

BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

SỐ 1-2023



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://canhgiacduc.org.vn>

MỤC LỤC



SỬ DỤNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN CAO TUỔI TẠI KHOA CẤP CỨU: MỘT SỐ VẤN ĐỀ ĐÁNG LƯU Ý	1
GIẢM TIÊU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID	6
TỒN THƯƠNG THẬN CẤP SAU KHI SỬ DỤNG THUỐC CẢN QUANG: BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM VÀ MỘT SỐ KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT TRÊN THẾ GIỚI	9
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	20

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

SỬ DỤNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN CAO TUỔI TẠI KHOA CẤP CỨU: MỘT SỐ VẤN ĐỀ ĐÁNG LƯU Ý

Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Cúc

Ca lâm sàng

Một bệnh nhân nam 82 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, cấp cứu trong tình trạng rối loạn ý thức. Đây là lần thứ hai bệnh nhân phải nhập khoa cấp cứu trong tuần. Trong lần đầu tiên, bệnh nhân có các biểu hiện phát ban, ngứa, và được chỉ định diphenhydramin để điều trị các biểu hiện này và một thuốc chứa benzodiazepin để an thần. Theo thông tin được người nhà cung cấp, đêm trước khi đi ngủ bệnh nhân có sử dụng cannabidiol (một hoạt chất chiết xuất từ cần sa) và uống nhiều rượu whisky hơn so với thường ngày. Trong các thuốc được kê đơn cho bệnh nhân tại khoa cấp cứu có naproxen (NSAID) để điều trị chứng đau khớp gối. Trước khi cấp cứu, bệnh nhân có các biểu hiện lú lẫn, lơ mơ, buồn ngủ, nhưng sau đó bệnh nhân càng trở nên dễ kích động và bất hợp tác có thể do xuất hiện ảo giác và rối loạn lo âu. Cần tiếp cận ca lâm sàng và hợp lý hóa sử dụng thuốc cho bệnh nhân tại khoa cấp cứu này như thế nào?

5 CÂU HỎI CHÍNH

1. Ba loại thuốc nào có thể tránh sử dụng do có khả năng gây hại cho bệnh nhân cao tuổi nhưng thường xuyên được sử dụng tại khoa cấp cứu?

Hướng dẫn cập nhật năm 2019 của Hiệp hội Lão khoa Hoa Kỳ về Tiêu chuẩn Beers đánh giá các thuốc có khả năng không phù hợp (PIM) trên người cao tuổi nhấn mạnh ba thuốc phổ biến cần tránh:

1. Thuốc kháng histamin thế hệ 1, trừ trường hợp phản ứng dị ứng nghiêm trọng. Đây là nhóm thuốc có đặc tính kháng cholinergic cao và bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các thuốc này trong xử trí phản ứng dị ứng trên da rất hạn chế. Các biện pháp xử trí tại chỗ thay thế như dùng đá lạnh, tinh dầu bạc hà hoặc hydrocortison dạng kem bôi ngoài da có thể cho hiệu quả tương tự, và các thuốc kháng histamin không gây buồn ngủ cũng là những lựa chọn thay thế an toàn hơn.

2. Nitrofurantoin điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu sử dụng kéo dài hoặc trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CLcreatinin) ≤ 30 ml/phút có

thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc phổi, gan và thần kinh ngoại biên. Khuyến cáo xem xét các lựa chọn thay thế như cephalexin, fosfomycin hoặc amoxicillin tùy theo mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh với kháng sinh.

3. Thuốc chẹn alpha-1 ngoại vi (ví dụ: doxazosin, tamsulosin và terazosin) làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng, té ngã và các rủi ro liên quan khác. Bác sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân về phản ứng có hại có thể gặp khi bắt đầu sử dụng thuốc (ví dụ: cơn đau quặn thận hoặc bí tiểu).

2. Có nên sàng lọc tiền sử sử dụng rượu và cần sa ở bệnh nhân cao tuổi từ 65 tuổi trở lên không?

Có tới 22% người cao tuổi tại Canada sử dụng rượu và 7% người Canada từ 65 tuổi trở lên có sử dụng cần sa; 30% người từ 50 tuổi trở lên có sử dụng cần sa ít nhất một lần.

Cần sa và rượu đều có khả năng làm suy giảm chức năng điều khiển của não bộ và tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, lơ mơ, buồn ngủ, sáng, tai nạn khi điều khiển xe cơ giới và té ngã. Người cao tuổi có nguy cơ cao hơn do các thay đổi về sinh lý liên

quan đến tuổi tác có thể ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của thuốc cũng như nguy cơ tương tác của các chất này với các thuốc có tác dụng an thần, các loại thuốc khác và các bệnh mắc kèm của bệnh nhân. Cần sàng lọc về tiền sử sử dụng rượu hoặc cần sa trước khi chỉ định bất kỳ một loại thuốc mới nào cho bệnh nhân.

3. Bệnh nhân có nguy cơ gì khi sử dụng NSAID tại khoa cấp cứu?

Chức năng thận sẽ giảm dần từ 30 tuổi trở lên, do đó, các bệnh nhân cao tuổi sẽ có nguy cơ cao tổn thương thận. Ở người cao tuổi có khối lượng cơ giảm, nồng độ creatinin huyết thanh đơn thuần chưa đủ để phản ánh đúng mức độ suy thận. Cần tính toán độ thanh thải creatinin thông qua công thức Cockcroft–Gault và chống chỉ định sử dụng NSAID ở bệnh nhân suy thận mức độ nặng (CrCL < 30 ml/phút).

Nếu chỉ sử dụng một liều NSAID tại khoa cấp cứu để điều trị các tình trạng có khả năng đáp ứng với thuốc ở bệnh nhân (ví dụ: sỏi niệu) thì mức độ nguy cơ gặp phản ứng có hại của thuốc ở mức thấp. Tuy nhiên, không thể xác định được thời gian sử dụng thuốc để đảm bảo an toàn cho các bệnh nhân cao tuổi. Ngay cả khi thời gian sử dụng NSAID dưới 30 ngày cũng làm tăng nguy cơ chảy máu, loét và thủng đường tiêu hóa với chỉ số nguy cơ tương đối dao động từ 2,7 đến 5,1. Việc sử dụng NSAID là một trong những tiêu chí của thang điểm HASBLED để phân tầng nguy cơ chảy máu nặng ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông. NSAID là thuốc có khả năng tương tác với thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin và corticosteroid, hậu quả đều làm tăng nguy cơ xuất huyết, chảy máu ở bệnh nhân. Bên cạnh đó, NSAID cũng có thể gây ra tương tác dược động học giữa thuốc-thuốc do làm giảm độ thanh thải của các thuốc được bài tiết qua thận, đặc

biệt là các thuốc có phạm vi điều trị hẹp (ví dụ: ciclosporin, lithium, methotrexat, digoxin và thuốc điều trị đái tháo đường).

4. Tại sao cần tránh sử dụng benzodiazepin cho bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu?

Theo Tiêu chí Beers năm 2019, nên tránh sử dụng benzodiazepin để an thần và kiểm soát các triệu chứng rối loạn lo âu, ngay cả khi thuốc được kê đơn "sử dụng nếu cần". Các thay đổi sinh lý liên quan đến tuổi tác có thể dẫn đến tăng độ nhạy cảm với tác dụng dược lý của thuốc cũng như giảm thanh thải các thuốc này, từ đó dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, kích động, sảng, viêm phổi do hít phải và té ngã.

Để kiểm soát hội chứng sảng cấp dạng kích động, nên tránh dùng benzodiazepin, do thuốc có tác dụng nghịch lý gây kích động ngay cả ở liều thấp (mặc dù thông thường thuốc có tác dụng an thần). Bằng chứng cho việc sử dụng benzodiazepin để kiểm soát các biểu hiện kích động đến nay còn hạn chế và chỉ giới hạn trong hai trường hợp cụ thể: điều trị sảng ở bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ và sảng trong hội chứng cai rượu. Trong trường hợp điều trị sảng ở bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ, benzodiazepin được sử dụng để cải thiện tâm thần cho bệnh nhân nhưng bản chất không giải quyết được tình trạng sảng.

5. Có thuốc chống loạn thần nào tốt hơn để kiểm soát tình trạng kích động ở bệnh nhân cao tuổi không?

Chưa có nghiên cứu chất lượng tốt so sánh haloperidol với thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai. Một số bằng chứng chất lượng thấp hơn cho thấy không có sự khác biệt giữa haloperidol, olanzapin và risperidon trong điều trị sảng ở bệnh nhân nội trú; và không có hướng dẫn khuyến cáo về việc sử dụng các thuốc này tại khoa cấp cứu. Ở những bệnh nhân

mắc bệnh parkinson (chứng mất trí nhớ thể Lewy hoặc bệnh Parkinson) nên tránh sử dụng thuốc chống loạn thần do có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng kích động và tăng nguy cơ té ngã. Chỉ định quetiapin liều thấp có thể được xem xét, điều này ít gây hại hơn cho bệnh nhân parkinson.

Để hạn chế tối đa nguy cơ gây hại cho bệnh nhân, nên bắt đầu sử dụng thuốc với liều thấp nhất, kiểm tra các tương tác thuốc có thể xảy ra, mức độ tình trạng nhận thức của bệnh nhân, nguy cơ gây kéo dài khoảng QT (ECG), bệnh nhân Parkinson trước và sau khi dùng thuốc. Thuốc lựa chọn "tốt nhất" là thuốc được bác sĩ lâm sàng đánh giá là phù hợp với bệnh nhân, sẵn có trong khoa cấp cứu, với nhiều dạng bào chế và mức liều khác nhau. Mục tiêu của can thiệp sử dụng thuốc là làm giảm kích động ở bệnh nhân có nguy cơ cao gây hại cho bản thân hoặc những người xung quanh, và không gây tác dụng an thần.

