|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ **TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 02/2024**

**I Các thuốc tác dụng bất lợi trên bệnh nhân suy tim**

**Thông thường, một bệnh nhân suy tim có thể cần dùng tới 6 loại thuốc để điều trị bệnh; thêm vào đó, bệnh nhân còn có thể có các bệnh mắc kèm khác cần dùng thuốc đồng thời. Những bệnh mắc kèm phổ biến ở bệnh nhân suy tim bao gồm: tăng huyết áp, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, tăng lipid máu, đái tháo đường, bệnh thận mạn và rung nhĩ (25%). Vì vậy, bệnh nhân không chỉ cần điều trị suy timmà còn cần lưu ý đến các thuốc có nguy cơ làm trầm trọng thêm bệnh lý chính này. Các thuốc bất lợi cho bệnh nhân suy tim hoạt động thông qua một số cơ chế nhưgây tăng co bóp, giữ natri hoặc nước, gây độc trực tiếp cho cơ tim hoặc làm tăng nguy cơ tử vong do rối loạn nhịp tim.**

**Thuốc tăng co bóp cơ tim**

Các thuốc tăng co bóp cơ tim như thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin (diltiazem, verapamil) là những thuốc có tác dụng giãn mạch mạnh và giảm hậu gánh. Theo thời gian, sự giãn mạch sẽ dẫn đến kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, từ đó kích hoạt con đường này làm tăng quá trình tái cấu trúc tâm thất trái. Các thuốc này cũng làm ức chế cơ tim, làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng cơ tim đã có từ trước.

Đã có ghi nhận về sự tăng nặng triệu chứng, có thể dẫn đến cần  nhập viện khi sử dụng các thuốc này ở những bệnh nhân có phân suất tống máu <50%. Do đó hướng dẫn điều trị suy tim của Trường môn Tim mạch học Hoa Kỳ (ACC)/ Hội Tim mạch học Hoa Kỳ (AHA)/ Phân hội Suy tim Hoa Kỳ (HFSA) năm 2022 không khuyến cáo dùng thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin ở những bệnh nhân có phân suất tống máu giảm. Đây là yếu tố cần cân nhắc khi điều trị cho bệnh nhân có nhiều bệnh mắc kèm. Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ, nên cân nhắc điều trị bằng thuốc chẹn beta hoặc sử dụng các liệu pháp chống loạn nhịp tim. Với bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, có thể sử dụng thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như amlodipin.

**Thuốc chống loạn nhịp**

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I và một số thuốc nhóm III cũng có tác dụng giống như thuốc tăng co bóp cơ tim và không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I là các thuốc chẹn kênh natri như flecainid và disopyramid. Những loại thuốc này liên kết nhanh với kênh natri và kéo dài quá trình khử cực, từ đó làm chậm quá trình dẫn truyền. Một phân tích post-hoc về phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ cho thấy, nhóm bệnh nhân suy tim đang được điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp nhóm I có nguy cơ tử vong do tim cao hơn nhóm không được điều trị bằng các thuốc này. Ba phân nhóm trong nhóm I có sự khác nhau về tác dụng kéo dài quá trình khử cực, trong đó phân nhóm Ic có tác dụng mạnh nhất và phân nhóm Ib có tác dụng yếu nhất. Tất cả các thuốc nhóm I đều không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim. Nên cân nhắc điều trị bằng các thuốc chống loạn nhịp, thuốc chẹn beta khác hoặc phẫu thuật cấy ghép máy khử rung tự động (ICD).

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III như sotalol có tác dụng chẹn kênh kali và làm chậm quá trình tái cực. Nhóm thuốc này được cho là làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng tim thông qua các cơ chế tăng co bóp và thúc đẩy rối loạn nhịp tim. Trong các nghiên cứu với sotalol, tỷ lệ bệnh nhân mắc suy tim mới hoặc nặng hơn trong 1 năm là 3% ở những bệnh nhân không có tiền sử suy tim trước đó và 10% ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim. Mặc dù không có chống chỉ định, nhưng việc sử dụng sotalol đầu tay để điều trị rối loạn nhịp thất không được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của ACC/AHA/HFSA. Ngoài ra, mặc dù amiodaron là thuốc nhóm III, thuốc này có thể là thuốc  thay thế do nguy cơ tử vong ở bệnh nhân suy tim  mức độ trung bình.

**Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)**

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) được sử dụng phổ biến dođặc tính chống viêm và giảm đau. Thông qua cơ chế gây ức chế prostaglandin, NSAID gây co các tiểu động mạch đến ở thận, dẫn đến tăng giữ natri và nước. NSAID cũng có thể làm giảm đáp ứng với thuốc lợi tiểu. Trong một nghiên cứu thuần tập trên bệnh nhân được kiểm soát tốt bằng thuốc lợi tiểu, sử dụng đồng thời NSAID và thuốc lợi tiểu làm tăng gấp đôi nguy cơ nhập viện do suy tim.

Điều này thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu tiên sử dụng NSAID. Ngoại trừ aspirin liều thấp để bảo vệ tim mạch và não, nên tránh dùng cả NSAID tác dụng không chọn lọc và chọn lọc ở bệnh nhân suy tim. Nếu sử dụng, bệnh nhân nên được tư vấn để theo dõi sự thay đổi cân nặng, phù hoặc khó thở.

**Thuốc điều trị đái tháo đường**

Các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), đặc biệt là saxagliptin và alogliptin, đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân đái tháo đường týp II và có nguy cơ tim mạch cao. Cơ chế này hiện nay vẫn chưa được biết rõ, do đó, FDA đã yêu cầu bổ sung cảnh báo vào hướng dẫn sử dụng của các thuốc này. Vì vậy, nên tránh dùng các thuốc trên ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm. Tuy nhiên, sitagliptin và linagliptin không cho thấy tác dụng bất lợi tương tự. Nếu cần dùng thuốc ức chế DPP-4, khuyến cáo sử dụng một trong hai loại thuốc này.

**Cilostazol**

Cilostazol là một thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và giãn mạch, được chỉ định ở những bệnh nhân bị đau cách hồi (tình trạng thiếu cung cấp máu tới cơ chân gây đau và ảnh hưởng tới khả năng đi lại). Mặc dù không được nghiên cứu trực tiếp trên bệnh nhân suy tim, nhưng cilostazol được cho là làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim gây tử vong thông qua ức chế chọn lọc phosphodiesterase týp III.

Ngoài ra, cilostazol làm tăng nhịp tim từ 5 đến 7 nhịp/phút và gây tăng tỷ lệ ngoại tâm thu thất và nhịp nhanh thất không bền vững . Do có thể gây tử vong, cilostazol có chống chỉ định trên tất cả bệnh nhân suy tim. Nếu cần dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu để kiểm soát tình trạng đau cách hồi, cân nhắc thay thế bằng pentoxifyllin.

**Thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNFi)**

Thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u như infliximab, adalimumab là những thuốcp thường được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn. Infliximab đã được thử nghiệm trong điều trị suy tim trung bình đến nặng; tuy nhiên, đã có ghi nhận về việc thuốc này thất bại trong cải thiện tình trạng lâm sàng cùng với sự gia tăng tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim. Ngoài ra, mối liên quan giữa việc sử dụng infliximab với suy tim mới khởi phát hoặc tình trạng suy tim nặng hơn đã được xác định trong dữ liệu giám sát hậu mại đối với các chỉ định đã được phê duyệt.

Trong số các thuốc ức chế TNF, chỉ có etanercept là không có thông tin cụ thể về nguy cơ làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim. Khi sử dụng thuốc này trên bệnh nhân suy tim, dược sĩ cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng mới hoặc trầm trọng hơn của suy tim. Ngoài ra, chống chỉ định sử dụng infliximab mức liều lớn hơn 5 mg/kg ở bệnh nhân suy tim trung bình đến nặng.

**Thuốc điều trị ung thư**

Một loạt các thuốc điều trị ung thư đã được biết đến là gây độc trực tiếp cho cơ tim. Độc tính này có thể được phân loại thành týp 1 (tổn thương có hồi phục) hoặc týp 2 (tổn thương không hồi phục).

Tổn thương týp 1 thường được ghi nhận phổ biến nhất ở các dẫn chất anthracyclin (doxorubicin), các chất alkyl hoá (cyclophosphamid) và chất ức chế chuyển hóa đặc hiệu cho chu kỳ tế bào (fluorouracil). Tổn thương týp 2 thường được ghi nhận  với một số thuốc kháng thể đơn dòng (ví dụ trastuzumab, bevacizumab).

