**SỞ Y TẾ TỈNH ĐỒNG THÁP**

**BỆNH VIỆN PHỤC HỒI CHỨC NĂNG**

****

BẢN TIN THUỐC

**ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC**

 **SỐ 02 NĂM 2024**

**(Tài liệu lưu hành nội bộ)**

ĐIỂM TIN:

1. JAMA: Nguy cơ mắc bệnh viêm da cơ địa khi sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp ở người cao tuổi.

2. TGA: Nguy cơ hiếm gặp tử vong do bệnh tim mạch khi sử dụng azithromycin.

3. JAMA: Sử dụng thuốc ức chế bơm proton có mối liên quan với đợt cấp suy gan mạn trên bệnh nhân xơ gan tiến triển.

QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THUỐC

1. [Cục QLD thông báo](#_bookmark8) thu hồi thuốc Cinnarizin vi phạm mức độ 3.

2. [Cục QLD thông báo](#_bookmark8) thu hồi thuốc Flunarizin vi phạm mức độ 2.

CẢNH GIÁC DƯỢC

Tương tác thuốc giữa clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Tổ chức Chuyên gia Dược tại Anh.

**ĐIỂM TIN**

1. **JAMA: Nguy cơ mắc bệnh viêm da cơ địa khi sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp ở người cao tuổi**

*Bối cảnh*

Tỷ lệ bệnh nhân mắc viêm da cơ địa ngày càng gia tăng, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi. Cho đến hiện nay, có rất ít thông tin về cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị tối ưu trên nhóm bệnh nhân này. Những dữ liệu ban đầu cho thấy rằng các thuốc điều trị tăng huyết áp có thể góp phần gây viêm da cơ địa; tuy nhiên có rất ít dữ liệu về thuốc điều trị tăng huyết áp và nguy cơ mắc bệnh viêm da cơ địa trên bệnh nhân cao tuổi.

*Mục tiêu*

Xác định mối liên quan của sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp với bệnh viêm da cơ địa ở người cao tuổi.

*Phương pháp nghiên cứu*

Nghiên cứu theo dõi dọc trên bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên không có chẩn đoán mắc bệnh viêm da cơ địa ở thời điểm đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu thuộc mạng lưới Health Improvement Network tại Vương quốc Anh từ 01/01/1994 đến ngày 01/01/2015. Phân tích dữ liệu được thực hiện từ ngày 06/01/2020 đến ngày 06/02/2024.

***Phương pháp xác định chỉ tiêu đánh giá chính***

Viêm da cơ địa được ghi nhận dựa vào ngày đầu tiên xuất hiện một trong năm loại viêm da cơ địa phổ biến nhất.

*Kết quả*

Trong tổng số mẫu nghiên cứu gồm 1.561.358 bệnh nhân cao tuổi (độ tuổi trung bình là 67 tuổi; tỷ lệ nữ giới chiếm 54%), tỷ lệ mắc bệnh viêm da cơ địa là 6,7% trong cả giai đoạn nghiên cứu. Tỷ lệ mắc viêm da cơ địa ở những bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp cao hơn so với những bệnh nhân không sử dụng, lần lượt là 12 so với 9 trong tổng số 1.000 người-năm. Mô hình Cox hiệu chỉnh cho thấy các bệnh nhân sử dụng bất kỳ loại thuốc điều trị tăng huyết áp nào đều có nguy cơ mắc bệnh viêm da cơ địa tăng 29% (tỷ suất nguy cơ [HR]: 1,29; 95% CI: 1,26-1,31). Khi đánh giá từng nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp riêng lẻ, tỷ suất nguy cơ cao nhất với nhóm lợi tiểu (HR: 1,21; 95% CI: 1,19-1,24) và nhóm chẹn kênh canxi (HR: 1,16; 95% CI: 1,14-1,18), và nguy cơ thấp nhất là đối với nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin (HR: 1,02; 95% CI: 1,00-1,04) và nhóm chẹn beta (HR: 1,04; 95% CI: 1,02-1,06).

*Kết luận*

Sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp có liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ viêm da cơ địa, trong đó nguy cơ cao nhất với nhóm chẹn kênh canxi và nhóm lợi tiểu, nguy cơ thấp nhất với nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin và nhóm chẹn beta. Hiện nay, vẫn cần thêm các nghiên cứu khác để làm rõ các cơ chế tiềm ẩn của mối liên quan này. Tuy nhiên, những thông tin từ nghiên cứu này cũng rất hữu ích để các nhà lâm sàng có phương pháp quản lý bệnh nhân cao tuổi mắc viêm da cơ địa.

