gân/đứt gân
Gân bị ảnh hưởng	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Gân Achilles thường bị ảnh hưởng nhất (89,8%) nhưng cũng đã có báo cáo về viêm gân/đứt gân ở các vị trí khác ◆ Khoảng 50% ảnh hưởng đến gân đối xứng hai bên ◆ Triệu chứng viêm gân thường diễn tiến đến đứt gân sau 2 tuần
Thời gian khởi phát	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Trung bình sau 6 ngày (85% xảy ra trong tháng đầu tiên) ◆ Khoảng 50% xảy ra sau khi ngừng sử dụng FQ

Yếu tố nguy cơ

Tuổi của bệnh nhân là yếu tố nguy cơ đầu tiên có liên quan đến tổn thương gân do FQ. Ước tính có khoảng 2 - 6% đứt gân Achilles ở người trên 60 tuổi có nguyên nhân liên quan đến sử dụng FQ. Thêm vào đó, bệnh nhân trên 60 tuổi mới được điều trị bằng kháng sinh FQ trong khoảng 30 ngày trước làm tăng 1,5 lần và 2,7 lần nguy cơ rối loạn gân và đứt gân tương ứng so với những người dưới 60 tuổi [1]. Hoạt động quá nhiều, luyện tập mạnh, mang giày dép chật có thể ảnh hưởng đến gân, nghiêm trọng là đứt một phần hoặc toàn bộ gân Achilles. Ở người trẻ, tổn thương gân Achilles có thể hồi phục hoàn toàn nhưng với người cao tuổi có thể bị mất chức năng hoàn toàn.

Nguy cơ viêm gân, đứt gân cũng tăng lên ở bệnh nhân suy thận mạn, thủng tách máu và sử dụng đồng thời với corticosteroid toàn thân, đặc biệt khi dùng kéo dài. Đặc biệt, việc sử dụng đồng thời FQ cùng với corticosteroid làm tăng nguy cơ đứt gân gấp 46 lần so với những bệnh nhân cùng nhóm tuổi. Béo phì, tăng lipid máu, cường tuyến cận giáp, bệnh cơ xương khớp, tiền sử viêm gân/đứt gân và đái tháo đường cũng là các yếu tố làm tăng nguy cơ viêm gân, đứt gân hoặc làm nặng lên tình trạng hiện mắc khi sử dụng kháng sinh FQ [1].

Chẩn đoán và điều trị

Siêu âm và chụp cộng hưởng từ (MRI) đưa ra hình ảnh về hình thái gân và cấu trúc xung quanh. Những phương pháp này rất hữu ích trong việc đánh giá các giai đoạn thoái hóa khác nhau và giúp phân biệt viêm gân với một số bệnh lý khác. Siêu âm giúp xác định gân bị đứt một phần hay toàn bộ [1]. Bác sĩ kê đơn cần nắm được và tư vấn cho bệnh nhân về các nguy cơ của thuốc, trong đó có tổn thương gân.

Khi tổn thương xảy ra, ngay lập tức ngừng sử dụng FQ và thực hiện các

phương pháp vật lý trị liệu. Thảng đầu tiên trong quá trình hồi phục gân Achilles bị tổn thương, nên bảo vệ bằng cách nâng gót chân, dùng nẹp và nạng để giảm áp lực lên gân trong thời gian di chuyển từ 6 tuần đến đến 6 tháng. Khoảng 50% bệnh nhân sẽ hồi phục trong vòng 30 ngày và cần đảm bảo chế độ nghỉ ngơi tại giường với những trường hợp nặng, đặc biệt là người cao tuổi. Do đứt gân có thể xảy ra sau khi đã dùng sử dụng FQ, bệnh nhân trong quá trình dùng thuốc nên đến cơ sở y tế khám ngay khi thấy xuất hiện một số các triệu chứng như cứng, sưng, đỏ và đau. Viêm gân thường hồi phục trong 2 tuần sau khi dùng FQ. Trong trường hợp đứt gân, có thể tiến hành phẫu thuật sau khi đã đánh giá cẩn thận giữa nguy và lợi ích của can thiệp phẫu thuật [1].

Tóm lại, tổn thương gân liên quan đến kháng sinh FQ tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Những yếu tố nguy cơ như tuổi cao, bệnh lý thận và đặc biệt là sử dụng corticosteroid đồng thời luôn cần được lưu ý khi kê đơn nhóm kháng sinh này cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. Grace K. Kim (2010), "The Risk of Fluoroquinolone-induced Tendinopathy and Tendon Rupture: What Does The Clinician Need To Know?", J Clin Aesthet Dermatol; 3(4): 49-54.
2. Yasmin Khaliq, George G Zhanel (2003), "Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature", Clin Infect Dis;36(11):1404-10.
3. Kirchgessner T, et al (2014). Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. Joint Bone Spine, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.03.022>.

CÂN BẰNG LỢI ÍCH VÀ NGUY CƠ KHI SỬ DỤNG CÁC BENZODIAZEPIN

Người dịch: Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Thị Thu Thủy, Nguyễn Thị Tuyền

Tháng 9/2020, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cập nhật cảnh báo đặc biệt đối với tất cả thuốc nhóm benzodiazepin nhằm “chỉ rõ các nguy cơ nghiêm trọng của việc lạm dụng, nghiện, lệ thuộc và triệu chứng cai thuốc” khi sử dụng thuốc này [1]. Cảnh báo đặc biệt hiện tại mới chỉ nhấn mạnh đến tương tác giữa opioid và các benzodiazepin (alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam). Các thuốc này được kê đơn cho nhiều chỉ định, đáng quan tâm nhất là rối loạn lo âu lan tỏa, lo lắng, hội chứng ám ảnh xã hội, mất ngủ, dự phòng và cấp cứu co giật.

