

CẬP NHẬT THÔNG TIN VỀ ĐỘ AN TOÀN CỦA DOMPERIDON

Nguyễn Mai Hoa, Trần Thị Thu Hằng

Domperidon là thuốc kháng dopamin, được chỉ định để điều trị ngắn hạn triệu chứng nôn và buồn nôn do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tiêm tĩnh mạch domperidon có thể gây co giật, rối loạn vận động cấp, rối loạn nhịp thất, ngừng tim và tử vong. Vì vậy, hiện nay nhiều nước đã cấm sử dụng domperidon đường tiêm [1].

Tại châu Âu, nguy cơ kéo dài khoảng QT và các nguy cơ khác trên tim mạch đã được Ủy ban Cảnh giác dược châu Âu (Pharmacovigilance Working Party - PhVWP) xem xét từ năm 2008. Nhân của thuốc chứa domperidon đã được bổ sung nguy cơ này dựa trên các dữ liệu ở thời điểm đó. Năm 2010, thêm hai nghiên cứu dịch tễ dược học được công bố cho thấy có mối liên hệ giữa nguy cơ rối loạn nhịp thất hoặc đột tử do tim mạch và việc sử dụng domperidon. Dữ liệu từ hệ thống báo cáo phản ứng có hại cũng ghi nhận khả năng có mối liên hệ giữa việc sử dụng domperidon qua các đường đưa thuốc khác ngoài đường tiêm và nguy cơ kéo dài khoảng QT và nguy cơ xoắn đỉnh không phụ thuộc đường dùng [5].

Dựa trên dữ liệu hiện có, ngày 27/10/2011, PhVWP yêu cầu cập nhật nhân thuốc chứa domperidon về nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng, thậm chí đột tử do tim mạch, đặc biệt ở bệnh nhân dùng liều trên 30 mg/ngày và bệnh nhân trên 60 tuổi. PhVWP nhấn mạnh chỉ sử dụng domperidon ở liều thấp nhất có hiệu quả đối với người lớn và trẻ em. Theo PhVWP, cần phải tiến hành thêm các nghiên cứu dịch

tễ dược học được thiết kế tốt hơn để làm rõ mối liên quan giữa việc sử dụng domperidon và các rối loạn trên tim mạch, đặc biệt nhấn mạnh mối quan hệ với liều dùng [3].

Cuối năm 2011 và trong năm 2012, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm Ai-len cũng cảnh báo cán bộ y tế về nguy cơ trên. Các Cơ quan này khuyến cáo bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng nhịp tim bất thường trong khi sử dụng thuốc (chóng mặt, đánh trống ngực, ngất hoặc co giật), cần ngừng dùng domperidon và thông báo ngay cho cán bộ y tế. Đối với cán bộ y tế, chỉ sử dụng domperidon ở liều thấp nhất có hiệu quả đối với người lớn và trẻ em. Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có khoảng thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài (đặc biệt là khoảng QT), bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, hạ magesi máu) và bệnh nhân có bệnh lý chính là bệnh tim mạch (như suy tim sung huyết). Tránh dùng domperidon đồng thời với các thuốc ức chế enzym CYP3A4 chuyển hoá thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT [5], [6], [7], [9].

Sau công bố của PhVWP, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Bỉ (FAMHP) nhận được thêm các báo cáo mới về phản ứng bất lợi trên tim mạch của domperidon. FAMHP cho rằng không nên dùng domperidon trên một số đối tượng bệnh nhân, như bệnh nhân có khoảng QT kéo dài hoặc bệnh nhân có bệnh lý chính là bệnh tim mạch [2]. Theo kiến nghị của FAMHP, ngày 8/3/2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (European Medicines Agency - EMA) quyết định rà soát lại tất cả các dữ liệu liên quan để đánh giá nguy cơ/lợi ích của việc sử dụng domperidon, từ đó, đưa ra quyết định quản lý phù hợp đối với thuốc chứa domperidon trên toàn châu Âu [2].

Dựa trên hai nghiên cứu dịch tễ dược học được công bố năm 2010, tháng 12/2012, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) cũng đưa ra cảnh báo với các cán bộ y tế về nguy cơ rối loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử do tim mạch khi sử dụng domperidon. Các khuyến cáo được TGA đưa ra tương tự các Cơ quan Quản lý Dược phẩm khác



trên thế giới. Ngoài ra, TGA khuyến cáo cán bộ y tế chống chỉ định dùng domperidon đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 có khả năng kéo dài khoảng QT như ketoconazol, erythromycin, fluconazol, voriconazol, clarithromycin và amiodaron. Sử dụng thận trọng domperidon ở bệnh nhân đang dùng các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ domperidon trong huyết tương như itraconazol, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil và các thuốc chống nôn ức chế thụ thể neurokinin-1 ở não (aprepitant). Trong trường hợp cần thiết, có thể tăng liều một cách thận trọng để đạt được hiệu quả điều trị với điều kiện lợi ích của việc tăng liều phải vượt trội hơn so với nguy cơ có thể xảy ra. Liều tối đa hàng ngày của domperidon là 80 mg. Đặc biệt, TGA không khuyến cáo sử dụng domperidon cho trẻ em [4].

Dựa trên khuyến cáo của TGA, tháng 3/2013, Trung tâm Cảnh giác dược thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm Ai Cập cũng đã cảnh báo nguy cơ loạn nhịp thất và đột tử do tim mạch khi sử dụng domperidon cho cán bộ y tế [8].

Trong hai năm 2011 và 2012, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận được 4 báo cáo liên quan đến domperidon. Trong đó, không có báo cáo nào về phản ứng bất lợi rối loạn nhịp thất hay ngừng tim đột ngột. Phần lớn các báo cáo đều là phản ứng không nghiêm trọng với các biểu hiện trên da (mày đay, mẩn, ngứa, sưng môi), chỉ có một báo cáo duy nhất về sốc phản vệ. Từ năm 2010 đến năm 2012, cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đã ghi nhận được 659 báo cáo liên quan đến domperidon, trong đó có 24 báo cáo (3,6%) liên quan đến rối loạn nhịp tim (nhịp tim chậm, ngừng tim, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ, kéo dài khoảng QT, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh).

Khuyến cáo cho cán bộ y tế

- Nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng hoặc đột tử do tim mạch cao hơn ở bệnh nhân dùng liều domperidon hàng ngày lớn hơn 30 mg và bệnh nhân trên 60 tuổi.

- Sử dụng domperidon với mức liều thấp nhất có hiệu quả ở người lớn và trẻ em.

- Chống chỉ định dùng đồng thời domperidon với các thuốc ức chế CYP3A4 có khả năng làm kéo dài khoảng QT như ketoconazol, erythromycin, fluconazol, voriconazol, clarithromycin và amiodaron.

- Sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân có nguy cơ cao như:

+ Có khoảng thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài (đặc biệt là khoảng QT).

+ Sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ domperidon trong huyết tương như itraconazol, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil và các chất chống nôn ức chế thụ thể neurokinin-1 ở não (aprepitant).

+ Bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, hạ magnesi máu).

+ Bệnh nhân có bệnh lý chính là bệnh tim mạch (như suy tim sung huyết).

- Trong trường hợp cần thiết, có thể tăng liều dùng domperidon để đạt được hiệu quả điều trị. Tuy nhiên lợi ích của việc tăng liều phải vượt trội hơn so với nguy cơ có thể xảy ra.

-Liều tối đa hàng ngày của domperidon là 80 mg/ngày.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. Chuyên luận Domperidon. *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. 2012, tập 1.
2. European Medicines Agency. "Review of domperidone started". 7th March 2013.
3. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Working Party. "Domperidone - Risk of cardiac disorders". 27th October 2011.
4. Therapeutic Goods Administration. "Domperidone (Motilium) - serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death". *Medicines Safety Update*, Volume 3, Number 6. December 2012.
5. Irish Medicines Board. "Domperidone - Risk of cardiac disorders". *Drug Safety Newsletter*, Number 45. November 2011.
6. Health Sciences Authority. "Domperidone and risk of cardiac arrhythmia and sudden cardiac death". *Adverse Drug Reaction News*, Volume 14, Number 1. April 2012.
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. "Domperidone: small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death". *Drug Safety Update*. May 2012.
8. Egyptian Drug Authority, Egyptian Pharmaceutical Vigilance Center. "Domperidone - Serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death". *Newsletter*, Volume 4, Number 3. March 2013.
9. Health Canada. "Domperidone Maleate - Association with Serious Abnormal Heart Rhythms and Sudden Death (Cardiac Arrest)". 7th March 2012.