



## Các nội dung chính

**1. Esomeprazol và phản ứng nữ hóa tuyến vú ở nam giới trưởng thành béo phì**

**2. Phản ứng có hại cần lưu ý khi sử dụng Glucosamin**

### I. ESOMEPAZOL VÀ PHẢN ỨNG NỮ HÓA TUYẾN VÚ Ở NAM GIỚI TRƯỞNG THÀNH BÉO PHÌ

Theo WHO Pharmaceuticals Newsletter tháng 2/2019, nữ hóa tuyến vú (gynaecomastia) là tình trạng tuyến vú sưng bất thường ở nam giới, có thể do nguyên nhân về sinh lý, chuyển hóa, tự phát, tác dụng dược lý hoặc do quá trình khám và điều trị bệnh gây ra. Ngoài ra, có nhiều trường hợp không xác định được nguyên nhân.

Trong chứng nữ hóa tuyến vú, mô tuyến vú tăng sinh được kích thích sinh lý bởi estrogen và bị ức chế bởi androgen. Nữ hóa tuyến vú thường là hệ quả của sự gia tăng tỷ lệ estrogen/androgen tự do hoặc những biến đổi về tác động của chúng trên những receptor đáp ứng nội bào trong mô tuyến vú.

Phần lớn các trường hợp nữ hóa tuyến vú có nguyên nhân sinh lý (nữ hóa tuyến vú sơ sinh, tuổi dậy thì hoặc tuổi cao). Khoảng 1/4 các trường hợp có thể có nguyên nhân tự phát hoặc thứ phát do các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ hormon sinh dục trong máu (như u tinh hoàn hoặc u tuyến thượng thận, xơ gan, cường giáp, suy sinh dục, béo phì, hội chứng tái dưỡng).

Khoảng 20% các trường hợp nữ hóa tuyến vú liên quan đến việc sử dụng thuốc, như bổ sung hormon hoặc do tác dụng không mong muốn của thuốc.

Một số thuốc có nguy cơ gây nữ hóa tuyến vú gồm estrogen ngoại sinh, thuốc kháng androgen, thuốc ức chế 5-alpha-reductase, spironolacton và thuốc chống loét dạ dày - tá tràng (cimetidin, thuốc ức chế bơm proton).

Esomeprazol là một thuốc ức chế bơm proton được sử dụng để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản (GERD), phối hợp với kháng sinh để điều trị loét do vi khuẩn *Helicobacter pylori*, cũng như để điều trị và phòng ngừa loét do NSAID. Esomeprazol ức chế enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, từ đó gây ức chế quá trình tiết acid dạ dày.



## I. ESOMEPAZOL VÀ PHẢN ỨNG NỮ HÓA TUYẾN VÚ Ở NAM GIỚI TRƯỞNG THÀNH BÉO PHÌ

### ***Tổng hợp các trường hợp nữ hóa tuyến vú trong cơ sở dữ liệu ADR toàn cầu (Vigibase)***

Khi tiến hành rà soát cơ sở dữ liệu Vigibase - cơ sở dữ liệu toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về các báo cáo an toàn thuốc, Trung tâm giám sát thuốc toàn cầu Uppsala đã phát hiện tín hiệu nguy cơ về tình trạng nữ hóa tuyến vú liên quan đến esomeprazol trên đối tượng nam giới trưởng thành béo phì (BMI>30).

### ***Rà soát y văn và thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc***

Nữ hóa tuyến vú là một phản ứng bất lợi đối của esomeprazol và đã được đề cập trên các tờ hướng dẫn sử dụng thuốc được phê duyệt tại Anh và Hoa Kỳ. Tuy nhiên, thông tin riêng cho nhóm đối tượng bệnh nhân béo phì chưa được mô tả đầy đủ trên các nhãn thuốc này.

Trong Vigibase, mối liên quan giữa nữ hóa tuyến vú và thuốc ức chế bơm proton (lansoprazol và omeprazol) cũng bắt đầu được hình thành. Hơn nữa, mối liên quan của esomeprazol và nữ hóa tuyến vú tỏ ra có ý nghĩa, thể hiện qua kết quả thống kê dữ liệu cảnh giác dược gần đây tại Hoa Kỳ.

### ***Kết luận***

Nữ hóa tuyến vú là một phản ứng có hại đã được ghi nhận với esomeprazol và đã được đề cập trong nhãn thuốc. Esomeprazol thúc đẩy quá trình oxy hóa estradiol, do đó làm tăng nồng độ estradiol trong máu và đây là tác dụng phụ thuộc mạnh vào liều.