Bên cạnh việc cập nhật cảnh báo đặc biệt, FDA cũng sửa đổi Tờ Thông tin sản phẩm của các benzodiazepin. Trong đó, bổ sung các khuyến cáo (1) bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ khi sử dụng thuốc; (2) đánh giá nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc; (3) thận trọng khi phối hợp các opioid và các benzodiazepin; (4) sử dụng liều điều trị thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể và giảm liều các benzodiazepin từ từ trước khi ngừng thuốc; (5) cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế; và (6) theo dõi thường xuyên bệnh nhân đang sử dụng các benzodiazepin [1].

Gia tăng mức độ cảnh báo khi sử dụng các benzodiazepin là cần thiết, điều này giúp giảm số đơn kê benzodiazepin. Tuy nhiên, nếu không cân nhắc tình trạng lâm sàng của bệnh nhân một cách phù hợp, cảnh báo mới này có thể dẫn tới giảm số đơn kê các benzodiazepin hợp lý và gây ra hậu quả không mong muốn. Bài viết này sẽ rà soát lại cân bằng lợi ích và nguy cơ của các benzodiazepin, bàn luận về hậu quả có thể xảy ra sau biện pháp quản lý của FDA, và đưa ra một cách tiếp cận kê đơn các benzodiazepin hợp lý.

Nguy cơ và lợi ích của các benzodiazepin

Một phân tích dữ liệu toàn quốc tại Hoa Kỳ khảo sát 86.186 người trưởng thành giai đoạn 2015-2016 đã được thực hiện [2]. Kết quả cho thấy ước tính có 30,6 triệu người sử dụng các benzodiazepin trong khoảng thời gian một năm trước đó, 17% trong số đó báo cáo về việc sử dụng thuốc không phù hợp với định nghĩa là “sử dụng không có đơn thuốc, sử dụng liều lớn hơn hoặc thường xuyên hơn theo đơn kê, sử dụng kéo dài hơn theo đơn kê, hoặc bất kì cách sử dụng nào khác đơn kê.” Tỷ lệ sử dụng không phù hợp nhất gặp ở những người trẻ tuổi (51% người trong độ tuổi từ 18 đến 25 so với 4% những người trên 65 tuổi). Tổng kết từ chương trình Truyền thông An toàn Thuốc của FDA ước tính có 92 triệu đơn thuốc benzodiazepin đã được cấp phát chỉ trong năm 2019, và trong năm 2018, gần một nửa số bệnh nhân được cấp phát benzodiazepin đường uống đã sử dụng thuốc trong 2 tháng hoặc lâu hơn [1].

Nguy cơ tử vong do quá liều các benzodiazepin tăng lên đáng kể khi phối hợp với các thuốc có tác dụng an thần khác, điển hình nhất là các opioid. Ví dụ, tỷ lệ tử vong liên quan tới các benzodiazepin ở bệnh nhân nữ tại Hoa Kỳ trong độ tuổi từ 30 đến 64 tuổi tăng từ 0,5/100.000 dân vào năm 1999 lên gần 5/100.000 dân vào năm 2017 [3]. Tuy nhiên, phân tích này không phân biệt đơn trị liệu hay phối hợp các benzodiazepin với các thuốc khác. Đáng chú ý, từ năm 1993 đến 2014, tỷ lệ sử dụng phối hợp các benzodiazepin và opioid trên toàn quốc đã tăng từ 9,8 lên 62,5 trên 100.000 trường hợp điều trị ngoại trú [4]. Đồng thời, trong thời gian từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 12 năm 2017, ước tính có gần 2 triệu người

trưởng thành tại Hoa Kỳ được kê đơn phối hợp các benzodiazepin và opioid [5]. Xu hướng này có thể phần nào góp phần vào sự gia tăng các trường hợp tử vong liên quan tới các benzodiazepin.

Việc sử dụng các benzodiazepin kéo dài có thể dẫn tới lạm dụng, lệ thuộc và quen thuốc, gây ra sử dụng sai cách, tăng liều dùng và phản ứng cai thuốc. Trong Hệ thống Dữ liệu Điều trị (Treatment Episode Data Set – TEDS) mới nhất, vào năm 2017, trong số 2.005.395 lượt tham gia trong các chương trình công lập về lạm dụng chất kích thích, 17% người tham gia cho biết các benzodiazepin là thuốc lạm dụng đứng hàng thứ hai hoặc thứ ba, và chỉ có 1% cho biết đây là thuốc lạm dụng chính của họ [1]. Ngược lại, có ít báo cáo được công bố để cập tới hiện tượng cai thuốc và lệ thuộc các benzodiazepin, mặc dù một số nghiên cứu cho thấy phụ nữ, người cao tuổi, bệnh nhân gặp vấn đề về sức khỏe tâm thần và bệnh nhân được kê thuốc chống trầm cảm có thể có nguy cơ cao hơn sử dụng các benzodiazepin với liều cao trong thời gian dài hơn. Trong nghiên cứu dịch tễ của Đan Mạch gồm 113 người mới sử dụng và 992 người đang sử dụng các benzodiazepin trong ít nhất 6 tháng, không có sự tăng đáng kể về liều thuốc ở cả 2 nhóm trong thời gian theo dõi 2 năm [6].

