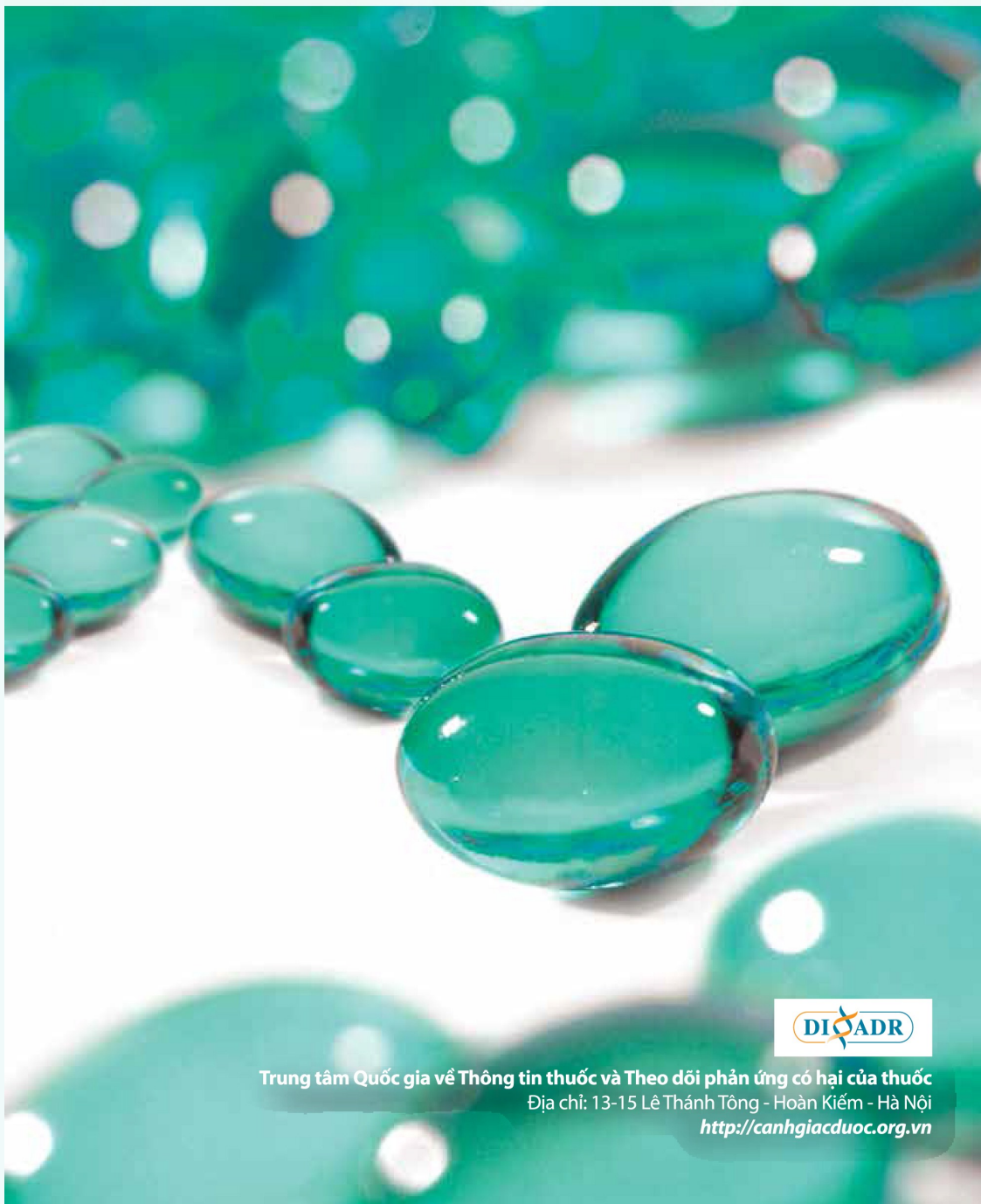


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 3-2018



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

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

<http://canhgiacduoc.org.vn>

MỤC LỤC



**SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ:
THỨC ĐẨY AN TOÀN
VÀ GIẢM THIỂU NGUY CƠ** 1

**NHIỆM TOÁN LACTIC LIÊN QUAN
ĐẾN LINEZOLID** 8

**TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC
(TỪ THÁNG 11/2017 ĐẾN THÁNG
7/2018)** 10

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 14

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

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

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

ThS. Đặng Bích Việt

DS. Lương Anh Tùng

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

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

Điện thoại: (024) 3933 5618 - Fax: (024) 3933 5642

SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ: THỨC ĐẨY AN TOÀN VÀ GIẢM THIỂU NGUY CƠ

Nguồn: Medication Use During Pregnancy: Optimizing Safety and Minimizing Risk. *US Pharmacist*, tháng 9/2017

Người dịch: Đỗ Thị Anh Đào, Nguyễn Thị Thu Thủy, Lương Anh Tùng

Tóm tắt: Việc tư vấn sử dụng thuốc cho bệnh nhân trong thai kỳ còn gặp nhiều khó khăn do thiếu dữ liệu đáng tin cậy để làm căn cứ đưa ra quyết định cũng như những hạn chế trong việc ghi nhãn về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ. Việc sử dụng thuốc trong thai kỳ xảy ra khá phổ biến và ngày càng tăng khi độ tuổi phụ nữ mang thai có xu hướng tăng dần. Dược sĩ cần thận trọng đánh giá những nguy cơ tiềm tàng trong việc sử dụng thuốc so với nguy cơ nếu bệnh lý không được điều trị trong thời kỳ mang thai. Khi tư vấn cho bệnh nhân, dược sĩ nên cung cấp thông tin liên quan đến lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc, từ đó người mẹ có quyền đưa ra quyết định tốt nhất cho mình và thai nhi của mình.

Theo một khảo sát từ năm 2006 đến 2008, trên 90% phụ nữ đã dùng ít nhất một loại thuốc kê đơn hoặc thuốc không kê đơn (OTC) trong thời kỳ mang thai. 70% người được khảo sát sử dụng ít nhất một thuốc kê đơn trong thời kỳ này. Từ năm 1976 đến năm 2008, số lượng phụ nữ sử dụng thuốc kê đơn trong thai kỳ đã tăng trên 2 lần. Nếu chỉ tính trong 3 tháng đầu thai kỳ, số lượng này tăng nhiều hơn 3 lần. Điều đó cho thấy việc sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai diễn ra phổ biến và có xu hướng tăng dần theo thời gian. Hơn nữa, tỷ lệ phụ nữ mang thai phơi nhiễm với thuốc có thể gây dị tật thai là 6%; trong đó, 3% trẻ sinh ra có dị tật bẩm sinh về thể chất hoặc tâm thần.

Tháng 12/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) đã ban hành quy định ghi nhãn thuốc dành cho phụ nữ có thai và cho con bú (PLLR) để giải quyết những hạn chế trong ghi nhãn thuốc kê đơn. Trước khi ban hành PLLR, thuốc được chia làm các loại A, B, C, D và X; với A được coi là an toàn và X là có khả năng gây dị tật thai. Cách phân loại này được cán bộ y tế tin tưởng, nhưng thường bị hiểu sai và lạm dụng do không thể hiện chính xác sự khác biệt về mức độ nguy cơ và không cung cấp thông tin có ý nghĩa lâm sàng. Kết quả từ một đánh giá cho thấy chỉ có 4 trong 172 thuốc (2,3%) được FDA Hoa Kỳ phê duyệt từ năm 2000 đến 2010 có đầy đủ dữ liệu để xác định nguy cơ gây quái thai trong khi hơn

70% thuốc (126/172 thuốc) không có dữ liệu trên người để xác định nguy cơ này. Quy định cuối cùng được đưa ra có hiệu lực từ ngày 30/6/2015 đã yêu cầu gỡ bỏ các thông tin về phân loại mức độ an toàn trong thai kỳ trên nhãn thuốc. Quy định này không áp dụng với thuốc không kê đơn. PLLR cũng tích hợp thêm những thay đổi trong ghi nhãn nhằm đưa ra khuôn mẫu thống nhất để cung cấp các thông tin về nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, cũng như việc sử dụng thuốc ở phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh sản.

SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ: TÌM KIẾM THÔNG TIN Ở ĐÂU?

Hiểu biết của dược sĩ về lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc trong thai kỳ và cách sử dụng các nguồn thông tin thuốc để tư vấn cho phụ nữ mang thai đóng vai trò rất quan trọng. Mặc dù chỉ có khoảng 30 loại thuốc được xác định có khả năng gây dị tật thai, nhưng từ sau thảm họa thalidomid, cán bộ y tế có xu hướng coi tất cả các thuốc đều có nguy cơ gây quái thai. Bệnh nhân mang thai thường từ chối sử dụng thuốc, ngay cả khi điều này có thể dẫn đến các biến chứng nặng, thậm chí đe dọa tính mạng. Dược sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân bằng các thông tin dựa trên bằng chứng và biết cách tìm kiếm thông tin phù hợp phục vụ cho việc này. *Bảng 1* liệt kê một số nguồn thông tin thuốc dựa trên bằng chứng có thể được sử dụng để phục vụ việc tư vấn cho bệnh nhân.

