

BỆNH VIỆN ĐKKV THÁP MÙƠI



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

BULLETIN OF DRUG INFORMATION

SỐ 01-2025



LỜI NÓI ĐẦU

Bản tin thông tin thuốc số 01/2025 được biên soạn và biên tập bởi Tổ Dược lâm sàng Bệnh viện ĐKKV Tháp Mười nhằm đáp ứng mục tiêu cung cấp thông tin về sử dụng an toàn, hợp lý danh mục thuốc tại Bệnh viện ĐKKV Tháp Mười. Biên soạn dựa trên phương châm: các nội dung cập nhật, thiết thực và hướng đến giải quyết các vấn đề bất cập trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện; đồng thời cập nhật các quy định pháp quy về quản lý sử dụng thuốc, hướng dẫn điều trị mới tại Việt Nam và trên thế giới trong từng giai đoạn cụ thể.

Trong những năm vừa qua, Bộ Y tế đã ban hành cập nhật một số hướng dẫn mới liên quan đến lĩnh vực Dược lâm sàng và cảnh giác dược bao gồm quyết định 29/QĐ-BYT về hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (lần thứ 2) ngày 5/1/2022 và quyết định 5948/QĐ- BYT về ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng ngày 30/12/2021. Tổ Dược lâm sàng đã thực hiện cập nhật và rà soát danh mục thuốc tại Bệnh viện ĐKKV Tháp Mười để cập nhật những thông tin liên quan. Khoa Dược đã rà soát và xây dựng danh mục tương tác thuốc chống chỉ định tại Bệnh viện ĐKKV Tháp Mười, tích hợp ứng dụng công nghệ thông tin để cảnh báo, ngăn chặn việc kê đơn thuốc có tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Bên cạnh đó, khoa Dược cũng đã phối hợp với phòng KHTH để thực hiện tổ chức các chương trình hội thảo y khoa và ban hành danh mục LASA để góp phần hạn chế sai sót, nâng cao hiệu quả, an toàn trong việc sử dụng thuốc.

Hy vọng thông qua những chuyên đề được đưa ra trong bản tin thông tin thuốc 01-2025 sẽ góp phần giúp các bác sĩ, điều dưỡng cập nhật thêm thông tin về thuốc, cải thiện được hiệu quả, tính an toàn của thuốc trong quá trình điều trị cho bệnh nhân. Tổ Dược lâm sàng mong nhận được ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp để các bản tin thông tin thuốc sau sẽ ngày càng hoàn thiện hơn cả về nội dung và phương thức tiếp cận.

BIÊN SOẠN

1. BSCKII. Nguyễn Văn Bé
2. BSCKII. Nguyễn Văn Khoẻ
3. BSCKII. Đỗ Nguyên Phương
4. BSCKI. Đoàn Đức Thi
5. DSCKII. Hà Thanh Liêm
6. DSCKI. Bùi Văn Nhi

MỤC LỤC**ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC VÀ TƯƠNG TÁC THUỐC**

1. Phát hiện phản ứng có hại của thuốc: nền tảng của công tác cảnh giác dược	4
2. Tổng kết công tác báo cáo ADR toàn quốc năm 2023. Thực trạng báo cáo ADR tại đơn vị.....	10
3. Domperidon và các tương tác thuốc chống chỉ định có ý nghĩa lâm sàng.....	13
4. Alphachymotrypsin: giới hạn chỉ định dưới góc nhìn đánh giá lợi ích-nguy cơ.....	17
5. Thuốc cản quang và tương tác thuốc (Metformin) cần chú ý theo Quyết định 5948/QĐ-BYT.....	19
6. Góc nhìn dược lâm sàng về tương tác giữa nhóm thuốc PPI và Clopidogel.....	22

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

STT	KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT	CHỮ VIẾT ĐẦY ĐỦ
1	LASA	Look Alike – Sound Alike Danh mục thuốc nhìn giống nhau, đọc giống nhau
2	ADR	Adverse Drug Reaction Phản ứng có hại của thuốc
3	Trung tâm DI&ADR quốc gia	The National Drug Information and Adverse Drug Reactions Monitoring Centre Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.
4	PPI	Proton pump inhibitor Ức chế bơm proton
5	RLCN	Rối loạn chức năng
6	NSAIDs	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Thuốc kháng viêm không steroid
7	TCA	Tricyclic Antidepressant Thuốc chống trầm cảm 3 vòng
8	SSRIs	Selective serotonin reuptake inhibitors Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc
10	Off-label	Kê đơn không theo hướng dẫn trên nhãn
11	HSA	Cơ quan quản lý sản phẩm y tế Singapore
12	US.FDA	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
13	AKI	Acute Kidney Injury Tổn thương thận cấp
14	MLCT	Mức lọc cầu thận
15	ESC	Hội tim mạch Châu Âu
16	MACEs	Major adverse cardiac events Biến cố tim mạch nghiêm trọng
17	ST	Stent thrombosis Huyết khối trong stent
18	MI	Myocardial infarction Nhồi máu cơ tim
19	TVR	Target vessel revascularization Tái thông mạch máu đích
20	DAPT	Dual Antiplatelet Therapy Chống kết tập tiểu cầu kép
21	RCT	Randomized Controlled Trial Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC VÀ TƯƠNG TÁC THUỐC



Quyết định số 29/QĐ-BYT ngày 05/01/2022

Về việc ban hành “Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh”.

Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021.

Về việc ban hành “Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh”.

PHÁT HIỆN TÍN HIỆU PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC: NỀN TẢNG CỦA CÔNG TÁC CẢNH GIÁC DƯỢC

1. Tầm quan trọng của việc ghi nhận và báo cáo các tín hiệu có thể liên quan đến nguy cơ do thuốc

Bên cạnh đánh giá về hiệu quả, chi phí điều trị, chính sách dùng thuốc, bảo hiểm hay khả năng tuân thủ điều trị, độc tính và các tác dụng không mong muốn là yếu tố quan trọng cần cân nhắc trong quá trình sử dụng thuốc cho người bệnh. Phản ứng có hại có thể tác động đến kết cục lâm sàng, thời gian điều trị dùng thuốc, thời gian nằm viện, nguy cơ tái nhập viện và chi phí điều trị lâu dài của người bệnh.

Nhiều biến cố bất lợi trong thực hành lâm sàng đã diễn ra:

- + Có thể liên quan đến thuốc;
- + Có thể do phản ứng có hại của thuốc (bao gồm phản ứng liên quan đến miễn dịch hoặc độc tính trực tiếp);
- + Cũng có thể do sử dụng thuốc chưa hợp lý (liều dùng, dạng dùng, thời gian dùng và các tương tác thuốc).

Các biến cố này có thể xảy ra ngay lập tức trong quá trình dùng thuốc, mặc khác cũng có thể xuất hiện muộn hơn (từ vài giờ, vài ngày, thậm chí sau khi quá trình dùng thuốc đã kết thúc).

Việc phát hiện các tín hiệu và ghi nhận các biểu hiện có thể liên quan biến cố bất lợi do thuốc đóng vai trò quan trọng trong công tác cảnh giác dược tại bệnh viện. Việc ghi nhận này tạo cơ sở để phân tích tương quan giữa biến cố bất lợi và thuốc dùng cũng như giữa lợi ích và nguy cơ của một thuốc. Từ đó, Hội đồng thuốc và Điều trị bệnh viện có cơ sở lựa chọn thuốc đưa vào hoặc loại khỏi danh mục thuốc bệnh viện.

Ngoài ra, trong thực hành lâm sàng, đây cũng là cơ sở để lựa chọn thuốc cá thể hóa cho từng người bệnh, đặc là những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ (trẻ em, cao tuổi, có thai, suy giảm chức năng gan, thận, có tiền sử dị ứng, có tiền sử mắc nhiều bệnh mạn tính...).