Nguy cơ sử dụng sai các benzodiazepin ở trẻ vị thành niên là vấn đề đặc biệt đáng quan ngại. Theo một khảo sát khoảng 29.600 học sinh trung học phổ thông năm 2018, ước tính có 3,9% học sinh lớp 10 và lớp 12 tại Hoa Kỳ đã sử dụng các benzodiazepin không vì mục đích điều trị [7]. Trẻ vị thành niên có nguy cơ cao bị các rối loạn liên quan đến sử dụng chất kích thích, tình trạng này có thể kéo dài suốt tuổi trưởng thành, vì vậy cần đặc biệt chú ý đến việc sử dụng các benzodiazepin ở nhóm nhạy cảm này.

Chưa có bằng chứng rõ ràng mối quan hệ giữa việc sử dụng các benzodiazepin và nguy cơ sa sút trí tuệ. Một nghiên cứu dịch tễ trên 235.465 người Đan Mạch trưởng thành có rối loạn tâm thần (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực) cho thấy không có mối liên quan giữa việc sử dụng các benzodiazepin và nguy cơ sa sút trí tuệ [8]. Ngược lại, phân tích bệnh - chứng lồng ghép trên quần thể bệnh nhân này chỉ ra sử dụng các benzodiazepin liều thấp có liên quan đến nguy cơ sa sút trí tuệ, tuy nhiên liều cao thì không cho thấy nguy cơ này; điều này gợi ý tác dụng bảo vệ thần kinh khi sử dụng các benzodiazepine [8].

Hơn nữa, các benzodiazepin có hiệu quả trong điều trị các bệnh lý lo âu. Một phân tích gộp kết quả từ 58 nghiên cứu lâm sàng (cỡ mẫu dao động từ: 9-229 bệnh nhân; trung bình: 72,5; trung vị: 60) so sánh các benzodiazepin với giả dược cho thấy thuốc có hiệu quả hơn giả dược trong các thử nghiệm ở bệnh nhân có mức độ nghiêm trọng hơn và trong các nghiên cứu có liệu trình sử dụng thuốc ngắn hơn [9]. Đến nay, chưa có phân tích gộp so sánh các benzodiazepin với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc khi điều trị chứng lo âu.

Hệ quả không mong muốn tiềm ẩn sau Cảnh báo Đặc biệt của FDA

Sau khi cảnh báo cập nhật được đưa ra, bác sĩ có thể hạn chế kê đơn các benzodiazepin trong một số trường hợp mà không cân nhắc tới nhu cầu và bối cảnh lâm sàng của từng bệnh nhân, cũng như các yếu tố nền làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi do các benzodiazepin. Nếu không cân nhắc đến bối cảnh lâm sàng, bác sĩ có thể sẽ ngừng kê đơn benzodiazepin một cách không hợp lý, vì vậy dẫn tới giảm hiệu quả điều trị lo âu và mất ngủ, cũng như gây ra triệu chứng cai thuốc ở các bệnh nhân đang sử dụng các benzodiazepin. Hiện tại, Hoa Kỳ chưa

có hướng dẫn chi tiết về việc sử dụng benzodiazepin, tuy nhiên Hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tâm lý học Hoa Kỳ đưa benzodiazepin vào nhóm thuốc đầu tay để điều trị rối loạn hoảng sợ [10].

Tình trạng của các bệnh nhân mắc rối loạn lo âu có thể được cải thiện khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm hoặc các phương pháp tâm lý trị liệu (đáng chú ý nhất là liệu pháp nhận thức hành vi); tuy nhiên, ở nhiều bệnh nhân các phương pháp trên không giúp giảm đáng kể các triệu chứng hoặc bệnh nhân ít được tiếp cận với tâm lý trị liệu. Tương tự, ở những bệnh nhân mắc chứng lo âu hoặc mất ngủ kéo dài, việc sử dụng rượu, cần sa hoặc các chất hợp pháp có lợi ích rất khiêm tốn hoặc không hề có hiệu quả thậm chí có thể làm trầm trọng thêm triệu chứng trên nếu sử dụng trong thời gian dài. Nguy cơ rối loạn liên quan đến chất kích thích khi sử dụng chất không kê đơn cao hơn khi sử dụng các benzodiazepin, đặc biệt nếu việc sử dụng chất kích thích không được quản lý theo quy định y khoa.

Sử dụng hợp lý các benzodiazepin

Thách thức đặt ra cho bác sĩ là cân nhắc đồng thời nguy cơ của các benzodiazepin trong quá trình lựa chọn thuốc một cách chọn lọc, thận trọng dựa trên bối cảnh lâm sàng. Tốt nhất là bác sĩ cần cân bằng giữa việc “điều trị quá mức” (overprescribing) benzodiazepin trên các bệnh nhân có nguy cơ và “thiếu điều trị” (underuse) trên các bệnh nhân có chỉ định.

