

THÔNG TIN DƯỢC HỌC

SỬ DỤNG THUỐC CÓ VÀ KHÔNG CÓ CHỈ ĐỊNH TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Trần Phạm Thúc¹

TÓM TẮT

Thuật ngữ OLDU, viết tắt của off-label drug use (tạm dịch là sử dụng thuốc không có chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng) được sử dụng trong các y văn, thực hành lâm sàng, đào tạo liên tục.... Trong bài viết này, chúng tôi đề cập đến cách tiếp cận đơn giản về định nghĩa, tần suất phổ biến và thực hành, một vài áp dụng đặc sắc của OLDU, mặt khác, bàn luận về nội dung Quyết định số 7086- BYT ngày 26/9/2016 của Bộ Y tế.

Từ khóa: Sử dụng thuốc không có chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng.

ABSTRACT

ON LABEL AND OFF LABEL DRUG USE

Tran Pham Thuc¹

The term off-label drug use (OLDU) is used in the medical literature and clinical practice, continuing medical education, etc. In this article we try to talk about an easy concept to reach definition, prevalence, and implications especially some good clinical application of OLDU, otherwise, we would like to see closely the regulation 7086- BYT-BH 26/9/2016.

Key word: OLDU (off-label drug use).

I. VỀ THANH TOÁN BẢO HIỂM Y TẾ MỘT SỐ CHỈ ĐỊNH NGOÀI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Ngày 26 tháng 9 năm 2016, Bộ Y tế có công văn số 7086/BYT-BH quy định thể thức thanh toán bảo hiểm y tế (BHYT) với các chỉ định của một số thuốc [1], văn bản này trả lời công văn số 1775/BVCR ngày 24/11/2015 của Bệnh viện Chợ Rẫy về việc giải quyết vướng mắc trong thanh toán thuốc dùng cho bệnh nhân theo các tác dụng có trong y văn hay các hướng dẫn điều trị cập nhật của Việt Nam/ thế giới nhưng lại không được ghi trong phần chỉ định của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc được phê duyệt

bởi Cục Quản lý Dược Việt Nam (VNDA: Drug administration of Viet Nam), cụ thể như sau:

Khoản 2, Điều 4 tại Thông tư 40/2014/TT-BYT ngày 17/11/2015 của Bộ Y tế ban hành và hướng dẫn thực hiện danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế quy định: “Quỹ bảo hiểm y tế không thanh toán đối với trường hợp: Sử dụng thuốc không phù hợp với chỉ định đã đăng ký trong hồ sơ đăng ký thuốc đã được duyệt”. Vì vậy, những thuốc được sử dụng không có trong chỉ định có trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo hộp thuốc sẽ không được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán.

1. Khoa Dược, Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 6/11/2016; Ngày phản biện (revised):;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện:
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Phạm Thúc
- Email: tranphamthuc@gmail.com; ĐT: 0903585876

Sử dụng thuốc có và không có chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng

Để dễ hiểu vấn đề thế nào là “*chỉ định đã đăng ký trong hồ sơ đăng ký thuốc đã được duyệt*” chúng ta xem lại các bước của quá trình một thuốc được nhà sản xuất nghiên cứu và đưa ra thị trường:

1/ Tìm kiếm hoạt chất có thể có tác dụng với bệnh nghiên cứu.

2/ Nộp đơn lên Cục Quản lý Dược quốc gia hồ sơ liên quan thuốc nghiên cứu, làm các nghiên cứu tiền lâm sàng về dược lý và độc tính trên súc vật thí nghiệm.

3/ Nếu kết quả tốt, nộp đơn xin phê duyệt nghiên cứu lâm sàng gồm 3 pha:

- Pha 1: thử tác dụng trên nhóm nhỏ từ 20-80 người tình nguyện khỏe mạnh, thường từ 20-45 tuổi, quá trình dùng thuốc và diễn biến sức khỏe được theo dõi chặt chẽ nhằm phát hiện các tai biến, tìm khoảng trị liệu và các thông số dược động học, quá trình hấp thu phân bố chuyển hóa và thải trừ thuốc.

- Pha 2: thử thuốc trên nhóm lớn hơn 100 người bệnh, có thể thử so sánh ngẫu nhiên với giả dược (placebo) hay một thuốc có tác dụng tương tự đã lưu hành, tìm các tác dụng phụ thường gặp, tìm liều tối ưu. Mục đích giai đoạn này là chứng minh được thuốc an toàn và có cải tiến được bệnh tật mong muốn không.