Kết luận

Đánh giá đối với ca lâm sàng: Bệnh nhân gặp tình trạng sáng hỗn hợp (sáng tăng động kết hợp giảm động) xảy ra do tương tác giữa các

thuốc diphenhydramin, benzodiazepin, rượu và cần sa. Nếu bệnh nhân có creatinin huyết thanh tăng có thể là dấu hiệu chỉ báo tình trạng suy giảm chức năng thận do sử dụng NSAID kéo dài và do đó cần giảm liều thuốc an thần. Bệnh nhân không có bệnh Parkinson. Khuyến cáo nên ngừng sử dụng thuốc NSAID và benzodiazepin mới chỉ định gần đây, đồng thời tư vấn cho người nhà khuyên bệnh nhân nên ngừng sử dụng rượu, cần sa và trao đổi các thông tin về thuốc với cho bác sĩ điều trị chính. Cần tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong 2 giờ tiếp theo, lưu ý rằng các biểu hiện kích động ở bệnh nhân không phải do hội chứng cai rượu mà nguyên nhân là tình trạng sáng và rối loạn lo âu. Ngoài các biện pháp can thiệp không dùng thuốc, nên cho bệnh nhân sử dụng thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai với mức liều thấp để làm giảm tác hại và tiến hành cho bệnh nhân nhập viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Lanoue M. P., Ho J., et al. (2023), "Just the facts: geriatric pharmacology for the emergency department", CJEM, 25(1), pp. 14-16.

Vấn đề sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu

1 **Cần tránh:**

- Các thuốc không phù hợp theo tiêu chí Beers
- Thuốc kháng histamin thế hệ 1
- Nitrofurantoin
- Thuốc chẹn alpha-1 ngoại vi (đảm bảo đã tư vấn cho bệnh nhân nếu kê đơn)
- Benzodiazepin

3 **Có thể chỉ định NSAID không:**

- Sử dụng với liều duy nhất có thể không gây tác hại
- Đảm bảo liều thấp và thời gian sử dụng ngắn
- Tính toán độ thanh thải creatinin
- Nhận thức được việc tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa (RR = 2.7 – 5.1)
- Kiểm tra các loại thuốc thải trừ qua thận khác



2 **Sàng lọc tiền sử sử dụng rượu và cần sa trước khi chỉ định bất kỳ một loại thuốc mới nào**

4 **Với bệnh nhân đang có tình trạng sáng và kích động:**

- Tránh sử dụng benzodiazepin, trừ trường hợp điều trị sáng theo do hội chứng cai hoặc sáng ở những bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ
- Sử dụng haloperidol, quetiapin, risperidon và olanzapin với liều lượng phù hợp và thời gian sử dụng ngắn

5

- Ở bệnh nhân mắc bệnh parkinson, nên sử dụng quetiapin và tránh các thuốc chống loạn thần
- Đánh giá nguy cơ gây kéo dài khoảng QT và các triệu chứng ngoại tháp – nếu có thể
- Mục tiêu: giảm kích động, không gây tác dụng an thần

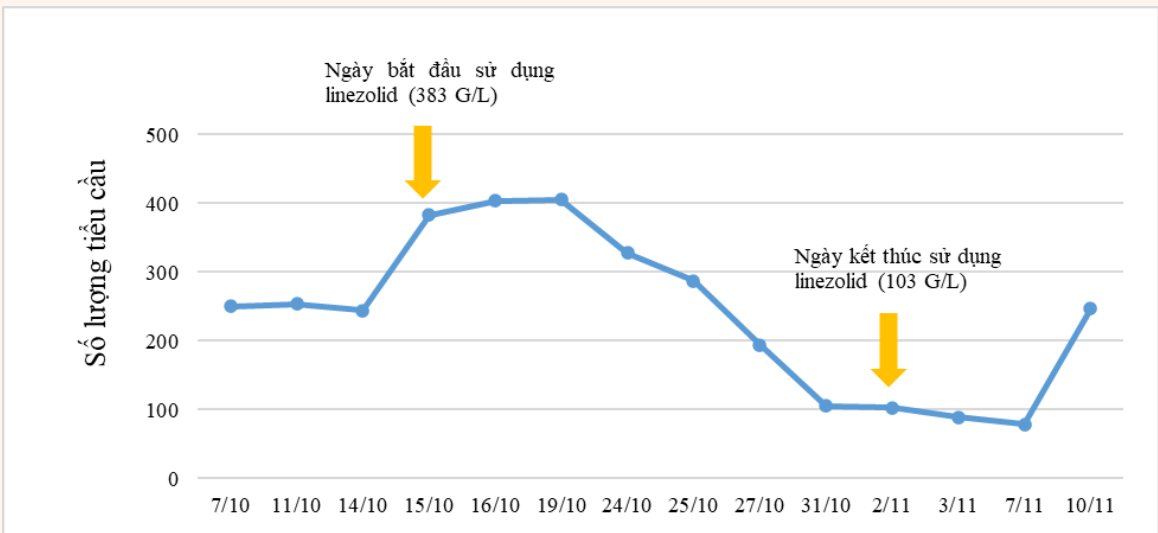
Hình 1. Tóm tắt các vấn đề chính về sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu

GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Trịnh Thị Thu Thủy, Nguyễn Thị Tuyền

Tình huống lâm sàng

Gần đây, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một trường hợp bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu sau khi sử dụng linezolid tương đối điển hình. Bệnh nhân nữ, 73 tuổi, nặng 47 kg, chẩn đoán: Theo dõi nhiễm khuẩn huyết sau phẫu thuật thay khớp háng bán phần/tăng huyết áp, suy tim, suy thận mạn ($Cl_{creatinin} = 8\text{ml/phút}$). Bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh vancomycin, meropenem, sau 2 ngày, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cải thiện nên được chuyển sang sử dụng linezolid thay cho vancomycin. Trước khi sử dụng linezolid, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi của bệnh nhân là 383 G/L. Sau 10 ngày sử dụng thuốc, tiểu cầu của bệnh nhân bắt đầu giảm dần từ 328 G/L xuống 103 G/L vào ngày thứ 19. Bệnh nhân được ngừng linezolid, tiểu cầu tiếp tục giảm xuống 79 G/L (sau 5 ngày dừng thuốc). Ngày thứ 8 sau khi ngừng thuốc, tiểu cầu hồi phục ở mức 247 G/L. Diễn biến giá trị tiểu cầu của bệnh nhân trong quá trình điều trị được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Số lượng tiểu cầu (G/L) của bệnh nhân trong quá trình điều trị

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon, có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc. Với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, linezolid có thể sử dụng cả đường tiêm và đường uống. Thuốc có khả năng xâm nhập tốt vào mô (da, mô mềm, xương, cơ, mỡ, dịch lót biểu mô phế nang), không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận hay có can thiệp lọc máu nên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

Giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể dẫn đến cần ngừng thuốc hoặc thất bại điều trị. Thử nghiệm lâm sàng phase III của linezolid ghi nhận 2,9% bệnh nhân giảm tiểu cầu [1]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá an toàn của linezolid giai đoạn hậu mại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu cao hơn nhiều, dao động từ 13% đến 53%, phụ thuộc vào định nghĩa giảm tiểu cầu, tiêu chuẩn loại trừ, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân [2], [3], [4].

Cơ chế gây giảm tiểu cầu

Cơ chế gây giảm tiểu cầu do linezolid hiện vẫn chưa rõ ràng, liên quan đến ít nhất 2 cơ chế. Cơ chế thứ nhất là ức chế tủy xương có hồi phục dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu. Cơ chế này được đề xuất từ sớm, linezolid ức chế tủy xương có thể dẫn đến giảm cả hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu [5], [6]. Cụ thể, linezolid thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa myosin chuỗi nhẹ 2 (MLC2) và do đó ngăn chặn quá trình giải phóng tiểu cầu từ mảnh tế bào tiểu cầu trưởng thành [5]. Cơ chế thứ hai là gây giảm tiểu cầu do miễn dịch, Bernstein và cộng sự đã đề xuất cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid tương tự cơ chế giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch gây ra bởi quinin/quinidin [7].

Thời gian khởi phát, biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng

Trong các nghiên cứu về an toàn thuốc ở giai đoạn hậu mại, thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid rất khác nhau. Thời gian điều trị dài (≥ 7 ngày) thường làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu [8]. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị < 7 ngày cũng có thể gặp biến cố này [8], [9].

Một số dấu hiệu và triệu chứng giảm tiểu cầu liên quan đến thuốc bao gồm [10]:

Triệu chứng toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, nôn.

Giảm tiểu cầu mức độ trung bình (20 - 150 G/L): vết bầm tím, tiểu máu vi thể, đốm/ban xuất huyết.

Giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 20 G/L): xuất huyết não, chảy máu cam, ban xuất huyết, chảy máu lợi, đi tiểu ra máu, đi ngoài ra máu, rong kinh, xuất huyết sau phúc mạc.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm tiểu cầu

- Tuổi: bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi) có nguy cơ giảm tiểu cầu nhiều

hơn [11]

- Thời gian điều trị: thời gian sử dụng linezolid kéo dài (≥ 7 ngày) làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu [8].

- Suy thận: Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (Clcr < 60 ml/phút) có nguy cơ gặp giảm tiểu cầu cao hơn 3,54 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường [12].

- Số lượng tiểu cầu ban đầu thấp (< 150 G/L) [8]

- Một số yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận từ các nghiên cứu như bệnh nhân lọc máu, có bệnh lý ác tính, bilirubin toàn phần trước điều trị cao ($>1,2$ mg/dL) [13], [14], [15].

Theo dõi, xử trí phản ứng có hại

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid cần được theo dõi công thức máu toàn phần ít nhất 1 lần/tuần. Theo dõi công thức máu toàn phần chặt chẽ hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu trước khi dùng thuốc; đang dùng các thuốc có thể gây giảm số lượng tế bào máu, giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu; suy thận nặng; dùng linezolid dài hơn 10 ngày [16].

