

## NỘI DUNG

### **Thông tin thuốc**

Thuốc gây tăng kali máu ở trẻ em

### **Cảnh giác dược**

Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc

Cảnh báo nguy cơ xuất huyết tử cung khi sử dụng thuốc chống đông đường uống

## THUỐC GÂY TĂNG KALI MÁU Ở TRẺ EM

### 1. Tăng kali máu

Tăng kali máu là tình trạng nồng độ kali trong máu cao hơn mức bình thường ( $>5,5$  mmol/L). Khi nồng độ kali máu  $>7$  mmol/l cần can thiệp y tế ngay lập tức. Nguyên nhân thường gặp bao gồm bệnh lý thận, chấn thương tiêu cơ vân, tan máu, bỏng, hội chứng ly giải khối u, hoặc sử dụng một số loại thuốc.

### 2. Biểu hiện lâm sàng

#### 2.1. Không có triệu chứng

Tăng kali máu mức độ nhẹ ( $<6$  mmol/L) hoặc trung bình (6-7 mmol/L) thường không có triệu chứng rõ ràng và chỉ phát hiện qua xét nghiệm điện giải khi nghi ngờ bệnh lý thận (tăng huyết áp, protein niệu, phù); giảm lưu lượng máu động mạch (sốc, viêm dạ dày ruột nặng, suy tim) và tổn thương tế bào (chấn thương, hội chứng ly giải khối u). Một số trường hợp có thể xuất hiện bất thường trên điện tâm đồ do rối loạn dẫn truyền tim.

#### 2.2. Có triệu chứng

Trẻ em bị tăng kali máu nặng ( $>7$  mmol/L) có thể có các biểu hiện lâm sàng tương tự người lớn:

- Yếu cơ, tê liệt: Bắt đầu từ chân, lan lên thân và tay, có thể giống hội chứng Guillain-Barré.
- Rối loạn nhịp tim: Đánh trống ngực, ngất hoặc ngừng tim.
- Bất thường điện tâm đồ: là tình trạng tăng nồng độ kali huyết thanh lên hoạt động điện tim bao gồm: bất thường khử cực tâm nhĩ (sóng P) và bất thường tâm thất (phức hợp QRS) và bất thường tái cực (sóng T). Ở trẻ sơ sinh, ngưỡng kali gây bất thường điện tâm đồ thường cao hơn so với người lớn.

### 3. Các thuốc gây tăng kali máu

Thuốc	Cơ chế
<b>Thuốc gây ảnh hưởng vận chuyển kali qua màng tế bào</b>	
Thuốc chẹn beta	Giảm hoạt động bơm $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase và giải phóng renin
Digoxin	Ức chế bơm $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase
Aminoacid đường tĩnh mạch	Tăng chuyển dịch kali ngoại bào

Thuốc	Cơ chế
<b>Thuốc ảnh hưởng hệ bài tiết aldosteron</b>	
Ức chế ACE	Ức chế tổng hợp angiotensin II kèm theo giảm bài tiết aldosterone. Suy giảm khả năng cung cấp natri tới các đơn vị chức năng thận ở xa
Chẹn thụ thể angiotensin II	Ức chế cạnh tranh với receptor angiotensin II làm giảm tổng hợp aldosterone
Ức chế trực tiếp renin	Ức chế chuyển angiotensinogen thành angiotensin I làm giảm sự hình thành aldosterone
NSAIDs	Giảm giải phóng renin qua trung gian prostaglandin, giảm lưu lượng máu thận và mức lọc cầu thận
Ức chế calcineurin	Giảm tổng hợp aldosterone và hoạt động bơm $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase
Thuốc đề kháng hoạt động aldosterone ở ống thận	
Kháng aldosteron	Phong tỏa thụ thể mineralocorticoid
Thuốc lợi tiểu giữ kali	Phong tỏa kênh natri
Trimethoprim	Phong tỏa kênh natri
<b>Chất chứa kali</b> (dung dịch bù nước điện giải, các thuốc bù kali, các loại thực phẩm chức năng chứa kali)	Tăng lượng kali trực tiếp đưa vào cơ thể

#### 4. Dự phòng và điều trị

##### 4.1. Dự phòng

- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu với các đối tượng có nguy cơ cao như bệnh nhân suy tim, suy thận, chấn thương tiêu cơ vân
- Hạn chế sử dụng chất đối kháng aldosterone ở bệnh nhân có mức độ kháng corticoid cao và thực phẩm giàu kali

- Đo nồng độ kali máu trước và sau khi bắt đầu thuốc, đặc biệt trong 5-10 ngày đầu.

