

## ĐIỂM TIN QUÝ III - 2024

### **1. TGA: Nguy cơ ngộ độc liên quan đến thuốc pha chế chứa Cà độc dược điều trị hội chứng quấy khóc ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ**

Nhân viên y tế và người chăm sóc trẻ cần nhận thức đầy đủ về nguy cơ ngộ độc cà độc dược ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ để có biện pháp xử trí kịp thời. Thuốc pha chế điều trị hội chứng quấy khóc chứa cà độc dược (*Atropa belladonna*) có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bao gồm: khô miệng, khô da, giãn đồng tử, bí tiểu, mệt mỏi và biếng ăn.

Gần đây, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã nhận được báo cáo về một số biến cố bất lợi nghiêm trọng trên trẻ sơ sinh và trẻ em khi sử dụng thuốc pha chế để điều trị đầy hơi và hội chứng quấy khóc

### **2. Tương tác thuốc giữa clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Tổ chức Chuyên gia Dược tại Anh**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel với omeprazol hoặc esomeprazol do tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng. Có thể sử dụng clopidogrel đồng thời với các PPI khác.

#### **Nguy cơ khi sử dụng thuốc đồng thời:**

Theo cơ chế tác dụng, clopidogrel có thể dẫn đến tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như xuất huyết, khó

có chứa cà độc dược. Vì vậy, TGA đang tiến hành đánh giá và xác định các biện pháp xử trí cần thiết.

Thuốc pha chế là thuốc được pha chế theo đơn bởi nhân viên y tế, thường là dược sĩ từ những nguyên liệu làm thuốc ban đầu.

TGA không đánh giá an toàn, chất lượng và hiệu quả của thuốc pha chế theo đơn điều trị triệu chứng đầy hơi và hội chứng quấy khóc ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Hiện nay, các thuốc này tại Úc được pha chế dựa trên quy định từ hướng dẫn của Hội đồng Dược phẩm Úc và tiêu chuẩn thực hành chuyên môn.

*Nguồn: Compounded colic preparations containing Atropa belladonna | Therapeutic Goods Administration (TGA)*

tiêu và loét đường tiêu hóa. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) thường được kê đơn đồng thời với clopidogrel nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nêu trên ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trong trường hợp kiểm soát tác dụng không mong muốn, việc sử dụng đồng thời hai thuốc lại có nguy cơ tương tác thuốc. Clopidogrel là tiền thuốc được hoạt hóa nhờ enzym CYP2C19. Omeprazol/esomeprazol ức chế enzym CYP2C19, làm giảm nồng độ clopidogrel có hoạt tính trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời.

Các PPI khác có thể ức chế CYP2C19 ở mức độ thấp hơn và tương tác thuốc chưa có ý nghĩa trên lâm sàng.

### **Mức độ cần thiết của việc phối hợp clopidogrel và PPI:**

Viện Y tế và Chất lượng Điều trị Quốc gia Anh (National Institute of Health and Care Excellence - NICE) khuyến cáo bắt đầu sử dụng PPI trên bệnh nhân đang sử dụng clopidogrel có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Các yếu tố nguy cơ bao gồm

- Tuổi cao (đặc biệt trên 75 tuổi)
- Tiền sử loét dạ dày tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa hoặc thủng dạ dày tá tràng
- Nhiễm *Helicobacter pylori*
- Sử dụng đồng thời các thuốc được biết có thể tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa

### **Bắt đầu sử dụng PPI:**

Với bệnh nhân đang sử dụng clopidogrel cần phải sử dụng PPI, không sử dụng omeprazol/esomeprazol. Ưu tiên sử dụng lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol.

### **Bắt đầu sử dụng clopidogrel:**

Với bệnh nhân đang sử dụng omeprazol/esomeprazol cần phải sử dụng clopidogrel, nên chuyển sang sử dụng PPI khác, gồm lansoprazol, pantoprazol hoặc rabeprazol.

### **Khuyến cáo từ Hiệp hội chuyên môn:**

Hiệp hội Tim mạch Châu Âu nhận định rằng omeprazol/esomeprazol có tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng với clopidogrel. Lansoprazol có nguy cơ trung bình, pantoprazol và rabeprazol có nguy cơ thấp gặp tương tác trên.

### **Khuyến cáo từ cơ quan quản lý:**

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) không khuyến cáo sử dụng đồng thời clopidogrel với omeprazol/esomeprazol.

### **Thông tin sản phẩm:**

- Clopidogrel: không khuyến cáo sử dụng đồng thời với omeprazol/esomeprazol. Tương tác với lansoprazol và pantoprazol ít có ý nghĩa lâm sàng hơn.
- Omeprazol/esomeprazol: không khuyến cáo sử dụng đồng thời với clopidogrel.
- Lansoprazol, pantoprazol và rabeprazol: không đề cập đến tương tác với clopidogrel.

### **Bằng chứng trên y văn:**

Do tác động của PPI lên hiệu quả của clopidogrel trên hệ tim mạch chưa rõ ràng, khuyến cáo về quản lý tương tác thuốc dựa trên dữ liệu dược động học.

### **Dữ liệu dược động học:**

- Omeprazol/esomeprazol: liều cao omeprazol (80 mg/ngày) làm giảm 49% nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh. Liều omeprazol thấp hơn (20 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của

clopidogrel huyết tương ít hơn (giảm 32%).

- Esomeprazol có tương tác tương tự với clopidogrel.

- Lansoprazol (30 mg/ngày) không làm giảm tổng nồng độ clopidogrel. Liều cao lansoprazol (60 mg/ngày) làm giảm nồng độ tối đa của clopidogrel trong huyết thanh (giảm 18%) thấp hơn so với liều cao omeprazol.

- Pantoprazol làm giảm nhẹ tổng liều nồng độ clopidogrel (giảm 14%) tuy nhiên liều dùng (80 mg/ngày) vượt quá liều được cấp phép.

- Rabeprazol làm giảm 28% nồng độ tối đa của clopidogrel huyết thanh ở bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường, nhưng không ảnh hưởng tổng nồng độ clopidogrel.

### **Hậu quả trên tim mạch:**

Chưa có bằng chứng rõ ràng việc giảm nồng độ clopidogrel trong huyết thanh liên

### **3. Medsafe: Sử dụng thực phẩm bổ sung chứa kali có thể làm tăng kali máu**

Gần đây, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc (CARM)/Medsafe đã nhận được báo cáo về trường hợp tăng kali máu trên một bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn. Bệnh nhân này đang dùng một loại thực phẩm bổ sung chứa kali để hỗ trợ xương khớp. Sản phẩm này được cho là một yếu tố góp phần gây tăng kali máu trên bệnh nhân. Đây là báo cáo thứ tư mà CARM nhận được trong đó thực phẩm bổ

quan đến tương tác với PPI làm trầm trọng tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Phần lớn dữ liệu từ nghiên cứu quan sát, nên chưa thể kết luận rõ ràng.

Các nghiên cứu thường đánh giá cả nhóm thuốc PPI, trong đó, một số nghiên cứu cho thấy khi sử dụng PPI đồng thời với clopidogrel dẫn đến hậu quả tim mạch nặng nề hơn so với một số nghiên cứu khác lại cho thấy ảnh hưởng tương tự. Với các nghiên cứu đánh giá từng thuốc PPI, kết quả không thống nhất.

Một số bằng chứng cho thấy việc sử dụng PPI là một dấu hiệu độc lập của bệnh tim mạch, theo dõi bệnh nhân sử dụng PPI đã có nguy cơ tim mạch ban đầu cao. Điều này dẫn đến khó khăn khi đánh giá mức độ ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác thuốc giữa clopidogrel và PPI.

*Nguồn: Using clopidogrel with proton pump inhibitors (PPIs) – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice*

sung hoặc chế phẩm có nguồn gốc thảo dược bị nghi ngờ là nguyên nhân gây tăng kali máu.

### **Tăng kali máu**

Tăng kali máu được định nghĩa là nồng độ kali huyết thanh lớn hơn 5,3 mmol/L và thường phổ biến hơn ở người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.

Tăng kali máu thường không có triệu chứng đặc hiệu. Một số trường hợp có biểu hiện triệu chứng như:

- Buồn nôn và nôn
- Đau cơ và yếu cơ
- Dị cảm
- Liệt

- Thay đổi điện tâm đồ (ECG), đánh trống ngực và rối loạn nhịp tim.

Tăng kali máu nặng ( $\geq 7,0$  mmol/L hoặc  $\geq 5,4$  mmol/L có triệu chứng hoặc thay đổi ECG kèm theo) có khả năng đe dọa tính mạng.

### **Thuốc và thực phẩm bổ sung có thể góp phần gây tăng kali máu**

Các loại thuốc có thể gây tăng kali máu thông qua nhiều cơ chế khác nhau như ức chế hệ renin-angiotensin hoặc giảm bài tiết kali qua thận. Một số loại thuốc gây tăng kali máu bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB), thuốc chống viêm không steroid (NSAID), spironolacton, thuốc bổ sung kali, thuốc chẹn beta, digoxin và trimethoprim.

Một số thảo dược trong thực phẩm bổ sung có chứa kali, bao gồm: cây tầm ma, hoa anh thảo, nghệ, bồ công anh. Ngoài ra, một số chất chứa kali khác có thể có trong thành phần hoặc tá dược như: phức hợp glucosamin sulfat-kali clorid.

### **Báo cáo tại New Zealand**

Từ năm 1986 đến năm 2023, Medsafe và CARM nhận được 84 báo cáo ADR về

tăng kali máu. Các loại thuốc nghi ngờ được báo cáo phổ biến nhất bao gồm thuốc ức chế ACE (21 báo cáo), trimethoprim hoặc cotrimoxazol (17 báo cáo), NSAID (9 báo cáo), spironolacton (6 báo cáo) và ARB (6 báo cáo).

### **Khuyến cáo khi kê đơn**

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu, nhắc nhở bệnh nhân đọc kỹ bảng thành phần và hỏi ý kiến cán bộ y tế trước khi dùng các thực phẩm bổ sung có chứa kali.

Đối với các trường hợp có tăng kali máu, cần nhắc các loại thuốc hoặc thực phẩm bổ sung có thể là yếu tố nguy cơ và ngừng các thuốc hoặc thực phẩm bổ sung này nếu cần thiết.

Để tìm hiểu thêm thông tin về việc quản lý tăng kali máu, tham khảo các tài liệu hướng dẫn điều trị.

### **Yêu cầu về ghi nhãn thuốc**

Từ ngày 1 tháng 3 năm 2024, nếu thuốc có liều tối đa kali hàng ngày lớn hơn 39 mg (tương đương 1 mmol) kali nguyên tố, thông tin sản phẩm của thuốc phải ghi rõ hàm lượng kali chứa trong mỗi đơn vị liều.

Bảng thành phần của thuốc và Tờ thông tin thuốc dành cho bệnh nhân cần liệt kê cả các tá dược.

*Nguồn: Potassium in dietary supplements may lead to hyperkalaemia (medsafe.govt.nz)*