Bệnh viện Nhi Đồng 2 CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

 Khoa Dược Độc Lập – Tự Do – Hạnh Phúc

Đơn vị thông tin thuốc 🙦🙤



**THÔNG TIN THUỐC THÁNG 03/2014**

 **Người thực hiện: DS. HUỲNH XUÂN LỘC**

Tổng số trang: 7

1. **THÔNG TIN NGẮN ĐIỂM BÁO**

**1.** CẢNH GIÁC DƯỢC: KHUYẾN CÁO VỀ VIỆC SỬ DỤNG EPOETIN ALFA VÀ CHỨNG BẤT SẢN HỒNG CẦU ĐƠN THUẦN

**2.** HỘI CHỨNG COLIC TRẺ SƠ SINH VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

1. **THUỐC ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH – THUỐC RÚT SỐ ĐĂNG KÝ**

**Hội Đồng Thuốc và Điều Trị**

1. **THÔNG TIN NGẮN ĐIỂM BÁO**

**1. CẢNH GIÁC DƯỢC: KHUYẾN CÁO VỀ VIỆC SỬ DỤNG EPOETIN ALFA VÀ CHỨNG BẤT SẢN HỒNG CẦU ĐƠN THUẦN**

**i. Vài nét về Eprex và chứng bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA)**

Eprex (epoetin alfa) là chế phẩm thuốc có nguồn gốc sinh học được sử dụng tại nhiều nước để điều trị thiếu máu nặng trên bệnh nhân suy thận mạn, hóa trị liệu ung thư, bệnh nhân nhiễm HIV điều trị bằng zidovudin và giúp bệnh nhân truyền máu tự thân giảm tiếp xúc với máu ngoại vi trong phẫu thuật theo chương trình.

Chứng bất sản hồng cầu đơn thuần là bệnh rối loạn sản sinh hồng cầu nghiêm trọng hiếm gặp với thời gian tiềm tàng kéo dài khoảng từ 2-90 tháng sau khi sử dụng các thuốc kích thích tạo hồng cầu (ESA). Hội chứng này được mô tả bởi tình trạng thiếu máu nghiêm trọng, số lượng hồng cầu lưới thấp (< 10 000 tế bào/ml), hầu như không tìm thấy nguyên hồng cầu (<5%), số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường ít thay đổi và đặc biệt có sự có mặt kháng thể trung hòa kháng erythropoietin. Các kháng thể này có khả năng phản ứng chéo với các erythropoietin khác nhau. Bệnh nhân thường đáp ứng với các thuốc kích thích tạo hồng cầu trong vòng khoảng 6 tháng với nồng độ hemoglobin ổn định, sau đó nồng độ hemoglobin giảm nhanh và đột ngột với tốc độ khoảng 1g/dL/tuần. Tình trạng thiếu máu của bệnh nhân ngày càng nghiêm trọng và không đáp ứng với liều cao hơn các thuốc kích thích tạo hồng cầu dẫn đến phụ thuộc truyền máu (khoảng 4 đơn vị khối hồng cầu/tháng). Một số nguyên nhân khác có thể gây PRCA bao gồm PRCA mắc phải liên quan tới các khối u, bệnh lý tự miễn, bệnh tế bào lympho T và nhiễm virus.

**ii. Tình hình PRCA liên quan đến Eprex ghi nhận và quyết định của cơ quan quản lý Dược phẩm của một số quốc gia**:

**Canada:** Tại Canada, Eprex lưu hành dưới 2 dạng: dạng ống chứa chất bảo quản là albumin huyết thanh người (HSA) và dạng xi lanh đóng sẵn thuốc có chứa chất bảo quản là polysorbat 80 (HSA-free). Hầu hết các ca PRCA được báo cáo trên bệnh nhân suy thận mạn điều trị bằng Eprex dạng xi lanh đóng sẵn thuốc chứa chất bảo quản polysorbat 80 đường tiêm dưới da. Do đó, trước khi tìm ra nguyên nhân gây PRCA, để giảm thiểu nguy cơ, hãng Janssen đưa ra khuyến cáo mới đối với việc sử dụng Eprex tại Canada như sau:

* Cần lưu ý việc sử dụng protein người tái tổ hợp đường tiêm dưới da có thể gây các phản ứng miễn dịch.
* Đối với chế phẩm Eprex dạng ống có chứa HSA làm chất bảo quản: Khi sử dụng trên bệnh nhân suy thận mạn, ưu tiên dùng đường tĩnh mạch cho bệnh nhân thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc. Trong trường hợp không thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, có thể dùng đường tiêm dưới da sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ.
* Đối với chế phẩm Eprex dạng xilanh đóng sẵn chứa polysorbat 80 làm chất bảo quản (HSA-free): Chỉ nên sử dụng đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân suy thận mạn.

**Anh :** Ngày 19/11/2001, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Anh (MHRA) có cảnh báo về các trường hợp PRCA liên quan đến Eprex đã ghi nhận trên toàn thế giới. Đồng thời, MHRA khuyến cáo cán bộ y tế cần theo dõi chặt chẽ tình trạng đáp ứng thuốc của bệnh nhân.

Ngày 27/09/2005, MHRA thông báo chống chỉ định đường tiêm dưới da cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính do có mối liên quan chặt chẽ giữa việc sử dụng Eprex đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và sự gia tăng các ca PRCA. MHRA cũng cập nhật những thay đổi quan trọng trong tờ hướng dẫn sử dụng của Eprex bao gồm:

* Chống chỉ định Eprex đường tiêm dưới da cho bệnh nhân suy thận mạn.
* Định kỳ theo dõi số lượng hồng cầu lưới để phát hiện kịp thời các trường hợp đột ngột giảm hoặc mất hiệu quả điều trị.
* Tuân thủ chặt chẽ hướng dẫn bảo quản Eprex (2-8oC) trên bao bì sản phẩm và trong tờ hướng dẫn sử dụng.

**Châu Âu:** Tháng 12/2002, Cơ quan Quản lý Dược phẩm của các nước thành viên trong liên minh Châu Âu quyết định chống chỉ định Eprex tiêm dưới da cho bệnh nhân suy thận mạn. Nguyên nhân dẫn đến sự gia tăng các trường hợp PRCA (tuy chưa được giải thích rõ ràng) là do chất giải phóng từ nút cao su không phủ ở đầu pít tông của chế phẩm Eprex dạng xi lanh đóng sẵn thuốc làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng miễn dịch. Sau khi áp dụng các biện pháp tăng cường an toàn trong việc sử dụng Eprex và các thuốc kích thích tạo hồng cầu cùng với việc thay thế nút cao su không phủ đầu pít tông bằng nút cao su phủ Teflon, số ca PRCA giảm xuống. Tại hầu hết các nước, Eprex đường tiêm dưới da được sử dụng lại cho bệnh nhân thiếu máu do bệnh thận từ ngày 24/05/2006

**Singapore:**Ngày 02/10/2013, sau khi tham khảo ý kiến từ ban chuyên gia bao gồm các bác sỹ chuyên khoa thận và huyết học và hoàn thiện đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc sử dụng đường tiêm dưới da chế phẩm Eprex trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, cơ quan quản lý Y Tế Singapore (HSA) đưa ra kết luận lợi ích của thuốc không còn vượt trội nguy cơ khi sử dụng đường tiêm dưới da chế phẩm Eprex trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Do đó, HSA đã gửi thư đến cán bộ y tế thông báo chống chỉ định tại Singapore Eprex đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính.