Nếu giảm tiểu cầu xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid, nên xem xét ngừng sử dụng thuốc. Trong trường hợp việc điều trị với linezolid là bắt buộc, không có lựa chọn thay thế, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý bệnh nhân phù hợp [11], [16].

Trong tình huống lâm sàng trên, bệnh nhân có một số yếu tố nguy cơ gặp giảm tiểu cầu bao gồm tuổi cao (73 tuổi), suy thận mạn (Clcr = 8 ml/phút), thời gian điều trị dài ngày (19 ngày). Tiểu cầu bắt đầu giảm sau 10 ngày sử dụng thuốc, bệnh nhân không có dấu hiệu xuất huyết. Bệnh nhân được ngừng linezolid ở ngày 19 và theo dõi công thức máu 1-2 ngày/lần. Sau 8 ngày ngừng thuốc, số lượng tiểu cầu

của bệnh nhân hồi phục dần.

Tóm lại, giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể hồi phục. Tuổi cao, suy thận, sử dụng dài ngày, số lượng tiểu cầu ban đầu thấp có thể làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid. Cần theo dõi công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời, đặc biệt các bệnh nhân nguy cơ cao. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác.

Tài liệu tham khảo

1. Rubinstein E., Isturiz R., *et al.* (2003), "Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies", *Antimicrob Agents Chemother*, 47(6), pp. 1824-31.
2. Cazavet J., Bounes F. V., *et al.* (2020), "Risk factor analysis for linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(3), pp. 527-538.
3. Ichie T., Suzuki D., *et al.* (2015), "The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis", *J Clin Pharm Ther*, 40(3), pp. 279-84.
4. Thiroit H., Briquet C., *et al.* (2021), "Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers", *Antibiotics (Basel)*, 10(5), pp.
5. Gerson S. L., Kaplan S. L., *et al.* (2002), "Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience", *Antimicrob Agents Chemother*, 46(8), pp. 2723-6.
6. Tajima M., Kato Y., *et al.* (2016), "Linezolid-Induced Thrombocytopenia Is Caused by Suppression of Platelet Production via Phosphorylation of Myosin Light Chain 2", *Biol Pharm Bull*, 39(11), pp. 1846-1851.
7. Bernstein W. B., Trotta R. F., *et al.* (2003), "Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia", *Ann Pharmacother*, 37(4), pp. 517-20.
8. Choi G. W., Lee J. Y., *et al.* (2019), "Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haematologic diseases", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(2), pp. 228-234.
9. Kaya Kilic E., Bulut C., *et al.* (2019), "Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination", *J Infect Dev Ctries*, 13(10), pp. 886-891.
10. Kellie Jones Weddle and Patrick J. Kiel (2018), "Chapter 46: Thrombocytopenia", in *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*, pp. 1054.
11. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2023), "Linezolid 2 mg/ml solution for infusion - Summary of product characteristics. ", pp.
12. Shi C., Xia J., *et al.* (2022), "Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis", *Br J Clin Pharmacol*, 88(2), pp. 464-475.
13. Hanai Y., Matsuo K., *et al.* (2016), "A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia", *J Infect Chemother*, 22(8), pp. 536-42.
14. Kim H. S., Lee E., *et al.* (2019), "Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study", *J Clin Pharm Ther*, 44(1), pp. 84-90.
15. Rabon A. D., Fisher J. P., *et al.* (2018), "Incidence and Risk Factors for Development of Thrombocytopenia in Patients Treated With Linezolid for 7 Days or Greater", *Ann Pharmacother*, 52(11), pp. 1162-1164.
16. Richard H Drew PharmD, MS, FCCP, FIDP, Trisha Peel, MD, MBBS, (2023), "Linezolid and tedizolid (oxazolidinones): An overview", *Uptodate, TW Post, Uptodate, Waltham, MAa*, pp.

TỒN THƯƠNG THẬN CẤP SAU KHI SỬ DỤNG THUỐC CẢN QUANG: BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM VÀ MỘT SỐ KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT TRÊN THẾ GIỚI

Nguyễn Lê Phương Nga, Nguyễn Thị Thu Hằng, Nguyễn Thị Lý, Cao Thị Thu Huyền

Tình huống

Năm 2023, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận 1 báo cáo ADR về suy thận cấp nghi ngờ liên quan đến việc sử dụng thuốc cản quang iod, cụ thể như sau:

Bệnh nhân nam, 36 tuổi, được chỉ định iohexol (tiêm tĩnh mạch) để chụp CT bụng tìm nguyên nhân tắc hệ động mạch. Chỉ số creatinin huyết thanh của bệnh nhân ở thời điểm trước khi chụp là 115 $\mu\text{mol/L}$ (mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) = 66 ml/phút/1,73 m^2). Sau 6 ngày, bệnh nhân có biểu hiện mệt, khó thở, creatinin huyết thanh tăng lên 734 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR = 7,8 ml/phút/1,73 m^2), lượng nước tiểu 24 giờ: 1400 ml. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân được sử dụng các thuốc khác bao gồm dabigatran, amlodipin và furosemid.

Giới thiệu

Tổn thương thận cấp sau khi sử dụng thuốc cản quang (post-contrast acute kidney injury, hay PC-AKI) đã được coi là một biến chứng phổ biến, được quản lý thông qua việc sàng lọc bệnh nhân, các chiến lược về dự phòng và theo dõi đánh giá chức năng thận.

Theo Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục Châu Âu (ESUR), PC-AKI được định nghĩa là khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng $> 0,3 \text{ mg/dl}$ (hoặc $> 26,5 \mu\text{mol/l}$), hoặc $> 1,5$ lần so với mức ban đầu trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm thuốc cản quang.

Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (American College of Radiology - ACR) cũng sử dụng PC-AKI để mô tả tình trạng suy giảm chức năng thận đột ngột trong vòng 48 giờ sau khi tiêm thuốc cản quang iod. Là một thuật ngữ có tính tổng quát, PC-AKI có thể xảy ra do các nguyên nhân khác ngoài thuốc cản quang. Trong khi đó, bệnh thận do thuốc cản quang (contrast-induced nephropathy, hay CIN) là thuật ngữ chuyên biệt để chỉ nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận là

do thuốc cản quang. Tuy vậy, rất ít nghiên cứu trên thế giới có nhóm chứng thích hợp để có thể phân định CIN so với PC-AKI. Do vậy, tần suất PC-AKI được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và quan sát được trên thực tế là số liệu gộp của CIN và AKI do những căn nguyên khác.

Bên cạnh việc rà soát các trường hợp PC-AKI liên quan đến thuốc cản quang từ Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam, bài tổng hợp này cũng cập nhật về một số khuyến cáo đáng chú ý liên quan đến việc giám sát và giảm thiểu nguy cơ PC-AKI trên lâm sàng từ các hướng dẫn điều trị hiện hành về sử dụng thuốc cản quang trên thế giới.

Dữ liệu từ báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam

Trong giai đoạn 2017-2021, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận tổng số 1726 báo cáo ADR có thuốc nghi ngờ thuộc nhóm thuốc cản quang iod (loại trừ các báo cáo về chất lượng thuốc hoặc báo cáo khác không phải ADR). Trong đó, chỉ có 12 (0,7%) báo cáo được ghi nhận về các biến cố trên thận (suy thận, tăng creatinin máu,

tăng ure máu, giảm eGFR) sau khi sử dụng thuốc cản quang iod bao gồm 8 báo cáo liên quan đến iohexol, 2 báo cáo về iobitridol và 1 báo cáo lần lượt với iopromid và iopamidol. Đa số (11/12 bệnh nhân) có độ tuổi > 60 tuổi. Thời gian ghi nhận biến cố trên thận sau khi sử dụng thuốc cản quang dao động trong vòng từ vài giờ đến vài ngày. Thông tin cụ thể về các trường hợp này được tổng hợp trong Bảng 1.

Hướng dẫn ESUR (2018) là một trong những hướng dẫn sử dụng của thuốc cản quang phổ biến nhất và đã được dịch ra nhiều thứ tiếng, bao gồm bản dịch Tiếng Việt. Hướng dẫn trên đã đề cập đến các yếu tố nguy cơ của PC-AKI (bao gồm yếu tố về bệnh nhân và về thuốc cản quang), các lưu ý trong quy trình thăm khám, đánh giá chức năng thận, quản lý nguy cơ trước, trong và sau khi chụp. Một số hướng dẫn khác về sử dụng thuốc cản quang cũng đã đưa ra các khuyến cáo về PC-AKI như Hướng dẫn của Hiệp hội Điện quang Australia và New Zealand (RANZCR 2018) và Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (ACR 2021). Các quan điểm chính hoặc khuyến cáo tương ứng của các Hướng dẫn này được tóm lược trong Bảng 2.

Năm 2022, Hướng dẫn về phòng ngừa bệnh thận do thuốc cản quang của Hiệp hội Điện quang Canada (Canadian Association of Radiology - CAR) đã được cập nhật với 21 khuyến cáo liên quan đến việc sàng lọc, lựa chọn thuốc cản quang iod, dự phòng, cân nhắc dùng thuốc và quản lý sau khi dùng thuốc cản quang (Bảng 3). Những điểm thay đổi chính (so với bản năm 2012) của Hướng dẫn này bao gồm:

(1) Sàng lọc nhanh bệnh nhân thông qua một số câu hỏi đơn giản và không trì hoãn các trường hợp cần chẩn đoán khẩn cấp cho việc thu thập các chỉ số chức năng thận của bệnh nhân;

(2) Chỉ xem xét dự phòng cho những bệnh nhân có $eGFR \leq 30$ ml/phút/1,73 m²;

(3) Không khuyến cáo ngừng sử dụng trong thường quy bất kỳ loại thuốc nào để giảm nguy cơ mắc AKI, ngoại trừ metformin nếu bệnh nhân có $eGFR \leq 30$ ml/phút/1,73 m²;

(4) Không yêu cầu xét nghiệm creatinin huyết thanh định kỳ sau khi sử dụng thuốc cản quang iod.

