

BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẠC LIÊU KHOA DƯỢC

Bản tin

THÔNG TIN THUỐC



SỐ 1- NĂM 2023
Văn bản lưu hành nội bộ

PHỤ LỤC

1

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC	1
HẠN CHẾ SỬ DỤNG TOPIRAMAT TRONG THAI KỲ ĐỂ ĐẢM BẢO AN TOÀN THUỐC: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (MEDSAFE)	1
NGUY CƠ U MÀNG NÃO LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA PROGESTIN: CẢNH BÁO TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM)	2
THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID: CẬP NHẬT THÔNG TIN KÊ ĐƠN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THỰC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM HOA KỲ (FDA).....	3
NGUY CƠ GÂY TỒN THƯƠNG THẬN, ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ CÁC BỆNH CHUYỂN HÓA NGHIÊM TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN CHẾ PHẨM PHỐI HỢP CODEIN - IBUPROFEN	5
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC	6
GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID	6
THÔNG TIN ADR VÀ DƯỢC LÂM SÀNG 6 THÁNG ĐẦU NĂM	9
TỔNG KẾT BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR) GIAI ĐOẠN TỪ THÁNG 01/2023 ĐẾN THÁNG 06/2023	9
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG THÔNG TIN THUỐC 6 THÁNG NĂM 2023.....	10
HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2023	10

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

HẠN CHẾ SỬ DỤNG TOPIRAMAT TRONG THAI KỲ ĐỂ ĐẢM BẢO AN TOÀN THUỐC: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (MEDSAFE)

Topiramate là thuốc được sử dụng điều trị động kinh ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên. Thuốc cũng được chỉ định ngăn ngừa chứng đau nửa đầu ở người lớn. Thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi khi bà mẹ sử dụng thuốc trong thai kỳ. Gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh bao gồm rối loạn phổ tự kỷ và thiếu năng trí tuệ đã được xác định trong một nghiên cứu quan sát lớn.

Khuyến cáo dành cho người bệnh và người chăm sóc

Không tự ý ngưng thuốc nếu không có chỉ định của bác sĩ.

Topiramate có thể gây hại đến quá trình phát triển của thai nhi trong thai kỳ.

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả khi sử dụng topiramate.

Thông báo với bác sĩ nếu bạn đang mang thai hoặc có kế hoạch có thai trong khi đang sử dụng topiramate.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Chỉ sử dụng topiramate để điều trị động kinh cho phụ nữ có thai nếu cân nhắc lợi ích trong điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho mẹ và thai nhi.

Giới thiệu những phụ nữ bị động kinh điều trị bằng topiramate đang có thai hoặc có kế hoạch mang thai cho các chuyên gia tư vấn.

Chống chỉ định topiramate trong dự phòng đau nửa đầu ở phụ nữ có thai.

Topiramate có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ có thai.

Trẻ có thể bị dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh nếu phơi nhiễm với topiramate trong thai kỳ.

Cần kiểm tra tình trạng mang thai của bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả nhất trong suốt quá trình điều trị bệnh. Đồng thời, thông báo cho bệnh nhân những nguy cơ gây hại cho thai nhi nếu họ mang thai.

Thông tin thêm

Chuyên luận của topiramate đã có thông tin về nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh được ghi nhận từ một nghiên cứu quan sát dựa trên dữ liệu về phụ nữ có thai của 5 cơ quan quản lý ở Bắc Âu (Đan Mạch, Phần Lan, Iceland, Na Uy và Thụy Điển). Các cơ quan này đã thu thập thông tin từ hơn 24.000 trẻ đã phơi nhiễm với ít nhất với một thuốc chống động kinh trước khi sinh. Trong số đó có 471 trẻ chỉ phơi nhiễm với topiramate. Các tác giả báo cáo nguy cơ rối loạn phổ tự kỷ tăng gấp 2,77 lần và nguy cơ thiếu năng trí tuệ tăng gấp 3,47 lần ở trẻ có mẹ bị động kinh sử dụng topiramate trong thai kỳ so với trẻ có mẹ bị động kinh không sử dụng phương pháp điều trị chống động kinh nào trong thai kỳ.

Cảnh báo của Medsafe đề cập đến một số phát hiện từ nghiên cứu này. Nhân viên y tế nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn hoặc cấp phát topiramate cho phụ nữ trong độ tuổi mang thai.

