

## CẬP NHẬT THÔNG TIN THUỐC

Để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, Đơn vị Thông tin thuốc bệnh viện cập nhật các thông tin thuốc mới từ Cục Quản lý Dược Việt Nam:

### 1. Cập nhật hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc chứa hoạt chất metformin điều trị đái tháo đường type 2

\* Ngày 8/11/2017, Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 18366/QLD-ĐK v/v cập nhật hướng dẫn sử dụng đối với thuốc chứa hoạt chất metformin điều trị đái tháo đường type 2, tiếp nối công văn 24812/QLD-TT ngày 21/12/2016 (đã được cập nhật trong thông tin thuốc quý I/2017) trong đó có cập nhật, bổ sung thông tin về các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin và cách xử trí tình trạng, cụ thể:

Quá trình giám sát hậu mãi đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu ( $> 5$  mmol/L), khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương nói chung tăng  $> 5\mu\text{g/mL}$ .

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu xạ sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Đối với mỗi yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin, những khuyến cáo nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ và xử trí tình trạng toan lactic liên quan đến metformin, cụ thể như sau:

+ Suy thận: những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin trong quá trình giám sát thuốc hậu mãi xảy ra chủ yếu trên những bệnh nhân bị suy thận nặng. Nguy cơ tích lũy metformin và nhiễm toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của suy thận bởi metformin được thải trừ chủ yếu qua thận. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên chức năng thận của bệnh nhân bao gồm: Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới  $30 \text{ ml/phút}/1.73\text{m}^2$ , không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng  $30 - 45 \text{ ml/phút}/1.73\text{m}^2$ , ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới  $45 \text{ ml/phút}/1.73\text{m}^2$ , đánh giá nguy cơ – lợi ích khi tiếp tục

điều trị. Thu thập dữ liệu về eGFR ít nhất 1 lần/năm ở tất cả các bệnh nhân sử dụng metformin. Ở bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ suy thận (ví dụ như người cao tuổi), chức năng thận nên được đánh giá thường xuyên hơn.

+ Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên: Nguy cơ toan lactic liên quan đến metformin tăng lên theo tuổi của bệnh nhân bởi bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy gan, suy thận, suy tim lớn hơn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân lớn tuổi

+ Thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán có sử dụng thuốc cản quang: Tiêm thuốc cản quang vào nội mạch ở những bệnh nhân đang điều trị metformin có thể dẫn tới suy giảm cấp tính chức năng thận và gây ra toan lactic. Ngưng sử dụng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện chiếu chụp có sử dụng thuốc cản quang có chứa iod ở những bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30 – 60 mL.phút/1.73 m<sup>2</sup>, những bệnh nhân có tiền sử suy gan, nghiện rượu, suy tim hoặc những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod theo đường động mạch. Đánh giá lại eGFR 48 giờ sau khi chiếu chụp và sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

+ Phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác: Sự lưu giữ thức ăn và dịch trong quá trình phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật khác có thể làm tăng nguy cơ giảm thể tích, tụt huyết áp và suy thận. Nên tạm thời ngừng sử dụng metformin khi bệnh nhân bị giới hạn lượng thức ăn và dịch nạp vào.

+ Tình trạng giảm oxy hít vào: Quá trình theo dõi hậu mãi ghi nhận một số ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin xảy ra trong bệnh cảnh suy tim sung huyết cấp (đặc biệt khi có kèm theo giảm tưới máu và giảm oxy huyết). Truy tìm mạch (sốc), nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm khuẩn huyết và các bệnh lý khác liên quan đến giảm oxy huyết có mối liên quan với toan lactic và cũng có thể gây nito huyết trước thận. Khi những biến cố này xảy ra, ngừng metformin.

+ Uống rượu: Rượu có khả năng ảnh hưởng đến tác động của metformin lên chuyển hóa lactat và từ đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến metformin. Cảnh báo bệnh nhân không uống rượu khi sử dụng metformin.

+ Suy gan: Bệnh nhân suy gan có thể tiến triển thành toan lactic liên quan đến metformin do suy giảm thải trừ lactat dẫn tới tăng nồng độ lactat trong máu. Vì vậy, tránh sử dụng metformin trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh gan thông qua bằng chứng xét nghiệm hoặc lâm sàng.

\* Các thuốc có chứa metformin ở Bệnh viện Tân Bình: Glucophage XR 750mg, Meglucon 1000, Metformin Stada 850mg, Metformin Stada 500mg.

## **2. Cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc tiêm methylprednisolon chứa thành phần tá dược lactose**

\* Ngày 2/10/2017, Cục Quản lý đã có công văn số 15466/QLD-TT về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc tiêm methylprednisolon chứa thành phần tá dược lactose, trong đó bổ sung thêm thông tin cảnh báo: *Không*

*sử dụng thuốc này trên bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò trên nhãn và hướng dẫn sử dụng đối với chế phẩm này.*

Thông tin này được cập nhật dựa trên các khuyến cáo của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) và Cơ quan Quản lý Y tế Canada. Các khuyến cáo được đưa ra sau rất nhiều cuộc rà soát và báo cáo về việc quá mẫn với methylprednisolon xảy ra trên bệnh nhân dị ứng với sữa bò. Các đối tượng có nguy cơ gặp phản ứng dị ứng nghiêm trọng khi sử dụng chế phẩm này bao gồm bệnh nhân hen phế quản và những người có tăng IgE đặc hiệu với protein trong sữa bò. Theo PRAC, thành phần lactose trong thuốc tiêm methylprednisolon được chiết xuất từ sữa bò có khả năng còn chứa vết protein, gây ra phản ứng dị ứng cấp tính ở một số bệnh nhân dị ứng với các protein này với các phản ứng dị ứng nghiêm trọng như co thắt phế quản và sốc phản vệ. Trong trường hợp trên, rất khó để phân biệt liệu triệu chứng gặp ở bệnh nhân là phản ứng dị ứng mới do methylprednisolon có chứa lactose hay do tình trạng xấu đi của phản ứng dị ứng đang được điều trị bằng methylprednisolon. Dị ứng protein sữa bò ảnh hưởng đến một tỷ lệ nhỏ dân số (khoảng 3 trong số 100 người) và không nên nhầm lẫn với tình trạng không dung nạp lactose ở một số người. Trên thế giới đã có các báo cáo quá mẫn này, ghi nhận với 11 trẻ em, trong độ tuổi từ 3 đến 15 tuổi dị ứng sữa bò được điều trị đợt cấp hen phế quản hoặc mày đay bằng methylprednisolon natri succinat đường tĩnh mạch và gặp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng.

\* Tại Bệnh viện Tân Bình, biệt dược Solu Medrol Act-O-Vial là chế phẩm methylprednisolon có thành phần lactose trong công thức. Khuyến cáo các cán bộ y tế kiểm tra bệnh nhân có dị ứng sữa hay không trước khi dùng Solu Medrol Act-O-Vial 40mg và không sử dụng thuốc này trong trường hợp bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò.

*ThS DS Nguyễn Thị Nguyệt Anh*

*Nguồn: Cục Quản lý Dược Việt Nam*