Từ Nghị định 131/NĐ-CP về tổ chức và hoạt động Dược lâm sàng Bệnh viện, đến quyết định 122/QĐ-BYT ban hành Hướng dẫn quốc gia về Cảnh giác dược (lần 2) đều nhấn mạnh vai trò của tất cả nhân viên y tế (bác sĩ, điều dưỡng, dược sĩ, nhân viên y tế khác) trong công tác cảnh giác dược. Trong đó, dược sĩ lâm sàng đóng vai trò trung tâm, hướng dẫn, tham gia, là đầu mối tổng hợp, phân tích tương quan giữa biến

cổ và thuốc, cập nhật thông tin để đưa đến các kết luận về quan hệ lợi ích-nguy cơ của thuốc tại bệnh viện.

2. Các biểu hiện, tín hiệu cần chú ý khi đánh giá sử dụng thuốc trên lâm sàng

Trên thực hành lâm sàng, việc phát hiện các tín hiệu nghi ngờ liên quan đến phản ứng có hại của thuốc phần nào gặp nhiều khó khăn do các tín hiệu này có thể biểu hiện đa dạng qua các dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng (hình ảnh và các chỉ số xét nghiệm). Các biểu hiện này có thể dễ nhầm lẫn với các biểu hiện bệnh lý chính hoặc bệnh lý mắc kèm của người bệnh.

Trong trường hợp nghi ngờ, bác sĩ, điều dưỡng và dược sĩ lâm sàng cần ghi nhận và báo cáo phản ứng có hại này. Các tín hiệu được báo cáo không phải chỉ bao gồm các biểu hiện xác định chắc chắn do phản ứng có hại của thuốc. Tương quan giữa phản ứng có hại và thuốc sẽ được đánh giá lại dựa trên chuỗi tín hiệu được ghi nhận. Từ đó, tổ Dược lâm sàng-thông tin thuốc sẽ tổng hợp các thông tin, báo cáo về Trung tâm Quốc gia về ADR và thông tin thuốc, nhận phản hồi và thông tin đến nhân viên y tế tại bệnh viện để thực hành sử dụng thuốc an toàn-hiệu quả hơn.

Bảng dưới đây đưa ra các tín hiệu về lâm sàng và các chỉ dấu cận lâm sàng cần quan tâm và các thuốc có nguy cơ nhằm giúp các bác sĩ, điều dưỡng và dược sĩ lâm sàng có cơ sở phát hiện ADR trong quá trình theo dõi, giám sát sử dụng thuốc.

Bảng 1. Các biểu hiện lâm sàng cần cân nhắc, đánh giá nguy cơ do thuốc

STT	Phản ứng	Loại phản ứng	Thuốc nguy cơ gây ADR
1	Ban ngứa, nổi mẩn đỏ, mề đay, phù Quinck	Mẫn cảm, dị ứng; phản ứng tại chỗ	Ampicillin, Amoxicillin... Ceftriaxon, Cefprozidim... Cotrimoxazol, Metronidazol NSAIDs (diclofenac...) Allopurinol
2	Sốc phản vệ	Mẫn cảm, dị ứng Phản ứng cấp tính, tỉ lệ tử vong cao	Thuốc hóa trị (paclitaxel) Thuốc chống động kinh (carbamazepin,...) Thuốc tê (lidocain, bupivacain), thuốc gây mê. Dịch truyền acid amin...
3	Đỏ bừng nửa thân trên, độc tim mạch	Giả dị ứng	Vancomycin

4	Nôn, buồn nôn	Mẫn cảm, dị ứng; RLCN tiêu hóa	Cefoperazol/sulbactam , NSAIDs Digoxin, Amiodaron Valproic acid Doxorubicin, Oxaliplatin,...
5	Tiêu chảy	Mẫn cảm, dị ứng; bội nhiễm; RLCN tiêu hóa	Thuốc nhuận tràng, Ampicillin, amoxicillin,... Acarbose Diacerein Colchicin Các thuốc hóa trị
6	Ho khan, phù mạch	Tác dụng dược lý trực tiếp, phản ứng đặc ứng	Các thuốc ức chế men chuyển ức chế thụ thể angiotensin II Nhóm opioids
7	Viêm, đau cơ vân	Tác dụng dược lý trực tiếp, phản ứng đặc ứng	Atorvastatin, simvastatin... Fenofibrat, corticosteroids, Colchicin
8	Hội chứng serotonin	Tác dụng dược lý trực tiếp, phản ứng đặc ứng	TCAs (amitriptylin), SSRIs (sertraline) MAOIs (tranylcypromin) Linezolid Opioids (pethidin, tramadol...)
9	Phản ứng tại vị trí tiêm	Giả dị ứng, phản ứng tại chỗ	Quinolon (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin...) Thuốc hóa trị (paclitaxel, oxaliplatin,...)
10	Sốt do thuốc	Có thể là quá mẫn hoặc tác dụng trực tiếp, phản ứng đặc ứng	Kháng sinh (nhóm penicillin, quinolon, aminoglycosid...) Thuốc hóa trị Thuốc chống động kinh, an thần, chống trầm cảm Nhóm PPI (omeprazol,...)

Bảng 2. Các chỉ dấu cận lâm sàng cần cân nhắc, đánh giá nguy cơ do thuốc

STT	Chỉ dấu CLS	Giá trị CLS	Thuốc nguy cơ gây ADR
1	Tăng tiểu cầu	$> 1.000.000 \text{ đv/mm}^3$	Amoxicillin/clavulanat Ceftazidim, ceftriaxon... Ciprofloxacin... Miconazol Enoxaparin Cyclosporin, methotrexat...
2	Giảm tiểu cầu	$< 50.000 \text{ đv/mm}^3$	Linezolid, vancomycin, cotrimoxazol Heparin NSAIDs (Diclofenac, naproxen), Paracetamol Thuốc hóa trị (cyclosporin) Thuốc chống động kinh (carbamazepin, acid valproic)...
3	Giảm bạch cầu hạt	$< 3\,000 \text{ đv/mm}^3$	Nhóm betalactam (amoxicillin, piperacillin, imipenem,...) Vancomycin Cotrimoxazol, Aspirin Thuốc kháng giáp (benzylthioracil, carbimazol)
4	Tăng bạch cầu ái toan (eosinophil)	$> 1.500 \text{ tế bào/mm}^3$	Minocyclin, Tigecyclin, NSAIDs Allopurinol Hydrochlorothiazid Carbamazepin...
5	Tăng kali máu	$> 5 \text{ mmol/L}$	Kali clorid Các thuốc ức chế men chuyển (ACEi), ức chế thụ thể (ARB) Spironolacton, digoxin NSAIDs Heprain Cotrimoxazol Erythromycin...

6	Hạ kali máu	< 3,5 mmol/L	Furosemid, GentamycinColistin Liều cao Penicillins Amphotericin B, Insulin Corticosteroids, Salbutamol, Salmeterol...
7	Hạ natri máu	< 135 mmol/L	Indapamid, Cotrimoxazol Theophyllin, Morphin, dẫn chất opioid Thuốc chống trầm cảm Thuốc chống động kinh (valproat) Thuốc ức chế men chuyển Amiodaron...
8	Hạ glucose máu	< 50 mg/dL (< 2.78 mmol/L)	Insulin Thuốc hạ đường huyết đường uống (glyclazid, glymepirid), Kháng sinh (cotrimoxazol, piperacillin, cotrimoxazol, ciprofloxacin) NSAIDs...
9	Tăng transaminase (AST, ALT)	> 5 lần giới hạn bình thường (150U/L)	Statin (atorvastatin, simvastatin,...) NSAIDs Kháng sinh (amoxicillin, cotrimoxazol, minocyclin, levofloxacin,...) Allopurinol, Amiodaron Thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin, valproat)
10	Tăng creatinin máu	> 1.2 mg/dl (nam) > 1.1 mg/dl (nữ)	Aminoglycosid Cephalosporin (ceftazidim, cefoperazon, cefepim...) Cotrimoxazol Amphotericin B NSAIDs ...