Trong khuôn khổ giới hạn của bài chia sẻ này, một số quan điểm chính về các biện pháp dự phòng, tương tác thuốc và theo dõi chức năng thận của Hướng dẫn trên cũng được tóm lược lại trong các phần dưới đây.

Các biện pháp dự phòng

N-acetylcystein

N-acetylcystein (NAC) là chất tiêu nhầy và có tác dụng chống oxy hóa thông qua kích thích tổng hợp glutathion. Các gốc tự do oxy hóa (ROS) ban đầu được cho là có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của AKI do thuốc cản quang, đó là lý do NAC được sử dụng để thử nghiệm trong dự phòng phản ứng có hại này. Ban đầu một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với cỡ mẫu nhỏ đã đưa ra bằng chứng về lợi ích lớn của NAC trong việc giảm nguy cơ AKI, do thuốc dễ sử dụng nên việc chỉ định NAC dần trở nên phổ biến. Tuy nhiên, các thử nghiệm sau đó lại cho kết quả không thống nhất. Hai nghiên cứu lâm sàng lớn cùng thu nhận hơn 7000 bệnh nhân đã đưa ra căn cứ thuyết phục rằng việc sử dụng NAC không làm giảm nguy cơ tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang. Một số bằng chứng gần đây cho thấy rằng NAC có thể làm sai lệch kết quả định lượng creatinin và không có tác dụng thay đổi chức năng sinh lý trong độc tính thận. Do đó, các bằng chứng rõ ràng không ủng hộ cho việc dự phòng bằng NAC.

Bảng 1. Biến cố bất lợi trên thận liên quan đến thuốc cản quang iod trong giai đoạn 2017-2021

TT	Thuốc cản quang iod	Bệnh nhân (tuổi, giới)	Ngày dùng thuốc cản quang	Mô tả phản ứng	Tiền sử bệnh lý và thuốc dùng đồng thời
1	iohexol (n=8)	Nam, 89 tuổi	30/10/2018	Giảm eGFR (ml/ph/1,73 m ²) ngày 26/10 và 01/11: 79,2 ngày 16/11: 14,6	Phình quai động mạch chủ, đái tháo đường typ 2, tăng huyết áp, u xơ tiền liệt tuyến
		Nữ, 79 tuổi	15/11/2018	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 12/11: 59 ngày 16/11: 90	Thuốc nghi ngờ khác: valsartan/hydrochlorothiazid, ciprofloxacin, aspirin/clopidogrel (dùng từ 13/11/2018)
		Nữ, 71 tuổi	14/01/2021	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 13/1: 59 ngày 14/1: 84 ngày 15/1: 182	Tăng huyết áp, đái tháo đường
		Nam, 64 tuổi	3/12/2020	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 5/12: 165 ngày 6/12: 142 ngày 7/12: 147	Suy tim, bệnh mạch vành
		Nữ, 73 tuổi	21/01/2021	Suy thận cấp/ Tăng ure, creatinin máu ngày 25/1: 6,1/120 ngày 1/2: 8,3/366	Nhập viện do thiếu máu
		Nam, 69 tuổi	9/1/2021	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 9/1: 153 ngày 10/1: 252 ngày 11/1: 259	Tăng huyết áp, bệnh mạch vành; Thuốc dùng đồng thời: aspirin, clopidogrel, atorvastatin, enoxaparin, pantoprazol
		Nam, 64 tuổi	3/6/2021	Creatinin máu từ 136 tăng lên 162 (μmol/l) (eGFR từ 48,6 giảm còn 39,7 ml/ph/1,73 m ²)	Thuốc dùng đồng thời: ceftriaxon (dùng từ 29/5)
		Nữ, 63 tuổi	17/9/2021	Tăng ure, creatinin máu ngày 17/9: 6,76/90 ngày 18/9: 14/261	Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu

Bảng 1. Biến cố bất lợi trên thận liên quan đến thuốc cản quang iod trong

TT	Thuốc cản quang iod	Bệnh nhân (tuổi, giới)	Ngày dùng thuốc cản quang	Mô tả phản ứng	Tiền sử bệnh lý và thuốc dùng đồng thời
2	iobitridol (n=2)	Nam, 50 tuổi	21/10/2019	Tăng ure, creatinin máu ngày 21/10: 11,7/99 ngày 23/10: 12,6/145 ngày 26/10: 15,3/179	Tăng huyết áp, đái tháo đường typ 2, bệnh bạch cầu cấp; Thuốc dùng đồng thời: furosemid, linezolid, meropenem, kali clorid (dùng từ 17/10)
		Nam, 70 tuổi	1/4/2021	Tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 1/4: 123 ngày 2/4: 143	Không có thông tin
3	iopromid (n=1)	Nữ, 77 tuổi	11/8/2021	Giảm eGFR (ml/ph/1,73 m ²) ngày 4/8: 84,4 ngày 11/8 (ngay sau chụp): 33,03 ngày 13/8: 38,15 ngày 16/8: 49,27	Suy tim mất bù cấp, nhồi máu cơ tim đã đặt stent, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu; Thuốc dùng đồng thời: valsartan, furosemid, aspirin/clopidogrel, rosuvastatin (dùng từ 4/8)
4	iopamidol (n=1)	Nam, 77 tuổi	25/8/2018	Suy thận cấp/ tăng creatinin máu (μmol/l) ngày 26/8: 87,4 ngày 28/8: 112,2 ngày 31/8: 163,4 ngày 3/9: 276,7	Tăng huyết áp, suy tim, rung nhĩ; Thuốc nghi ngờ khác: amikacin (dùng từ 31/8)

Bù dịch/ tăng thể tích tuần hoàn

Có bằng chứng tin cậy cho thấy việc bù dịch ở những người có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m² sử dụng thuốc cản quang iod mang lại rất ít lợi ích. Không đủ bằng chứng để bác bỏ hoặc khuyến khích thói quen bù dịch (đường tĩnh mạch hoặc uống) ở những người có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m². Ngoài ra, bằng chứng về việc bù dịch vào theo đường uống mang lại hiệu quả tương tự truyền đường tĩnh mạch có độ tin cậy thấp. Vẫn còn thiếu bằng chứng để khuyến khích hoặc bác bỏ việc sử dụng biện pháp này để dự phòng tổn thương thận cấp liên quan

đến thuốc cản quang ở bệnh nhân nguy cơ cao (bệnh thận mạn ở mức nặng, eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m²). Hướng dẫn không đưa ra khuyến cáo nào về biện pháp này mà các cơ sở y tế có thể chọn các phương pháp thực hành phù hợp nhất.

Việc bù dịch thông qua truyền tĩnh mạch có thể là thách thức với thể trạng của một số bệnh nhân. Nếu việc tăng thể tích tuần hoàn là cần thiết, có thể dự phòng bằng đường uống hoặc đường tĩnh mạch dù lợi ích của phương pháp này có độ tin cậy không cao. Đối với lựa chọn đường tĩnh mạch, các chế phẩm chứa bicarbonat không mang lại

Các khuyến cáo liên quan đến PC-AKI khi sử dụng thuốc cản quang

Bảng 2. Một số khuyến cáo đáng chú ý của các Hướng dẫn chuyên môn trên thế giới

Nội dung chính/ Khuyến cáo		ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology)	RANZCR 2018 (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists)	ARC 2021 (American College of Radiology)
Sàng lọc và phân tầng yếu tố nguy cơ	Yếu tố nguy cơ	<p>- Về bệnh nhân: eGFR < 30 (đường tĩnh mạch, hoặc đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp); hoặc < 45 (đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên); hoặc có AKI đã biết/ngghi ngờ</p> <p>- Về TCQ: đường dùng (đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên); liều lượng lớn đường động mạch tiếp xúc thận đầu tiên; TCQ có áp suất thẩm thấu cao; dùng nhiều liều trong vòng 48-72 giờ.</p>	<p>eGFR > 45: không có khuyến cáo đặc biệt</p> <p>30 ≤ eGFR ≤ 45: nguy cơ rất thấp</p> <p>< 30 hoặc đang có AKI: có nguy cơ</p> <p>Không có chống chỉ định với TCQ ở bất kỳ tình trạng chức năng thận nào.</p>	<p>Không có ngưỡng eGFR giới hạn cho việc chống chỉ định sử dụng TCQ và cũng không có mức eGFR đáng tin cậy cho việc xác định nguy cơ.</p> <p>Bệnh nhân vô niệu mắc bệnh thận giai đoạn cuối mà không ghép thận được coi là không có nguy cơ CIN bởi thận không hoạt động nữa.</p>
Xác định eGFR		<p>Cần xác định eGFR đối với tất cả bệnh nhân, hoặc những người có tiền sử bệnh thận (eGFR < 60), có phẫu thuật về thận, protein niệu, tăng huyết áp, tăng uric máu, đái tháo đường. Trong trường hợp cấp cứu mà chưa rõ thông tin về chức năng thận, thực hiện dự phòng trên các bệnh nhân có YTNC.</p>	<p>Cần xét nghiệm xác định eGFR nếu bệnh nhân không trong tình trạng cấp cứu và có một trong các đặc điểm sau: tiền sử bệnh lý thận (bao gồm cả ghép thận), đái tháo đường, đang sử dụng metformin.</p> <p>Không trì hoãn việc dùng TCQ trong các tình huống khẩn cấp (đột quy cấp, chảy máu cấp, chấn thương...).</p>	<p>Cần xét nghiệm xác định eGFR nếu: bệnh nhân không trong tình trạng cấp cứu và có một trong các đặc điểm sau: > 60 tuổi, có tiền sử bệnh lý thận (bao gồm cả ghép thận), tăng huyết áp cần điều trị, đái tháo đường, đang sử dụng metformin.</p>