Bảng 1: Một số nguồn thông tin về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ

Nguồn thông tin	Đặc điểm
<i>Drugs in Pregnancy and Lactation</i>	Có bản in hoặc bản điện tử. Briggs G, Freeman R, Towers C, Forinash A. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
Lexi-Drugs	Cung cấp các thông tin cơ bản và chuyên sâu về việc sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.
ReproTox	Bao gồm Hệ thống thông tin về các thuốc gây dị tật thai (TERIS) và Danh mục các tác nhân gây dị tật thai của Shepard (<i>Shepard's Catalog of Teratogenic Agents</i>). Cung cấp hệ thống phân loại nguy cơ của thuốc trong thai kỳ của Úc và Hoa Kỳ.
MotherToBaby	Được hoạt động bởi Tổ chức các chuyên gia về quái thai học (<i>Organization of Teratology Information Specialists</i>). Đây là nguồn thông tin dành cho cả cán bộ y tế và người bệnh liên quan đến nguy cơ, lợi ích của các thuốc và các loại phơi nhiễm khác.
Trang web của Trung tâm Phòng chống và Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC)	<i>Treating for Two</i> (Điều trị cho cả hai đối tượng): Tài liệu giáo dục dành cho bệnh nhân liên quan đến việc sử dụng một số loại thuốc thường gặp.

THAY ĐỔI DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ

Tính an toàn của việc sử dụng thuốc thường được tập trung chú ý trong 3 tháng đầu thai kỳ do thuốc thường có tác dụng theo nguyên lý "tất cả hoặc không" (thai chết lưu) trong 8 tuần đầu và hầu hết các dị tật bẩm sinh xảy ra sớm trong giai đoạn phát triển. Sự thay đổi chức năng sinh lý của các hệ cơ quan trong cơ thể người mẹ bắt đầu diễn ra trong 3 tháng đầu thai kỳ và đạt đỉnh trong 3 tháng giữa thai kỳ. Những thay đổi chức năng tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, thận và gan trong thời kỳ mang thai có thể dẫn đến thay đổi dược động học và chuyển hóa của thuốc. Ngoài ra, những thay đổi trên hệ thống protein vận chuyển và enzym cũng làm biến đổi thêm sự chuyển hóa thuốc trong thời kỳ mang thai. Một tổng quan hệ thống gần đây phát hiện có khoảng cách lớn từ kiến thức về sự thay đổi dược động học trong thai kỳ đến việc hiểu được ảnh hưởng lâm sàng của những thay đổi này ở người mẹ và con. Nguy cơ gây quái thai của thuốc nên được cân nhắc theo độ tuổi thai nhi. Nguy cơ tác động trên thai nhi của thuốc đạt mức cao nhất ở giai đoạn phát triển tương ứng của thai (ví dụ nên tránh sử dụng thuốc tác động lên sự phát triển của sụn trong giai đoạn

khung xương đang phát triển).

Hấp thu: Tăng pH dạ dày trong thời kỳ mang thai có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc có bản chất acid yếu và base yếu. Ngoài ra, buồn nôn, nôn và chậm tháo rỗng dạ dày cũng có thể làm thay đổi sự hấp thu của thuốc.

Phân bố: Do tăng lượng mỡ trong cơ thể người mẹ khi mang thai, thể tích phân bố các thuốc thân lipid có thể tăng lên. Thể tích phân bố của các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương tăng lên do nồng độ albumin giảm. Nồng độ thuốc không liên kết vẫn tương đối ổn định do các thuốc này nhanh chóng được đào thải qua gan và thận. Các thuốc thân lipid sẽ giảm tốc độ thải trừ do có thể tích phân bố lớn hơn.

Chuyển hóa: Thay đổi enzym CYP450 ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc trong thời kỳ mang thai. Nồng độ các enzym CYP3A4 và CYP2D6 đều tăng, trong khi nồng độ CYP1A2 giảm. Các nghiên cứu cũng đã ghi nhận sự thay đổi của các enzym uridine 5'-diphosphat glucuronosyltransferase và N-acetyltransferase. Ngoài ra, tăng nồng độ estrogen và progesteron cũng làm thay đổi hoạt tính của các enzym gan, có thể làm tăng thải trừ một số thuốc nhưng lại gây tích lũy một số thuốc khác.

Thải trừ: Trong thời kỳ mang thai, thể tích huyết tương, cung lượng tim và mức lọc cầu thận của người mẹ tăng lên, có thể dẫn đến giảm nồng độ của các thuốc thải trừ qua thận. Nhìn chung, sự phơi nhiễm của cơ thể với thuốc trong thời kỳ mang thai giảm đi do tăng thải trừ thuốc ở cả dạng liên kết và không liên kết. Điều này có thể đem lại lợi ích trong việc giảm thiểu các biến cố bất lợi trong thai kỳ.

SỬ DỤNG THUỐC: AN TOÀN VÀ GÂY HẠI

Các nghiên cứu sử dụng thuốc trong thai kỳ thường đưa ra các kết quả có xu hướng "sai lệch chống lại giả thuyết không", nghĩa là thuốc thường được cho rằng có nhiều khả năng gây dị tật thai hơn là không có tác dụng bất lợi trên thai nhi. Phụ nữ mang thai cũng thường hay báo cáo các kết quả bất lợi (như dị tật bẩm sinh) hơn là báo cáo trường hợp sinh ra trẻ khỏe mạnh. Y văn cũng cho thấy các nghiên cứu phát hiện thuốc không làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi thường ít được công bố hoặc ít được truyền thông chú ý đến hơn. Dược sĩ nên lưu ý đến những hạn chế trên và cân nhắc cung cấp thông tin cho bệnh nhân về những hạn chế này. Các thuốc được trình bày trong bài viết này tập trung vào những bằng chứng mới nhất và các vấn đề phụ nữ có thể gặp trong thời kỳ mang thai mà dược sĩ có thể biết đến ít hơn so với các tình trạng phổ biến khác trong thai kỳ, như buồn nôn.

Thuốc kháng sinh

Điều trị nhiễm trùng đóng vai trò rất quan trọng đối với sự tăng trưởng và phát triển của thai nhi, giúp dự phòng lây nhiễm và đảm bảo sức khỏe người mẹ. Các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận mối liên quan giữa dị tật bẩm sinh với việc sử dụng nitrofurantoin và sulfamid ở người mẹ trong thai kỳ. Nghiên cứu Quốc gia về Phòng ngừa Dị tật Bẩm sinh (*National Birth Defects Prevention Study*) là một nghiên cứu hồi cứu đánh giá việc sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng tiết niệu, so sánh giữa nitrofurantoin và sulfonamid với penicilin. Nghiên cứu này đã rà soát việc sử dụng thuốc từ thời điểm 1 tháng trước khi thụ thai đến tháng thứ 3 của thai kỳ. Các nghiên cứu viên đã phát hiện mối liên quan giữa nitrofurantoin và dị tật hở vòm miệng; trimethoprim-sulfamethoxazol và teo thực quản và thoát vị hoành bẩm sinh;

cephalosporin và hẹp hậu môn trực tràng. Mặc dù phơi nhiễm với những kháng sinh này có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, nhưng tỷ lệ ghi nhận là hiếm gặp. Vì vậy, cần cân nhắc giữa nguy cơ của việc sử dụng kháng sinh với nguy cơ nếu nhiễm khuẩn tiết niệu không được điều trị. Nhiễm khuẩn tiết niệu không phức tạp có liên quan đến hạn chế tăng trưởng của thai nhi trong tử cung và tăng nguy cơ sinh non. Năm 2011, Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (*American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG*) đã đưa ra ý kiến có thể kê đơn các kháng sinh này trong 3 tháng đầu thai kỳ nếu việc này được xác định là cần thiết.

Thuốc chống đông

Thuyên tắc phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở người mẹ mang thai. Trong thai kỳ, nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (*venous thromboembolism - VTE*) tăng 5 lần. Hướng dẫn điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong thời kỳ mang thai phần lớn bắt nguồn từ các hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân không mang thai. Heparin khối lượng phân tử thấp là thuốc ưu tiên sử dụng để điều trị tình trạng này trong thời kỳ mang thai. Warfarin bị chống chỉ định do thuốc dễ dàng đi qua nhau thai và có liên quan đến tình trạng giảm sản xương mũi và bệnh đầu xương lằm chằm nếu được sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Bên cạnh đó, trên một chuỗi ca đánh giá việc sử dụng warfarin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ ở bệnh nhân có van tim cơ học đã chỉ ra mối liên quan giữa việc dùng warfarin với di chứng thần kinh (như co giật, chậm phát triển, giảm trương lực cơ). Hội Tim Hoa Kỳ (*American Heart Association*) và Trường môn Tim Hoa Kỳ (*American College of Cardiology*) cho phép sử dụng warfarin trong quý II và quý III của thai kỳ trong một số trường hợp nhất định.

Thuốc điều trị hen và viêm mũi dị ứng

Bệnh hen nặng, không kiểm soát được có liên quan đến tăng nguy cơ tiền sản giật, trẻ sơ sinh nhẹ cân, sinh non và thai chết lưu. Mối liên quan nhỏ giữa việc sử dụng thuốc điều trị hen và các dị tật bẩm sinh đã được phát hiện; tuy nhiên, việc ngừng hoặc giảm liều thuốc điều trị hen có thể dẫn đến tác hại đáng kể đối với sức khỏe người mẹ. Các nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc điều trị hen với dị tật bẩm

sinh cũng khuyến cáo thận trọng trong việc diễn giải và áp dụng dữ liệu này vào thực hành lâm sàng do có nhiều yếu tố nhiễu trong nghiên cứu (như việc kiểm soát hen). Do việc kiểm soát hen thường thay đổi trong thai kỳ, cần đánh giá định kỳ hàng tháng các triệu chứng hen và chức năng phổi.