11	Tăng thời gian prothrombin	> 100s	Quá liều Heparin, warfarin
12	Giảm thời gian prothrombin kèm theo xuất huyết	< 8s	Cefoperazol, Clindamycin Aminoglycosid ...
13	Kéo dài khoảng QT	Kéo dài QT > 500ms trên điện tâm đồ	Thuốc chống loạn nhịp (amiodaron) Macrolid (clarithromycin) Quinolon (levofloxacin, moxifloxacin) Chống nôn (ondansetron)...

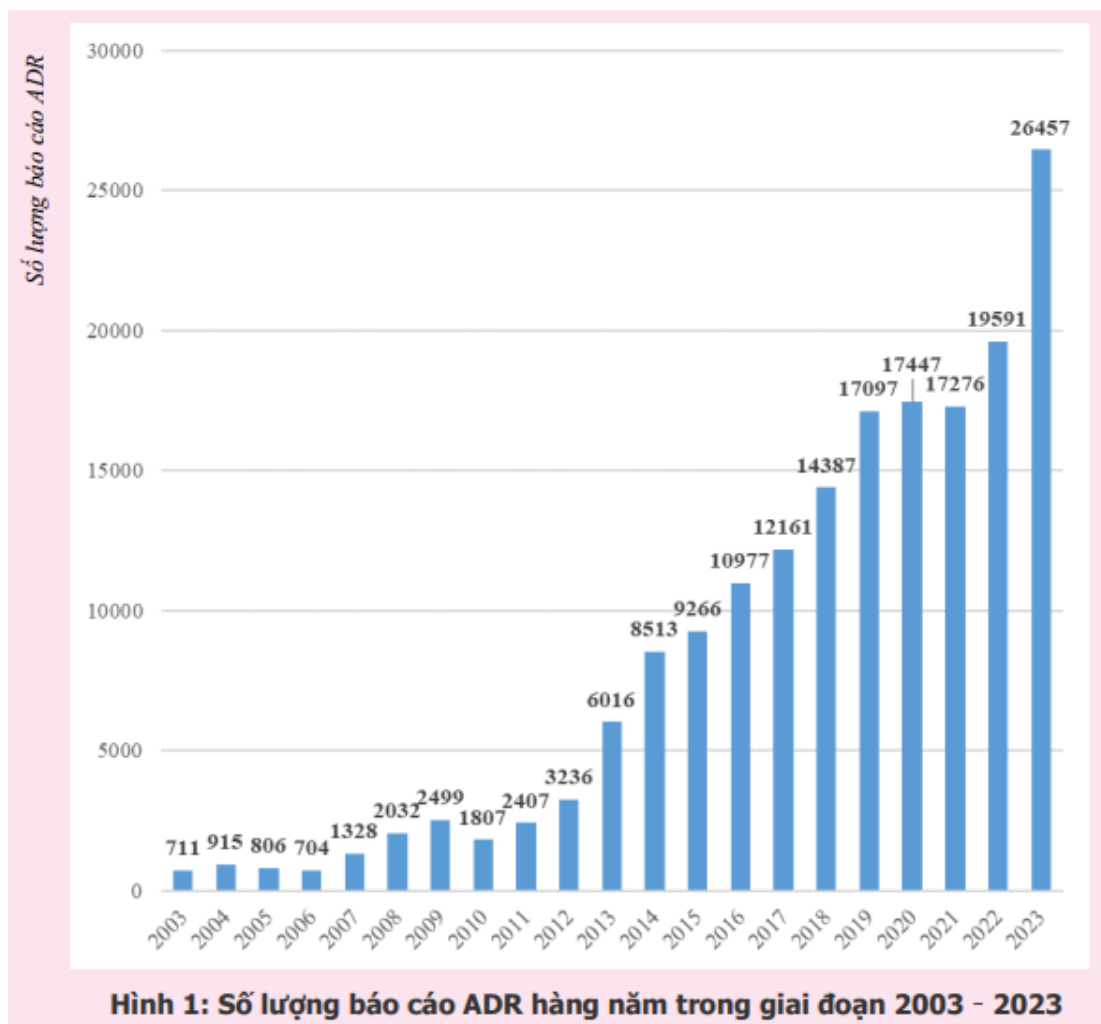
Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2018), Dược thư Quốc gia Việt Nam.
2. Bộ Y tế (2021), Hướng dẫn quốc gia về Cảnh giác Dược, ban hành kèm quyết định số 122/2021/QĐ-BYT.
3. Bộ Y tế (2022), Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc, ban hành kèm quyết định số 29/2022/QĐ-BYT.
4. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của các biệt dược được Cục QLD phê duyệt.

TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR 2023

Năm 2023, Trung tâm DI&ADR Quốc gia và Trung tâm DI&ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 26.457 báo cáo (đạt 266 báo cáo/1 triệu dân). Trong đó, 22.190 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh.

Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến năm 2023 được trình bày trong hình 1.



Báo cáo ADR ngày càng được quan tâm và số lượng báo cáo ngày càng tăng trong thời gian qua.

HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR TỪ CÁC CƠ SỞ KHÁM, CHỮA BỆNH

1. Tình hình báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh

Bảng 1: Danh sách 10 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/ Thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=22190
1	Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh	TP. Hồ Chí Minh	579	2,6
2	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	554	2,5
3	Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	492	2,2
4	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	439	2,0
5	Bệnh viện Thống Nhất	TP. Hồ Chí Minh	424	1,9
6	Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	431	1,9
7	Bệnh viện Bình Dân	TP. Hồ Chí Minh	413	1,9
8	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	389	1,8
9	Bệnh viện Lao và bệnh Phổi Bắc Giang	Bắc Giang	342	1,5
10	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	325	1,5

Hiện báo cáo ADR còn khá hạn chế tại các bệnh viện tuyến dưới, ghi nhận báo cáo chủ yếu tại các bệnh viện tuyến đầu.

2. Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại xuất hiện nhiều nhất trong các báo cáo ADR thuộc 3 nhóm chính: kháng sinh (ceftriaxon, cefotaxim, ciprofloxacin, vancomycin, levofloxacin, cefoperazon, cefazolin), nhóm thuốc điều trị lao (rifampicin/ isoniazid/ pyrazinamid, ethambutol) và nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm (diclofenac). Ceftriaxon là thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 8,8%.

Bảng 2: Các nhóm dược lý được báo cáo nhiều nhất

Mã phân loại ATC	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=22079)
J01D	Kháng sinh beta-lactam khác (bao gồm cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4, carbapenem)	7023	31,8
J04A	Thuốc điều trị lao	2167	9,8
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	1915	8,7
M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp	1864	8,4
J01C	Kháng sinh họ beta-lactam, nhóm penicillin	1463	6,6
J01X	Kháng sinh nhóm khác (bao gồm kháng sinh nhóm glycopeptid, các polymyxin, dẫn chất 5 nitro-imidazol, ...)	1346	6,1
V08A	Thuốc cản quang chứa iod	871	3,9
L01X	Thuốc điều trị ung thư khác	749	3,4
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác	604	2,7
N05A	Thuốc chống loạn thần	374	1,7

Bảng 3: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất

STT	Tên thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Ceftriaxon	1939	8,8
2	Cefotaxim	1330	6,0
3	Diclofenac	1280	5,8
4	Ciprofloxacin	981	4,4
5	Vancomycin	903	4,1
6	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	765	3,5
7	Levofloxacin	688	3,1
8	Ethambutol	667	3,0
9	Cefoperazon	619	2,8
10	Cefazolin	610	2,8

3. Kết luận và đề xuất

Trong năm 2023, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận tăng 35% so với năm 2022, tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. **Riêng đối với Bệnh viện ĐKKV Tháp Mười, số lượng báo cáo ADR chỉ ghi nhận một con số khiêm tốn (từ 2-3 trường hợp/năm).**

Do đó, hoạt động báo cáo ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn nữa. Đặc biệt chú ý các ADR như:

- + Các ADR rối loạn toàn thân và biểu hiện trên da.
- + Các ADR liên quan đến thuốc kháng sinh, thuốc chống lao và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm.
- + Cần đặc biệt chú ý theo dõi, phát hiện và báo cáo các biến cố bất lợi của các nhóm thuốc khác (đặc biệt các nhóm thuốc có nguy cơ cao gây ADR, thuốc có phạm vi điều trị hẹp).
- + Các ADR trên các hệ cơ quan khác.
- + Các biến cố bất lợi cần giám sát thông qua các thăm dò chức năng chuyên sâu hay xét nghiệm cận lâm sàng.

