**THÔNG TIN THUỐC THÁNG 6 NĂM 2022**

**ANSM: Citalopram và escitalopram (biệt dược Seropram, Seroplex) và nguy cơ kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều dùng**

**Thông tin cho bác sĩ đa khoa, bác sĩ chuyên khoa thần kinh, dược sĩ cộng đồng và dược sĩ bệnh viện**

**Citalopram và escitalopram:**

Có tác dụng gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều. Dưới đây là liều tối đa của từng thuốc:

- Citalopram: 40 mg/ngày trên người lớn, 20 mg/ngày cho người từ 65 tuổi trở lên và/hoặc suy giảm chức năng gan.

- Escitalopram: 20 mg/ngày và 10 mg/ngày cho người từ 65 tuổi trở lên và/hoặc suy giảm chức năng gan.

***Chống chỉ định:***

Phối hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT đã biết, bao gồm:

          - Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA và III

          - Thuốc chống loạn thần và thuốc điều trị trầm cảm ba vòng

          - Một số kháng sinh (sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin), thuốc điều trị sốt rét như halofantrin

          - Một số thuốc kháng histamin (astemizol, hydroxyzin, mizolastin), etc.

Người có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải.

***Thận trọng trên người có:***

         - Nhịp tim chậm nghiêm trọng

         - Tiền sử nhồi máu cơ tim cấp gần đây

         - Suy tim mất bù

Cần rà soát bất thường trên điện giải đồ trước khi bắt đầu điều trị (hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim).

*Nguồn:*[*Safety information - Citalopram and Escitalopram (Seropram, - ANSM (sante.fr)*](https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt)

**Medsafe: Vitamin E có thể gây xuất huyết không?**

**Nội dung chính:**

- Mặc dù chưa có đầy đủ thông tin, tuy nhiên có thể giải thích nguy cơ gây xuất huyết của vitamin E bằng nhiều cơ chế:

+ Sản phẩm oxy hóa chính của alpha-tocopherol (một dạng vitamin E đường uống) là tocopheryl quinon có đặc tính chống đông máu.

+ Vitamin E có thể ức chế kết tập tiểu cầu.

- Lượng vitamin E được khuyến nghị là 10 mg/ngày đối với nam giới và 7 mg/ngày đối với nữ giới. Theo lý thuyết, sử dụng vitamin E vượt quá liều khuyến nghị có thể gây xuất huyết nghiêm trọng.

Trung tâm giám sát phản ứng có hại (The Centre for Adverse Reactions Monitoring - CARM) của New Zealand đã nhận được một báo cáo về độc tính của vitamin E. Một bệnh nhân dễ bị bầm tím hơn sau khi sử dụng thực phẩm chức năng chứa vitamin E hàm lượng cao.

**Vitamin E**

Vitamin E là chất chống oxy hóa tan trong dầu. Hoat chất này có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ các acid béo không no khỏi sự oxy hóa của các gốc tự do. Cơ thể chúng ta không thể tự tổng hợp vitamin E mà cần bổ sung từ chế độ ăn uống, chủ yếu là từ chất béo và dầu thực vật. Dầu ô liu và dầu hướng dương có chứa hàm lượng cao alpha-tocopherol - dạng có hoạt tính sinh học chính của vitamin E.

Lượng vitamin E (alpha-tocopherol) được khuyến nghị cho người trưởng thành ở New Zealand là 10 mg/ngày đối với nam giới và 7 mg/ngày đối với nữ giới.

**Xuất huyết**

Có nhiều cơ chế hợp lý về mặt sinh học cho thấy vitamin E có thể gây xuất huyết. Tocopheryl quinon - dạng oxy hóa của alpha-tocopherol - có hoạt tính chống đông máu, gây xuất huyết thông qua việc cản trở sự chuyển hóa vitamin K. Vitamin E cũng có thể gây ức chế kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, chưa có đầy đủ thông tin chứng minh hàm lượng vitamin E cao gây xuất huyết và ý nghĩa lâm sàng của hàm lượng vitamin E cao cũng chưa được biết rõ.

Trong báo cáo được đề cập ở trên, lượng vitamin E có trong sản phẩm cao gấp khoảng 30 lần so với liều dùng được khuyến cáo. Biến cố xảy ra sau khi sử dụng sản phẩm, do đó có mối liên quan về mặt thời gian dùng thuốc và biến cố bất lợi. Vì vậy, cần xem xét đến khả năng vitamin E là nguyên nhân gây xuất huyết.

*Nguồn:*[*https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf*](https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf)

**Medsafe: Tương tác thuốc giữa levothyroxin và ciprofloxacin**

**Nội dung chính:**

- Sử dụng đồng thời levothyroxin và ciprofloxacin dẫn đến những thay đổi trong xét nghiệm chức năng tuyến giáp.

- Trong trường hợp cần phối hợp, khuyến cáo sử dụng 2 thuốc cách nhau 6 giờ.

Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (CARM) tại New Zealand đã nhận được báo cáo một bệnh nhân đang sử dụng levothyroxin xuất hiện các triệu chứng của suy giáp, sau khi sử dụng thêm ciprofloxacin. Các triệu chứng bao gồm nhịp tim thấp, mệt mỏi, cảm thấy lạnh. Tình trạng được cải thiện khi ngừng ciprofloxacin và tăng liều tạm thời levothyroxin. Người báo cáo nghi ngờ có tương tác xảy ra giữa 2 loại thuốc này.

**Bối cảnh**

Ciprofloxacin là kháng sinh nhóm fluoroquilonon được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với ciprofloxacin ở người lớn.

Levothyroxin là thuốc được chỉ định trong điều trị suy giáp.

**Tương tác**

Các tài liệu y văn giải thích cơ chế tương tác vẫn còn hạn chế.

Một báo cáo đơn lẻ mô tả 2 bệnh nhân sử dụng đồng thời ciprofloxacin khi đang điều trị ổn định bằng levothyroxin. Cả 2 bệnh nhân sau đó đều xuất hiện tình trạng giảm thyroxin tự do (T4) và tăng hormon kích thích tuyến giáp (TSH). Tình trạng được cải thiện khi ngừng dùng ciprofloxacin hoặc sử dụng ciprofloxacin và levothyroxin cách nhau 6 giờ.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy ciprofloxacin làm giảm hấp thu qua đường ruột của levothyroxin.

**Trường hợp cần phối hợp**

Sử dụng ciprofloxacin có thể làm giảm nồng độ levothyroxin trong huyết tương.

Vì vậỵ các bệnh nhân dùng levothyroxin kết hợp với ciprofloxacin cần được:

- Hướng dẫn sử dụng 2 thuốc cách nhau 6 giờ;

- Thông báo về tương tác có thể xảy ra, các dấu hiệu và triệu chứng nhận biết (ví dụ như mệt mỏi, lờ đờ, cảm thấy lạnh);

- Theo dõi sự thay đổi chức năng tuyến giáp.

*Nguồn:*[*Prescriber Update Vol 43 No.2 (medsafe.govt.nz)*](https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf)

**Medsafe: Nhắc lại nguy cơ lạm dụng, phụ thuộc thuốc và hội chứng cai trên bệnh nhân sử dụng benzodiazepin**

 **Nội dung chính**

- Benzodiazepin có nguy cơ bị dùng sai ngay cả khi sử dụng ở liều khuyến cáo. Cần tư vấn cho bệnh nhân về những nguy cơ có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc benzodiazepin.

- Thường xuyên đánh giá nhu cầu điều trị liên tục cho bệnh nhân.

- Sau khi sử dụng liên tục hoặc sau dùng ở liều cao, phải giảm liều benzodiazepin từ từ, để giảm nguy cơ xuất hiện phản ứng cai thuốc trên bệnh nhân.

Gần đây, thông tin bổ sung về nguy cơ lạm dụng, phụ thuộc thuốc và hội chứng cai của benzodiazepin đã được cập nhật vào các chuyên luận thuốc tại New Zealand. Truyền thông này nhắc nhở về những nguy cơ trên cho các nhân viên y tế.

**Nguy cơ sử dụng sai benzodiazepin**

Benzodiazepin có nguy cơ bị dùng sai (misuse), lạm dụng (abuse) và phụ thuộc thuốc, ngay cả khi sử dụng ở liều khuyến cáo. Tình trạng phụ thuộc có thể xảy ra khi sử dụng thuốc liên tục trong vài ngày đến vài tuần, ngay cả khi đã dùng theo chỉ định. Việc lạm dụng và sử dụng sai cách benzodiazepin có thể dẫn đến quá liều hoặc tử vong, đặc biệt là khi phối hợp với thuốc giảm đau opioid, rượu hoặc các chất gây nghiện. Cần tư vấn cho bệnh nhân về những nguy cơ này trước khi bắt đầu điều trị bằng benzodiazepam.

Trước khi kê đơn và trong suốt quá trình điều trị, cần phải đánh giá nguy cơ lạm dụng, dùng sai và nghiện thuốc của bệnh nhân. Khi kê đơn nên thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc hoặc rượu, đây là những người có nguy cơ dễ bị nghiện thuốc hoặc bệnh nhân có tiền sử cho thấy có thể tự ý tăng liều.

Khi kê đơn thuốc benzodiazepin cho bệnh nhân bị mất ngủ hoặc lo âu, cần đảm bảo bệnh nhân hiểu được việc các thuốc này chỉ nên trong một thời gian ngắn (2-4 tuần). Điều trị đầu tay là phương pháp điều trị không dùng thuốc. Không khuyến cáo sử dụng benzodiazepin dài hạn cho các chỉ định trên.

Dữ liệu cấp phát thuốc tại New Zealand cho thấy diazepam và lorazepam là những benzodiazepin được cấp phát nhiều nhất. Tổng lượng thuốc được kê đơn đã tăng lên trong khoảng thời gian theo dõi (2016-2020), điều này cho thấy tình trạng sử dụng thuốc benzodiazepin xảy ra thường xuyên và trong khoảng thời gian dài.

**Thường xuyên đánh giá nhu cầu điều trị liên tục cho bệnh nhân**

Việc sử dụng liên tục các thuốc benzodiazepin có thể dẫn đến tình trạng phụ thuộc thuốc. Nguy cơ phụ thuộc thuốc tăng theo liều dùng và thời gian điều trị, đồng thời nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc, rượu hoặc có dấu hiệu rối loạn nhân cách.

Thường xuyên đánh giá nhu cầu điều trị liên tục cho bệnh nhân, đặc biệt với bệnh nhân có nguy cơ cao phụ thuộc thuốc.

**Giảm liều điều trị từ từ để ngăn ngừa phản ứng cai thuốc**

Khi bệnh nhân đang sử dụng các thuốc benzodiazepin liên tục, nếu ngừng sử dụng đột ngột hoặc giảm liều lượng nhanh chóng, có thể dẫn đến phản ứng cai thuốc.

Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của phản ứng cai tùy vào thời gian điều trị, liều lượng và mức độ phụ thuộc thuốc. Ngừng sử dụng một cách đột ngột các thuốc benzodiazepin đang được sử dụng liên tục và/hoặc ở liều cao có liên quan đến những phản ứng cai thuốc nghiêm trọng, như co giật, mê sảng hoặc rối loạn tâm thần. Thông báo cho bệnh nhân về những nguy cơ này và tư vấn cho bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ trước khi giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột.

Việc ngừng dùng các thuốc benzodiazepin sau khi sử dụng liên tục phải tiến hành từ từ. Nên lập một lịch trình cụ thể cho từng bệnh nhân và đảm bảo luôn có bác sĩ theo dõi, hỗ trợ.

**Một số trường hợp được báo cáo ở New Zealand**

Từ tháng 8/1969 đến tháng 3/2022, Trung tâm Giám sát các phản ứng có hại (CARM) đã nhận được 23 trường hợp báo cáo về các thuốc benzodiazepin, bao gồm phản ứng cai và phụ thuộc thuốc. Clonazepam (với 9 trường hợp) là thuốc benzodiazepin được báo cáo thường xuyên nhất, tiếp theo là lorazepam (5), diazepam (3) và triazolam (3).

*Nguồn:*[*https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf*](https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf)

**Uspharmacist: Lựa chọn đầu tay thuốc ức chế SGLT-2 trong điều trị đái tháo đường typ 2 có cải thiện kết cục tim mạch cho bệnh nhân hay không?**

Các hướng dẫn điều trị trên lâm sàng hiện tại thường ưu tiên metformin là liệu pháp đầu tay cho bện hnhân đái tháo đường type 2 (T2D), nhưng một nghiên cứu mới đã đặt ra câu hỏi rằng liệu có nên thay đổi hay không.