NGUY CƠ U MÀNG NÃO LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỮA PROGESTIN: CẢNH BÁO TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM)

Sau cuộc họp của Ủy ban chuyên môn vào tháng 01/2023, ANSM đã đưa ra khuyến cáo ban đầu để kiểm soát nguy cơ u màng não liên quan đến các thuốc progestin trong quá trình chờ kết quả nghiên cứu dịch tễ học. Các thuốc này bao gồm medrogeston, progesteron hàm lượng 100 mg và 200mg, dydrogesteron và dienogest.

Progestin là nhóm thuốc được sử dụng để điều trị một số bệnh lý phụ khoa (lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, rong kinh, rối loạn chu kỳ) hoặc sử dụng trong liệu pháp thay thế hormon (bao gồm mãn kinh). Ngoài ra, thuốc cũng được sử dụng trong sản khoa (vô sinh do thiếu năng hoàng thể, nạo hút thai nhiều lần).

Từ năm 2019 đến năm 2020, nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh nguy cơ mắc u màng não tăng theo liều lượng đối với ba loại progestin (cyproteron, nomegestronl và chlormadinon). Sau đó, ANSM đã thực hiện các biện pháp nhằm hạn chế nguy cơ. Trong quá trình tăng cường giám sát Cảnh giác Dược đối với tất cả các thuốc nhóm progestin, tình trạng u màng não cũng được ghi nhận liên quan đến các progestin khác.

Một Ủy ban khoa học tạm thời, trong đó có đại diện bệnh nhân và các chuyên gia đã được thành lập để đưa ra khuyến cáo về điều kiện sử dụng các progestin liên quan đến nguy cơ u màng não, ngoại trừ cyproteron acetat (CPA), nomegestrol (NOMAC) và chlormadinon (CMA). Mục đích để đảm bảo các bệnh nhân được chỉ định progestin phù hợp và có thể tiếp tục sử

dụng thuốc trong điều kiện an toàn. Ủy ban cũng cho rằng không thể loại trừ các progestin chưa được ghi nhận về nguy cơ u màng não. Ủy ban đã đưa ra các khuyến cáo ban đầu nhằm hạn chế nguy cơ trong thời gian chờ kết quả của các nghiên cứu dịch tễ học do Epi-Phare thực hiện để xác nhận hoặc bác bỏ nguy cơ kể trên. Kết quả của những nghiên cứu này sẽ sớm được công bố trong thời gian tới.

Các trường hợp u màng não được công bố khi điều trị bằng progestin đơn độc, cụ thể là medrogeston và progesteron hàm lượng 100 mg và 200 mg cho thấy sau khi ngừng thuốc khối u không tiến triển hoặc kích thước khối u giảm. Do đó, tóm tắt các đặc tính sản phẩm (SPC) và tờ hướng dẫn sử dụng của medrogeston đã được cập nhật bổ sung nguy cơ u màng não. Đối với progesteron 100 mg và 200 mg, do thuốc được sử dụng ở các quốc gia khác trong Liên minh Châu Âu, ANSM đề xuất chủ đề này cần được thảo luận tại cuộc họp Ủy ban Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC).

Khuyến cáo sơ bộ về việc sử dụng progestin dạng medrogeston, progesteron 100 mg hoặc 200 mg, dydrogesteron và dienogest:

- Đối với bệnh nhân có tiền sử u màng não hoặc đang mắc u màng não, chống chỉ định điều trị bằng progestin, trừ trường hợp đặc biệt đã được hội chẩn đa chuyên khoa (bao gồm bác sĩ phụ khoa và/hoặc bác sĩ nội tiết và bác sĩ phẫu thuật thần kinh) dựa trên cân bằng lợi ích/nguy cơ đối với mỗi bệnh

nhân được điều trị và sự sẵn có của các liệu pháp thay thế.

- Không loại trừ nguy cơ mắc u màng não khi kê một loại progestin mới để tiếp tục điều trị cho bệnh nhân đã sử dụng cyproteron acetat, chlormadinon hoặc nomegestrol trước đó do không thể xác định được mức nguy cơ tại thời điểm đó. Trước khi kê đơn mới hoặc chuyển đổi giữa các loại progestin, cần rà soát tất cả các loại progestin đã được điều trị trên bệnh nhân và thời gian sử dụng của từng thuốc.

- Nên điều trị với mức liều tối thiểu có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.