Theo khuyến cáo của FDA, bệnh nhân cần được rà soát một cách cẩn thận các yếu tố nguy cơ trước khi bắt đầu sử dụng các benzodiazepin, bao gồm rối loạn sử dụng chất kích thích, tiền sử sử dụng sai các thuốc được kê đơn, suy giảm nhận thức, tuổi cao kèm nguy cơ té ngã và sử dụng đồng thời các opioid. Bác sĩ nên cân nhắc sử dụng liệu pháp điều trị bằng thuốc

hoặc các liệu pháp hành vi thay thế trước khi sử dụng các benzodiazepin (nếu có thể); đồng thời thảo luận với bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của các benzodiazepin. Với những bệnh nhân đang điều trị bằng benzodiazepin, bác sĩ nên thường xuyên đánh giá lại liều dùng của thuốc nhằm hướng đến sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Theo mô hình tư vấn, đánh giá và giải quyết thay đổi hành vi, nên thông báo cho bệnh nhân về những nguy cơ khi sử dụng benzodiazepin, đánh giá về mức độ sẵn sàng và khả năng nhận thức của bệnh nhân về việc giảm sử dụng thuốc, từ đó đưa ra một kế hoạch phù hợp để giảm dần liều thuốc kèm giám sát các triệu chứng tái phát và triệu chứng cai thuốc.

Giống như tất cả các thuốc, benzodiazepin đều có lợi ích và tiềm ẩn nguy cơ khi sử dụng. Bác sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân và đưa ra kế hoạch điều trị đảm bảo hiệu quả, an toàn, linh hoạt và dễ dàng điều chỉnh được theo sự thay đổi của tình trạng của người bệnh. Cảnh báo đặc biệt mới này đã nhấn mạnh các nguy cơ khi sử dụng benzodiazepin; giúp bác sĩ thận trọng hơn khi kê đơn nhưng không phản ứng quá mức đối với thông tin này.

Tài liệu tham khảo

1. US Food and Drug Administration. FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class. Published September 23, 2020. Accessed October 11, 2020.
2. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatr Serv.* 2019;70(2): 97-106.
3. VanHouten JP, Rudd RA, Ballesteros MF, Mack KA. Drug overdose deaths among women aged 30-64 years-United States, 1999-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(1):1-5.

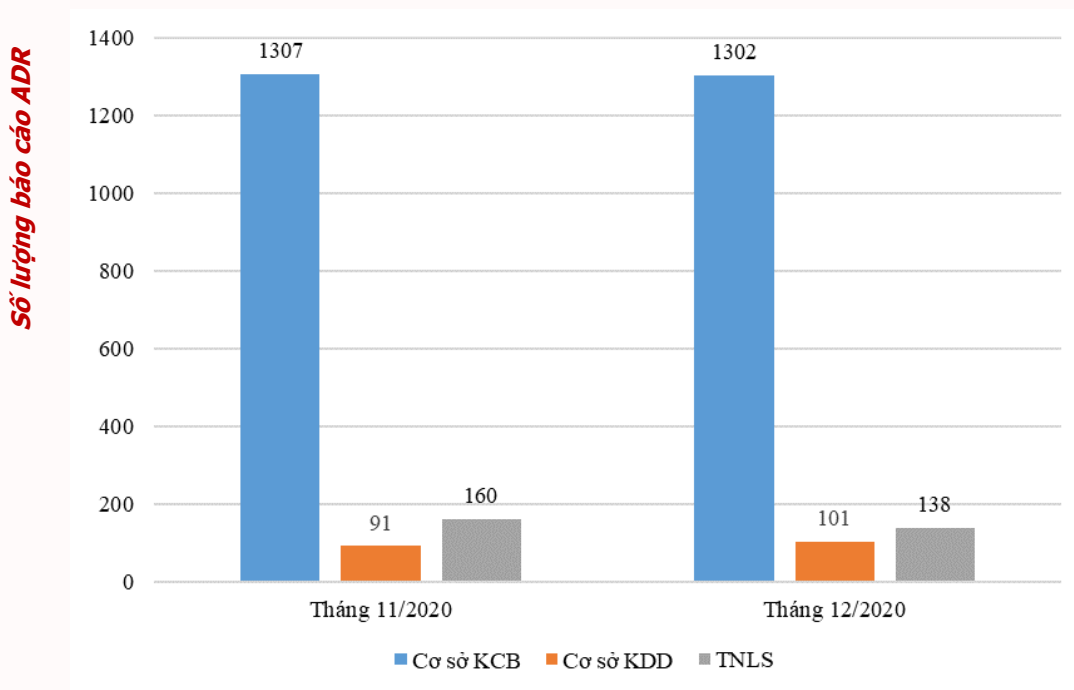
(Xem tiếp trang 15)

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2020 – THÁNG 12/2020)

Trần Ngân Hà

Trong khoảng thời gian từ tháng 11/2020 đến hết tháng 12/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 3093 báo cáo ADR. Trong đó, 2609 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 192 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ

các cơ sở kinh doanh dược (trong đó có 6 báo cáo trùng với báo cáo từ cơ sở khám, chữa bệnh) và 298 báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng. Số lượng báo cáo ADR theo tháng được thể hiện trong hình 1. Số lượng báo cáo ADR giữa 2 tháng không có sự chênh lệch nhiều.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2020 đến tháng 12/2020

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

Tính đến hết ngày 31/12/2020, 472 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 61 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 và Đông Nam bộ. Bên cạnh đó, báo cáo được gửi chủ yếu từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (bảng 1). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 21,7% và 13,5%

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 (91,1 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 Hữu Nghị Việt Tiệp (Hải Phòng) là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 2,9% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 3).

