KHOA DƯỢC-TTB-VTYT
TỔ DƯỢC LÂM SÀNG-THÔNG TIN THUỐC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Vĩnh Lợi, ngày tháng năm 2020

THÔNG TIN THUỐC
Tháng 3/2020

I. CẬP NHẬT THÔNG TIN THUỐC NƯỚC NGOÀI

1/ FDA: Ngày 04/3/2020, Cơ quan quản lý Thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ tăng cường cảnh báo đặc biệt tác dụng phụ trên tâm thần của Singulair (*Montelukast*) và các thuốc generic đồng thời yêu cầu giới hạn sử dụng đối với viêm mũi dị ứng

FDA đang tăng cường một cảnh báo hiện có về thay đổi tâm thần và hành vi nghiêm trọng liên quan đến sử dụng monntelukast (*Singulair và các thuốc generic*), một loại thuốc kê đơn cho hen phế quản và dị ứng. Động thái này của FDA được thực hiện sau khi rà soát các thông tin hiện có dẫn đến cơ quan này tái đánh giá cân bằng lợi ích - nguy cơ khi sử dụng Montelukast. Thông tin kê đơn montelukast đã có cảnh báo về tác dụng phụ trên tâm thần, gồm có ý định tự tử hoặc hành vi tự tử, tuy nhiên, nhiều cán bộ y tế và bệnh nhân/người chăm không có nhận thức về nguy cơ trên. FDA quyết định cần tăng cường cảnh báo sau khi thực hiện cuộc rà soát mở rộng trên các thông tin sẵn có và lấy ý kiến một nhóm các chuyên gia bên ngoài, và cơ quan này đã xác định cần bổ sung một cảnh báo đặc biệt.

Montelukast là thuốc được FDA phê duyệt điều trị hen phế quản và dị ứng. Đây là thuốc kê đơn để dự phòng cơn hen và điều trị dài hạn hen ở người lớn và trẻ từ 1 tuổi trở lên. Thuốc được cấp phép để dự phòng hen do thể dục ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên. Montelukast cũng được cấp phép để kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng, hay sốt mùa hè, như hắt hơi, nghẹt mũi, chảy nước mũi và ngứa mũi. Thuốc được dùng để điều trị dị ứng thời tiết theo mùa ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên và dị ứng trong nhà không theo mùa ở bệnh nhân từ 6 tháng tuổi trở lên.

Khuyến cáo: Các bệnh nhân nên trao đổi với cán bộ y tế về:

Các lợi ích và nguy cơ của Montelukast, vì sẵn có nhiều lựa chọn thay thế điều trị dị ứng an toàn và hiệu quả

- Tiền sử bệnh lý tâm thần trước khi khởi đầu điều trị

Cán bộ y tế nên:

- Khai thác tiền sử bệnh lý tâm thần của bệnh nhân trước khi điều trị.

- Cân nhắc các nguy cơ và lợi ích của Montelukast khi quyết định kê đơn hoặc tiếp tục cho bệnh nhân sử dụng thuốc.

- Khuyến cáo tất cả các bệnh nhân về biến cố tâm thần kinh khi bệnh nhân được kê đơn Montelukast. Các cảnh báo về các tác dụng phụ trên đã có trong thông tin kê đơn, tuy nhiên, nhiều cán bộ y tế và bệnh nhân/người chăm sóc không có nhận thức về nguy cơ này nên biến cố tự tử và các tác dụng phụ khác tiếp tục được báo cáo.

- Khuyến cáo các bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân nên ngừng montelukast và liên hệ với cán bộ y tế ngay nếu có thay đổi hành vi hoặc các triệu chứng tâm thần kinh mới, hành vi hoặc ý định tự tử xảy ra.

- Theo dõi các dấu hiệu tâm thần kinh trên tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng montelukast.

- Khuyến khích bệnh nhân và cha mẹ/người chăm sóc đọc Hướng dẫn dùng thuốc mà họ nhân được khi được kê đơn montelukast, Hướng dẫn này giải thích các nguy cơ an toàn thuốc và cung cấp các thông tin quan trọng khác.

Nguồn: *http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/1650/medical-product-safety-information/singulair-montelukast-and-all-montelukast-generics-strengthened-boxed-warning-due-restricting-use.htm Điểm tin: ThS.DS. Nguyễn Thị Tuyến*

2/ Prescriber Update (*New Zealand*): Thuốc chống viêm không steroid (*NSAID*) và nguy cơ tim mạch

Tất cả các NSAID dù có tác dụng chọn lọc trên COX-2 hay không đều làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch. Không thể phân biệt hay xếp hạng các NSAID theo mức độ gây nguy cơ tim mạch. Các phản ứng có hại có thể xảy ra dù sử dụng ngắn hạn hay kéo dài. Cần sử dụng NSAID ở liều điều trị thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể.

Thông tin chung:

Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc (*New Zealand*) (*MARC*) đã xem xét độ an toàn trên tim mạch của các NSAID tại cuộc họp lần thứ 177 vào ngày 14/3/2019.

Các nghiên cứu về độ an toàn trên tim mạch gần đây:

Từ khi MARC thảo luận về độ an toàn trên tim mạch của diclofenac (*2013*) và Ibuprofen (*2015*), một số nghiên cứu mới về độ an toàn trên tim mạch của NSAID đã được công bố.

Những nghiên cứu này bao gồm hai thử nghiệm lâm sàng và hai nghiên cứu quan sát lớn sử dụng dữ liệu chăm sóc sức khỏe quốc gia. Ngoài ra, đã có hai nghiên cứu phân tích tổng hợp dựa trên các nghiên cứu cũ và một nghiên cứu đối chứng thuộc một nghiên cứu đoàn hệ từ dữ liệu điện tử của hệ thống chăm sóc sức khỏe tại châu Âu

nhằm kiểm tra nguy cơ nhập viện do suy tim trầm trọng ở những người mới sử dụng NSAID. MARC đã xem xét các nghiên cứu này và kết luận rằng hiện tại không thể phân biệt các NSAID dựa trên các hồ sơ nguy cơ tim mạch của mỗi thuốc. Tất cả các NSAID đều làm tăng nguy cơ tim mạch, dù sử dụng ngắn hạn hay dài hạn.

Cơ chế tác dụng:

NSAID làm giảm viêm bằng cách ức chế tổng hợp Cyclo-oxygenase (*COX*), một loại enzyme quan trọng trong tổng hợp prostaglandin. Có hai dạng chính của enzyme COX: COX-1 và COX-2. Mặc dù COX-1 có mặt trong hầu hết các mô, COX-2 chỉ xuất hiện trong phản ứng viêm. Cả hai dạng này đều xúc tác chuyển đổi acid arachidonic, thành thromboxane A2 (*chất kích thích tạo huyết khối*) và prostacyclin (*chất chống huyết khối*).

Độ chọn lọc của COX là tương đối, không phải tuyệt đối:

Các NSAID được chia làm 2 nhóm: NSAID truyền thống không chọn lọc và chất ức chế chọn lọc COX-2. Những so sánh giữa NSAID truyền thống và chất ức chế chọn lọc COX-2 thường được thự hiện trong các nghiên cứu lâm sàng, tuy nhiên, có nhiều sự chồng chéo giữa hai nhóm về mức độ ức chế COX-2. VD: Trong các NSAID truyền thống, Indomethacin và Naproxen tương đối chọn lọc trên COX-1, trong khi Diclofenac và Meloxicam tương đối chọn lọc trên COX-2. Ngoài ra, celecoxib (*thuốc ức chế chọn lọc COX-2*) và Diclofenac (*một NSAID truyền thống*) có mức độ chọn lọc trên COX-2 tương đương nhau.

TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN VĨNH LỢI

Mức độ ức chế COX-1 và COX-2 có thể thay đổi trong khoảng thời gian dùng thuốc, tùy thuộc vào hiệu lực và thời gian bán hủy trong huyết tương của NSAID. Đối với Diclofenac, mức độ ức chế COX-1 giảm xuống khi nồng độ thuốc trong huyết tương giảm còn mức độ ức chế COX-2 thì không tăng lên. Ngược lại, đối với Ibuprofen và Naproxen, mức độ ức chế COX-1 luôn cao hơn nhiều so với mức độ ức chế COX-2 trong suốt thời gian dùng thuốc.

Khi COX-2 bị ức chế nhiều hơn so với COX-1, chất kích thích tạo huyết khối nhiều hơn chất chống huyết khối, do đó làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi do huyết khối tim mạch. Sự chọn lọc COX tương đối cũng ảnh hưởng đến phản ứng có hại trên đường tiêu hóa của NSAID.

Độc tính trên tim của NSAID là do nhiều cơ chế:

Ngoài nguy cơ gây huyết khối, những cơ chế khác góp phần gây độc tính trên tim mạch của NSAID bao gồm tăng huyết áp, giảm tưới máu thận, tăng giữ nước và làm trầm trọng suy tim.

