



TRUNG TÂM Y TẾ TP QUY NHƠN
 QUY NHON CITY HEALTH CENTER

Bản tin

Thông tin thuốc và Dược lâm sàng số 01-2023

I	ĐIỂM TIN	Trang
	TỔ CHỨC KHOA HỌC SỨC KHOẺ (HEALTH SCIENCES AUTHORITY – HSA): CORTICOSTEROID TÁC DỤNG TẠI CHỖ VÀ NGUY CƠ TÔN THƯƠNG DA KHI NGỪNG THUỐC:	1-3
	CƠ QUAN QUẢN LÝ Y TẾ CANADA (HEALTH CANADA): METHOTREXAT VÀ BỆNH THIẾU MÁU TÁN HUYẾT:	4
	CƠ QUAN QUẢN LÝ Y TẾ CANADA (HEALTH CANADA): MỘT SỐ THÔNG TIN CẬP NHẬT VỀ THUỐC ĐIỀU TRỊ VÀ VẮC XIN DỰ PHÒNG COVID-19:	4-5
	CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM Y TẾ PHÁP (ANSM): NGUY CƠ GÂY TÔN THƯƠNG THẬN, ĐƯỜNG TIÊU HÓA, CÁC BỆNH VỀ CHUYỂN HÓA NGHIÊM TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC PHỐI HỢP CODEIN-IBUPROFEN:	5-6
	CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (MEDSAFE): NGUY CƠ NHIỄM ĐỘC THẦN KINH KHI SỬ DỤNG CEPHALOSPORIN:	6-8
II	SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ, AN TOÀN, HIỆU QUẢ	
	CÁC CHẾ PHẨM BỔ SUNG CÓ CHỨA VITAMIN B6 CÓ THỂ GÂY BỆNH THẦN KINH NGOẠI BIÊN: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM ÚC (TGA):	8-11
	VALPROAT – LƯU Ý VỀ CÁC YÊU CẦU HIỆN HÀNH CỦA CHƯƠNG TRÌNH DỰ PHÒNG CHO THAI KỲ, THÔNG TIN VỀ CÁC BIỆN PHÁP ĐẢM BẢO AN TOÀN MỚI SẼ ĐƯỢC CẬP NHẬT TRONG THỜI GIAN TỚI: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM Y TẾ ANH (MHRA):	11-14

I. Điểm tin:

1. Tổ chức khoa học sức khỏe (HSA): Corticosteroid tác dụng tại chỗ và nguy cơ tổn thương da khi ngừng thuốc:

Corticoid tác dụng tại chỗ (TCS) được sử dụng để làm giảm các triệu chứng viêm, ngứa trong nhiều bệnh lý da liễu, trong đó có eczema và vẩy nến. TCS được cấp phép sử dụng ở nhiều nơi bao gồm betamethason, clobetasol, desonid, diflucortolon, fluocinolon, fluticason, hydrocortison, mometason và triamcinolon. Theo HSA, hiện nay đã phát hiện nhiều trường hợp trộn corticoid vào trong các mỹ phẩm làm trắng da lan tràn trên thị trường.



(Ảnh minh họa)

Tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ (TSW)

Tổn thương da khi ngừng steroid tại chỗ (TSW) bao gồm nhiều triệu chứng kết hợp như lệ thuộc vào corticoid, hội chứng đỏ da, viêm da do steroid. Nhiều ý kiến cho rằng TSW phát sinh từ việc lệ thuộc vào corticoid tại chỗ, đặc biệt trong các trường hợp tăng liều, tăng tần suất sử dụng cũng như sử dụng trong thời gian dài. Các biểu hiện trên da sẽ trở nên trầm trọng hơn khi ngừng corticoid tại chỗ và có thể lan rộng với nhiều hình thái tổn thương khác nhau so với tình trạng da ban đầu.

Các tổng quan hệ thống đã đối chiếu và mô tả các đặc điểm lâm sàng của TSW từ các báo cáo ca, chuỗi ca và nghiên cứu mô tả cắt ngang đã được công bố. TSW chủ yếu ảnh hưởng đến vùng mặt, bộ phận sinh dục, với các triệu chứng bao gồm ngứa, bong rít và chàm chích. Thời gian sử dụng TCS trong phần lớn các trường hợp được ghi nhận đều từ 6 tháng trở lên và thời gian khởi phát TSW trong khoảng vài ngày đến vài tháng sau khi ngừng sử dụng TCS. Có hai biểu hiện lâm sàng khác biệt của TSW:

- Tình trạng ban đỏ, phù nề, nóng rát xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân eczema/viêm da cơ địa.
- Tình trạng sần mụn xuất hiện ở những bệnh nhân sử dụng TCS với mục đích làm đẹp (VD: các loại kem làm trắng da có trộn corticoid trên thị trường).