Độc tính trên tim do dẫn chất anthracyclin có thể xảy ra sớm ngay khi bắt đầu điều trị và thậm chí kéo dài đến vài năm sau khi kết thúc điều trị. Dẫn chất anthracyclin gây độc cho cơ tim thông qua cơ chế tạo ra các gốc tự do dẫn đến stress oxy hóa. Ngoài ra, các thuốc này có thể gây ảnh hưởng đến hệ chuyển hoá sắt của tim, góp phần gây ra tổn thương oxy hoá. Nguy cơ bệnh cơ tim do thuốc phụ thuộc vào liều tích lũy.

Như vậy, giới hạn mức liều cụ thể cho mỗi bệnh nhân trong suốt cuộc đời nên được áp dụng cho mỗi thuốc nhóm anthracyclin. Dược sĩ cần biết giới hạn này và lập biểu đồ liều tích lũy, kèm theo khuyến cáo theo dõi thích hợp cho mỗi bệnh nhân (siêu âm tim). Ngoài ra, bệnh nhân dùng thuốc gây độc tính trên tim týp 1 và týp 2 ở trên  nên được theo dõi chức năng tim (siêu âm tim) lúc bắt đầu điều trị, 3 tháng một lần trong quá trình điều trị và 12 và 18 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

**Kết luận**

Bệnh nhân suy tim thường có nhiều bệnh mắc kèm, do vậy các nhân viên y tế cần i nhận thức được các thuốc áp có thể gây bất lợi cho bệnh nhân. Tổng quan này đã tổng kết lại nhiều cơ chế, thuốc  thay thế và các chỉ số cần theo dõi trên các bệnh nhân suy tim cần sử dụng đồng thời nhiều thuốc

Việc lựa chọn thuốc phù hợp, cùng với xác định và phòng ngừa các tác dụng không mong muốn của thuốc có thể cải thiện kết quả điều trị và giảm nguy cơ xảy ra đợt cấp hoặc tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim.

Nguồn: <https://www.pharmacytimes.com/view/clinical-overview-potentially-harmful-medications-in-heart-failure?fbclid=IwAR0kDZe1o27Jo2hf2ffOFLObUN5UL26BrJQeB8fnp9me4N6C5OtH0IERXyo>

**II. Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh khi trẻ có cha sử dụng valproat trước khi thụ tinh: Thông tin từ Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược của EMA**

Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) vừa đưa ra khuyến cáo về các biện pháp phòng ngừa khi bệnh nhân nam sử dụng valproat. Các biện pháp này nhằm giải quyết sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha dùng valproat trong vòng 3 tháng trước khi thụ tinh. Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân nam đang sử dụng valproat về nguy cơ tiềm ẩn cũng như tính cần thiết của việc áp dụng biện pháp tránh thai. Cần đánh giá định kỳ về sự phù hợp của việc sử dụng valproat, đặc biệt khi bệnh nhân có kế hoạch sinh con.

Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đưa ra khuyến cáo về các biện pháp phòng ngừa khi bệnh nhân nam sử dụng valproat. Biện pháp này nhằm giải quyết sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha dùng valproat trong vòng 3 tháng trước khi thụ tinh.