Salbutamol là thuốc chủ vận beta 2 tác dụng ngắn (SABA) được ưu tiên lựa chọn với nhiều dữ liệu an toàn trên người nhất. Một nghiên cứu thuần tập gần đây phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng SABA với loạn sản thận, nhưng nguy cơ này nên được đánh giá cẩn thận so với nguy cơ nếu ngừng sử dụng thuốc. Corticosteroid dạng hít (ICS) là thuốc điều trị dài hạn được ưu tiên sử dụng. Nhiều nghiên cứu cho thấy ICS không làm tăng nguy cơ trong giai đoạn chu sinh. Tuy nhiên, một số bằng chứng cho thấy mối quan hệ nhân quả tiềm tàng giữa việc sử dụng ICS liều cao với chứng hẹp hậu môn ở trẻ. Budesonid là ICS được ưu tiên sử dụng trong thai kỳ, với nhiều dữ liệu an toàn nhất. Tuy nhiên, các nghiên cứu không chỉ ra rằng các ICS khác không an toàn hoặc cần tránh sử dụng trong thai kỳ. Nên tránh sử dụng corticosteroid đường toàn thân, do có liên quan đến dị tật hở vòm miệng và tác dụng bất lợi trên thai kỳ như trẻ sơ sinh nhẹ cân, sinh non, hạn chế tăng trưởng thai nhi trong tử cung và tiền sản giật.

Cromolyn được coi là an toàn để sử dụng trong thai kỳ nhưng có ít hiệu quả hơn ICS. Ngoài ra, dữ liệu an toàn của các thuốc chủ vận beta 2 tác dụng dài (LABA) còn hạn chế, nhưng các thuốc này được kỳ vọng có tính an toàn tương tự salbutamol. Một nghiên cứu thuần tập đã cho thấy mối quan hệ giữa việc sử dụng ICS/LABA và các dị tật bẩm sinh nặng trên tim. Tất cả các nguy cơ tiềm tàng liên quan đến việc sử dụng các thuốc điều trị hen nên được cân nhắc, đồng thời cần lưu ý đến tác hại của bệnh hen, các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng và nguy cơ nếu ngừng sử dụng thuốc điều trị hen.

Với viêm mũi dị ứng, ưu tiên sử dụng corticosteroid đường mũi. Loratadin và cetirizin là các thuốc kháng histamin thế hệ 2 được khuyến cáo sử dụng. Nhìn chung, thuốc kháng histamin an toàn, nhưng nhóm thuốc này cũng có một số nguy cơ nhất định. Tính an toàn trên thai nhi khi sử dụng thuốc kháng histamin trong thai kỳ đã được ghi

nhận trong một số nghiên cứu và phân tích gộp, tuy nhiên thông tin về việc sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 2 được ghi nhận ít hơn. Nghiên cứu Quốc gia về Phòng ngừa Dị tật Bẩm sinh đã đánh giá việc sử dụng 14 thuốc kháng histamin ở người mẹ trong thai kỳ và 26 dị tật bẩm sinh trên thai nhi. Một vài mối liên quan đã được phát hiện, nhưng thường có mức độ yếu đến trung bình, không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, có thể cần đánh giá thêm về các mối liên quan này. Theo dữ liệu dịch tễ học trong hơn 40 năm, ít có bằng chứng về nguy cơ gây dị tật thai của thuốc kháng histamin thế hệ 1, vì vậy clorpheniramin là thuốc kháng histamin được lựa chọn trong thai kỳ dựa trên dữ liệu an toàn có sẵn. Thuốc chống sung huyết có liên quan đến các dị tật bẩm sinh và không nên dùng trong thai kỳ.

Thuốc chống động kinh

Các cơn co giật trong thời kỳ mang thai ở người mẹ làm tăng nguy cơ thiếu oxy máu ở thai nhi, chậm nhịp tim, thai chết lưu, tử vong chu sinh và suy giảm nhận thức. Tỷ lệ co giật không thay đổi trong phần lớn nhóm phụ nữ mang thai. Trước khi quyết định mang thai, nên chủ động thay đổi liệu pháp điều trị và sử dụng đơn trị liệu ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Carbamazepin, lamotrigin, levetiracetam và phenytoin có nguy cơ gây dị tật thai nhi nghiêm trọng thấp nhất, nhưng các thuốc này vẫn có những mối liên quan nhất định với một số dị tật bẩm sinh. Việc sử dụng valproat có liên quan rõ ràng với sự kém phát triển nhận thức và tăng nguy cơ mắc bệnh tự kỷ hay rối loạn phổ tự kỷ. Phối nhiễm với carbamazepin, lamotrigin, levetiracetam và phenytoin có nguy cơ trên nhận thức và hành vi thấp hơn so với valproat, mặc dù cần thu thập thêm dữ liệu. Borgelt và cộng sự đã mô tả tóm tắt các dị tật bẩm sinh và những hậu quả khác liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh. Phenobarbital gây quái thai khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Oxcarbazepin có liên quan đến chậm phát triển, dị tật bẩm sinh và thai chết lưu. Topiramate có liên quan đến dị tật hở hàm ếch và lithi carbonat liên quan đến dị tật tim. Acid folic liều từ 4 đến 5 mg/ngày được khuyến cáo sử dụng trước khi thụ thai và tiếp tục dùng trong thai kỳ ở phụ nữ dùng thuốc chống động kinh, do nhiều thuốc chống động

kinh làm giảm nồng độ acid folic và gây nguy cơ dị tật ống thần kinh.

Thuốc hướng tâm thần

Các tình trạng liên quan đến sức khỏe tâm thần của người mẹ nếu không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ có thể làm giảm mức độ chăm sóc thai nhi, thiếu hụt dinh dưỡng, tăng phơi nhiễm với các thuốc khác hoặc sản phẩm từ dược liệu, tăng sử dụng rượu và thuốc lá, giảm gắn kết mẹ - con và để lại kết cục không tốt trên thai nhi. Biện pháp điều trị tối ưu bao gồm đơn trị liệu với liều cao hơn và sử dụng các thuốc có ít chất chuyển hóa hơn, mức độ liên kết với protein cao hơn và có ít tương tác thuốc hơn.

Trầm cảm: Trầm cảm chu sinh có thể gây ra nhiều tác hại hơn so với trầm cảm xảy ra vào những thời điểm khác trong cuộc đời. Tình trạng này có thể dẫn đến giảm mức độ chăm sóc thai nhi, bỏ bê bản thân, lạm dụng thuốc và trẻ sơ sinh nhẹ cân. 68% phụ nữ ngừng thuốc chống trầm cảm trong thời kỳ mang thai bị tái phát bệnh. Năm 2006, FDA Hoa Kỳ đã đưa ra cảnh báo về các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (SSRI). Năm 2011, các cảnh báo này đã bị loại bỏ do các bằng chứng mâu thuẫn nhau liên quan đến các biến chứng khi sử dụng SSRI trong thai kỳ. SSRI và các thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) không liên quan đến dị tật cấu trúc. Các triệu chứng của hội chứng cai xuất hiện thoáng qua ở trẻ sơ sinh (thở nhanh, hạ đường huyết, thân nhiệt không ổn định, dễ bị kích thích, khóc yếu hoặc không khóc được, co giật) đã được ghi nhận và có liên quan đến phơi nhiễm với SSRI được sử dụng vào cuối thai kỳ. Các triệu chứng này thường biến mất trong vòng 2 tuần sau khi sinh. Phơi nhiễm muộn với SSRI cũng có thể làm tăng nguy cơ tăng áp phổi ở trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu về thuốc chống trầm cảm không điển hình (bupropion, mirtazapin, nefazodon) và thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-norepinephrin (SNRI) không cho thấy sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh; tuy nhiên, phơi nhiễm với SNRI vào cuối thai kỳ làm tăng nguy cơ hội chứng cai ở trẻ sơ sinh, tương tự như SSRI.

Trong khi các dị tật bẩm sinh là hiếm gặp, mối liên quan tiềm tàng giữa việc sử dụng thuốc chống trầm cảm trong thai kỳ và các vấn đề về hành vi đang được chú ý. Một nghiên cứu ở Quebec phát hiện việc sử dụng

thuốc chống trầm cảm trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ, đặc biệt là các SSRI, có liên quan đến sự gia tăng đáng kể rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ. ACOG đã xây dựng hướng dẫn chẩn đoán và điều trị trầm cảm ở giai đoạn chu sinh. Các hướng dẫn này nên được áp dụng trong việc quản lý sử dụng thuốc chống trầm cảm hoặc ra quyết định ngừng thuốc chống trầm cảm trong thai kỳ. Một nghiên cứu ở Na Uy trên các đối tượng anh chị em ruột cho thấy tình trạng lo âu khi trẻ 3 tuổi tăng lên ở trẻ có phơi nhiễm với thuốc chống trầm cảm trong tử cung so với các anh chị em không phơi nhiễm. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu để tìm hiểu rõ hơn tác động lâu dài đối với sự phát triển của trẻ liên quan đến việc sử dụng thuốc chống trầm cảm trong thai kỳ.

Rối loạn lo âu: SSRI thường được sử dụng để điều trị rối loạn lo âu. Các thuốc khác được sử dụng để điều trị lo âu bao gồm buspiron và hydroxyzin. Dữ liệu cho thấy các thuốc này không liên quan đến các dị tật bẩm sinh. Nếu được sử dụng ngay trước khi sinh hoặc sử dụng thường xuyên gần ngày sinh, benzodiazepin có liên quan đến hội chứng nhược cơ bẩm sinh, với biểu hiện hạ thân nhiệt, ngủ lịm, khả năng hô hấp gắng sức kém và cho ăn khó khăn. Hội chứng cai ở trẻ sơ sinh khi người mẹ sử dụng benzodiazepin cũng đã được báo cáo, với các triệu chứng kéo dài lên đến 3 tháng sau khi sinh.