Nhóm nghiên cứu từ Bệnh viện Brigham and Women's Hospital và Trường Y khoa Harvard (Harvard Medical School) đã chỉ ra triển vọng của việc sử dụng đầu tay thuốc ức chế đồng vận chuyển glucose-natri (ức chế SGLT-2).

Bài báo trên Annals of Internal Medicine cho thấy bằng chứng về việc giảm thiểu về nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch (CV) liên quan đến việc sử dụng ức chế SGLT-2 so với metformin hiện vẫn còn hạn chế. Điều đó đã thúc đẩy các nhà nghiên cứu đánh giá các kết cục CV ở người trưởng thành mắc T2D được điều trị đầu tay với SGLT-2 thay vì metformin.

Nghiên cứu thuần tập theo dõi từ quần thể (population-based cohort study) đã sử dụng dữ liệu từ 2 cơ sở dữ liệu lớn là U.S. comercial và Medicare từ 04/2013 đến 03/2020. Đối tượng tham gia là người trưởng thành mắc T2D, gồm bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên tại Medicare bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế SGLT-2 hoặc metformin trong thời gian theo dõi. Bệnh nhân không được kê bất kỳ loại thuốc điều trị đái tháo đường nào trước khi tiến hành nghiên cứu.

Nghiên cứu tập trung vào việc sử dụng đầu tay 1 thuốc ức chế SGLT-2: anagliflozin, empagliflozin, hoặc dapagliflozin - hoặc metformin. Tiêu chí chính được xác định là số trường hợp nhập viện do nhồi máu cơ tim (MI), nhập viện do đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết, hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (MI/đột quỵ/tử vong) và tiêu chí gộp số trường hợp nhập viện do suy tim (HHF) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (HHF/tử vong). Nhà nghiên cứu cũng theo dõi tất cả trường hợp nhiễm khuẩn bộ phận sinh dục được báo cáo trong từng nhóm nghiên cứu.

Kết quả cho thấy, trong số 8.613 trường hợp sử dụng đầu tay thuốc ức chế SGLT-2 so với 17.226 bệnh nhân được kê đơn metformin lần đầu:

Nguy cơ MI/đột qụy/tử vong liên quan đến ức chế SGLT-2 tương đương so với metformin (HR 0,96; 95% CI 0,77-1,19) và nguy cơ HHF/tử vong liên quan đến SGLT-2 thấp hơn (HR 0.80; 95% CI 0,66-0,97) so với metformin.

Các tác giả lưu ý rằng so với metformin, những bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT-2 là thuốc đầu tay cũng cho thấy nguy cơ HHF (HR 0,78; CI 0,63-0,97) thấp hơn, nguy cơ MI thấp hơn (HR 0,70; CI 0,48-1,00), nguy cơ xảy ra đột quỵ, tử vong và MI/đột quỵ/HHF/tử vong tương đương so với bệnh nhân dùng metformin.

Mặt khác, việc sử dụng đầu tay thuốc ức chế SGLT-2 có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường sinh dục (HR. 2,19; CI 1,91-2,51), các phản ứng có hại khác tương tự metformin.

Theo tác giả Ho Jin Shin, BPharm, PhD, của bộ phận Dược lý và Kinh tế dược tại Bệnh viên Brigham & Wome: “Kết quả nghiên cứu gợi ý việc có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 là thuốc đầu tay cho bệnh nhân mắc bệnh T2D và bệnh tim mạch hoặc bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra các biến cố tim mạch”. “Tuy nhiên, việc có thêm bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên hoặc nghiên cứu quan sát sẽ giúp xác định đối tượng bệnh nhân có lợi ích cao nhất khi sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 là thuốc đầu tay điều trị T2D.”

*Nguồn:*[*https://www.uspharmacist.com/article/better-cv-outcomes-in-t2d-patients-using-firstline-sglt2is*](https://www.uspharmacist.com/article/better-cv-outcomes-in-t2d-patients-using-firstline-sglt2is)