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=2609)
Vị trí địa lý	Đồng bằng sông Hồng	743	28,5
	Trung du và miền núi phía Bắc	219	8,4
	Bắc Trung Bộ và Duyên hải miền Trung	547	21,0
	Tây Nguyên	48	1,8
	Đông Nam Bộ	701	26,9
	Đồng bằng sông Cửu Long	351	13,5
Tuyến	Trung ương	307	11,8
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	1190	45,6
	Quận/huyện	545	20,9
	Cơ sở y tế ngành	84	3,2
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	68	2,6
	Cơ sở khám, chữa bệnh tư nhân	415	15,9
Loại hình	Đa khoa	1616	61,9
	Chuyên khoa	993	38,1

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

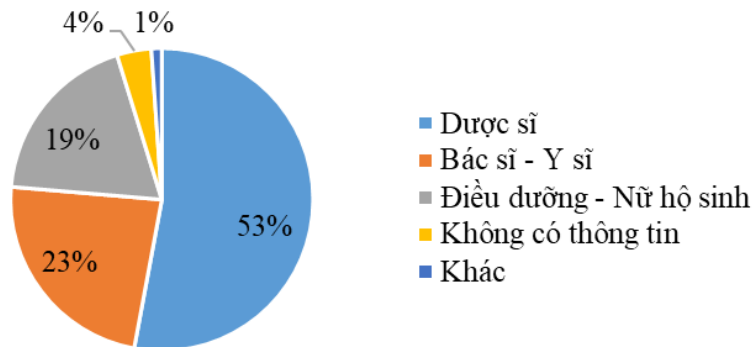
STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/ 1 triệu dân*	Tỷ lệ % (n=2609)
1	TP. Hồ Chí Minh	567	62,7	21,7
2	Hà Nội	352	43,5	13,5
3	Nghệ An	145	43,4	5,6
4	Hải Phòng	124	61,0	4,8
5	Đà Nẵng	104	91,1	4,0
6	An Giang	100	52,4	3,8
7	Đồng Nai	77	24,7	3,0
8	Thanh Hóa	74	20,3	2,8
9	Cần Thơ	74	59,9	2,8
10	Hải Dương	65	34,3	2,5

* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2019

Bảng 3: 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=2609)
1	Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp	Hải Phòng	76	2,9
2	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	68	2,6
3	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	60	2,3
4	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	51	2,0
5	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	46	1,8
6	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	45	1,7
7	Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa	Thanh Hóa	43	1,6
8	Bệnh viện Bình Dân TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	39	1,5
9	Bệnh viện Quốc tế Hoàn Mỹ Đồng Nai	Đồng Nai	37	1,4
10	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	36	1,4

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (52,9%), bác sĩ - y sĩ (23,4%), tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (18,9%) (hình 2).



Hình 2: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

Báo cáo ADR từ các cơ sở kinh doanh dược

Trong giai đoạn 11/2020-12/2020, 19 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ 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 cơ sở kinh doanh dược ghi nhận là 192 (trong đó có 6 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Các cơ sở kinh

doanh dược tích cực tham gia báo cáo ADR được tổng hợp trong bảng 4.

Báo cáo ADR từ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2020 đến hết tháng 12/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 295 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong 46 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được ghi nhận tại 35 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Bảng 4: Danh sách các cơ sở kinh doanh dược gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=192)
1	VPĐD Novartis Pharma Services AG	60	31,3
2	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	43	22,4
3	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	21	10,9
4	VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH	14	7,3
5	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	11	5,7
6	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	9	4,7
7	VPĐD Bayer (South East Asia) Pte Ltd	7	3,6
8	VPĐD Pharmaceutical Works Polpharma SA	6	3,1
9	Công ty Fresenius Kabi Việt Nam	4	2,1
10	VPĐD A Menarini Singapore Pte Ltd	4	2,1

Kết luận

Trong giai đoạn từ tháng 11/2020 đến 12/2020, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận là 3093 báo cáo. Số lượng báo cáo ghi nhận 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.

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 Hoàng Anh, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Thị Tuyền,
Từ Phạm Hiền Trang, Nguyễn Hà Nhi

Nguy cơ rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu liên quan đến vắc xin Covid-19 AstraZeneca: Kết luận của EMA

Ngày 7/4/2021, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) và Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã cập nhật kết luận về nguy cơ rối loạn đông máu liên quan đến vắc xin Covid-19 AstraZeneca. Theo đó, EMA và MHRA tìm thấy mối liên quan có thể giữa vắc xin Covid-19 AstraZeneca với một số trường hợp rất hiếm gặp rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu. Rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu nên được bổ sung vào danh mục các tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp của vắc xin Covid-19 AstraZeneca. Kết luận này được các Cơ quan Quản lý Dược phẩm đưa ra dựa trên đánh giá các dữ liệu y văn hiện có bao gồm cả tham vấn chuyên gia.

EMA và MHRA lưu ý các nhân viên y tế và những người được tiêm vắc xin cần nhận thức được nguy cơ rất hiếm gặp liên quan đến rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu có thể xuất hiện trong vòng 2 tuần sau khi tiêm vắc-xin. Cho đến thời điểm hiện tại, các ca mắc đều có tuổi dưới 60 và xuất hiện trong vòng 2 tuần sau khi tiêm vắc-xin. Dựa trên dữ liệu hiện có, chưa xác định được cụ thể các yếu tố nguy cơ.

