SỐC PHẢN VỆ LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA L-ORNITHIN L-ASPARTAT

Cao Thị Thu Huyền

L-ornithin L-aspartat (LOLA) là dạng muối bền của hai amino acid ornithin và aspartic acid, được chỉ định trong các bệnh gan cấp và mạn tính, như xơ gan, gan nhiễm mỡ, viêm gan, kết hợp với tăng amoniac máu, đặc biệt là trong các biến chứng về thần kinh (bệnh não gan) [1], [2]. LOLA kích thích tổng hợp vòng urê và glutamin, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế giải độc amoniac. Hiện vẫn còn nhiều quan điểm chưa thống nhất về tác dụng hạ amoniac máu của LOLA [1]. Tại Việt Nam, khoảng 100 thuốc có hoạt chất L-ornithin L-aspartat đang được lưu hành trên thị trường với các chế phẩm ở dạng đường tiêm (dung dịch tiêm, dịch truyền, dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền) và đường uống (viên nang, viên nén, siro, …) [3].

Nhìn chung, các phản ứng có hại liên quan đến các chế phẩm chứa LOLA chưa được ghi nhận trong các tài liệu tra cứu thông tin thuốc cũng như chưa được đánh giá đầy đủ trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu về hiệu quả của LOLA đường tiêm truyền trên bệnh nhân xơ gan có tăng amoniac máu, các phản ứng có hại thường gặp được ghi nhận ở mức độ nhẹ như buồn nôn, nôn (tỷ lệ xảy ra lên đến 43% khi dùng ở liều cao 10 g/giờ, nhưng gần như không xuất hiện khi giảm xuống liều 5 g/giờ) [4]. Một nghiên cứu khác về hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh não gan cho thấy LOLA được dung nạp tốt, ngoại trừ khoảng 5% số bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn thường gặp [4].

Tại Việt Nam, vấn đề theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat được chú ý nhiều hơn sau khi các chuỗi báo cáo gồm 21 báo cáo ADR được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ 4 bệnh viện khác nhau trong cả nước liên quan đến cùng một lô thuốc của một nhà sản xuất với biệt dược là Levelamy (L-ornithin L-aspartat) trong khoảng thời gian từ cuối tháng 10 đến đầu tháng 12 năm 2014. Các phản ứng có hại được báo cáo bao gồm sốt, tức ngực, rét run, nôn, buồn nôn, trong một số trường hợp có kèm thêm các biểu hiện nặng như khó thở, tụt huyết áp. Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tiến hành thẩm định khẩn để phản hồi kịp thời cho các bệnh viện và có công văn thông báo tới Cục Quản lý Dược về các chuỗi báo cáo trên. Sau đó, theo công văn số 20958/QLD-CL ban hành ngày 03/12/2014, Cục Quản lý Dược đã thông báo tạm ngừng việc mua, bán và sử dụng trên toàn quốc đối với thuốc tiêm Levelamy (L-ornithin L-aspartat) 500 mg/5 ml, SĐK: VD-17807-12, lô SX: 022014.

Tháng 3/2015, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận một trường hợp tử vong do sốc phản vệ sau khi sử dụng chế phẩm có chứa L-ornithin L-aspartat: Bệnh nhân viêm gan được chỉ định sử dụng L-ornithin L-aspartat, sau khi tiêm thuốc được khoảng 1 ml thì thấy xuất hiện các biểu hiện của sốc phản vệ như kích thích, vật vã, nôn, khó thở, tím tái, mất ý thức rồi ngừng thở, ngừng tim. Bệnh nhân được cấp cứu theo phác đồ chống sốc phản vệ và lọc máu liên tục, tuy nhiên đã tử vong vào ngày hôm sau. Theo ý kiến của các chuyên gia thẩm định, chắc chắn có mối liên quan giữa phản ứng xảy ra với việc sử dụng thuốc nghi ngờ. Tuy nhiên, ngoài hoạt chất L-ornithin L-aspartat, các chuyên gia cũng không loại trừ khả năng bệnh nhân bị dị ứng với thành phần tá dược có mặt trong chế phẩm trên là kali metabisulfit. Các phản ứng quá mẫn như phản vệ liên quan đến kali metabisulfit đã được ghi nhận, trong đó có cả một số trường hợp tử vong, đặc biệt đối với những người có tiền sử dị ứng hoặc mắc bệnh hen suyễn. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra giới hạn hàm lượng sulfit có trong thực phẩm. Tuy nhiên, quy định này chưa được áp dụng đối với thuốc [5]. Bên cạnh đó, cũng có một khả năng khác là phản ứng có hại xảy ra có liên quan đến kỹ thuật tiêm truyền vì cần bảo đảm tốc độ tiêm chậm để không tạo ra áp suất thẩm thấu quá cao, tránh gây tụt huyết áp đột ngột cho bệnh nhân [6]. Do vậy, thuốc nên được pha loãng và truyền tĩnh mạch thay vì tiêm tĩnh mạch chậm.

Dữ liệu về báo cáo ADR được gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia cho thấy các phản ứng có hại có liên quan đến việc sử dụng các thuốc chứa hoạt chất L-ornithin L-aspartat xảy ra với nhiều mức độ và biểu hiện dị ứng khác nhau, từ dị ứng ngoài da (mẩn đỏ, ngứa, …), đau đầu, chóng mặt, nôn, sốt, rét run, đau bụng, tức ngực, … Đặc biệt, có một tỷ lệ khá cao trong các báo cáo nhận được là những phản ứng đe dọa tính mạng như phản ứng phản vệ và sốc phản vệ, với thuốc nghi ngờ là các chế phẩm đường tiêm. Cụ thể, trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại từ năm 2010 đến hết 6 tháng đầu năm 2015, có 20 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ được ghi nhận

trong tổng số 92 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat (chiếm tỷ lệ 21,74%) *(bảng 1)*. Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) năm 2014 cũng đã ghi nhận 332 báo cáo về phản ứng có hại liên quan đến ornithin aspartat, trong đó có 9 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ (chiếm tỷ lệ 2,71%).

Bảng 1: Số lượng báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ liên quan đến L-ornithin L-aspartat trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia

Thời gian	2010	2011	2012	2013	2014	6 tháng đầu 2015
Số báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ	0	3	1	5	9	2
Tổng số báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat	2	8	7	20	39	16

Do dữ liệu phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng L-ornithin L-aspartat chủ yếu dựa trên cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại, cán bộ y tế cần chú ý theo dõi bệnh nhân sau khi sử dụng thuốc để kịp thời xử trí khi các phản ứng có hại xảy ra và gửi báo cáo về phản ứng có hại tới Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Đặc biệt, khi xảy ra phản ứng phản vệ hoặc sốc phản vệ, cần xử trí ngay tại chỗ: Tiêm bắp ngay ở trước bên đùi dung dịch adrenalin 1/1000 (1 mg/ml) với liều tối đa 0,5 mg (đối với người lớn) hoặc 0,3 mg (đối với trẻ em), lặp lại sau mỗi 5-15 phút nếu cần (hầu hết bệnh nhân có đáp ứng sau 1-2 liều); dùng các thuốc kháng histamin, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic (salbutamol) nếu co thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch glucocorticoid (hydrocortison, methylprednisolon); thở oxy (6-8 L/phút), đặt nội khí quản nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% (ví dụ: 5-10 ml/kg trong vòng 5-10 phút đầu đối với người lớn, hoặc 10 ml/kg đối với trẻ em) [7]. Cần lưu ý khi sử dụng các thuốc có chứa L-ornithin L-aspartat qua đường tiêm, đảm bảo kỹ thuật tiêm và thực hiện pha loãng thuốc để truyền tĩnh mạch do trên thực tế khó thực hiện được việc tiêm tĩnh mạch chậm. Đồng thời, thận trọng khi sử dụng các thuốc có chứa tá dược metabisulfit vì nguy cơ sốc phản vệ đã được cảnh báo.

Tài liệu tham khảo:

1. Shahab Abid, et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an Adjuvant Therapy in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2011;21(11):666-71.

2. Full Prescribing Information of HEPA-MERZ (L-ornithine L-aspartate). http://www.mims.com/Philippines/drug/info/Hepa-Merz/?type=full#Indications.

3. Cục Quản lý Dược. Danh mục các thuốc được cấp số đăng ký từ tháng 1/2010 đến tháng 4/2015. http://www.dav.gov.vn/default.aspx?action=detail&newsid=683&type=3.

4. G.Kircheis, et al. Clinical Efficacy of L-ornithine-L-aspartat in the Management of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:453-62.

5. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. *Handbook on Pharmaceutical excipients, 6th Edition* 2009; 577-79.

6. Lynn Dianne Philips. *Manual of IV therapeutics, 3rd Edition*; 383.

7. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal* 2011;4:13–37.