

Các loại thuốc có khả năng không phù hợp trong Nhi khoa: Danh sách KIDs

(Rachel S. Meyers, PharmD, Jennifer Thackray, PharmD, Kelly L. Matson, PharmD, Christopher McPherson, PharmD, Lisa Lubsch, PharmD, Robert C. Hellinga, PharmD, and David S. Hoff, PharmD)

Để đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn trên bệnh nhân nhi, bác sĩ điều trị cần xem xét những thay đổi dược động học và dược lực học của các loại thuốc được kê cho bệnh nhân trong nhóm tuổi này. Với sự nỗ lực tạo ra một tiêu chuẩn chăm sóc để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn trên nhóm bệnh nhân này, một danh sách các loại thuốc có khả năng không phù hợp cho bệnh nhi đã được xây dựng và được gọi là “Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics” hay “Danh sách KIDs”.

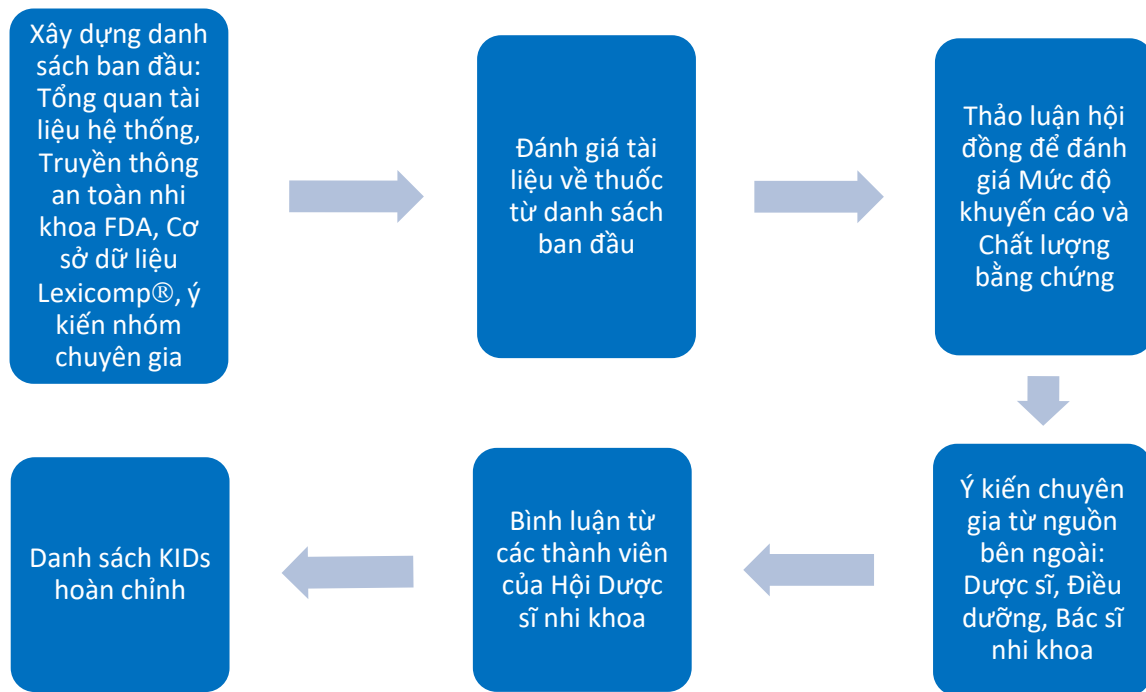
Tóm tắt

Một nhóm chuyên gia gồm 7 dược sĩ từ Hiệp hội Dược sĩ Nhi khoa được thành lập để đánh giá các tài liệu y văn cấp 1, cấp 2 và cấp 3; Truyền thông An toàn Nhi khoa của FDA; cơ sở dữ liệu điện tử Lexicomp và thông tin sản phẩm cho các loại thuốc được coi là có khả năng không phù hợp khi sử dụng cho bệnh nhi. Thông tin được đánh giá bằng cách sử dụng các tiêu chí xác định trước. Tiến hành tìm kiếm trên PubMed, bằng cách sử dụng các thuật ngữ sau: "biến cố có hại của thuốc" HOẶC "phản ứng có hại của thuốc". Việc tìm kiếm giới hạn các nghiên cứu trên người; dưới 18 tuổi; báo cáo ca, các nghiên cứu quan sát hoặc các thử nghiệm lâm sàng; và ngôn ngữ tiếng Anh. Không giới hạn thời gian nghiên cứu. Kết quả tìm kiếm được sử dụng để xây dựng một danh sách dựa trên bằng chứng về các loại thuốc phù hợp với tiêu chí đã đưa ra,