Các nghiên cứu kết luận rằng TSW có khả năng là tác dụng không mong muốn của việc sử dụng TCS thường xuyên, kéo dài và không phù hợp. Tuy nhiên, bằng chứng thu nhận được (VD từ các nghiên cứu quan sát) chưa có độ tin cậy cao và có thể có nguy cơ sai lệch, cần có thêm các nghiên cứu được thiết kế tốt hơn để hiểu và xác định rõ vấn đề này.



(Ảnh minh họa: Tổn thương da khi ngừng Corticoid)

Việc chẩn đoán xác định TSW vẫn là một thách thức do chưa có sự đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán cho TSW, đồng thời TSW cũng có những đặc điểm chồng lấp với các bệnh lý khác, như viêm da dị ứng do tiếp xúc và đợt bùng phát lại tình trạng viêm hoặc nhiễm khuẩn trên da đã có từ trước). Thêm vào đó, việc chẩn đoán bằng các thủ thuật (VD: sinh thiết da) thường hạn chế trong việc phân biệt TSW và sự bùng phát của các bệnh lý trên da sẵn có. Các cơ chế được đề xuất bao gồm giãn mạch do tăng nồng độ NO, rối loạn điều hòa các thụ cảm thể (receptor) của glucocorticoid và hiện tượng dung nạp thuốc nhanh (tachyphylaxis). Tuy nhiên, bằng chứng hiện tại còn nhiều hạn chế và chưa thực sự thống nhất.

Đánh giá của cơ quan quản lý dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe tại Anh (MHRA)

Năm 2021, MHRA đã thực hiện đánh giá các bằng chứng dựa trên y văn đã được công bố cũng như các ca TSW có liên quan đến sử dụng TCS trong phần lớn các ca bệnh được báo cáo. Cơ quan này đã ghi nhận bằng chứng về TSW có liên quan đến sử dụng TCS liên tục, không hợp lý trong thời gian dài ngày càng gia tăng. Mặc dù MHRA chưa ước tính được tình lệ mắc TSW, tuy nhiên cơ quan này có thể đưa ra đánh giá rằng số lượng báo cáo về các trường hợp bị tổn thương da nghiêm trọng là rất hiếm khi xét đến số lượng bệnh nhân điều trị bằng TCS. Đánh giá này đã đi đến kết luận rằng TCS vẫn là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả cho các rối loạn về da khi được sử dụng đúng cách (liều tối thiểu có tác dụng, thời gian sử dụng ngắn hoặc không liên tục trong thời gian kéo dài).

Thực trạng và tư vấn của HSA

Cho đến nay, HSA đã nhận được ba báo cáo về TSW, tất cả đều có liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm bôi ngoài da có chứa TCS kéo dài (vài năm). HSA đã đưa ra thông báo nhằm cảnh báo về việc mua và sử dụng các mỹ phẩm (có thể trộn corticoid) trôi nổi trên thị trường và nâng cao nhận thức về nguy cơ của TSW khi sử dụng TCS kéo dài. HSA cũng đề cập đến vấn đề này trong bản tin cảnh giác được để thông báo cho các nhân viên y tế về những sản phẩm đó và cảnh giác với các triệu chứng của TSW có thể xuất hiện ở những người sử dụng chúng.

Các bác sĩ nên cân nhắc các thông tin trên khi kê đơn TCS cho bệnh nhân và xem xét nguy cơ TSW ở những bệnh nhân có tiền sử sử dụng TCS liên tục kéo dài khi có dấu hiệu lâm sàng. Khuyến khích các nhân viên y tế báo cáo cho HSA về bất kỳ trường hợp nào nghi ngờ TSW liên quan đến việc sử dụng TCS.

2. Cơ quan quản lý y tế Canada (Health Canada): Methotrexat và bệnh thiếu máu tán huyết:

Methotrexat đã được sử dụng tại Canada từ ngày 31 tháng 12 năm 1955, là một loại thuốc chống chuyển hóa được sử dụng trong điều trị một số loại ung thư. Ngoài ra, methotrexat còn được sử dụng trong điều trị các dạng bệnh vẩy nến nặng hoặc viêm khớp vẩy nến, viêm khớp dạng thấp và viêm khớp dạng thấp seronegative.

Thiếu máu tán huyết là tình trạng các tế bào hồng cầu của người bệnh bị phá hủy nhanh hơn được tạo ra. Xét nghiệm máu thường cho thấy số lượng hồng cầu lưới (hồng cầu chưa trưởng thành) tăng lên và có thể tăng cả nồng độ bilirubin tự do trong huyết thanh, lactate dehydrogenase (LDH), trong khi haptoglobin huyết thanh giảm (hoặc không có).

Thiếu máu tán huyết gây ra do thuốc là một phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng có nguy cơ gây tử vong. Rất khó để xác định chính xác tỷ lệ mắc phải do khó có thể thiết lập được phương pháp chẩn đoán rõ ràng và xác định mối liên quan của phản ứng với một tác nhân cụ thể.

Bộ Y tế Canada đã xem xét theo dõi nguy cơ tiềm ẩn của thiếu máu tán huyết khi sử dụng methotrexat. Từ ngày 23 tháng 11 năm 2022, Bộ Y tế Canada đã nhận được 7 báo cáo về biến cố này nghi ngờ có liên quan đến việc sử dụng methotrexat. Hầu hết các trường hợp không báo cáo thông tin về chỉ định, liều lượng và dạng bào chế được sử dụng. Nhìn chung, các bài báo cung cấp thông tin còn hạn chế để đánh giá và một số có thể bị nhầm lẫn với các thuốc dùng đồng thời đã được biết đến với nguy cơ gây thiếu máu tán huyết.

Các bằng chứng hiện có đến nay còn hạn chế, cần có thêm các báo cáo đầy đủ thông tin chi tiết hơn để đánh giá nguy cơ tiềm ẩn này liên quan đến việc sử dụng methotrexat. Các nhân viên y tế nên báo cáo bất kỳ trường hợp thiếu máu tán huyết nào nghi ngờ có liên quan đến methotrexat để hỗ trợ tiếp tục theo dõi và đánh giá nguy cơ này.

3. Cơ quan quản lý y tế Canada (Health Canada): Một số thông tin cập nhật về thuốc điều trị và vắc xin dự phòng COVID-19:

Evusheld (tixagevimab và cilgavimab)

Evusheld (tixagevimab và cilgavimab) có thể không hiệu quả đối với một số biến thể phụ của Omicron SARS-CoV-2 khi sử dụng để dự phòng hoặc điều trị COVID-19. Thuốc không có khả năng chống lại một số biến thể của Omicron SARS-CoV-2 như: Omicron BA.2.75.2, BF.7, BJ.1, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, và XBB. Dữ liệu này đã được bổ sung vào tờ thông tin sản phẩm của thuốc ở Canada.

Spikevax (Vắc xin COVID-19 Moderna)

Ngày 12/01/2023, Bộ Y tế Canada đã cho phép bổ sung liều Spikevax tăng cường để sử dụng cho thanh thiếu niên (từ 12 đến dưới 18 tuổi). Với trẻ từ 12 tuổi trở lên, liều tăng cường 50 mcg có thể được tiêm bắp sau ít nhất 4 tháng kể từ thời điểm hoàn thành các mũi cơ bản.

Thông tin an toàn

Paxlovid (nirmatrelvir và ritonavir) và tái phát COVID-19

Paxlovid (nirmatrelvir và ritonavir) là thuốc kháng virus đường uống dạng phối hợp, được Bộ Y tế Canada cấp phép vào ngày 17/01/2022. Thuốc được chỉ định trong điều trị bệnh COVID-19 thể nhẹ đến trung bình ở người trưởng thành có kết quả dương tính với SARS-CoV-2, và những người có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 thể nặng, bao gồm cả những trường hợp phải nhập viện hoặc tử vong.

Bộ Y tế Canada đã nhận được báo cáo về các trường hợp tái phát COVID-19 sau khi sử dụng Paxlovid. Tái phát COVID-19 là tình trạng khi người nhiễm COVID-19 đã khỏi bệnh thì các triệu chứng của họ khởi phát trở lại hoặc có kết quả dương tính với virus sau khi đã âm tính. Tái phát COVID-19 có thể là hậu quả của quá trình nhiễm virus SARS-CoV-2 tự nhiên ở một số người và thường ở mức độ nhẹ. Tái phát COVID-19 cũng được ghi nhận ở những người điều trị bằng các thuốc kháng virus SARS-CoV-2 khác và giả dược (placebo) trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng điều trị COVID-19.

Tính từ ngày 04/01/2023, Bộ Y tế Canada đã nhận được 23 báo cáo về các trường hợp có khả năng tái phát COVID-19 sau khi sử dụng Paxlovid trong cơ sở dữ liệu cảnh giác dược quốc gia Canada. Bộ Y tế Canada đã đánh giá các báo cáo này cũng như các kết quả từ thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu quan sát. Nhìn chung, không có bằng chứng rõ ràng để xác định sự tái phát COVID-19 là do Paxlovid. Các thông tin hiện có cũng cho thấy sự tái phát COVID-19 không làm thay đổi lợi ích của thuốc Paxlovid, bao gồm giảm tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong. Việc sử dụng Paxlovid tiếp tục là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả đối với những bệnh nhân COVID-19 ngoại trú có nguy cơ cao tiến triển thành thể nặng.

4. Cơ quan quản lý dược phẩm và sản phẩm y tế Pháp (ANSM): Nguy cơ gây tổn thương thận, đường tiêu hóa, các bệnh về chuyển hóa nghiêm trọng liên quan đến thuốc 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.

- 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 codein, 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 dùng Antarène Codéine 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 của Antarène Codéine

+ Nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc thuốc
 + Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu nhận thấy cần dùng thuốc với liều cao hơn hoặc trong thời gian dài hơn so với khuyến cáo.

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, Antarène Codéine 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 thần, 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 ca xảy ra ở các quốc gia nơi bệnh nhân có thể mua Antarène Codéine 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 làm giảm nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn của codein - ibuprofen.

Tờ tóm tắt các đặc tính của sản phẩm và tờ hướng dẫn sử dụng của Antarène Codéine 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 dùng 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.

5. CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (Medsafe): Nguy cơ nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin:

Các báo cáo về nhiễm độc thần kinh khi sử dụng kháng sinh cephalosporin bao gồm rối loạn chức năng não bộ (encephalopathy), cơn động kinh và/hoặc động kinh rung giật cơ đã được ghi nhận.

Các yếu tố nguy cơ xuất hiện các phản ứng này bao gồm: nhóm bệnh nhân cao tuổi, suy giảm chức năng thận, có bệnh lý nền về rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng cephalosporin đường tiêm tĩnh mạch.

Cần nhắc sử dụng cephalosporin do tiềm ẩn nguy cơ gây nhiễm độc thần kinh ở những người có các yếu tố nguy cơ trên và có tình trạng bệnh thần kinh mới khởi phát không rõ nguyên nhân.

Nhiễm độc thần kinh có thể xuất hiện khi sử dụng bất kỳ cephalosporin thế hệ nào

Cephalosporin là kháng sinh beta lactam phổ rộng, thuốc có thể được sử dụng trong phác đồ điều trị đầu tay (first-line) và phác đồ điều trị thay thế (second-line) trong nhiều bệnh lý nhiễm khuẩn.

Cephalosporins bao gồm 5 thế hệ, dựa trên đặc tính phổ kháng khuẩn và lịch sử nghiên cứu phát triển thuốc.

Bảng 1: Phân loại kháng sinh cephalosporins theo thế hệ lưu hành tại New Zealand

Thế hệ 1	Thế hệ 2	Thế hệ 3	Thế hệ 4	Thế hệ 5
Cefazolin	Cefuroxim	Cefotaxim	Cefepim	Ceftarolin fosamil
Cefalexin	Cefaclor	Ceftazidim		Ceftolozan*
		Ceftriaxon		

* *Ceftolozan ở dạng phối hợp với tazobactam*

Các báo cáo ca và báo cáo chuỗi trên thế giới cho thấy, so với các kháng sinh cephalosporin khác, nhiễm độc thần kinh chủ yếu ghi nhận được khi sử dụng cefepime. Tuy nhiên phản ứng này cũng đã được báo cáo đối với các kháng sinh cephalosporin thế hệ khác.

Nhiễm độc thần kinh gây ra bởi cephalosporin có thể biểu hiện bằng nhiều các phản ứng khác nhau

Các báo cáo về nhiễm độc thần kinh do cephalosporin được mô tả chủ yếu với các tình trạng rối loạn chức năng liên quan đến bệnh lý não, cơn động kinh và động kinh rung giật cơ.

Bệnh lý não (encephalopathy) là thuật ngữ rộng bao hàm tất cả các bệnh lý làm rối loạn chức năng não bộ, như thay đổi trạng thái tinh thần, biểu hiện thông qua một loạt các triệu chứng từ lú lẫn đến suy giảm ý thức.

Các cơn động kinh liên quan đến dùng cephalosporin có thể biểu hiện dưới dạng co giật hoặc không co giật với cơ chế cephalosporin làm rối loạn chức năng của chất dẫn truyền thần kinh gamma-aminobutyric acid (GABA).

Các triệu chứng nhiễm độc thần kinh được báo cáo xuất hiện trong vòng vài ngày từ lúc bắt đầu điều trị và biến mất sau khi ngừng thuốc.

Suy giảm chức năng thận là một yếu tố nguy cơ, đặc biệt nếu bệnh nhân không được hiệu chỉnh liều

Cephalosporin được thải trừ qua thận. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gặp tình trạng tích lũy cephalosporin, nếu không hiệu chỉnh liều phù hợp có thể dẫn đến nguy cơ gặp độc tính.

Các yếu tố nguy cơ khác đối với nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin như: bệnh nhân cao tuổi, rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng cephalosporin đường tiêm tĩnh mạch với liều cao.

Những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền nặng có thể tăng nhạy cảm với các phản ứng nhiễm độc thần kinh do tăng khả năng xâm nhập của cephalosporin vào thần kinh trung ương.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

Nhận biết về nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin cho bệnh nhân là một thách thức lớn bởi bệnh nhân dùng kháng sinh thường đi kèm với nhiều yếu tố nguy cơ tiềm ẩn.

Tháng 12 năm 2022, MARC đã khuyến cáo các nhân viên y tế nên cân nhắc nguy cơ xảy ra tình trạng nhiễm độc thần kinh khi sử dụng cephalosporin ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nêu trên và tình trạng bệnh lý thần kinh

mới khởi phát không rõ nguyên nhân. Trong những trường hợp như vậy, việc ngừng thuốc có thể là phù hợp.

Các báo cáo ca ở New Zealand

Kể từ ngày 31 tháng 10 năm 2022, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (CARM) đã nhận được một số báo cáo mô tả tình trạng nhiễm độc thần kinh gây ra khi sử dụng cephalosporin (Bảng 2).

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong những trường hợp này bao gồm cơn động kinh, cơn co giật cơ, lú lẫn, bệnh lý rối loạn chức năng não bộ, kích động, ảo giác và mê sảng.

Bảng 2: Các trường hợp có khả năng nhiễm độc thần kinh do cephalosporin gây ra được báo cáo về Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại New Zealand (CARM), kể từ ngày 31 tháng 10 năm 2022

Thế hệ	Cephalosporin	Số báo cáo	CARM IDs
1	Cefazolin	7	58339, 77512, 86695, 97392, 105241, 122558, 137985
	Cefalexin	2	123136, 136282
2	Cefuroxim	6	24559, 26025, 26764, ^b 52754, 57256, 87469
	Cefaclor	3	22512, 33509, 50548
3	Cefotaxim	2	26764, ^b 105295
	Ceftazidim	2	28172, 136000
	Ceftriaxon	2	107950, 110187
4	Cefepim	2	98398, 108616

Chú ý:

+ Không có báo cáo của cephalosporin thế hệ 5: ceftarolin và ceftolozan

+ Báo cáo 26764 có 2 thuốc nghi ngờ là cefuroxim và cefotaxim

II. Sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả:

1. Các chế phẩm bổ sung có chứa vitamin B6 có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên: Thông tin từ Cơ quan quản lý Dược phẩm Úc (TGA)

Vitamin B6 (pyridoxine) có trong nhiều chế phẩm bổ sung vitamin tổng hợp và khoáng chất, các chế phẩm có chứa vitamin B6 có thể dễ dàng tiếp cận và sử dụng mà không cần kê đơn. Nhận thức về vitamin B6 có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại biên của nhiều người đến nay còn hạn chế, bệnh có các triệu chứng đặc trưng như ngứa, bỏng rát hoặc cảm giác tê thường gặp ở bàn tay, bàn chân. Sử dụng vitamin B6 ngay ở liều thấp cũng có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại biên nhưng những người có khả năng cao mắc bệnh thường do họ sử dụng nhiều hơn một chế phẩm bổ sung.



TGA đã nhận được hơn 30 báo cáo về bệnh thần kinh ngoại biên nghi ngờ liên quan đến các chế phẩm có chứa vitamin B6. Đây là một tác dụng không mong muốn đã được biết đến của vitamin B6 nhưng những báo cáo nhận được cho thấy một số người chưa nhận thức được điều này và không nhận thấy rằng vitamin B6 có trong nhiều chế phẩm bổ sung.

Khuyến cáo người bệnh nếu đang sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm bổ sung/thực phẩm bảo vệ sức khỏe nên:

- Kiểm tra thành phần có chứa vitamin B6 không. Nên tìm tất cả các tên gọi khác của vitamin B6 trên nhãn.
- Kiểm tra tổng liều vitamin B6 đang sử dụng mỗi ngày. Mặc dù liều lượng tối đa cho phép hàng ngày ở mỗi sản phẩm đã giảm xuống 100 mg đối với người lớn (và thấp hơn đối với trẻ em tùy theo độ tuổi), khả năng mắc bệnh thần kinh ngoại biên vẫn có thể xảy ra ngay ở liều rất thấp (dưới 50 mg). Nguyên nhân một số người bệnh có khả năng cao gặp tác dụng không mong muốn này hơn những người khác đến nay vẫn chưa rõ ràng.
- Cần chú ý với những triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên như ngứa, bỏng rát hoặc cảm giác tê ở bàn tay và bàn chân, ngừng sử dụng (các) sản phẩm nếu gặp phải các triệu chứng trên.
- Trao đổi với nhân viên y tế nếu có bất kỳ lo lắng hoặc thắc mắc về bệnh thần kinh ngoại biên hoặc các sản phẩm chứa vitamin nhóm B, bao gồm cả lợi ích của việc bổ sung vitamin B6 có lớn hơn nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại biên hay không.

Thông tin chi tiết

Đây có phải là phát hiện mới không?

Bệnh thần kinh ngoại biên do vitamin B6 là một tác dụng không mong muốn đã được biết đến từ trước

Tuy nhiên, TGA vẫn tiếp tục nhận được các báo cáo về biến cố bất lợi này. Điều đó cho thấy vẫn có rất nhiều người không nhận thức được vitamin B6 có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại biên và không nhận thấy rằng vitamin có trong nhiều loại thực phẩm bổ sung, bao gồm các chế phẩm vitamin tổng hợp và khoáng chất.

Nhiều báo cáo cho thấy nhiều người dùng nhiều hơn một loại thực phẩm bổ sung nhưng không được cảnh báo về nguy cơ gặp biến cố này. Nguyên nhân là do trước đây các sản phẩm chứa vitamin B6 với liều hàng ngày dưới 50mg không yêu cầu phải có cảnh báo trên nhãn.

Bệnh thần kinh ngoại biên là gì?