Bảng 2. Một số khuyến cáo đáng chú ý của các Hướng dẫn chuyên môn trên thế giới

Nội dung chính/ Khuyến cáo		ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology)	RANZCR 2018 (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists)	ARC 2021 (American College of Radiology)
Các biện pháp dự phòng	N-acetylcystein và các thuốc khác	Không có thuốc nào được coi là giúp làm giảm nguy cơ PC-AKI.	Không khuyến cáo các biện pháp khác như NAC và/hoặc natri bicarbonat do làm tăng chi phí và tính phức tạp của điều trị trong khi thiếu bằng chứng rõ ràng.	Không khuyến cáo sử dụng N-acetylcystein và các thuốc khác như lợi tiểu (mannitol, furosemid), theophyllin...
	Bù dịch/tăng thể tích tuần hoàn	Truyền natri clorid đẳng trương và natri bicarbonat đường tĩnh mạch cho hiệu quả dự phòng tương đương; không khuyến cáo bù dịch đường uống.	Đối với bệnh nhân nguy cơ cao, truyền nước muối sinh lý trước và sau khi chụp là phác đồ ưu tiên để giảm thiểu nguy cơ AKI.	Có thể có hiệu quả dự phòng (đường IV > đường uống).
Việc sử dụng metformin	Tạm ngừng sử dụng metformin khi chỉ định TCQ ở bệnh nhân có YTNC. Xác định lại eGFR trong vòng 48 giờ và sử dụng lại metformin khi chức năng thận không có thay đổi đáng kể.	Tạm ngừng metformin trong ít nhất 48 giờ trước khi chụp và xác định eGFR trước khi dùng lại metformin nếu: - Đường tĩnh mạch: eGFR < 30 (hoặc không rõ), hoặc đang suy nhược, hoặc có chức năng thận không ổn định; - Đường động mạch: Tiêm liều lớn TCQ và/hoặc thực hiện thủ thuật có nguy cơ gây tắc nghẽn tại thận với eGFR < 45 (hoặc không rõ), hoặc đang suy nhược hoặc có chức năng thận không ổn định	Tạm ngừng metformin trước và khi dùng TCQ trong ít nhất 48 giờ và sử dụng khi chức năng thận trở về bình thường nếu bệnh nhân có eGFR < 30, hoặc có AKI, hoặc thực hiện bất cứ thủ thuật nào có khả năng gây tắc nghẽn động mạch thận.	

Bảng 2. Một số khuyến cáo đáng chú ý của các Hướng dẫn chuyên môn trên thế giới

Nội dung chính/ Khuyến cáo	ESUR 2018 (European Society of Urogenital Radiology)	RANZCR 2018 (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists)	ARC 2021 (American College of Radiology)
Bệnh nhân lọc máu	Liệu trình lọc máu có thể giữ nguyên khi tiêm TCQ	Bệnh nhân thiếu niệu đang lọc máu: Cần tham khảo ý kiến chuyên khoa Thận - Tiết niệu trước khi dùng TCQ	Bệnh nhân có nguy cơ quá tải dịch nên được sử dụng liều thấp nhất có thể.

Chú thích:

eGFR: Mức lọc cầu thận ước tính (đơn vị: ml/ph/1,73 m²); YTNC: yếu tố nguy cơ; TCQ: thuốc cản quang; AKI: tổn thương thận cấp; PC-AKI: tổn thương thận cấp sau khi dùng thuốc cản quang; CIN: bệnh thận do thuốc cản quang

^a: thuốc tới động mạch thận ở dạng tương đối không bị pha loãng (ví dụ: bơm thuốc vào tim trái, động mạch chủ ngực, động mạch chủ bụng trên động mạch thận hoặc động mạch thận);

^b: thuốc tới động mạch thận sau khi đã được pha loãng hoặc qua tuần hoàn phổi hoặc tuần hoàn ngoại vi (ví dụ: bơm thuốc vào tim phải, động mạch phổi, động mạch cảnh, động mạch dưới đòn, động mạch vành, động mạch mạc treo hay các động mạch dưới động mạch thận).

bất kỳ lợi ích bổ sung nào cho việc sử dụng dung dịch NaCl 0,9%. Chế phẩm này sẵn có và dễ sử dụng hơn nên là một lựa chọn thích hợp hơn, mặc dù các chế phẩm bicarbonat có thể được lựa chọn nếu điều kiện tại cơ sở y tế cho phép.

Liều lượng thuốc cản quang

Dùng thuốc cản quang liều cao và lặp lại có thể dẫn đến tăng nguy cơ AKI liên quan đến thuốc cản quang. Việc giảm liều thuốc cản quang để chụp CT không được khuyến khích vì sẽ làm giảm hấp thụ thuốc vào nhu mô và không tuân theo các quy trình chẩn đoán chất lượng cao đã được xây dựng. Khuyến nghị sử dụng liều tính mạch thuốc cản quang thích hợp để có được chụp CT đảm bảo chất lượng ở tất cả bệnh nhân. Đối với các can thiệp dùng thuốc qua đường động mạch,

khuyến nghị sử dụng liều lượng cần thiết để đạt được kết quả chẩn đoán và điều trị, có thể giảm liều trong chẩn đoán hình ảnh bổ sung và khi liều lượng có thể duy trì ở mức thấp hoặc có thể trì hoãn được (như chụp tâm thất sau khi đặt catheter tim).

Có rất ít bằng chứng về nguy cơ AKI giữa thuốc cản quang loại đẳng áp thẩm thấu (iso-osmol) và loại áp suất thẩm thấu thấp ở bệnh nhân có nguy cơ cao và sự khác biệt là không đáng kể trên những bệnh nhân có nguy cơ thấp. Do đó, việc lựa chọn loại thuốc cản quang nào nên được thực hiện dựa trên các yếu tố khác (như giá thành, tính sẵn có của thuốc).

Lọc máu

Liệu pháp thay thế thận (RRT) như chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu đã được thử nghiệm như một biện pháp

dự phòng PC-AKI, đây là một nghịch lý vì mục đích phòng ngừa AKI liên quan đến thuốc cản quang chính là để tránh việc phải lọc máu và các biến chứng liên quan. Trên lý thuyết, thuốc cản quang được tiêm theo đường tĩnh mạch sẽ đến thận trong vòng một vài chu kỳ tim và việc loại bỏ thuốc cản quang qua tuần hoàn ngoài cơ thể sẽ không mang lại lợi ích. RRT cũng làm giảm creatinin huyết thanh, do đó dẫn đến sai lệch kết quả khi xác định chức năng thận của bệnh nhân thông qua sự thay đổi của creatinin huyết thanh. Một tổng quan hệ thống năm 2006 và một thử nghiệm lớn hơn sau đó đã cho thấy RRT không đem lại hiệu quả giảm nguy cơ AKI sau khi dùng thuốc cản quang, bên cạnh đó, còn liên quan đến các biến chứng về thay thế catheter và huyết động không ổn định và làm tăng gánh nặng cho hệ thống y tế. Có thể nói, RRT không có vai trò dự phòng trong sử dụng thuốc cản quang.

Nhóm statin

Các thuốc statin đã được thử nghiệm trong việc dự phòng tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang, chủ yếu trong chụp mạch vành và can thiệp mạch vành qua da. Cơ chế của các statin chưa được xác định rõ ràng. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng với statin được thực hiện trong bối cảnh chụp mạch vành. Bệnh nhân có nguy cơ cao về PC-AKI (eGFR ≤ 30) cũng có nguy cơ tim mạch cao hơn. Do đó, mặc dù cơ chế và bằng chứng về phòng ngừa AKI trong bối cảnh này đối với statin chưa rõ ràng, nhưng cũng không có dấu hiệu gây hại, đồng thời statin cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa bệnh tim mạch ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng statin cho mục đích duy nhất là dự phòng AKI liên quan đến thuốc cản quang.

Các thuốc khác

Một số thuốc khác đã được thử nghiệm để ngăn ngừa PC-AKI, bao

gồm theophyllin, prostaglandin E1, nicorandil, acid ascorbic, allopurinol, alpha-tocopherol, fenoldopam, natriuretic peptid và trimetazidin. Mặc dù vậy, mới chỉ dừng lại ở một số thử nghiệm nhỏ với các chỉ tiêu nghiên cứu cho thấy vai trò không rõ ràng như các thử nghiệm với NAC.

Tương tác thuốc với thuốc cản quang

Metformin không phải là một yếu tố nguy cơ phát triển tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang và không chống chỉ định thuốc cản quang iod ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc này. Tuy nhiên, các biến chứng nghiêm trọng (nhiễm toan lactic do metformin) có thể hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân dùng metformin mà sau đó tiến triển thành AKI liên quan đến thuốc cản quang. Hướng dẫn này đã dần được thay thế bằng các khuyến nghị có phần hạn chế trước đây bởi có bằng chứng cho thấy rằng, độc lập với chức năng thận, nguy cơ nhiễm toan lactic từ việc tích lũy metformin do suy thận cấp sau dùng thuốc cản quang là đặc biệt thấp khi không kèm theo các tình trạng cấp tính khác như sepsis và/hoặc AKI. Do rủi ro đối với bệnh nhân ở mức độ rất thấp, không cần thiết phải ngừng metformin hoặc kiểm tra lại chức năng thận ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường đến suy thận mức độ trung bình. Với bệnh nhân AKI hoặc eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m², việc ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang là phù hợp. Đối với những bệnh nhân này, việc tiếp tục sử dụng metformin dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm toan lactic cao hơn. Do đó, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh nên khuyến cáo bệnh nhân tạm ngừng metformin và chỉ dùng lại thuốc sau khi thảo luận với bác sĩ điều trị.

Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin như thuốc ức chế men chuyển (ACEi) và thuốc chặn thụ thể angiotensin (ARB) là các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp phổ biến

có ảnh hưởng đến huyết động tại cầu thận. Về mặt lý thuyết, ACEi/ARB có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm AKI sau khi bệnh nhân được sử dụng thuốc cản quang iod. Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp gần đây đã cho thấy việc ngừng ACEi/ARB trước khi chụp mạch vành không làm giảm nguy cơ AKI (RR = 1,48, CI 95%: 0,84-2,60). Như vậy, bằng chứng hiện tại cho thấy rằng không có lợi ích nào khi ngừng ACEi/ARB trước khi tiêm thuốc cản quang.