Nguồn: Canhgiacduoc.org

Hiện nay, công tác tổng kết báo cáo ADR năm 2024 còn đang được đơn vị cảnh giác được thực hiện. Tổ Dược lâm sàng sẽ thông tin đến quý bác sĩ, nhân viên y tế ở bản tin thông tin thuốc tiếp theo.

DOMPERIDON VÀ TƯƠNG TÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH

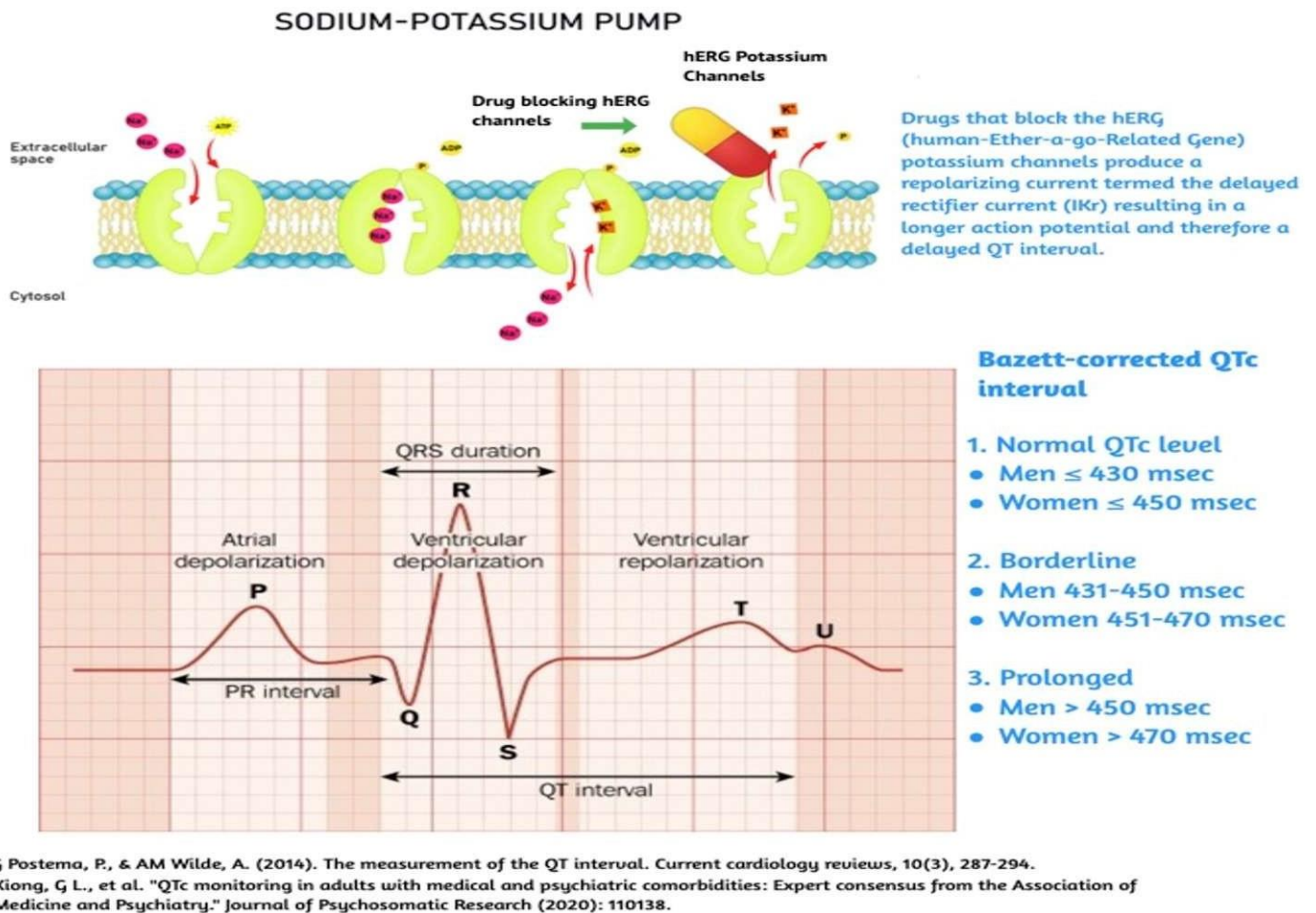
1. Domperidon: đặc tính dược lý và nguy cơ kéo dài QT trên điện tâm đồ

Domperidon là một hoạt chất có tác dụng đối kháng thụ thể dopamin với đặc tính chống nôn, tương tự như metoclopramid. Do thuốc tác động đặc hiệu với thụ thể dopamin ở ngoại biên nên hầu như tác dụng phụ trên thần kinh như ngoại tháp rất hiếm gặp.

Nhờ thúc đẩy nhu động của dạ dày (prokinetic agent), tăng trương lực cơ tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau ăn, domperidon được sử dụng khá phổ biến trong những bệnh lý khó tiêu chức năng ở những bệnh nhân dạ dày-ruột. Ngoài ra, cũng nhờ điều hòa nhu động ống tiêu hóa, domperidon cũng được chỉ định trong các bệnh lý trào ngược dạ dày-thực quản.

Tuy nhiên, domperidon về mặt dược động học và độc tính là một tác nhân dễ gây tương tác nguy hiểm ở góc độ tim mạch với một số thuốc khác khi dùng đồng thời. Thuốc tiềm ẩn nguy cơ gây các ***biến cố tim mạch liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, bao gồm loạn xoắn đỉnh, nhồi máu cơ tim, ngừng tim và có thể tử vong.***

Về cơ chế phân tử giả định, một số nghiên cứu cho thấy hiện tượng thúc đẩy kéo dài QT do domperidon và một số thuốc khác (như amiodaron, terfenadin, macrolid, fluoroquinolon, ondansetron...) là do hiện tượng khử cực sớm (early afterdepolarizations) và hoạt động khởi kích (triggered activity) trong tái cực bị kéo dài. Hầu như các thuốc, bao gồm domperidon, kéo dài thời gian QT bằng cách ngăn chặn dòng kali ra ngoài, qua trung gian bằng kênh kali được mã hóa bằng gen HERG. Tần số tim giảm dẫn đến vận chuyển kali ra ngoài tế bào ít hơn trong quá trình tái cực. Sự giảm xuống này kết hợp trong nồng độ cao kali trong ngoại bào làm gia tăng mức độ ức chế IKr được thúc đẩy do thuốc, làm tăng khoảng thời gian QT.



Hình 1. Cơ chế ức chế dòng kali thúc đẩy gây tăng QT do thuốc

2. Quản lý nguy cơ kéo dài QT và phòng tránh tương tác thuốc với domperidon

Nguy cơ gây biến cố tim mạch trên những bệnh nhân sử dụng domperidon tăng lên nếu bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch (suy tim sung huyết, chậm nhịp xoang), hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu hoặc sử dụng liều cao hơn 30mg/ngày; sử dụng đồng thời với những thuốc cùng có nguy cơ gây tăng QT và các thuốc ức chế CYP3A4, bệnh nhân suy gan.

Hiện nay, thông tin kê toa các biệt dược chứa domperidon luôn cảnh báo chống chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc khác có nguy cơ gây kéo dài quãng QT bao gồm:

- + Thuốc chống loạn nhịp tim (quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol...);
- + Thuốc chống loạn thần (như haloperidol, pimozid, sertindol);
- + Thuốc chống trầm cảm (như citalopram, escitalopram);
- + Kháng sinh (như erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin, ...);

- + Kháng nấm (như pentamidin);
- + Thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin);
- + Thuốc dạ dày – ruột (như cisaprid, dolasetron, prucaloprid);
- + Kháng histamin (như mequitazin, mizolastin);
- + Thuốc điều trị ung thư (như toremifen, vandetanib, vincamin);
- + Một số thuốc khác (như bepridil, diphemanil, methadon, ondansetron)...

Cuối năm 2021, Bộ Y tế ban hành quyết định 5948/QĐ-BYT về Ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện. Trong đó, tương tác giữa domperidon và một số thuốc gây kéo dài QT (clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, itraconazol, ondansetron...) là những cặp tương tác chống chỉ định có ý nghĩa lâm sàng. Việc quản lý những tương tác thuốc chống chỉ định là một phần quan trọng trong đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý tại Bệnh viện, tránh làm tăng các biến cố bất lợi cho người bệnh cũng như giảm thiểu chi phí liên quan đến sử dụng thuốc không hợp lý. Do đó, việc cập nhật kịp thời bằng nhiều hình thức khác nhau các tương tác thuốc nghiêm trọng và chống chỉ định cho bác sĩ kê đơn là rất cần thiết.

3. Nguy cơ tiềm ẩn hội chứng cai thuốc khi sử dụng domperidon để kích thích tiết sữa

Ngoài các chỉ định theo hướng dẫn, domperidon còn được sử dụng off-label để kích thích tiết sữa. Liều lượng và thời gian điều trị dựa trên đánh giá tình trạng của từng bệnh nhân. ***Đối với cơ sở y tế, tránh việc sử dụng off-label để tránh việc không chấp nhận thanh toán của BHYT.***

Các Cơ quan quản lý sản phẩm y tế Singapore (HSA), Bộ Y tế Canada và Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (US.FDA) đã ghi nhận các trường hợp về phản ứng có hại trên tâm thần của domperidon sau khi ngừng đột ngột hoặc giảm liều domperidon khi dùng với chỉ định kích thích tiết sữa. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân thường được dùng liều hàng ngày lớn hơn liều khuyến cáo (30mg/ngày) và dùng trong hơn 4 tuần trước khi ngừng đột ngột hoặc giảm liều domperidon.

Mặc dù các ghi nhận còn hạn chế về số lượng nên việc đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa việc cai thuốc và biến cố tâm thần còn hạn chế. Tuy nhiên, có một số cơ sở khoa học hợp lý giải thích cho mối liên quan này. Một giả thuyết cho rằng cơ chế liên quan đến sự giảm đột ngột nồng độ prolactin trong máu sau giai đoạn tăng prolactin kéo dài do sử dụng domperidon dài ngày. Sự giảm đột ngột của nồng độ prolactin kích thích hoạt động của hệ dopaminergic và gây ra các biến cố tâm thần qua trung gian dopamin. Một

giả thuyết khác cho rằng việc sử dụng liều domperidon cao hơn liều khuyến cáo để kích thích tiết sữa, có thể làm tăng sự thâm nhập của thuốc vào hàng rào máu não, dẫn đến các tác dụng không mong muốn này.

4. Khuyến cáo cho nhân viên y tế

Cần chú ý các tương tác chống chỉ định có ý nghĩa lâm sàng để kê đơn hợp lý, an toàn và hiệu quả. Hiện tại, khi kê đơn thuốc ngoại trú, khoa Dược đã tích hợp cảnh báo tương tác chống chỉ có ý nghĩa lâm sàng. Bác sĩ khi kê đơn có thể quan tâm cảnh báo từ phần mềm để tránh tối đa các tương tác chống chỉ định.

Bên cạnh đó, nhân viên y tế cần cân nhắc nguy cơ tiềm ẩn các triệu chứng tâm thần khi chỉ định domperidon theo dạng off-label để kích thích tiết sữa và báo cáo các phản ứng có hại nghiêm trọng nghi ngờ liên quan đến thuốc.

Tài liệu tham khảo:

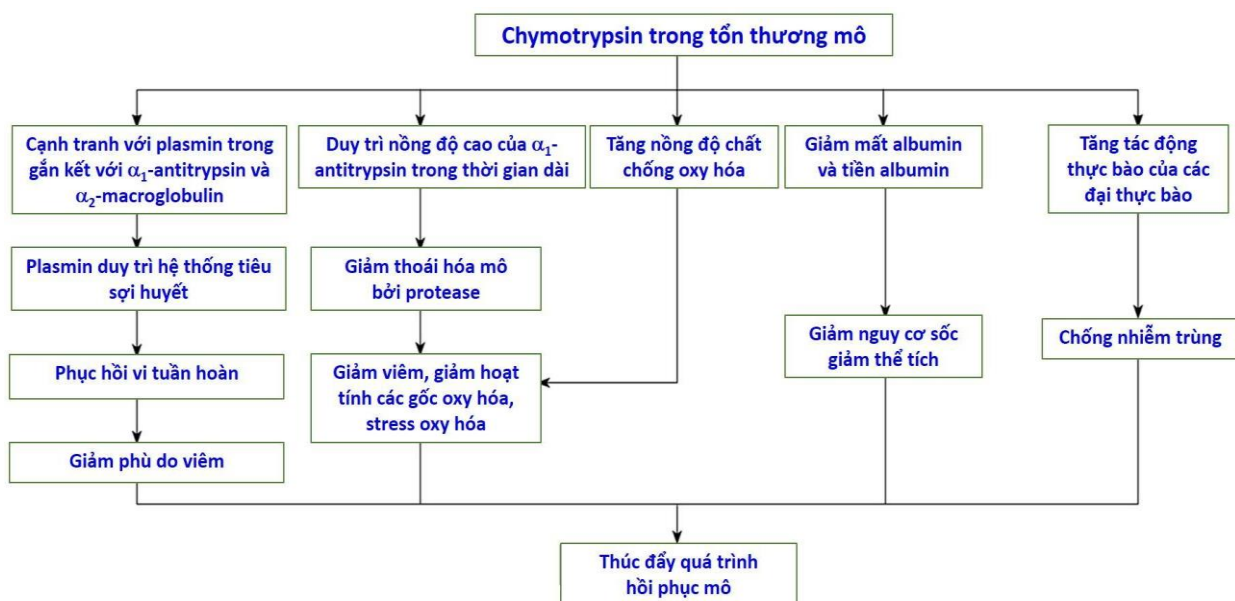
1. Bộ Y tế (2022), quyết định 5948/QĐ-BYT về việc danh mục Tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh
2. Bộ Y tế (2018), Dược thư Quốc gia Việt Nam
3. Cục Quản lý Dược Việt Nam (2015), Công văn số 9234/QLD-ĐK ngày 25/5/2015 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa domperidon.
4. Cảnh giác dược (2025), HAS: Nguy cơ tiềm ẩn hội chứng cai thuốc khi sử dụng domperidon để kích thích tiết sữa.
5. Cảnh giác dược (2023), Bộ Y tế Canada: Hội chứng cai thuốc liên quan đến domperidon khi sử dụng off-label để kích thích tiết sữa.

ALPHACHYMOTRYPSIN: GIỚI HẠN CHỈ ĐỊNH DƯỚI GÓC NHÌN ĐÁNH GIÁ LỢI ÍCH-NGUY CƠ

1. Vai trò và lợi ích lâm sàng của kháng viêm dạng men trong tổn thương mô

Alphachymotrypsin (hay chymotrypsin) là hoạt chất chống phù nề có bản chất là enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen được chiết xuất từ tụy bò. Tác dụng của thuốc cho phép cắt đứt các liên kết peptid trong chuỗi các acid amin thơm (như phenylalanin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), qua đó ngăn chặn quá trình hình thành các sợi tơ huyết => ức chế quá trình hình thành các lớp rào bao quanh mạch máu và mạch bạch huyết dẫn đến hiện tượng phù nề và tắc mạch trong các quá trình viêm, đặc biệt là viêm sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng. Thuốc hiệu quả trong việc thúc đẩy phục hồi nhanh các chấn thương mô cấp tính.

