



TRUNG TÂM Y TẾ QUẬN LIÊN CHIÊU

THÔNG TIN THUỐC – DƯỢC LÂM SÀNG THÁNG 02/2024

1. Nguy cơ sử dụng thiếu liều calci gluconat trên bệnh nhân tăng kali máu nghiêm trọng?

Muối calci (calci clorid hoặc calci gluconat) được sử dụng để ổn định cơ tim và ngăn ngừa ngừng tim ở những bệnh nhân bị tăng kali máu nghiêm trọng. Tuy nhiên, hai loại muối này không tương đương nhau về liều lượng calci. Đảm bảo dùng đúng liều theo chỉ dẫn của bác sĩ/dược sĩ để tránh dùng thiếu liều calci trên bệnh nhân tăng kali máu nghiêm trọng.

Vai trò của muối calci trong điều trị tăng kali máu nghiêm trọng

Tăng kali máu nghiêm trọng (nồng độ kali huyết tương $\geq 6,5$ mmol/l) là tình trạng y tế khẩn cấp và phải điều trị kịp thời. Calci gluconat được sử dụng để ổn định cơ tim và ngăn ngừa rối loạn nhịp tim và ngừng tim.

Trước đây, muối calci chỉ được sử dụng off-label để điều trị tình trạng cơ tim bị kích thích trên các bệnh nhân bị tăng kali máu nghiêm trọng. Tuy nhiên, gần đây, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã cấp phép sử dụng calci gluconat trong trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng cấp tính và hồi sức tim do tăng kali máu nghiêm trọng. Calci gluconat chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng đã được ghi nhận, không nên sử dụng thường xuyên trong khi ngừng tim.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị tăng kali máu cấp tính ở người lớn cập nhật năm 2020 của Hội thận học Anh đã chỉ rõ muối calci không làm giảm lượng kali huyết thanh nhưng giúp bảo vệ tim. Hướng dẫn khuyến cáo sử dụng calci clorid hoặc calci gluconat, tuy nhiên các muối này không tương đương về lượng calci. Để đạt được liều lượng calci khuyến cáo là 6,8 mmol, phải dùng 30ml calci gluconat 10% hoặc 10ml calci clorid 10%. Cả hai chế phẩm calci gluconat và calci clorid đều ở dạng lọ 10ml ở nồng độ 10% (w/v), do đó cần 3 lọ calci gluconat để đạt được liều lượng thích hợp trong khi chỉ cần 1 lọ calci clorid. Đường dùng thuốc nên là tiêm tĩnh mạch chậm, có thể phải tiêm nhắc lại.

Những thay đổi trên điện tâm đồ (ECG) cung cấp bằng chứng về ngộ độc kali nhưng không phải lúc nào cũng xuất hiện từ đầu. Nên theo dõi điện tâm đồ khi nồng độ kali máu trên 6.0 mmol/L. Calci gluconat biểu hiện tác dụng trên điện tâm đồ trong vòng 3 phút sau khi dùng và kéo dài 30-60 phút. Nên tiêm tĩnh mạch 1 liều 30ml calci gluconat 10% trong 10 phút. Tác dụng của muối calci ngắn nên cần nhắc

dùng liều nhắc lại nếu vẫn ghi nhận bất thường trên điện tâm đồ trong vòng 5 đến 10 phút sau liều đầu tiên.

Muối calci không làm giảm nồng độ kali máu. Nguy cơ rối loạn nhịp tim và ngừng tim tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của tăng kali máu. Do vậy các biện pháp làm hạ kali máu và giải quyết nguyên nhân cơ bản gây tăng kali máu cần được thực hiện ngay lập tức.