Béo phì thường liên quan đến gia tăng estrogen do tăng chuyển đổi androgen ở ngoài tuyến sinh dục bởi aromatase ở mô, dẫn đến làm tăng nồng độ estrogen máu.

Do esomeprazol có thể gây nữ hóa tuyến vú, cơ chế vừa đề cập liên quan đến béo phì có thể có tác dụng cộng hợp gây ra hội chứng này và khiến bệnh nhân khó hồi phục hơn. Tuy nhiên, dữ liệu về phản ứng có hại này của esomeprazol còn hạn chế và cần có những nghiên cứu và đánh giá sâu hơn để tìm hiểu rõ hơn về phản ứng này.



## II. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

Glucosamin hiện đang được sử dụng tại nhiều nước trên thế giới. Tuy nhiên, trong khi một số nước đã cho phép glucosamin được đăng ký lưu hành dưới dạng dược phẩm, Hoa Kỳ vẫn chỉ coi glucosamin là thực phẩm chức năng. Trong y văn, quan điểm về việc sử dụng glucosamin trong điều trị viêm thoái hóa khớp của các cơ quan quản lý dược phẩm, các cơ quan chuyên môn và hội chuyên môn cơ xương khớp trên thế giới vẫn chưa thống nhất.

Tại Việt Nam, glucosamin được chỉ định với mục đích “giảm triệu chứng của thoái hóa khớp gối nhẹ và trung bình”. Việc sử dụng glucosamin trong điều trị viêm thoái hóa khớp ở các vị trí khác ngoài khớp gối không được khuyến cáo [2]. Glucosamin bị chống chỉ định cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em, trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả điều trị [4]. Do còn thiếu dữ liệu về các nghiên cứu quy mô lớn, dài hạn, nhất quán về lợi ích và độ an toàn của glucosamin, việc sử dụng glucosamin cần được cân nhắc cẩn thận, nhất là trong bối cảnh thuốc này đang được mua bán và sử dụng rộng rãi trong cộng đồng.

Mặc dù thường được dung nạp tốt, nhưng glucosamin cũng có thể gây ra các phản ứng bất lợi. Khi dùng đường uống, các tác dụng bất lợi thường gặp nhất của glucosamin bao gồm buồn nôn, nôn, ợ nóng, tiêu chảy, táo bón và đau/nhạy cảm ở thượng vị; các triệu chứng có thể giảm nếu glucosamin được dùng cùng hoặc sau khi ăn. Các tác dụng bất lợi khác bao gồm đau đầu, ngủ gà và mất ngủ, phản ứng trên da như đỏ da và ngứa. Phù ngoại vi và mạch nhanh đã được báo cáo ở một số bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn về glucosamin đường uống hoặc tiêm bắp, nhưng mối quan hệ nhân quả chưa được thành lập [5].

Trong Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) tính đến hết tháng 6/2019, một số báo cáo nghiêm trọng, đáng chú ý liên quan đến glucosamin đã được ghi nhận, đặc biệt là phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và trụy tuần hoàn (30 báo cáo), độc tính trên gan (01 báo cáo), tăng men gan (12 báo cáo), tăng glucose máu (54 báo cáo) và phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ (01 trường hợp) trong tổng số 3784 báo cáo liên quan đến glucosamin. Tại Việt Nam, Cơ sở dữ liệu Quốc gia về ADR tính đến hết tháng 6/2019 cũng đã ghi nhận 68 báo cáo liên quan đến glucosamin, trong đó chủ yếu là các báo cáo về phản ứng trên da (mẩn ngứa, mề đay); các phản ứng đáng chú ý khác với số báo cáo không lớn bao gồm khó thở, tức ngực và tím tái.



## II. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

**Thông tin chi tiết hơn về các tác dụng bất lợi và tương tác thuốc liên quan đến glucosamin như sau [5] [6]:**

### ***Dị ứng***

Một số nghiên cứu gợi ý rằng các chế phẩm glucosamin không có nguồn gốc tổng hợp có thể gây ra các phản ứng dị ứng ở người nhạy cảm với động vật có vỏ (shellfish). Dị ứng động vật có vỏ có nguyên nhân do phản ứng giữa các kháng thể IgE với kháng nguyên ở thịt (chứ không phải ở phần vỏ) của động vật có vỏ. Do đó, bệnh nhân dị ứng với động vật có vỏ có thể vẫn an toàn khi sử dụng glucosamin. Nhận định này được ủng hộ bởi một nghiên cứu nhỏ trên 15 bệnh nhân có tiền sử dị ứng toàn thân và test da dương tính với động vật có vỏ; tất cả 15 bệnh nhân này đều không xuất hiện phản ứng có hại khi sử dụng 1500 mg glucosamin đường uống. Ủy ban Tư vấn về Phản ứng có hại của thuốc Úc (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee) đã ghi nhận 51 báo cáo về phản ứng dị ứng trên da với glucosamin, bao gồm phù mạch, và lưu ý rằng một số bệnh nhân dung nạp được với chế phẩm glucosamin khác mà không gặp tác dụng bất lợi nào. Báo cáo ngụ ý rằng các bệnh nhân này, vốn dị ứng với động vật có vỏ, nên thận trọng hoặc tránh sử dụng glucosamin có nguồn gốc từ động vật có vỏ. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của nhiều chế phẩm chứa glucosamin đưa ra chống chỉ định glucosamin ở bệnh nhân dị ứng với động vật có vỏ.

