BỆNH VIỆN ĐA KHOA CÀ MAU
KHOA DƯỢC
DƯỢC LÂM SÀNG & THÔNG TIN THUỐC

BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC



SỐ 1 - 2020

NỘI DUNG

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

Tạp chất Nitrosamin: Tổng hợp một số vấn đề cần lưu ý từ thông tin của các thuốc bị thu hồi

Ảnh hưởng của kháng sinh trên chức năng đông máu phụ thuộc vitamin K

CẬP NHẬT THÔNG TIN THUỐC

- Cập nhật về kháng sinh Fluoroquinolon và các tác dụng không mong muốn
- Cập nhật sử dụng Tramadol
- Cập nhật giới hạn chỉ định của Domperidon

TẠP CHẤT NITROSAMIN: TỔNG HỢP MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý TỪ THÔNG TIN CỦA CÁC THUỐC BỊ THU HỒI



N-nitrosodimethylamine (NDMA) và N-nitrosodiethylamine (NDEA) là những dẫn chất nitrosamin được phân loại vào nhóm các chất có thể gây ung thư trên người. Tạp chất này được phát hiện lần đầu tiên trong các thuốc thành phẩm chứa valsartan có nguyên liệu được sản xuất bởi Công ty Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ZHP), Linhai, Trung Quốc. Từ đó, hàng loạt lô thuốc valsartan có nguyên liệu được sản xuất tại đây đã bị thu hồi tại nhiều quốc gia trên thế giới và tại Việt Nam.

Việc xuất hiện NDMA và NDEA trong thuốc thành phẩm valsartan được cho rằng có liên quan đến một số giai đoạn nhất định trong quy trình sản xuất nguyên liệu của ZHP. Năm 2012, ZHP tiến hành một số thay đổi trong quy trình tổng hợp vòng tetrazole trong công thức của valsartan để tăng hiệu suất sản xuất nhưng lại dẫn đến hình thành tạp chất NDMA. Tương tự, trong một số điều kiện các phản ứng nhất định, tạp chất NDEA cũng có thể được hình thành. Tetrazole là cấu trúc phổ biến trong công thức hóa học của các hoạt chất thuốc ức chế thụ thể AT1. Vì vậy, không chỉ riêng valsartan, các thuốc khác trong nhóm này như candesartan, irbesartan, losartan và olmesartan có cấu trúc vòng tetrazole cũng được đưa vào rà soát. Sau đó, một số lô thuốc valsartan, losartan và irbesartan từ các nhà sản xuất khác nhau bị phát hiện nhiễm tạp chất đã bị thu hồi. Không chỉ NDMA và NDEA, việc rà soát losartan tại Hoa Kỳ còn phát hiện thêm một tạp chất mới là N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA). Tạp chất này cũng là một dẫn chất nitrosamin có nguy cơ gây ung thư tương tự NDMA.

Cơ Quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã ước tính nguy cơ mắc ung thư liên quan đến các tạp chất NDMA và NDEA dựa trên dữ liệu ngoại suy từ động vật. Nếu 100.000 bệnh nhân sử dụng valsartan được sản xuất bởi ZHP hàng ngày trong vòng 6 năm ở liều cao nhất (320 mg/ngày) thì phát sinh thêm 22 trường hợp ung thư do NDMA. Còn NDEA có thể dẫn đến có thêm 8 trường hợp ung thư cũng ở liều cao nhất thuốc này khi sử dụng trong 4 năm. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng ước tính, ở mức liều 320 mg/ngày valsartan trong vòng 4 năm, nguy cơ phát sinh thêm ca ung thư mới là 1/8000 bệnh nhân phơi nhiễm.

Để giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới khuyến cáo các nhà sản xuất nên tự nguyện thu hồi thuốc nếu phát hiện thuốc thành phẩm nhiễm tạp chất nitrosamin. Tuy nhiên, để tránh tình trạng thiếu thuốc, Các Cơ quan Quản lý đã đưa ra đồng thuận về giới hạn tạm thời tối đa cho phép với các chất NDMA và NDEA. Riêng FDA có thêm giới hạn cho NMBA. Các giới hạn này được tính toán dựa trên lượng chất tối đa hấp thu hàng ngày có thể chấp nhận được với mỗi tạp chất: 96 nanogam với NDMA, 26,5 nanogam với NDEA và 96 nanogam với NMBA. Số liệu này sau đó được chia cho liều tối đa hàng ngày của mỗi hoạt chất thuốc để đưa ra mức giới hạn theo đơn vị ppm (1 ppm = 1/ 1.000.000). Giới hạn tạm thời cho các tạp chất nitrosamin cho các sản phẩm thuốc ức chế thụ thể AT1 được trình bày trong bảng 1. Các sản phẩm có nồng độ tạp chất vượt quá giới hạn trên sẽ tiếp tục bị thu hồi. Cần lưu ý, đây chỉ là các mức giới hạn tạm thời trong thời gian cho phép các công ty sản xuất tiến hành thay đổi quy trình sản xuất và có các biện pháp kiểm nghiệm nhằm phát hiện hàm lượng tạp chất thấp nhất, tiến tới mục tiêu loại bỏ hoàn toàn các tạp chất nitrosamin trong sản phẩm thuốc.

Hiện nay, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới vẫn đang tiếp tục mở rộng rà soát đến cả các thuốc khác sau bài học về tạp nhiễm NDMA và NDEA từ các thuốc chẹn thụ thể AT1 vượt quá giới hạn cho phép. Gần đây, một số lô thuốc chứa ranitidin đã bị thu hồi do nguyên nhân này từ nhiều Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới như Singapore, Úc, Hoa Kỳ…Giới hạn cho phép của tạp chất NDMA theo giới hạn chấp nhận quy định tại ICH M7; cụ thể: Giới hạn tạm thời chấp nhận không quá 0,32 ppm (tính trên liều chấp nhận tối đa của NDMA là 96 nanogam/ngày và liều sử dụng tối đa của ranitidin là 300 mg/ngày). Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược cũng đã có công văn 16814/QLD-CL thông báo thu hồi một số thuốc chứa ranitidin nhiễm tạp chất. Các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới và tại Việt Nam đang rất nỗ lực, với những biện pháp tích cực rà soát, phát hiện các thuốc chứa tạp chất NDMA và NDEA để cung cấp thông tin đến cộng đồng. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, không phải toàn bộ các thuốc chứa ranitidin hay các thuốc “sartan” trên thị trường đều nhiễm tạp chất này.

