

PHẢN ỨNG DỊ ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHứa SẮT SỬ DỤNG QUA ĐƯỜNG TIÊM TÍNH MẠCH

Nguyễn Phương Thúy

Trong cơ thể, sắt có nhiều chức năng quan trọng, ví dụ ion sắt là thành phần của một số enzym cần thiết cho chuyển giao năng lượng (cytochrom oxydase, xanthin oxydase, ...) và của các hợp chất cần thiết cho vận chuyển oxy (hemoglobin, myoglobin). Thiếu sắt có thể dẫn tới các triệu chứng có mức độ từ nhẹ (đau lưỡi, nuốt khó, loạn dưỡng móng chân, tay, nút kẽ ở góc môi) tới nghiêm trọng như bất thường sản sinh hồng cầu, trong đó hay gặp là thiếu máu liên quan đến thiếu sắt [1]. Thiếu máu liên quan đến thiếu sắt còn là biểu hiện lâm sàng của các tình trạng bệnh lý như suy thận mạn, suy tim mạn tính và ung thư. Tại Việt Nam, có khoảng 178 chế phẩm sắt đường uống (trong đó phần lớn là chế phẩm đa thành phần sắt kết hợp với các vitamin và khoáng chất) và khoảng 13 chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch đang có số đăng ký lưu hành còn hiệu lực. Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam (2015), chế phẩm sắt đường tiêm chỉ được chỉ định trong điều trị thiếu máu chắc chắn do thiếu sắt mà sử dụng đường uống không có hiệu quả, ví dụ bệnh nhân không thể hấp thu qua đường tiêu hóa (nôn nhiều, tắc ruột, viêm loét đại tràng, thiếu máu liên quan đến ung thư, bệnh Spru, ...) [2]. Y văn đã ghi nhận sử dụng chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch tiềm ẩn nguy cơ xảy ra phản ứng có hại, đặc biệt là phản ứng quá mẫn và phản ứng phản vệ [2], [3], [4], [5]. Walters và cộng sự đã phân tích cơ sở dữ liệu Gambro (Gambro Healthcare US medical database) tại Mỹ với 1 066 099 liều sắt dextran tiêm tĩnh mạch cho 48 509 bệnh nhân trong 16 tháng, tỷ lệ biến cố có hại ghi nhận được là 0,69% và tỷ lệ biến cố có hại nghiêm trọng là 0,035% [4]. Đối với chế phẩm sắt carboxymaltose, một đánh giá được thực hiện trên hai thử nghiệm lâm sàng với tổng số 1775 bệnh nhân ghi nhận các phản ứng có hại thường gặp bao gồm buồn nôn (7,2%), tăng huyết áp (3,8%), nóng bừng (3,6%), giảm phosphat máu (2,1%), chóng mặt (2,0%), nôn (1,7%), phản ứng tại vị trí tiêm (1,4%), đau đầu, tụt huyết áp, tăng men gan, loạn vị giác và táo bón (1,1-1,2%) [6]. Trong các nghiên cứu theo dõi độ an toàn hậu mại của chế phẩm sắt sucrose trên 1051 bệnh nhân, ngoài các phản ứng thường gặp như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, đau bụng (xảy ra với tỷ lệ trung bình khoảng 2%), các phản ứng khác bao gồm suy tim sung huyết, nhiễm trùng và loạn vị giác cũng được ghi nhận với tỷ lệ trên 1% [7]. Báo cáo ADR gửi từ cán bộ y tế còn

ghi nhận một số báo cáo nghiêm trọng khác xảy ra trong quá trình sử dụng chế phẩm sắt sucrose, bao gồm: các phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, mất ý thức, co thắt đường hô hấp, khó thở, co giật, kích động, phù, tăng tiết mồ hôi, nhịp tim chậm và sốc tổ niệu [7]. Một nghiên cứu hồi cứu trên 688 183 bệnh nhân sử dụng các chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch cho thấy có 274 (0,040%) bệnh nhân gặp phản ứng phản vệ trong lần phơi nhiễm đầu tiên, 170 (0,025%) bệnh nhân xuất hiện phản ứng phản vệ trong lần tiêm tiếp theo [8]. Nguy cơ xảy ra phản vệ ở lần tiêm đầu tiên là 68 trên 100 000 người sử dụng sắt dextran (95% CI, 57,8-78,7 trên 100 000) và 24 trên 100 000 người sử dụng cho tất cả các chế phẩm sắt đường tiêm khác (sắt sucrose, gluconate, and ferumoxytol) (95% CI, 20,0-29,5 trên 100 000), với tỷ suất OR đã hiệu chỉnh là 2,6 (95% CI, 2,0-3,3; $p < 0,001$) [8]. Tỷ lệ xảy ra phản ứng phản vệ tích lũy sau khi sử dụng tổng liều 1000 mg trong vòng 12 tuần của sắt dextran là lớn nhất (82 trên 100 000 người, 95% CI, 70,5- 93,1) và của sắt sucrose là thấp nhất (21 trên 100 000 người, 95% CI, 15,3- 26,4) [8].

Nhận thấy nguy cơ khi sử dụng các chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch, năm 2013, Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã tiến hành rà soát cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện sau khi thuốc lưu hành trên thị trường và đưa ra cảnh báo về nguy cơ xảy ra các phản ứng dị ứng liên quan đến các chế phẩm sắt đường tiêm mạch cũng như thông tin tới cán bộ y tế những khuyến cáo mới để kiểm soát nguy cơ này, trong đó nhấn mạnh chỉ nên sử dụng các chế phẩm sắt đường tiêm mạch trong điều kiện có đội ngũ cán bộ y tế được đào tạo về cách đánh giá và xử trí các phản ứng dị ứng thuốc; đồng thời đảm bảo đầy đủ và sẵn có các trang thiết bị hồi sức cấp cứu. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân sử dụng các chế phẩm sắt tĩnh mạch để phát hiện các dấu hiệu phản ứng quá mẫn trong quá trình tiêm và sau 30 phút tiêm thuốc.

Ngày 08/8/2013, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã ra công văn số 12886/QLD-TT cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của các chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch, trong đó nhấn mạnh các chế phẩm sắt tiêm tĩnh mạch có thể gây ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng mặc dù trước đó bệnh nhân dung nạp thuốc tốt và không gặp bất kỳ phản

ứng nào. Nguy cơ dị ứng thuốc tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng, tiền sử hen suyễn, eczema hoặc các bệnh lý dị ứng miễn dịch khác. Cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch trên phụ nữ có thai do nguy cơ của thuốc trên cả người mẹ và thai nhi. Phụ nữ có thai chỉ nên sử dụng các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch trong trường hợp thật sự cần thiết và dùng thuốc vào ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ. Trong các giai đoạn này, hiệu quả điều trị

vượt trội rõ ràng so với nguy cơ của thuốc trên thai nhi.

Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ năm 2011-2015 ghi nhận 24 báo cáo liên quan đến các chế phẩm sắt đường tiêm, trong đó phần lớn là phản ứng phản vệ và sốc phản vệ (bảng 1). Trong năm 2015, đã nhận được 3 chuỗi báo cáo về phản ứng phản vệ liên quan đến các chế phẩm sắt đường tiêm từ các bệnh viện khác nhau.

Bảng 1: Số lượng báo cáo về phản ứng dị ứng liên quan đến chế phẩm sắt đường tiêm trong Cơ sở dữ liệu ADR Quốc gia giai đoạn 2011 - 2015

Năm	Tổng số báo cáo	Phản ứng phản vệ/ sốc phản vệ	Phản ứng trên da (mày đay, mẩn ngứa, ...)	Phản ứng trên hệ hô hấp (tức ngực, khó thở, ...)	Đau lưng	Mệt, khó chịu
2011	6	4	-	1	1	-
2012	3	1	2	-	-	-
2013	2	1	-	1	-	-
2014	-	-	-	-	-	-
2015	13	9	1	1	6	3

Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) năm 2015 đã ghi nhận 1528 báo cáo về phản ứng có hại liên quan tới chế phẩm sắt đường tiêm, trong đó có 45,1% báo cáo về phản ứng dị ứng trên da (mày đay, mẩn ngứa, biến đổi sắc tố da), 17,8% báo cáo về phản ứng nôn và buồn nôn, 24,4% báo cáo về phản ứng tức ngực/khó thở và 6,87% báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ.

Để giảm thiểu phản ứng có hại liên quan tới chế phẩm sắt đường tiêm, cán bộ y tế cần lưu ý chỉ kê đơn chế phẩm sắt đường tiêm khi đường uống không đem lại hiệu quả điều trị mong muốn. Phản ứng dị ứng liên quan đến chế phẩm sắt đường tĩnh mạch vẫn có thể xảy ra trên bệnh nhân dung nạp thuốc tốt trong lần dùng trước đó, do vậy việc sử dụng một liều nhỏ thuốc để thử phản ứng trên bệnh nhân trước khi dùng liều điều trị không phải là một cách tin cậy để dự đoán phản ứng. Cần thận trọng với bất kỳ liều nào của các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch sử dụng trên bệnh nhân và theo dõi bệnh nhân sau khi tiêm thuốc ít nhất 30 phút để có thể xử trí kịp thời. Khi xảy ra phản

ứng phản vệ hoặc sốc phản vệ, cần tiêm bắp ngay 0,3-0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1000 (trẻ em: 0,01 mg/kg cân nặng) lặp lại mỗi 5-15 phút (có thể ngắn hơn 3-5 phút tùy đáp ứng và độ nặng trên lâm sàng), thở oxy, đặt nội khí quản nếu cần, truyền dịch tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để tăng thể tích huyết tương, dùng thuốc kháng histamin, xịt thuốc chủ vận beta-adrenergic (ví dụ: salbutamol, terbutalin) nếu có co thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch hydrocortison hoặc methylprednisolon [9].

Khuyến cáo về độ an toàn của các chế phẩm sắt đường tĩnh mạch được các Cơ quan Quản lý Dược phẩm đưa ra chủ yếu dựa trên các báo cáo ADR sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Tuy dữ liệu này cho thấy có mối quan hệ rõ ràng giữa các thuốc chứa sắt dùng qua đường tĩnh mạch và phản ứng quá mẫn, nhưng chưa cho phép so sánh độ an toàn của các muối sắt khác nhau. Do đó, cũng cần lưu ý theo dõi, thu thập và gửi tất cả các báo cáo phản ứng dị ứng liên quan về Trung tâm DI & ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR khu vực thành phố Hồ Chí Minh để có được thông tin đầy đủ giúp đánh giá lợi ích/nguy cơ của các thuốc này.

Tài liệu tham khảo:

1. Auerbach M, Ballard H (2010). Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010 (1):338-347.
2. Bộ Y tế (2015). *Dược thư Quốc gia Việt Nam 2*. Chuyên luận Sắt dextran, trang 1273-1276.
3. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, et al (2000). Safety and efficacy of iron sucrose in patients



sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 36 (1): 88-97.

4. Walters BA, Van Wyck DB (2005). Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (7): 1438-1442.

5. Tomer A, Amir B, Alon G (2015). The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 90 (1): 12-23.

6. David BB, Lawrence TW (2014). Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol.* 5(2): 48 –60.

7. Highlights of prescribing information for Venofer - Initial U.S Approval (2000). Adverse drug reactions, pg. 4-6.

8. Wang C, Graham DJ, Kane RC (2015). Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA.* 314 (19): 2062-2068.

9. World Health Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal* 2011. 4:13-37.