- Nên đánh giá lại hiệu quả điều trị thường xuyên (hàng năm), đặc biệt là gần thời kỳ mãn kinh do nguy cơ u màng não tăng mạnh theo tuổi tác.

- Nên chụp cộng hưởng từ não trong trường hợp có các dấu hiệu lâm sàng trên thần kinh hướng đến u màng não (đau đầu, rối loạn thị giác, ngôn ngữ, trí nhớ và thính giác, buồn nôn, chóng mặt, co giật, mất khứu giác, yếu hoặc liệt).

THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID: CẬP NHẬT THÔNG TIN KÊ ĐƠN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THỰC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM HOA KỲ (FDA)

FDA đang yêu cầu cập nhật thông tin kê đơn đối với thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng ngay (IR) và giải phóng kéo dài/tác dụng kéo dài (ER/LA). Cập nhật sẽ nêu rõ việc tăng nguy cơ quá liều khi tăng liều các thuốc giảm đau opioid.

- Đối với opioid dạng giải phóng tức thì: Không nên sử dụng thuốc trong thời gian dài trừ trường hợp cơn đau nghiêm trọng chưa thuyên giảm và các phương pháp điều trị thay thế không đủ đáp ứng điều trị, hoặc trường hợp đau cấp tính chỉ cần điều trị ngoại trú bằng opioid trong thời gian ngắn. Giới hạn này bao gồm cơn đau xảy ra sau phẫu thuật hoặc chấn thương cơ xương.

- Đối với opioid giải phóng kéo dài/tác dụng kéo dài: FDA cũng khuyến cáo chỉ sử dụng trong trường hợp đau nặng và dai dẳng cần điều trị hàng ngày kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid, khi các phương pháp điều trị thay thế không đáp ứng được yêu cầu điều trị.

- FDA yêu cầu bổ sung cảnh báo mới về chứng tăng cảm giác đau do opioid (opioid-induced hyperalgesia - OIH) đối với cả thuốc giảm đau opioid IR và ER/LA. Trong đó, bao gồm thông tin phân biệt các triệu chứng OIH với dung nạp và cai nghiện opioid.

- Thông tin trong mục Cảnh báo đặc biệt (Boxed Warning) đối với tất cả các loại thuốc giảm đau opioid IR và ER/LA sẽ được cập nhật và sắp xếp lại để nâng cao tầm quan trọng của các cảnh báo liên quan đến suy hô hấp đe dọa tính mạng và nguy cơ liên quan đến việc sử dụng thuốc giảm đau opioid kết hợp với thuốc benzodiazepin hoặc các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS).

- Một số phần khác của thông tin kê đơn cũng được yêu cầu thay đổi, bao gồm các phần Chỉ định và Thông tin liên quan, Liều lượng và Cách sử dụng, Cảnh báo và Thận trọng. FDA cũng đang yêu cầu cập nhật Hướng dẫn sử dụng thuốc dành cho bệnh nhân

để giúp người bệnh và người chăm sóc hiểu thêm về các nguy cơ này.

Thông tin chung: Thuốc giảm đau opioid là các thuốc giảm đau mạnh được kê đơn để điều trị cơn đau không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị khác hoặc với các thuốc giảm đau không opioid. Thuốc tác động trên một vùng tế bào thần kinh tại não bộ và cơ thể dẫn đến ngăn chặn tín hiệu đau. Loại thuốc này mang lại lợi ích khi được sử dụng một cách thích hợp, tuy nhiên cũng tiềm ẩn nguy cơ nghiêm trọng, bao gồm lạm dụng, gây nghiện, quá liều và tử vong. Các loại thuốc giảm đau opioid phổ biến hiện nay bao gồm codein, hydrocodon, hydromorphon, morphin, oxycodon, oxymorphon, fentanyl, buprenorphin và tramadol.

Khuyến cáo dành cho bệnh nhân/cha mẹ/người chăm sóc

Luôn sử dụng thuốc opioid đúng theo đơn. Không dùng thuốc với liều lượng cao hơn hoặc thường xuyên hơn so với đơn thuốc khi chưa tham khảo ý kiến bác sĩ. Trao đổi với bác sĩ nếu cơn đau tăng lên, cảm thấy nhạy cảm hơn với cơn đau hoặc nếu xuất hiện cơn đau mới, đặc biệt là do va chạm hoặc các hoạt động sinh hoạt thường ngày không gây đau như chải đầu.