Rối loạn khí sắc: Việc kiểm soát sử dụng thuốc trên bệnh nhân rối loạn khí sắc gặp nhiều khó khăn do nhiều thuốc điều trị rối loạn này có liên quan đến các dị tật bẩm sinh và kết cục bất lợi ở giai đoạn chu sinh. Tuy nhiên, việc quản lý sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai đóng vai trò rất quan trọng. Nguy cơ tái phát là 86% khi ngừng thuốc so với 37% nếu tiếp tục sử dụng thuốc. Valproat, carbamazepin, lamotrigin và lithi carbonat đều có liên quan đến nguy cơ dị tật và/hoặc biến chứng ở giai đoạn chu sinh. Việc sử dụng valproat hoặc dùng đồng thời nhiều thuốc có nhiều bằng chứng về kết cục bất lợi trong phát triển thần kinh hơn so với các thuốc giúp ổn định khí sắc khác.

Thuốc giảm đau và điều trị thấp khớp

Việc sử dụng thuốc giảm đau không kê đơn trong thời kỳ mang thai diễn ra phổ biến. Nhìn chung, nên tránh dùng ibuprofen và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) trong thai kỳ. Có nhiều nghiên cứu cho thấy

sự gia tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh (như bệnh sứt tạng bẩm sinh) mặc dù các bằng chứng thường không thống nhất với nhau. Cần tránh dùng NSAID trong 3 tháng cuối thai kỳ do nguy cơ đóng ống động mạch sớm. Paracetamol là thuốc được lựa chọn do có tính an toàn cao hơn so với NSAID. Bằng chứng gần đây cho thấy mối liên quan giữa paracetamol và chẩn đoán tăng động ở trẻ em, sử dụng các thuốc điều trị rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) và các hành vi giống ADHD.

Mối liên quan tiềm tàng giữa việc sử dụng paracetamol và rối loạn phổ tự kỷ đã được phát hiện, nhưng chỉ khi đi kèm với chẩn đoán tăng động. Sau khi kiểm soát các yếu tố nhiễu, không có mối liên quan nào được chỉ ra giữa việc sử dụng paracetamol trong thời kỳ mang thai và chỉ số IQ ở trẻ 4 tuổi. Nguy cơ có thể phụ thuộc liều, mặc dù chưa xác định được mức liều an toàn tối đa. Tần suất sử dụng thường xuyên cũng có thể có liên quan. Mối liên quan nằm ở chính đặc tính của thuốc, chứ không phải quá trình viêm; tuy nhiên, sốt trong thai kỳ có thể dẫn đến các kết cục bất lợi trong thời kỳ mang thai. Do mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng paracetamol và các vấn đề về phát triển thần kinh còn chưa chắc chắn, không nên tránh dùng cũng như không nên khuyên bệnh nhân không sử dụng thuốc này trong trường hợp có chỉ định rõ ràng. Tuy nhiên, bệnh nhân cũng nên nhận thức được rằng có thể có mối liên quan giữa việc sử dụng paracetamol trong thai kỳ và các tình trạng nêu trên, và nên hạn chế sử dụng thuốc nếu có thể.

Liên đoàn Chống Thấp khớp châu Âu (*European League Against Rheumatism*) đã xây dựng hướng dẫn điều trị liên quan đến việc sử dụng thuốc chống thấp khớp ở giai đoạn trước và trong khi mang thai. Trong đó, nhiều thuốc có thể gây ra các kết cục bất lợi trong thai kỳ, nhưng quá trình mang thai thường dẫn đến kiểm soát bệnh lý khó khăn hơn. Cần tư vấn cho tất cả các phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có dùng thuốc chống thấp khớp về việc thực hiện kế hoạch hóa gia đình. Điều chỉnh phác đồ điều trị trước khi mang thai là biện pháp tối ưu. Cần ngừng sử dụng methotrexat, mycophenolat mofetil và cyclophosphamid trước khi mang thai, do các thuốc này có thể gây quái thai. NSAID có thể được sử dụng trong 3 tháng đầu và 3 tháng

giữa thai kỳ để kiểm soát triệu chứng bệnh trong trường hợp cần thiết.

Thuốc điều trị rối loạn tuyến giáp

Suy giáp không được điều trị làm tăng nguy cơ trẻ sơ sinh nhẹ cân và suy giảm phát triển thần kinh ở thai nhi. Vì vậy, người mẹ nên sử dụng liệu pháp thay thế hormone với levothyroxin. Liều khởi đầu của levothyroxin là 1 đến 2 microgam/kg cân nặng mỗi ngày (~100 microgam), hiệu chỉnh theo nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) được tiến hành xét nghiệm mỗi 4 đến 6 tuần. Nồng độ TSH mục tiêu thay đổi trong các quý của thai kỳ: 0,1 đến 2,5 mIU/L trong 3 tháng đầu; 0,2 đến 3,0 mIU/L trong 3 tháng giữa; và 0,3 đến 3,0 mIU/L trong 3 tháng cuối thai kỳ. Phụ nữ sử dụng levothyroxin trước khi mang thai có thể cần dùng liều cao hơn do tăng nồng độ estrogen.

Cường giáp trong thai kỳ có liên quan đến tình trạng trẻ sơ sinh nhẹ cân, sinh rất non, tăng tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh; nhưng không tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Ưu tiên sử dụng propylthiouracil để điều trị trong 3 tháng đầu thai kỳ do nguy cơ dị tật bẩm sinh liên quan đến thuốc này thấp hơn so với methimazol. Do nguy cơ gây độc gan của propylthiouracil, nên chuyển sang dùng methimazol trong 3 tháng giữa thai kỳ. Cần theo dõi nồng độ T4 tự do và TSH mỗi 2 đến 6 tuần, và điều chỉnh liệu pháp điều trị để duy trì nồng độ T4 tự do bằng hoặc cao hơn một chút so với giới hạn bình thường để giảm thiểu nguy cơ suy giáp trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

Thuốc điều trị đái tháo đường

Đái tháo đường không được kiểm soát có thể làm tăng nguy cơ sẩy thai tự phát, dị tật thai nhi, tiền sản giật, thai to bất thường, hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh và tăng bilirubin máu. Insulin là lựa chọn điều trị ưu tiên để kiểm soát đái tháo đường typ 1 và typ 2 vốn có ở phụ nữ vì thuốc này không qua được nhau thai.

Các liệu pháp chính được áp dụng đối với bệnh đái tháo đường thai kỳ bao gồm liệu pháp dinh dưỡng, hoạt động thể chất và quản lý cân nặng. Thuốc có thể được bắt đầu sử dụng nếu không đạt được mục tiêu đường huyết với những thay đổi chế độ sinh hoạt đơn thuần. Insulin là lựa chọn đầu tay được khuyến cáo, nhưng metformin và glyburid

cũng có thể được sử dụng. Mặc dù có dữ liệu ủng hộ hiệu quả và an toàn của metformin và glyburid trong thai kỳ, cả hai thuốc này đều qua được hàng rào nhau thai và còn thiếu dữ liệu an toàn dài hạn liên quan. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ metformin có thể qua hàng rào nhau thai cao hơn glyburid, nhưng glyburid có nguy cơ gây hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh và thai to bất thường cao hơn metformin và insulin.

Lợi ích của metformin so với insulin bao gồm nguy cơ hạ đường huyết sơ sinh và tăng cân ở người mẹ thấp hơn. Khi sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống, bao gồm metformin và glyburid, một số phụ nữ có thể không đạt được mức đường huyết mục tiêu, dẫn đến cần sử dụng insulin.

Thuốc điều trị tăng huyết áp

Tăng huyết áp mạn tính và tăng huyết áp thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ hạn chế tăng trưởng thai nhi, thiếu nước ối, rau bong non, sinh non và thai chết lưu. Một nghiên cứu thuần tập cho thấy phụ nữ tăng huyết áp mạn tính có nguy cơ dị tật tim bẩm sinh tăng lên, nhưng nguy cơ này xuất hiện ở cả nhóm phụ nữ được điều trị và không được điều trị. Do đó, tăng huyết áp có thể là yếu tố dẫn tới tình trạng này, chứ không phải thuốc điều trị tăng huyết áp. Thuốc điều trị tăng huyết áp được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ có tăng huyết áp mạn tính có chỉ số huyết áp liên tục >160/105 mmHg và phụ nữ bị tăng huyết áp nặng >160/110 mmHg và trong trường hợp tiền sản giật. Các lựa chọn điều

trị được khuyến cáo bao gồm labetalol, nifedipin giải phóng kéo dài và methyldopa. Mặc dù dữ liệu an toàn về việc sử dụng các thuốc này trong thai kỳ đã được thiết lập, để có lựa chọn điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân, cần cân nhắc đến các tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và chi phí điều trị. Sau khi khởi đầu điều trị, nên hiệu chỉnh liều dùng của thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp tâm thu từ 120 đến 160 mmHg và huyết áp tâm trương từ 80 đến 105 mmHg.

TƯ VẤN SỬ DỤNG THUỐC

Y văn cho thấy phụ nữ mang thai thường sử dụng thuốc khi chưa có hiểu biết đầy đủ. Điều này có thể có tác động đáng kể đến sức khỏe người mẹ và thai nhi. Một cuộc khảo sát trên bệnh nhân mang thai đã chỉ ra rằng bệnh nhân nắm được tình trạng bệnh lý của mình, nhưng chỉ có dưới 50% bệnh nhân nhận thức được các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liên quan đến thuốc mà bệnh nhân sử dụng. Dược sĩ nên tư vấn cho tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (bất kể tình trạng hoạt động tình dục, thiên hướng tình dục hoặc ý định mang thai) về nguy cơ gây quái thai tiềm tàng (*bảng 2*). Theo một nghiên cứu, bệnh nhân có mong muốn tìm hiểu tất cả những hậu quả tiềm tàng trên thai nhi liên quan đến việc sử dụng thuốc điều trị các bệnh mạn tính và có đủ thời gian để trao đổi với cán bộ y tế về những nguy cơ này tại một không gian riêng tư. Bệnh nhân cũng có cảm nhận rằng thông tin được cung cấp trước đây còn chưa đầy đủ.