*Nguồn:* [*Antihypertensive Medications and Eczematous Dermatitis in Older Adults | Hypertension | JAMA Dermatology | JAMA Network*](https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2819258)

1. **TGA (Cục Quản lý Dược phẩm và Thiết bị Y tế Úc): Nguy cơ hiếm gặp tử vong do bệnh tim mạch khi sử dụng azithromycin**

*Bối cảnh*

Tháng 11/2021, thông tin sản phẩm của azithromycin tại Mỹ đã cập nhật nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch trong mục ‘Cảnh báo và thận trọng’ và ‘Tác dụng không mong muốn’ dựa trên bằng chứng từ y văn và nghiên cứu quan sát.

TGA đã tiến hành đánh giá toàn diện về tin hiệu an toàn và tham khảo ý kiến chuyên gia từ Ủy ban tư vấn về thuốc. Ủy ban khuyến cáo bổ sung nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch và giám sát trong thông tin sản phẩm, mặc dù các bằng chứng hiện tại chưa thống nhất.

*Báo cáo ca*

TGA đã ghi nhận 4 báo cáo tử vong do bệnh tim mạch có khả năng liên quan đến azithromycin (cho tới tháng 3 năm 2024). Các báo cáo bao gồm bệnh nhân cả hai giới, trong khoảng 26 đến 84 tuổi, chủ yếu trên 60 tuổi. Hai trong số các báo cáo nhận được có azithromycin là thuốc nghi ngờ duy nhất.

*Cập nhật thông tin sản phẩm*

***Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng***

*Tử vong do bệnh tim mạch*

*Các nghiên cứu quan sát cho thấy nguy cơ hiếm gặp tử vong do bệnh tim mạch tăng khoảng 2 lần trong thời gian ngắn khi sử dụng azithromycin ở bệnh nhân người lớn so với các kháng sinh khác, trong đó có amoxicillin. Dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát chưa đầy đủ để thiết lập hoặc loại trừ mối liên quan giữa tử vong do bệnh tim mạch và việc sử dụng azithromycin. Nguy cơ này tăng vào 5 ngày đầu sử dụng azithromycin. Các bệnh nhân có tiền sử và/hoặc đang sử dụng thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT nên được theo dõi điện tâm đồ. Cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích khi sử dụng azithromycin.*

***Phản ứng có hại (tác dụng không mong muốn)***

*Rối loạn tim mạch: hạ huyết áp; đánh trống ngực và rối loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất đã được báo cáo. Có ghi nhận các trường hợp hiếm gặp kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh và tử vong do bệnh tim mạch.*

*Khuyến cáo nhân viên y tế*

Nhân viên y tế cần lưu ý tác dụng không mong muốn này và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ tử vong do tim mạch hiếm gặp nhưng nghiêm trọng khi sử dụng azithromycin.

Cân nhắc theo dõi điện tâm đồ của bệnh nhân có nguy cơ cao kéo dài khoảng QT.

*Tổng kết*

Cảnh báo về nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch đã được cập nhật trên tờ thông tin sản phẩm và thông tin cho bệnh nhân của azithromycin tại Úc.

Azithromycin đã được cảnh báo có nguy cơ gây rối loạn nhịp thất liên quan đến kéo dài khoảng QT. Nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng lên trong thời gian ngắn khi sử dụng azithromycin so với các kháng sinh khác, trong đó có amoxicillin. Nguy cơ này hiếm gặp nhưng thường xuất hiện trong 5 ngày đầu sử dụng azithromycin.

Cảnh báo mới cũng khuyến cáo nhân viên y tế cân nhắc theo dõi điện tâm đồ của bệnh nhân có nguy cơ cao kéo dài khoảng QT dựa trên tiền sử của bệnh nhân và các thuốc đang sử dụng.

Thông tin được cập nhật theo khuyến cáo của Ủy ban tư vấn về thuốc. Cơ sở căn cứ gồm đánh giá dữ liệu từ y văn của Ủy ban, mức độ nghiêm trọng của biến cố bất lợi và cảnh báo cập nhật từ Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ.

*Nguồn:* [*Azithromycin and rare risk of cardiovascular death | Therapeutic Goods Administration (TGA)*](https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/azithromycin-and-rare-risk-cardiovascular-death)

1. **JAMA: Sử dụng thuốc ức chế bơm proton có mối liên quan với đợt cấp suy gan mạn trên bệnh nhân xơ gan tiến triển.**

*Bối cảnh*

Đợt cấp suy gan mạn (Acute-on-chronic liver failure - ACLF) là một biến chứng của xơ gan có thể gây tử vong. Vì vậy, việc xác định các yếu tố nguy cơ của ACLF rất cần thiết. Những nghiên cứu trước đây đã thể hiện mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) với các biến chứng của xơ gan, tuy nhiên mối liên hệ giữa PPI và ACLF vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là làm rõ ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc PPI đối với sự xuất hiện biến cố ACLF.