Bảo quản thuốc giảm đau opioid một cách an toàn, ngoài tầm nhìn và tầm với của trẻ em, và ở vị trí người khác không thể tiếp cận, kể cả khách đến thăm nhà. Không chia sẻ các loại thuốc này người khác, bỏ ngay opioid không sử dụng hay hết hạn, hoặc mang đến nơi thu hồi thuốc. Nếu thuốc được cấp phát, hãy trả lại thuốc kèm với đơn thuốc.

Gọi hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu bệnh nhân gặp phải các vấn đề về hô hấp, có thể đe dọa đến tính mạng. Các dấu

hiệu và triệu chứng bao gồm thở chậm, nông hoặc khó thở nghiêm trọng, buồn ngủ dữ dội hoặc không thể phản ứng hay thức dậy.

Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ về lợi ích của naloxon (thuốc điều trị quá liều opioid) và cách sử dụng. Bác sĩ có thể kê đơn thuốc naloxon trong trường hợp cần thiết.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Khi đánh giá mức độ nghiêm trọng của cơn đau, hãy thảo luận với bệnh nhân về tác động của cơn đau đối với khả năng hoạt động và chất lượng cuộc sống của họ. Nên xem xét nguyên nhân gây đau và các yếu tố của từng bệnh nhân khi đánh giá cơn đau.

Nếu cơn đau của bệnh nhân nghiêm trọng, cần sử dụng thuốc giảm đau opioid và các lựa chọn điều trị thay thế không đủ hiệu quả, kê đơn opioid IR liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể để giảm nguy cơ liên quan đến thuốc.

Chỉ sử dụng thuốc giảm đau opioid ER/LA trong trường hợp cơn đau nghiêm trọng và dai dẳng cần thời gian điều trị kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid hàng ngày và khi các phương pháp điều trị thay thế không phù hợp.

Đối với tất cả bệnh nhân được kê đơn thuốc giảm đau opioid, cần nhắc kê đơn naloxon cho bệnh nhân có nguy cơ quá liều.

Lưu ý rằng các triệu chứng của tăng cảm giác đau do opioid (OIH) hoặc tăng độ nhạy cảm với cơn đau khác với tình trạng dung nạp, cai nghiện opioid và có thể khó nhận ra.

Nếu một bệnh nhân bị nghi ngờ mắc OIH, cần cân nhắc cẩn thận việc giảm liều của thuốc giảm đau opioid hoặc chuyển sang một sản phẩm opioid khác một cách an toàn nếu dung nạp được. Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ mắc

OIH và yêu cầu bệnh nhân không được tăng liều opioid khi chưa trao đổi với bác sĩ, vì điều này có thể làm cơn đau trầm trọng hơn và tăng nguy cơ suy hô hấp.

Các nhân viên y tế và bệnh nhân được khuyến khích báo cáo các phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng các thuốc giảm đau opioid.

NGUY CƠ GÂY TỔN THƯƠNG THẬN, ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ CÁC BỆNH CHUYỂN HÓA NGHIÊM TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN CHẾ PHẨM 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.

Thông tin chính

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 sử dụng chế phẩm phối hợp hai hoạt chất này 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 gặp phản ứng có hại khi sử dụng thuốc
- + Nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc thuốc
- + Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu nhận thấy cần sử dụng thuốc với liều cao hơn hoặc trong thời gian dài hơn so với khuyến cáo.

Thông tin thêm

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, chế phẩm phối hợp trên được bào chế dưới dạng viên nén bao phim với hàm lượng 200 mg/30 mg và 400 mg/60 mg.

Tháng 10/2023, 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 thận, mắc bệnh về đường tiêu hóa và chuyển hóa. 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 trường hợp xảy ra ở các quốc gia nơi bệnh nhân có thể mua loại thuốc này 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 giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại của codein - ibuprofen.

Tóm tắt các đặc tính của sản phẩm và tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc 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 sử dụng 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.