Bảng 2: Một số vấn đề liên quan đến việc tư vấn sử dụng thuốc trước và trong thai kỳ cho bệnh nhân

Tránh đưa ra các giả định về ý định mang thai của bệnh nhân (nếu bệnh nhân chưa mang thai).
Giải thích tại sao hoạt động tình dục và ý định mang thai cần được đánh giá khi kê đơn thuốc (nếu bệnh nhân chưa mang thai).
Rà soát lại các thông tin thuốc cập nhật.
Cung cấp dữ liệu về tất cả những tác nhân gây ảnh hưởng tiềm tàng (tích cực và tiêu cực, trên mẹ và thai nhi): <ul style="list-style-type: none">- Nếu gây quái thai: Tần suất và mức độ nặng của tác hại, các liệu pháp thay thế có thể làm giảm tác dụng bất lợi trên thai nhi.- Nếu gây quái thai: Giai đoạn trong thai kỳ có liên quan nhất (ví dụ tác nhân gây dị dạng chi có thể để lại hậu quả lớn nhất trong giai đoạn phát triển bộ xương của thai nhi).
Cung cấp thông tin rõ ràng, dễ hiểu với bệnh nhân.
Nhắc lại các thông tin quan trọng.
Giải thích hậu quả hoặc tác dụng không mong muốn đến sức khỏe sinh sản trong tương lai.

Nhìn chung, hiện còn thiếu thông tin liên quan đến những hậu quả dài hạn của việc sử dụng thuốc trong thai kỳ cũng như nguy cơ ngoài giai đoạn chu sinh. Thông tin về hậu quả gây quái thai tập trung chủ yếu vào những thay đổi về thể chất mà ít chú ý hơn đến thay đổi chức năng (như phát triển thần kinh, chức năng chuyển hóa) vì những thay đổi chức năng này có thể không rõ ràng khi sinh. Hơn nữa, việc thiết lập cơ sở dữ liệu đáng tin cậy là một thách thức vì các thiếu sót trong thiết kế nghiên cứu, mất thông tin theo dõi bệnh nhân, quyền truy cập dữ liệu và khó khăn trong việc hợp nhất dữ liệu từ các cơ sở dữ liệu khác nhau. Dược sĩ nên thông báo cho bệnh nhân trong trường hợp thuốc được bệnh nhân sử dụng nằm ngoài chỉ định được phê duyệt (*off-label*) trong thai kỳ. Điều này có thể áp dụng cho hầu hết các thuốc do thiếu các bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc nghiên cứu giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Việc tiến hành nghiên cứu trong lĩnh vực này

rất khó khăn vì bệnh nhân mang thai là nhóm đối tượng dễ bị tổn thương. Tuy nhiên, dược sĩ nên tư vấn cho bệnh nhân về những thông tin có sẵn được nhấn mạnh trong *bảng 2*. Do phụ nữ mang thai có thể mắc bệnh và phụ nữ mắc bệnh có thể mang thai, nên việc sử dụng thuốc cũng như tính cần thiết phải sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai sẽ trở nên phổ biến hơn.

KẾT LUẬN

Trước bối cảnh tỷ lệ các bệnh mạn tính cũng như độ tuổi mang thai hiện đang có xu hướng thay đổi, dược sĩ cần trang bị đầy đủ kiến thức để có thể đánh giá tính an toàn của việc sử dụng thuốc trong thai kỳ. Việc đưa ra các lời khuyên tối ưu về việc sử dụng thuốc còn gặp khó khăn do chưa có đầy đủ dữ liệu. Dược sĩ cần đánh giá nguy cơ tiềm tàng khi sử dụng thuốc so với kết cục bất lợi về sức khỏe nếu bệnh lý không được điều trị ở người mẹ.

NHIỄM TOAN LACTIC LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Lương Anh Tùng

Linezolid là một kháng sinh nhóm oxazolidinon, có tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+). Linezolid có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn thông qua tác dụng trên ribosom của vi khuẩn và cản trở quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách ức chế sinh tổng hợp protein tại ty thể [1], [2].

Nhiễm toan lactic (*lactic acidosis*) là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, hiếm gặp, có khả năng gây tử vong của linezolid [1]. Tính đến hết tháng 7/2018, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) đã ghi nhận 2 trường hợp nhiễm toan lactic trong tổng cộng 17 báo cáo ADR xảy ra ở Việt Nam liên quan đến việc sử dụng kháng sinh linezolid. Trên thế giới, Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) cũng đã ghi nhận 283 trường hợp nhiễm toan lactic trong tổng cộng 12049 báo cáo ADR liên quan đến linezolid tính đến hết ngày 31/7/2018.

Hai trường hợp nhiễm toan lactic đã được

Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận có thông tin tóm tắt như sau:

- Trường hợp 1: Bệnh nhân nam, 85 tuổi, cân nặng 45 kg, có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường nhiều năm, viêm phổi nhiều đợt. Bệnh nhân được sử dụng linezolid truyền tĩnh mạch, 600 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày để điều trị viêm phổi do tụ cầu MRSA. Tiếp theo, linezolid được chuyển sang dạng uống với liều 600 mg x 2 lần/ngày, dùng tại nhà. Trong suốt đợt điều trị này, bệnh nhân được dùng kèm các thuốc ethambutol, pyrazinamid và rifampicin/isoniazid để điều trị lao phổi và enoxaparin, amlodipin, pantoprazol, acetylcystein và vitamin B1/B6/B12. Sau 5 ngày uống linezolid tại nhà, bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn và phải nhập viện điều trị. Tại bệnh viện, bệnh nhân có biểu hiện khó thở, nhịp tim chậm, nhợt nhạt, suy hô hấp, tăng kali máu, suy thận, toan lactic. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy lactat = 13,19 mmol/L; pH = 7,2; K⁺ = 6,2 mmol/L; creatinin = 220 micromol/L; SpO2 <95%. Sau khi ngừng sử dụng linezolid và tiến hành xử trí bằng thở máy, lợi tiểu với

furosemid, truyền dịch, truyền bicarbonat và máu, tình trạng bệnh nhân được cải thiện dần.

- Trường hợp 2: Bệnh nhân nam, 76 tuổi, cân nặng 63,5 kg. Khi đang dùng linezolid ngày thứ 3, bệnh nhân xuất hiện toan chuyển hóa (pH máu = 7,08; HCO₃⁻ = 8 mEq/L; lactat >15 mmol/L), thiếu máu và tử vong sau đó. Ngoài linezolid, bệnh nhân được dùng thêm caspofungin, colistin, doripenem, hydrocortison, pantoprazol và albumin. Không có thông tin về liều dùng, thời gian và lý do sử dụng các thuốc này cũng như các biện pháp xử trí đã được tiến hành (nếu có) ngoài thông tin linezolid được ngừng sử dụng.

Nhiễm toan lactic là hiện tượng tích lũy acid lactic trong cơ thể, với các biểu hiện buồn nôn, nôn, thay đổi trạng thái tâm thần, thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu, khó chịu vùng bụng, suy nhược cơ thể, khó thở, ngừng tuần hoàn, nhịp tim nhanh, tiêu chảy, rối loạn chức năng gan, viêm tụy và hạ đường huyết [1]. Nhiễm toan lactic có thể xuất hiện sớm sau khi bệnh nhân mới dùng một liều linezolid hoặc xảy ra vài tuần sau khi bắt đầu liệu trình điều trị với linezolid [3]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy linezolid gây nhiễm toan lactic thông qua phá vỡ các chức năng quan trọng của ty thể [4], [5]. Các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng khả năng xuất hiện nhiễm toan lactic khi sử dụng linezolid bao gồm tuổi cao, suy thận, điều trị dài ngày, dùng kèm với omeprazol, amiodaron hoặc amlodipin làm tăng nguy cơ phơi nhiễm quá mức với linezolid và độc tính trên ty thể [1], [5], [6].

Trong trường hợp nhiễm toan lactic do linezolid, nên ngừng sử dụng linezolid ngay lập tức và tiến hành điều trị triệu chứng. Điều chỉnh rối loạn nền và xử trí tình trạng suy tuần hoàn (nếu có) là điều trị mấu chốt. Có thể sử dụng natri bicarbonat nếu có nhiễm toan nặng (pH <7,1) hoặc hệ đệm mất khả năng hoạt động chức năng (nồng độ bicarbonat <5 mEq/L), tuy nhiên vai trò của việc sử dụng natri bicarbonat còn đang được tranh luận. Chỉ định lọc máu cho các trường hợp không đáp ứng với điều trị [1], [5], [7], [8], [9].

Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến việc sử dụng linezolid, cần lưu ý:

- Trong quá trình điều trị với linezolid, nên

tránh dùng thuốc có ảnh hưởng đến chức năng ty thể, như kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc thuốc kháng retrovirus.

- Trong trường hợp đang sử dụng linezolid, nếu bệnh nhân xuất hiện khó thở và triệu chứng trên tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn, cần lưu ý đến khả năng nhiễm toan lactic. Nguyên nhân của các triệu chứng này có thể do nỗ lực tăng thông khí và nôn của cơ thể nhằm làm giảm lượng acid trong máu, bao gồm cả acid bay hơi và ko bay hơi. Nguy cơ nhiễm toan lactic cũng cần được chú ý trên bệnh nhân sử dụng linezolid có biểu hiện nhịp tim nhanh, thay đổi trạng thái tâm thần, suy nhược cơ thể, khó chịu, giảm thị lực, yếu cơ và thở nhanh, ...