Thuốc lợi tiểu trước đây đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ đối với tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang, tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng chưa thực sự rõ ràng. Sự suy giảm thể tích tuần hoàn ở những bệnh nhân "bị lợi tiểu quá mức" về mặt lý thuyết có thể góp phần tăng nguy cơ mắc hoặc làm trầm trọng thêm AKI. Tuy nhiên, cũng có những rủi ro khi ngừng thuốc lợi tiểu ở những bệnh nhân cần duy trì thể tích tuần hoàn bình thường như tình trạng quá tải dịch, làm tăng nguy cơ phù phổi và các hệ quả tiêu cực khác, cũng là những yếu tố gây bất lợi lên chức năng thận. Hiện tại, không đủ bằng chứng để khuyến cáo thường quy về việc ngừng thuốc lợi tiểu trước khi tiêm thuốc cản quang.

Theo dõi chức năng thận

Chỉ nên theo dõi creatinin huyết thanh định kỳ cho những người có nguy cơ cao. Lần đo creatinin huyết thanh tiếp theo được khuyến cáo trong vòng từ 48 đến 72 giờ sau khi dùng

đường động mạch ở những bệnh nhân có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m². Đối với những bệnh nhân còn lại, nguy cơ AKI được coi là đủ thấp để không cần xét nghiệm định kỳ. Những bệnh nhân có nguy cơ khác được tư vấn để thông báo và được chăm sóc y tế khi xuất hiện khó thở hoặc phù ngoại biên và/hoặc nếu nhận thấy lượng nước tiểu giảm rõ rệt sau khi dùng thuốc cản quang, đây là những biểu hiện triệu chứng cho thấy có thể cần xét nghiệm chức năng thận.

Trong tình huống ca báo cáo ADR được mô tả ban đầu, bệnh nhân có thể không thuộc nhóm đối tượng có nguy cơ cao gặp AKI nên không cần theo dõi creatinin định kỳ. Tuy nhiên, sau 6 ngày kể từ khi sử dụng thuốc cản quang iod (iohexol), bệnh nhân đã xuất hiện triệu chứng khó thở và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy chỉ số creatinin huyết thanh tăng cao gấp nhiều lần (eGFR = 7,8 ml/phút/1,73 m²). Mặc dù thuốc cản quang có khả năng là nguyên nhân gây ra phản ứng trên, các thuốc được sử dụng đồng thời như furosemid cũng là yếu tố ảnh hưởng đến chức năng thận của bệnh nhân. Theo hướng dẫn của Canada, không khuyến cáo ngừng sử dụng các thuốc này trong thường quy. Việc quản lý và giảm thiểu nguy cơ tổn thương thận cấp sau khi dùng thuốc cản quang vẫn chủ yếu được thực hiện thông qua việc phân tầng nguy cơ và theo dõi sát tình trạng bệnh nhân sau khi được chẩn đoán hình ảnh với thuốc cản quang.

Bảng 3. Tổng hợp các khuyến cáo trong Hướng dẫn của Canada cập nhật năm 2022

Phân tầng nguy cơ

Chiến lược sàng lọc ban đầu tập trung vào việc cân bằng giữa các nguy cơ (AKI, trì hoãn và chi phí điều trị) cũng như lợi ích về lâm sàng của việc thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh kịp thời.

1. Với bệnh nhân ngoại trú không có thông tin về eGFR (trong 3-6 tháng gần nhất) trong bệnh án, bệnh nhân không có tiền sử CKD, khuyến cáo sàng lọc sơ bộ bệnh nhân AKI hoặc CKD nặng với các câu hỏi với nội dung như "Có bệnh về thận hoặc đã được ghép thận?" "Đã bao giờ thăm khám hay có dự định thăm khám chuyên khoa thận-tiết niệu (bao gồm ngoại thận)?"

- Trả lời Có cho bất cứ câu hỏi nào: chỉ định xét nghiệm để xác định eGFR.

- Trả lời Không với cả 2 câu: chỉ định thuốc cản quang.

2. Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm xác định eGFR (trong vòng 7 ngày với bệnh nhân nội trú) mặc dù đây không phải lý do để trì hoãn chẩn đoán hình ảnh.

- Bệnh nhân trong tình trạng nguy cấp (như nghi ngờ đột quỵ cấp, thuyên tắc phổi, hội chứng động mạch chủ cấp, thủng ruột và các tình trạng khác), việc chỉ định chẩn đoán hình ảnh bằng thuốc cản quang là không thể chậm trễ. Không trì hoãn dùng thuốc cản quang trong bất cứ tình huống nào đòi hỏi việc chẩn đoán có tính cấp thiết.

- Việc dùng thuốc đường tĩnh mạch hay động mạch trên bệnh nhân có tiền sử AKI cần được dựa trên cân bằng giữa nguy cơ AKI trầm trọng hơn so với lợi ích của việc tăng cường hiệu quả trong chẩn đoán và can thiệp điều trị.

3. Với bệnh nhân ngoại trú, nội trú và bệnh nhân cấp cứu đã có eGFR:

- Nếu eGFR > 30 mL/phút/1,73 m², không có dấu hiệu và triệu chứng AKI: chỉ định thuốc cản quang.

- Nếu eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² hoặc nghi ngờ AKI: khuyến cáo đánh giá và tư vấn kỹ càng cho bệnh nhân, quyết định được đưa ra dựa trên thống nhất của nhóm điều trị và bệnh nhân/người đại diện cho bệnh nhân.

- Thuốc cản quang iod có thể được sử dụng với bệnh nhân lọc máu hoặc lọc màng bụng và không cần thay đổi thời gian lọc.

Lựa chọn thuốc cản quang

4. Không khuyến cáo ưu tiên thuốc cản quang đẳng thẩm thấu để giảm nguy cơ AKI; quyết định lựa chọn thuốc cần được cân nhắc căn cứ trên các yếu tố khác (như giá thành và tính sẵn có của thuốc).

5. Không khuyến khích việc giảm liều tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang để đảm bảo chất lượng của việc chẩn đoán hình ảnh và khuyến cáo dùng liều thích hợp cho mọi đối tượng bệnh nhân.

6. Khuyến cáo cách tiếp cận thực tế trong liều dùng cho đường động mạch sử dụng liều lượng cần thiết để đạt được hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị, nhưng có thể giảm liều khi thực hiện các lần chẩn đoán hình ảnh bổ sung khi các liều có thể nhỏ hoặc có thể trì hoãn được.

7. Không khuyến cáo giới hạn số lần dùng thuốc cản quang trên những bệnh nhân nguy cơ thấp (eGFR > 30, không có AKI, dùng đường tĩnh mạch) hoặc tạm ngừng các liều tiếp sau trong những trường hợp khẩn cấp hoặc bệnh nhân nội trú trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh lý cấp tính. Khuyến cáo tránh sử dụng lại thuốc cản quang trong vòng 48 giờ đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao hơn (eGFR ≤ 30, có AKI, dùng đường động mạch). Tuy nhiên, trong những tình huống đe dọa tính mạng, việc tái sử dụng thuốc cản quang có thể vẫn cần thiết và cần được cân nhắc để có thể đưa ra được chẩn đoán và kế hoạch điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

Dự phòng AKI

8. Không khuyến cáo bù dịch đường uống hoặc tĩnh mạch đối với bệnh nhân có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m².

9. Với bệnh nhân có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² dùng theo đường tĩnh mạch, bằng chứng về lợi ích trong dự phòng là chưa rõ ràng. Do vậy, không có khuyến cáo cụ thể về biện pháp nào, cơ sở y tế cân nhắc dựa theo điều kiện tại đơn vị mình.

10. Với bệnh nhân có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² dùng theo đường động mạch, một số thành viên ban biên soạn đồng thuận với phương pháp bù dịch và tăng thể tích tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch (NaCl 0,9% hoặc natri bicarbonat 1,26%) hoặc uống dung dịch Oresol. Việc có bù dịch không và theo đường dùng nào phụ thuộc vào nhận định của cơ sở y tế.

11. (Trùng với Khuyến cáo số 4)

12. Không khuyến cáo bất kỳ hình thức thay thế thận nào để giảm nguy cơ AKI.

13. Không khuyến cáo sử dụng N-acetylcystein (NAC) cho dự phòng AKI.

14. Không khuyến cáo sử dụng các thuốc nhóm statin chỉ đơn thuần cho việc dự phòng AKI.

15. Không khuyến cáo sử dụng các thuốc khác như đã từng đề cập trong y văn bao gồm theophyllin, prostaglandin E1, nicorandil, acid ascorbic, allopurinol, alpha-tocopherol, fenoldopam, natriuretic peptid và trimetazidin.

Sử dụng thuốc

16. Không khuyến cáo ngừng metformin trước khi tiêm thuốc cản quang, và/hoặc đánh giá lại chức năng thận đối với những bệnh nhân có eGFR > 30 mL/phút/1,73 m².

17. Khuyến cáo trên những bệnh nhân có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m² hoặc có AKI, cần tạm ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang. Thời gian ngừng metformin là trong tối thiểu 48 giờ và chỉ khi chức năng thận ổn định (creatinin huyết thanh tăng < 25% so với mức baseline) và việc tiếp tục sử dụng metformin cần được đánh giá lại bởi đội ngũ bác sĩ điều trị của bệnh nhân.

18. Không khuyến cáo thực hiện thường quy việc ngừng sử dụng các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (ACEi/ARB) trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang.

19. Không khuyến cáo thực hiện thường quy việc ngừng sử dụng các thuốc lợi tiểu trước hoặc tại thời điểm dùng thuốc cản quang.