Hình 1. Cơ chế của chymotrypsin trong phục hồi tổn thương mô



Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chymotrypsin giúp hồi phục nhanh chấn thương mô mềm do tai nạn; cải thiện được tỷ lệ hồi phục bong gân cổ chân với ở các bệnh nhân bong gân của dây chằng giữa/bên của mắt cá chân đã được cố định; giảm thiểu tổn thương mô do protease và tạo điều kiện thuận lợi cho việc chữa lành vết thương bỏng do hoạt tính giảm viêm, phù nề và giảm hoạt tính của các gốc oxy hoá.

Trước đây, hoạt tính giảm phù nề của alpha-chymotrypsin được ứng dụng nhiều trong cả viêm cấp tính đường hô hấp và tai-mũi-họng. Tuy nhiên, **lợi ích của chymotrypsin trong giảm viêm hô hấp và tai-mũi-họng chưa được chứng minh**

rõ qua các thử nghiệm lâm sàng. Nhưng các phản ứng có hại của thuốc, có cả phần vệ được báo cáo ngày càng nhiều. Các phản ứng dị ứng nặng (có thể sốc phản vệ) và các tác dụng không mong muốn thường gặp như tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.

Dựa trên các báo cáo, việc đánh giá lợi ích/nguy cơ đã được thực hiện, các khuyến cáo về chỉ định của thuốc đã được giới hạn với các chỉ định lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

2. Giới hạn điều kiện chỉ định của alphachymotrypsin

Hiện nay, một số quốc gia đã ngừng lưu hành hoạt chất này. Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã ban hành công văn số 22098/QLD-ĐK thay đổi điều kiện chỉ định alpha-chymotrypsin đường uống và đặt dưới lưỡi, chỉ sử dụng cho trường hợp **điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng** (có bằng chứng lâm sàng chứng minh lợi ích mang lại vượt trội so với nguy cơ). Hiện nay, Bảo hiểm Xã hội chỉ thanh toán sử dụng alpha-chymotrypsin cho điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng (theo quy định tại thông tư 20/2018/TT-BYT và các thông tư sửa đổi, bổ sung).

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2022). *Dược thư Quốc gia Việt Nam*.
2. *Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc. Biệt dược Alphachoay*
3. Công văn số 22098/QLD-ĐK ban hành ngày 26/12/2017 của Cục Quản lý Dược về việc thống nhất thông tin chỉ định đối với thuốc chứa Alphachymotrypsin dùng đường uống, ngâm dưới lưỡi
4. Công văn số 11615/QLD-TT ban hành ngày 21/06/2018 của Cục Quản lý Dược về việc cung cấp thông tin liên quan đến ADR của thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin)
5. Bộ Y tế (2022), *Thông tư 20/2022/TT-BYT của Bộ Y tế ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế*.
6. Bộ Y tế (2024), *Thông tư 37/2024/TT-BYT ngày 16/11/2024 của Bộ Y tế về việc quy định nguyên tắc, tiêu chí xây dựng, cập nhật, ghi thông tin, cấu trúc danh mục và hướng dẫn thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế*.

THUỐC CẢN QUANG VÀ TƯƠNG TÁC THUỐC CẢN CHÚ Ý (METFORMIN) THEO QUYẾT ĐỊNH 5948/QĐ-BYT

Metformin không phải là một yếu tố nguy cơ phát triển tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang và không chống chỉ định thuốc cản quang iod ở những bệnh nhân đang sử dụng Metformin. Tuy nhiên, việc dùng thuốc cản quang trên những bệnh nhân đang dùng metformin có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng (nhiễm toan lactic do metformin) và sau đó tiến triển thành AKI (suy thận cấp).

Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang dùng metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây nhiễm toan lactic. Tuy nhiên theo các khuyến nghị, có bằng chứng cho thấy rằng, ở các bệnh nhân không có kèm theo các tình trạng cấp tính khác như nhiễm trùng huyết và/hoặc AKI thì nguy cơ nhiễm toan lactic từ việc tích lũy metformin do suy thận cấp sau dùng thuốc cản quang là đặc biệt thấp. Do đó, không cần thiết phải ngừng metformin hoặc kiểm tra lại chức năng thận ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường đến suy thận mức độ trung bình.

1. Theo Quyết định 5948/QĐ-BYT về việc ban hành “Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh”

Khi sử dụng thuốc cản quang iod:

- *Bệnh nhân có $MLCT > 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ và không có bằng chứng tổn thương thận cấp, được chỉ định tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp (ví dụ: bơm thuốc vào tim phải, động mạch phổi, động mạch cảnh, động mạch dưới đòn, động mạch vành, động mạch mạc treo hay động mạch dưới động mạch thận): tiếp tục sử dụng metformin như bình thường.*

- *Bệnh nhân $MLCT < 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch, đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp, hoặc bệnh nhân tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên (ví dụ: bơm thuốc vào tim trái, động mạch chủ ngực, động mạch chủ bụng trên động mạch thận hoặc động mạch thận) hoặc có tổn thương thận: Ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó. Sau 48 giờ, chỉ sử dụng lại metformin sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy ổn định.*

Ngoài ra, khi sử dụng thuốc cản quang iod cũng cần lưu ý:

- Các yếu tố nguy cơ: suy thận, suy tim, không đủ dịch hoặc thiếu dịch, sử dụng liều cao thuốc cản quang hoặc sử dụng đồng thời các thuốc độc tính trên thận khác.
- Khuyến cáo về tương tác này không áp dụng trong trường hợp bơm thuốc cản

quang iod để chụp X-quang tử cung - vòi trứng.

2. Dược thư Quốc gia Việt Nam

Khuyến cáo từ Dược thư Quốc gia Việt Nam theo các hoạt chất hiện có tại đơn vị:

2.1. Iobitridol

Tương tác thuốc – thuốc (Metformin <> Iobitridol)

Metformin: Nhiễm acid lactic có thể xảy ra do suy chức năng thận gây ra do thăm khám X-quang ở người bệnh đái tháo đường. Phải ngừng điều trị metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang và chỉ dùng lại 2 ngày sau thủ thuật này.

2.2. Iopromide

Ở những bệnh nhân suy thận, biguanide có thể gây nhiễm toan lactic. Thuốc tiêm Iopromide dường như làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic do biguanide gây ra, có thể là do chức năng thận xấu đi.

3. Theo Tờ hướng dẫn sử dụng:

Khuyến cáo từ Tờ HDSĐ theo các hoạt chất hiện có tại đơn vị:

3.1. Iobitridol (Xenetix 300)

Phòng ngừa nhiễm acid lactic trên bệnh nhân tiểu đường điều trị với metformin bằng cách theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh.

+ Với bệnh nhân có chức năng thận thông thường: dừng điều trị với Metformin trước khi tiêm thuốc cản quang và trong ít nhất 48 tiếng sau hoặc dừng cho đến khi chức năng thận bình thường hoá trở lại.

+ Đối với bệnh nhân suy thận: Chống chỉ định trên các bệnh nhân đang điều trị với metformin. Trong trường hợp cấp cứu: nếu bắt buộc phải tiến hành xét nghiệm, cần thực hiện biện pháp dự phòng sau: ngưng việc sử dụng metformin, bù nước, giám sát chức năng thận và kiểm tra các dấu hiệu nhiễm acid lactic

Đối với bệnh nhân sau tiến hành thăm phân thận: có thể dùng thuốc cản quang có chứa iod vì sau đó thuốc được thải trừ qua thăm phân. Tuy nhiên, nên tư vấn ý kiến bác sỹ trước khi tiến hành thăm phân.