Khuyến cáo:

Tránh sử dụng NSAID cho bệnh nhân ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và những người có yếu tố nguy cơ tim mạch. Trường hợp cần thiết phải sử dụng, cần sử dụng ở liều điều trị thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể. Thông báo cho bệnh

nhân, kể cả những bệnh nhân không có tiền sử tim mạch về nguy cơ tim mạch của NSAID và những triệu chứng, dấu hiệu cần chú ý.

Nguồn: *https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2019/NSAID-and-cardiovascular-risk.htm*

II. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH:

1/ Clopidogrel 75mg

- Dược thư Quốc gia Việt Nam - Bộ Y tế ***(NXB Y học Hà Nội 2018)***

Tương tác dược động học: Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P450 có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, warfarin, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (*ví dụ: Omeprazol, Esomeprazol Cimetidin, Fuconazol, fluoxetin*) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel (*làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel*) và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

- Nhà sản xuất Công ty CP Dp TW Vidipha chi nhánh Bình Dương:

Clopidogrel là một tiền chất. Clopidogrel ức chế kết tập tiểu cầu thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự chuyển hoá của Clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính có thể bị suy yếu bởi các biến thể di truyền trong CYP2C19 và do dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C19. Các chất ức chế bơm proton: tránh dùng đồng thời Clopidogrel với Omeprazole hoặc Esomeprazole vì cả hai làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Tóm lại:

- Tránh phối hợp Clopidogrel cùng với Omeprazol, Esomeprazol
- Thuốc thay thế: Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol.

2/ Nhóm Benzamid và dẫn chất:

Thuốc an thần kinh, trong đó một số có những đặc tính chống vận động rõ rệt ở đường tiêu hoá.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Metoclopramid ống tiêm 10mg/2m; viên 10 mg;

Sulpirid viên 50mg

- Chú ý khi chỉ định

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

U tế bào ưa crom: Cơn tăng huyết áp do sulpirid đã được mô tả, đòi hỏi phải kiểm tra sức khoẻ nghiêm ngặt.

- Tương tác thuốc

Phối hợp nguy hiểm mức độ 4:

Levodopa

Phân tích: Phối hợp Levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng cường Dopaminergic có thể dẫn đến những tác dụng đối kháng.

Xử lý: Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa.

Thuốc ức chế MAO typ B: Selegilin 5mg (Eldepryl®, Zelapar®..)

Phân tích: Thuốc ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B kéo dài tác dụng của Levodopa, nên thường được phối hợp với thuốc này. Do đó, tương tác giống như tương tác của Levodopa. Sự phối hợp Levodopa với một số thuốc có những tác dụng đối kháng dopaminergic có thể dẫn đến những tác dụng đối kháng

Xử lý: Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa.

Thuốc kháng cholinergic: Atropin

Phân tích: Dùng đồng thời các thuốc này (*nhất là với Metoclopramid*) có thể dẫn đến đối kháng tác dụng trên nhu động ruột.

Xử lý: Nên tránh phối hợp này vì nguy cơ điều trị thất bại

Sparfloxacin

Phân tích: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, đôi khi tiến triển thành rung thất, gây tử vong.

Xử lý: Không nên phối hợp, hặc chọn một fluoroquinolon khác như: Moxifloxacin, Ofloxacin…, hoặc một thuốc khác tuỳ theo mục tiêu điều trị. Nếu nhất thiết phải phối hợp, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3:

Methyldopa

Phân tích: Các thuốc an thần kinh nói chung có nguy cơ làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp do chẹn tái thu nhận lại các sản phẩm chuyển hoá của methyldopa tại các nơron adrenergic. Ngoài ra, tất cả các thuốc an thần kinh còn có thêm một nguy cơ làm hạ huyết áp tư thế đứng.

Xử lý: Phải lưu ý nguy cơ biến động huyết áp này do các thuốc an thần kinh và lựa chọn cách điều trị. Nếu cần phải phối hợp, thông báo cho người bệnh, để người bệnh cần phải uống thuốc đều đặn vào giờ cố định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến khám lại nếu thấy huyết áp biến động.

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:

- Khoa Dược - TTB - VTYT, Tổ dược lâm sàng – Thông tin thuốc./.
- Zalo duoclamsang TTYT VL

PHÒNG KHNV | **NGƯỜI VIẾT THÔNG TIN**

BS Võ Hoàng Thái | Lê Nhật Minh

CT HỘI ĐỒNG THUỐC & ĐIỀU TRỊ

TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN VĨNH LỢI

BS.CKII. Huỳnh Vũ Phong

Nơi nhận:
- Ban Giám đốc;
- Bác sĩ, các khoa, phòng lâm sàng, TYT xã, thị trấn;
- Các dược sĩ lâm sàng;
- Lưu: TTT (M).