

NỘI DUNG



Cảnh giác được

- Nguy cơ u màng não liên quan đến các thuốc chứa progestin
- Nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng NSAID dài ngày sau 20 tuần thai kỳ
- Nguy cơ sử dụng thiếu liều calci gluconat trên bệnh nhân tăng kali máu nghiêm trọng.

NGUY CƠ U MÀNG NÃO LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA PROGESTIN

Progestin là nhóm thuốc được sử dụng để điều trị một số bệnh lý phụ khoa (lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, rong kinh, rối loạn chu kỳ) hoặc sử dụng trong liệu pháp thay thế hormon (bao gồm mãn kinh). Ngoài ra, thuốc cũng được sử dụng trong sản khoa (vô sinh do thiếu năng hoàng thể, nạo hút thai nhiều lần).

Từ năm 2019 đến năm 2020, nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh nguy cơ mắc u màng não tăng theo liều lượng đối với ba loại progestin (cyproteron, nomegestron và chlormadinon). Sau đó, ANSM đã thực hiện các biện pháp nhằm hạn chế nguy cơ. Trong quá trình tăng cường giám Cảnh giác Dược đối với tất cả các thuốc nhóm progestin, tình trạng u màng não cũng được ghi nhận liên quan đến các progestin khác.

Các trường hợp u màng não được công bố khi điều trị bằng progestin đơn độc, cụ thể là medrogeston và progesteron hàm lượng 100 mg và 200 mg cho thấy sau khi ngừng thuốc khối u không tiến triển hoặc kích thước khối u giảm.

Sau cuộc họp của Ủy ban chuyên môn vào tháng 01/2023, Cơ quan quản lý dược phẩm Pháp - ANSM đã đưa ra khuyến cáo ban đầu để kiểm soát nguy cơ u màng não liên quan đến các thuốc progestin với mục đích để đảm bảo các bệnh nhân được chỉ định progestin phù hợp và có thể tiếp tục sử dụng thuốc trong điều kiện an toàn. Ủy ban cũng cho rằng không thể loại trừ các progestin chưa được ghi nhận về nguy cơ u màng não. Ủy ban đã đưa ra các khuyến cáo ban đầu nhằm hạn chế nguy cơ trong thời gian chờ kết quả của các nghiên cứu dịch tễ học.

Khuyến cáo sơ bộ về việc sử dụng progestin dạng medrogeston, progesteron 100 mg hoặc 200 mg, dydrogesteron và dienogest:

- Đối với bệnh nhân có tiền sử u màng não hoặc đang mắc u màng não, chống chỉ định điều trị bằng progestin, trừ trường hợp đặc biệt đã được hội chẩn đa chuyên khoa (bao gồm bác sĩ phụ khoa và/hoặc bác sĩ nội tiết và bác sĩ phẫu thuật thần kinh) dựa trên cân bằng lợi ích/nguy cơ đối với mỗi bệnh nhân được điều trị và sự sẵn có của các liệu pháp thay thế.
- Không loại trừ nguy cơ mắc u màng não khi kê một loại progestin mới để tiếp tục điều trị cho bệnh nhân đã sử dụng cyproteron acetat, chlormadinon hoặc nomegestrol trước đó do không thể xác định được mức nguy cơ tại thời điểm đó. Trước khi kê đơn mới hoặc chuyển

đôi giữa các loại progestin, cần rà soát tất cả các loại progestin đã được điều trị trên bệnh nhân và thời gian sử dụng của từng thuốc.

- Nên điều trị với mức liều tối thiểu có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.
- Nên đánh giá lại hiệu quả điều trị thường xuyên (hàng năm), đặc biệt là gần thời kỳ mãn kinh do nguy cơ u màng não tăng mạnh theo tuổi tác.
- Nên chụp cộng hưởng từ não trong trường hợp có các dấu hiệu lâm sàng trên thần kinh hướng đến u màng não (đau đầu, rối loạn thị giác, ngôn ngữ, trí nhớ và thính giác, buồn nôn, chóng mặt, co giật, mất khứu giác, yếu hoặc liệt).

NGUY CƠ TIỀM ẨN KHI SỬ DỤNG NSAID DÀI NGÀY SAU 20 TUẦN 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. 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. 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.

Khuyến cáo dành cho 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.
- *Cân 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.

NGUY CƠ SỬ DỤNG THIỂU LIỀU CALCI GLUCONAT TRÊN BỆNH NHÂN 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. 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.

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%, 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. 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.