3.2. Iopromid acid (Ultravist 300)

Các Biguanide (Metformin): Ở bệnh nhân suy thận cấp hoặc suy thận mạn nghiêm trọng, sự thải trừ biguanide có thể bị giảm dẫn đến tích lũy thuốc và gây nhiễm toan lactic. Do việc sử dụng Ultravist có thể dẫn đến suy thận hoặc làm nặng thêm bệnh suy thận,

bệnh nhân điều trị bằng metformin có thể có nguy cơ cao nhiễm toan lactic, đặc biệt với các bệnh nhân trước đây đã bị suy thận.

4. Khuyến cáo nhân viên y tế

Cần chú ý chống chỉ định có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng thuốc cản quang chứa iod trên bệnh nhân đang sử dụng Metformin. Cần tham khảo hoặc tham vấn ý kiến từ hội đồng chuyên môn để có quyết định phù hợp.

Khi sử dụng cần ưu tiên theo hướng dẫn của nhà sản xuất từ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc để xác định đối tượng cần ngưng metformin và theo dõi, đánh giá chức năng thận. Và tối thiểu phải đáp ứng hướng dẫn theo Quyết định 5948/QĐ-BYT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2022), *Dược thư Quốc Gia Việt Nam*.
2. Bộ Y tế (2021), *Quyết định 5948/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2021 về việc ban hành ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*.
3. *Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của Ultravist 300, Xenetix 300*;
4. *Cảnh giác Dược: Tồn thương thận cấp sau khi sử dụng thuốc cản quang: báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam và một số khuyến cáo cập nhật trên thế giới*.

GÓC NHÌN ĐƯỢC LÂM SÀNG VỀ TƯƠNG TÁC GIỮA NHÓM THUỐC PPI VÀ CLOPIDOGEL

1. Đại cương về thuốc

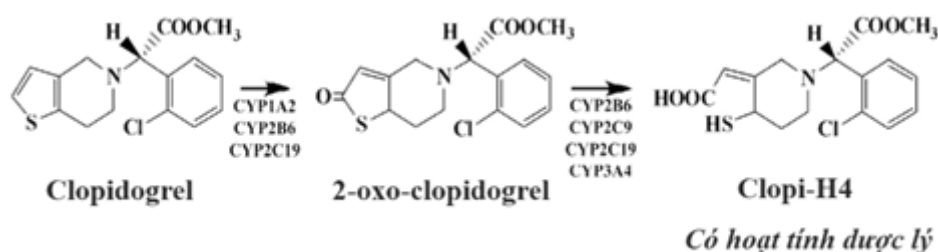
1.1. Thuốc ức chế bơm proton

Ức chế bơm proton (proton pump inhibitor, PPI) gồm omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol và dexlansoprazol, là nhóm thuốc có vai trò quan trọng trong các bệnh lý trào ngược dạ dày-thực quản, loét dạ dày tá tràng, hội chứng Zollinger Ellison. Các thuốc PPI gắn kết mạnh và chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P450 ở gan thành dạng mất hoạt tính. Hầu hết các PPI chuyển hóa bởi CYP2C19 và ức chế enzym này, tuy nhiên ái lực và mức độ ức chế khác nhau giữa các PPI. Omeprazol và dạng đồng phân Esomeprazol chuyển hóa và ức chế nhiều nhất enzym CYP2C19. Rabeprazol, lansoprazol và dexlansoprazol cũng chuyển hóa qua CYP2C19 đồng thời cũng có ái lực với CYP3A4. Pantoprazol có ái lực thấp nhất đối với CYP2C19 do bị O-demethyl hóa và liên hợp sulfat bởi chính enzym này dẫn đến mức độ bị khử và ức chế enzym này thấp nhất so với các PPI khác.

Tác dụng của PPI phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm thời điểm dùng so với bữa ăn, tương tác thuốc và cả các yếu tố di truyền. Gen quy định CYP2C19 là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đáng kể đến đáp ứng PPIs.

1.2. Clopidogrel và các thuốc chống kết tập tiểu cầu P2Y₁₂

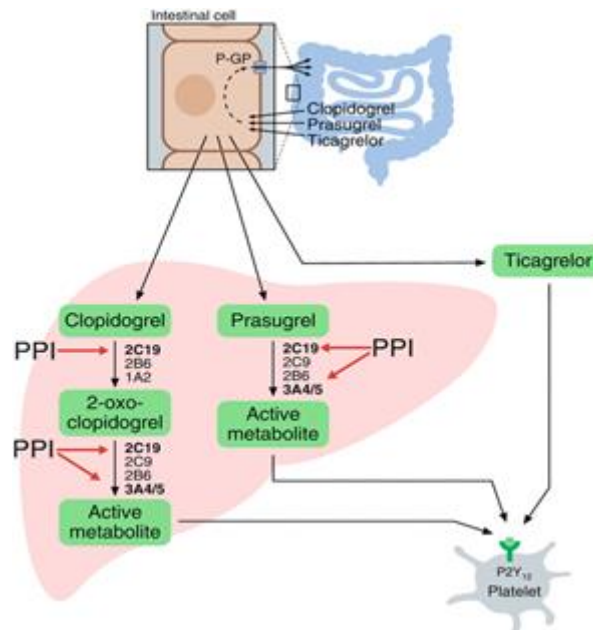
Clopidogrel là chất ức chế ADP không hồi phục tại thụ thể P2Y₁₂ có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, được chỉ định giảm nguy cơ huyết khối trong bệnh lý tim mạch như hội chứng vành cấp, nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành,... Clopidogrel được sử dụng ở dạng tiền dược, khi vào cơ thể cần trải qua quá trình chuyển hóa bởi CYP2C19 thành dạng sulfhydryl có hoạt tính dược lý. Thời gian bán thải của clopidogrel kéo dài từ 7 – 8 giờ.



Hình 1. Chuyển hóa của Clopidogrel từ tiền dược thành dạng
có hoạt tính bởi CYP450 (nguồn: internet)

Clopidogrel chuyển hóa thành dạng có hoạt tính bởi CYP2C19 nên có tiềm ẩn tương tác thuốc bất lợi khi dùng cùng với các chất ức chế CYP2C19 như các thuốc ức chế bơm

proton. Ngoài clopidogrel, các tác nhân ức chế P2Y₁₂ như prasugrel, ticagrelor cũng chịu ảnh hưởng tương tự bởi chất ức chế CYP2C19. Tuy nhiên do clopidogrel và prasugrel là dạng tiền dược nên hậu quả lâm sàng của của cặp tương tác có thể rõ rệt nhất.



Hình 2. Sơ đồ tương tác giữa PPI và các chất ức chế P2Y₁₂ (Nguồn: internet)

2. Tương tác Clopidogrel và PPI trên y học chứng cứ

2.1. Ảnh hưởng trên lâm sàng của PPI đối với Clopidogrel

Liệu pháp kép kháng tiểu cầu Aspirin-clopidogrel được kê đơn rộng rãi trên toàn thế giới, với PPI thường xuyên liên quan để ngăn ngừa xuất huyết tiêu hóa. Sự kết hợp giữa clopidogrel và các PPI đã được chứng minh liên quan đến những biến cố tim mạch. Tỷ lệ tử vong giảm đáng kể trên những bệnh nhân không sử dụng các PPI khi theo dõi ngắn hạn. Các biến cố tim mạch nghiêm trọng (MACEs), huyết khối trong stent (ST), nhồi máu cơ tim (MI) và tái thông mạch máu đích (TVR) trên những bệnh nhân can thiệp động mạch vành qua da cũng cho thấy giảm đáng kể trong thời gian dài.