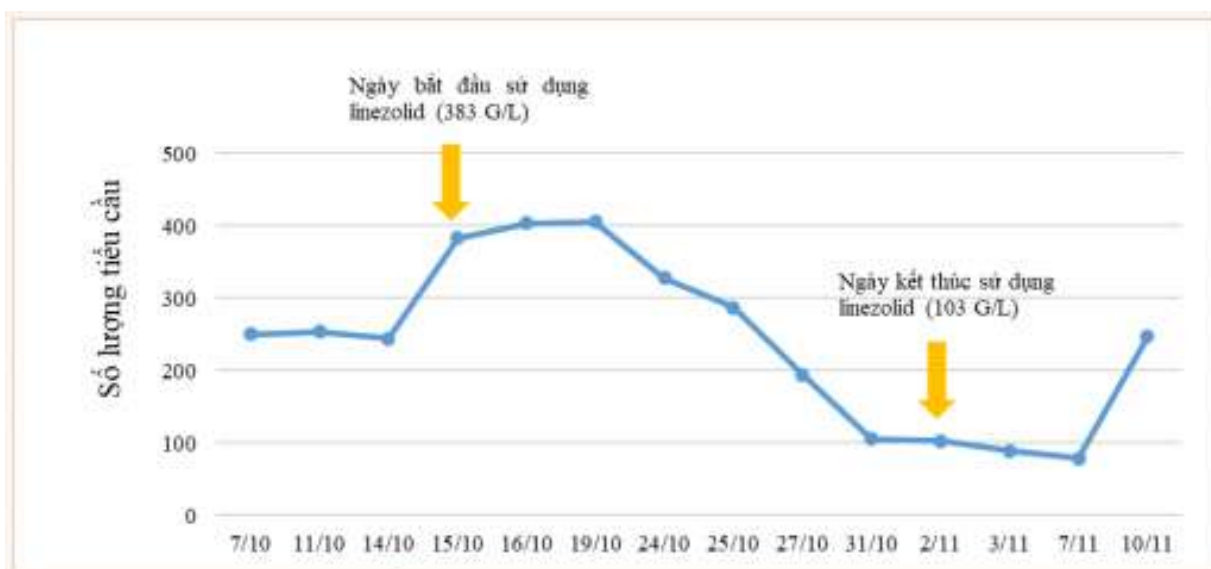
Trong trường hợp nghiện thuốc, có thể gặp phải hội chứng cai nếu ngừng thuốc, với biểu hiện như bồn chồn hoặc khó chịu

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

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Tình huống lâm sàng Gần đây, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một trường hợp bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu sau khi sử dụng linezolid tương đối điển hình. Bệnh nhân nữ, 73 tuổi, nặng 47 kg, chẩn đoán: Theo dõi nhiễm khuẩn huyết sau phẫu thuật thay khớp háng bán phần/tăng huyết áp, suy tim, suy thận mạn (Clcreatinin = 8ml/phút). Bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh vancomycin, meropenem, sau 2 ngày, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cải thiện nên được chuyển sang sử dụng linezolid thay cho vancomycin. Trước khi sử dụng linezolid, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi của bệnh nhân là 383 G/L. Sau 10 ngày sử dụng thuốc, tiểu cầu của bệnh nhân bắt đầu giảm dần từ 328 G/L xuống 103 G/L vào ngày thứ 19. Bệnh nhân được ngừng linezolid, tiểu cầu tiếp tục giảm xuống 79 G/L (sau 5 ngày dừng thuốc). Ngày thứ 8 sau khi ngừng thuốc, tiểu cầu hồi phục ở mức 247 G/L. Diễn biến giá trị tiểu cầu của bệnh nhân trong quá trình điều trị được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Số lượng tiểu cầu (G/L) của bệnh nhân trong quá trình điều trị

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon, có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc. Với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, linezolid có thể sử dụng cả đường tiêm và đường uống. Thuốc có khả năng xâm nhập tốt vào mô (da, mô mềm, xương, cơ, mỡ, dịch lót biểu mô phế nang), không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy

thận hay có can thiệp lọc máu nên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

Giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể dẫn đến cần ngừng thuốc hoặc thất bại điều trị. Thử nghiệm lâm sàng phase III của linezolid ghi nhận 2,9% bệnh nhân giảm tiểu cầu [1]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá an toàn của linezolid giai đoạn hậu mại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu cao hơn nhiều, dao động từ 13% đến 53%, phụ thuộc vào định nghĩa giảm tiểu cầu, tiêu chuẩn loại trừ, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân [2], [3], [4].