Bảng 1. Giới hạn tạm thời của tạp chất nitrosamin trong các thuốc ức chế thụ thể AT1

HOẠT CHẤT (LIỀU TỐI ĐA HÀNG NGÀY)	NMDA		NDEA		NMBA	
	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)	Lượng chất hấp thu hàng ngày tối đa có thể chấp nhận được (ng)	Giới hạn (ppm)
Azilsartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820	96,0	3,000
Eprosartan (800 mg)	96,0	0,120	26,5	0,333	96,0	0,120
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088	96,0	0,320
Losartan (150 mg) (theo EMA)	96,0	0,640	26,5	0,177	96,0	
Losartan (100 mg) (theo FDA)	96,0	0,960	26,5	0,270	96,0	0,960
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663	96,0	2,400
Telmisartan (80 mg)	96,0	1,200	26,5	0,333	96,0	1,200
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082	96,0	0,300

Tổng hợp khuyến cáo dành cho cán bộ y tế và cho người bệnh từ các cơ quan quản lý Dược phẩm trên thế giới đến thời điểm hiện tại như sau:

➢ ***Thông tin dành cho người bệnh***

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc thuốc nhóm "sartan" hoặc ranitidin nên kiểm tra thuốc của mình có nằm trong danh sách các sản phẩm chứa ranitidin bị thu hồi hay không.

Nguy cơ gây hại tiềm tàng của tạp chất nhóm nitrosamin liên quan đến sử dụng thuốc trong thời gian dài, do đó bệnh nhân được kê đơn dùng ngắn hạn các thuốc bị ảnh hưởng có thể tiếp tục sử dụng thuốc

Các bệnh nhân sử dụng các thuốc nhóm "sartan" hoặc thuốc ranitidin theo đơn, bao gồm cả sản phẩm bị thu hồi, không nên tự ý ngừng sử dụng thuốc. Bệnh nhân cần trao đổi với bác sỹ điều trị và thống nhất được phương án điều trị thay thế, vì nguy cơ do dừng điều trị đột ngột có thể lớn hơn rủi ro liên quan đến phơi nhiễm NDMA.

Bệnh nhân dùng chế phẩm chứa các thuốc nhóm "sartan" hoặc ranitidin theo đơn thuốc nhưng muốn ngừng thuốc nên trao đổi với cán bộ y tế về dùng lựa chọn điều trị thay thế. Nhiều loại thuốc được phê duyệt với chỉ định tương tự như các thuốc này và có thể thay thế được các thuốc này. Người bệnh dùng chế phẩm chứa ranitidin không kê đơn có thể cân nhắc sử dụng các sản phẩm không kê đơn khác thay thế nếu phù hợp.

Trong khi các cơ quan quản lý đang điều tra nguyên nhân hàm lượng tạp chất NDMA cao hơn giới hạn cho phép và nguy cơ gây hại cho người bệnh, ***người sử dụng và bệnh nhân có thể tiếp tục dùng các chế phẩm chứa thuốc nhóm "sartan" và ranitidin không bị thu hồi.***

Lưu ý quan trọng cần nhớ là không phải tất cả các thuốc chứa "sartan" và "ranitidin" trên thị trường đều bị thu hồi.

➢ ***Thông tin dành cho cán bộ y tế***

Nồng độ chấp nhận được của nitrosamin được định mức theo đơn vị nanogram (ng). Giá trị này được coi là an toàn nếu bệnh nhân dùng thuốc hàng ngày đến 70 năm. Cho đến nay, hàm lượng NDMA được phát hiện trong các thuốc nhóm "sartan" và ranitidin, nếu dùng trong nhiều thập kỷ, có thể làm tăng nhẹ nguy cơ ung thư cho từng cá thể người bệnh. Hàm lượng ở mức độ chấp nhận được bắt nguồn từ các nghiên cứu gây ung thư trên động vật kết hợp với mức độ an toàn cao, tuy nhiên không thể đưa ra một con số chính xác ước tính mức độ rủi ro gây ung thư liên quan đến tạp chất NDMA dựa vào dữ liệu an toàn hiện có. Mặc dù nguy cơ bổ sung do tạp chất NDMA trong "sartan" và ranitidin ở các nồng độ xác định cho đến nay là thấp, đối với các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chứa tạp chất NDMA nguy cơ trên có thể vượt trội lợi ích khi sử dụng thuốc. Vì lý do này, các bác sĩ đang điều trị cho bệnh nhân nên cân nhắc sử dụng các thuốc thay thế phù hợp. Đối với ranitidin, các thuốc này có thể thay thế bao gồm kháng receptor H2, ức chế bơm proton, và/hoặc thay đổi lối sống và chế độ ăn. Các dược sĩ đang tư vấn cho người bệnh dùng ranitidin không kê đơn nên trao đổi về các lựa chọn điều trị và xem xét liệu phác đồ hiện tại có phù hợp hay không.

ẢNH HƯỞNG CỦA KHÁNG SINH TRÊN CHỨC NĂNG ĐÔNG MÁU PHỤ THUỘC VITAMIN K

Nguồn: nhipcauduoclamsang.com

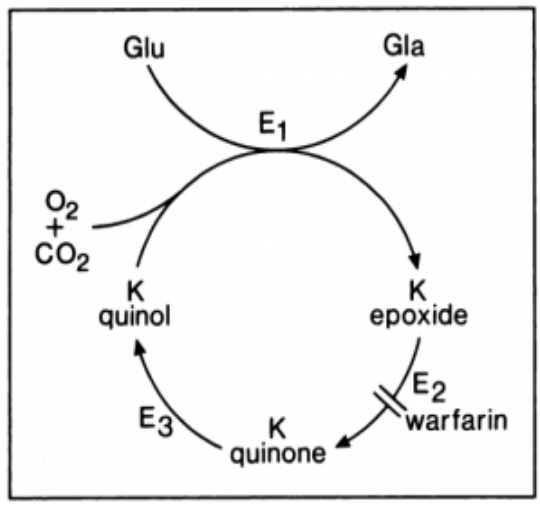
Sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn, hiệu quả là một phần quan trọng trong công tác sử dụng thuốc trên thực hành lâm sàng. Bên cạnh hiệu quả điều trị, việc sử dụng kháng sinh cần quan tâm đến các tác dụng không mong muốn, đặc biệt trên những bệnh nhân nặng, có nhiều yếu tố nguy cơ gặp tác dụng phụ. Bên cạnh các tác dụng phụ thường gặp như rối loạn tiêu hóa, dị ứng thuốc, độc tính trên gan, trên thận… thì các tác dụng trên hệ thống đông máu, cụ thể là giảm thời gian prothrombin máu, giảm số lượng tiểu cầu và tăng nguy cơ chảy máu được báo cáo ngày càng nhiều trên những bệnh nhân sử dụng kháng sinh kéo dài, nhất là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ mới phổ rộng. Bài này chỉ tập trung trình bày ảnh hưởng của kháng sinh liên quan đến các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K.

1. Cơ chế gây chảy máu liên quan đến các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K

1.1 *Vitamin K và các yếu tố đông máu liên quan đến vitamin K*

Trong thành phần của huyết tương của người trưởng thành có chứa các yếu tố đông máu (bản chất là các protein), cùng với các yếu tố kháng đông điều hòa cân bằng đông máu, giúp máu có thể lưu thông ở thể lỏng trong điều kiện bình thường và hình thành cục máu đông ngăn xuất huyết khi mạch máu bị tổn thương [3]. Các yếu tố đông máu nội sinh có bản chất protein gồm yếu tố II, VII, IX và X. Trong đó yếu tố II là protein được tổng hợp ở tại gan nhờ vào vitamin K [1, 3].

Vitamin K cần cho cơ thể được lấy chủ yếu từ các nguồn thực phẩm như dâu tây, cà chua, mỡ, gan… (vitamin K1) và do vi khuẩn ở đường ruột như *Staphyloccus*, *Escherichia Coli…* tổng hợp nên (vitamin K2). Sau khi được hấp thu chủ yếu ở hồi tràng cùng với mật, dịch tụy và thức ăn có mỡ với tỉ lệ 40 – 70%, vitamin K trong trong cơ thể tồn tại ở 3 dạng: dạng có hoạt tính là dạng khử (vitamin K quinol), dạng 2-3-epoxide và dạng quinon.



Hình 1. Quá trình chuyển hóa giữa các dạng của vitamin K

Quá trình chuyển từ vitamin K epoxide thành vitamin K quinon và vitamin K quinol lần lượt diễn ra dưới xúc tác của enzym vitamin K 2,3-epoxide reductase (E2) và vitamin K-quinon reductase (E3) [1]. Như vậy bên cạnh sự thiếu hụt vitamin K cung cấp qua dinh dưỡng và vi khuẩn đường ruột, sự ức chế hoạt động các enzyme E2 và E3 có thể dẫn đến thiếu hụt vitamin K của cơ thể. Hậu quả là các yếu tố tiền đông máu (procoagulant) sẽ không chuyển hóa được thành dạng có hoạt tính, dẫn đến các rối loạn đông máu, kéo dài thời gian đông gây chảy máu [3].

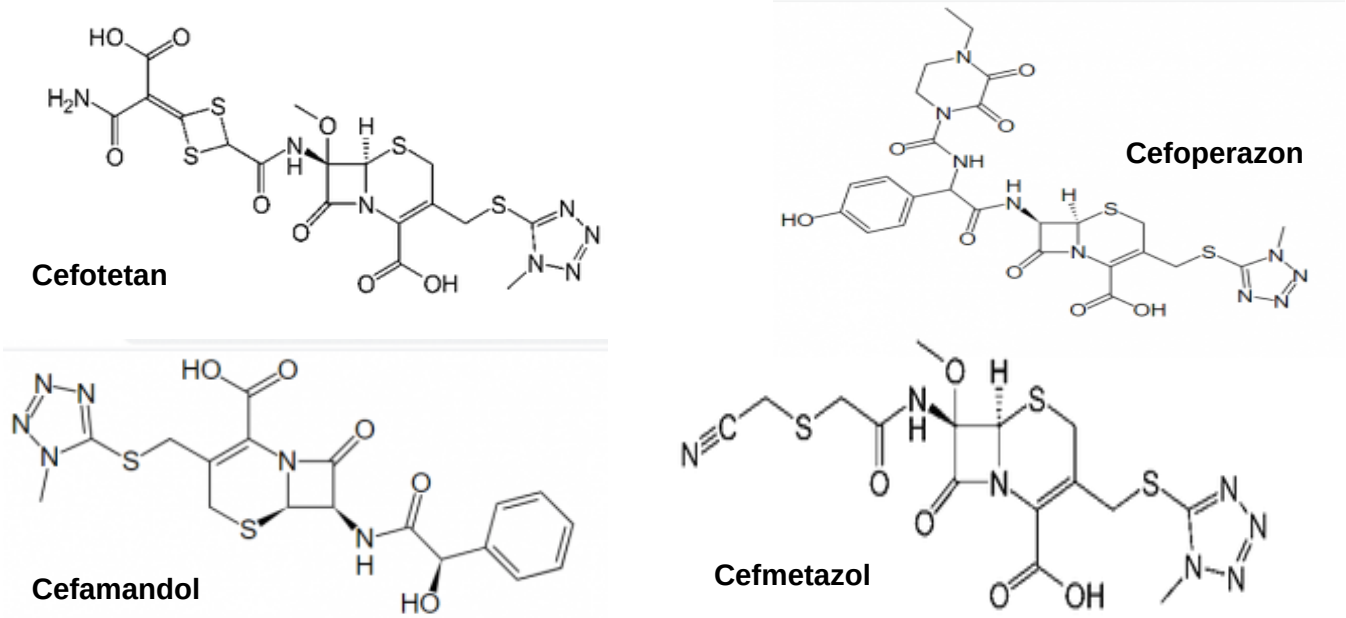
1.2 Cephalosporin và nguy cơ chảy máu dưới góc nhìn liên quan cấu trúc-tác dụng

Những kết quả nghiên cứu trước đây cho rằng nguyên nhân chủ yếu gây rối loạn yếu tố đông máu liên quan đến vitamin K gây ra bởi cephalosporin và các kháng sinh phổ rộng khác là do làm giảm hệ tạp khuẩn có lợi sống tại đường ruột (đã đề cập ở phần trên). Những vi khuẩn này cung cấp một phần vitamin K (K_2) cho cơ thể. Do ảnh hưởng của kháng sinh phổ rộng, số vi khuẩn này giảm và dẫn đến giảm cung cấp vitamin K_2 cho cơ thể. Tuy nhiên giả thiết này sau đó ít được ủng hộ do một số kháng sinh phổ rộng khác cephalosporin thế hệ mới có hoạt tính tương tự trên hệ khuẩn đường ruột nhưng không làm thay đổi đặc tính các yếu tố đông máu. Bên cạnh đó, khi sử dụng cephalosporin bằng đường tiêm IV, phản ứng này vẫn xảy ra như khi dùng đường uống theo các báo cáo lâm sàng [5].

Khi nghiên cứu về cơ chế các kháng sinh, nhất là nhóm cephalosporin làm chậm quá trình đông máu, Shearer và cộng sự đã khảo sát trên 50 bệnh nhân (26 nam và 24 nữ) dùng cephalosporin thế hệ mới điều trị nhiễm trùng nặng gặp bị chảy máu, trong đó nhóm có khảo sát về cấu trúc của cephalosporin[1].

Khi khảo sát về cấu trúc, điều thú vị là các cephalosporin trong cấu trúc có chuỗi bên N-*methylthiotetrazole (NMTT)* (gồm 5 cephalosporin thế hệ 2 là (*cefamandole, cefbuperazone, cefmetazole, cefminox, cefotetan* và 3 cephalosporin thế hệ 3 là *cefmenoxime, cefoperazone, moxalactam*) hoặc các sản phẩm chuyển hóa của những thuốc này có liên quan chặt chẽ hơn với **nguy cơ chảy máu** [1, 5]. Cơ chế có thể do các thuốc này ức chế quá trình chuyển hóa từ dạng epoxide thành quinon (ức chế enzyme E_2 tương tự như warfarin và phenprocoumon) tại microsom gan từ đó làm giảm chuyển hóa về dạng có hoạt tính của vitamin K trong cơ thể, từ đó làm tăng nồng độ của itamin K1 epoxid ở tế bào gan.

Kết quả nghiên cứu của Shearer và cộng sự cho thấy rằng tất cả cephalospororin có chuỗi bên N-methylthiotetrazol (NMTT) và một cephalosporin có chuỗi bên methylthiadiazol (MTD) (*cefazolin*) gây tăng nồng độ vitamin K1 2,3-epoxide trong huyết tương. Nói cách khác NMTT ức chế phản ứng g-carboxyl hóa trên invito [1]. Tuy nhiên mức độ ức chế yếu hơn so với các thuốc dicoumarol chống đông, thể hiện qua nồng độ thấp hơn của dạng vitamin K1 epoxide tích lũy, vì nồng độ này phản ánh mức độ bị ức chế của E_2 [1]. Tuy nhiên, *Suttie* và cộng sự thấy rằng vai trò của NMTT chỉ ức chế carboxylase phụ thuộc vitamin K trong môi trường invitro đặc trưng nên ít ảnh hưởng đến tình trạng giảm prothrombin huyết trên in vivo [6].



Hình 2. Một số cephalosporin có nhánh bên *methylthiotetrazol*

2. Các kháng sinh liên quan xuất huyết trên thực hành lâm sàng

Theo nghiên cứu của Brown và cộng sự, tỉ lệ trường hợp chảy máu liên quan đến kháng sinh trên 1500 bệnh nhân điều trị nội trú được mô tả trong bảng 1 dưới đây, trong đó các kháng sinh phổ rộng, nhất là nhóm betalactam chiếm tỉ lệ cao nhất [2].

Bảng 1. Tỉ lệ phần trăm những trường hợp chảy máu liên quan đến kháng sinh

Kháng sinh	Tỉ lệ (%)	Kháng sinh	Tỉ lệ (%)
Moxalactam	22,2%	Aminoglycosid	4,5%
Cefoxitin	8,2%	Penicillin phổ rộng	4,2%
Clindamycin	7,1%	Cefazolin/cephalothin	2,7%
Cefotaxim/cefoperazon	5,9%	Ampicillin/penicillin G	2,4%
Cefamandol	5,1%	Nafcillin/oxacillin	1,9%

2.1 Báo cáo xuất huyết liên quan đến kháng sinh trên thực hành lâm sàng

2.1.1 Liên quan đến cephalosporin thế hệ mới

Báo cáo case 1. Một bệnh nhân nam, 79 tuổi nhập viện vì cơn nhồi máu não không xuất huyết. Bệnh nhân này có tiền sử tăng huyết áp và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, điều trị clopidogrel đường uống. Sau 3 ngày điều trị nội trú, bệnh nhân có biểu hiện sốt (38^0C), khó thở, tăng bạch cầu, chẩn đoán viêm phổi. Sau đó bệnh nhân được điều trị bằng cefoperazol/sulbactam (CFZ/SAM) IV 3g 2 lần/ngày và ambroxol IV 12mL 2 lần mỗi ngày. Sau 1 ngày, bệnh nhân xuất hiện tình trạng xuất huyết não và bại liệt. Sau đó, CPZ/SAM vẫn được duy trì nhưng ngưng dùng clopidogrel đường uống và bổ sung mannitol đường IV trong ngày hôm đó. Sau 12 ngày, bệnh nhân có biểu hiện tiêu ra máu và hạ huyết áp, tình trạng xuất huyết não vẫn tiếp diễn. Ở ngày 14, kết quả cận lâm sàng: thời gian prothrombin kéo dài (>180s), apTT (87,2s) và giảm các yếu tố đông máu: yếu tố II (10,7%), VII (2,6%), IX (19,1%) và X (13%); creatinin 632µmol/L. Khi đó, bệnh nhân được bổ sung vitamin K_1, phức hợp prothrombin và huyết tương tươi đông lạnh; đồng thời ngưng dùng CPZ/SAM. Tuy nhiên, tình trạng xuất huyết đã lan rộng và diễn biến xấu; ở ngày 17 bệnh nhân giảm nhịp tim, huyết áp và suy hô hấp, tử vong sau đó. Khi đánh giá phản ứng có hại (ADR) bằng thang Naranjo, mức điểm được đánh giá là 5 (có khả năng) về liên quan giữa xuất huyết não và CPZ/SAM. Theo kết quả nghiên cứu của *Huan-rong Hu*, CPZ-SAM làm tăng nguy cơ xuất huyết liên quan đến thiếu hụt vitamin K, tuy cơ chế bệnh sinh chưa thật sự rõ ràng nhưng cần đặc biệt khuyến cáo tránh dùng cephalosporin trên bệnh nhân có nguy cơ cao xuất huyết [7].

Nghiên cứu hồi cứu. Trong một nghiên cứu hồi cứu của Wang W và cộng sự về các ADR liên quan đến cephalosporin trên 25297 bệnh nhân (gồm 16574 bệnh nhân dùng CPZ/SAM, 4550 bệnh nhân dùng cefoperazol/tazobactam (CPZ/TZB) và 3816 bệnh nhân dùng ceftazidim. Tỉ lệ bệnh nhân dùng CPZ/SAM có các biểu hiện kéo dài thời gian prothrombin, giảm tiểu cầu và xuất huyết lần lượt là 5,6%; 16,8% và 4,4%. Theo đánh giá của nhóm nghiên cứu, so với ceftazidim và CPZ/TZB, nguy cơ chảy máu liên quan đến CPZ/SAM cao hơn hẳn. Không những vậy, nhóm nghiên cứu còn chỉ ra rằng các yếu tố nguy cơ làm tăng giảm nguy cơ giảm thời gian prothrombin gồm suy giảm chức năng gan-thận; sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu; liều dùng CPZ/SAM trên 3g/ngày; sau phẫu thuật và điều trị tại khoa hồi sức tích cực (ICU).

2.1.2 Liên quan đến kháng sinh phổ rộng khác

Báo cáo case 2. Một bệnh nhân nam, 40 tuổi nặng 65 kg nhập viện do bỏng nặng kèm tổn thương đường dẫn khí, chức năng gan thận bình thường. *Meropenem* là được lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm, được dùng từ ngày thứ 3 sau ngày bệnh nhân bị bỏng và tiếp tục dùng sau đó vì bệnh nhân có xét nghiệm dương tính với *Pseudomonas aeruginoas*. Đến ngày thứ 13 bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm trùng (sốt cao, mê sảng và giảm bạch cầu), tình trạng huyết động ổn định và các chỉ số đông máu bình thường. Sau đó, bệnh nhân dương tính với *Klebsiella pneumoniae* (chủng đa kháng thuốc). Do đó, *tigecycline* (0,5 g 3 lần/ngày) IV bắt đầu từ ngày thứ 13, phối hợp cùng với *meropenem* đến khi kiểm soát tình trạng nhiễm khuẩn ở ngày thứ 18. Tuy nhiên, khi tình trạng nhiễm khuẩn dần được kiểm soát thì bệnh nhân có tình trạng xuất huyết bất thường ở những vị trí ghép da từ ngày thứ 23, cùng với tăng apTT (61,5s). Bệnh nhân được tiêm IV 10mg vitamin K1 trong vòng 5 ngày từ khi xuất huyết. Bảng dưới đây ghi nhận kết quả các yếu tố đông máu ở ngày 26.

***Bảng 2.* Kết quả xét nghiệm yếu tố đông máu của bệnh nhân ở ngày thứ 26**

	Các yếu tố								
	vWF	LAC	VIII	IX	X	VII	II	XI	XII
Bình thường	60-150%	< 1,2	50-150%	50-150%	50-150%	50-150%	50-150%	50-150%	50-150%
Ngày 26	219,2 %	1,01	151,1 %	45,1%	28%	35%	39%	53,2%	58,9%

Liều tĩnh mạch vitamin K_1 được tăng lên 20mg trong 15 ngày sau đó, tuy nhiên hiệu quả cải thiện APTT thực tế tương đối thấp. Ở ngày thứ 34 bệnh nhân đã được ngưng dùng *Meropenem*® và sau đó 2 ngày giá trị APT (47s) và các yếu tố đông máu II, VII, IX và X trở về bình thường. Bệnh nhân vẫn còn đang sử dụng *tigecyclin* 0,5g 3 lần/điều trị *Klebsiella* đa kháng. Bệnh nhân xuất viện ở ngày 67 trong tình trạng không còn dấu hiệu nhiễm trùng, các vết bỏng hồi phục cùng với tình trạng đông máu bình thường.

Bàn luận. Theo *Juan Liu* và cộng sự [1], việc sử dụng kéo dài Meropenem trên bệnh nhân này có thể là nguyên nhân gây thiếu các yếu tố đông máu phụ thuộc vào vitamin K dẫn đến tình trạng chảy máu cùng với tăng APTT. Việc phối hợp cùng tigecyclin cũng là một kháng sinh phổ rộng có thể là yếu tố nguy cơ làm tăng nặng tình trạng này. Điểm hạn chế của ca lâm sàng này là không thực hiện xét nghiệm nồng độ vitamin K vì hạn chế về mặt kỹ thuật của bệnh viện.

3. Một số yếu tố nguy cơ ảnh hưởng làm tăng nguy cơ chảy máu do cephalosporin thế hệ mới

3.1 *Tình trạng suy giảm chức năng gan, thận.*

Các cephalosporin thế hệ mới thường thải trừ chủ yếu qua thận; do vậy sự suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong máu. Không những vậy, tình trạng giảm albumin máu (có thể do suy gan, hoặc suy thận) làm tăng nồng độ dạng tự do của các cephalosporin trong huyết tương (vì các thuốc này có tỉ lệ gắn kết cao với albumin) dẫn đến tăng độc tính của thuốc [5]. Ví dụ, tỉ lệ gắn kết của cefoperazon với albumin là khoảng 82 – 93% [9]. Bệnh nhân người cao tuổi có chức năng gan-thận giảm theo sinh lý cũng là đối tượng nguy cơ cao.

3.2 Tình trạng suy dinh dưỡng

Tình trạng suy dinh dưỡng có nguy cơ làm tăng nguy cơ chảy máu điều trị với cephalosporin, trong đó nguyên nhân chủ yếu có thể do thiếu hụt dữ trữ vitamin K [5]. Ngoài ra trên những bệnh nhân suy dinh dưỡng, albumin huyết tương cũng có thể giảm và dẫn đến hệ quả tương tự như suy giảm chức năng gan, thận.

3.3 Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

Trẻ sơ sinh, đặc biệt là sơ sinh thiếu tháng có nguy cơ thiếu vitamin K do hệ vi khuẩn đường ruột phát triển chưa hoàn chỉnh, chú ý rằng xuất huyết nội sọ là tai biến thường gặp ở trẻ sơ sinh do thiếu hụt vitamin K.

Theo nghiên cứu của Mohsen và cộng sự trên nhóm 388 trẻ từ 2 – 24 tháng tuổi ở Ai Cập cho thấy, nhóm trẻ sử dụng kháng sinh ít nhất 10 ngày có nguy cơ chảy máu bất thường cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Trong nghiên cứu, các xét nghiệm đếm hồng cầu, PTT, chức năng gan và định lượng vitamin K trong máu đã được thực hiện. Xét nghiệm cho thấy ở trẻ sử dụng kháng sinh từ 10 ngày trở lên, nồng độ vitamin K trong máu giảm tỉ lệ nghịch với thời gian dùng kháng sinh [10]. Trong một nghiên cứu khác cho thấy, điều trị với sự kết hợp của cephalosporin và penicillin cho nguy cơ chảy máu liên quan đến vitamin K cao nhất [11]. Bên cạnh đó, *Mohsen* cũng ghi nhận tỷ lệ mắc chảy máu liên quan đến vitamin K ở những trẻ bị tiêu chảy và dùng kháng sinh trị liệu (94%) cao hơn so với những trẻ bị tiêu chảy và không phải điều trị bằng kháng sinh (70%). Cả tiêu chảy và sử dụng kháng sinh đều là yếu tố nguy cơ gây thiếu vitamin K ở trẻ nhưng việc lạm dùng kháng sinh không cần thiết có thể làm gia tăng nguy cơ này. Điều này, một lần nữa nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá lâm sàng và tuân thủ các nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý để vừa đạt mục tiêu điều trị, vừa giảm thiểu các nguy cơ tai biến do thuốc có thể phòng tránh được.

4. Hướng can thiệp giảm thiểu nguy cơ chảy máu trên đối tượng nguy cơ khi sử dụng kháng sinh

4.1 Đánh giá đối tượng nguy cơ và theo dõi qua các cận lâm sàng

Trong thực hành lâm sàng, cần khai thác bệnh sử và đánh giá được các đối tượng có nguy cơ cao xuất huyết và giảm thời gian prothrombin liên quan đến sử dụng các kháng sinh phổ rộng, đặc biệt là cephalosporin thế hệ mới, có nhánh bên NMTT (như CPZ/SAM) để cân nhắc phù hợp trong lựa chọn kháng sinh điều trị. Với những bệnh nhân dùng những kháng sinh này trong thời gian ngắn, nguy cơ chảy máu có thể thấp. Tuy nhiên trên những bệnh nhân nặng, có tổn thương dạ dày và chức năng thận suy giảm, dùng thuốc kéo dài thì nguy cơ cao hơn (chưa bao gồm nguy cơ do tương tác thuốc)

Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng các kháng sinh này trên bệnh nhân có nguy cơ cao, nên theo dõi chặt chẽ các giá trị PT, APTT trong quá trình điều trị để có xử trí phù hợp trên cơ sở cân nhắc giữa lợi ích (điểm trị nhiễm khuẩn) và nguy cơ (xuất huyết, rối loạn huyết động).

4.2 Dự phòng xuất huyết bằng vitamin K trên bệnh nhân nguy cơ cao.

Dự phòng bằng vitamin K có thể được cân nhắc trên những bệnh nhân có nguy cơ cao [5]. Tuy nhiên, trong một số báo cáo lâm sàng cho thấy việc bổ sung vitamin K liều cao cho hiệu quả cải thiện PT và APTT không đáng kể trên những bệnh nhân đã xuất huyết [7]. Vitamin K_1 trong dự phòng xuất huyết do thuốc nói chung có thể được dùng theo đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch; trong đó đường uống được ưu tiên; không tiêm bắp trong trường hợp bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao; không tiêm tĩnh mạch với dạng dung dịch dầu. Liều vitamin K_1 uống là 2,5-25mg với mục đích dự phòng; cần được hiệu chỉnh dựa trên đáp ứng của người bệnh, theo tuổi và kết quả kiểm tra sinh hóa của bệnh nhân (chỉ số INR) [9].

4.3 Xử trí trong trường hợp xuất huyết

Ngưng thuốc có nguy cơ gây xuất huyết và giải quyết các yếu tố nguy cơ là quan trọng nhất, tuy nhiên việc ngưng kháng sinh luôn phải đặt trên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho bệnh nhân.

Bổ sung vitamin K_1 đường uống hoặc tiêm, phức hợp prothromin và huyết tương tươi là hướng giải quyết có thể được cân nhắc [7]. Tương tự như trên, việc lựa chọn đường dùng và liều dụng dựa trên các chỉ số như INR và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân để xác định, có thể tham khảo các hướng dẫn sử dụng vitamin K trên những trường hợp rối loạn đông máu do thuốc chống đông đông đường uống.

KẾT LUẬN

Xuất huyết do rối loạn cơ chế đông máu liên quan đến vitamin K là một trong những nguy cơ cần thận trọng khi sử dụng kháng sinh, nhất là kháng sinh phổ rộng (nhóm cephalosporin, carbapenem…) trong điều trị nhiễm khuẩn. Đánh giá đối tượng nguy cơ và các theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu (PT, APTT, INR) cùng với các đánh giá lâm sàng là rất quan trọng để có cân nhắc phù hợp trong lựa chọn kháng sinh, liều dùng và thời gian dùng nhằm tối ưu hóa điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang W, Sun X. Risk of Bleeding and Coagulation Disorders Associated witt Cefoperazone/ Sulbactam:a Real World Study Based on Electronic Medica Records. *Value in Health*21. SUPPLEMENT 2, S62, 2018.
2. Brown RB, Klar J, Lemeshow S et al. Enhanced bleeding with cefoxitin or moxalactam. *Arch Intern Med* 1986;146:2159-2164
3. TS.Phạm Đình Lựu. *Sinh lý học y khoa.* Nhà xuất bản Y học 2012.
4. *Rang and Dale's Pharmacology* 9th edition 2020.
5. Freedy Jr HR, Cetnarowski AB, et al. Cefoperazone-induced Coagulopathy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986 Apr;20(4):281-3
6. Suttie JW, Engelke JA, Mc Tique J: Efffect of N-methylthiotetrazol on rat liver microsomal vitamin K-dependent carboxylation. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:2429-2433
7. Huan-rong Hu. Fatal Vitamin K-Dependent Coagulopathy Associated with Cefoperazone/ Sulbactam: A Case Report. *Drug Safety – Case Reportsvolume 6,* Article number: 6 (2019)
8. Liu J, Liu Y, Liu S et al. Hypocoagulation induced by broadspectrum antibiotics in extensive burn patients. *Burns & Trauma* (2019) 7:13
9. Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018.
10. Mohsen S. Elalfy et al.Negative Impact of Prolonged Antibiotics or Persistent Diarrhea on Vitamin K1. Levels in 2-24 *Weeks aged Egyptian Infants*
11. Bolat, A., Vurucu, S., Tascilar, E., Gursel, O., Karaoglu, A., Kurekci, A.E. Late Type Vitamin K Deficiency Related with Prolonged Antibiotic Therapy in a 7-month-old Infant. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2010; 20 (2), 106-109

TGA: CẬP NHẬT VỀ KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON VÀ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Sau bản tin Medicine Safety Update tháng 4 năm 2019 liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon và nguy cơ phình động mạch chủ/ bóc tách động mạch chủ, thông tin sản phẩm (PI) của các kháng sinh fluoroquinolon đã được cập nhật bao gồm nhiều thông tin về tác dụng phụ tiềm ẩn.

Fluoroquinolon là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên cả vi khuẩn Gram (-) và Gram (+). TGA đã rà soát một tín hiệu an toàn thuốc liên quan quan đến tác dụng phụ phình động chủ/ bóc tách động mạch chủ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của các kháng sinh trên. Phình động mạch chủ là tình trạng giãn quá mức của động mạch chính trong cơ thể, trong một số trường hợp động mạch có thể bị vỡ hoặc tách ra. Tình trạng này có thể dẫn đến xuất huyết hoặc thậm chí tử vong.



Phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ

Gần đây các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra mối liên quan giữa việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolon với sự phình/bóc tách động mạch chủ. Tất cả các PI về kháng sinh fluoroquinolon đang được cập nhật để bổ sung thêm cảnh báo thận trọng về nguy cơ này, đặc biệt ở người cao tuổi, điều này cũng phù hợp với các cảnh báo được yêu cầu bởi các cơ quan quản lý quốc tế khác (bao gồm Cơ quan Dược phẩm châu Âu, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ).

Chỉ nên sử dụng fluoroquinolon sau khi đã cân nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ; sau khi xem xét các lựa chọn điều trị khác trên bệnh nhân có tiền sử gia đình có người bị phình động mạch chủ hoặc trên những bệnh nhân đã từng được chuẩn đoán phình động mạch chủ hoặc hiện tại có các yếu tố nguy cơ hay các tình trạng có thể dẫn đến phình tách động mạch chủ (như hội chứng Marfan, hội chứng Ehlers-Danlos mạch máu, viêm động mach Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, tăng huyết áp, bệnh Behcet, xơ vữa động mạch)

Tác dụng phụ khác:

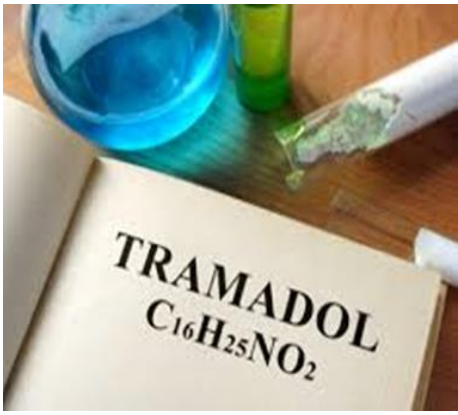
Trong quá trình rà soát, TGA cũng xác định các thông tin sản phẩm của tất cả các thuốc này cần được cập nhật để đảm bảo cung cấp các thận trọng liên quan đến tác dụng phụ rối loạn đường huyết và các phản ứng bất lợi về tâm thần tiềm ẩn, đồng thời các thông tin này phải được trình bày nhất quán.

Biện pháp dự phòng rối loạn đường huyết bao gồm các biện pháp dự phòng hạ đường huyết và hôn mê do hạ đường huyết.

Các biện pháp dự phòng các phản ứng bất lợi trên tâm thần nằm trong một tiêu đề riêng có tên "Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương". Việc sử dụng các thuốc này có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ gây các phản ứng bất lợi về tâm thần như: loạn tâm thần nhiễm độc, các phản ứng loạn thần dẫn đến có ý định hoặc suy nghĩ tự tử,hoang tưởng hoặc ảo giác, trầm cảm, các hành vi tự gây thương tích như cố ý tự tử hoặc tự tử thành công, lo lắng, kích động hoặc hồi hộp; nhầm lẫn, mê sảng, giảm tập trung; mất ngủ hoặc ảo giác; suy giảm trí nhớ. Các phản ứng này có thể xảy ra ngay sau liều đầu tiên, nếu bệnh nhân gặp bất kỳ triệu chứng nào trên đây, hãy thông báo ngay cho bác sĩ và ngừng thuốc.

Các kháng sinh fluoroquinolon vẫn là các kháng sinh quan trọng để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm. Bác sĩ kê đơn được nhắc nhở cần tuân theo các hướng dẫn phù hợp về kê đơn kháng sinh tại cơ sở. Các kháng sinh fluoroquinolon thường được dự trữ cho các bệnh nhân không còn lựa chọn điều trị khác

MEDSAFE: CẬP NHẬT SỬ DỤNG TRAMADOL



Tramadol là một thuốc giảm đau thần kinh tổng hợp, cơ chế tác dụng:
- Liên kết với các thụ thể μ-opioid
- Ức chế tái hấp thu noradrenalin và serotonin.

Tramadol được sử dụng để giảm đau mức độ vừa đến nặng khi paracetamol và/hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) không phù hợp

Thông tin chính
- Chống chỉ định tramadol cho trẻ em dưới 12 tuổi và cần theo dõi, chăm sóc cho bệnh nhân trên 75 tuổi trong khi sử dụng tramadol.
- Bệnh nhân có CYP2D6 dạng chuyển hóa siêu nhanh có thể nhạy cảm hơn với phản ứng có hại.

Tầm quan trọng của CYP2D6

Tương tự codein, tramadol chuyển hóa thông qua CYP2D6 để tạo ra chất chuyển hóa có ái lực lớn hơn với thụ thể opioid.

Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu của tramadol là O-desmethyltramadol (M1). Mô hình trên động vật cho thấy M1 tạo ra tác dụng giảm đau mạnh gấp 6 lần và khả năng gắn với thụ thể μ-opioid mạnh gấp 200 lần tramadol.

Bệnh nhân bị thiếu hụt CYP2D6 có thể bị giảm lợi ích điều trị từ tramadol. Mặt khác, bệnh nhân có khả năng chuyển hóa rất nhanh thì có thể nhạy cảm hơn với tác dụng có hại, ngay cả ở liều điều trị thông thường. Tần suất kiểu hình chuyển hóa kém và siêu nhanh khác nhau giữa các quần thể.

Chống chỉ định tramadol ở trẻ em

Sau khi xem xét dữ liệu an toàn, các công ty hiện đã chống chỉ định sử dụng tramadol đối với :
- Trẻ em dưới 12 tuổi
- Trẻ em dưới 18 tuổi để kiểm soát cơn đau sau phẫu thuật cắt amiđan và/hoặc cắt hạch vòm họng.

Chuyên luận tramadol đang được cập nhật các chống chỉ định trên

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân trên 75 tuổi

Nồng độ tramadol trong huyết thanh tăng nhẹ và thời gian bán thải kéo dài ở bệnh nhân trên 75 tuổi. Khả năng dung nạp các phản ứng bất lợi trên nhóm bệnh nhân này được dự đoán có biến thiên lớn. Do đó, sử dụng liều tối đa hàng ngày thấp hơn 300 mg trên nhóm bệnh nhân này.

Phản ứng phụ nghiêm trọng

Tramadol có liên quan đến các phản ứng bất lợi tương tự cả opioid và thuốc chống trầm cảm. Sử dụng thận trọng tramadol ở những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp. Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc benzodiazepin hoặc ức chế hệ thần kinh trung ương khác trừ khi không có lựa chọn điều trị thay thế phù hợp.

Tramadol có thể gây ra hội chứng serotonin khi dùng đơn độc haydùng liều cao hơn hoặc thường xuyên hơn khi dùng đồng thời với một loại thuốc serotonergic khác. Tránh sử dụng đồng thời với các chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI), thuốc ức chế monoamin oxydase (MAOIs), thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapin.

Động kinh đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng tramadol ngay cả ở liều khuyến cáo.Tramadol cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật ở những bệnh nhân dùng các loại thuốc khác có ngưỡng động kinh thấp hơn. Tránh sử dụng tramadol ở những bệnh nhân bị động kinh hoặc những người dễ mắc tình trạng co giật.

Phản ứng bất lợi được báo cáo ở New Zealand trong năm năm qua

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của New Zealand đã nhận được 83 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến tramadol từ 01/01/ 2015 đến 31/12/2019. Phản ứng được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm phát ban (12), nôn (10) và buồn nôn (9).

Hội chứng serotonin đã được báo cáo trong 5 trườnghợp, 4 trong số các trường hợp này đã báo cáo SSRI hoặc SNRI là thuốc dùng đồng thời. Co giật được báo cáo trong 5 trường hợp.

Trong số 83 báo cáo, 6 trường hợp là trẻ em dưới 12 tuổi và 7 trường hợp là bệnh nhân trên 75 tuổi

CẬP NHẬT GIỚI HẠN CHỈ ĐỊNH CỦA DOMPERIDON

Domperidon là thuốc đối kháng dopamin, được chỉ định điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn. Năm 2014, cuộc rà soát về độ an toàn tại châu Âu đã đưa ra giới hạn chỉ định mới sau khi cơ quan quản lý liên tục nhận được các báo cáo phản ứng có hại trên tim liên quan đến thuốc này . Vào thời điểm đó, chưa có đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả giảm triệu chứng nôn và buồn nôn của thuốc trên trẻ em. Do đó, cơ quan quản lý đã yêu cầu thực hiện thêm các nghiên cứu cung cấp dữ liệu bổ sung về hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân nhi. Một nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của domperidon trên bệnh nhi mắc viêm dạ dày - ruột cấp ở 292 trẻ trong độ tuổi từ 6 tháng đến 12 tuổi (trung vị 7 tuổi) được đưa vào nghiên cứu. Ngoài biện pháp điều trị bù nước bằng đường uống (oral rehydration treatment - ORT), bệnh nhi được ngẫu nhiên uống hỗn dịch domperidon liều 0,25 mg/kg (liều tối đa 30 mg/ngày), hoặc dùng giả dược, 3 lần/ngày, dùng trong 7 ngày. Nghiên cứu này không chứng minh được việc sử dụng hỗn dịch domperidon và ORT hiệu quả hơn sử dụng giả dược và ORT để giảm triệu chứng nôn trong 48 giờ đầu. Nghiên cứu không ghi nhận vấn đề an toàn mới nào phát sinh liên quan đến thuốc.

Tại Pháp, việc sử dụng domperidon trong nhi khoa đã không còn được bảo hiểm chi trả do thiếu bằng chứng về hiệu quả điều trị từ năm 2017. Ngày 28/6/2019, ANSM đã có thông báo chính thức quyết định giới hạn sử dụng domperidon, theo đó, các thuốc có chứa domperidon chỉ được sử dụng ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên có cân nặng từ 35 kg trở lên. Domperidon không còn được chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi và cân nặng dưới 35 kg. Tương tự Pháp, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc tại Anh cũng mới được cập nhật để loại bỏ chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi. Tại nước này, domperidon cũng được sử dụng cho trẻ em ngoài chỉ định được cấp phép trong một số trường hợp cần tác dụng trên nhu động đường tiêu hóa ngoài điều trị nôn và buồn nôn. Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) khuyến cáo trong trường hợp cụ thể, nếu bác sĩ điều trị xem xét việc sử dụng domperidon cho trẻ dưới 12 tuổi là hợp lý, người bệnh hoặc bố mẹ/người chăm sóc cần được thông báo đầy đủ về lợi ích và nguy cơ của các biện pháp điều trị khác nhau.

Để đảm bảo an toàn cho người bệnh, MHRA cũng nhắc lại với cán bộ y tế về việc sử dụng domperidon theo tờ hướng dẫn sử dụng. Năm 2014, cuộc rà soát độ an toàn của thuốc tại châu Âu đã khẳng định nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng trên tim liên quan đến domperidon, bao gồm kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, rối loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử do tim. Cuộc rà soát kết luận cần bổ sung các biện pháp giảm thiểu nguy cơ để cải thiện cân bằng lợi ích - nguy cơ và giảm nguy cơ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tim. Một số nghiên cứu gần đây tại các nước châu Âu, trong đó có Anh, chỉ ra rằng một số bác sĩ đã không nắm được các thay đổi trong chỉ định và chống chỉ định được đưa ra từ năm 2014, do đó, cần nhắc lại tuân thủ cảnh báo, thận trọng nhằm sử dụng an toàn các thuốc chứa domperidon.

Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược hiện chưa bổ sung thêm cảnh báo liên quan đến sử dụng thuốc trên bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi. Dựa trên kết quả rà soát của châu Âu năm 2014, Cục Quản lý Dược trước đó đã có công văn số 9234/QLD-ĐK ngày 25/5/2015 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa domperidon. Trong đó, nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng và/hoặc tờ thông tin cho bệnh nhân được yêu cầu cập nhật, bổ sung nguy cơ gây hại trên tim liên quan đến domperidon. Các thông tin quan trọng cần lưu ý như sau:

Chỉ định

Domperidon được chỉ định để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn

Chống chỉ định

Chống chỉ định domperidon trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân suy gan mức độ trung bình đến nặng.
- Bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng thời gian dẫn truyền tim (đặc biệt là khoảng QT).
- Bệnh nhân có bệnh lý tim như suy tim sung huyết do làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất.
- Bệnh nhân rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magnesi máu) do làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất hoặc loạn nhịp tim.
- Dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT. Cụ thể:

✓ Thuốc chống loạn nhịp tim phân nhóm IA (ví dụ disopyramid, hydroquinidin, quinidin);
✓ Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (ví dụ amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol);
✓ Một số thuốc chống loạn thần (như haloperidol, pimozid, sertindol);
✓ Một số thuốc chống trầm cảm (như citalopram, escitalopram);
✓ Một số kháng sinh (như erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin, …);
✓ Một số thuốc chống nấm (như pentamidin);
✓ Một số thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin);
✓ Một số thuốc dạ dày – ruột (như cisaprid, dolasetron, prucaloprid);
✓ Một số thuốc kháng histamin (như mequitazin, mizolastin);
✓ Một số thuốc điều trị ung thư (như toremifen, vandetanib, vincamin);
✓ Một số thuốc khác (như bepridil, diphemanil, methadon);
✓ Apomorphin, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ và tuân thủ nghiêm ngặt khuyến cáo thận trọng.

- Dùng đồng thời với thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 mạnh (không phụ thuộc nguy cơ kéo dài khoảng QT như các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm azol tác dụng toàn thân, một số kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin, telithromycin).
- Bệnh nhân quá mẫn với domperidon.
- Bệnh nhân có khối u tuyến yên giải phóng prolactin.
- Các bệnh nhân nhu động dạ dày bị kích thích có thể gặp phản ứng có hại do domperidon (ví dụ, bệnh nhân xuất huyết dạ dày - ruột, tắc ruột hoặc thủng ruột).

Khuyến cáo về liều dùng và thời gian điều trị

- Với bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi và có cân nặng từ 35 kg trở lên, liều khuyến cáo tối đa trong 24 giờ là 30 mg (10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày).
- Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể và thời gian điều trị không nên quá 1 tuần.
- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ do thuốc cho các Trung tâm Cảnh giác dược.

Cảnh báo và thận trọng

Tác dụng trên tim mạch

Domperidon làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình giám sát hậu mại, có rất ít báo cáo về kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh liên quan đến sử dụng domperidon. Các báo cáo này có các yếu tố nguy cơ gây nhiễu như rối loạn điện giải hay các thuốc dùng đồng thời.

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy domperidon có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng hoặc đột tử do tim mạch. Nguy cơ này cao hơn đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân dùng liều hàng ngày lớn hơn 30 mg và bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả ở người lớn và trẻ am.

Chống chỉ định domperidon cho những bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magnesi máu) hoặc nhịp tim chậm đã được biết đến là yếu tố làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Cần ngừng điều trị với domperidon và trao đổi lại với cán bộ y tế nếu có bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu nào liên quan đến rối loạn nhịp tim.

Khuyến cáo bệnh nhân nhanh chóng báo cáo các triệu chứng trên tim mạch.

Trong khi chờ quyết định của Cục Quản lý Dược, cán bộ y tế có thể cân nhắc các khuyến cáo về domperidon từ các cơ quan quản lý khác trên thế giới để sử dụng domperidon hợp lý, an toàn

Thay đổi chỉ định

- Hiện tại, domperidon chỉ được cấp phép để giảm triệu chứng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi và có cân nặng từ 35 kg trở lên.
- Cân nhắc sử dụng các biện pháp điều trị thay thế domperidon ở trẻ dưới 12 tuổi cần giảm triệu chứng nôn và buồn nôn.

Dược thư Quốc gia Anh dành cho Trẻ em (BNFC) khuyến cáo chỉ nên sử dụng các thuốc chống nôn khi đã xác định được nguyên nhân, do việc dùng thuốc có thể làm trì hoãn chẩn đoán, đặc biệt ở trẻ nhỏ. Trong một số trường hợp, việc sử dụng các thuốc này không cần thiết, thậm chí có nguy cơ gây hại khi có thể điều trị nguyên nhân nhân gây nôn, ví dụ nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường, quá liều digoxin hoặc thuốc chống động kinh. Nếu người bệnh được kê liệu pháp chống nôn, cần lựa chọn thuốc dựa vào nguyên nhân gây ra triệu chứng này.