Bệnh thần kinh ngoại biên là một loại tổn thương thần kinh gây ngứa, bỏng rát hoặc cảm giác tê ở các chi, thường là bàn tay hoặc bàn chân. Có nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra bệnh thần kinh ngoại biên - một trong những nguyên nhân phổ biến nhất là đái tháo đường.

Bệnh thần kinh ngoại biên cũng là tác dụng không mong muốn đã được biết đến khi sử dụng vitamin B6 liều cao hoặc kéo dài. Những người mắc bệnh thần kinh ngoại biên do vitamin B6, khi tiếp tục sử dụng vitamin có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh.

Vitamin B6

Vitamin B6 là một loại vitamin tan trong nước và có trong thức ăn. Ở dạng này, vitamin B6 không gây bệnh thần kinh ngoại biên.

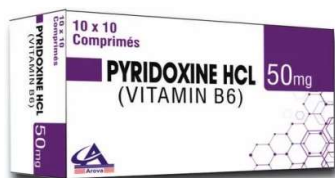
Tuy nhiên, vitamin B6 thường có phổ biến trong các sản phẩm như chế phẩm vitamin tổng hợp và khoáng chất, vitamin nhóm B tổng hợp, thường kết hợp với magie và kẽm.

Ở Australia, hiện nay có khoảng hơn 1500 chế phẩm có chứa vitamin B6. Đa số là các thực phẩm bổ sung có thể dễ dàng tiếp cận tại các cửa hàng và nhà thuốc mà không cần kê đơn.

Tên khác của vitamin B6

Có 3 dạng vitamin B6 có sẵn trong các sản phẩm, và thường được ghi tên trên nhãn:

Pyridoxin hydroclorid



Pyridoxal 5-phosphat



Pyridoxal 5-phosphat monohydrat



(Ảnh minh họa)

Các công ty dược phẩm phải ghi các tên này trên nhãn nhưng không bắt buộc sử dụng tên chung “vitamin B6”. Do vậy cần kiểm tra tất cả các tên này để biết lượng vitamin B6 đang sử dụng.

Quy định mới về dán nhãn và sử dụng

Nhãn cảnh báo

CẢNH BÁO - Ngừng sử dụng các chế phẩm có chứa vitamin B6 nếu cảm thấy ngứa, bông rớt hoặc tê bì và đến gặp bác sĩ tư vấn càng sớm càng tốt.

Hiện nay, chỉ có các sản phẩm chứa vitamin B6 với liều hàng ngày trên 50 mg mới có cảnh báo về các triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên và có cụm từ “chứa vitamin B6” ở trên nhãn.

TGA đã cập nhật quy định cho các chế phẩm chứa vitamin B6 như sau:

- Các chế phẩm chứa vitamin B6 với liều hàng ngày trên 10mg phải có cảnh báo về bệnh thần kinh ngoại biên.
- Liều vitamin B6 hàng ngày tối đa cho phép trong các sản phẩm được giảm từ 200 mg xuống 100 mg đối với người lớn, đối với trẻ em giới hạn liều hàng ngày thấp hơn tùy thuộc vào độ tuổi
- Kể từ ngày 01/03/2023, các sản phẩm chứa vitamin B6 phải tuân theo các quy định mới này.

TGA sẽ tiếp tục tìm kiếm các bằng chứng và báo cáo mới về biến cố bất lợi liên quan đến vitamin B6 và bệnh thần kinh ngoại biên và đánh giá hiệu quả của quy định mới về các cập nhật trên nhãn trong quá trình sử dụng.

Tại sao TGA thực hiện các thay đổi về cách ghi nhãn và sử dụng này

Sau khi nhận được hơn 30 báo cáo về bệnh thần kinh ngoại biên với đầy đủ thông tin cho thấy mối liên quan ở mức độ có thể với các sản phẩm chứa vitamin B6, TGA đã tiến hành đánh giá và thấy rằng:

- Bệnh thần kinh ngoại biên có thể xảy ra với liều hàng ngày dưới 50mg vitamin B6
- Bệnh thần kinh ngoại biên có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng nhiều sản phẩm chứa vitamin B6
- Nguy cơ xảy ra biến cố giữa các cá thể là khác nhau - không có liều tối thiểu, thời gian sử dụng tối thiểu hoặc yếu tố nguy cơ được xác định

Nhiều trường hợp, người sử dụng không biết sản phẩm đang dùng có chứa vitamin B6 vì các sản phẩm này ghi nhãn là thực phẩm bổ sung magie.

Những trường hợp khác, một số người đã dùng nhiều sản phẩm không có nhãn cảnh báo về bệnh thần kinh ngoại biên vì mỗi sản phẩm đều chứa một lượng vitamin B6 thấp.

2. Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA): Valproat – Lưu ý về các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ, thông tin về các biện pháp đảm bảo an toàn mới sẽ được cập nhật trong thời gian tới

Trước những dữ liệu về an toàn của phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ, bài viết này lưu ý với nhân viên y tế về những nguy cơ có thể xảy ra trong thời kỳ mang thai và các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ. Đồng thời cung cấp thông tin về những nguy cơ tiềm ẩn ở những đối tượng bệnh nhân khác có dùng valproat sau khi đánh giá dữ liệu cập nhật về an toàn thuốc. Theo khuyến cáo của Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHM), các biện pháp đảm bảo an toàn mới đối với thuốc chứa valproat sẽ được áp dụng trong thời gian tới.

CHM đã thành lập một nhóm liên ngành y tế để hỗ trợ việc ứng dụng các biện pháp đảm bảo an toàn mới vào thực hành lâm sàng thông qua một chương trình phát triển từng bước dựa trên những lựa chọn ưu tiên về an toàn

cho bệnh nhân. Chương trình có sự giám sát của các cơ quan chăm sóc sức khỏe để đảm bảo việc chăm sóc bệnh nhân liên tục không bị gián đoạn.

Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng valproat không được tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa. Khuyến cáo bệnh nhân nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi, nhân viên y tế cần phải cân nhắc tất cả các lựa chọn thuốc động kinh thay thế khác và tham khảo đánh giá ảnh hưởng của chúng đối với thai kỳ.



Các biện pháp an toàn hiện hành đối với bệnh nhân có phơi nhiễm valproat trong thai kỳ

Valproat (dưới dạng natri valproat hoặc acid valproic) được cấp phép sử dụng trong điều trị bệnh động kinh và rối loạn lưỡng cực. Thuốc này cũng được kê đơn ngoài chỉ định trên nhãn (off-label) trong những tình trạng bệnh lý khác.

Valproat là một thuốc có khả năng gây dị tật thai nhi cao. Sự phơi nhiễm với thuốc trong thời kỳ mang thai có liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh (11%) và rối loạn phát triển thần kinh (30–40%) ở trẻ, có thể dẫn đến tàn tật vĩnh viễn. Những thông tin hiện có không chỉ rõ nguy cơ có thể xảy ra trong một giai đoạn cụ thể nào của thai kỳ và do đó, không thể loại trừ ảnh hưởng của valproat trong suốt thời gian mang thai.

Do những ảnh hưởng nghiêm trọng đến thai nhi liên quan tới việc sử dụng valproat trong thai kỳ, khuyến cáo không nên sử dụng thuốc này cho bé gái và phụ nữ có khả năng sinh con, trừ khi các phương pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Kể từ tháng 4/2018, chương trình Dự phòng cho thai kỳ (PPP) đối với valproat được đưa ra nhằm tăng cường củng cố khuyến cáo trên như một yêu cầu cần thiết đối với việc sử dụng valproat ở những người có khả năng sinh con.

Đánh giá dữ liệu an toàn của valproat:

Vào năm 2022, Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHM) đã đánh giá dữ liệu an toàn liên quan đến valproat, bao gồm dữ liệu kê đơn cho thấy sử dụng thuốc ở bệnh nhân nữ và một số trường hợp dùng thuốc trong suốt thai kỳ vẫn còn tiếp diễn. Đồng thời ủy ban cũng bổ sung thông tin về nguy cơ tiềm ẩn của thuốc này ở bệnh nhân nam. CHM cũng cân nhắc xem xét đến góc độ quan điểm của bệnh nhân và các đối tượng liên quan khác đối với sử dụng valproat và cách quản lý nguy cơ của thuốc hiện tại.

Mặc dù tỷ lệ sử dụng valproat ở bệnh nhân nữ đã giảm kể từ khi áp dụng chương trình Dự phòng cho thai kỳ từ năm 2018, tuy nhiên không thể chủ quan vì gần đây mức giảm này đã chững lại và giữ nguyên (theo số liệu báo cáo tháng 3/2022 của Cơ quan đăng ký thuốc và Thai kỳ - sử dụng thuốc chống động kinh cho phụ nữ từ 0-54 tuổi ở Anh). Hơn nữa, tuy số lượng phụ nữ được kê đơn valproat trong khoảng thời gian 6 tháng đã giảm kể từ năm 2018, nhưng trong báo cáo mới nhất của cơ quan đăng ký (công bố tháng 9/2022) có lưu ý rằng 17 trường hợp bệnh nhân nữ được kê đơn valproat trong thai kỳ đã được bổ sung mới vào dữ liệu từ 10/2021 đến 3/2022.

Đánh giá cũng xem xét dữ liệu về các nguy cơ tiềm ẩn khác của valproat, như đã chỉ ra trên tờ thông tin sản phẩm, valproat có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới, tuy nhiên có một số bằng chứng cho thấy khi ngừng thuốc, nguy cơ này giảm dần. Ngoài ra, dữ liệu được thu thập từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật như chuột chưa trưởng thành, chuột trưởng thành và chó thí nghiệm cũng ghi nhận ảnh hưởng bất lợi của valproat trên hệ sinh sản của động vật giới đực, cũng như các nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng bởi ngoại di truyền (sự tương tác giữa bộ gen và môi trường) của valproat và các nguy cơ di truyền thể hệ. Hiện tại có rất ít dữ liệu về những nguy cơ này ở người và các nghiên cứu tiếp theo đang được lên kế hoạch thực hiện. Ngoài ra còn có một nghiên cứu hồi cứu đang được tiến hành về ảnh hưởng của phơi nhiễm valproat đến trẻ sơ sinh khi người cha sử dụng thuốc.

CHM khuyến cáo và đề xuất các biện pháp mới

Trên cơ sở các bằng chứng hiện tại, CHM đã đề xuất một số hành động quản lý để tăng cường hơn nữa các biện pháp đảm bảo an toàn khi sử dụng valproat. Trong thời gian tới, các biện pháp này sẽ được đưa ra dựa theo mức độ ưu tiên của bệnh nhân. Khuyến cáo về thời điểm áp dụng các biện pháp này sẽ được CHM cung cấp sau khi hoàn thiện kế hoạch và tham khảo ý kiến của đầy đủ các đối tượng liên quan. Ở thời điểm hiện tại, không cần thực hiện hành động nào ngoại trừ đối với phụ nữ có khả năng sinh con không tham gia Chương trình Dự phòng thai kỳ.

CHM khuyến cáo không nên điều trị bằng valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi (kể cả nam hay nữ), trừ khi 2 bác sĩ chỉ định độc lập và không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc có khả năng dung nạp được. Đối với những bệnh nhân dưới 55 tuổi hiện đang sử dụng valproat, nên có đánh giá của 2 bác sĩ chuyên khoa và minh chứng cho thấy không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được, hoặc không có nguy cơ bất lợi khi điều trị bằng valproat. CHM khuyến cáo các biện pháp này nên được áp dụng cho những người dưới 55 tuổi vì đây là nhóm tuổi có nhiều khả năng bị ảnh hưởng bởi những nguy cơ do sử dụng valproat trong thai kỳ và nguy cơ gây suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới.

Các biện pháp khác do CHM đề xuất bao gồm các cảnh báo bổ sung trong tờ thông tin sản phẩm, cập nhật các tài liệu hướng dẫn và giám sát tốt việc tuân thủ các biện pháp đảm bảo an toàn mới.

Các bác sĩ nên tiếp tục tham khảo các nghiên cứu mới về thuốc điều trị động kinh khi xem xét kê đơn cho bệnh nhân nữ trong thai kỳ, đặc biệt là lamotrigin và levetiracetam không liên quan đến sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ người sử dụng thuốc này nói chung. CHM cũng lưu ý rằng những nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ đang được xem xét đánh giá.

Phải tiếp tục tuân thủ các yêu cầu của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ

Phải tiếp tục tuân thủ đầy đủ Chương trình Dự phòng cho thai kỳ đối với valproat, bao gồm việc đánh giá đơn thuốc hàng năm và cam kết chấp nhận rủi ro. Khuyến cáo bệnh nhân nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa.. Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng valproat không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của các bác sĩ chuyên khoa.

Sử dụng valproat ngoài các chỉ định được cấp phép

Valproat còn được sử dụng ngoài các chỉ định được cấp phép để điều trị đau nửa đầu và các tình trạng sức khỏe tâm thần khác. Người kê đơn nên đánh giá các nguy cơ liên quan đến valproat và có ý thức về trách nhiệm cao hơn khi sử dụng valproat ngoài chỉ định được cấp phép. Valproat phải được kê đơn và cấp phát cho phụ nữ có khả năng mang thai theo Chương trình Dự phòng thai kỳ đối với valproat.

Thông tin cho nhân viên y tế

Tiếp tục tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp phòng ngừa hiện hành, bao gồm việc không kê đơn valproat cho bé gái hoặc phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các phương pháp điều trị thay thế không hiệu quả hoặc không dung nạp được, và việc kê đơn valproat cho phụ nữ có khả năng mang thai không có thuốc điều trị thay thế là phù hợp với Chương trình Dự phòng cho thai kỳ.

CHM khuyến cáo cần cân nhắc kỹ lưỡng hơn khi kê đơn valproat và có thể phải áp dụng biện pháp giảm thiểu nguy cơ, cụ thể là 2 bác sĩ nên độc lập đánh giá và cho thấy rằng không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được cho bệnh nhân dưới 55 tuổi.

Xem xét tất cả các lựa chọn điều trị phù hợp khác trước khi kê đơn valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi.

Những biện pháp an toàn mới sẽ được áp dụng trong thời gian tới. Trong thời gian chờ đợi, các bác sĩ và dược sĩ nên tiếp tục cung cấp các đơn thuốc valproat lặp lại cho bệnh nhân và người cấp phát phải đảm bảo bệnh nhân có được cấp thẻ, tờ hướng dẫn sử dụng và trên bao bì thuốc có cảnh báo đối với phụ nữ có thai

Những bệnh nhân đang sử dụng valproat được khuyến cáo không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

*Được biên soạn bởi Ban Biên tập “Bản tin Thông tin thuốc & Dược lâm sàng”
Bệnh viện Đa khoa thành phố Quy Nhơn.*

Nguồn tham khảo: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/>