  Để đưa ra kết luận, PRAC tiếp tục đánh giá dữ liệu nghiên cứu quan sát hồi cứu của các công ty kinh doanh valproat sau khuyến cáo trước đó về sử dụng valproat trong thai kỳ. Ủy ban cũng xem xét dữ liệu từ nghiên cứu phi lâm sàng, y văn, đồng thời tham khảo ý kiến bệnh nhân và chuyên gia lâm sàng. Nghiên cứu quan sát hồi cứu sử dụng dữ liệu đăng ký ca bệnh đa trung tâm tại Thụy Điển, Phần Lan, Thụy Sĩ và tập trung vào trẻ có cha sử dụng valproat, lamotrigin hoặc levetiracetam trong khoảng thời gian thụ tinh. Kết quả nghiên cứu chỉ ra sự tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước thụ tinh. Phân tích gộp gồm dữ liệu từ 3 quốc gia Bắc Âu cho thấy tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh cộng gộp là 1,50 (95% CI: 1.09-2.07) đối với rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước khi thụ tinh so với sử dụng lamotrigin hoặc levetiracetam. Rối loạn phát triển thần kinh liên quan đến sự phát triển vào những năm đầu sau khi sinh, bao gồm tự kỷ, thiểu năng trí tuệ, rối loạn giao tiếp, rối loạn tăng động giảm chú ý và rối loạn vận động. Dữ liệu cho thấy khoảng 5 trên 100 trẻ rối loạn phát triển thần kinh có cha sử dụng valproat so với khoảng 3 trên 100 trẻ có cha sử dụng lamotrigin hoặc levetiracetam. Nghiên cứu không khảo sát nguy cơ ở trẻ có cha ngừng sử dụng valproat trên 3 tháng trước khi thụ tinh.

  Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước khi thụ tinh thấp hơn nguy cơ trên trẻ có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ đã được cảnh báo trước đó. Ước tính có từ 30 đến 40 trên 100 trẻ trước độ tuổi đi học (3 - 5 tuổi) có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ có vấn đề về phát triển trong những năm đầu, bao gồm chậm nói và chậm đi, trí tuệ phát triển kém so với lứa tuổi, găp khó khăn trong ngôn ngữ và ghi nhớ.

  Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân nam còn hạn chế, do có sự khác biệt giữa các nhóm về tình trạng bệnh của bệnh nhân và thời gian theo dõi. Do vậy PRAC không thể khẳng định sự tăng tỷ lệ xuất hiện các rối loạn này có nguyên nhân do valproat hay không. Hơn nữa, cỡ mẫu nghiên cứu không đủ lớn để xác định loại rối loạn thần kinh có nguy cơ mắc phải cao hơn ở trẻ. Tuy nhiên, PRAC vẫn thông báo các biện pháp phòng ngừa để cảnh báo bệnh nhân và nhân viên y tế về nguy cơ này.

**Thông tin cho nhân viên y tế:**

Khuyến cáo việc kê đơn và sử dụng valproat nên được chỉ định và giám sát bởi các bác sĩ có chuyên khoa về điều trị bệnh động kinh, rối loạn lưỡng cực hoặc đau nửa đầu.

 Nhân viên y tế nên:

- Thông báo cho bệnh nhân nam sử dụng valproat về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và cân nhắc liệu valproat có phải biện pháp điều trị phù hợp nhất hay không;

- Thảo luận với bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc áp dụng các biện pháp tránh thai, cho cả bạn tình của họ trong suốt thời gian sử dụng thuốc và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

- Thông báo cho bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc đánh giá điều trị bằng valproat định kỳ, xem đây có phải biện pháp tối ưu không và các biện pháp điều trị thay thế, đặc biệt với bệnh nhân nam đang có kế hoạch sinh con và trước khi ngừng các biện pháp tránh thai;

- Khuyến cáo bệnh nhân nam không hiến tinh trùng trong quá trình điều trị bằng valproat và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

- Cung cấp đầy đủ tài liệu thông tin thuốc cho bệnh nhân và lưu ý bệnh nhân đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

- Các khuyến cáo trước về việc tránh phơi nhiễm với valproat trên phụ nữ trong thời kỳ mang thai do nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh trên trẻ vẫn được duy trì.

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>

**III. MHRA: Phản ứng quá mẫn với cobalt khi sử dụng vitamin B12**

**Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã ghi nhận các báo cáo về các phản ứng quá mẫn với cobalt ở những bệnh nhân đang điều trị thiếu vitamin B12 bằng các thuốc có chứa cobalt (hydroxocobalamin, cyanocobalamin). Các nhân viên y tế khi kê đơn các chế phẩm vitamin B12 nên cảnh báo bệnh nhân có tiền sử dị ứng với cobalt về các dấu hiệu, triệu chứng quá mẫn và hướng dẫn xử trí phù hợp.**

***Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:***

- Phản ứng quá mẫn với cobalt thường xuất hiện triệu chứng trên da như viêm da tiếp xúc dị ứng mạn tính hoặc bán cấp. Một số trường hợp dị ứng cobalt có thể có triệu chứng tương tự hồng ban đa dạng. Các triệu chứng khởi phát có thể xuất hiện ngay lập tức hoặc 72 giờ sau khi dùng thuốc.

