|  |  |
| --- | --- |
| 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 06/2023**

I.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 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

Cơ **chế gây giảm tiểu cầu**

Cơ chế gây giảm tiểu cầu do linezol-id 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 (Clcr < 60ml/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, bili-rubin 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, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác.

II. **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 opi-oid 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 opi-oid, 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 opi-oid 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, hydromor-phon, morphin, oxycodon, oxy-morphon, 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, cân 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 opi-oid 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 - IBU-PROFEN**

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 co-

dein, 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 10/2022, 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 hoá. 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.

 **TỔ THÔNG TIN THUỐC**