*Phương pháp nghiên cứu*

Nghiên cứu hồi cứu trên 642 bệnh nhân nhập viện do các biến chứng của xơ gan và xem xét việc điều trị bằng PPI trong thời gian theo dõi 3 năm kể từ khi nhập viện. Sau đó, 74 bệnh nhân mới bắt đầu sử dụng PPI tại thời điểm nhập viện (nhóm dùng PPI) được ghép cặp điểm xu hướng, theo tỷ lệ 1:1 với 74 bệnh nhân không sử dụng PPI (nhóm không dùng PPI). Tiêu chí chính là xuất hiện ACLF trong thời gian theo dõi, và tiêu chí phụ là tử vong và xuất huyết đường tiêu hóa trên.

*Kết quả*

Mức độ nghiêm trọng của bệnh gan mạn tính tương đồng giữa bệnh nhân nhóm PPI và không dùng PPI. Tuy nhiên, tỷ lệ khởi phát ACLF tích luỹ (khi có tử vong là nguy cơ cạnh tranh) ở nhóm dùng PPI cao hơn đáng kể so với nhóm không dùng PPI. Nhóm dùng PPI có tỷ lệ tử vong trong 3 năm cao hơn, trong đó, tử vong liên quan đến ACLF chiếm phần lớn. Mô hình hồi quy nguy cơ cạnh tranh đơn biến và đa biến xác định việc dùng PPI là một yếu tố độc lập dự đoán ACLF (tỷ số nguy cơphân bố dưới nhóm: 1,892; khoảng tin cậy 95% (95% CI): 1,092-3,281; *p* = 0.023). Ảnh hưởng của việc dùng PPI đến sự xuất hiện ACLF thể hiện rõ nhất ở bệnh nhân có điểm số theo mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) lớn hơn 12. Nhóm dùng PPI có tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hoá trên thấp hơn.

*Kết luận*

Kết quả hiện tại cho thấy sử dụng PPI có thể là yếu tố nguy cơ gây ACLF ở bệnh nhân xơ gan tiến triển.

*Nguồn:*[*Proton pump inhibitor treatment is associated with acute-on-chronic liver failure in patients with advanced cirrhosis - PMC (nih.gov)*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10289603/)

**QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THUỐC**

1.Cục QLD thông báo thu hồi lô thuốc Cinnarizin vi phạm mức độ 3

## Thực hiện Công văn số 3007/QLD-CL ngày 06 tháng 09 năm 2024 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu tính chất, định lượng.

Sở Y tế thông báo:

## 1. Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở kinh doanh thuốc ngừng kinh doanh, sử dụng và tiến hành thu hồi lô thuốc Viên nén Cetecocenzitax (Cinarizin 25mg), Số GĐKLH: VD-20384-13, Số lô: 01/0823, NSX: 030823, HD: 030826 do Công ty cổ phần Dược Trung ương 3 sản xuất .

## 2. Phòng Y tế huyện, thành phố thông báo việc thu hồi lô thuốc Viên nén Cetecocenzitax (Cinarizin 25mg) nêu trên đến các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở kinh doanh thuốc trên địa bàn, kiểm tra và giám sát các đơn vị thực hiện thông báo này; xử lý những đơn vị vi phạm theo quy định hiện hành (nếu có).

## Thực hiện Công văn số 3114/QLD-CL ngày 17 tháng 09 năm 2024 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 2. Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu độ hòa tan.

1. Cục QLD thông báo thu hồi lô thuốc Flunarizin vi phạm mức độ 2

Sở Y tế thông báo:

## 1. Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở kinh doanh thuốc ngừng kinh doanh, sử dụng và tiến hành thu hồi lô thuốc Viên nang cứng Reinal-5 (Flunarizin 5mg), Số GĐKLH: VD-30346-18, Số lô: 240256; NSX: 20/02/2024; HD: 20/02/2027 do Công ty cổ phần dược phẩm Đạt Vi Phú sản xuất.

## 2. Phòng Y tế huyện, thành phố thông báo việc thu hồi lô thuốc Viên nang cứng Reinal-5 (Flunarizin 5mg) nêu trên đến các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở kinh doanh thuốc trên địa bàn, kiểm tra và giám sát các đơn vị thực hiện thông báo này; xử lý những đơn vị vi phạm theo quy định hiện hành (nếu có).

**CẢNH GIÁC DƯỢC**

**Tương tác thuốc giữa clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Tổ chức Chuyên gia Dược tại Anh**

*Nguy cơ khi sử dụng thuốc đồng thời:*

Theo cơ chế tác dụng, clopidogrel có thể dẫn đến tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như xuất huyết, khó tiêu và loét đường tiêu hóa. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) thường được kê đơn đồng thời với clopidogrel nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nêu trên ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trong trường hợp kiểm soát tác dụng không mong muốn, việc sử dụng đồng thời hai thuốc lại có nguy cơ tương tác thuốc. Clopidogrel là tiền thuốc được hoạt hóa nhờ enzym CYP2C19. Omeprazol/esomeprazol ức chế enzym CYP2C19, làm giảm nồng độ clopidogrel có hoạt tính trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời.