#### 4.2. Điều trị

- Xác định bệnh nhân bị tăng kali máu bằng cách lấy máu tĩnh mạch hoặc động mạch để xét nghiệm nhanh.

- Đo điện tâm đồ, theo dõi nhịp tim bệnh nhân.

- Lựa chọn các biện pháp can thiệp dựa trên mức độ thay đổi điện tâm đồ và mức độ yếu cơ của bệnh nhân:

- Truyền calci tĩnh mạch

- + Dùng khi điện tâm đồ thay đổi đáng kể hoặc rối loạn nhịp nặng hoặc hoặc nồng độ kali máu  $\geq 7$  mmol/L.

- + Truyền tĩnh mạch calci gluconat 10% (0,5 mL/kg, tối đa 20 mL) trong 5 phút.

- + Trường hợp ngừng tim hoặc sắp ngừng tim, ưu tiên calci clorua (20 mg/kg, tối đa 1000 mg) trong vòng 5-10 phút

- Chuyển kali vào tế bào

Phối hợp insulin và glucose đường tĩnh mạch: Insulin giúp vận chuyển kali vào tế bào qua bơm Na-K-ATPase. Dùng glucose đồng thời để ngăn ngừa hạ đường huyết. Tác dụng của insulin bắt đầu sau 10 đến 20 phút và đạt đỉnh sau 30 đến 60 phút. Nên giám sát nồng độ glucose huyết thanh một giờ sau khi dùng insulin

- Chủ vận beta-adrenergic khí dung

- + Lựa chọn thay thế insulin và glucose đường tĩnh mạch qua đường tĩnh mạch ở những trẻ không thiết lập được đường truyền tĩnh mạch an toàn.

- + Giúp giảm kali 1-1,5 mmol/L trong 1 giờ sau khi dùng thuốc

- + Tránh sử dụng chất chủ vận beta-adrenergic ở trẻ em có biểu hiện rối loạn nhịp tim từ trước và trẻ phải được theo dõi chức năng tim trong quá trình dùng thuốc.

- + Tác dụng phụ thường gặp là nhịp tim nhanh và run nhưng chỉ tồn tại trong thời gian ngắn.

- Dùng natri bicarbonate:

+ Natri bicarbonate làm tăng độ pH ngoại bào dẫn đến sự di chuyển ion H<sup>+</sup> từ tế bào ra ngoại bào. Kết quả là kali ngoại bào di chuyển vào nội bào để duy trì trạng thái trung hòa điện tích.

+ Không nên dùng đơn lẻ liệu pháp bicarbonate để kiểm soát tình trạng tăng kali máu.

- Loại bỏ kali

Có 3 phương pháp để loại bỏ kali ở trẻ em là dùng thuốc lợi tiểu, nhựa trao đổi ion và lọc máu:

+ Lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu quai và thiazide có thể đào thải kali qua đường nước tiểu, đảm bảo thể tích tuần hoàn và chức năng thận. Liệu pháp này có thể hữu ích ở trẻ em bị tăng kali máu kéo dài nhưng không quá nghiêm trọng (nồng độ kali trong khoảng 5,5 đến 7 mmol/L) và chỉ là liệu pháp hỗ trợ trong trường hợp tăng kali máu nặng.

+ Nhựa trao đổi ion

Polystyrene sulfonate là nhựa trao đổi cation, giúp loại bỏ kali qua ruột già bằng cách trao đổi natri. Ở trẻ em, natri polystyrene sulfonate là lựa chọn phổ biến, dùng qua đường uống hoặc ống thông dạ dày. Mỗi gram nhựa liên kết với 1 mEq kali và bắt đầu tác dụng sau 1-2 giờ, đào thải qua phân.

Ngoài lọc máu, thì đây là liệu pháp duy nhất có thể loại bỏ kali ra khỏi cơ thể ở hầu hết trẻ em. Dù không hiệu quả trong cấp cứu, liệu pháp này nên được bắt đầu sớm, đặc biệt khi kali máu tăng dai dẳng. Liệu pháp trao đổi cation phù hợp với khi nồng độ kali tăng vừa phải từ 5,5-6,5 mmol/L và hỗ trợ điều trị trong trường hợp tăng kali máu nặng hơn.

+ Lọc máu

Dùng khi điện tâm đồ thay đổi đáng kể hoặc rối loạn nhịp nặng hoặc nồng độ kali máu  $\geq 7$  mmol/L.

## THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC

### 1. Thiếu máu tan máu

- Phản ứng tan máu do thuốc gồm hai cơ chế: **gây độc trực tiếp hồng cầu** (như ribavirin) hoặc phản ứng **tan máu miễn dịch do thuốc**, có thể xảy ra thông qua cơ chế **hình thành kháng thể liên quan đến thuốc** hoặc **hấp phụ protein không miễn dịch**.

- Kháng thể liên quan đến thuốc gồm:

+ **Kháng thể phụ thuộc thuốc**: Cần thuốc hoặc chất chuyển hóa để liên kết hoặc gây ly giải hồng cầu (cefotetan, ceftriaxon, piperacilin).

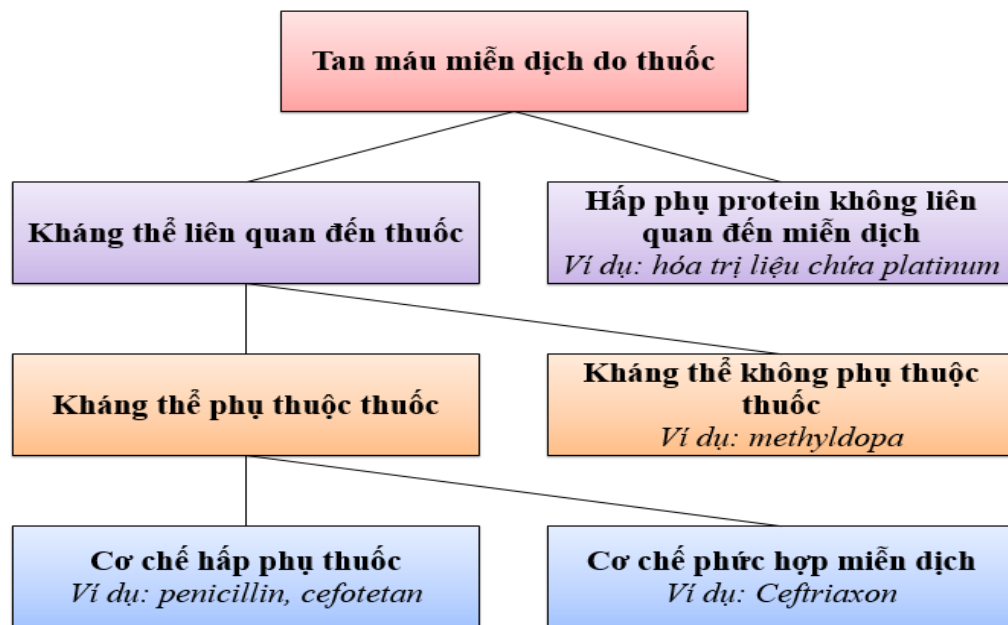
+ **Kháng thể không phụ thuộc thuốc**: Hoạt động như kháng thể tự miễn, chủ yếu liên kết với cấu trúc màng hồng cầu mà không cần thuốc (fludarabin, methyldopa, chất ức chế beta-lactamase, hóa trị platinum).

- Các kháng thể phụ thuộc thuốc được phân biệt với nhau dựa trên cơ chế liên kết của thuốc với hồng cầu, gồm 2 kiểu phản ứng:

+ **Phản ứng kiểu penicillin**: Thuốc liên kết cộng hóa trị với hồng cầu, gây phản ứng theo cơ chế hấp phụ thuốc.

+ **Phản ứng kiểu phức hợp miễn dịch**: Thuốc liên kết lỏng lẻo với hồng cầu, tạo phức hợp miễn dịch.

Sơ đồ tóm tắt các loại tan máu miễn dịch do thuốc khác nhau được trình bày trong Hình 1:



**Hình 1 Tóm tắt các loại thiếu máu tan máu liên quan đến thuốc**

## 2. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

### 2.1. Biểu hiện lâm sàng

Thiếu máu tan máu do thuốc thường xuất hiện sau vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Các triệu chứng như: mệt mỏi, vàng da, chán ăn, đau bụng. Trường hợp nặng, có thể có các triệu chứng như: xanh xao, mất ý thức, co giật, hạ huyết áp xảy ra do hiện tượng thiếu máu cấp tính. Đau lưng và giảm trương lực cơ có thể xảy ra do tổn thương thận và thiếu oxy mô.