Đánh giá việc dùng thiếu liều của calci gluconat

MHRA đã rà soát các nguồn dữ liệu hiện có tại Anh liên quan đến việc sử dụng calci gluconat không phù hợp và phát hiện một số trường hợp đặc biệt xảy ra sai sót y khoa bao gồm: một trường hợp tử vong khi sử dụng 10ml calci gluconat trong quá trình hồi sức tim phổi. Ngoài ra, có 6 biến cố được ghi nhận liên quan đến việc sử dụng và giám sát calci gluconat không chính xác trong tình trạng tăng kali máu nghiêm trọng và ngừng tim (5 trường hợp tử vong, 1 kết quả không rõ). Lo ngại an toàn ở đây liên quan đến việc dùng thiếu liều calci gluconat; thiếu liều lặp lại khi được chỉ định; thiếu điều trị hạ kali và thiếu hoặc theo dõi điện tâm đồ không phù hợp.

MHRA đã xem xét và xin tư vấn từ Ủy ban sử dụng Thuốc cho Người (CHM). Theo đó, thông tin sản phẩm của những loại thuốc này sẽ được cập nhật nhằm đảm bảo sử dụng calci gluconat an toàn và hiệu quả hơn trong điều trị tăng kali máu nghiêm trọng và để cảnh báo về khả năng dùng thiếu liều.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Muối calci (calci clorid hoặc calci gluconat) được sử dụng để ổn định cơ tim và ngăn ngừa ngừng tim. Hai chế phẩm này không tương đương nhau về liều lượng calci.

- Thận trọng với nguy cơ thiếu liều khi sử dụng calci gluconat thay vì calci clorid và kiểm tra chính xác lượng muối calci trước khi dùng: 30ml calci gluconat 10% cung cấp 6,8mmol calci (tương đương với 10ml calci clorid 10%).

- Tiêm tĩnh mạch chậm toàn bộ liều trong 10 phút

- Cần thiết sử dụng liều lặp lại do tác dụng của calci ngắn, kéo dài 30 đến 60 phút.

- Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan.

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/calcium-chloride-calcium-gluconate-potential-risk-of-underdosing-with-calcium-gluconate-in-severe-hyperkalaemia>

2. Nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng NSAID dài ngày sau 20 tuần thai kỳ?

Một nghiên cứu tại Châu Âu năm 2022 cho thấy sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) từ sau tuần thứ 20 của thai kỳ có liên quan đến sự tăng nguy cơ thiếu ối và rối loạn chức năng thận ở thai nhi. Một số trường hợp co thắt ống động mạch cũng đã được phát hiện trong giai đoạn sớm này. Vì vậy, sau tuần thứ 20 của thai kỳ, phụ nữ chỉ nên sử dụng các NSAID đường toàn thân khi thực sự cần thiết và nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Nếu sử dụng các NSAID dài ngày, cũng cần nhắc thêm việc theo dõi trẻ sơ sinh. Khuyến cáo này bổ sung thêm cảnh báo trước đây về việc không sử dụng NSAID trong ba tháng cuối thai kỳ.

Các NSAID đường toàn thân (uống và tiêm truyền) như ibuprofen, naproxen và diclofenac đã bị chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ (sau 28 tuần mang thai) do tăng nguy cơ co thắt ống động mạch và rối loạn chức năng thận. Các NSAID cũng làm kéo dài thời gian chảy máu do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và có thể ức chế co thắt tử cung, dẫn đến chuyển dạ chậm hoặc kéo dài.

Một nghiên cứu tại Châu Âu năm 2022 đã phát hiện ra rằng việc sử dụng NSAID dài ngày sau tuần thứ 20 của thai kỳ có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ thiếu ối và co thắt ống động mạch. Thiếu ối và co thắt ống động mạch có thể là những tình trạng nghiêm trọng có thể hạn chế sự phát triển của thai nhi và rối loạn chức năng tim. Cụ thể, trong nghiên cứu quan sát này, dữ liệu được thu thập từ năm 2008 đến 2017 cho thấy, thiếu ối có khả năng do rối loạn chức năng thận, có liên quan đến việc sử dụng NSAID từ tuần từ 20 của thai kỳ. Trong tổng số 1092 phụ nữ mang thai có sử dụng NSAID trong ba tháng giữa và/hoặc cuối thai kỳ, ghi nhận 41 trường hợp (3,8%) thiếu ối, so với 29 trường hợp (2,5%) trong số 1154 phụ nữ mang thai sử dụng NSAID trong ba tháng đầu thai kỳ. Cũng theo nghiên cứu này, một số trường hợp đóng ống động mạch sớm cũng đã được ghi nhận sau khi người mẹ sử dụng NSAID trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối thai kỳ. Không có báo cáo nào liên quan đến tình trạng trên khi dùng NSAID trong ba tháng đầu.

Nhóm chuyên gia tư vấn về thuốc sử dụng cho nhi khoa và phụ nữ thuộc Ủy ban về thuốc sử dụng trên người (CHM) của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) cũng đồng thuận với các khuyến cáo từ nghiên cứu trên. CHM nhận thấy nguy cơ co thắt ống động mạch khi dùng NSAID kéo dài là nghiêm trọng và cần cập nhật cảnh báo này trong thông tin sản phẩm. Mặc dù vậy, bằng chứng về nguy cơ khi sử dụng NSAID ngắn ngày (dưới vài ngày) trong giai đoạn cuối của 3 tháng giữa thai kỳ còn hạn chế. Trong trường hợp cần thiết sử dụng NSAID, nên theo dõi nguy cơ thiếu ối và co thắt ống động mạch từ sau tuần thứ 20 của thai kỳ. Thông tin sản phẩm cho NSAID tại Anh đang được sửa đổi để cảnh báo nguy cơ thiếu ối, đóng sớm ống động mạch khi sử dụng trong 3 tháng giữa thai kỳ và khuyến cáo tránh sử dụng từ tuần 20 của thai kỳ trở đi trừ khi thực sự cần thiết.

Nghiên cứu trên không đánh giá các NSAID tác dụng tại chỗ (gel và kem bôi có chứa NSAID). Các nhân viên y tế nên tuân thủ các chống chỉ định và cảnh báo liên quan đến thai kỳ trong thông tin sản phẩm của các thuốc này. Đánh giá gần đây cũng không xem xét các NSAID chọn lọc COX-2 (coxib). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tất cả các coxib đều bị chống chỉ định trong 3 tháng cuối của thai kỳ và một số coxib bị chống chỉ định trong suốt thai kỳ. Coxib ức chế tổng hợp prostaglandin tương tự như các NSAID khác và có liên quan đến thiếu ối, đờ tử cung và đóng sớm ống động mạch. Các nhân viên y tế nên tuân thủ theo các chống chỉ định và cảnh báo liên quan đến thai kỳ trong thông tin sản phẩm đối với thuốc ức chế COX-2.

Lời khuyên cho các nhân viên y tế:

- Chống chỉ định các thuốc NSAID đường toàn thân (uống và tiêm truyền) trong ba tháng cuối (sau 28 tuần) của thai kỳ do nguy cơ đóng sớm ống động mạch và rối loạn chức năng thận ở thai nhi, kéo dài thời gian chảy máu ở mẹ và ức chế co thắt tử cung trong quá trình chuyển dạ.

- *Một nghiên cứu năm 2022 đã chỉ ra việc sử dụng NSAID kéo dài sau tuần 20 của thai kỳ có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ:*

+ *Thiếu ối do rối loạn chức năng thận của thai nhi: tình trạng này có thể khởi phát sớm sau khi sử dụng thuốc và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc*

+ *Co thắt ống động mạch: thường hồi phục sau khi ngừng thuốc*

- *Tránh kê đơn NSAID đường toàn thân từ tuần 20 của thai kỳ trừ khi lâm sàng thực sự cần thiết và kê đơn liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.*

- *Cần nhắc theo dõi tiền sản để phát hiện sớm thiếu ối nếu người mẹ đã dùng NSAID dài ngày sau tuần thứ 20 của thai kỳ; nên ngừng NSAID nếu có hiện tượng thiếu ối hoặc lâm sàng không cần thiết sử dụng NSAID nữa.*

- *Khuyến bệnh nhân đang mang thai tránh sử dụng NSAID sau tuần thứ 20 của thai kỳ nếu không có sự tư vấn của nhân viên y tế.*

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-potential-risks-following-prolonged-use-after-20-weeks-of-pregnancy>

3. Tương kỵ giữa Ceftriaxone và chế phẩm chứa calcium IV?

Cảnh báo của FDA (9/2007): Bản thông tin mới này sẽ đề cập tới tương tác thuốc giữa ceftriaxone và các chế phẩm chứa calcium dựa trên các báo cáo về các ca tử vong trên đối tượng trẻ mới sinh. Mặc dù không ghi nhận được tình trạng tử vong trên các đối tượng khác ngoài trẻ mới sinh, tương tác thuốc này có khả năng hiện diện ở bất cứ lứa tuổi nào.

Nhìn chung, tình trạng tử vong có liên quan với việc sử dụng cùng một lúc ceftriaxone với các chế phẩm chứa calcium. Sử dụng hai sản phẩm này ở hai thời điểm khác nhau và qua những đường dây truyền khác nhau cũng có thể dẫn tới tử vong. Vì vậy, **ceftriaxone không nên được hòa cùng với bất cứ chế phẩm calcium nào, cũng không được sử dụng gần nhau trong vòng dưới 48 giờ, bất kể là cùng hay khác đường dây truyền cũng như vị trí tiêm thuốc.** Thông tin đầy đủ dành cho kê đơn của ceftriaxone được bổ sung về tương tác thuốc giữa ceftriaxone với các chế phẩm chứa calcium và tác hại dẫn tới tử vong của chúng trong mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO, LIỀU DÙNG và ĐƯỜNG DÙNG.

Đề xuất và khuyến cáo cho các nhân viên y tế:

- Không pha chế hay hòa trộn ceftriaxone với chế phẩm chứa calcium, ví dụ như dịch Ringer hay dịch Hartmann hay dịch truyền tĩnh mạch có chứa calcium vì có thể tạo thành tiểu phân kết tập.
- Không cho bệnh nhân sử dụng ceftriaxone và chế phẩm chứa calcium dạng truyền, kể cả dịch truyền tĩnh mạch, **gần nhau dưới 48 giờ**, bất kể là cùng hay khác đường dây truyền cũng như vị trí tiêm thuốc. Các trường hợp tử vong ghi nhận các tiểu phân kết tập phức hợp ceftriaxone – calcium ở phổi và thận ở trẻ mới sinh đã được báo cáo. Mặc dù hầu hết các ca xảy ra khi dùng hai loại thuốc cùng một lúc, tương tác cũng xuất hiện khi sử dụng chúng ở những thời điểm khác nhau và qua đường dây truyền khác nhau. Vì thuốc thường được đào thải hoàn toàn sau 5t1/2 của ceftriaxone, có khả năng về lí thuyết là tương tác có thể diễn ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng ceftriaxone.
- Mặc dù chưa ghi nhận trường hợp kết tụ ceftriaxone – calcium ở trên đối tượng nào khác ngoài trẻ mới sinh, khả năng xảy ra tương tác này ở các lứa tuổi khác là hoàn toàn có thể.
- Không có dữ liệu về tương tác giữa ceftriaxone truyền tĩnh mạch và chế phẩm chứa calcium dùng đường uống, hay giữa ceftriaxone tiêm bắp và chế phẩm chứa calcium dùng đường uống.
- Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftriaxone hoặc calcium, cần xem xét kĩ tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân, các thông tin về thuốc dùng hiện tại cũng như dùng trong vòng 48 giờ trước đó.

- Báo cáo lại các trường hợp bệnh nhân có phản ứng phụ sau khi dùng ceftriaxone về cho chương trình Cảnh giác dược quốc gia.
- **Thông tin cho bệnh nhân:** Các bác sĩ đang kê ceftriaxone cần thảo luận với bệnh nhân hoặc người chăm sóc về việc ceftriaxone và các chế phẩm chứa calcium có tương tác và có thể gây tử vong. Bệnh nhân cần thông tin cho bác sĩ đang điều trị cho mình về tất cả các thuốc mình đã được nhận, đặc biệt là các thuốc truyền vào tĩnh mạch trong vòng 2 ngày gần đây.

Nguồn: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInforma>