

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC

Tổ Thông Tin Thuốc – Bệnh Viện Đa Khoa Thành Phố Vinh

Số 1/2024



Bệnh viện Đa khoa Thành phố Vinh
Địa chỉ: 178 Trần Phú – TP Vinh – Nghệ An
Website: dlsbydktpy.wordpress.com

MỤC LỤC



MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý KHI KÊ ĐƠN CO-TRIMOXAZOL	1
THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC	9
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	13

MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý KHI KÊ ĐƠN CO-TRIMOXAZOL

Nguyễn Văn Linh tổng hợp

Nguồn: CMAJ 2011. DOI:10.1503/cmaj.111152

Sulfamethoxazol/trimethoprim (co-trimoxazol) được đưa vào lưu hành từ năm 1968, và hiện vẫn là kháng sinh được sử dụng rộng rãi do giá thành thấp, hiệu quả và quen thuộc với các nhân viên y tế. Đây là kháng sinh thường được kê đơn phổ biến nhất để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu tại Canada. Những chỉ định khác của kháng sinh này gồm có điều trị nhiễm trùng do nấm *Pneumocystis jiroveci*, ký sinh trùng *Toxoplasma gondii*, nhiễm khuẩn *Stenotrophomonas maltophilia* (ví dụ: viêm phổi thở máy muộn) và các nhiễm trùng do tụ cầu vàng kháng methicillin (nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm trùng khớp). Ngoài ra, ở những bệnh nhân suy giảm bạch cầu CD4 do nhiễm HIV, việc sử dụng liều thấp co-trimoxazol với mục đích dự phòng *P. jiroveci* và *T. gondii* giúp giảm nguy cơ tử vong do nhiễm khuẩn cơ hội. Bài viết này cung cấp một cái nhìn tổng quát các độc tính khác nhau liên quan đến co-trimoxazol và đưa ra một thủ thuật ghi nhớ đơn giản - **"NOT RISKY?"** - để giúp các nhân viên y tế có thể ghi nhớ các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc này (Bảng 1).

N: Neurologic effects - Các ảnh hưởng lên thần kinh.

Với đặc điểm dễ dàng đi qua hàng rào máu não, co-trimoxazol đã được ghi nhận có liên quan đến các phản ứng có hại trên thần kinh trong các báo cáo ca. Nhiều ca màng não vô khuẩn (liên quan đến sử dụng liều cao trimethoprim đơn độc hoặc co-trimoxazol) đã được ghi nhận, trong đó, đa số bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh tự miễn hoặc nhiễm HIV. Cơ chế của phản ứng chưa được xác định rõ ràng, tuy nhiên, nhiều khả năng có liên quan đến miễn dịch. Trên lâm sàng, viêm màng não vô khuẩn do thuốc khó phân biệt được với những nguyên nhân khác. Việc chẩn đoán thường dựa trên kết quả xét nghiệm vi sinh âm tính, có mối liên hệ hợp lý với thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc, phản ứng cải thiện sau khi ngừng sử dụng thuốc và không ghi nhận các nguyên nhân khác.

Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp khác lên thần kinh bao gồm rối loạn dáng đi, mê sảng và run tay chân (thường chỉ xuất hiện trong tuần

đầu điều trị). Nhìn chung, các phản ứng trên hệ thần kinh xuất hiện trong vòng vài ngày điều trị liên tục và cải thiện sau khi ngừng sử dụng co-trimoxazol.

O: Decreased oxygen-carrying capacity and other hematologic abnormalities - Giảm khả năng vận chuyển oxy và những bất thường khác trên huyết học

Một số báo cáo ca đã ghi nhận sự xuất hiện methemoglobin huyết trên bệnh nhân có sử dụng co-trimoxazol. Methemoglobin máu xảy ra khi có hơn 1% nhân hem tồn tại ở dạng Fe^{3+} thay vì Fe^{2+} như bình thường. Methemoglobin không thể vận chuyển oxy, gây thiếu máu chức năng và chứng xanh tím da. Tần suất ghi nhận hội chứng methemoglobin máu đối với sulfamethoxazol ở mức hiếm gặp. Một số rối loạn tạo máu ít gặp nhưng có nguy cơ diễn biến nghiêm trọng đã được ghi nhận sau khi sử dụng co-trimoxazol. Tỷ lệ mắc những rối loạn huyết học nghiêm trọng này chưa rõ ràng, nhưng ước tính có thể lên tới 1,7-5,5/100000 đơn thuốc. Bảng 2 đề

cập đến một số cơ chế được mô tả trong các báo cáo ca. Giảm tiểu cầu miễn dịch có thể do sự hình thành kháng thể đối với phức hợp glycoprotein IIb/IIIa trên tiểu cầu, thường xuất hiện trong tuần đầu điều trị và hồi phục khi ngừng sử dụng thuốc.

Mặc dù ít gặp ở liều điều trị, trimethoprim có thể ức chế chuyển hoá acid folic làm ức chế tủy xương và thiếu máu hồng cầu khổng lồ phụ thuộc liều. Do đó, bệnh nhân được chỉ định sử dụng liều cao co-trimoxazol trong thời gian dài có thể cần được thực hiện theo dõi định kỳ công thức máu toàn phần.

Cuối cùng, tan máu do oxy hóa hiếm khi được ghi nhận trên những bệnh nhân thiếu hụt enzym glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6DP). Một số nghiên cứu quan sát quy mô nhỏ đã chỉ ra rằng những bệnh nhân thiếu hụt G6DP không gặp khó khăn với dung nạp thuốc, tuy nhiên, các nhân viên y tế cần nhận thức được nguy cơ tiềm ẩn này.

T: Toxic epidermal necrolysis and other hypersensitivity reactions - Hoại tử thượng bì nhiễm độc và các phản ứng quá mẫn khác

Phản ứng đặc ứng qua trung gian miễn dịch thường liên quan đến chất chuyển hóa có hoạt tính, kích thích tạo kháng thể đặc hiệu với thuốc hoặc hoạt hóa tế bào lympho T. Các tác dụng không mong muốn thường gặp của co-trimoxazol là các đợt phát ban thông thường và hồng ban nhiễm sắc cố định, xảy ra ở khoảng 3% bệnh nhân nội trú sử dụng thuốc. Hội chứng quá mẫn do thuốc ít xảy ra hơn, đi kèm với bộ ba triệu chứng: sốt, phát ban và các biểu hiện khác trên cơ quan. Các triệu chứng kinh điển khác nhau về biểu hiện và mức độ nghiêm trọng, bao gồm các bất thường về huyết học (thường gặp nhất là giảm hoặc tăng bạch cầu lympho, ít phổ

biến hơn là tăng bạch cầu ái toan), viêm gan ứ mật hoặc tổn thương tế bào gan (có thể tiến triển đến suy gan tối cấp), rối loạn chức năng thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính), hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc có khả năng đe dọa tính mạng. Những phản ứng này thường xuất hiện sau ít nhất 4-5 ngày đối với bệnh nhân chưa từng sử dụng co-trimoxazol trước đó nhưng có thể xảy ra muộn hơn sau vài tuần trên bệnh nhân sử dụng thuốc này kéo dài. Đáng chú ý, triệu chứng sốt có thể khiến bác sĩ nhầm lẫn với biểu hiện của nhiễm trùng, gây trì hoãn quyết định ngừng sử dụng co-trimoxazol trên bệnh nhân.

