HƯỚNG DẪN KÊ ĐƠN AN TOÀN CHO THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO METHOTREXAT: NGUY CƠ TỬ VONG TIỀM TÀNG DO QUÁ LIỀU

Nguồn: *BPJ* số 64, tháng 10/2014
Người dịch: Đoàn Thị Phương Thảo, Hoàng Hà Phương

Methotrexat thường được sử dụng với liều thấp trong điều trị viêm khớp dạng thấp, một số bệnh lý khác liên quan đến khớp và vẩy nến. Thuốc được kê đơn 1 tuần 1 lần, được ưu tiên lựa chọn do hiệu quả tốt, các tác dụng không mong muốn có thể dự đoán được và chi phí thấp. Tuy nhiên, thuốc cũng có thể gây độc tính nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Mặc dù độc tính này thường gặp hơn khi dùng liều cao, tuy nhiên cũng có thể gặp ở bất kỳ mức liều nào.

Methotrexat thường được kê lần đầu tiên bởi bác sĩ chuyên khoa, sau đó nhiều bệnh nhân sẽ tiếp tục được theo dõi bởi bác sĩ đa khoa và được kê đơn tiếp theo ở tuyến y tế cơ sở. Trong năm 2013, cơ sở dữ liệu của New Zealand đã ghi nhận cứ 1000 bệnh nhân khám bác sĩ đa khoa, có 23,3 đơn chứa methotrexat đã được cấp phát. Do vậy, bác sĩ đa khoa cũng cần nắm rõ các chiến lược kê đơn an toàn của thuốc có nguy cơ cao này và lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu ngộ độc methotrexat.

Cơ chế chống viêm của methotrexat trong viêm khớp dạng thấp hiện chưa rõ ràng, liên quan đến ức chế tổng hợp ADN trong các tế bào viêm, giảm nồng độ tự kháng thể, có tác dụng chống viêm do giải phóng adenosin và giảm nồng độ cytokin trong dịch khớp giúp giảm các triệu chứng viêm và tổn thương khớp. Do có tác dụng ức chế enzym dihydrofolat reductase tham gia quá trình chuyển hóa acid folic, các tác dụng phụ của methotrexat thường liên quan đến chuyển hóa folat (nhưng không liên quan đến tác dụng chống viêm). Do vậy, bệnh nhân điều trị bằng methotrexat thường được dùng bổ sung acid folic.

Tác dụng bất lợi và độc tính của methotrexat

Các tác dụng bất lợi của methotrexat có thể xảy ra ở liều điều trị bao gồm đau đầu, khó chịu, viêm loét miệng và rụng tóc. Trong trường hợp quá liều, có thể xuất hiện nôn, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hóa, ức chế tủy xương nặng và rối loạn chức năng gan. Tổn thương gan kéo dài, thường kèm theo tăng ALT và AST có thể dẫn đến xơ gan. Nhiễm độc gan thường gặp hơn ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ với bệnh gan và bệnh nhân dùng methotrexat điều trị bệnh vẩy nến hơn so với bệnh nhân dùng thuốc để điều trị viêm khớp dạng thấp.

Methotrexat có thể gây viêm phổi cấp, đôi khi đe dọa tính mạng. Bệnh nhân có thể xuất hiện thở gấp, ho khan dai dẳng, kèm theo sốt hoặc không. Khuyến khích chụp X-quang phổi trước khi bắt đầu sử dụng methotrexat để chẩn đoán sớm nguy cơ mắc các bệnh phổi ở giai đoạn sau.

Dùng đồng thời acid folic, thông thường với liều 5 mg/tuần, một vài ngày sau mỗi liều methotrexat, đã được chứng minh làm giảm nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn như đau bụng, buồn nôn hay tăng men gan bất thường, từ đó làm tăng tuân thủ với phác đồ methotrexat.

Methotrexat có thể gây tử vong

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do sử dụng methotrexat ở New Zealand và trên thế giới. Những bệnh nhân này thường dùng methotrexat hàng ngày thay vì hàng tuần do sai sót của bệnh nhân, bác sĩ hoặc dược sĩ. Ở New Zealand, các trường hợp tử vong gần đây nhất được ghi nhận trong năm 2006 và 2012. Tại Anh, Cơ quan An toàn Bệnh nhân Quốc gia đã đưa ra cảnh báo về kê đơn methotrexat năm 2004 sau khi có 25 trường hợp tử vong và 26 biến cố gây hậu quả nghiêm trọng trong vòng 10 năm trở lại. Trong các trường hợp này, một số bệnh nhân tử vong do diễn biến lâm sàng xấu đi ngay cả sau khi đã ngừng methotrexat.

Nguyên nhân thường gặp gây tử vong liên quan đến methotrexat là viêm phổi, có thể không liên quan đến liều, thậm chí chỉ sau khi dùng một liều duy nhất. Ức chế tủy xương là một nguyên nhân tử vong khác, dẫn đến suy đa tạng và xuất huyết tiêu hóa thứ phát.

Khuyến cáo quản lý nguy cơ

Cán bộ y tế có thể thực hiện một số lưu ý quan trọng để giảm thiểu nguy cơ ngộ độc methotrexat và quá liều. Nhìn vào số lượng các ca tử vong phát sinh từ các lỗi đơn giản trong số lần dùng thuốc đã được ghi nhận, điều đáng lưu tâm nhất là cần nhấn mạnh cho bệnh nhân việc **uống methotrexat 1 lần 1 tuần.** Bác sĩ, dược sĩ và bệnh nhân cần có quy trình, biện pháp dự phòng và nhắc nhở để đảm bảo thực hiện đúng chế độ liều.

Các bước trong quá trình tư vấn bệnh nhân để đảm bảo việc uống thuốc hàng tuần:

- Tránh viết "như được kê" trong đơn thuốc - cần viết rõ liều cụ thể đến mg.

- Viết đầy đủ ngày uống thuốc trong đơn (đã có 1 ca tử vong do bệnh nhân nhầm "Mon" (viết tắt của Monday - thứ 2) là viết tắt của "morning" (buổi sáng), dẫn đến uống thuốc hàng ngày thay vì hàng tuần).

- Nhấn mạnh điểm khác biệt của viên 2,5 mg và 10 mg, đặc biệt khi bệnh nhân chuyển đổi các loại viên khác nhau. Chỉ kê một loại viên theo hàm lượng trong cùng thời điểm để tránh uống nhầm viên 10 mg thay vì 2,5 mg.

- Nhấn mạnh với bệnh nhân điểm khác biệt giữa methotrexat và acid folic - đã có trường hợp bệnh nhân uống thuốc này theo chế độ liều của thuốc kia. Một công cụ ghi nhớ đơn giản là "Methotrexat - Monday" (methotrexat vào thứ hai), "Folic acid - Friday" (acid folic vào thứ sáu) giúp đảm bảo liều một lần mỗi tuần cho mỗi ngày khác nhau.

- Duy trì liên lạc giữa bệnh nhân với đội ngũ chăm sóc y tế chuyên khoa và đa khoa. Nghiên cứu thực hiện tại New Zealand cho thấy bệnh nhân được chăm sóc bởi nhân viên y tế chuyên khoa cơ xương khớp có mức độ nhận thức tốt hơn rõ rệt về dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc cũng như liều hàng tuần của methotrexat.

- Nếu bệnh nhân có người chăm sóc, cần yêu cầu họ có mặt tại các buổi khám bệnh, trao đổi với họ về việc phải sử dụng thuốc với liều lượng chính xác (với sự đồng ý của bệnh nhân).

- Trong các buổi thăm khám, hỏi bệnh nhân những câu hỏi cụ thể về việc uống thuốc: bạn uống bao nhiêu viên methotrexat? Uống vào lúc nào?

Lưu ý về tác dụng bất lợi và đảm bảo bệnh nhân hiểu về các tác dụng bất lợi đó:

- Bệnh nhân cần được tư vấn các triệu chứng chính liên quan đến ngộ độc methotrexat như đau họng, loét miệng, sốt, ho khan dai dẳng, nôn hoặc tiêu chảy và yêu cầu bệnh nhân thông báo nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào trong số đó.

- Đảm bảo rằng có sự trao đổi thông tin về tác dụng không mong muốn ghi nhận ở người bệnh giữa bác sĩ đa khoa và bác sĩ chuyên khoa.

Các bước cần làm trong thực hành để đảm bảo bệnh nhân uống thuốc hàng tuần:

- Đảm bảo phần mềm kê đơn (nếu kê đơn trên máy tính) đã mặc định tự động là kê đơn hàng tuần cho methotrexat.

- Ghi chú vào sổ khám bệnh để cảnh báo nhân viên y tế khác về việc báo cáo bất kỳ dấu hiệu nào có thể liên quan đến độc tính của methotrexat.

- Cân nhắc tập huấn ngắn hạn cho đội ngũ nhân viên y tế để nâng cao nhận thức về nguy cơ và triệu chứng của phản ứng bất lợi với methotrexat, đồng thời sử dụng quy trình báo cáo phản ứng bất lợi của methotrexat cho bác sĩ lâm sàng đang điều trị.

- Cần thận trọng với khả năng ghi nhận thông tin không đầy đủ về các vấn đề bệnh nhân gặp phải trong khi dùng methotrexat trong các buổi tái khám và kiểm tra lý do tại sao.

Việc giám sát xét nghiệm đóng vai trò quan trọng (xem *bảng 1*):

- Công thức máu, xét nghiệm chức năng gan, thận, trước khi bắt đầu dùng methotrexat và lặp lại sau 2-4 tuần đầu, sau đó định kì xét nghiệm sau một đến ba tháng nếu các kết quả xét nghiệm bình thường và liều lượng của thuốc tương đối ổn định.

- Cần đảm bảo rằng đã thực hiện các xét nghiệm trong vòng sáu tuần trước khi kê đơn tiếp theo.

- Giảm bạch cầu hoặc tăng men gan có thể phản ánh nguy cơ ngộ độc methotrexat. Trao đổi các kết quả bất thường này với bác sĩ chuyên khoa cơ xương khớp hoặc da liễu. Xem *bảng 1* để biết thêm chi tiết.

- Có thể sử dụng xét nghiệm procollagen 3 (procollagen peptide kết thúc bằng amino type III, hoặc PIIINP) để giám sát mức độ an toàn trên gan khi dùng thuốc ở bệnh nhân vẩy nến. Cũng có thể sinh thiết gan.

Kiểm tra các thuốc dùng đồng thời và việc sử dụng rượu:

- Suy thận có thể làm giảm thải trừ methotrexat và bệnh nhân cần thông báo lại việc sử dụng các loại thuốc làm giảm bài tiết methotrexat như thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs).

- Không nên uống quá 1-2 chén rượu, hai lần mỗi tuần.

- Tránh dùng co-trimoxazol hay trimethoprim đồng thời với methotrexat do tăng nguy cơ ức chế tủy xương.

Các bước dược sĩ cần làm để tránh sai sót trong chế độ liều hàng tuần:

- Đảm bảo đơn thuốc được kê methotrexat đều ghi là uống thuốc hàng tuần và có ghi rõ ràng ngày uống thuốc trong tuần.

- Đảm bảo các cảnh báo trong phần mềm kê đơn được cập nhật và đầy đủ thông tin.

- Trao đổi với bác sĩ kê đơn về liều dùng chính xác trong trường hợp nghi ngờ.

- Đặt các tờ thông tin cảnh báo cho các thuốc nguy cơ cao ở vị trí riêng biệt với các thuốc khác, để có thể kiểm tra và giải thích các

cảnh báo một cách đầy đủ trước khi giao thuốc cho bệnh nhân.

- Trường hợp đơn thuốc được nhập bằng tay vào phần mềm quản lý dược, cần kiểm tra chéo để đảm bảo việc nhập liệu chính xác. Khi điền thông tin, xem lại bản gốc thay vì từ dữ liệu đã nhập trên máy tính để đảm bảo loại trừ mọi sai sót có thể xảy ra khi nhập thông tin kê đơn vào phần mềm máy tính.

- Thận trọng nếu bệnh nhân quay lại lĩnh thêm thuốc không theo lịch, do việc này có thể liên quan đến sai sót trong kê đơn/dùng thuốc.

- Thiết lập một hệ thống để ghi lại các sự kiện "gần như" xảy ra sai sót, giúp xác định các nguồn gây sai sót.

Chống chỉ định dùng methotrexat ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú

Tránh sử dụng methotrexat ở phụ nữ đang mang thai do thuốc gây sẩy thai và có thể gây dị tật trên bào thai đang trong giai đoạn phát triển. Khi bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản được kê đơn methotrexat, cần trao đổi về biện pháp tránh thai phù hợp và tạm ngừng kế hoạch, dự định mang thai trong thời gian dùng thuốc. Các hướng dẫn điều trị cũng khuyến cáo nên sử dụng các biện pháp tránh thai cho bệnh nhân nam dùng methotrexat, mặc dù bằng chứng gần đây cho thấy việc nam giới sử dụng methotrexat không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc sẩy thai.

Bảng 1: Khuyến cáo về các giám sát cần thực hiện trên bệnh nhân dùng methotrexat

Xét nghiệm cần theo dõi	Tần suất	Chỉ tiêu kiểm tra	Cách xử lý
Công thức máu	Thời điểm ban đầu. Mỗi 2-4 tuần, sau đó mỗi một đến ba tháng nếu kết quả xét nghiệm bình thường và khi bệnh nhân đang sử dụng liều ổn định.	Bạch cầu $<3,5 \times 10^9$/L. Bạch cầu trung tính $<2,0 \times 10^9$/L. Tiểu cầu $<150 \times 10^9$/L.	Trao đổi ngay với bác sĩ chuyên khoa.
		MCV >105 fL.	Kiểm tra vitamin B12, folat và TSH. Bổ sung nếu có bất thường.
Xét nghiệm chức năng gan	Thời điểm ban đầu. Mỗi 2-4 tuần, sau đó mỗi một đến ba tháng nếu kết quả xét nghiệm bình thường và khi bệnh nhân đang sử dụng liều ổn định.	AST, ALT >2 lần giới hạn bình thường trên.	Ngừng sử dụng thuốc cho đến khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa. Các yếu tố khác cần xem xét: - Kiểm tra lượng rượu bệnh nhân uống. - Kiểm tra các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng gan (ví dụ NSAIDs).
Creatinin huyết thanh	Thời điểm ban đầu. Thường tiến hành cùng công thức máu và chức năng gan, theo dõi khi thay đổi liều. Mỗi 3 tháng khi bệnh nhân đang sử dụng mức liều ổn định.	Suy giảm chức năng thận rõ rệt.	Giảm liều.
X-quang lồng ngực	Thời điểm ban đầu.		Lặp lại nếu xảy ra triệu chứng trên hô hấp (xem phía dưới).

Triệu chứng	Xử lý
Ngứa hoặc loét miệng	Ngừng methotrexat cho đến khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa. Sử dụng nước súc miệng chứa acid folic có thể giúp giảm viêm loét niêm mạc.
Nôn, buồn nôn, tiêu chảy	Sử dụng methotrexat qua đường tiêm dưới da có thể giúp tránh buồn nôn.
Khởi phát hoặc nặng thêm triệu chứng khó thở hay ho khan (viêm phổi)	Ngừng thuốc và thảo luận khẩn cấp với bác sĩ chuyên khoa. Chụp X-quang ngực và các thăm dò chức năng hô hấp.
Đau họng nặng, bầm tím bất thường	Yêu cầu xét nghiệm công thức máu ngay lập tức và ngừng thuốc đến khi có kết quả xét nghiệm. Trao đổi các kết quả với bác sĩ chuyên khoa.