Các cơ quan quản lý dược phẩm đều nhấn mạnh với cộng đồng tầm quan trọng đặc biệt của việc đến khám và xử trí y khoa ngay nếu xuất hiện các biểu hiện bất thường để giảm thiểu các biến chứng sau đó. Những người sau khi tiêm vắc xin cần lưu ý đến ngay cơ sở y tế khám nếu xuất hiện các biểu hiện gợi ý rối loạn đông

máu (khó thở, đau ngực, phù chân, đau dai dẳng vùng bụng); các triệu chứng thần kinh (đau đầu nặng và dai dẳng, nhìn mờ); các nốt xuất huyết dưới da ngoài vị trí tiêm.

Giả thuyết đặt ra giải thích cho tình trạng rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu có thể liên quan đến đáp ứng miễn dịch, tạo ra tình trạng một số ca tương tự như hội chứng giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Huyết khối có thể xuất hiện ở mạch não (huyết khối xoang tĩnh mạch não), mạch ổ bụng (huyết khối tĩnh mạch lách) và ở động mạch kèm theo giảm tiểu cầu, trong một số trường hợp có thể có xuất huyết. EMA đã đánh giá cẩn thận 62 ca huyết khối tĩnh mạch não và 24 ca huyết khối tĩnh mạch lách, trong đó có 18 ca tử vong, được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược châu Âu (EudraVigilance) đến ngày 22/03/2021. Các ca này được ghi nhận tại các nước cộng đồng trong Châu Âu và Anh trên tổng số hơn 25 triệu người đã được tiêm vắc xin. Còn theo dữ liệu từ MHRA, tính đến ngày 31/3/2021, trong 20,2 triệu liều vắc xin Covid-19 AstraZeneca đã được tiêm ở Anh, ghi nhận 79 báo cáo biến cố huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu. Trong đó, 44 báo cáo huyết khối tĩnh mạch não và 35 báo cáo huyết khối các mạch máu lớn khác, trong đó có 19 ca tử vong. Ước đoán nguy cơ xuất hiện các biến cố rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu là khoảng 4/1.000.000 người được tiêm chủng.

EMA và MHRA nhận định nguy cơ nhập viện và tử vong do Covid-19 rất quan trọng trong khi nguy cơ liên quan đến xuất hiện rối loạn đông máu kèm theo giảm tiểu cầu khi tiêm vắc xin rất hiếm gặp. Do đó, lợi ích chung của vắc

xin được đánh giá vẫn vượt trội hơn nguy cơ. Tuy nhiên, MHRA khuyến cáo cần cân nhắc cẩn thận việc tiêm vắc xin này ở những người có nguy cơ cao xuất hiện huyết khối, trong đó có phụ nữ có thai. Dữ liệu hiện có cho thấy, tỷ lệ các trường hợp xảy ra biến cố trên tăng nhẹ ở nhóm người trẻ tuổi, vì vậy, MHRA cũng khuyến cáo việc quyết định tiêm vắc xin Covid-19 AstraZeneca nên cân nhắc đến bằng chứng này.

Thay đổi điều kiện kê đơn và cấp phát nhằm hạn chế lạm dụng pregabalin: Thông tin từ ANSM (Pháp)

Pregabalin được chỉ định để kiểm soát cơn đau thần kinh, một số dạng động kinh và rối loạn lo âu lan tỏa. Các cuộc khảo sát mới nhất của mạng lưới Trung tâm Cảnh giác các thuốc gây nghiện của Pháp (CEIP-A) cho thấy các trường hợp nghiện và lạm dụng pregabalin cũng như các nguy cơ liên quan gia tăng đáng kể. Để hạn chế tình trạng này và các nguy cơ kèm theo, Cơ quản lý Dược phẩm Pháp đã đưa ra giới hạn thời gian kê đơn thuốc chứa pregabalin (biệt dược Lyrica và các thuốc generic) tối đa trong 6 tháng và yêu cầu sử dụng đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt. Các biện pháp quản lý này có hiệu lực từ ngày 24 tháng 5 năm 2021.

Nguy cơ và biến chứng liên quan đến pregabalin

Các biến chứng chính do lạm dụng pregabalin bao gồm hôn mê, rối loạn ý thức, mất phương hướng và lú lẫn. Ngoài ra, các trường hợp suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin phối hợp với opioid và/hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương khác cũng đã được báo cáo. Pregabalin có thể làm giảm ngưỡng dung nạp opioid, dẫn đến tăng nguy cơ suy hô hấp và tử vong do opioid.

Thông tin dành cho nhân viên y tế

Từ ngày 24 tháng 5, pregabalin cần phải được kê toa theo đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt. Đơn thuốc chỉ được gia hạn 5 lần tại nhà thuốc theo yêu cầu của người kê đơn, cho phép điều trị tối đa 6 tháng. Nếu cần thiết, bệnh nhân cần tái khám 6 tháng một lần.

Cán bộ y tế cần lưu ý rằng:

Cần giảm liều pregabalin từ từ trước khi ngừng thuốc để tránh gặp hội chứng cai thuốc.

Nên cấp phát pregabalin trong các gói nhỏ nhất có thể, phù hợp với đơn thuốc.

Nên thận trọng khi kê các đơn thuốc phối hợp pregabalin với opioid.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ sử dụng pregabalin sai mục đích, việc chuyển sang gabapentin (Neurontin và thuốc generic), một gabapentinoid khác, nên được theo dõi và báo cáo cho CEIP-A.

Thông tin dành cho bệnh nhân

Thuốc chứa pregabalin được kê toa theo đơn dành cho thuốc cần kiểm soát đặc biệt, và phải được gia hạn 6 tháng một lần với sự đồng ý của bác sĩ.

Tuân thủ liều dùng và thời gian điều trị trong đơn thuốc.