Cơ chế gây giảm tiểu cầu

Cơ chế gây giảm tiểu cầu do linezolid hiện vẫn chưa rõ ràng, liên quan đến ít nhất 2 cơ chế. Cơ chế thứ nhất là ức chế tủy xương có hồi phục dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu. Cơ chế này được đề xuất từ sớm, linezolid ức chế tủy xương có thể dẫn đến giảm cả hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu [5], [6]. Cụ thể, linezolid thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa myosin chuỗi nhẹ 2 (MLC2) và do đó ngăn chặn quá trình giải phóng tiểu cầu từ mảnh tế bào tiểu cầu trưởng thành [5]. Cơ chế thứ hai là gây giảm tiểu cầu do miễn dịch, Bernstein và cộng sự đã đề xuất cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid tương tự cơ chế giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch gây ra bởi quinin/quinidin [7].

Thời gian khởi phát, biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng

Trong các nghiên cứu về an toàn thuốc ở giai đoạn hậu mại, thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid rất khác nhau. Thời gian điều trị dài (≥ 7 ngày) thường làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu [8]. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị < 7 ngày cũng có thể gặp biến cố này [8], [9].

Một số dấu hiệu và triệu chứng giảm tiểu cầu liên quan đến thuốc bao gồm [10]:

Triệu chứng toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, nôn.

Giảm tiểu cầu mức độ trung bình (20 - 150 G/L): vết bầm tím, tiểu máu vi thể, đốm/ban xuất huyết.

Giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 20 G/L): xuất huyết não, chảy máu cam, ban xuất huyết, chảy máu lợi, đi tiểu ra máu, đi ngoài ra máu, rong kinh, xuất huyết sau phúc mạc.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm tiểu cầu

- Tuổi: bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi) có nguy cơ giảm tiểu cầu nhiều hơn [11]
- Thời gian điều trị: thời gian sử dụng linezolid kéo dài (≥ 7 ngày) làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu [8].
- Suy thận: Bệnh nhân suy giảm chức năng thận ($Cl_{cr} < 60$ ml/phút) có nguy cơ gặp giảm tiểu cầu cao hơn 3,54 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường [12].
- Số lượng tiểu cầu ban đầu thấp (< 150 G/L) [8]
- Một số yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận từ các nghiên cứu như bệnh nhân lọc máu, có bệnh lý ác tính, bilirubin toàn phần trước điều trị cao ($>1,2$ mg/dL) [13], [14], [15].

Theo dõi, xử trí phản ứng có hại

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid cần được theo dõi công thức máu toàn phần ít nhất 1 lần/tuần. Theo dõi công thức máu toàn phần chặt chẽ hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu trước khi dùng thuốc; đang dùng các thuốc có thể gây giảm số lượng tế bào máu, giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu; suy thận nặng; dùng linezolid dài hơn 10 ngày [16].

Nếu giảm tiểu cầu xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid, nên xem xét ngừng sử dụng thuốc. Trong trường hợp việc điều trị với linezolid là bắt buộc, không có lựa chọn thay thế, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý bệnh nhân phù hợp [11], [16].

Trong tình huống lâm sàng trên, bệnh nhân có một số yếu tố nguy cơ gặp giảm tiểu cầu bao gồm tuổi cao (73 tuổi), suy thận mạn (Clcr = 8 ml/phút), thời gian điều trị dài ngày (19 ngày). Tiểu cầu bắt đầu giảm sau 10 ngày sử dụng thuốc, bệnh nhân không có dấu hiệu xuất huyết. Bệnh nhân được ngừng linezolid ở ngày 19 và theo dõi công thức máu 1-2 ngày/lần. Sau 8 ngày ngừng thuốc, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân hồi phục dần. Tóm lại, giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể hồi phục. Tuổi cao, suy thận, sử dụng dài ngày, số lượng tiểu cầu ban đầu thấp có thể làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid. Cần theo dõi công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời, đặc biệt các bệnh nhân nguy cơ cao. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, cần nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác.

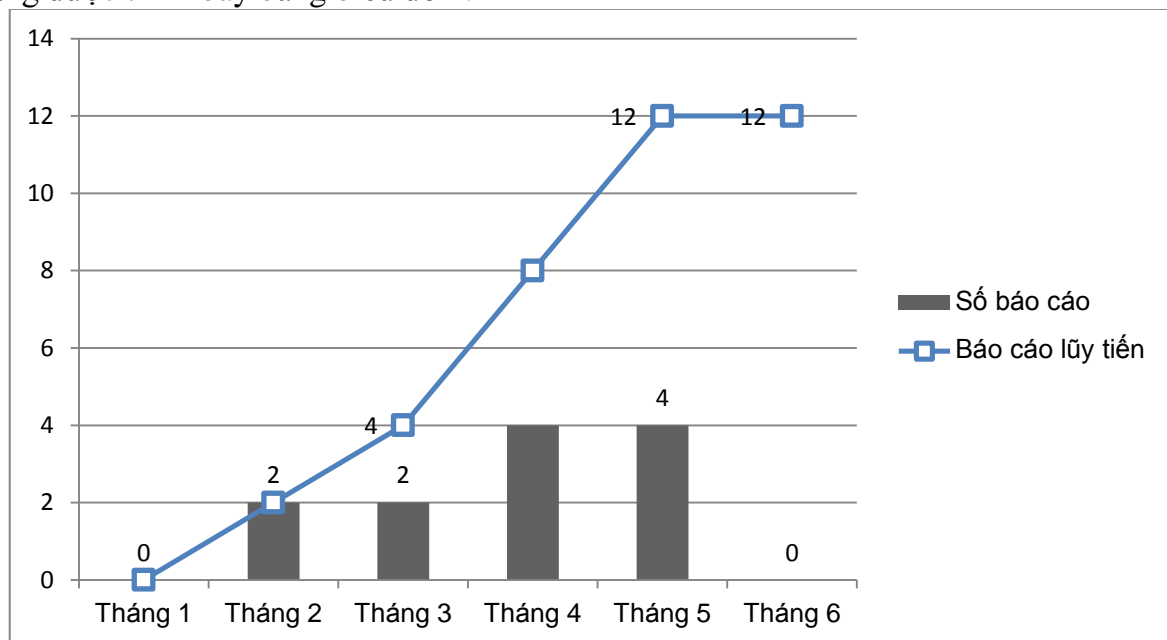
Tài liệu tham khảo

1. Rubinstein E., Isturiz R., et al. (2003), "Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies", *Antimicrob Agents Chemother*, 47(6), pp. 1824-31.
2. Cazavet J., Bounes F. V., et al. (2020), "Risk factor analysis for linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(3), pp. 527-538.
3. Ichie T., Suzuki D., et al. (2015), "The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis", *J Clin Pharm Ther*, 40(3), pp. 279-84.
4. Thiroit H., Briquet C., et al. (2021), "Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers", *Antibiotics (Basel)*, 10(5), pp.
5. Gerson S. L., Kaplan S. L., et al. (2002), "Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience", *Antimicrob Agents Chemother*, 46(8), pp. 2723-6.
6. Tajima M., Kato Y., et al. (2016), "Linezolid-Induced Thrombocytopenia Is Caused by Suppression of Platelet Production via Phosphorylation of Myosin Light Chain 2", *Biol Pharm Bull*, 39(11), pp. 1846-1851.
7. Bernstein W. B., Trotta R. F., et al. (2003), "Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia", *Ann Pharmacother*, 37(4), pp. 517-20.
8. Choi G. W., Lee J. Y., et al. (2019), "Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(2), pp. 228-234.
9. Kaya Kilic E., Bulut C., et al. (2019), "Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination", *J Infect Dev Ctries*, 13(10), pp. 886-891.
10. Kellie Jones Weddle and Patrick J. Kiel (2018), "Chapter 46: Thrombocytopenia", in *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*, pp. 1054.
11. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2023), "Linezolid 2 mg/ml solution for infusion - Summary of product characteristics. ", pp.
12. Shi C., Xia J., et al. (2022), "Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis", *Br J Clin Pharmacol*, 88(2), pp. 464-475.
13. Hanai Y., Matsuo K., et al. (2016), "A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia", *J Infect Chemother*, 22(8), pp. 536-42.
14. Kim H. S., Lee E., et al. (2019), "Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study", *J Clin Pharm Ther*, 44(1), pp. 84-90.
15. Rabon A. D., Fisher J. P., et al. (2018), "Incidence and Risk Factors for Development of Thrombocytopenia in Patients Treated With Linezolid for 7 Days or Greater", *Ann Pharmacother*, 52(11), pp. 1162-1164.
16. Richard H Drew PharmD, MS, FCCP, FIDP, Trisha Peel, MD, MBBS, (2023), "Linezolid and tedizolid (oxazolidinones): An overview", Uptodate, TW Post, Uptodate, Waltham, MA, pp.