**Việt Nam:** Tại Việt Nam, epoetin alfa hiện đang được lưu hành dưới nhiều tên biệt dược khác nhau, trong đó có chế phẩm Eprex của công ty Dược phẩm Janssen Cilag Ltd. Trong cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại của thuốc từ năm 2010 đến hết tháng 8/2013, có 8 báo cáo PRCA liên quan đến việc sử dụng epoetin alfa đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. ADR được mô tả trên bệnh nhân bao gồm tình trạng thiếu máu tiến triển nặng, hiệu quả điều trị giảm đột ngột, bệnh nhân phụ thuộc truyền máu. Trong số 8 báo cáo ghi nhận này, 4 báo cáo có kết quả xét nghiệm kháng thể kháng erythropoietin dương tính, 1 báo cáo kết quả âm tính và 3 báo cáo không có thông tin về xét nghiệm này.

**iii. Đề xuất**

Tính đến thời điểm hiện tại, hội chứng PRCA ghi nhận trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính dùng Eprex đường tiêm tĩnh mạch tính trên toàn thế giới mới chỉ được ghi nhận ở mức độ hiếm gặp với tỷ lệ dưới 1/10 000. Tuy nhiên, số lượng các ca PRCA đột ngột tăng tại Singapore trong thời gian gần đây (2012-2013) phản ánh một tín hiệu về độ an toàn khi sử dụng Eprex đường tiêm dưới da trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Các cơ quan quản lý dược phẩm trên thế giới hiện đang phối hợp cùng các công ty dược có các chế phẩm thuốc chứa epoetin và các nhà khoa học tiến hành nghiên cứu để tìm ra câu trả lời thỏa đáng. Trong khi chờ kết luận cuối cùng, để đảm bảo việc sử dụng an toàn, hiệu quả epoetin alfa, khuyến cáo cán bộ y tế:

* Với chế phẩm epoetin alfa sử dụng albumin huyết thanh người (HSA) làm chất bảo quản: Khi sử dụng trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn, ưu tiên dùng đường tĩnh mạch cho bệnh nhân thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc. Trong trường hợp không thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, có thể dùng đường tiêm dưới da sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ.
* Với chế phẩm epoetin alfa thay thế albumin huyết thanh người bằng polysorbat 80 làm chất bảo quản (HSA-free): Chỉ nên dùng đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.
* Theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Nếu hiệu quả bị giảm hoặc mất đột ngột, tình trạng thiếu máu trầm trọng thêm, cần đánh giá những nguyên nhân khác có thể gây hiện tượng không đáp ứng với thuốc như thiếu hụt sắt, folat, vitmin B12; nhiễm độc nhôm, nhiễm khuẩn hoặc viêm, mất máu và thẩm tách máu. Nếu nghi ngờ PRCA và không phát hiện ra các nguyên nhân khác, cần ngừng epoetin alfa, làm xét nghiệm kháng thể kháng erythropoietin và tủy xương đồ. Bệnh nhân không nên chuyển sang các erythropoietin khác do kháng thể có khả năng phản ứng chéo giữa các erythropoietin. Cần loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây PRCA và áp dụng các biện pháp xử trí phù hợp.
* Tuân thủ chặt chẽ các điều kiện bảo quản chế phẩm: bảo quản ở nhiệt độ 2-8oC trong bao bì đóng gói ban đầu và không để đông đá. Cán bộ y tế cần thông tin cho bệnh nhân về cách quản lý và bảo quản chế phẩm epoetin alfa để đảm bảo những điều kiện trên được tuân thủ một cách chặt chẽ trong trường hợp bệnh nhân tự dùng thuốc tại nhà.

**Nguồn: canhgiacduoc.org.vn**

2. HỘI CHỨNG COLIC TRẺ SƠ SINH VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Hội chứng colic là tình trạng một trẻ sơ sinh khóc dai dẳng kéo dài mà không rõ nguyên nhân. Triệu chứng này thường gặp ở trẻ từ 2 tuần đến 16 tuần tuổi, cơn khóc thường kéo dài khoảng 3 giờ hoặc hơn và hay xảy ra vào chiều tối. Đây là một tình trạng phổ biến, sau khi đã loại trừ các bệnh lý thực thể khác, và là yếu tố gây xáo trộn lớn đến chất lượng sống của trẻ những tháng đầu đời cũng như đời sống sinh hoạt của gia đình trẻ. Hiện nay, nguyên nhân của hội chứng colic vẫn còn chưa rõ cũng như chưa có một phương pháp nào được chứng tỏ là có hiệu quả và tính an toàn rõ ràng trong điều trị và kiểm soát colic.