- Nếu bệnh nhân có nguy cơ tích lũy thuốc, cần kiểm tra nồng độ lactat ít nhất 1 lần/tuần. Việc theo dõi nồng độ lactat huyết thanh định kỳ đóng vai trò quan trọng nhằm phát hiện kịp thời nhiễm toan lactic, đặc biệt với bệnh nhân sử dụng linezolid dài hạn. Việc theo dõi định kỳ cần được tiến hành ngay cả khi bệnh nhân không có triệu chứng nhiễm toan lactic, do một số bệnh nhân mới xuất hiện nhiễm toan lactic do linezolid có thể không thể hiện triệu chứng nào của tình trạng này. Phát hiện muộn nhiễm toan lactic có thể dẫn đến tiên lượng xấu hơn trên bệnh nhân [1], [6], [10].

Tóm lại, nhiễm toan lactic là tác dụng không mong muốn hiếm gặp của linezolid, nhưng có khả năng gây tử vong. Cần theo dõi công thức máu và nồng độ lactat thường xuyên trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt với các bệnh nhân có nguy cơ cao và sử dụng linezolid dài ngày [1] để phát hiện sớm trường hợp nhiễm toan lactic và có biện pháp xử trí kịp thời. Cần lưu ý, biện pháp điều trị cho tất cả các phản ứng có hại nên được cá thể hóa dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân và các triệu chứng mà bệnh nhân gặp phải [3]. Nếu ghi nhận được phản ứng có hại liên quan đến linezolid và các thuốc khác, đặc biệt là các phản ứng nghiêm trọng, cán bộ y tế cần gửi báo cáo theo quy định của Bộ Y tế về Trung tâm DI & ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR Khu vực TP. Hồ Chí Minh để cập nhật vào cơ sở dữ liệu ADR của Việt Nam [11].

Tài liệu tham khảo:

1. Alessandro Santini et al (2017).

Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opinion on Drug Safety*.

2. The Electronic Medicines Compendium (eMC). Linezolid 2 mg/ml solution for infusion - Summary of product characteristics. Retrieved on 11th September 2018 from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5120/smcp>.

3. Philip E. Tobias et al (2018). A Case of Linezolid Induced Toxicity. *Journal of Pharmacy Practice*.

4. Nichole Suzanne Zuccarinia et al (2016). Lactic Acidosis Induced by Linezolid Mimics Symptoms of an Acute Intracranial Bleed: A Case Report and Literature. *J Clin Med Res*. 8(10):753-756.

5. Rachoin et al (2010). Treatment of lactic acidosis: Appropriate confusion. *Journal of Hospital Medicine* 5:E1-E7.

6. Jae Hyoung Im et al (2015). Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *International Journal of Infectious Diseases* 31; 47-52.

7. Khoa Cấp cứu A9 - Bệnh viện Bạch Mai. Hồi sức cấp cứu - Tiếp cận theo các phác đồ (biên dịch theo ấn bản lần thứ hai - 2012). Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật.

8. Vũ Văn Đính và cộng sự (2012). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.

9. Adam J. Sawyer et al (2014). Linezolid-Induced Lactic Acidosis Corrected With Sustained Low-Efficiency Dialysis: A Case Report. *Am J Kidney Dis*. 64(3):457-459.

10. M. Djibre et al (2015). Fatal lactic acidosis associated with linezolid therapy. *Infection* 43:125-126.

11. Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 của Bộ Y tế về Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (TỪ THÁNG 11/2017 ĐẾN THÁNG 7/2018)

Trần Ngân Hà

Trong 9 tháng (từ tháng 11/2017 đến hết tháng 7/2018), Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 8895 báo cáo ADR (tăng 3,6% so với cùng kỳ năm 2017). Trong đó, 7739 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 1207 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 51 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Số lượng báo cáo ADR lũy tiến theo tháng được thể hiện trong *hình 1*. Số lượng báo cáo ADR khá đồng đều giữa các tháng (trừ tháng 2/2018 số lượng báo cáo giảm đáng kể).

Báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh

736 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo vẫn được gửi từ các đơn vị ở vùng Đồng bằng sông Hồng và Đông Nam Bộ, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (*hình 2*). Trong đó, thành phố Hồ Chí

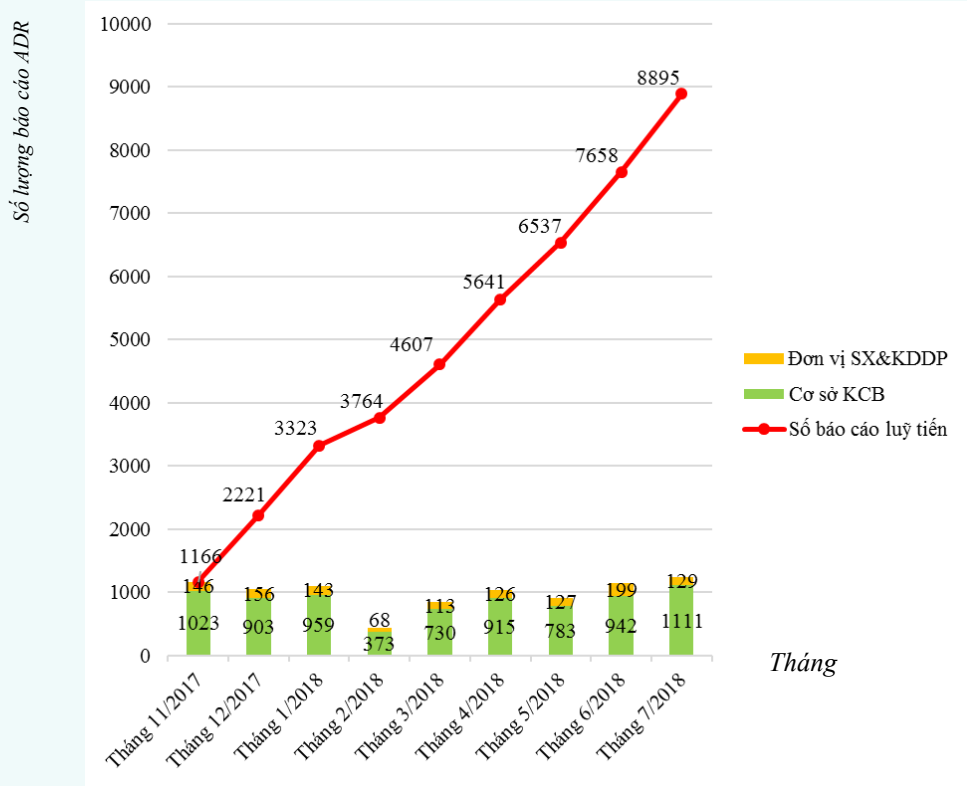
Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 20,4% và 20,2% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). Thành phố Đà Nẵng, thành phố Cần Thơ và tỉnh Quảng Ninh là những địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (tương ứng 294,4; 248,8 và 203,3 báo cáo/1 triệu dân) (*hình 3*). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Từ Dũ là hai đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm tương ứng 4,4% và 3,1% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (*bảng 1*). Ngoài ra, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City là bệnh viện tư nhân có số lượng báo cáo nhiều nhất (chiếm 2,9% tổng số báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh).

Cán bộ y tế tham gia gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (40,8%), bác sĩ - y sĩ (25,2%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (22,5%) (*hình 4*).

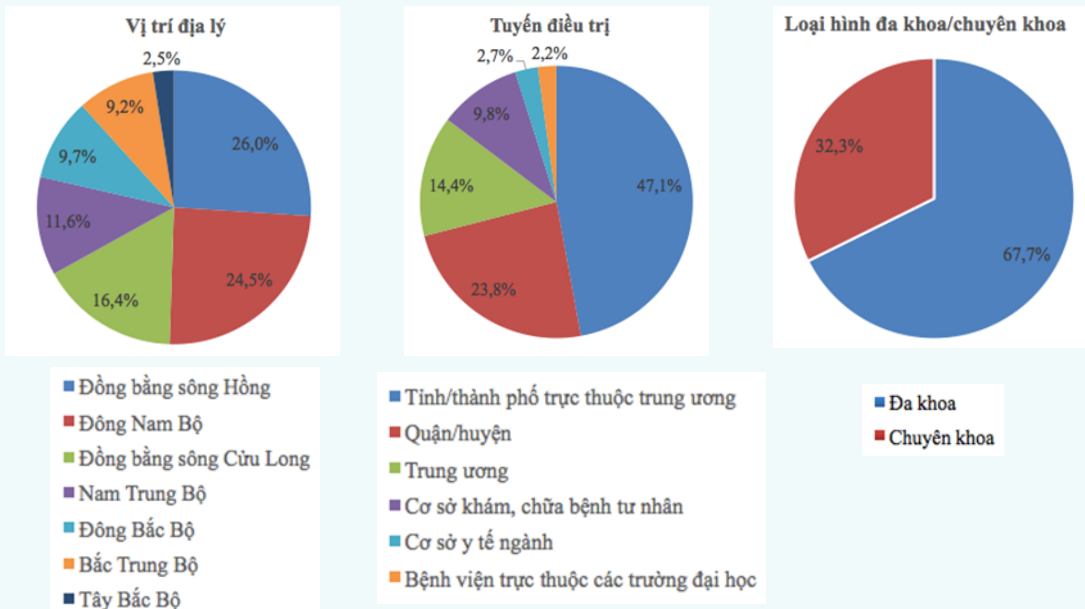
Trong số 7739 báo cáo, có 39 báo cáo về

chất lượng thuốc và 01 báo cáo loại khác. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 7699 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 9471 thuốc (tỷ lệ vẫn duy trì 1,23 thuốc/1 báo cáo). Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường tiêm/truyền tĩnh mạch (58,4%). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc

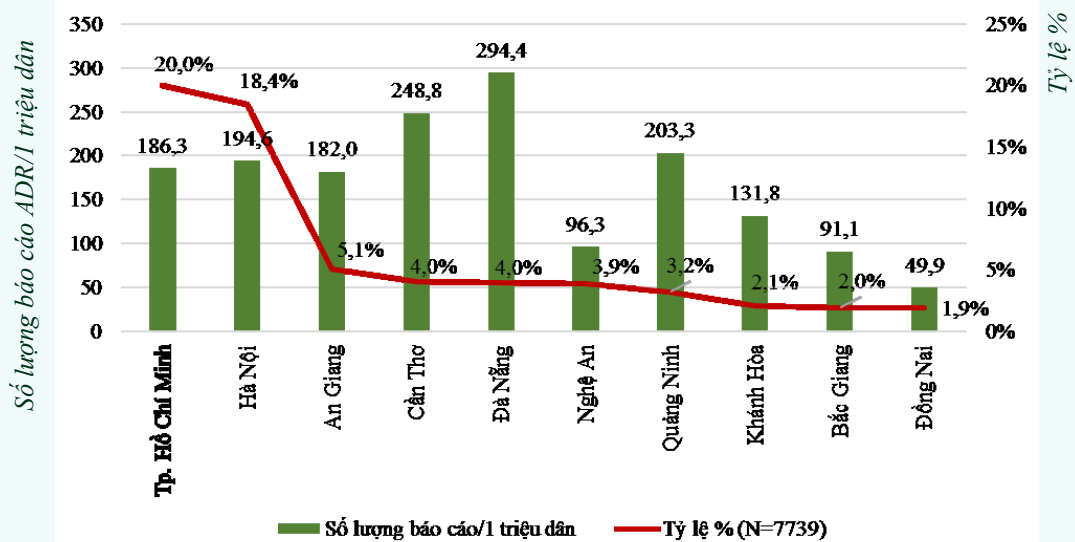
3 nhóm chính: Kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, ceftazidim, amoxicilin/acid clavulanic và levofloxacin), các thuốc điều trị lao (ethambutol và rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), và thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac, paracetamol). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 10,5% (bảng 2).



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2017 đến tháng 7/2018



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

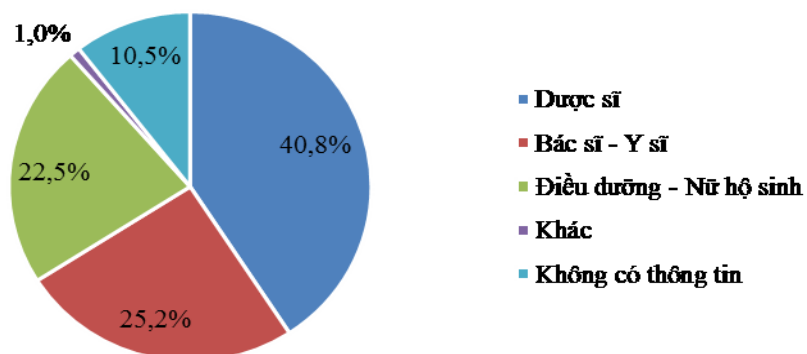


* Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2016

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

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

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=7739)
1	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	341	4,4
2	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	239	3,1
3	Bệnh viện Đa khoa Quốc tế VinMec Times City	Hà Nội	225	2,9
4	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	206	2,7
5	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	177	2,3
6	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	132	1,7
7	Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang	An Giang	129	1,7
8	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	127	1,6
9	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	92	1,2
10	Bệnh viện Chợ Rẫy	TP. Hồ Chí Minh	83	1,1



Hình 4: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

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

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=7699)
1	Cefotaxim	810	10,5
2	Diclofenac	466	6,1
3	Ciprofloxacin	404	5,2
4	Ceftriaxon	397	5,2
5	Ceftazidim	320	4,2
6	Amoxicilin/chất ức chế betalactamase	300	3,9
7	Ethambutol	218	2,8
8	Levofloxacin	212	2,8
9	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	196	2,5
10	Paracetamol	182	2,4

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

Trong giai đoạn từ tháng 11/2017 đến tháng 7/2018, 34 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR và 39 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ về Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh.

Tổng số báo cáo ADR xảy ra tại Việt Nam đã

được các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm ghi nhận là 1207 báo cáo, trong đó có 683 báo cáo nghiêm trọng (chiếm 56,6%). Danh sách các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm có số lượng báo cáo ADR cao nhất được tổng hợp trong *bảng 3*. Ngoài ra, các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất bao gồm erlotinib (28,7%), dung dịch thẩm phân màng bụng (21,5%), bevacizumab (5,9%), capecitabin (5,1%) và imatinib (4,0%).

Bảng 3: Danh sách 10 đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=1207)
1	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	467	38,7
2	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	272	22,5
3	VPĐD Novartis Pharma Services AG	116	9,6
4	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	45	3,7
5	VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd	41	3,4
6	VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH	38	3,1
7	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	38	3,1
8	Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam	27	2,2
9	Công ty Fresenius Kabi Việt Nam	19	1,6
10	VPĐD A Menarini Singapore Pte Ltd	19	1,6

Báo cáo SAE từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2017 đến hết tháng 7/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được

1321 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong 62 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được gửi đến từ 50 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Kết luận

Như vậy, số lượng báo cáo ADR trong khoảng thời gian 9 tháng (từ tháng 11/2017 đến tháng 7/2018) vẫn có xu hướng tăng so với cùng kỳ năm 2017, tuy nhiên cơ cấu báo cáo ADR vẫn tương tự so với giai đoạn trước đó. Cụ thể, số lượng báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện; dược sĩ là đối tượng chính tham gia báo cáo ADR. Bên cạnh việc báo cáo ADR của các thuốc được sử dụng nhiều (thuốc kháng sinh, thuốc điều trị lao, thuốc giảm đau, chống viêm) và các phản ứng có

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

Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của các đơn vị và cán bộ y tế đã tham gia báo cáo ADR và mong muốn tiếp tục nhận được sự phối hợp để triển khai hiệu quả hoạt động giám sát ADR.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Mai Hoa, Lương Anh Tùng

Nguy cơ nhiễm khuẩn vùng sinh dục hiếm gặp nhưng nghiêm trọng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 điều trị đái tháo đường: Cảnh báo từ FDA Hoa Kỳ

Ngày 29/8/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) đã đưa ra cảnh báo về một số trường hợp nhiễm khuẩn vùng sinh dục hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, được gọi là viêm mô hoại tử vùng đáy chậu hay hoại thư Fournier (*Fournier's gangrene*), đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri - glucose 2 (SGLT2) để điều trị đái tháo đường typ 2. FDA Hoa Kỳ đang yêu cầu bổ sung cảnh báo về nguy cơ trên vào tờ thông tin kê đơn của tất cả các thuốc ức chế SGLT2 và hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho bệnh nhân.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Đánh giá bệnh nhân về khả năng mắc hoại thư Fournier nếu bệnh nhân có các biểu hiện của bệnh.

- Nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc phản ứng có hại này, cần khởi đầu điều trị ngay bằng kháng sinh phổ rộng và tiến hành phẫu thuật để xử trí nếu cần thiết. Ngừng sử dụng thuốc ức chế SGLT2, theo dõi chặt chẽ nồng độ đường huyết và áp dụng biện pháp điều trị thay thế phù hợp để kiểm soát đường huyết.

Thông tin về tương tác thuốc trong tờ hướng dẫn sử dụng không thông nhất: Thông tin từ WHO

Theo Bản tin WHO Pharmaceutical Newsletter số 4/2018, trong quá trình rà soát tin hiệu an toàn liên quan đến các tương tác thuốc, 4 tương tác đáng chú ý đã được phát hiện. Trong các tờ thông tin sản phẩm được FDA Hoa Kỳ, MHRA và EMA phê duyệt, thông tin về các tương tác thuốc này không thống nhất với nhau.

Tương tác metformin-ciprofloxacin/levofloxacin và nguy cơ hạ đường huyết

Tính đến ngày 10/11/2017, Cơ sở dữ liệu về báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đã ghi nhận 32 báo cáo hạ đường huyết liên quan đến việc sử dụng đồng thời metformin và ciprofloxacin hoặc levofloxacin. Các báo cáo này hỗ trợ cho cảnh báo của FDA Hoa Kỳ về nguy cơ tương tác giữa thuốc điều trị đái tháo đường và ciprofloxacin hoặc levofloxacin. Các kháng sinh nhóm quinolon này có thể làm tăng tác dụng của metformin. Cảnh báo về nguy cơ này được ghi trên nhãn thuốc được FDA Hoa Kỳ phê duyệt đối với các kháng sinh này, nhưng không được ghi trên nhãn thuốc metformin. Với tờ thông tin sản phẩm được phê duyệt tại Anh, tương tác này không được đề cập trên nhãn thuốc chứa metformin. Cảnh báo liên quan đến tương tác này chỉ được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc chứa levofloxacin.

Tương tác sertralin - quetiapin và hội chứng serotonin

Tính đến ngày 10/11/2017, Vigibase đã ghi nhận 29 báo cáo về hội chứng serotonin nghi ngờ do sử dụng đồng thời sertralin - quetiapin và 15 báo cáo về hội chứng ác tính do thuốc an thần. Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin hoặc hội chứng ác tính do thuốc an thần tăng khi sử dụng đồng thời thuốc chống loạn thần, như quetiapin, cho bệnh nhân đang dùng sertralin, như mô tả trong tờ thông tin sản phẩm của sertralin được phê duyệt tại Anh. Khi sử dụng đơn độc, thuốc chống loạn thần quetiapin cũng được báo cáo có thể gây ra hội chứng ác tính do thuốc an thần. Tuy nhiên, nguy cơ hội chứng serotonin tăng khi dùng đồng thời quetiapin và sertralin không được ghi trên nhãn của các thuốc này.

