

NỘI DUNG

Thông tin thuốc

- Giảm tiêu cầu liên quan đến Linezolid
- Colchicin – Độc tính nghiêm trọng khi quá liều

Cảnh giác dược

- Nguy cơ hội chứng thực bào máu liên quan đến co-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim)

GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon, có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc. Với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, linezolid có thể sử dụng cả đường tiêm và đường uống. Thuốc có khả năng xâm nhập tốt vào mô (da, mô mềm, xương, cơ, mỡ, dịch lót biểu mô phế nang), không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận hay có can thiệp lọc máu nên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể dẫn đến cần ngừng thuốc hoặc thất bại điều trị.

Cơ chế gây giảm tiểu cầu

Cơ chế gây giảm tiểu cầu do linezolid liên quan đến ít nhất 2 cơ chế. Cơ chế thứ nhất là ức chế tủy xương có hồi phục dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu. Cụ thể, linezolid thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa myosin chuỗi nhẹ 2 (MLC2) và do đó ngăn chặn quá trình giải phóng tiểu cầu từ mảnh tế bào tiểu cầu trưởng thành. Cơ chế thứ hai là gây giảm tiểu cầu do miễn dịch, Bernstein và cộng sự đã đề xuất cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid tương tự cơ chế giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch gây ra bởi quinin/quinidin.

Thời gian khởi phát, biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng: Thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid rất khác nhau. Thời gian điều trị dài (≥ 7 ngày) thường làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị < 7 ngày cũng có thể gặp biến cố này.

Một số dấu hiệu và triệu chứng giảm tiểu cầu liên quan đến thuốc bao gồm:

Triệu chứng toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, nôn.

Giảm tiểu cầu mức độ trung bình (20 - 150 G/L): vết bầm tím, tiểu máu vi thể, đốm/ban xuất huyết.

Giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 20 G/L): xuất huyết não, chảy máu cam, ban xuất huyết, chảy máu lợi, đi tiểu ra máu, đi ngoài ra máu, rong kinh, xuất huyết sau phúc mạc.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm tiểu cầu

- Tuổi: bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi)
- Thời gian điều trị: thời gian sử dụng linezolid kéo dài (≥ 7 ngày)
- Suy thận: Bệnh nhân suy giảm chức năng thận ($\text{Clcr} < 60\text{ml/phút}$)
- Số lượng tiểu cầu ban đầu thấp (< 150 G/L)

- Một số yếu tố nguy cơ khác như bệnh nhân lọc máu, có bệnh lý ác tính, bilirubin toàn phần trước điều trị cao ($>1,2$ mg/dL).

Theo dõi, xử trí phản ứng có hại

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid cần được theo dõi công thức máu toàn phần ít nhất 1 lần/tuần. Theo dõi công thức máu toàn phần chặt chẽ hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu trước khi dùng thuốc; đang dùng các thuốc có thể gây giảm số lượng tế bào máu, giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu; suy thận nặng; dùng linezolid dài hơn 10 ngày.

Nếu giảm tiểu cầu xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid, nên xem xét ngừng sử dụng thuốc. Trong trường hợp việc điều trị với linezolid là bắt buộc, không có lựa chọn thay thế, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý bệnh nhân phù hợp.

Tóm lại, giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể hồi phục. Tuổi cao, suy thận, sử dụng dài ngày, số lượng tiểu cầu ban đầu thấp có thể làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid. Cần theo dõi công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời, đặc biệt các bệnh nhân nguy cơ cao. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác.

COLCHICIN – ĐỘC TÍNH NGHIÊM TRỌNG KHI QUÁ LIỀU

Colchicin là alkaloid có nguồn gốc thực vật, chiết xuất từ các loài thực vật *Colchium autumnale* (tỏi độc, bả chó, thu thủy tiên) và *Gloriosa superba* (ngọt ngào) được dùng để điều trị gút và một số bệnh lý viêm. Colchicin được coi là thuốc có nguy cơ cao do có thể gây độc tính nghiêm trọng nếu không được sử dụng đúng cách.

Từ lâu, colchicin đã được dùng để điều trị đợt gút cấp nhờ đặc tính kháng viêm của thuốc. Mặc dù không phải là chỉ định được phê duyệt (ở New Zealand), colchicin cũng được dùng để dự phòng đợt gút cấp, đặc biệt trong vài tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat (thường là allopurinol). Colchicin ức chế sự di chuyển, hóa ứng động, sự bám dính và thực bào của bạch cầu trung tính tại ổ viêm. Thuốc làm giảm phản ứng viêm với tinh thể urat, tuy nhiên không có tác dụng đối với sự sản xuất hay thải trừ acid uric.

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, nghĩa là khoảng cách giữa mức liều điều trị và mức liều gây độc rất nhỏ, thậm chí trong một số trường hợp có thể đan xen nhau. Quá liều cấp với mức liều trên 0,5 mg/kg cân nặng thường gây tử vong. Một số ít trường hợp tử vong cũng đã được ghi nhận ở mức liều thấp hơn (7 mg). Colchicin đặc biệt độc với trẻ em, chỉ cần vô tình uống 1 hoặc 2 viên thuốc cũng có thể gây ngộ độc nghiêm trọng.

Rối loạn tiêu hóa thường là dấu hiệu ngộ độc đầu tiên: Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn và nôn mửa thường là những triệu chứng đầu tiên của ngộ độc colchicin. Cảm giác nóng rát họng, bụng hoặc trên da cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng này, đặc biệt là tiêu chảy, cũng có thể xảy ra ở liều điều trị. Các biểu hiện tiếp theo của ngộ độc (từ 24 giờ đến 7 ngày sau khi uống) bao gồm thở nhanh, rối loạn điện giải (hạ calci máu, hạ phosphat máu), giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), loạn nhịp, suy thận và tổn thương gan. Tử vong thường do suy đa tạng tiến triển và nhiễm trùng.

Tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện ở liều “an toàn”

Trước năm 2005, hướng dẫn sử dụng colchicin khuyến cáo tiếp tục sử dụng thuốc đến khi kiểm soát được cơn đau hoặc xuất hiện tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa. Hiện nay, hướng dẫn này đã được điều chỉnh để đảm bảo an toàn cho người bệnh. Theo đó, khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin ngay nếu xuất hiện đau thượng vị, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn, hoặc có cảm giác nóng rát ở họng, dạ dày hoặc trên da.

Trên thế giới, đặc biệt ở Úc và Mỹ, còn khuyến cáo sử dụng colchicin với liều thấp hơn. Một nghiên cứu so sánh colchicin liều thấp (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg trong 1 giờ; tổng liều 1,8 mg) với liều cao (1,2 mg, tiếp đó là 0,6 mg mỗi giờ trong 6 giờ; tổng liều 4,8 mg) cho thấy hiệu quả tương đương giữa 2 chế độ liều, nhưng tỷ lệ tác dụng không mong muốn giảm đáng kể ở chế độ liều thấp.

Tương tác làm tăng nguy cơ ngộ độc colchicin

Nguy cơ ngộ độc colchicin tăng khi dùng kèm với chất ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hoặc P-glycoprotein (P-gp) như các thuốc chống nấm nhóm azol (như fluconazol), thuốc chẹn kênh calci (như diltiazem, verapamil) và kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin). Nếu sử dụng đồng thời các thuốc trên với colchicin, cần giảm liều colchicin và theo dõi bệnh nhân để phát hiện các triệu chứng, dấu hiệu ngộ độc colchicin. Các phối hợp này bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận do tăng nguy cơ ngộ độc thuốc.

Xử trí ngộ độc colchicin

Bệnh nhân đã có chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ quá liều colchicin, hoặc có biểu hiện triệu chứng ngộ độc colchicin, cần được nhập viện ngay. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu trong trường hợp quá liều colchicin và các biện pháp điều trị còn hạn chế. Nếu dấu hiệu ngộ độc xuất hiện sớm ngay sau khi uống thuốc, có thể dùng than hoạt lặp lại nhiều lần để giúp loại bỏ colchicin ở đường tiêu hóa. Mặc dù được hấp thu nhanh, việc loại bỏ dù chỉ một lượng nhỏ colchicin cũng giúp cải thiện tiên lượng. Bệnh nhân có biểu hiện ngộ độc xuất hiện muộn sau khi uống thuốc hay có suy giảm chức năng gan hoặc thận thường có tiên lượng bệnh kém hơn. Điều trị ngộ độc colchicin chủ yếu là điều trị hỗ trợ.

Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2022 (tập I) mô tả cách xử trí ngộ độc colchicin chi tiết hơn. Cụ thể, ngay khi phát hiện dùng quá liều, tất cả các bệnh nhân cần được xử lý ngay lập tức, cho dù chưa có bất cứ dấu hiệu gì. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Rửa dạ dày trong vòng 1 tiếng sau khi ngộ độc cấp. Cân nhắc sử dụng than hoạt 50g ở bệnh nhân đã sử dụng trên 0,1mg/kg cân nặng trong vòng 1 giờ và ở trẻ em đã dùng mọi mức liều trong vòng 1 giờ. Liều có thể lặp lại mỗi 4 giờ ở cả người lớn và trẻ em nếu đã uống hơn 0,3mg/kg cân nặng, nếu bệnh nhân không nôn. Các trường hợp quá liều chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Bệnh nhân cần được giám sát tối thiểu 6 giờ sau khi dùng thuốc hoặc

12 giờ nếu bệnh nhân uống trên 0,3mg/kg cân nặng. Lọc máu không có hiệu quả trong trường hợp quá liều do colchicin có thể tích phân bố lớn.

Dự phòng tác dụng bất lợi của colchicin

- Kiểm soát bệnh gút chặt chẽ hơn
- Bệnh nhân sử dụng colchicin thường xuyên để điều trị đợt gút cấp nên được tư vấn sử dụng dài hạn thuốc hạ urat như allopurinol. Điều trị dự phòng giúp làm giảm tần suất xuất hiện cơn gút cấp, do đó làm giảm nhu cầu sử dụng colchicin cùng nguy cơ ngộ độc. Thuốc hạ urat được chỉ định cho bệnh nhân gút: có các đợt cấp tái phát (≥ 2 lần trong 1 năm), có sạn urat, suy giảm chức năng thận hoặc có hình ảnh tổn thương gút thay đổi trên phim X-quang. Thuốc hạ urat tốt nhất nên được bắt đầu sử dụng sớm trước khi xuất hiện tổn thương ăn mòn khớp hoặc sạn urat.

Tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân

- Hướng dẫn rõ ràng về cách dùng colchicin, đặc biệt là liều tối đa của thuốc.
- Khuyến cáo ngừng sử dụng colchicin và đến khám bác sĩ nếu có các biểu hiện buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy; chảy máu hoặc có các vết thâm tím bất thường; đau hoặc yếu cơ; tê hoặc đau nhói dây thần kinh ở ngón tay hoặc ngón chân.
- Đảm bảo bệnh nhân nhận thức được rằng colchicin không phải thuốc giảm đau thông thường và không nên dùng để giảm đau không phải do nguyên nhân gút.
- Dặn bệnh nhân thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ tất cả các thuốc đang dùng và kiểm tra lại thông tin về sử dụng colchicin trước khi kê đơn thêm các thuốc mới.

Lời khuyên dành cho cán bộ y tế:

- Cung cấp hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng colchicin cho bệnh nhân, bằng cả lời nói và y lệnh, đồng thời kiểm tra xem bệnh nhân đã hiểu rõ chưa. Cảnh báo bệnh nhân về sự nguy hiểm của việc sử dụng quá liều hoặc lạm dụng colchicin và tầm quan trọng của việc bảo quản thuốc an toàn.
- Giới hạn số thuốc kê đơn đến tối đa 12 viên nén (hàm lượng 500 microgam) cho đợt gút cấp (6 viên nén cho người cao tuổi).
- Kê đơn hàng tháng trong điều trị dự phòng và đảm bảo rằng việc dùng colchicin với mục đích này được ngừng sau 3-6 tháng.
- Luôn thận trọng về các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với colchicin.

NGUY CƠ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU LIÊN QUAN ĐẾN CO-TRIMOXAZOL (SULFAMETHOXAZOL/TRIMETHOPRIM)

Sulfamethoxazole là một kháng sinh sulfamid có tác dụng ức chế cạnh tranh quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn, Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidine, có tác dụng ức chế đặc hiệu enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn. Sự phối hợp của 2 hoạt chất kháng sinh trimethoprim và sulfamethoxazole sẽ cho tác dụng ức chế 2 giai đoạn liên tiếp của sự chuyển hóa acid folic, từ đó ức chế hiệu quả việc tổng hợp purin, thymidine và DNA cuối cùng của các loại vi khuẩn, cho tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế hiệp đồng tác dụng này cũng giúp thuốc có khả năng chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn đã kháng lại từng thành phần có trong thuốc cotrimoxazol

Hội chứng thực bào máu xảy ra khi một số lượng lớn tế bào bạch cầu tập trung lại, phá hủy cơ quan và các tế bào máu khác. Đây là tình trạng hiếm gặp nhưng nguy hiểm và có thể đe dọa tính mạng.

Sau khi EMA cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc chứa co-trimoxazol, Health Canada cũng đã đánh giá thông tin và tìm ra mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc này với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.

Kết quả đánh giá an toàn của Health Canada:

- Vào thời điểm đánh giá, Health Canada chưa ghi nhận báo cáo nào tại Canada về hội chứng thực bào máu liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol tại Canada.

- Health Canada đã xem xét 10 trường hợp xảy ra hội chứng thực bào máu ở những bệnh nhân dùng co-trimoxazol trên thế giới từ cơ sở dữ liệu Cảnh giác Canada và các tài liệu y văn. Trong đó, 1 ca được đánh giá có nhiều khả năng liên quan đến thuốc, 8 ca có thể liên quan và 1 ca ít có khả năng liên quan. Trong 8 trường hợp có thể liên quan, bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân (hầu hết là các nhiễm trùng thông thường) cũng có thể làm tăng nguy cơ của hội chứng thực bào máu. Với 2 trong số 10 trường hợp tử vong, có 1 trường hợp được phát hiện có thể liên quan đến co-trimoxazol, trường hợp còn lại ít có khả năng liên quan.

- Health Canada cũng đánh giá 2 bài báo được công bố trong y văn về hội chứng thực bào máu ở bệnh nhân dùng co-trimoxazol. Kết quả là, mối liên hệ giữa việc sử dụng co-

trimoxazol và hội chứng thực bào máu chưa thực sự rõ ràng do những hạn chế của nghiên cứu và các yếu tố nguy cơ khác của bệnh nhân.

Khuyến cáo nhân viên y tế:

- Có thể có sự liên quan giữa việc sử dụng co-trimoxazol với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.

- Health Canada đang làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật thông tin sản phẩm nhằm nhằm cảnh báo nguy cơ này.

- Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng co-trimoxazol và các sản phẩm y tế khác.