Tương tự, có sự gia tăng tỷ lệ các biến cố tim mạch bất lợi lớn, huyết khối stent và tái thông mạch máu nhưng không có khác biệt về tỷ lệ tử vong tim mạch khi phối hợp PPI với phác đồ chống kết tập tiểu cầu kép (DAPT). Bên cạnh đó, theo Pang và cộng sự, không có khác biệt về tỷ lệ tử vong và nguy cơ chảy máu giữa hai nhóm có dùng và không dùng PPI dự phòng.

Trên những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên cần điều trị kháng tiểu cầu để phòng ngừa thứ phát nguy cơ tim mạch, aspirin dùng kèm PPI có thể là một lựa chọn tốt hơn về chi phí/hiệu quả so với clopidogrel đơn trị hoặc clopidogrel kèm PPI để tránh xuất

huyết. Tuy nhiên, ở góc độ bảo vệ tim mạch, clopidogrel dùng đơn độc hiệu quả hơn so với phối hợp clopidogrel và PPI do tương tác thuốc.

Tuy nhiên, đến nay ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc giữa các PPI và clopidogrel vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Demcsák và cộng sự chỉ ra phối hợp này không làm tăng nguy cơ tim mạch theo RCT. Trong khi đó lợi ích giảm xuất huyết tiêu hóa trên những đối tượng nguy cơ được chứng minh rõ qua nghiên cứu của Sehested và cộng sự.

Ngoài ra, ảnh hưởng của các PPI khác nhau trong tương tác PPI-clopidogrel cho những kết quả lâm sàng khác nhau. Nghiên cứu của Choi và cộng sự cho thấy Pantoprazol không làm tăng nguy cơ huyết khối trên những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép DAPT.

2.2. Khuyến cáo dự phòng xuất huyết trên bệnh nhân thiếu máu cục bộ

Theo khuyến cáo của Hội tim mạch châu Âu (ESC) 2019, ức chế bơm proton nên có thể được chỉ định trên bệnh nhân aspirin dùng đơn trị hoặc trong liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép hoặc trên những bệnh nhân bệnh mạch vành mạn dùng thuốc chống đông đường uống có nguy cơ chảy máu tiêu hóa cao, (khuyến cáo phân nhóm I).

Các thuốc ức chế bơm proton ức chế CYP2C19 đặc biệt là omeprazol và esomeprazol làm giảm đáp ứng dược lực học của clopidogrel. Dù mức độ tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ và huyết khối do đặt stent không rõ nhưng sự phối hợp giữa omeprazol và esomeprazol nhìn chung là không khuyến cáo.

Ngoài ra, đối với bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên, ESC và cục quản lý thực phẩm – dược phẩm Hoa Kỳ khuyến cáo không phối hợp giữa clopidogrel và PPI đặc biệt là omeprazol và esomeprazol; có thể dùng pantoprazol thay thế omeprazol để hạn chế tương tác thuốc bất lợi.

3. Kết luận

Hậu quả lâm sàng về tăng nguy cơ các biến cố tim mạch như huyết khối, tử vong do tương tác giữa PPI và clopidogrel còn nhiều tranh cãi và các nghiên cứu có các kết luận chưa đồng nhất. Tuy nhiên, các khuyến cáo hiện nay ủng hộ **hạn chế tối đa** việc phối hợp clopidogrel với các PPI ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazol và esomeprazol. Khi cần phối hợp thì thay thế omeprazol/esomeprazol bằng các thuốc PPI khác theo thứ tự ưu tiên được khuyến cáo: Pantoprazol > Rabeprazol > Lansoprazol.

Tài liệu tham khảo

1. Bệnh viện Trường đại học Y Dược Cần Thơ, Bản tin thông tin thuốc – dược lâm sàng..
2. Cảnh giác được (2024), Tương tác thuốc giữa clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Tổ chức Chuyên gia Dược tại Anh.
3. Dược thư quốc gia (2022).
4. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

GÓC GIẢI TRÍ

GIẢI TRÍ CÙNG SUDOKU (MỨC ĐỘ VỪA VỪA)

	5							
	9				1			8
		4		5	9			
						5	9	1
4	2						8	
7							4	
			8			1		
6		3	2					
				4				3

BỆNH VIỆN ĐKKV THÁP MUỖI TỔ ĐƯỢC LÂM SÀNG

KHẢO SÁT CHUYÊN MỤC THÔNG TIN THUỐC

I- TRẮC NGHIỆM

1. Báo cáo ADR khi nào?

- Chỉ báo cáo các trường hợp sốc phản vệ.
- Chỉ báo cáo khi đe dọa tính mạng người bệnh.
- Báo cáo khi chắc chắn phản ứng có hại do thuốc gây ra.
- Cần báo cáo tất cả các trường hợp, từ nghi ngờ do thuốc đến các phản ứng nặng như sốc phản vệ. Báo cáo ADR sẽ được đánh giá trước khi gửi đến các trung tâm phản ứng có hại của thuốc. Vì vậy, khuyến khích nhân viên y tế báo cáo để ghi nhận, phát hiện kịp thời các phản ứng có hại để phòng tránh và sử dụng thuốc an toàn.

2. Sắp xếp thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất năm 2023 theo thứ tự giảm dần (theo canhgiacduoc.org)?

- Ceftriaxon > Diclofenac > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Ceftriaxon > Cefotaxim > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Ceftriaxon > Cefotaxim > Diclofenac > Ciprofloxacin
- Ceftriaxon > cefotaxim > Diclofenac > Levofloxacin

3. Tương tác giữa domperidon với các thuốc: amiodaron, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, itraconazol, ... có thể:

- Tương tác ít, phối hợp bình thường.
- Tương tác mức độ trung bình, cần nhắc phối hợp.
- Tương tác chống chỉ định, không được phối hợp do tiềm ẩn nguy cơ gây biến cố tim mạch liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, bao gồm loại xoắn đỉnh, nhồi máu cơ tim, ngừng tim và có thể tử vong.
- Cả 3 đều sai.

4. Chymotrypsin không được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp nào? Chọn câu đúng nhất!

- Bệnh nhân bị viêm cấp tính đường hô hấp và tai mũi họng có bảo hiểm y tế.
- Bệnh nhân bị viêm cấp tính đường hô hấp và tai mũi họng không có bảo hiểm y tế.
- Bệnh nhân bị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.
- Dù bệnh nhân có BHYT y tế hay không có BHYT đều không khuyến cáo sử dụng chymotrypsin cho bệnh nhân bị viêm cấp tính đường hô hấp và tai mũi họng. Do nguy cơ lớn hơn lợi ích (chưa có bằng chứng chứng minh hiệu quả nhưng ghi nhận nhiều báo cáo phản ứng có hại trên các bệnh nhân này).

5. Theo Quyết định 5948/QĐ-BYT về việc cảnh báo tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh:

Bệnh nhân MLCT < 30ml/phút/1,73m² tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch, đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp, hoặc bệnh nhân tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên (ví dụ: bơm thuốc vào tim trái, động mạch chủ ngực, động mạch chủ bụng trên động mạch thận hoặc động mạch thận) hoặc có tổn thương thận:.....

Chọn ý đúng nhất để điền vào dấu (...):

- a) Ngừng Metformin trước thời điểm tiến hành thủ thuật.
- b) Ngừng Metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh.
- c) Không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó.
- d) Sau 48 giờ, chỉ sử dụng lại Metformin sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy ổn định.
- e) a, c, d đúng.
- f) b, c, d đúng.

II – Góp ý:

Nhờ quý đồng nghiệp cho ý kiến góp ý để bản tin thông tin thuốc tốt hơn và hiệu quả hơn trong các lần phát hành sau:

1) Cho ý kiến nhận xét về bản tin thông tin thuốc 01-2025:

a) Mặt được, cần duy trì:.....

.....

b) Điểm cần cải thiện:.....

.....

2) Nội dung đề xuất cho bản tin thông tin thuốc số 02-2025

.....

(Khoa/phòng hoàn thành khảo sát, gửi về Tổ Dược lâm sàng trước ngày 31/3/2025)

Trân trọng cảm ơn!