Theo dõi sau tiêm thuốc cản quang

20. Khuyến cáo theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm động mạch thuốc cản quang trên tất cả các bệnh nhân có eGFR ≤ 30 mL/phút/1,73 m². Với các bệnh nhân còn lại, nguy cơ AKI là cực kỳ thấp và không áp dụng xét nghiệm thường quy. Tuy nhiên, bất cứ bệnh nhân có nguy cơ nào cũng cần được hướng dẫn để thông báo nhân viên y tế và được đánh giá chức năng thận nếu có xuất hiện triệu chứng khó thở, phù ngoại vi, hoặc giảm lượng nước tiểu trong các ngày sau khi dùng thuốc cản quang,

21. Khuyến cáo đánh giá lâm sàng và xử trí AKI theo các hướng dẫn điều trị của KDIGO về AKI.

Tài liệu tham khảo

1. ACR Committee on Drugs and Contrast Media (2021). *ACR Manual on Contrast Media*. American College of Radiology.

2. Canadian Association of Radiologists (2022). Guidance on Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, Volume 9: 1-15.

3. ESUR Contrast Media Safety Committee (2018). *ESUR Guidelines on Contrast Agents, version 10*.

4. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (2018).

Iodinated Contrast Media Guideline. Sydney: RANZCR.

5. Thomsen HS et al. (2018). Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol*; 28(7): 2856–2869.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Kim Thị Khánh Huyền, Đặng Thùy Tiên, Nguyễn Phương Thảo, Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Tuyền

HẠN CHẾ SỬ DỤNG TOPIRAMAT TRONG THAI KỲ ĐỂ ĐẢM BẢO AN TOÀN THUỐC: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (MEDSAFE)

Topiramate là thuốc được sử dụng điều trị động kinh ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên. Thuốc cũng được chỉ định ngăn ngừa chứng đau nửa đầu ở người lớn. Thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi khi bà mẹ sử dụng thuốc trong thai kỳ. Gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh bao gồm rối loạn phổ tự kỷ và thiếu năng trí tuệ đã được xác định trong một nghiên cứu quan sát lớn.

Khuyến cáo dành cho người bệnh và người chăm sóc

Không tự ý ngưng thuốc nếu không có chỉ định của bác sĩ.

Topiramate có thể gây hại đến quá trình phát triển của thai nhi trong thai kỳ.

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả khi sử dụng topiramate.

Thông báo với bác sĩ nếu bạn đang mang thai hoặc có kế hoạch có thai trong khi đang sử dụng topiramate.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Chỉ sử dụng topiramate để điều trị động kinh cho phụ nữ có thai nếu cân nhắc lợi ích trong điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho mẹ và thai nhi.

Giới thiệu những phụ nữ bị động kinh điều trị bằng topiramate đang có thai hoặc có kế hoạch mang thai cho các chuyên gia tư vấn.

Chống chỉ định topiramate trong dự phòng đau nửa đầu ở phụ nữ có thai.

Topiramate có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ có thai.

Trẻ có thể bị dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh nếu phơi nhiễm với topiramate trong thai kỳ.

Cần kiểm tra tình trạng mang thai của bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả nhất trong suốt quá trình điều trị bệnh. Đồng thời, thông báo cho bệnh nhân những nguy cơ gây hại cho thai nhi nếu họ mang thai.

Thông tin thêm

Chuyên luận của topiramate đã có thông tin về nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh được ghi nhận từ một nghiên cứu quan sát dựa trên dữ liệu về phụ nữ có thai của 5 cơ quan quản lý ở Bắc Âu (Đan Mạch, Phần Lan, Iceland, Na Uy và Thụy Điển). Các cơ quan này đã thu thập thông tin từ hơn 24.000 trẻ đã phơi nhiễm với ít nhất với một thuốc chống động kinh trước khi sinh. Trong số đó có 471 trẻ chỉ phơi nhiễm với topiramate. Các tác giả báo cáo nguy cơ rối loạn phổ tự kỷ tăng gấp 2,77 lần và nguy cơ thiếu năng trí tuệ tăng gấp 3,47 lần ở trẻ có mẹ bị động kinh sử dụng topiramate trong thai kỳ so với trẻ có mẹ bị động kinh không sử dụng phương pháp điều trị chống động kinh nào trong thai kỳ.

Cảnh báo của Medsafe đề cập đến một số phát hiện từ nghiên cứu này. Nhân viên y tế nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn hoặc cấp phát topiramate cho phụ nữ trong độ tuổi mang thai.

NGUY CƠ U MÀNG NÃO LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA PROGESTIN: CẢNH BÁO TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM)

Sau cuộc họp của Ủy ban chuyên môn vào tháng 01/2023, ANSM đã đưa ra khuyến cáo ban đầu để kiểm soát nguy cơ u màng não liên quan đến các thuốc progestin trong quá trình chờ kết quả nghiên cứu dịch tễ học. Các thuốc này bao gồm medrogeston, progesteron hàm lượng 100 mg và 200mg, dydrogesteron và dienogest.

Progestin là nhóm thuốc được sử dụng để điều trị một số bệnh lý phụ khoa (lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, rong kinh, rối loạn chu kỳ) hoặc sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone (bao gồm mãn kinh). Ngoài ra, thuốc cũng được sử dụng trong sản khoa (vô sinh do thiếu năng hoàng thể, nạo hút thai nhiều lần).

Từ năm 2019 đến năm 2020, nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh nguy cơ mắc u màng não tăng theo liều lượng đối với ba loại progestin (cyproteron, nomegestronl và chlormadinon). Sau đó, ANSM đã thực hiện các biện pháp nhằm hạn chế nguy cơ. Trong quá trình tăng cường giám sát Cảnh giác Dược đối với tất cả các thuốc nhóm progestin, tình trạng u màng não cũng được ghi nhận liên quan đến các progestin khác.

Một Ủy ban khoa học tạm thời, trong đó có đại diện bệnh nhân và các chuyên gia đã được thành lập để đưa ra khuyến cáo về điều kiện sử dụng các progestin liên quan đến nguy cơ u màng não, ngoại trừ cyproteron acetat (CPA), nomegestrol (NOMAC) và chlormadinon (CMA). Mục đích để đảm bảo các bệnh nhân được chỉ định progestin phù hợp và có thể tiếp tục sử dụng thuốc trong điều kiện an toàn. Ủy ban cũng cho rằng không thể loại trừ các progestin chưa được ghi nhận về nguy cơ u màng não. Ủy ban đã đưa ra các

khuyến cáo ban đầu nhằm hạn chế nguy cơ trong thời gian chờ kết quả của các nghiên cứu dịch tễ học do Epi-Phare thực hiện để xác nhận hoặc bác bỏ nguy cơ kể trên. Kết quả của những nghiên cứu này sẽ sớm được công bố trong thời gian tới.

Các trường hợp u màng não được công bố khi điều trị bằng progestin đơn độc, cụ thể là medrogeston và progesteron hàm lượng 100 mg và 200 mg cho thấy sau khi ngừng thuốc khối u không tiến triển hoặc kích thước khối u giảm. Do đó, tóm tắt các đặc tính sản phẩm (SPC) và tờ hướng dẫn sử dụng của medrogeston đã được cập nhật bổ sung nguy cơ u màng não. Đối với progesteron 100 mg và 200 mg, do thuốc được sử dụng ở các quốc gia khác trong Liên minh Châu Âu, ANSM đề xuất chủ đề này cần được thảo luận tại cuộc họp Ủy ban Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC).

Khuyến cáo sơ bộ về việc sử dụng progestin dạng medrogeston, progesteron 100 mg hoặc 200 mg, dydrogesteron và dienogest:

- Đối với bệnh nhân có tiền sử u màng não hoặc đang mắc u màng não, chống chỉ định điều trị bằng progestin, trừ trường hợp đặc biệt đã được hội chẩn đa chuyên khoa (bao gồm bác sĩ phụ khoa và/hoặc bác sĩ nội tiết và bác sĩ phẫu thuật thần kinh) dựa trên cân bằng lợi ích/nguy cơ đối với mỗi bệnh nhân được điều trị và sự sẵn có của các liệu pháp thay thế.

- Không loại trừ nguy cơ mắc u màng não khi kê một loại progestin mới để tiếp tục điều trị cho bệnh nhân đã sử dụng cyproteron acetat, chlormadinon hoặc nomegestrol trước đó do không thể xác định được mức nguy cơ tại thời điểm đó. Trước khi kê đơn mới hoặc chuyển đổi giữa các loại progestin, cần rà soát tất cả các loại progestin đã được điều trị trên bệnh nhân và thời gian sử dụng của từng thuốc.

- Nên điều trị với mức liều tối thiểu có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.

- Nên đánh giá lại hiệu quả điều trị thường xuyên (hàng năm), đặc biệt là gần thời kỳ mãn kinh do nguy cơ u màng não tăng mạnh theo tuổi tác.

- Nên chụp cộng hưởng từ não trong trường hợp có các dấu hiệu lâm sàng trên thần kinh hướng đến u màng não (đau đầu, rối loạn thị giác, ngôn ngữ, trí nhớ và thính giác, buồn nôn, chóng mặt, co giật, mất khứu giác, yếu hoặc liệt).

THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID: CẬP NHẬT THÔNG TIN KÊ ĐƠN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THỰC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM HOA KỲ (FDA)

FDA đang yêu cầu cập nhật thông tin kê đơn đối với thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng ngay (IR) và giải phóng kéo dài/tác dụng kéo dài (ER/LA). Cập nhật sẽ nêu rõ việc tăng nguy cơ quá liều khi tăng liều các thuốc giảm đau opioid.

- Đối với opioid dạng giải phóng tức thì: Không nên sử dụng thuốc trong thời gian dài trừ trường hợp cơn đau nghiêm trọng chưa thuyên giảm và các phương pháp điều trị thay thế không đủ đáp ứng điều trị, hoặc trường hợp đau cấp tính chỉ cần điều trị ngoại trú bằng opioid trong thời gian ngắn. Giới hạn này bao gồm cơn đau xảy ra sau phẫu thuật hoặc chấn thương cơ xương.