Có nhiều loại thuốc có thể làm giảm bớt tình trạng quấy khóc ở trẻ. Simethicone từng được kê đơn rộng rãi để điều trị colic; tuy nhiên các nghiên cứu mới đây đã cho thấy không có sự nổi trội của simethicone so với thuốc placebo trong điều trị. Một số thuốc khác cũng được sử dụng bao gồm diclyclomine và cimetropium cho hiệu quả điều trị cao nhưng chỉ định điều trị của chúng bị hạn chế, đặc biệt cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi bởi những tác dụng không mong muốn như đầy hơi, chướng bụng, buồn ngủ và trong một số trường hợp gây đe dọa tính mạng như khó thở và ngưng thở.

Một số phương pháp “dân gian” cũng được sử dụng để làm dịu bớt tình trạng này trong đó có dùng thảo dược ví dụ như cúc La Mã (Chamomile, ), rau Thì là, lá Tía tô hoặc tinh dầu Bạc hà (*Mentha arvensis).*Tuy nhiên, các loại thảo dược này cũng có một số tác dụng phụ gồm buồn ngủ, táo bón hoặc giảm cảm giác ngon miệng. Tương tự như thế, dung dịch nước đường cũng có thể làm dịu bớt cơn quấy khóc của trẻ, tuy nhiên cách này hầu như không có căn cứ khoa học cũng như có một số quan ngại về lượng dinh dưỡng cao khi dùng kéo dài.

Dựa trên giả thuyết rằng hội chứng colic có thể do dị ứng thức ăn và rối loạn tiêu hóa gây nên, một số loại thực phẩm được sản xuất riêng phù hợp với trẻ có cơ địa dị ứng (như thêm men lactase vào sữa để giảm bớt nồng độ lactose trong sữa, các thực phẩm có hàm lượng chất xơ cao ..) cũng có một số hiệu quả đáng ghi nhận. Tuy nhiên, cách này không áp dụng được với các trẻ colic khác không do nguyên nhan dị ứng hoặc rối loạn tiêu hóa.

Một số phương pháp như mát-xa, nắn xương khớp cũng được đề xuất lựa chọn để làm giảm tình trạng quấy khóc.

**Các nghiên cứu gần đây**

Các nhà nghiên cứu hiện đang tập trung tìm một phương thức mới để kiểm soát hội chứng colic. Một nghiên cứu được tiến hành trên bằng cách khảo sát hệ vi khuẩn đường ruột của 12 trẻ sơ sinh mắc colic; kết qủa cho thấy, hệ vi khuẩn đường ruột của các trẻ này có độ đa dạng chủng loài thấp hơn so với hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ em bình thường. Do vậy, việc bổ sung hệ vi khuẩn tại đây bằng cách dùng các men vi sinh (probiotics) hứa hẹn là một liệu pháp điều trị khả dĩ an toàn và có lợi về nhiều mặt.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng khác vào năm 2013 trên 80 trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn cũng cho thấy các probiotics có thể có hiệu quả trong việc kiểm soát chứng quấy khóc ở trẻ. Nghiên cứu này tuy đạt được một số kết quả đáng tin cậy nhưng vẫn nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu tiếp theo chuyên biệt hơn, bao hàm luôn các đối tượng trẻ còn lại và quan trọng là phải có hệ thống phương pháp luận và các tiêu chí đánh giá rõ ràng, chặt chẽ hơn để có thể khẳng định vai trò của probiotic trong dự phòng và điều trị hội chứng colic.