Tương tác tacrolimus - acid mycophenolic và nguy cơ tăng nồng độ thuốc trong máu

Tính đến ngày 10/11/2017, Vigibase đã ghi nhận 24 báo cáo nghi ngờ do tacrolimus hoặc acid mycophenolic, hoặc tương tác giữa 2 thuốc này, liên quan đến tăng nồng độ thuốc trong máu.

Tờ thông tin sản phẩm của acid mycophenolic tại Anh đề cập đến việc phơi nhiễm với thuốc này tăng khi sử dụng đồng thời với tacrolimus (so với khi dùng đồng thời với ciclosporin). Bác sĩ được khuyến cáo lưu ý đến sự gia tăng nồng độ thuốc này và hiệu chỉnh liều acid mycophenolic phù hợp. Tuy nhiên, tờ thông tin sản phẩm của tacrolimus tại Anh không đề cập đến tương tác này. Ngược lại, FDA Hoa Kỳ cảnh báo tương tác này trong tờ thông tin sản phẩm của tacrolimus nhưng không đề cập tới trong tờ thông tin sản phẩm của acid mycophenolic.

Tương tác aspirin - dipyridamol và nguy cơ đi ngoài phân đen

Tính đến ngày 10/11/2017, Vigibase đã ghi nhận 30 báo cáo đi ngoài phân đen (*malaena*) nghi ngờ do aspirin (hoặc dipyridamol hoặc tương tác giữa 2 thuốc). Số lượng báo cáo tăng lên đến 85 báo cáo khi bổ sung thuật ngữ xuất huyết tiêu hóa (*gastrointestinal haemorrhage*).

Nhãn thuốc phối hợp 2 hoạt chất này được FDA Hoa Kỳ phê duyệt có đề cập đến

“tăng nguy cơ xuất huyết” khi sử dụng aspirin và dipyridamol giải phóng kéo dài. Ngược lại, tờ thông tin sản phẩm phối hợp tại Anh đưa ra thông tin tỷ lệ mắc biến cố xuất huyết không tăng khi dùng đồng thời 2 thuốc.

Tuy nhiên, tờ thông tin sản phẩm tại Anh của aspirin (75 mg) nêu rằng có sự gia tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa khi dùng đồng thời với thuốc chống kết tập tiểu cầu như dipyridamol. Tương tự, tờ thông tin sản phẩm của aspirin tại Hoa Kỳ cũng đề cập đến sự gia tăng nguy cơ khi sử dụng đồng thời aspirin và thuốc chống đông, nhưng không đề cập cụ thể dipyridamol. Hơn nữa, thông tin trong nhãn thuốc dipyridamol cũng không thống nhất: Tờ thông tin sản phẩm tại Hoa Kỳ không đề cập đến nguy cơ xuất huyết và nhãn thuốc tại Anh cho rằng việc sử dụng đồng thời với aspirin không làm tăng nguy cơ chảy máu.

Điểm tin đáng chú ý từ bản tin Adverse Drug Reaction tháng 9/2018 của HSA

Các thuốc chứa valproat và nguy cơ gây dị tật bẩm sinh

- HSA nhắc lại về nguy cơ gây dị tật bẩm sinh của các thuốc chứa valproat.

- Valproat là chất gây quái thai liên quan đến dị tật bẩm sinh và các rối loạn phát triển ở trẻ bị phơi nhiễm với thuốc trong tử cung của người mẹ.

- Cán bộ y tế nên tư vấn cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản về sự cần thiết sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả khi sử dụng valproat và trao đổi về cân bằng lợi ích - nguy cơ khi phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ.

Amoxicilin, amoxicilin/clavulanat và hội chứng quá mẫn do thuốc

- Các trường hợp mắc hội chứng quá mẫn do thuốc (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*) đã được ghi nhận tại Singapore và các nước trên thế giới.

- Hội chứng DRESS tuy hiếm gặp nhưng có khả năng gây tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng liên quan bao gồm nổi mẩn, sốt, bệnh hạch bạch huyết, bất thường về huyết học và xét nghiệm chức năng gan.

Thuốc cản quang chứa iod và nguy cơ thiếu năng tuyến giáp (đặc biệt ở trẻ sơ sinh)

- Các trường hợp thiếu năng tuyến giáp sau khi phơi nhiễm với thuốc cản quang chứa iod đã được ghi nhận tại các nước trên thế giới, đặc biệt trên trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng.

- Thiếu năng tuyến giáp ở trẻ sơ sinh có thể ảnh hưởng bất lợi đến sự tăng trưởng và phát triển tâm thần của trẻ.

- Cán bộ y tế cần đánh giá và theo dõi chức năng tuyến giáp của trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc cản quang chứa iod, và tiếp tục theo dõi mọi bất thường ở chức năng tuyến giáp đến khi hồi phục.

Cập nhật thông tin về lưu hành, sử dụng thuốc chứa valsartan tại Việt Nam

Ngày 31/8/2018, Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế đã có công văn số 16944/QLD-CL cung cấp thông tin về thuốc chứa valsartan. Theo đó, căn cứ thông báo của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA), Cơ quan Quản lý Dược phẩm Hoa Kỳ, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Đài Loan và một số cơ quan quản lý dược phẩm khác trên thế giới về việc thu hồi các thuốc chứa valsartan được sản xuất từ nguyên liệu valsartan chứa tạp chất N-nitrosodimethylamin (NDMA) của các nhà sản xuất nguyên liệu Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd; Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co. Ltd; Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd; và Hetero Labs Ltd.

Nhằm đảm bảo an toàn cho người sử dụng, đồng thời cung cấp thông tin về thuốc chứa valsartan tiếp tục được sử dụng trong phòng bệnh, chữa bệnh, Cục Quản lý Dược thông báo:

- Thu hồi, ngừng sản xuất, ngừng nhập khẩu nguyên liệu và các thuốc có chứa valsartan được sản xuất từ nguyên liệu valsartan do các công ty Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co. Ltd; Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd; Hetero Labs Ltd sản xuất (chi tiết các thuốc bị thu hồi: Xem trong công văn).

- Cập nhật danh sách các thuốc valsartan đã được công bố tại công văn số 14487/QLD-CL ngày 26/7/2018:

+ Danh mục 1: Danh sách các thuốc chứa valsartan bị đình chỉ lưu hành, thu hồi (39

thuốc trong nước và 15 thuốc nước ngoài).

+ Danh mục 2: Danh sách các thuốc chứa valsartan bị tạm dừng nhập khẩu, lưu hành, sử dụng (13 thuốc).

+ Danh mục 3: Danh sách các thuốc chứa valsartan tiếp tục được lưu hành, sử dụng trong hoạt động phòng bệnh, chữa bệnh (32 thuốc trong nước và 51 thuốc nước ngoài).

Liên quan đến vấn đề này, trước đó Cục Quản lý Dược đã có các công văn số 13125/QLD-CL ngày 10/7/2018 thông báo thu hồi các thuốc chứa valsartan được sản xuất từ nguyên liệu valsartan do Công ty Zhejiang Huahai Pharmaceutical - Trung Quốc sản xuất; công văn số 13441/QLD-CL ngày 13/7/2018 về việc xử lý thuốc chứa hoạt chất valsartan; và công văn số 14487/QLD-CL ngày 26/7/2018 về việc xử lý thuốc chứa được chất valsartan.

Đình chỉ lưu hành, thu hồi sản phẩm nước muối sinh lý SAT BB, số lô ĐL 109 sản xuất ngày 08/6/2018 của Công ty Cổ phần Quốc tế Đại Lợi do không đạt chất lượng

Ngày 07/9/2018, Cục Quản lý Dược đã ban hành công văn số 17253/QLD-MP thông báo đình chỉ lưu hành trên toàn quốc lô sản phẩm nước muối sinh lý SAT BB do không đáp ứng yêu cầu về giới hạn vi sinh vật trong sản phẩm (số lô: ĐL 109; ngày sản xuất: 08/6/2018; hạn dùng: 08/6/2020, số tiếp nhận phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm: 1940/17/CBMP-HN) do Công ty Cổ phần Quốc tế Đại Lợi (địa chỉ: Thôn Lưu Xá, xã Đức Giang, huyện Hoài Đức, TP. Hà Nội) sản xuất.

Cục Quản lý Dược cũng yêu cầu Công ty Cổ phần Quốc tế Đại Lợi gửi thông báo thu hồi tới những nơi phân phối, sử dụng lô sản phẩm nêu trên và tiến hành thu hồi toàn bộ lô sản phẩm không đáp ứng quy định; và yêu cầu Sở y tế TP. Hà Nội kiểm tra Công ty cổ phần quốc tế Đại Lợi trong việc chấp hành pháp luật về sản xuất, kinh doanh mỹ phẩm theo quy định tại Thông tư số 06/2011/TT-BYT ngày 25/01/2011 của Bộ Y tế quy định về quản lý mỹ phẩm và các quy định khác có liên quan và giám sát việc thu hồi lô sản phẩm không đáp ứng quy định.

Quý đồng nghiệp có thể tham khảo nội dung các văn bản trên tại trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>

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

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

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

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

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

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

Người báo cáo có thể là:

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

Cách báo cáo:

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



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

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



Fax: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



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

Email: di.pvcenter@gmail.com

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

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

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