- Dị ứng với cobalt ước tính xảy ra với tần suất khoảng 1 - 3% dân số.

- Khi có phản ứng quá mẫn với cobalt, cần đánh giá lợi ích và nguy cơ trên từng bệnh nhân để cân nhắc tiếp tục điều trị và tư vấn các biện pháp kiểm soát triệu chứng phù hợp.

-  Báo cáo lại các phản ứng có hại nghi ngờ do thuốc.

***Khuyến cáo dành cho bệnh nhân:***

- Hydroxocobalamin và cyanocobalamin là các chế phẩm vitamin B12 được sử dụng để điều trị thiếu vitamin B12; hydroxocobalamin chỉ có dạng thuốc tiêm, cyanocobalamin có dạng uống và tiêm.

- Bệnh nhân dị ứng cobalt nên tham khảo ý kiến bác sĩ khi được kê đơn vitamin B12 có chứa cobalt.

- Bệnh nhân dị ứng cobalt cần thận trọng với các triệu chứng của phản ứng quá mẫn sau khi dùng các chế phẩm vitamin B12 để điều trị thiếu vitamin B12.

-  Trao đổi với bác sĩ nếu xuất hiện các phản ứng dị ứng trên da như phát ban hoặc nổi mề đay trong khi đang dùng hoặc được chỉ định vitamin B12.

-  Liên hệ cấp cứu ngay nếu xuất hiện các triệu chứng dị ứng nghiêm trọng (phát ban lan rộng hoặc phồng rộp, thở khò khè, khó thở, choáng váng).

***Đánh giá về dị ứng vitamin B12 và cobalt:***

- Hydroxocobalamin và cyanocobalamin là vitamin B12 dạng uống và tiêm được sử dụng trong điều trị tình trạng thiếu vitamin B12. Vitamin B12 nội sinh và các loại thuốc này đều có chứa cobalt.

- MHRA đã tiến hành đánh giá lại sau khi nhận được ba báo cáo về phản ứng dị ứng với cobalt nghi ngờ liên quan đến việc điều trị bằng vitamin B12.

- Các bằng chứng y văn đã ghi nhận xuất hiện phản ứng quá mẫn với cobalt sau khi sử dụng vitamin B12. Sau khi xem xét, MHRA đã đưa ra cảnh báo liên quan đến hydroxocobalamin và cyanocobalamin có chứa cobalt.

- Ngoài ra, MRHA cũng đã yêu cầu cập nhật các thông tin liên quan đến vitamin B12 có chứa cobalt vào Thông tin sản phẩm của các thuốc này. Bệnh nhân được khuyến cáo trao đổi với bác sĩ nếu có tiền sử dị ứng với cobalt.

***Đặc điểm của phản ứng quá mẫn với cobalt và biện pháp xử trí:***

- Phản ứng quá mẫn với cobalt có thể xảy ra ngay lập tức hoặc trong vòng 12 - 72 giờ sau khi dùng thuốc. Tuy nhiên bệnh nhân vẫn cần được theo dõi thêm sau đó.

- Không có biện pháp điều trị thay thế cho tình trạng thiếu vitamin B12, do đó, việc sử dụng vitamin B12 không chống chỉ định ở những bệnh nhân có dị ứng cobalt nếu chỉ xuất hiện triệu chứng trên da. Tuy nhiên, bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng cobalt nghiêm trọng cần được đánh giá lợi ích và nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị.

- Các chế phẩm hydroxocobalamin được chỉ định trong điều trị ngộ độc hoặc nghi ngờ ngộ độc xyanua không cần cân nhắc nguy cơ do đây là chỉ định cấp cứu y khoa có lợi ích điều trị vượt trội.

- Bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng và tư vấn y tế ngay khi xuất hiện các triệu chứng quá mẫn với cobalt để theo dõi và điều trị phù hợp.

 Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/vitamin-b12-hydroxocobalamin-cyanocobalamin-advise-patients-with-known-cobalt-allergy-to-be-vigilant-for-sensitivity-reactions>

 **TỔ THÔNG TIN THUỐC**