Khả năng dị ứng với glucosamin ở bệnh nhân hen cũng đã được chú ý. Trường hợp bùng phát hen xảy ra ở một bệnh nhân nữ có tiền sử hen 10 năm, sau khi bệnh nhân sử dụng một chế phẩm chứa glucosamin 500 mg và chondroitin 400 mg 3 lần/ngày để điều trị viêm khớp. Tình trạng bùng phát bao gồm các biểu hiện thở khò khè, thở ngắn, giảm lưu lượng đỉnh thở ra và giảm oxy hóa máu. Mặc dù không đáp ứng với steroid đường uống, các triệu chứng hen đã hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau khi ngừng glucosamin và chondroitin. Tuy nhiên, do còn thiếu bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc các báo cáo ca khác, nên không thể đưa ra kết luận chống chỉ định thuốc cho bệnh nhân hen. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của một số thuốc chứa glucosamin khuyến cáo bệnh nhân bắt đầu sử dụng glucosamin nên nhận thức rõ về nguy cơ làm trầm trọng thêm các triệu chứng hen.



## II. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

### ***Ảnh hưởng đến glucose máu***

Có lo ngại rằng glucosamin có thể ảnh hưởng đến khả năng kiểm soát nồng độ đường huyết. Theo hai báo cáo tổng quan, mặc dù có những thay đổi về chuyển hóa đường đã được ghi nhận ở động vật được sử dụng glucosamin đường tĩnh mạch liều cao, các tác dụng tương tự chưa được ghi nhận thống nhất trên người sau khi sử dụng thuốc đường uống. Các tổng quan này bao gồm các nghiên cứu đánh giá việc sử dụng kéo dài glucosamin đường uống để điều trị viêm xương khớp. Trong hai nghiên cứu có thiết kế tương tự nhau, các bệnh nhân viêm khớp gối và không béo phì, không mắc đái tháo đường hoặc các bất thường về chuyển hóa đáng kể trên lâm sàng, được chia ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng glucosamin 1500 mg hàng ngày hoặc placebo, trong vòng 3 năm. Trong nghiên cứu thứ nhất (n=212), nồng độ glucose huyết tương khi đói hàng năm giảm nhẹ ở nhóm bệnh nhân được sử dụng glucosamin. Trong nghiên cứu còn lại (n=202), mặc dù không có dữ liệu cụ thể về các chỉ số đường huyết, không ghi nhận khác biệt về xét nghiệm cận lâm sàng định kỳ giữa nhóm điều trị và nhóm dùng placebo. Các nghiên cứu ngắn hạn, quy mô nhỏ hơn, trên bệnh nhân không mắc đái tháo đường cũng cho thấy glucosamin không ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose hoặc kháng insulin.

Do dữ liệu được công bố còn hạn chế và các tác dụng của glucosamin ở bệnh nhân đái tháo đường chưa được nghiên cứu đầy đủ, bệnh nhân đái tháo đường nên chú ý theo dõi nồng độ đường huyết chặt chẽ hơn khi bắt đầu sử dụng glucosamin, tăng liều hoặc thay đổi chế phẩm sử dụng.

### ***Độc tính trên gan***

Có một số báo cáo ca về độc tính trên gan có thể liên quan đến glucosamin (đơn độc hoặc kết hợp với chondroitin). Tăng enzym gan xảy ra ở tất cả các trường hợp. Trong đó, một số bệnh nhân không xuất hiện triệu chứng, và nồng độ enzym gan trở về bình thường sau khi ngừng glucosamin. Cụ thể hơn, một bệnh nhân tử vong do suy gan tối cấp, 2 bệnh nhân viêm gan mạn tính, 2 bệnh nhân thuyên giảm viêm gan sau khi được xử trí và ngừng sử dụng glucosamin, và một bệnh nhân có enzym gan trở về bình thường 4 tuần sau khi ngừng glucosamin. Cơ chế chính xác gây tổn thương còn chưa rõ, nhưng có khả năng liên quan đến phản ứng quá mẫn hoặc sản sinh chất chuyển hóa có độc tính khi glucosamin được chuyển hóa ở gan. Các tình trạng nhẹ của độc tính gan có thể không được chẩn đoán do thiếu triệu chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm enzym gan. Ở bệnh nhân được phát hiện thay đổi enzym gan, cần nhắc ngừng sử dụng glucosamin do nguy cơ xuất hiện tổn thương gan nặng hơn nếu tiếp tục dùng thuốc.



## II. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

### ***Tương tác thuốc***

Tương tác thuốc liên quan đến các chế phẩm chứa glucosamin cũng cần được chú ý, đặc biệt là với các thuốc chống đông, thuốc hóa trị, mặc dù dữ liệu được công bố còn hạn chế (xem thêm Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế).

### ***Các tác dụng bất lợi khác***

Tăng cholesterol máu đã được báo cáo ở phụ nữ 60 đến 66 tuổi sử dụng glucosamin (không rõ liều) trong 6 đến 12 tháng. Lượng gia tăng cholesterol toàn phần nằm trong khoảng từ 0,9 đến 2,4 mmol/l. Ở một trường hợp, cholesterol toàn phần trở về nồng độ tương đương với nồng độ trước điều trị sau khi ngừng glucosamin; trong khi các bệnh nhân khác không có thông tin về kết quả sau xử trí. Các thay đổi về nồng độ lipid không được báo cáo ở các thử nghiệm lâm sàng kéo dài 3 năm. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của một số chế phẩm chứa glucosamin khuyến cáo theo dõi nồng độ lipid máu ở bệnh nhân sử dụng glucosamin có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Viêm thận kẽ cấp tính cũng đã được báo cáo như một tác dụng bất lợi có thể xuất hiện. Sau khi dùng glucosamin (không rõ liều) 2 đến 3 tháng, một bệnh nhân nam 75 tuổi được chẩn đoán viêm ống thận kẽ sau khi nhập viện với các biểu hiện tiểu rắt, mắc tiểu và tiểu đêm. Cán bộ y tế không phát hiện được nguyên nhân rõ ràng nào khác gây nên tình trạng trên ở bệnh nhân. Y văn cũng đã ghi nhận một số báo cáo rải rác khác về suy thận không đặc hiệu, nhưng điều này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dài hạn (3 năm). Glucosamin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang sử dụng các thuốc gây độc thận.



## II. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

Tăng áp lực nội nhãn (IOP) cũng đã được ghi nhận ở một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược đánh giá tác dụng của glucosamin sulfat trên áp lực nội nhãn ở 88 bệnh nhân viêm xương khớp. Các bệnh nhân được thăm khám nhãn khoa toàn diện (bao gồm IOP) ở thời điểm ban đầu, 1 tháng và 3 tháng. Tăng IOP có ý nghĩa lâm sàng ( $\geq 2$  mmHg) được ghi nhận ở 34,1% bệnh nhân dùng glucosamin và 12,5% sử dụng giả dược ở lần theo dõi cuối cùng ( $p = 0,023$ ). Các tác giả kết luận rằng tăng IOP có ý nghĩa thống kê có thể do glucosamin, và tác dụng này trở nên rõ rệt hơn ở người cao tuổi. Tuy nhiên, ý nghĩa trên lâm sàng của phát hiện trên cần được nghiên cứu thêm.

Theo cơ sở dữ liệu về thông tin thuốc Micromedex, glucosamin có thể gây ra các phản ứng bất lợi trên hệ tim mạch (phù ngoại vi, loạn nhịp nhanh), phản ứng trên da (phản ứng nơi tiêm, đau, đỏ da), tiêu hóa (táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn) và thần kinh (đau đầu, mất ngủ, ngủ gà). Tại Pháp, các phản ứng trên huyết học liên quan đến việc sử dụng glucosamin bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu (tổn thương xuất huyết trên da), bất thường chỉ số INR cũng đã được ghi nhận [7]. Cần chống chỉ định glucosamin cho người quá mẫn với thuốc này và thận trọng khi sử dụng cho người dị ứng với động vật có vỏ.



### **Tài liệu tham khảo:**

1. Trang canhgiacduoc.gov.vn
2. Trang thongtinthuoc.com



### **Biên tập:**

- Đơn vị thông tin thuốc  
Trung tâm Y tế thành phố Hạ Long
1. DS. Lưu Thị Hồng Nhung
  2. DS. Nguyễn Thu Hương