Nếu triệu chứng không thuyên giảm nhanh hoặc đáng kể, hãy báo cho bác sĩ. Tuyệt đối không tăng liều hoặc kéo dài thời gian điều trị khi chưa có sự đồng ý của bác sĩ.

Không được đột ngột ngừng sử dụng thuốc, bác sĩ hoặc dược sĩ sẽ hướng dẫn cách giảm liều từ từ để tránh gặp phản ứng có hại của thuốc.

Tăng nguy cơ gặp vấn đề về nhịp tim liên quan đến việc sử dụng lamotrigin (Lamictal) ở bệnh nhân có bệnh lý tim mạch: Cảnh báo từ FDA (Hoa Kỳ)

Lamotrigin được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác để điều trị co giật ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên. Thuốc cũng được sử dụng để điều trị duy trì ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực. Đánh giá của FDA đã chỉ ra nguy cơ tiềm ẩn gặp các vấn đề về nhịp tim, thường là rối loạn nhịp tim, ở những bệnh nhân có bệnh lý tim đang sử dụng lamotrigin.

Với mong muốn đánh giá liệu các thuốc khác cùng nhóm với lamotrigin có phản ứng có hại tương tự với tim hay không, FDA cũng đã yêu cầu thực hiện các nghiên cứu an toàn thuốc với các loại thuốc này. FDA sẽ thông tin đến cộng đồng khi có kết quả từ các nghiên cứu.

FDA yêu cầu thực hiện các nghiên cứu *in vitro* để điều tra thêm về ảnh hưởng của Lamictal (lamotrigin) tim sau khi cơ quan này nhận được các báo cáo về kết quả điện tâm đồ bất thường (ECG) và một số vấn đề nghiêm trọng khác. Trong một số trường hợp, các vấn đề gặp phải bao gồm đau ngực, mất ý thức và ngừng tim. Tháng 10/2020, FDA đã bổ sung lần đầu nguy cơ trên vào Tờ thông tin sản phẩm của lamotrigin và Hướng dẫn sử dụng thuốc.

Khuyến cáo

Bệnh nhân không nên ngừng sử dụng lamotrigin trước khi trao đổi với bác sĩ điều trị vì việc ngừng thuốc có thể dẫn đến cơn co giật không kiểm soát được, tình trạng tâm thần nặng hơn hoặc xuất hiện vấn đề tâm thần mới. Trao đổi với bác sĩ ngay hoặc đến phòng cấp cứu nếu cảm thấy nhịp tim bất thường hoặc có triệu chứng như nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, khó thở, chóng mặt hoặc ngất xỉu.

Nhân viên y tế nên đánh giá cân bằng lợi ích của lamotrigin và nguy cơ rối loạn nhịp tim tiềm ẩn đối với từng bệnh nhân. Thử nghiệm *in vitro* lamotrigin ở nồng độ tương đương nồng độ điều trị chỉ ra lamotrigin có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân rối loạn cấu trúc hoặc chức năng tim. Các rối loạn này bao gồm suy tim, bệnh van tim, bệnh tim bẩm sinh, bệnh hệ thống dẫn truyền nhịp tim, loạn nhịp thất, các bệnh lý kênh tế bào của tim như hội chứng Brugada, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành. Nguy cơ loạn nhịp tim có thể tăng nếu bệnh nhân sử dụng đồng thời lamotrigin với các thuốc chẹn kênh natri. Các thuốc chẹn kênh natri khác được phê duyệt điều trị động kinh, rối loạn lưỡng cực và các chỉ định khác không nên được coi là lựa chọn thay thế an toàn hơn lamotrigin nếu không có thông tin đi kèm. Các thuốc này bao gồm carbamazepin, cenobamat, eslicarbazepin, fosphenytoin, lacosamid, oxcarbazepin, phenytoin, rufinamid, topiramát, zonisamid.

Nguy cơ hở van tim liên quan đến fluoroquinolon đường toàn thân và đường hít; cân nhắc lựa chọn đầu tay khác ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ: Cảnh báo từ MHRA (Anh)

Chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi đã cân nhắc lựa chọn điều trị khác ở bệnh nhân có nguy cơ hở van tim.

Khuyến cáo nhân viên y tế

Các kháng sinh fluoroquinolon được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng

Các kháng sinh fluoroquinolon đường toàn thân (uống hoặc tiêm) và đường hít có liên quan đến nguy cơ nhỏ hở van tim, một nghiên cứu bệnh

– chứng hồi cứu gợi ý rằng nguy cơ tương đối tăng 2 lần khi sử dụng fluoroquinolon đường uống so với khi sử dụng amoxicillin hoặc azithromycin

Chỉ nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ và sau khi cân nhắc lựa chọn điều trị khác cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ sau:

- + Bệnh nhân bị bệnh van tim bẩm sinh hoặc có tiền sử bệnh van tim
- + Bệnh nhân mắc bệnh rối loạn mô liên kết (như hội chứng Marfan hoặc Ehlers-Danlos)
- + Bệnh nhân có các yếu tố hoặc tình trạng khác dễ bị hở van tim (như tăng huyết áp, hội chứng Turner’s, bệnh Behçet’s, viêm khớp dạng thấp và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn)

Khuyến cáo người bệnh, đặc biệt người có các yếu tố nguy cơ trên, cần gọi cấp cứu ngay nếu có biểu hiện:

- + Khó thở khởi phát nhanh, đặc biệt khi nằm ngửa
- + Sưng mắt cá chân, bàn chân, bụng
- + Tim đập nhanh mới khởi phát

Do các kháng sinh fluoroquinolon liên quan đến tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ với tỷ lệ nhỏ, trước đây MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng các kháng sinh này sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác.

Các kháng sinh fluoroquinolon cũng liên quan đến phản ứng có hại dai dẳng hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh, do đó, nên ngừng điều trị khi xuất hiện dấu hiệu đầu tiên của phản ứng có hại nghiêm trọng, bao gồm đau và viêm gân.

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến fluoroquinolon cho các

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Khuyến cáo trước khi kê đơn các kháng sinh fluoroquinolon

Fluoroquinolon là kháng sinh được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng. Các thuốc được cấp phép lưu hành tại Anh bao gồm ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin. Đối với tất cả các kháng sinh, nên cân nhắc khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị để sử dụng kháng sinh phù hợp với căn nguyên gây bệnh.

Các kháng sinh fluoroquinolon đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ. Trước đây, MHRA đã khuyến cáo chỉ sử dụng fluoroquinolon sau khi đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích – nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị khác. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử bản thân hoặc gia đình có bệnh lý phình động mạch chủ hoặc có các yếu tố nguy cơ/tình trạng khác có khả năng dẫn tới phình hoặc bóc tách động mạch chủ.

Các kháng sinh fluoroquinolon cũng đã từng được cảnh báo liên quan đến tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại kéo dài hoặc có khả năng không thể đảo ngược gây tàn tật ảnh hưởng đến cơ xương khớp và hệ thần kinh, tình trạng thường gặp nhất là viêm gân và đứt gân. Tổn thương gân (đặc biệt là gân Achilles) có thể xảy ra trong 48 giờ từ khi khởi đầu điều trị bằng fluoroquinolon, tuy nhiên, các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng có hại có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng sử dụng thuốc.

Sau đánh giá về các phản ứng có hại trên, chỉ định của tất cả các kháng sinh fluoroquinolon được giới hạn và cảnh báo an toàn thuốc mới đã được đưa ra vào năm 2019. Không nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon cho nhiễm khuẩn không nghiêm trọng

hoặc nhiễm khuẩn có khả năng tự khỏi, tình trạng căn nguyên gây bệnh không phải vi khuẩn, các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình trừ khi các kháng sinh đầu tay khác được coi là không phù hợp.

Dữ liệu mới gợi ý các kháng sinh fluoroquinolon làm tăng nguy cơ hở van tim

Cuộc rà soát dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ và nghiên cứu phi lâm sàng của Châu Âu đã chỉ ra nguy cơ hở van tim tăng sau khi sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon. Một nghiên cứu dịch tễ gợi ý nguy cơ hở van hai lá và van động mạch chủ liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon. Tại Hoa Kỳ, một nghiên cứu bệnh – chứng hồi cứu 12.502 bệnh nhân hở van tim (sau khi loại trừ bệnh nhân có tình trạng khác có thể liên quan đến bệnh lý van tim) đã so sánh việc sử dụng fluoroquinolon với amoxicillin trong cùng nhóm bệnh so với 125.020 người nhóm đối chứng (JACC 2019, 74, 1444–50). Nguy cơ hở van hai lá hoặc van

động mạch chủ ở bệnh nhân phổi nhiễm với fluoroquinolon cao gấp gần 2 lần so với bệnh nhân phổi nhiễm với amoxicillin (2,4% so với 1,6%). Nghiên cứu này cũng báo cáo nguy cơ tương đối hiệu chỉnh khi sử dụng các fluoroquinolon so với việc sử dụng amoxicillin là 2,4 (95% CI 1,82 - 3,16) và so với azithromycin là 1,75 (95% CI 1,34 - 2,29). Một nghiên cứu phi lâm sàng cũng báo cáo rằng ciprofloxacin làm tăng sự phân giải collagen trong tế bào cơ tim. Những phát hiện này chỉ ra fluoroquinolon đường toàn thân hoặc đường hít có thể góp phần gây ra hiện tượng hở van tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Nguy cơ hở van tim tăng đã được bổ sung vào thông tin sản phẩm của các kháng sinh này và MHRA đã gửi thư thông báo tới các nhân viên y tế có liên quan tại Anh.

(Tiếp theo trang 6)

4. Hirschtritt ME, Delucchi KL, Olfson M. Outpatient, combined use of opioid and benzodiazepine medications in the United States, 1993-2014. *Prev Med Rep.* 2017;9:49-54.

5. Zhang VS, Olfson M, King M. Opioid and benzodiazepine co-prescribing in the United States before and after US Food and Drug Administration boxed warning. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(11):1208-1210.

6. Willems IAT, Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PLBJ. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract.* 2013;30(4):404-410.

7. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. *Monitoring the Future National Survey Results on*

Drug Use 1975-2018: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. University of Michigan Institute for Social Research; 2019. Accessed October 20, 2020.

8. Osler M, Jørgensen MB. Associations of benzodiazepines, z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry.* 2020; 177(6): 497-505.

9. Gale C, Glue P, Guaiana G, Coverdale J, McMurdo M, Wilkinson S. Influence of covariates on heterogeneity in Hamilton Anxiety Scale ratings in placebo-controlled trials of benzodiazepines in generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2019;33(5):543-547.

10. Work Group on Panic Disorder. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorders.*

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	<input type="checkbox"/>	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>