Các PPI khác có thể ức chế CYP2C19 ở mức độ thấp hơn và tương tác thuốc chưa có ý nghĩa trên lâm sàng.

*Mức độ cần thiết của việc phối hợp clopidogrel và PPI:*

Viện Y tế và Chất lượng Điều trị Quốc gia Anh (National Institute of Health and Care Excellence - NICE) khuyến cáo bắt đầu sử dụng PPI trên bệnh nhân đang sử dụng clopidogrel có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Các yếu tố nguy cơ bao gồm:

- Tuổi cao (đặc biệt trên 75 tuổi)

- Tiền sử loét dạ dày tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa hoặc thủng dạ dày tá tràng

- Nhiễm *Helicobacter pylori*

- Sử dụng đồng thời các thuốc được biết có thể tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa

*Bắt đầu sử dụng PPI:*

Với bệnh nhân đang sử dụng clopidogrel cần phải sử dụng PPI, không sử dụng omeprazol/esomeprazol. Ưu tiên sử dụng lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol.

*Bắt đầu sử dụng clopidogrel:*

Với bệnh nhân đang sử dụng omeprazol/esomeprazol cần phải sử dụng clopidogrel, nên chuyển sang sử dụng PPI khác, gồm lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol

*Khuyến cáo từ Hiệp hội chuyên môn:*

Hiệp hội Tim mạch Châu Âu nhận định rằng omeprazol/esomeprazol có tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng với clopidogrel. Lansoprazol có nguy cơ trung bình, pantoprazol và rabeprazol có nguy cơ thấp gặp tương tác trên.

*Khuyến cáo từ cơ quan quản lý:*

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel với omeprazol/esomeprazol.

*Thông tin sản phẩm:*

- Clopidogrel: không khuyến cáo sử dụng đồng thời với omeprazol/esomeprazol. Tương tác với lansoprazol và pantoprazol ít có ý nghĩa lâm sàng hơn.

- Omeprazol/esomeprazol: không khuyến cáo sử dụng đồng thời với clopidogrel.

- Lansoprazol, pantoprazol và rabeprazol: không đề cập đến tương tác với clopidogrel.

*Bằng chứng trên y văn:*

Do tác động của PPI lên hiệu quả của clopidogrel trên hệ tim mạch chưa rõ ràng, khuyến cáo về quản lý tương tác thuốc dựa trên dữ liệu dược động học.

*Dữ liệu dược động học:*

- Omeprazol/esomeprazol: liều cao omeprazol (80 mg/ngày) làm giảm 49% nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh. Liều omeprazol thấp hơn (20 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của clopidogrel huyết tương ít hơn (giảm 32%).

- Esomeprazol có tương tác tương tự với clopidogrel.

- Lansoprazol (30 mg/ngày) không làm giảm tổng nồng độ clopidogrel. Liều cao lansoprazol (60 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh (giảm 18%) thấp hơn so với liều cao omeprazol.

- Pantoprazol làm giảm nhẹ tổng liều nồng độ clopidogrel (giảm 14%) tuy nhiên liều dùng (80 mg/ngày) vượt quá liều được cấp phép.

- Rabeprazol làm giảm 28% nồng độ tối đa của clopidogrel huyết thanh ở bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường, nhưng không ảnh hưởng tổng nồng độ clopidogrel.

*Hậu quả trên tim mạch:*

Chưa có bằng chứng rõ ràng việc giảm nồng độ clopidogrel trong huyết thanh liên quan đến tương tác với PPI làm trầm trọng tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Phần lớn dữ liệu từ nghiên cứu quan sát, nên chưa thể kết luận rõ ràng.

Các nghiên cứu thường đánh giá cả nhóm thuốc PPI, trong đó, một số nghiên cứu cho thấy khi sử dụng PPI đồng thời với clopidogrel dẫn đến hậu quả tim mạch nặng nề hơn so với một số nghiên cứu khác lại cho thấy ảnh hưởng tương tự. Với các nghiên cứu đánh giá từng thuốc PPI, kết quả không thống nhất.

Một số bằng chứng cho thấy việc sử dụng PPI là một dấu hiệu độc lập của bệnh tim mạch, theo dõi bệnh nhân sử dụng PPI đã có nguy cơ tim mạch ban đầu cao. Điều này dẫn đến khó khăn khi đánh giá mức độ ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác thuốc giữa clopidogrel và PPI.

##  *Nguồn:* [*Using clopidogrel with proton pump inhibitors (PPIs) – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice*](https://www.sps.nhs.uk/articles/using-clopidogrel-with-proton-pump-inhibitors-ppis/)

**ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC**