

KÊ ĐƠN AN TOÀN: COLCHICIN - ĐỘC TÍNH NGHIÊM TRỌNG KHI QUÁ LIỀU

Nguồn: *BPJ* số 63, tháng 9/2014

Đoàn Thị Phương Thảo, Lương Anh Tùng dịch và tổng hợp

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.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như naproxen) và corticosteroid liều thấp cũng được dùng để điều trị đợt gút cấp và dự phòng đợt gút cấp trong giai đoạn điều trị khởi đầu bằng thuốc hạ urat. Với đa số bệnh nhân, NSAIDs gây ít tác dụng không mong muốn và nguy cơ gây độc thấp hơn colchicin, nên có thể cân nhắc là liệu pháp điều trị ưu tiên. Tuy vậy, colchicin hiện vẫn là lựa chọn quan trọng do thuốc đặc biệt có hiệu quả trên bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm bao gồm đái tháo đường, suy thận, loét tiêu hóa, là đối tượng mà NSAIDs và corticosteroid có thể gây những tác dụng không mong muốn rõ rệt.

Colchicin có thể có độc tính nghiêm trọng và gây tử vong

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.

Liều dùng khuyến cáo hiện nay tại New Zealand của colchicin trong điều trị gút được trình bày trong *bảng 1*. 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.

Theo hướng dẫn về liều colchicin để điều trị đợt gút cấp trong Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2012 (tập I), tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4-6 mg và cũng không được uống lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày để tránh nguy cơ ngộ độc do tích tụ colchicin. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp năm 2014 (ban hành kèm theo quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25/01/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế) cũng hướng dẫn không nên sử dụng colchicin liều cao để chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn vì có tác dụng không mong muốn. Colchicin cũng được khuyến cáo sử dụng trong phẫu thuật cắt bỏ hạt tốpê nhằm tránh khởi phát cơn gút cấp và cần kết hợp với thuốc hạ acid uric máu.

Bảng 1: Chế độ liều khuyến cáo của colchicin trong điều trị gút ở New Zealand

Chỉ định	Liều dùng
Điều trị đợt gút cấp	1 mg, tiếp đó 500 microgam mỗi 6 giờ đến khi hết triệu chứng đau, đến liều tối đa 2,5 mg (5 viên nén hàm lượng 500 microgam) trong ngày đầu; tối đa 1,5 mg (3 viên nén) trong các ngày tiếp theo; tổng cộng tối đa 6 mg (12 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày. Chú ý: Người cao tuổi, bệnh nhân có suy giảm chức năng gan hoặc thận, hoặc có cân nặng dưới 50 kg, nếu có chỉ định dùng colchicin thì liều khởi đầu không nên vượt quá 1 mg (2 viên nén 500 microgam) trong 24 giờ đầu; tổng cộng tối đa 3 mg (6 viên nén) trong 4 ngày. Không lặp lại liệu trình này trong vòng 3 ngày.
Dự phòng trong thời gian bắt đầu dùng thuốc hạ urat	500 microgam, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày, trong 3-6 tháng đầu sử dụng thuốc hạ urat như allopurinol.

Bảng 2: Hướng dẫn sử dụng colchicin trong điều trị gút trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về cơ xương khớp của Bộ Y tế năm 2014

Chỉ định	Liều dùng
Chống viêm, giảm đau trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn	Nên sử dụng liều 1 mg/ngày, nhưng cần dùng càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ đầu khởi phát cơn gút). Phối hợp với một thuốc NSAID (nếu không có chống chỉ định của thuốc này) để tăng hiệu quả cắt cơn gút. Trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với NSAIDs, dùng colchicin với liều 1 mg x 3 lần trong ngày đầu tiên (có thể cho 0,5 mg cách nhau 2 giờ một lần, nhưng tối đa không quá 4 mg), 1 mg x 2 lần trong ngày thứ hai, 1 mg từ ngày thứ ba trở đi. Triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh thông thường sau 24-48 giờ sử dụng.
Test colchicin	2 ngày đầu: 1 mg x 3 lần; triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh sau 48 giờ. Tuy nhiên, sau 48 giờ thường có tiêu chảy, cần kết hợp một số thuốc như loperamid 2 mg ngày 02 viên, chia 2 lần để kiểm soát triệu chứng này.
Dự phòng tái phát	0,5-1,2 mg uống 1-2 lần/ngày, trung bình 1 mg/ngày kéo dài ít nhất 6 tháng. Cần chú ý giảm liều ở bệnh nhân có bệnh thận mạn, cao tuổi (trên 70 tuổi), ... Trong trường hợp không sử dụng được colchicin, có thể dự phòng bằng các NSAID 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. Thẩm tách máu và lọc máu hấp phụ (haemoperfusion) không hiệu quả do colchicin có thể tích phân bố lớn, liên kết mạnh với protein huyết tương và phân bố

nhanh vào mô. 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 bớt 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 2012 (tập I) mô tả cách xử trí ngộ độc colchicin chi tiết hơn. Cụ thể, mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe dọa tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm co thắt cơ trơn bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thẩm phân

máu, lợi niệu cưỡng bức, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

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

Bệnh nhân có nguy cơ quá liều nếu không hiểu rõ về cách dùng colchicin và các tác dụng không mong muốn có thể gặp của thuốc. Các

biện pháp giáo dục bệnh nhân phù hợp bao gồm:

- 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 bệnh nhân nên được điều chỉnh theo trình độ hiểu biết về y tế của từng người bệnh. Rào cản về ngôn ngữ, khác biệt về văn hóa, khả năng đọc, hiểu thông tin y tế của bệnh nhân có thể là những nguyên nhân vô ý sử dụng quá liều thuốc.

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.