

THÔNG TIN THUỐC
Tháng 6/2019

1/- Paracetamol và nguy cơ gây ra các phản ứng dị ứng da nghiêm trọng

- Ngày 01/08/2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) có cảnh báo về nguy cơ xảy ra các phản ứng dị ứng ngoài da tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Stevens Johnson (SJS), hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và ban mụn mủ cấp vô khuẩn toàn thân (AGEP) liên quan đến việc sử dụng paracetamol. Đây là một thuốc giảm đau hạ sốt được sử dụng rộng rãi dưới dạng thuốc không kê đơn (OTC).

- FDA yêu cầu nhà sản xuất bổ sung thông tin về nguy cơ xảy ra các phản ứng dị ứng da nghiêm trọng trên vào mục cảnh báo trong nhãn thuốc của các chế phẩm thuốc kê đơn chứa paracetamol và các thuốc chứa paracetamol xin đăng ký mới dưới dạng thuốc OTC.

- Mối quan hệ giữa paracetamol và các phản ứng dị ứng ngoài da nghiêm trọng này đã được khẳng định bởi những trường hợp gặp các phản ứng khi sử dụng paracetamol và phản ứng lặp lại khi tái sử dụng thuốc đã được mô tả trong y văn và những trường hợp ghi nhận trong Hệ thống báo cáo các biến cố có hại của FDA. Ngoài ra, mối quan hệ giữa thuốc và phản ứng còn được khẳng định từ kết quả của một số nghiên cứu bệnh chứng.

- Cán bộ y tế cần trao đổi với bệnh nhân cách phát hiện các triệu chứng phản ứng dị ứng ngoài da nghiêm trọng và khuyến cáo bệnh nhân ngừng thuốc ngay khi có các biểu hiện nổi mẩn da ban đầu hoặc bất kỳ biểu hiện quá mẩn nào khác.

- Cán bộ y tế cần nhắc nhở bệnh nhân paracetamol có thể ở dạng thuốc không kê đơn hoặc là một thành phần của thuốc kê đơn phối hợp cố định liều để giảm đau, điều trị ho, cảm lạnh, dị ứng và mất ngủ.

- Các thuốc khác để hạ sốt và giảm đau như NSAIDS cũng có nguy cơ gây ra các phản ứng dị ứng da nghiêm trọng. Tuy nhiên, hiện chưa có bằng chứng chứng tỏ khả năng dị ứng chéo giữa paracetamol và các thuốc giảm đau/hạ sốt khác.

Tài liệu tham khảo:

Websibe: <http://canhgacduoc.org.vn/>

2/- Dùng Corticoid tự nhiên và tổng hợp với vai trò chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch

Vai trò chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch: Các tác dụng này có cơ chế liên quan với nhau. Ở liều thấp, chỉ thể hiện tính chống viêm, chống dị ứng; ở liều cao thể hiện thêm tính ức chế miễn dịch:

- Làm bền vững màng lysosom. Ngăn phóng thích các yếu tố tác động lên mạch máu, các yếu tố thu hút hóa ứng động. Giảm bài tiết các enzym hủy protein và mô mỡ.
- Làm tăng nồng độ lipocortin, ức chế phospholipase, ức chế cyclo-oxygenase-2 giảm sản sinh ra chất gây viêm prostaglandin.
- Làm giảm tế bào lympho, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại biên và giảm sự di chuyển của chúng vào các mô để gây hiện tượng viêm.
- Ức chế việc sản xuất các chất đáp ứng miễn dịch cytokin như interleukin-1- 6 và TNF (từ đại thực bào, tế bào đơn nhân), interleukin -1-2-3-6 và TNF (từ lympho bào), nên chống dị ứng, chống viêm, khi nồng độ cao thì ức chế miễn dịch.

Ngay khi không suy thận, vẫn dùng hydrocortison trong chống viêm, dị ứng, bệnh tự miễn. Có thể dùng các corticoid tổng hợp khác thay thế khác như Prednisolon, methylprednisolon, Dexamethason.

Những chú ý khi dùng chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch

Tùy theo bệnh, trạng thái bệnh, mà chọn dạng bào chế phù hợp theo một số nguyên tắc:

- Dạng thuốc uống: khi cần chống viêm dị ứng thể nhẹ (ngứa, viêm da...)
- Dạng thuốc tiêm: thể nặng (cơn hen cấp, sốc phản vệ...)

Không dùng dạng tiêm, dạng uống kéo dài quá 10 ngày.