- Đối với opioid giải phóng kéo dài/tác dụng kéo dài: FDA cũng khuyến cáo chỉ sử dụng trong trường hợp đau nặng và dai dẳng cần điều trị hàng ngày kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid, khi các phương pháp điều trị thay thế không đáp ứng được yêu cầu điều trị.

- FDA yêu cầu bổ sung cảnh báo mới về chứng tăng cảm giác đau do opioid (opioid-induced hyperalgesia - OIH) đối với cả thuốc giảm đau opioid

IR và ER/LA. Trong đó, bao gồm thông tin phân biệt các triệu chứng OIH với dung nạp và cai nghiện opioid.

- Thông tin trong mục Cảnh báo đặc biệt (Boxed Warning) đối với tất cả các loại thuốc giảm đau opioid IR và ER/LA sẽ được cập nhật và sắp xếp lại để nâng cao tầm quan trọng của các cảnh báo liên quan đến suy hô hấp đe dọa tính mạng và nguy cơ liên quan đến việc sử dụng thuốc giảm đau opioid kết hợp với thuốc benzodiazepin hoặc các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS).

- Một số phần khác của thông tin kê đơn cũng được yêu cầu thay đổi, bao gồm các phần Chỉ định và Thông tin liên quan, Liều lượng và Cách sử dụng, Cảnh báo và Thận trọng. FDA cũng đang yêu cầu cập nhật Hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho bệnh nhân để giúp người bệnh và người chăm sóc hiểu thêm về các nguy cơ này.

Thông tin chung: Thuốc giảm đau opioid là các thuốc giảm đau mạnh được kê đơn để điều trị cơn đau không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị khác hoặc với các thuốc giảm đau không opioid. Thuốc tác động trên một vùng tế bào thần kinh tại não bộ và cơ thể dẫn đến ngăn chặn tín hiệu đau. Loại thuốc này mang lại lợi ích khi được sử dụng một cách thích hợp, tuy nhiên cũng tiềm ẩn nguy cơ nghiêm trọng, bao gồm lạm dụng, gây nghiện, quá liều và tử vong. Các loại thuốc giảm đau opioid phổ biến hiện nay bao gồm codein, hydrocodon, hydromorphon, morphin, oxycodon, oxymorphon, fentanyl, buprenorphin và tramadol.

Khuyến cáo dành cho bệnh nhân/cha mẹ/người chăm sóc

Luôn sử dụng thuốc opioid đúng theo đơn. Không dùng thuốc với liều lượng cao hơn hoặc thường xuyên hơn so với đơn thuốc khi chưa tham khảo ý

kiến bác sĩ. Trao đổi với bác sĩ nếu cơn đau tăng lên, cảm thấy nhạy cảm hơn với cơn đau hoặc nếu xuất hiện cơn đau mới, đặc biệt là do va chạm hoặc các hoạt động sinh hoạt thường ngày không gây đau như chải đầu.

Bảo quản thuốc giảm đau opioid một cách an toàn, ngoài tầm nhìn và tầm với của trẻ em, và ở vị trí người khác không thể tiếp cận, kể cả khách đến thăm nhà. Không chia sẻ các loại thuốc này người khác, bỏ ngay opioid không sử dụng hay hết hạn, hoặc mang đến nơi thu hồi thuốc. Nếu thuốc được cấp phát, hãy trả lại thuốc kèm với đơn thuốc.

Gọi hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu bệnh nhân gặp phải các vấn đề về hô hấp, có thể đe dọa đến tính mạng. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm thở chậm, nông hoặc khó thở nghiêm trọng, buồn ngủ dữ dội hoặc không thể phản ứng hay thức dậy.

Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ về lợi ích của naloxon (thuốc điều trị quá liều opioid) và cách sử dụng. Bác sĩ có thể kê đơn thuốc naloxon trong trường hợp cần thiết.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Khi đánh giá mức độ nghiêm trọng của cơn đau, hãy thảo luận với bệnh nhân về tác động của cơn đau đối với khả năng hoạt động và chất lượng cuộc sống của họ. Nên xem xét nguyên nhân gây đau và các yếu tố của từng bệnh nhân khi đánh giá cơn đau.

Nếu cơn đau của bệnh nhân nghiêm trọng, cần sử dụng thuốc giảm đau opioid và các lựa chọn điều trị thay thế không đủ hiệu quả, kê đơn opioid IR liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể để giảm nguy cơ liên quan đến thuốc.

Chỉ sử dụng thuốc giảm đau opioid ER/LA trong trường hợp cơn đau nghiêm trọng và dai dẳng cần thời gian

điều trị kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid hàng ngày và khi các phương pháp điều trị thay thế không phù hợp.

Đối với tất cả bệnh nhân được kê đơn thuốc giảm đau opioid, cần nhắc kê đơn naloxon cho bệnh nhân có nguy cơ quá liều.

Lưu ý rằng các triệu chứng của tăng cảm giác đau do opioid (OIH) hoặc tăng độ nhạy cảm với cơn đau khác với tình trạng dung nạp, cai nghiện opioid và có thể khó nhận ra.

Nếu một bệnh nhân bị nghi ngờ mắc OIH, cần cần nhắc cẩn thận việc giảm liều của thuốc giảm đau opioid hoặc chuyển sang một sản phẩm opioid khác một cách an toàn nếu dung nạp được. Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ mắc OIH và yêu cầu bệnh nhân không được tăng liều opioid khi chưa trao đổi với bác sĩ, vì điều này có thể làm cơn đau trầm trọng hơn và tăng nguy cơ suy hô hấp.

Các nhân viên y tế và bệnh nhân được khuyến khích báo cáo các phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng các thuốc giảm đau opioid.

NGUY CƠ GÂY TỔN THƯƠNG THẬN, ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ CÁC BỆNH CHUYỂN HÓA NGHIÊM TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN CHẾ PHẨM PHỐI HỢP CODEIN - IBUPROFEN

Thông tin dành cho bác sĩ đa khoa, bác sĩ chuyên khoa thấp khớp, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ sản khoa, bác sĩ phẫu thuật nha khoa, bác sĩ tai mũi họng, bác sĩ gây mê hồi sức, trung tâm điều trị đau, trung tâm vật lý trị liệu và phục hồi chức năng, bác sĩ chuyên khoa thận, bác sĩ tiêu hóa, bác sĩ cấp cứu, nhà thuốc bệnh viện và các dược sĩ cộng đồng.

Thông tin chính

Sử dụng chế phẩm phối hợp codein và ibuprofen kéo dài với liều cao hơn liều khuyến cáo, trường hợp bệnh nhân lạm dụng và phụ thuộc vào co-

dein, có thể là nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận, đường tiêu hóa và các bệnh về chuyển hóa nghiêm trọng, đôi khi tiến triển gây tử vong với các triệu chứng:

+ Suy thận, hạ kali máu nặng, nhiễm toan ống thận;

+ Thủng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu nặng.

Cần xem xét khả năng nhiễm toan ống thận ở những bệnh nhân sử dụng chế phẩm phối hợp hai hoạt chất này khi có triệu chứng hạ kali máu và nhiễm toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân, các triệu chứng có thể bao gồm suy nhược toàn thân và suy giảm ý thức;

Bệnh nhân cần được lưu ý về:

+ Các nguy cơ gặp phản ứng có hại khi sử dụng thuốc

+ Nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc thuốc

+ Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu nhận thấy cần sử dụng thuốc với liều cao hơn hoặc trong thời gian dài hơn so với khuyến cáo.

Thông tin thêm

Codein-ibuprofen là thuốc phối hợp của hai hoạt chất giảm đau gồm có opioid (codein) và giảm đau kháng viêm không steroid (ibuprofen), khi sử dụng nhiều lần có thể dẫn đến phụ thuộc (nghiện) và lạm dụng codein.

Tại Pháp, chế phẩm phối hợp trên

được bào chế dưới dạng viên nén bao phim với hàm lượng 200 mg/30 mg và 400 mg/60 mg.

Tháng 10/2022, Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã kiểm tra tính an toàn của các thuốc phối hợp codein-ibuprofen và ghi nhận một số ca nhiễm độc thận, mắc bệnh về đường tiêu hóa và chuyển hoá. Trong đó, có một số trường hợp tử vong do sử dụng thuốc này kéo dài với liều cao hơn liều khuyến cáo. Hầu hết các trường hợp xảy ra ở các quốc gia nơi bệnh nhân có thể mua loại thuốc này mà không cần bác sĩ kê đơn. Tại Pháp, tất cả thuốc chứa codein chỉ được cấp phát khi có đơn của bác sĩ, do đó giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại của codein - ibuprofen.

Tóm tắt các đặc tính của sản phẩm và tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc đang được cập nhật để cảnh báo về các nguy cơ kể trên. Ngoài ra, bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ xảy ra biến chứng khi sử dụng thuốc và các dấu hiệu nghi ngờ chứng rối loạn sử dụng opioid. Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ với bác sĩ nếu những dấu hiệu này xuất hiện.

Trong trường hợp nghiện thuốc, có thể gặp phải hội chứng cai nếu ngừng thuốc, với biểu hiện như bồn chồn hoặc khó chịu.



BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

Nơi báo cáo:.....
Mã số báo cáo của đơn vị:.....
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):.....

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN			
1. Họ và tên:.....	2. Ngày sinh:...../...../..... Hoặc tuổi:.....	3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ	4. Cân nặng:.....kg

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)	
5. Ngày xuất hiện phản ứng:...../...../.....	6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):.....
7. Mô tả biểu hiện ADR	8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng
	9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)
10. Cách xử trí phản ứng	
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	
12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng	

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR										
STT	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										

STT (Tuong ung 13.)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?			
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/hoặc phục hồi quả của ADR)							
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)	
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc

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

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

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

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

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

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

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/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"/>
		5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đa dạng 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
9. Kết quả thẩm định		8. Gửi báo cáo cho UMC	
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Khác:.....		<input type="checkbox"/>	
<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>