THÔNG TIN ADR VÀ DƯỢC LÂM SÀNG 6 THÁNG ĐẦU NĂM

TỔNG KẾT BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR) GIAI ĐOẠN TỪ THÁNG 01/2023 ĐẾN THÁNG 06/2023

Từ tháng 01/2023 - 06/2023, tại bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu có 12 trường hợp xảy ra ADR đã được các khoa lâm sàng xử lý và báo cáo về khoa Dược. Số báo cáo ADR theo tháng được trình bày bằng biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Số báo cáo ADR từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2023

- Danh sách các thuốc nghi ngờ gây ADR tại bệnh viện được báo cáo trong giai đoạn tháng 01/2023 đến hết tháng 6/2023 được trình bày trong bảng 1:

TT	Hoạt chất	Số lượng
1	Diclofenac	4
2	Cefotaxim	2
3	Cefazolin	2
4	Ceftriaxon	2
5	Vancomycin	1
6	Clamogentin	1

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG THÔNG TIN THUỐC 6 THÁNG NĂM 2023

- Tổ chức phổ biến, theo dõi, tuyên truyền sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả.
- Thông báo kịp thời những thông tin về thuốc mới: tên thuốc, thành phần; tác dụng dược lý, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng đến các khoa lâm sàng.
- Tham gia phổ biến, cập nhật các kiến thức chuyên môn liên quan đến thuốc và sử dụng thuốc cho cán bộ y tế
 - + Phổ biến và cập nhật những điểm mới của thông tư 20/2022/TT-BYT
 - + Báo cáo kết quả hoạt động ban quản lý sử dụng kháng sinh
 - + Báo cáo ABC/VEN 2023
 - + Xây dựng danh mục LASA 2023

HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2023

- Từ đầu 01/01/2023 đến 30/6/2023, tổng kết phiếu phân tích sử dụng thuốc thu được là 51 phiếu. Trong 6 tháng đầu năm 2023, tổ dược lâm sàng đã can thiệp và theo dõi quá trình sử dụng thuốc của các ca nặng ở các khoa lâm sàng, góp phần tăng hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

- Số lượng can thiệp dược lâm sàng theo từng tháng được mô tả trong bảng 1:

Bảng 1. Số phiếu can thiệp theo từng tháng từ tháng từ 01/01/2023-30/06/2023:

Tháng	Số phiếu can thiệp	%
1	5	10
2	0	0
3	8	16
4	18	35
5	9	18
6	11	22
Tổng	51	100

- Trong 51 phiếu phân tích có 30 phiếu có kết quả KSD chiếm tỉ lệ 29%, đây là một điều kiện thuận lợi trong việc định hướng điều trị, lựa chọn kháng sinh phù hợp trên từng tác nhân gây bệnh, và từng người bệnh cụ thể.

- Theo kháng sinh đồ ghi nhận được từ các phiếu phân tích, các chủng vi khuẩn thường gặp:

Bảng 5. Một số vi khuẩn thường gặp

STT	Vi khuẩn	N	%
1.	<i>Escherichia coli</i>	7	23
2.	<i>Staphylococcus spp</i>	7	23
3.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	20

4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	20
5.	<i>Acinetobacter spp</i>	3	10
6.	<i>Enterobacter spp</i>	3	10
7.	<i>Streptococcus pneumonia</i>	2	7

Nhận xét:

+ Trong 30 trường hợp có kháng sinh đồ, có 24 trường hợp nhiễm 1 loại vi khuẩn, 6 trường hợp nhiễm 2 loại vi khuẩn.

+ Phần lớn vi khuẩn phân lập là gram âm đa kháng, dẫn đến việc lựa chọn điều trị phức tạp.

- Phác đồ điều trị được lựa chọn dựa trên kết quả kháng sinh đồ, vị trí nhiễm trùng, phân loại yếu tố nguy cơ của bệnh nhân: đơn trị liệu chiếm 18 ca (42%), phối hợp 2 kháng sinh 25 (58%).

+ Trong đơn trị liệu kháng sinh được lựa chọn nhiều nhất thuộc nhóm Carbapenem 8 ca (19%).

+ Phối hợp 2 kháng sinh phác đồ được lựa chọn nhiều nhất là: Aminoglycosid + Carbapenem 7 ca, Colistin + Carbapenem 3 ca.