- Dạng thuốc dùng ngoài: tùy theo vị trí: ở vị trí da, niêm mạc mỏng mảnh hoặc da của trẻ em chỉ được dùng loại yếu, nồng độ thấp, đặc biệt không được bôi lên mặt. Tùy theo thể: thể cấp có chảy nước màu vàng cần dùng loại có độ loãng cao (như cream); thể mạn khô, tróc vảy thì dùng dạng có “độ đặc” hơn (như thuốc mỡ); nếu dùng loại nhũ tương chứa corticoid mạnh thì ở thể cấp chảy nước hoặc mạn, có vảy khô trên da dùng dạng nhũ tương có nhiều nước (30% dầu, 70% nước), nếu ở vùng đầu hay vùng có lông thì dùng loại nhũ tương có nhiều dầu (70% dầu, 30% nước).

Trên thị trường thường có hydrocortison dùng ngoài dưới dạng Caceponat dạng 21- acetat 17-propionat, dạng 17 - alpha butyrate, dạng 17- alpha butyrat 21-propionat, dạng 21-bedazac ester.

Tác dụng phụ và cách khắc phục:

- *Gây suy thận cấp:* ngừng dùng đột ngột sẽ gây suy thận cấp. Không ngừng đột ngột, nếu dùng kéo dài cần dùng xen kẽ ACTH.
- *Gây rối loạn chất điện giải - nước, tăng huyết áp (HA):* hydrocortison giữ Na^+ , ứ nước, hạ K^+ máu, gây rối loạn cơ tim, cơ vận động, làm tăng đường huyết, co mạch, tăng HA. Không dùng liều cao/ và hoặc kéo dài (vì dễ bị tai biến này).

- *Gây loét dạ dày và tá tràng*: hydrocortison ức chế tiết ra chất bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng (prostaglandin); kích thích tiết dịch vị (axít chlohydric), gây viêm dạ dày, tá tràng; nếu có sẵn bệnh viêm loét dạ dày tá tràng thì có thể gây xuất huyết đột ngột. Không dùng với người có tiền sử hay đang bị bệnh này

- *Làm tăng khả năng bị nhiễm khuẩn*: Khi nhiễm khuẩn nhẹ dùng kháng sinh (ức chế vi khuẩn) phối hợp với hydrocortison (chống viêm) sẽ làm giảm triệu chứng, khỏi bệnh sớm. Khi nhiễm khuẩn nặng không được dùng phối hợp, vì hydrocortison làm suy giảm miễn dịch, tăng nặng sự nhiễm khuẩn.

- *Gây loãng xương*: khoảng 30 - 50% người bệnh dùng hydrocortison liều cao và/hoặc lâu dài sẽ bị tăng thải Ca^{++} dẫn đến loãng xương. Tuy nhiên, dạng corticoid hít dùng kiểm soát hen phế quản lâu dài chưa thấy gây ra tai biến này. Cần chủ động bổ sung Ca^{++} , vitamin D ngay khi có ý định dùng hydrocortison lâu dài.

- *Gây rối loạn tâm thần trầm cảm*: uống hay tiêm hydrocortison nhất là dùng liều cao và/ hoặc kéo dài sẽ bị các rối loạn tâm thần, hay gặp trên những người có tiền sử tâm thần. Rối loạn tâm thần gồm các triệu chứng đơn lẻ hay kết hợp: thay đổi tính tình, lo lắng, sợ hãi, kích thích, cáu bẳn, hưng phấn hay lãnh đạm, thờ ơ, mất ngủ, li bì, trầm cảm. Ở trẻ em: hay có các rối loạn hành vi như nói lắp, quấy khóc. Dùng ngắn ngày có xu hướng bị hưng cảm; dùng dài ngày có xu hướng bị trầm cảm. Rối loạn nhận thức gồm thiếu hụt về trí nhớ, ngôn ngữ, lời nói. Các bệnh dị ứng tự miễn (nói trên) thường kéo dài, không chữa khỏi, tàn phá thể lực, gây stress nặng, tự nó đã gây trầm cảm. Hydrocortison là tác nhân phối hợp làm xuất hiện hay nặng thêm bệnh. Hai loại rối loạn trên sẽ hồi phục sau khi ngừng thuốc, nhanh hay chậm tùy mức. Biện pháp khắc phục là giảm dần đến liều tối thiểu, sau đó ngừng hẳn thuốc.

- *Gây các tai biến về mắt*: từ thập niên 50 các thầy thuốc đã dùng corticoid (đơn độc hay phối hợp với các thuốc khác) trong các bệnh về mắt (như viêm kết mạc dị ứng, viêm bờ mi, viêm kết mạc, viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn...). Corticoid có tính chống viêm chống dị ứng, làm giảm rất nhanh các triệu chứng khó chịu, bệnh chóng khỏi. Tuy nhiên, vì sùng bái cái lợi trước mắt này, có người cứ hễ bị đau mắt là tự ý dùng, không cân nhắc kỹ lưỡng nên bị tai biến.

- *Corticoid ức chế miễn dịch làm giảm hay mất hẳn khả năng đề kháng của mắt*. Khi bị bệnh nhiễm khuẩn nhẹ hay không do nhiễm khuẩn, nếu dùng đúng liều, trong thời gian ngắn sẽ tốt nhưng nếu cứ dùng kéo dài thì corticoid sẽ thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn nấm, gây đục thủy tinh thể, mờ mắt. Nếu bệnh nhiễm khuẩn nặng, ngay khi dùng thuốc tra mắt có chứa kháng sinh phối hợp với corticoid, kháng sinh cũng không phát huy được hiệu lực, bệnh sẽ nặng thêm. Hydrocortison ức chế miễn dịch, thúc đẩy sự phát triển của nấm vi khuẩn, gây đục thủy tinh thể.

- *Ban đỏ dạng đĩa*

Corticoid gây tích tụ chất glycosaminoglycan, tăng sản xuất chất protein-TIGR (Trabercular meshowrk-Inducible Glucocortcoid Response) làm bít các lỗ bè, kết quả là làm tăng nhãn áp, gây bệnh glaucoma góc mở thứ phát. Tác dụng phụ này

xuất hiện sau vài tuần với loại mạnh (biệt dược: *dexaclor, polydexa, maxitrol, predfort*), sau vài tháng với loại nhẹ (biệt dược: *fluometholon*); hay gặp hơn với dạng tra trực tiếp vào mắt, thứ đến là dạng tiêm nội nhãn, không mấy khi gặp ở dạng tiêm, uống, khí dung; hay gặp ở người có tiền sử gia đình bị glaucoma nguyên phát, bị cận thị cao, đái tháo đường, bệnh tổ chức liên kết. Biểu hiện rất kín đáo. Hầu như không có triệu chứng cơ năng (không đau nhức, không đỏ mắt) nên người bệnh đến muộn, buộc phải phẫu thuật, sau đó chức năng thị giác rất kém. Nếu không chữa sớm, sẽ bị mù.

- *Corticoid còn làm mỏng giác mạc.* Trong một số bệnh về mắt như: Rách, loét giác mạc nếu không biết mà dùng thuốc tra mắt có chứa corticoid thì sẽ bị thủng giác mạc.

- *Chỉ dùng hydrocortison tra mắt khi thật cần với thời gian ngắn.* Không được lạm dụng, không dùng kéo dài và trong một số trường hợp tuyệt đối không dùng như rách loét giác mạc.

Tài liệu tham khảo:

Websibe: <http://suckhoedoisong.vn/DS.CKII>. **BÙI VĂN UY**

3/- Thông tin tương tác thuốc

ERGOTAMIN HOẶC DẪN CHẤT

Alcaloid nắm cựa gà dùng với tính chất trợ đẻ hoặc vận mạch và kháng serotonin (dihydroergotamin)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIHYDROERGOTAMIN dung dịch phun mũi 1mL/4 mg; dung dịch uống giọt 50 mL/100 mg; viên nén 5 mg; nang 3 mg.

Diergo-Spray dung dịch phun mũi 4 mg / 1 mL

Ikaran dung dịch uống giọt 100 mg / 50 mL

Seglor lyoc viên nén 5 mg

Tamik nang 3 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Thời kỳ mang thai: Ergotamin làm tăng trương lực cơ tử cung, tăng tần số co và rút ngắn giai đoạn cuối cơ. Dihydroergotamin làm tăng trương lực cơ tử cung yếu hơn rõ rệt. Khả năng trợ đẻ được sử dụng trong kiểm soát chảy máu sau đẻ.

Suy mạch vành: Tăng huyết áp tĩnh mạch do ergotamin làm tăng nhu cầu chuyển hoá của cơ tim, có nguy cơ dẫn đến cơn đau thắt ngực trong trường hợp có bầm chất dễ mắc.

Suy gan: Mặc dầu chuyển hoá của ergotamin còn chưa rõ, người ta biết rằng suy gan làm tăng độc tính và nguy cơ ngộ độc ergotin cấp (thiếu máu cục bộ động mạch

liên quan đến tác dụng co mạch ngoại vi). Dihydroergotamin ít co mạch hơn, nên nguy cơ thấp hơn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Macrolid

Phân tích: Nguy cơ tai biến thiếu máu cục bộ nặng các đầu chi, có thể dẫn đến hoại tử, do ức chế chuyển hoá ergotamin ở gan (hiện nay chưa được mô tả với spiramycin)

Xử lý: Bắt buộc phải hết sức thận trọng, vì thông báo chính thức áp dụng cho mọi thuốc macrolid, người kê đơn phải tránh những phối hợp này. Chống chỉ định phối hợp với tất cả các macrolid, trừ Spiramycin.

Một số dẫn chất hydrogen hoá khác của nấm cựa gà (dihydroergocornin, dihydroergocristin, dihydroergotoxin) không liên quan đến tương tác này.

Sumatriptan

Phân tích: Hai thuốc này có thể được kê đơn riêng rẽ trong bối cảnh migren khó chữa. Người bị migren cũng có thể không biết nên đã trộn lẫn hai thuốc. Đó là tương tác dược lực vì phối hợp hai thuốc co mạch, nhất là khi dùng sumatriptan dạng tiêm.

Xử lý: Phối hợp này chống chỉ định vì nguy cơ xuất hiện co mạch vành và / hoặc phổi. Thay đổi cách điều trị. Thông báo cho người bệnh migren không phối hợp hai thuốc (dihydroergotamin có thể có trong tủ thuốc gia đình).

Thuốc ức chế protease (amprenavir, indinavir)

Phân tích: Có thể tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà (như co mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ đầu chi). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: do thuốc ức chế protease có thể cản trở chuyển hoá ergotamin ở gan (CYP_{3A4}).

Xử lý: Chống chỉ định phối hợp thuốc ức chế protease với alkaloid nấm cựa gà.

Cần nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

Phân tích: Phối hợp các thuốc co mạch, nguy cơ có đợt kịch phát tăng huyết áp với các alkaloid nấm cựa gà có tính chất co mạch.

Xử lý: Cần tránh phối hợp. Thay đổi cách điều trị.

Nitrat (amyl nitrit, nitroglycerin, Nicorandil 5mg)

Phân tích: Sinh khả dụng của dihydroergotamin dạng uống có thể tăng, làm tăng huyết áp tâm thu trung bình thể đứng. Tính đối kháng về tác dụng giữa dihydroergotamin và nitroglycerin có thể làm giảm tác dụng chống đau thắt ngực. Cơ chế: Nitroglycerin do thông qua làm tăng lưu lượng máu nội tạng, nên làm giảm chuyển hoá bước đầu của dihydroergotamin, do đó làm tăng sinh khả dụng dihydroergotamin chống lại giãn mạch của động mạch vành.

Xử lý: Nồng độ trong huyết tương của dihydroergotamin tăng, nên có thể gây nhiễm độc nham cựa gà. Liều lượng dihydroergotamin có thể phải giảm. Theo dõi người bệnh và khuyên người bệnh chú ý phát hiện những dấu hiệu thiếu máu cục bộ ngoại biên.

Thuốc cường giao cảm beta

Phân tích: Với ephedrin, adrenalin và dopamin, nguy cơ thiếu máu cục bộ ngoại vi, hoại thư và cả tăng huyết áp nặng (một số hiếm trường hợp tai biến mạch máu não đã được mô tả) khi chúng được phối hợp với ergotamin, dihydroergotamin, methysergid.

Xử lý: Tránh phối hợp này vì các hậu quả nghiêm trọng có thể xảy ra.

Tài liệu tham khảo: Tương tác thuốc và chú ý khi Chỉ định - Bộ Y tế (NXB Y học Hà Nội 2006)

***Các ý kiến đóng góp gửi về:**

- Tổ thông tin thuốc TTYT Vĩnh Lợi.
- Khoa Dược - TTB - VTYT, Bộ phận Dược lâm sàng TTYT huyện Vĩnh Lợi.

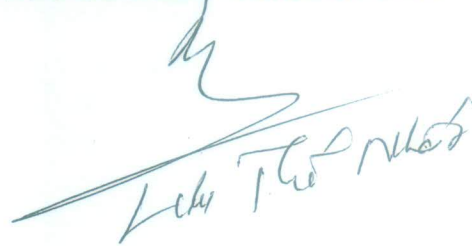
Vĩnh Lợi, ngày 2 tháng 6 năm 2019

TỔ TRƯỞNG THÔNG TIN THUỐC

NGƯỜI VIẾT THÔNG TIN



BS. Võ Hoàng Châu



CT HỘI ĐỒNG THUỐC & ĐIỀU TRỊ

Nơi nhận:

- Ban Giám đốc;
- Bác sĩ, các khoa, phòng lâm sàng, TYT xã, thị trấn;
- Các Dược sĩ lâm sàng;
- Lưu: KD (Nh).



BS. Nguyễn Ngọc Minh