### 2.2. Cận lâm sàng

Không có xét nghiệm đặc hiệu cho thiếu máu tan máu. Chẩn đoán dựa trên thiếu máu, hemoglobin thấp không rõ nguyên nhân; số lượng hồng cầu lưới tăng (không bao gồm trường hợp tăng sản xuất hồng cầu do chảy máu hoặc do bổ sung sắt, vitamin B12, folat, đồng hoặc do sử dụng erythropoietin ); haptoglobin thấp, nồng độ LDH và bilirubin gián tiếp cao.

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. 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, do giảm tưới máu và độc tính của hemin, hemoglobin tự do. Con tan máu cấp tính là biến cố nguy hiểm có thể xảy ra khi thiếu máu tan máu cấp tính, đột ngột cùng với sự gia tăng số lượng hồng cầu lưới

### 3. Theo dõi và xử trí

Thiếu máu tan máu do thuốc cần phát hiện sớm và xử trí kịp thời. Ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên.

Trường hợp nhẹ đến trung bình cải thiện sau khi ngừng thuốc khoảng 2 tuần. Trường hợp phản ứng nặng ( $Hb < 7 \text{ g/dL}$ ) cần truyền máu, có thể thực hiện phương pháp trao đổi huyết tương hoặc lọc huyết nếu xảy ra sốc.

Xác định cơ chế phản ứng giúp hướng xử trí phù hợp, trong đó phản ứng do kháng thể không phụ thuộc thuốc cần điều trị như thiếu máu tan máu do kháng thể nóng bằng corticoid, IVIG hoặc ức chế miễn dịch.

Cần khai thác tiền sử dùng ceftriaxon và sàng lọc hemoglobin niệu để phát hiện sớm. Thận trọng khi kê cephalosporin khác ở bệnh nhân có tiền sử thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon khác do nguy cơ phản ứng chéo, đặc biệt với cefamandol, cefoperazon, cefotaxim.

\* Thuốc hiện có tại bệnh viện:

STT	Hoạt chất	Biệt dược
1	Linezolid	Ceftriaxon TFI 2g 2g
2	Linezolid	Ceftriaxone 1g 1g
3	Cefoperazon	Cefoperazone 2g
4	Cefoperazon	Cefoperazone 1g
5	Cefoperazon	Cefopefast 1000
6	Cefoperazon + sulbactam	Bacsulfo 1g/1g
7	Cefoperazon + sulbactam	TRIKAPEZON PLUS 1,5G
8	Cefoperazon + sulbactam	SULRAAPIX 500mg + 500mg
9	Cefotaxim	Tenamyd-Cefotaxime 1000 1g

10	Methyldopa	Agidopa 500
11	Methyldopa	Methyldopa 250mg

## CẢNH BÁO NGUY CƠ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG KHI SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG

### ❖ Thuốc chống đông đường uống

- Các thuốc chống đông đường uống như **apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin** được sử dụng để phòng và điều trị huyết khối.

- Xuất huyết là một tác dụng không mong muốn đã được biết của thuốc chống đông đường uống, do thuốc tác động lên quá trình đông máu.

### ❖ Xuất huyết tử cung

- Xuất huyết tử cung bất thường (Abnormal uterine bleeding - AUB) là tình trạng rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, bao gồm *thay đổi về tần suất, số ngày có kinh nguyệt và số lượng máu mất* trong ngày có kinh nguyệt.

- Nguyên nhân có thể do bệnh lý tại tử cung (u xơ tử cung hoặc ung thư tử cung) hoặc ngoài tử cung (đa nang buồng trứng, thuốc chống đông).

- Xuất huyết tử cung nặng hay kéo dài kéo dài có thể gây thiếu sắt và thiếu máu, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày.

### ❖ Đối tượng có nguy cơ cao

- Phụ nữ tiền mãn kinh và người có tiền sử xuất huyết tử cung bất thường.

- Nguy cơ AUB khi sử dụng **rivaroxaban cao hơn apixaban và warfarin**. Dữ liệu về dabigatran còn hạn chế.

### ❖ Khuyến cáo cho nhân viên y tế

- Đánh giá chu kỳ kinh nguyệt trước khi kê đơn thuốc chống đông.

- Thông báo cho bệnh nhân tiền mãn kinh về nguy cơ xảy ra AUB.

- Theo dõi các dấu hiệu xuất huyết tử cung trong quá trình điều trị.

- Nếu xuất huyết xảy ra, cần xem xét các nguyên nhân khác như u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung hoặc ung thư tử cung.

\* Thuốc hiện có tại bệnh viện:

STT	Hoạt chất	Biệt dược
1	Rivaroxaban	RivaHasan 20