R: Reproductive toxicity - Độc tính trên sinh sản

Axit folic đóng vai trò quan trọng cho sự phát triển bình thường của thai nhi và nhau thai. Trimethoprim ức chế chọn lọc hơn trên isozym dihydrofolat reductase của vi khuẩn. Ảnh hưởng của thuốc lên enzym người tăng lên do sự gia tăng tốc độ phân chia tế bào ở phụ nữ có thai. Các ảnh hưởng bất lợi của co-trimoxazol trên phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh đã được ghi nhận và mô tả rõ ràng.

Các nghiên cứu bệnh chứng đã phát hiện mối liên hệ giữa phơi nhiễm với co-trimoxazol trong ba tháng đầu thai kỳ và nguy cơ dị tật bẩm sinh, bao gồm dị tật ống thần kinh, hệ tuần hoàn, nguy cơ hở hàm ếch và bất thường hệ tiết niệu. Mặc dù vậy, việc bổ sung axit folic có thể giúp hạn chế nguy cơ mắc các dị tật nghiêm trọng. Ở những bệnh nhân sử dụng co-trimoxazol trong ba tháng đầu thai kỳ, cần siêu âm cẩn thận khi thai được 18-20 tuần để phát hiện các bất thường.

Một nghiên cứu bệnh chứng gần đây đã báo cáo nguy cơ thai nhỏ so với tuổi thai tăng 60% ở những phụ nữ sử dụng co-trimoxazol trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ, so

với các thuốc điều trị nhiễm trùng tiết niệu khác. Sulfamethoxazol được khuyến cáo không sử dụng cho phụ nữ có thai từ tuần thứ 32 trở đi do nguy cơ tăng bilirubin máu khi thuốc cạnh tranh liên kết với albumin. Mặc dù không ghi nhận báo cáo ca về độc tính này trong y văn nhưng trong đa số bệnh lý, nên cân nhắc sử dụng kháng sinh thay thế.

Nguy cơ mắc methemoglobin huyết khi dùng co-trimoxazol khá thấp, tuy nhiên, nguy cơ có thể gia tăng trên trẻ sơ sinh dưới 6 tuần tuổi có hoạt tính methemoglobin reductase phụ thuộc NADH thấp. Trường hợp có chỉ định lâm sàng ưu tiên, chỉ nên bắt đầu dùng co-trimoxazol cho trẻ từ 4-6 tuần tuổi trở lên. Co-trimoxazol có thể bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên không ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh khỏe mạnh.

I: Interactions with other drugs
- Tương tác thuốc – thuốc

Tương tác thuốc xảy ra khi một loại thuốc làm thay đổi đáp ứng trên lâm sàng của một loại thuốc khác. Bảng 3 tóm tắt một số tương tác thuốc quan trọng liên quan đến co-trimoxazol.

Tương tác thuốc liên quan đến hệ thống enzym cytochrom P450

Hệ thống enzym cytochrom P450 có vai trò chuyển hóa nhiều loại thuốc. Trimethoprim ức chế CYP2C8 và sulfamethoxazol ức chế CYP2C9. Do vậy, phối hợp cả hai hoạt chất sulfamethoxazol và trimethoprim có thể gây tích lũy các thuốc chuyển hóa qua CYP2C8 hoặc CYP2C9. Trong đó, hai loại thuốc có tương tác quan trọng liên quan đến co-trimoxazol là thuốc điều trị đái tháo đường đường uống và warfarin.

Trong các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống, dẫn chất sulfonylurea (glyburid, gliclazid, glimepirid và glipizid) chuyển hóa qua CYP2C9, repaglinid (dẫn chất meglitinid) chuyển hóa qua CYP2C8. Các nghiên cứu dược động học đã chỉ

ra rằng co-trimoxazol làm tăng nồng độ dẫn chất sulfonylurea và repaglinid trong huyết tương, gây tăng tiết insulin dẫn đến hạ đường huyết có triệu chứng. Các báo cáo ca và nghiên cứu quan sát đã ghi nhận tương tác trên lâm sàng cho thấy nguy cơ nhập viện vì hạ đường huyết tăng gấp 4-6 lần khi bổ sung co-trimoxazol vào phác đồ có dẫn chất sulfonylurea.

Warfarin cũng có nguy cơ tương tác với co-trimoxazol. Trong 2 đồng phân, S-warfarin có hoạt tính sinh học mạnh hơn khoảng 5 lần R-warfarin và được chuyển hóa bởi CYP450 2C9. Sử dụng đồng thời co-trimoxazol với warfarin làm tăng nồng độ S-warfarin trên hầu hết bệnh nhân. Hai nghiên cứu gần đây cho thấy trên những bệnh nhân dùng warfarin, việc sử dụng đồng thời với co-trimoxazol làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa gấp 2-3 lần so với các loại kháng sinh khác.

Tương tác liên quan đến vận chuyển thuốc

Trimethoprim ức chế kênh vận chuyển cation hữu cơ và sulfamethoxazol ức chế kênh vận chuyển anion hữu cơ ở thận. Các kênh vận chuyển này giúp thải trừ một số loại thuốc qua thận. Trên các bệnh nhi điều trị với methotrexat, sử dụng đồng thời co-trimoxazol làm giảm 40% thanh thải methotrexat qua thận và do đó làm tăng nguy cơ gặp độc tính của methotrexat (bao gồm thiếu máu bất sản, viêm niêm mạc, nhiễm độc gan và các triệu chứng tiêu hóa). Các báo cáo ca và một nghiên cứu quan sát đã ghi nhận ảnh hưởng kháng folat của trimethoprim cũng góp phần gây ra tương tác này.

S: Sugar (hypoglycemia) - Hạ đường huyết

Ở những bệnh nhân dùng co-trimoxazol, phối hợp với dẫn chất sulfonylurea hoặc repaglinid làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Trên thực tế, do có cấu trúc tương tự với dẫn chất

sulfonylurea, sulfamethoxazol có thể trực tiếp gây tăng tiết insulin, đặc biệt ở liều cao và trên bệnh nhân suy thận. Hạ đường huyết thường xuất hiện ngay sau khi bệnh nhân dùng co-trimoxazol. Quá trình hồi phục có thể bị trì hoãn trên bệnh nhân suy thận. Để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết, nên cân nhắc giảm liều dẫn chất sulfonylurea ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 mL/phút.

K: Hyperkalemia and other kidney effects - Tăng kali máu và ảnh hưởng khác trên thận

Co-trimoxazol có thể ảnh hưởng đến chức năng thận thông qua nhiều cơ chế, gây tăng kali máu và hạ natri máu cùng các tác dụng phụ khác trên thận.

Tăng kali máu

Tăng kali máu lần đầu được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị năm *P. jiroveci* bằng co-trimoxazol liều cao. Hiện nay, tăng kali máu được coi là nguy cơ tiềm ẩn ngay ở mức liều thông thường. Đây là tác dụng phụ có thể dự đoán được và có khả năng gây tử vong. Trimethoprim có cấu trúc tương tự như thuốc lợi tiểu giữ kali amilorid, gây ức chế đào thải kali ở ống lượn xa. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 97 bệnh nhân ngoại trú dùng co-trimoxazol, phần lớn bệnh nhân (81,5%) có tăng nồng độ kali máu, trong đó, 6% bệnh nhân tăng ở ngưỡng > 5,5 mmol/L. Một nghiên cứu quan sát tại bệnh viện ghi nhận tỷ lệ tăng kali máu (nồng độ kali máu > 5,0 mmol/L) vượt quá 20%.

Tăng kali máu thường xuất hiện sau vài ngày điều trị. Các yếu tố nguy cơ tăng kali máu khi sử dụng co-trimoxazol bao gồm đái tháo đường, suy thận, tuổi cao, nhiễm HIV/AIDS, sử dụng trimethoprim liều cao và các thuốc lợi tiểu giữ kali như thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

(ACEi), thuốc ức chế thụ thể angiotensin và spironolacton. Một nghiên cứu bệnh chứng gần đây trên quần thể 439.677 bệnh nhân dùng thuốc ACEi hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin cho thấy nguy cơ nhập viện do tăng kali máu tăng gấp 7 lần ở những bệnh nhân sử dụng co-trimoxazol so với những kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu khác. Bệnh nhân cần được theo dõi nồng độ kali máu sau vài ngày điều trị bằng co-trimoxazol với liều thông thường, đặc biệt đối với bệnh nhân có suy giảm chức năng thận, bệnh nhân cao tuổi, mắc đái tháo đường hoặc AIDS, bệnh nhân đang dùng thuốc ACEi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin hoặc spironolacton.

Ảnh hưởng khác trên thận

Mặc dù không phổ biến như tăng kali máu, hạ natri máu cũng có nguy cơ xảy ra do tác dụng chẹn kênh natri biểu mô qua trung gian của trimethoprim ở ống lượn xa. Bệnh nhân suy thận mạn có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn liên quan đến co-trimoxazol. Mặc dù vậy, thuốc cũng có thể gây tổn thương thận ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tác dụng bất lợi này thường biểu hiện dưới dạng hội chứng quá mẫn, thường gặp nhất là viêm thận kẽ cấp tính. Các triệu chứng thông thường bao gồm sốt, phát ban và tăng creatinin. Tình trạng tăng bạch cầu ái toan và bạch cầu ái toan niệu có thể là tiêu chí hỗ trợ chẩn đoán, nhưng không loại trừ chẩn đoán khi các chỉ số này trong giới hạn bình thường.

Ngoài ra, sulfamethoxazol có thể lắng đọng trong lòng ống thận gây tắc nghẽn ống thận và dẫn tới tổn thương thận cấp. Phản ứng này đã được ghi nhận trong một báo cáo ca nhưng thường liên quan nhiều hơn đến các kháng sinh sulfonamid thế hệ cũ.

Y: Why not consider an alternate antimicrobial? - Cần nhắc một kháng sinh thay thế?

Bên cạnh các lợi ích điều trị, đặc biệt cho bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân nhiễm trùng do tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), co-trimoxazol tiềm tàng nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, nên cân nhắc các khuyến cáo sau đây nhằm giảm nguy cơ khi kê đơn co-trimoxazol.

- Cân nhắc sử dụng kháng sinh thay thế, đặc biệt trên phụ nữ có thai trong ba tháng đầu, bệnh nhân có thiếu hụt G6DP di truyền hoặc bệnh nhân đang dùng methotrexat.
- Xét nghiệm điện giải đồ trong vòng vài ngày kể từ khi bắt đầu

điều trị để xác định tình trạng tăng kali máu hoặc hạ natri máu ở nhóm bệnh nhân: suy thận, đái tháo đường, người cao tuổi và bệnh nhân AIDS. Bệnh nhân dùng co-trimoxazol liều cao, sử dụng đồng thời các thuốc ACEi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin hoặc spironolacton cũng cần được theo dõi điện giải đồ.

- Theo dõi INR trong vòng 3-4 ngày sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân dùng warfarin.
- Theo dõi tình trạng hạ đường huyết trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu điều trị trên những bệnh nhân dùng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống (dẫn chất sulfonylurea và dẫn chất meglitinid).

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng co-trimoxazol

	Tác dụng không mong muốn	Triệu chứng	Yếu tố nguy cơ	Tần suất xuất hiện
N	Neurologic effects - Những ảnh hưởng trên hệ thần kinh	Viêm màng não vô khuẩn	Bệnh tự miễn và HIV	Ít gặp
		Rối tay chân		Hiếm gặp
		Mê sảng	Người cao tuổi, có tiền sử chấn thương thần kinh, nhiễm khuẩn, mắc các rối loạn chuyển hóa	Tương đối ít gặp
		Rối loạn tư thế		Hiếm gặp
O	Decreased oxygen-carrying capacity and other hematologic abnormalities - Giảm khả năng vận chuyển Oxy và những bất thường khác trên huyết học	Methemoglobin huyết	Trẻ sơ sinh dưới 6 tuần tuổi Thiếu hụt enzym methemoglobin reductase phụ thuộc NAD+	Hiếm gặp
		Rối loạn đông máu	Suy dinh dưỡng, đặc biệt là thiếu hụt acid folic Thiếu hụt enzym G6P dehydrogenase	Ít gặp

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng co-trimoxazol				
	Tác dụng không mong muốn	Triệu chứng	Yếu tố nguy cơ	Tần suất xuất hiện
T	Toxic epidermal necrolysis and other hypersensitivity reactions - Hại tử thượng bì nhiễm độc	Phản ứng quá mẫn do thuốc (sốt, phát ban hoặc các ảnh hưởng đến hệ cơ quan như rối loạn đông máu, viêm gan, viêm kê thận cấp)	Tiền sử gia đình đã gặp hội chứng quá mẫn do thuốc	Ít gặp
	và các phản ứng quá mẫn khác	Phát ban nhẹ hoặc hồng ban nhiễm sắc cố định		Thường gặp
R	Reproductive toxicity - Độc tính trên thai sản	Những bất thường về cấu trúc (dị tật ống thần kinh, hệ tuần hoàn, hở hàm ếch và bất thường trên hệ tiết niệu)	Thiếu hụt acid folic Phụ nữ có thai sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ	Ít gặp
		Thai nhỏ so với tuổi thai	Phụ nữ có thai sử dụng thuốc trong 6 tháng tiếp theo của thai kỳ	Ít gặp
		Tăng bilirubin máu	Người mẹ sử dụng thuốc sau tuần thứ 32 của thai kỳ	Hiếm gặp
I	Interactions with other drugs - Tương tác thuốc – thuốc	Ức chế hệ enzym cytochrom P450 (2C8 và 2C9) Ức chế các kênh vận chuyển thuốc tại thận (kênh vận chuyển anion và cation hữu cơ)	Dùng đồng thời nhiều loại thuốc	Thường gặp
S	Sugar (hypoglycemia) - Hạ đường huyết	Hạ đường huyết	Bệnh thận mạn tính Sử dụng liều cao co-trimoxazol Sử dụng đồng thời các dẫn chất sulphonylurea hoặc meglitinid	Thường gặp khi có tương tác thuốc - thuốc; Hiếm gặp khi sử dụng co-trimoxazol đơn độc

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng co-trimoxazol				
	Tác dụng không mong muốn	Triệu chứng	Yếu tố nguy cơ	Tần suất xuất hiện
K	Hyperkalemia and other kidney effects - Tăng kali máu và những ảnh hưởng khác trên thận	Tăng kali máu	Bệnh thận mạn tính Sử dụng liều cao co-trimoxazol	Thường gặp
		Viêm kẽ thận cấp tính		Ít gặp
		Tắc nghẽn ống thận		Ít gặp
		Tăng natri máu		Ít gặp
Y	Why not consider an alternate antimicrobial? - Cân nhắc một kháng sinh thay thế?			
Chú thích: ACEi = ức chế enzym chuyển angiotensin, NSAID = thuốc giảm đau chống viêm không steroid				

Bảng 2: Những bất thường trên huyết học có liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol			
Bất thường huyết học	Cơ chế	Triệu chứng lâm sàng	Yếu tố nguy cơ
Ức chế tủy xương	Thiếu hụt acid folic	Thiếu máu hồng cầu khổng lồ, giảm tiểu cầu	Suy dinh dưỡng, sử dụng đồng thời các thuốc kháng folat (methotrexat..)
	Hội chứng quá mẫn do thuốc	Bất thường trên huyết học kèm theo sốt và phát ban thường liên quan đến tăng hoặc giảm bạch cầu lympho	Tiền sử gia đình mắc hội chứng quá mẫn đối với thuốc
Tan máu	Stress oxy hóa	Thiếu máu do tan máu	Thiếu hụt enzym G6PD
Suy giảm tiểu cầu do thuốc	Phá hủy tiểu cầu qua trung gian kháng thể đặc hiệu với phức hợp glycoprotein IIb/IIIa	Giảm tiểu cầu	
Methemoglobin huyết	Tăng methemoglobin	Hội chứng xanh tím đầu chi, máu màu socola, SpO ₂ trong máu ngoại vi thấp giả với kết quả khí máu động mạch bình thường	Trẻ sơ sinh dưới 6 tuần tuổi, thiếu hụt enzym methemoglobin reductase phụ thuộc NAD+

Bảng 3: Nguy cơ tương tác thuốc và tương tác đã ghi nhận liên quan đến co-trimoxazol

Thuốc	Cơ chế tương tác	Hậu quả
S-warfarin	Ức chế CYP2C9	Tăng INR và nguy cơ xuất huyết
Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống Dẫn chất sulfonylurea (glyburid, gliclazid, glimepirid, glipizid) Dẫn chất meglitinid (repaglinid)	Ức chế CYP2C9 và CYP2C8	Hạ đường huyết
Methotrexat	Ức chế kênh vận chuyển anion hữu cơ ở ống lượn xa, kháng folat	Tăng độc tính của methotrexat (thiếu máu bất sản, nhiễm độc gan, viêm niêm mạc)
NSAIDs (ibuprofen, celecoxib, piroxicam)	Ức chế CYP2C9, ức chế thải kali qua nước tiểu (trimethoprim)	Tăng huyết áp, tăng kali máu
Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACEi), thuốc ức chế thụ thể angiotensin và spironolacton	Ức chế thải kali qua nước tiểu (trimethoprim)	Tăng kali máu
Fluvastatin	Ức chế CYP2C9	Đau cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân
Phenytoin (chuyển hóa qua CYP2C19)	Ức chế CYP2C9 và CYP2C8	Tăng độc tính của phenytoin

THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC

Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc là biến cố nghiêm trọng, khó chẩn đoán và nhiều trường hợp dẫn đến kết cục xấu như suy đa tạng và tử vong. Mặc dù vậy, biến cố này thực sự rất hiếm gặp, với tần suất khoảng 1 - 2 ca/1 triệu bệnh nhân. Tỷ lệ trên có khả năng thấp hơn so với thực tế do nhiều trường hợp không được chẩn đoán và xác định nguyên nhân đầy đủ [1]. Ceftriaxon là một trong những thuốc được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến biến cố này. Nhân hai ca lâm sàng ghi nhận thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR, bài viết dưới đây sẽ tổng quan lại về cơ chế bệnh sinh, các biện pháp xử trí và dự phòng biến cố hiếm gặp trên.

Ca lâm sàng

Ca lâm sàng thứ 1: Bệnh nhân nữ, 46 tháng, 7 kg, tiền sử bại não - động kinh, được chẩn đoán viêm phổi và được chỉ định ceftriaxon 700mg x 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 9 xuất hiện da xanh, niêm mạc rất nhợt, refill > 2h, mạch ngoại vi không bắt được, mạch trung tâm bắt yếu. Kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu 1,23 T/L (4,0 - 5,4), hemoglobin 3,6 g/dL (12 - 16), hematocrit 9,5% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán theo dõi cơn tan máu cấp, suy hô hấp. Bệnh nhân được cấp cứu ngưng tuần hoàn, bóp bóng qua nội khí quản, ép tim ngoài lồng ngực, tiêm adrenalin, truyền khối hồng cầu rửa, truyền huyết tương tươi đông lạnh. Tuy nhiên, bệnh nhân tiên lượng rất nặng và người nhà xin về.

Ca lâm sàng thứ 2: Bệnh nhân nữ, 47 tháng, 13 kg, viêm màng não được chỉ định ceftriaxon 1300 mg x 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 15 xuất hiện cơn khó thở, kích thích, sau đó giật toàn thể, cơn kéo dài 30 giây, tự cắt cơn. Sau đó, trẻ ngủ yên, tím tái trong cơn, da niêm mạc nhợt, tim đều, mạch rõ, chi ấm, tần số 118 chu kỳ/phút, huyết áp 95/68 mmHg. Kết quả xét nghiệm:

số lượng hồng cầu 0,98 T/L (4,0 - 5,4), hemoglobin 3,8 g/dL (12 - 16), hematocrit 10,1% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon và ở các ngày thứ 3, ngày thứ 7 và ngày thứ 12 dùng thuốc, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu nặng - tan máu miễn dịch cấp tính do ceftriaxon. Bệnh nhân được truyền khối hồng cầu từ 250 mL máu toàn phần, truyền Ringer lactat, midazolam (truyền tĩnh mạch) và phenobarbital (uống). Sau truyền máu và ngừng ceftriaxon, bệnh nhân hồi phục.

Cơ chế bệnh sinh

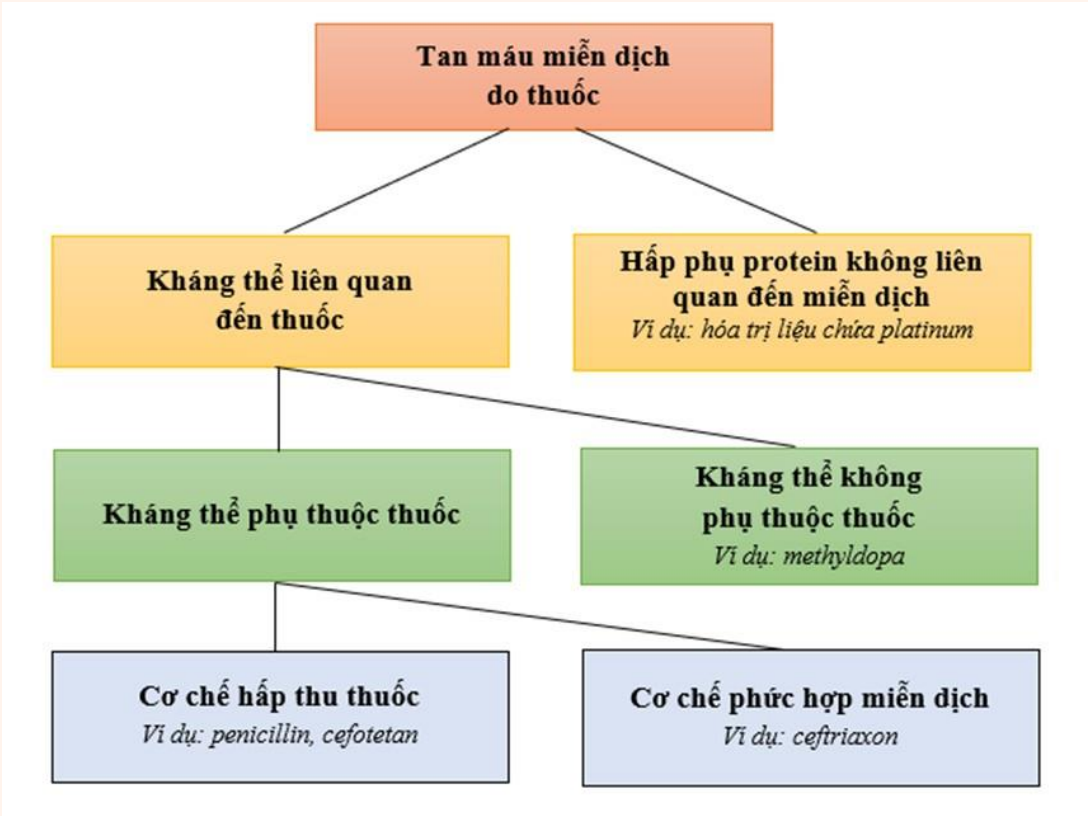
Trước hết, cần phân biệt phản ứng tan máu do thuốc bao gồm: phản ứng gây độc trực tiếp hồng cầu gây tan máu (như ribavirin) hoặc phản ứng tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc, dẫn đến tan máu nội mạch hoặc ngoại mạch. Tan máu miễn dịch do thuốc có thể xảy ra thông qua cơ chế hình thành kháng thể liên quan đến thuốc hoặc cơ chế hấp phụ protein không phải miễn dịch. Kháng thể liên quan đến thuốc lại được chia thành hai loại: phụ thuộc thuốc và không phụ thuộc thuốc. Kháng thể phụ thuộc thuốc cần sự có mặt của thuốc (hoặc chất chuyển hóa của thuốc) để liên kết và gây ly giải hồng cầu. Trái lại, kháng thể không phụ thuộc thuốc hoạt động tương tự

kháng thể tự miễn, chủ yếu liên kết với cấu trúc màng hồng cầu mà không cần có mặt của thuốc nghi ngờ. Với loại này, thuốc chỉ đóng một phần nhỏ và không đáng kể ở vị trí liên kết. Kháng thể không phụ thuộc thuốc ít gặp hơn so với kháng thể phụ thuộc thuốc [1]. Kháng thể phụ thuộc thuốc thường liên quan đến cefotetan, ceftriaxon và piperacilin. Trong khi đó, fludarabin, methyldopa và các chất ức chế beta-lactamase và hóa trị liệu chứa platinum thường là nguyên nhân gây kháng thể không phụ thuộc thuốc [2].

Phân tích sâu hơn nữa, các kháng thể phụ thuộc thuốc lại được phân biệt với nhau dựa trên cơ chế liên kết của thuốc với hồng cầu. Trong đó, nếu thuốc và hồng cầu liên kết theo cơ chế cộng hóa trị, sẽ dẫn đến phản ứng theo cơ chế hấp phụ thuốc hay phản ứng kiểu penicillin; còn nếu thuốc liên kết với hồng cầu bằng một liên kết lỏng lẻo hơn sẽ gây phản ứng kiểu

phức hợp miễn dịch. Sơ đồ tóm tắt các loại tan máu miễn dịch do thuốc khác nhau được trình bày trong Hình 1 [1].

Thiếu máu tan máu do ceftriaxon thường do cơ chế hình thành phức hợp miễn dịch. Ceftriaxon và các chất chuyển hóa có thể liên kết với kháng thể trong huyết tương hình thành phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch liên kết không đặc hiệu với màng tế bào hồng cầu, kích hoạt bổ thể và gây phá hủy hồng cầu. Các phản ứng ly giải hồng cầu do kích hoạt bổ thể thường xảy ra trong lòng mạch. Các phản ứng này thường cấp tính, nặng, giải phóng hemoglobin vào huyết tương, xuất hiện hemoglobin trong nước tiểu. Trong những trường hợp nghiêm trọng, có hiện tượng giảm mạnh và đột ngột hemoglobin sau khi sử dụng thuốc [3]. Phản ứng thiếu máu tan máu ở trẻ em thường nặng và diễn tiến xấu, với khoảng 36% trường hợp ghi nhận hậu quả tử vong [4].



Hình 1. Tóm tắt các loại thiếu máu tan máu liên quan đến thuốc [1]

Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

Thiếu máu tan máu do thuốc thường xuất hiện sau khoảng vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Các triệu chứng có thể bao gồm: mệt mỏi, vàng da, chán ăn, đau bụng. Đa số các triệu chứng này liên quan đến phản ứng tan máu [5]. Với các trường hợp nặng, có thể có các triệu chứng xanh xao, mất ý thức, co giật và hạ huyết áp xảy ra do hiện tượng thiếu máu cấp tính. Một số triệu chứng khác có thể bao gồm đau lưng dưới, giảm trương lực cơ. Trong đó, đau lưng thường liên quan đến sự lắng đọng của các mảnh vỡ hồng cầu bị phá hủy tại thận, còn giảm trương lực cơ thường do oxy không đủ cung cấp đến các mô khi số lượng hồng cầu giảm nhanh chóng [6].

Về cận lâm sàng, không có một xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu chuyên biệt cho thiếu máu tan máu. Thông thường, bệnh nhân có kết quả thiếu máu, hemoglobin thấp không có nguyên nhân rõ ràng. Bệnh nhân có số lượng hồng cầu lưới tăng không xuất phát từ nguyên nhân tăng sản xuất hồng cầu do gần đây có chảy máu hoặc do bổ sung sắt, vitamin B12, folat, đồng hoặc do sử dụng erythropoietin. Ngoài ra, xét nghiệm máu có thể ghi nhận các kết quả bất thường như haptoglobin thấp, nồng độ lactate dehydrogenase (LDH) cao, nồng độ bilirubin gián tiếp cao là dấu hiệu của hiện tượng phá hủy hồng cầu. Phết máu ngoại vi có thể phát hiện các hình thái hồng cầu bất thường như hồng cầu hình cầu (spherocytes) hoặc mảnh vỡ hồng cầu (schistocytes) [7].

Thiếu máu tan máu miễn dịch được đặc trưng bởi xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (DAT hoặc xét nghiệm Coombs trực tiếp) dương tính và/hoặc xét nghiệm kháng globulin gián tiếp (IAT hoặc xét nghiệm Coombs gián tiếp) dương tính. Các xét nghiệm này giúp xác định tình trạng

thiếu máu ở bệnh nhân có cơ chế miễn dịch hay không liên quan đến miễn dịch [7]. Trong đó, xét nghiệm Coombs trực tiếp dùng để phát hiện các kháng thể được gắn lên bề mặt hồng cầu, còn xét nghiệm Coombs gián tiếp dùng để phát hiện các kháng thể bất thường trong huyết thanh của bệnh nhân.

Biến chứng nặng của thiếu máu tan máu do thuốc bao gồm suy thận cấp, suy đa tạng và ngừng tim đột ngột. Bệnh nhân suy thận không chỉ do giảm tưới máu mà còn do độc tính trên thận của hemin và hemoglobin tự do, đặc biệt trong trường hợp có tắc nghẽn ống thận [3]. Cơn tan máu cấp là biến cố nguy hiểm có thể xảy ra khi thiếu máu tan máu xảy ra cấp tính, đột ngột cùng với sự gia tăng số lượng hồng cầu lưới [6].

Theo dõi và xử trí

Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Do đó, việc phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng. Ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên. Đa số các trường hợp phản ứng nhẹ đến trung bình thường cải thiện rõ rệt sau khi ngừng thuốc khoảng 2 tuần mặc dù phản ứng Coombs trực tiếp có thể dương tính hàng tháng. Các trường hợp phản ứng nặng (hemoglobin < 7 g/dL) cần truyền máu. Không nên trì hoãn việc truyền máu ở bệnh nhân nặng mặc dù khó xác định được máu có phản ứng chéo tương thích ở bệnh nhân có test Coombs dương tính. Bệnh nhân có thể cần thực hiện phương pháp trao đổi huyết tương hoặc lọc huyết tương nếu xảy ra sốc, tuy nhiên, các trường hợp này tương đối hiếm gặp [5].

Việc xác định cơ chế phản ứng thiếu máu tan máu xảy ra theo loại kháng thể phụ thuộc thuốc hay không phụ thuộc thuốc cũng giúp bác sĩ có hướng xử trí phù hợp. Đối với các trường hợp do kháng thể không phụ thuộc thuốc, bên cạnh việc ngừng thuốc, do có tính

chất tương tự tự kháng kháng thể, bệnh nhân nên được điều trị như thiếu máu tan máu do kháng thể nóng, cụ thể là sử dụng corticoid và bổ sung immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG) hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nếu phản ứng nặng và dai dẳng. Tuy nhiên, thuốc có thể tạo ra các kháng thể theo nhiều cơ chế trên cùng một cá thể. Vì vậy, bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân để xử trí kịp thời.

Riêng với ceftriaxon, một tổng kết cơ sở dữ liệu EMBASE, MEDLINE và cơ sở dữ liệu Thông tin thuốc của Hoa Kỳ và Canada đến năm 2014 ghi nhận 37 ca thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon. 70% bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm, trong đó, thiếu máu hồng cầu hình liềm là bệnh mắc kèm thường gặp nhất. Có đến 65% bệnh nhân đã từng sử dụng ceftriaxon trước đó và 59% bệnh nhân có hemoglobin mới phát hiện trong nước tiểu. Điều đó cho thấy tầm quan trọng của việc khai thác tiền sử sử dụng ceftriaxon và sàng lọc hemoglobin trong nước tiểu như một biện pháp giúp phát hiện sớm biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng này [8]. Bên cạnh đó, cần cân nhắc cẩn thận khi kê đơn các kháng sinh cephalosporin khác ở bệnh nhân có tiền sử thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon do nguy cơ xuất hiện phản ứng chéo. Một số kháng sinh trong nhóm cephalosporin đã được ghi nhận có phản ứng chéo *in vitro* với kháng thể ceftriaxon bao gồm: cefamandol, cefoperazon, cefotaxim [9].

Tóm lại, thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon nói riêng và thuốc nói chung là biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có nguy cơ tử vong cao. Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng, trong đó, ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên.

Tài liệu tham khảo

1. Leicht H. B., Weinig E., et al. (2018), "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature", BMC Pharmacol Toxicol, 19(1), pp. 67.
2. Pierce A., Nester T., et al. (2011), "Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia", Am J Clin Pathol, 136(1), pp. 7-12.
3. Northrop M. S., Agarwal H. S. (2015), "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia: case report and review of literature", J Pediatr Hematol Oncol, 37 (1), pp. e63-6.
4. Arndt P. A., Leger R. M., et al. (2012), "Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia", Transfusion, 52(3), pp. 602-12.
5. Singh A., Singhania N., et al. (2020), "Ceftriaxone-Induced Immune Hemolytic Anemia", Cureus, 12(6), pp. e8660.
6. Tao E., Zhou H., et al. (2024), "Ceftriaxone-induced severe hemolytic anemia, renal calculi, and cholecystolithiasis in a 3-year-old child: a case report and literature review", Front Pharmacol, 15, pp. 1362668.
7. Barcellini W., Diagnosis of hemolytic anemia in the adult. 2024, UpToDate.
8. Neuman G., Boodhan S., et al. (2014), "Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia", Ann Pharmacother, 48(12), pp. 1594-604.
9. Garratty G. (2009), "Drug-induced immune hemolytic anemia", Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 10.1182/asheducation-2009.1.73, pp. 73-9.

ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC

HỘI CHỨNG DẠNG BAN ĐỎ ĐỐI XỨNG, XEN KẼ DO THUỐC: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND

Tại New Zealand, đã có 3 trường hợp có hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ được báo cáo. Các thuốc nghi ngờ bao gồm: metoprolol, cetuximab, doxycyclin và ceftriaxon. Từ đó, Cơ quan Quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) thông báo cho nhân viên y tế về lưu ý hơn hội chứng này.

Định nghĩa hội chứng dạng ban đỏ, đối xứng xen kẽ do thuốc

Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ do thuốc (SDRIFE) (hay còn gọi là hội chứng khi đầu chó) là hiện tượng phát ban tại các nếp gấp da ở vùng nách, sau đầu gối hoặc mấn đỏ đối xứng hình chữ V trên vùng mông, thường không kèm theo các triệu chứng toàn thân.

Các nhóm thuốc có liên quan đến SDRIFE

- SDRIFE là phản ứng quá mẫn type IV với thuốc có tác dụng toàn thân, xuất hiện vài giờ đến vài ngày sau khi sử dụng thuốc.

- Nhóm thuốc phổ biến có liên quan đến hội chứng này kháng sinh beta-lactam (chiếm khoảng 50% các trường hợp SDRIFE được báo cáo).

- Các nhóm thuốc khác có liên quan SDRIFE bao gồm: kháng sinh không phải nhóm beta-lactam, thuốc giảm đau, thuốc chống nấm và thuốc cản quang iod.

Xử trí đối với Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ

Hội chứng dạng ban đỏ, đối xứng xen kẽ có thể tự giảm dần và mất đi

sau một thời gian ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ. Sử dụng corticosteroid tại chỗ có thể làm giảm nhanh các triệu chứng phát ban.

CẢNH BÁO NGUY CƠ TIỀM ẨN HỘI CHỨNG PSEUDO-BARTTER KHI SỬ DỤNG COLISTIN: THÔNG TIN TỪ BỘ Y TẾ CANADA

Kết quả đánh giá an toàn của Bộ Y tế Canada:

- Bộ Y tế Canada đã tiến hành đánh giá các thông tin ghi nhận được từ Cơ sở dữ liệu Thông tin thuốc của Canada, các cơ sở dữ liệu Thông tin thuốc trên thế giới và tra cứu tài liệu y văn. Tại thời điểm đánh giá, Bộ Y tế Canada chưa nhận được bất kỳ báo cáo nào có liên quan đến hội chứng Pseudo-Bartter khi sử dụng colistin (natri colistimethat).

- Bộ Y tế Canada đã xem xét 7 ca lâm sàng trong y văn về hội chứng Pseudo-Bartter ở các bệnh nhân sử dụng colistin. Trong số 7 ca trên, 6 ca có mối quan hệ nhân quả giữa biến cố và việc sử dụng thuốc được đánh giá ở mức độ "có khả năng" và 1 ca được đánh giá ở mức độ "có thể".

- Hạ kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa và mất kali qua nước tiểu được ghi nhận ở tất cả các trường hợp trên. Một số ca có thêm hạ magie máu và hạ canxi máu. Trong tất cả 7 trường hợp, tình trạng rối loạn điện giải đã được xử trí hoặc cải thiện đáng kể sau khi ngừng sử dụng colistin.

Kết luận và khuyến cáo của Bộ Y tế Canada

- Bộ Y tế Canada xác định có mối liên quan giữa việc sử dụng colistin và nguy cơ mắc hội chứng Pseudo-Bartter.

- Bộ Y tế Canada đang làm việc với các đơn vị kinh doanh thuốc để cập nhật cảnh báo về hội chứng Pseudo-Bartter trong thông tin sản phẩm của thuốc chứa colistin.

- Bộ Y tế Canada khuyến khích nhân viên y tế báo cáo về các tác dụng không mong muốn có liên quan đến việc sử dụng colistin đến Hệ thống Thông tin thuốc Canada.

- Bộ Y tế Canada sẽ tiếp tục theo dõi các thông tin an toàn liên quan đến colistin để xác định và đánh giá các nguy cơ tiềm ẩn. Bộ Y tế Canada sẽ thực hiện các biện pháp phù hợp và kịp thời khi phát hiện ra nguy cơ an toàn mới liên quan đến việc sử dụng thuốc này.

NGUY CƠ RỐI LOẠN PHÁT TRIỂN THẦN KINH KHI TRẺ CÓ CHA SỬ DỤNG VALPROAT TRƯỚC KHI THỤ TINH: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM CHÂU ÂU

Vào tháng 1/2024, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Thông tin thuốc (PRAC) của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã đưa ra khuyến cáo về các biện pháp phòng ngừa khi bệnh nhân nam sử dụng valproat. Biện pháp này nhằm giải quyết sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha dùng valproat trong vòng 3 tháng trước khi thụ tinh.

Để đưa ra kết luận trên, PRAC tiếp tục đánh giá dữ liệu nghiên cứu quan sát hồi cứu của các công ty kinh doanh valproat sau khuyến cáo trước đó về sử dụng valproat trong thai kỳ. Ủy ban cũng xem xét dữ liệu từ nghiên cứu phi lâm sàng, y văn, đồng thời tham khảo ý kiến bệnh nhân và chuyên gia lâm sàng. Nghiên cứu quan sát hồi cứu sử dụng dữ liệu đăng ký ca bệnh đa trung tâm tại Thụy Điển, Phần Lan, Thụy Sĩ và tập trung vào trẻ có cha sử dụng valproat, lamotrigine hoặc levetiracetam trong khoảng thời gian thụ tinh. Kết quả nghiên cứu chỉ ra sự

tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước thụ tinh. Phân tích gộp dữ liệu từ 3 quốc gia Bắc Âu cho thấy tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh cộng gộp là 1,50 (khoảng tin cậy 95%: 1,09-2,07) đối với rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước khi thụ tinh so với sử dụng lamotrigine hoặc levetiracetam. Rối loạn phát triển thần kinh liên quan đến sự phát triển vào những năm đầu sau khi sinh, bao gồm tự kỷ, thiếu năng trí tuệ, rối loạn giao tiếp, rối loạn tăng động giảm chú ý và rối loạn vận động. Dữ liệu cho thấy khoảng 5 trên 100 trẻ rối loạn phát triển thần kinh có cha sử dụng valproat so với khoảng 3 trên 100 trẻ có cha sử dụng lamotrigine hoặc levetiracetam. Nghiên cứu không khảo sát nguy cơ ở trẻ có cha ngừng sử dụng valproat trên 3 tháng trước khi thụ tinh.

Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có cha sử dụng valproat trong 3 tháng trước khi thụ tinh thấp hơn nguy cơ trên trẻ có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ đã được cảnh báo trước đó. Ước tính có từ 30 đến 40 trên 100 trẻ trước độ tuổi đi học (3 - 5 tuổi) có mẹ sử dụng valproat trong thai kỳ có vấn đề về phát triển trong những năm đầu, bao gồm chậm nói và chậm đi, trí tuệ phát triển kém so với lứa tuổi, gặp khó khăn trong ngôn ngữ và ghi nhớ.

Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân nam còn hạn chế, do có sự khác biệt giữa các nhóm về tình trạng bệnh của bệnh nhân và thời gian theo dõi. Do vậy, PRAC không thể khẳng định sự tăng tỷ lệ xuất hiện các rối loạn này có nguyên nhân do valproat hay không. Hơn nữa, cỡ mẫu nghiên cứu không đủ lớn để xác định loại rối loạn thần kinh có nguy cơ mắc phải cao hơn ở trẻ. Tuy nhiên, PRAC vẫn thông báo các biện pháp phòng ngừa để cảnh báo bệnh nhân và nhân viên y tế về nguy cơ này.

Khuyến cáo này của PRAC sau đó đã được chuyển đến Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human - CMDh) của EMA và đã được xác nhận đồng thuận để áp dụng trên toàn bộ các quốc gia trong Liên minh Châu Âu.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

Việc kê đơn và sử dụng valproat nên được chỉ định và giám sát bởi các bác sĩ chuyên khoa điều trị bệnh động kinh, rối loạn lưỡng cực hoặc đau nửa đầu.

Nhân viên y tế nên:

Thông báo cho bệnh nhân nam sử dụng valproat về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và cân nhắc liệu valproat có phải thuốc điều trị tối ưu hay không;

Trao đổi với bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc áp dụng các biện pháp tránh thai, cho cả bạn tình của họ trong suốt thời gian sử dụng thuốc và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

Thông báo cho bệnh nhân nam về tính cần thiết của việc đánh giá điều trị bằng valproat định kỳ, xem đây có phải thuốc điều trị tối ưu không và cân nhắc các thuốc điều trị thay thế, đặc biệt với bệnh nhân nam đang có kế hoạch sinh con và trước khi ngừng các biện pháp tránh thai;

Khuyến cáo bệnh nhân nam không hiến tinh trùng trong quá trình điều trị bằng valproat và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị;

Cung cấp đầy đủ tài liệu thông tin thuốc cho bệnh nhân và lưu ý bệnh nhân đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Các khuyến cáo trước về việc tránh phơi nhiễm với valproat trên phụ nữ trong thời kỳ mang thai do nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh trên trẻ vẫn được duy trì.

TƯƠNG TÁC THUỐC KHI SỬ DỤNG METHOTREXAT LIỀU THẤP

Methotrexat liều thấp được chỉ định sử dụng hàng tuần, với vai trò là thuốc ức chế miễn dịch để điều trị các bệnh vẩy nến và viêm khớp dạng thấp (liệu pháp DMARD). Ngoài sử dụng methotrexat liều thấp, bệnh nhân có thể cần phối hợp các thuốc khác để điều trị bệnh cấp tính hoặc mạn tính. Sử dụng đồng thời methotrexat với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ độc tính của methotrexat.

Kể từ năm 2020, Cơ sở dữ liệu Thông tin thuốc New Zealand ghi nhận 05 trường hợp xảy ra tương tác thuốc khi sử dụng đồng thời với methotrexat liều thấp. Các thuốc liên quan bao gồm: co-trimoxazol (2 trường hợp), trimethoprim, amoxicillin + acid clavulanic, aspirin và natri valproat. Do đó, Medsafe thông báo cho nhân viên y tế lưu ý hơn về tương tác liên quan đến sử dụng methotrexat liều thấp.

Cơ chế gây tương tác thuốc

Methotrexat là một thuốc gây độc tế bào, tác dụng thông qua cơ chế ức chế enzym dihydrofolate reductase, do đó cản trở quá trình chuyển hóa acid folic. Nguy cơ độc tính của methotrexat tăng khi sử dụng đồng thời thuốc này với các thuốc khác có cơ chế tác dụng tương tự. Ngay cả khi sử dụng ở liều thấp, methotrexat cũng có thể gây ức chế tủy xương và gây độc thận, gan, hệ tiêu hóa hoặc phổi. Nồng độ methotrexat trong huyết thanh tăng cao có thể làm tăng nguy cơ độc tính.

Methotrexat có khả năng liên kết với albumin huyết tương sau khi hấp thu. Sử dụng đồng thời với các thuốc cạnh tranh vị trí gắn albumin hoặc ức chế liên kết với albumin có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương.

Methotrexat chủ yếu được thải trừ qua thận thông qua cơ chế lọc ở cầu thận và vận chuyển tích cực tại ống thận. Các thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat, từ đó, làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Bảng 1: Một số ví dụ tương tác thuốc làm tăng nồng độ, tăng độc tính của methotrexat

Tác dụng	Cơ chế	Ví dụ
Tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương (tương tác dược động học)	Giảm độ thanh thải của methotrexat ở thận	Penicillin và sulfonamid (ví dụ: co-trimoxazol), NSAID
	Giảm bài tiết ở ống thận	Probenecid, thuốc lợi tiểu quai, ciprofloxacin, NSAID
	Cạnh tranh liên kết với protein huyết tương	Sulfonamid, penicillin, tetracyclin, chloramphenicol, salicylat, NSAID, sulfonyleurea, phenytoin
Tăng độc tính của methotrexat (tương tác dược lực học)	Tăng độc tính trên gan	Thuốc gây độc cho gan như azathioprin, sulfasalazin, leflunomid, rượu, thuốc gây độc tế bào, retinoids
	Tăng độc tính trên hệ tạo máu	Thuốc ức chế tủy xương như co-trimoxazol, trimethoprim, leflunomid, allopurinol, ciclosporin, thuốc gây độc tế bào
	Tăng độc tính trên cơ quan khác	Leflunomid (gây độc phổi), thuốc gây độc tế bào (gây độc phổi, hệ tiêu hóa, thận), amiodaron (loét da)

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

Thận trọng khi sử dụng bất kỳ thuốc nào trên bệnh nhân đang điều trị với methotrexat do nguy cơ gây ảnh hưởng đến gan, thận hoặc huyết học.

Tùy từng trường hợp, có thể cần điều chỉnh liều methotrexat hoặc tạm ngừng thuốc.

Tăng cường giám sát bệnh nhân nếu cần thiết.

KHUYẾN CÁO TĂNG CƯỜNG AN TOÀN KHI SỬ DỤNG DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN CHỨA KALI CLORID: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP

Dung dịch tiêm truyền kali clorid (KCl) được sử dụng trong các cơ sở y tế để cung cấp kali trong các trường hợp hạ kali máu và mất cân bằng điện

giải. Dung dịch này cần pha loãng và truyền tĩnh mạch chậm (IV). Việc sử dụng không đúng cách dịch truyền kali clorid có thể gây ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE), gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân và có thể dẫn đến tử vong. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã có một số biện pháp an toàn nhằm giảm thiểu nguy cơ trên.

Hiện ANSM vẫn nhận được báo cáo các trường hợp sai sót khi sử dụng dung dịch tiêm truyền kali clorid, phần lớn liên quan đến kỹ thuật chuẩn bị hoặc sử dụng thuốc. Các sai sót khi thường được báo cáo như: tiêm tĩnh mạch trực tiếp dung dịch kali clorid, tốc độ truyền quá nhanh và không pha loãng trước khi truyền. Tất cả các sai sót này đều có thể dẫn đến ngừng tim.

Nhằm hạn chế những sai sót liên quan đến thuốc, ANSM đã và đang triển khai một số biện pháp nhằm tăng cường thông tin đến nhân viên y tế và thúc đẩy việc sử dụng hợp lý dung dịch tiêm truyền kali clorid trong các cơ sở y tế. Các biện pháp này bao gồm:

Năm 2024, bộ tiêu chuẩn sử dụng đúng liều, đúng cách pha chế, tiêm truyền và theo dõi phản ứng trên bệnh nhân cũng như các bước cần tuân thủ để quản lý an toàn khi sử dụng dung dịch tiêm truyền kali clorid sẽ được gửi đến các cơ sở y tế.

Tài liệu đào tạo dành cho nhân viên y tế với các thông tin quan trọng liên quan và hướng dẫn báo cáo sai sót khi sử dụng thuốc đã được đưa ra từ năm 2017 đến năm 2020;

Từ cuối năm 2022, poster hướng dẫn sử dụng dung dịch tiêm truyền kali clorid đã được thiết kế dành cho nhân viên y tế. Poster này đã được gửi đến cơ sở y tế và các đơn vị kinh doanh dung dịch tiêm truyền này.




KALI CLORID

PHA LOÃNG CHO TIÊM TRUYỀN



**⚠️ NGUY HIỂM TÍNH MẠNG :
LUÔN PHA LOÃNG TRÁNH NGUY CƠ TỬ VONG DO NGỪNG TÂM**

**ĐƠN THUỐC:
TUẦN THỦ CÁC QUY TẮC**

- ◆ Ưu tiên đường uống cho điều trị hạ Kali máu từ nhẹ đến trung bình
- ◆ Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch cho các trường hợp hạ kali máu nặng ($K^+ < 3 \text{ mmol/L}$) hoặc trong trường hợp không thể dùng đường uống
- ◆ Tính tổng lượng KCl đưa vào và kiểm tra các thuốc tăng làm kali máu (không khuyến khích kết hợp)

Thông tin đề cập trên đơn thuốc:

- ◆ **Liều dùng theo số lượng:** người lớn tính theo gam, trẻ em tính theo mmol/kg/ngày
- ◆ **Tổng thể tích dịch pha loãng:** NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% (G5%) không quá 1 g KCl / 250 ml hoặc 13,4 mmol KCl / 250 ml
- ◆ **Tốc độ truyền:** KHÔNG VƯỢT QUÁ 1g KCl/h hoặc 13,4 mmol K⁺/h
- ◆ **Đường dùng và cách dùng:** LUÔN truyền IV chậm

**CHUẨN BỊ:
DUNG DỊCH PHA LOÃNG CÓ HỆ THỐNG**

- ◆ Đọc tất cả thông tin trên nhãn
- ◆ Thực hiện mà không để gián đoạn.

LUÔN LUÔN pha loãng dung dịch không quá 1 g KCl / 250 ml hoặc 13,4 mmol KCl / 250 ml

- ◆ **Nồng độ tối đa cuối cùng:** 4g KCl/L hoặc 53,6mmol KCl/L
- ◆ Ghi nhãn chế phẩm: liều lượng + tổng thể tích
- ◆ Thực hiện việc kiểm soát kép khâu chuẩn bị và dán nhãn nếu có thể

**SỬ DỤNG THUỐC PHA LOÃNG:
CHỈ TRUYỀN IV CHẬM**

- ◆ KHÔNG dùng đường IV trực tiếp, cả SC và IM
- ◆ Kiểm tra tính tương thích giữa đơn thuốc, thuốc và bệnh nhân trước khi dùng
- ◆ Chỉ truyền thuốc đã pha loãng: truyền chậm 1 g/h
- ◆ THEO DÕI thường xuyên các chỉ số lâm sàng và chỉ số sinh hoá + giám sát tim mạch nếu cần

LƯU TRỮ CHUYÊN DỤNG VÀ RIÊNG BIỆT

- ◆ Bảo quản ống KCl ở nơi chuyên dụng và giữ khoảng cách với các chất điện giải khác
- ◆ Dán nhãn cảnh báo riêng biệt
- ◆ Hạn chế dự trữ thuốc theo nhu cầu của cơ sở



HỖ TRỢ TRONG CHUẨN BỊ VÀ SỬ DỤNG

Lưu ý: thích hợp cho trẻ em, bệnh nhân hồi sức tích cực, trường hợp suy giảm thể tích dịch, bệnh nhân suy thận.

	 1g	 2g	 3g	 4g
Lượng Kali (K⁺)	13,4 mmol	26,8 mmol	40,2 mmol	53,6 mmol
Thể tích tối thiểu sau pha loãng trong NaCl 0,9% hoặc G5%	250 mL	500 mL	1000 mL	1000 mL
Thời gian truyền tối thiểu	1 h	2 h	3 h	4 h

CẢNH GIÁC DƯỢC – TRUNG TÂM DIAADR QUỐC GIA