- Pha 3: cho phép dùng trên một nhóm bệnh nhân hạn chế nhưng với quy mô đủ lớn để có các dữ liệu thống kê có ý nghĩa về độ an toàn, đánh giá tỷ lệ lợi ích so với nguy cơ, đồng thời đệ trình hồ sơ xin cấp phép lưu hành chính thức, trong hồ sơ này dĩ nhiên *chỉ các chỉ định đã được nghiên cứu đủ dữ liệu mới xin được chấp thuận chỉ định kê đơn và sau đó chỉ các chỉ định này được phép in trong hướng dẫn sử dụng thuốc.*

Thường thì quá trình tìm kiếm và lưu hành một thuốc mới thường mất vài năm đến hơn một thập niên.

Sau khi thuốc được lưu hành, trong quá trình khám chữa bệnh, sẽ là tình cờ hay có chủ đích mà xuất hiện các nghiên cứu khoa học đa dạng từ các báo cáo của chuyên gia có tính cá nhân đến các thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng, các phân tích gộp...và với các nghiên cứu này, một

thuốc có thể được ứng dụng vào các chỉ định mới với sự công nhận của các hội y khoa qua các khuyến cáo, đây chính là vấn đề mà chúng ta cần trao đổi về công văn 7086/ BYT-BH.

Để dễ hiểu vấn đề, chúng ta xem xét trường hợp một thuốc rất thông dụng là Nifedipine với các chỉ định được Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt như sau:

a. Viên tác dụng nhanh 10mg

- Điều trị bệnh mạch vành với cơn đau thắt ngực mãn tính (đau khi gắng sức), cơn đau thắt ngực do co thắt mạch (cơn đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực biến đổi)

- Điều trị tăng huyết áp vô căn

- Điều trị cơn tăng huyết áp

- Điều trị hội chứng Raynaud tiên phát và thứ phát

b. Viên tác dụng chậm 30mg

- Điều trị bệnh mạch vành: cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính

- Điều trị tăng huyết áp

Trong thực hành lâm sàng sản khoa, các bác sĩ lại sử dụng Nifedipine dạng uống như là thuốc được lựa chọn đầu tay (first line drug) cho tác dụng giải co tử cung (tocolytic) trong các trường hợp dọa sinh non, đây là một chỉ định theo phác đồ của các hội sản phụ khoa mà chưa được phê duyệt trong thông tin kê đơn ở Việt Nam cũng như các nước khác (một thuốc lựa chọn đầu tay khác được phê duyệt trong thông tin kê đơn là Atosiban -Tractocile* dùng đường tiêm và giá rất đắt, hơn 2,1 triệu đồng liều 37,5 mg so với giá vài nghìn đồng một viên Nifedipine 10mg).

Tham khảo kết luận công văn 7086 [1]:

.... *Đối với những thuốc chưa sử dụng (sau thời điểm ban hành công văn này): Thực hiện theo đúng hướng dẫn tại Thông tư số 40/2014/TT-BYT chỉ thanh toán với những chỉ định sử dụng phù hợp với chỉ định đã đăng ký trong hồ sơ đăng ký thuốc đã được phê duyệt.*

Như vậy nếu dùng Nifedipine trong dọa sinh non sẽ không được thanh toán BHYT dù rất rẻ tiền và an toàn ?

II. SỬ DỤNG THUỐC KHÔNG CÓ CHỈ ĐỊNH TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (OFF LABEL DRUG USE- OLDU)

OLDU là kê đơn và sử dụng một thuốc chưa được chấp thuận trong phần thông tin thuốc được phê chuẩn bởi cơ quan quản lý dược phẩm quốc gia. Có thể là với một chỉ định nào đó, với một liều, một dạng thuốc nào đó hay một nhóm đối tượng nào đó. OLDU thường được kê với các thuốc được tìm thấy có các tác dụng mới nhưng chưa nộp đơn, chưa nộp hồ sơ xin cấp phép chỉ định cho tác dụng mới phát hiện đó, thường tốn chi phí và thời gian, tới cơ quan quản lý dược phẩm quốc gia xin phê chuẩn.

Luật y tế Mỹ không cấm bác sĩ kê đơn theo OLDU, nhưng các công ty sản xuất thuốc không được quảng cáo hay vận động kê đơn các tác dụng này, năm 2009 công ty Pfizer bị tuyên phạt 2,3 tỷ USD với quy buộc quảng cáo OLDU của các thuốc: Zynov (Linezolid), Lyrica (pregabalin), Bextra (valdecoxib) với các tác dụng ngoài chỉ định được phép của USFDA.

Khi kê đơn bác sĩ phải có chứng cứ y học vững chắc và được ủng hộ bởi các Hội Y khoa, OLDU cũng được xem là hợp pháp nếu không vi phạm các quy tắc về đạo đức và sự an toàn, tuy nhiên phải lưu ý nó có thể đem đến các nguy cơ và rắc rối pháp lý, Về chi phí, các cơ quan bảo hiểm y tế Mỹ sẽ thanh toán cho các chỉ định off label use nếu các chỉ định này có trong các hướng dẫn của *American Hospital Formulary, Drug Information (AHFS, DI); the U.S. Pharmacopeia Drug Information (USP DI)*, and/or Drugdex và khuyến cáo của các hội y khoa.

Quay trở lại trường hợp của Nifedipine, chúng ta xem các tác dụng khác ngoài thông tin có trong tờ hướng dẫn của thuốc này là gì:

- ❖ Amaurosis fugax: mất thị lực một bên do nhồi máu thoáng qua.

- ❖ Anal fissure: nứt hậu môn, dạng Nifedipine bôi hiệu quả hơn dạng uống, các trị liệu khác gồm phẫu thuật, tiêm Botulinum toxin, bôi glycerine trinitrate.

- ❖ Phòng ngừa tái hẹp mạch sau can thiệp mạch vành.

- ❖ Điều trị ho nghiêm trọng do dùng

Captopril hay thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khác.

- ❖ Nấc cụt khó chữa: BNF-British National Formulary, được thư quốc gia Anh, cho phép dùng liều Nifedipine 10mg x 3 lần mỗi ngày.

- ❖ Giảm phù phổi và áp lực động mạch phổi gây ra bởi độ cao hơn 4500 mét ở những người leo núi.

- ❖ Rối loạn nhu động thực quản: liều Nifedipine 10-20mg ngâm dưới lưỡi làm giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới, hiệu quả trong một số trường hợp khó nuốt.

- ❖ Sỏi thận niệu quản: Nifedipine kết hợp Corticosteroid (Deflazacort) làm tăng thải sỏi niệu quản có hay không có tán sỏi.

- ❖ Giảm độc tính trên thận và bảo vệ thận ghép khi dùng Ciclosporine

- ❖ Dọa sinh non, chuyển dạ sớm.

- ❖ Sử dụng ở trẻ em và trẻ sơ sinh:

- Con cao huyết áp, đau thắt ngực do bệnh Kawasaki

- Hội chứng Raynaud

- Hạ đường huyết do tăng insuline sơ sinh

Một ví dụ khác dễ hiểu về OLDU là Dexamethasone trong chống nôn hậu phẫu, buồn nôn và nôn hậu phẫu thuật là một triệu chứng khá phổ biến, tỷ lệ gặp từ 30-70% số trường hợp sau gây mê. Ngoài các thuốc kháng histamin H1 và ức chế Serotonin (ondansetron, granisetron...), ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và cần có liệu pháp chống nôn, Dexamethasone 5-10 mg tiêm tĩnh mạch đạt hiệu quả rất tốt. Tuy nhiên, chỉ định này không được FDA phê chuẩn trong tờ hướng dẫn sử dụng.

III. MỘT VÀI CHỈ ĐỊNH OFF LABEL THAM KHẢO [2]

3.1. Indomethacin, một kháng viêm non-steroid từ những năm cuối 1970 đã được phát hiện hiệu quả trong việc đóng ống động mạch trẻ sơ sinh có bệnh lý còn ống động mạch (patent ductus arteriosus), việc dùng indomethacin tiêm truyền tĩnh mạch là một chọn lựa đầu tay cho bệnh lý này để tránh phải phẫu thuật dù USFDA chưa bao giờ chấp thuận chỉ định này cho đến nay.

3.2. Các thuốc ức chế men chuyển ACEI và chẹn Angiotensin II (Losartan):

Điều trị Erythrocytosis là triệu chứng tăng hồng

Sử dụng thuốc có và không có chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng

cầu thứ phát, xảy ra sau ghép thận hay nguyên nhân khác như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, do u thận, do độ cao, và nhất là sau khi dùng Erythropoietin.

3.3. Theophylline :

- Được dùng trong các trường hợp loạn nhịp chậm

- Giảm độc tính trên thận do thuốc cản quang

- Giảm độc tính thần kinh cấp do dùng Methotrexat ở trẻ em

- Phục hồi suy giảm chức năng thận của trẻ sơ sinh bị ngạt

3.4. Thuốc mọc tóc và dài lông mi :

Tác dụng chống hói và chống rụng tóc chưa được ghi nhận nhưng một off label use nổi tiếng của nhóm thuốc điều trị tăng nhãn áp Bimatoprost (Lumigan*) được biết đến là làm dài lông mi, được quảng cáo bởi nhiều cơ sở thẩm mỹ, hãng Allergan sau đó đã xin được FDA cấp phép cho tác dụng này với biệt dược Latissa*, giống hoạt chất, chỉ có thêm một dụng cụ chải lông mi.

3.5. OLDU điều trị bệnh xuất tinh sớm (premature ejaculation): đây là một bệnh khó nói và khó chữa, có nhiều nghiên cứu cho thấy một số thuốc dùng hiệu quả, tuy nhiên phải được kê với sự giám sát y khoa do nhiều tác dụng phụ.

- Các thuốc ức chế tái hấp thu Serotonin (SSRI- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors): theo thứ tự lựa chọn và hiệu quả là Paroxetine, Fluoxetine và Sertraline.

- Cream Lidocain - Prilocain 5% bôi glans penis 20 phút trước khi giao hợp và phải rửa kem trước lúc đó.

Năm 2014, FDA đã chấp thuận Dapoxetine (Priligy*- Jansen Cilag) cũng là một SSRI cho chỉ định này nhưng tác dụng trên lâm sàng không tốt hơn các SSRI thường được dùng off label như đã nói trên theo vài nghiên cứu.

3.6. OLDU điều trị tăng kali máu:

- Insulin nhanh dùng kèm với Glucose.

- Salbutamol tiêm: đặc biệt ở trẻ em hay trẻ sinh non, BNFC khuyến cáo tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 4mg/ kg, hay 2,5 - 5mg liều duy nhất bằng đường khí dung.

IV. KẾT LUẬN

Người bác sĩ kê đơn có trách nhiệm quyết định loại thuốc và liều dùng của thuốc với mục tiêu điều trị cụ thể trên bệnh nhân, quyết định này cần được thực hiện trên cơ sở các thông tin về thuốc và tình hình bệnh tật, cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ.

Sử dụng thuốc, dù có hay không có chỉ định trong tờ hướng dẫn, đều phải căn cứ y học chứng cứ. OLDU lại càng phải dựa trên các bằng chứng hay có ý kiến chuyên gia, nên được đưa vào các phác đồ điều trị của các Hội hay cơ sở khám chữa bệnh.

Có rất nhiều chỉ định thuốc với trẻ em hay phụ nữ mang thai là OLDU do trong quá trình nghiên cứu một thuốc thường không bao gồm hai nhóm đối tượng này, đặc biệt với trẻ sơ sinh hay trẻ mắc các bệnh hiếm gặp; chứng cứ và các nghiên cứu uy tín, chứ không phải thông tin kê toa là tiêu chuẩn để người kê đơn quyết định.

Bác sĩ, Dược sĩ tìm các thông tin trong các tài liệu tham khảo để phối hợp trong kê đơn thuốc hay theo dõi sử dụng thuốc cho bệnh nhân, nhất là trong việc ứng dụng các off-label use.

V. KIẾN NGHỊ

Bộ Y tế xem lại nội dung công văn 7986 và đồng ý cho thanh toán bảo hiểm y tế các chỉ định trong hay ngoài hướng dẫn kê đơn của nhà sản xuất, với điều kiện chỉ định đó là đúng với các phác đồ điều trị hiện hành hay chứng cứ y khoa, hoặc có thể là được sự đồng ý của hội đồng thuốc và điều trị hay hội đồng khoa học và công nghệ các bệnh viện hạng 1 hay hạng đặc biệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2016), Công văn số 7086/BYT-BH quy định thể thức thanh toán bảo hiểm y tế (BHYT) với các chỉ định của một thuốc.
2. Martindale the complete drug reference 2012-38 edition.
3. Mayo foundation, Common questions and answers about off label drugs use- Mayo foundation for medical education and research, Mayo clin proc 2012;87(10): 982-990.