Một vấn đề liên quan đến các nghiên cứu hội chứng colic là chẩn đoán xác định colic ở trẻ sơ sinh. Hiện có rất nhiều định nghĩa hội chứng colic được sử dụng và vẫn chưa có một ý kiến thống nhất trong việc vận dụng các định nghĩa và tiêu chí này. Được sử dụng nhiều nhất là “nguyên tắc 3” đề xuất năm 1954:

* Khóc liên tục trong ít nhất 3 giờ một ngày
* Diễn ra liên tục ít nhất 3 ngày
* Diễn tiến trong ít nhất 3 tuần

Mặc dù, phương pháp này có lợi về mặt nghiên cứu, tuy nhiên không có ích trên lâm sàng bởi lẽ các bậc phụ huynh thường không thể đợi đến mức độ đó rồi mới đưa trẻ đến bệnh viện. Vì thế, một số tiêu chí khác không sử dụng yếu tố thời gian khóc để làm chuẩn. Thay vào đó, một số dựa trên mức độ lo lắng kiệt sức của phụ huynh. Lấy ví dụ, một tình trạng khóc của trẻ được chẩn đoán là hội chứng colic khi tình trạng đó không rõ nguyên nhân và gây ra những xáo trộn đáng kể trong sinh hoạt gia đình. Và như thế, tiêu chí chẩn đoán này rất chủ quan và không đáng tin cậy.

**Đề xuất**

Vì lẽ định nghĩa hội chứng colic còn khá mơ hồ, chưa thống nhất, nên hiện nay vẫn chưa có một tiêu chuẩn vàng nào để chẩn đoán hội chứng trẻ quấy khóc kéo dài này. Sự mơ hồ này cũng đồng thời là nguyên nhân gây khó khăn trong việc nghiên cứu sâu hơn về bệnh cũng như các phương pháp kiểm soát và điều trị.

Trong tương quan xem xét các tác dụng không mong muốn gây bởi các thuốc tân dược và sự thiếu độ tin cậy khoa học của các phương pháp “cổ truyền”, rõ ràng probiotic, nếu thực sự có hiệu quả, là một sự lựa chọn hợp lý. Mặc dù đã có một số kết quả khả quan về việc sử dụng probiotic, tuy nhiên vẫn chưa đủ căn cứ để kết luận về phương pháp này. Vì thế, cho đến thời điểm này, probiotic vẫn là một câu hỏi còn bỏ ngỏ.

# Nguồn: *Infant Colic: Is a Solution at Hand? |* [*http://www.medscape.com/viewarticle/822073\_2*](http://www.medscape.com/viewarticle/822073_2)

**II. THUỐC ĐÌNH CHỈ LƯU HÀNH – THUỐC RÚT SỐ ĐĂNG KÝ**

1. Cục quản lý Dược thông báo**:** Đình chỉ lưu hành trên toàn quốc thuốc bột tiêm **Artesunat 60 mg**, Số lô: 511002, HD: 03/11/2014, SĐK: VNA-2670-04 do công ty Pharbaco, VN sản xuất. Lý do: Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn về chỉ tiêu độ trong của dung dịch tạo thành.
2. Cục quản lý Dược thông báo**:** Đình chỉ lưu hành trên toàn quốc thuốc **CHEMPOD 100 mg** (Cefpodoxime Proxetil Tablets USP 100 mg), Số lô: CT-12802, HD: 02/08/2014, SĐK: VN-6996-08 do công ty Chemfar Organics Ltd., India sản xuất, công ty Vimedimex – chi nhành Hà Nội nhập khẩu. Lý do: Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn về các chỉ tiêu Định lượng, độ hòa tan và độ đồng đều đơn vị phân liều theo USP 34.
3. Cục quản lý Dược thông báo**:** Đình chỉ lưu hành trên toàn quốc thuốc **HYPOTEX tablets** (Captopril 25 mg), Số lô: R001, HD: 12/04/2015, SĐK: VN-6779-08 do công ty cổ phần Dược liệu TW2 nhập khẩu. Lý do: Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn về các chỉ tiêu Định lượng và độ đồng đều đơn vị phân liều.

🙦🙤|🙦🙤