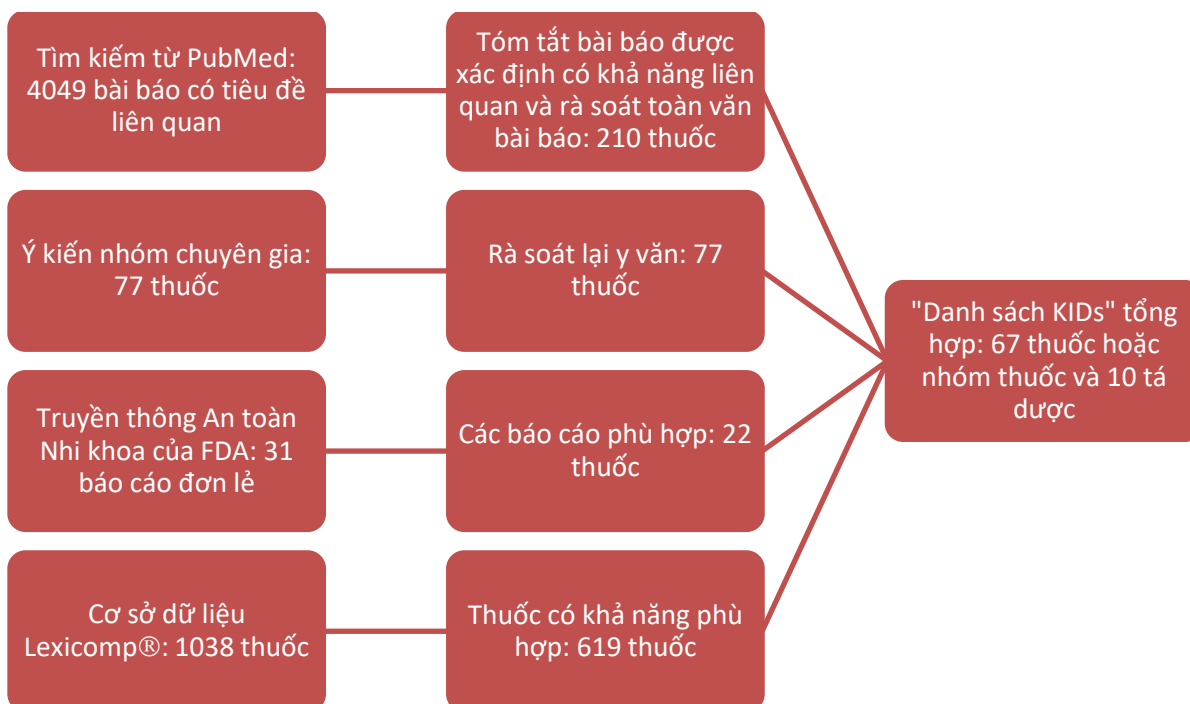
sau đó được bình duyệt và trải qua thời gian lấy ý kiến công khai 30 ngày trước khi hoàn thiện. Phương pháp xây dựng danh sách KIDs được trình bày trong Hình 1.

Kết quả tìm kiếm từ PubMed ghi nhận 4049 kết quả với các tiêu đề khác nhau, trong đó 210 tiêu đề được cho là có liên quan để đánh giá đầy đủ. Các khuyến cáo của chuyên gia bổ sung thêm 77 loại thuốc đáng lưu ý. Tài liệu truyền thông An toàn Nhi khoa của FDA và cơ sở dữ liệu Lexicomp đã đưa ra 22 và 619 loại thuốc. Kết quả rà soát y văn, ý kiến nhóm chuyên gia, Truyền thông An toàn Nhi khoa của FDA và tìm kiếm từ cơ sở dữ liệu Lexicomp được tóm tắt trong Hình 2.

Sau khi thẩm định, bình duyệt và đánh giá công khai cuối cùng có 67 loại thuốc và/hoặc nhóm thuốc cùng 10 tá dược được đưa vào danh sách. Tham khảo danh sách trong Bảng 1 và Bảng 2.



Hình 1. Phương pháp xây dựng danh sách KIDS



Hình 2. Kết quả rà soát y văn, ý kiến nhóm chuyên gia, Truyền thông An toàn Nhi khoa của FDA và tìm kiếm từ cơ sở dữ liệu Lexicomp

Bảng 1. Hoạt chất có nguy cơ gây hại cho bệnh nhi - Danh sách KIDs

STT	Thuốc	Nguy cơ	Khuyến cáo	Mức độ khuyến cáo	Chất lượng bằng chứng
1	atazanavir	Vàng da nhân não	Thận trọng trên trẻ sơ sinh trừ khi thực hiện được các xét nghiệm được lý di truyền	Yếu	Rất thấp
2	Benzocain	Methemoglobin máu	Tránh sử dụng cho trẻ dưới một tuổi trong trường hợp mọc răng hoặc viêm họng	Mạnh	Cao
3	Camphor	Co giật	Thận trọng trên trẻ em	Yếu	Thấp
4	Carbinoxamin*	Tử vong	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Mạnh	Thấp
5	Cetriaxon	Vàng da nhân não	Thận trọng trên trẻ sơ sinh	Yếu	Rất thấp
6	Cloramphenicol	Hội chứng Xám	Tránh sử dụng cho trẻ sơ sinh trừ khi giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh	Mạnh	Cao
7	Clorhexidin	Bỏng hóa học	Thận trọng trên trẻ sơ sinh nhẹ cân	Mạnh	Cao
8	Codein	Suy hô hấp, tử vong	Tránh sử dụng cho trẻ em trừ khi thực hiện được các xét nghiệm được lý di truyền	Mạnh	Cao
9	Darunavir	Co giật, tử vong	Tránh sử dụng cho trẻ < 3 tuổi hoặc < 10 kg	Mạnh	Rất thấp
10	Daptomycin	Biến cố có hại trên thần kinh cơ và xương	Thận trọng cho trẻ < 1 tuổi	Yếu	Rất thấp
11	Dicloxacilin	Vàng da nhân não	Thận trọng trên trẻ sơ sinh	Yếu	Rất thấp
12	Dicyclomin	Ngừng thở	Tránh sử dụng cho trẻ dưới 6 tháng	Mạnh	Thấp
13	Difluprednat*	Tăng nhãn áp	Thận trọng trên trẻ em	Yếu	Thấp
14	Diphenoxylat và atropin	Suy hô hấp, tử vong	Tránh sử dụng cho trẻ < 6 tuổi	Mạnh	Trung bình
15	Gentamycin dạng mỡ tra mắt	Phản ứng trên mắt nghiêm trọng	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh	Mạnh	Cao
16	Hexaclorophen*	Độc tính thần kinh	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh	Mạnh	Cao
17	Indinavir	Sỏi thận Tăng bilirubin máu	Tránh sử dụng trên trẻ em Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh	Mạnh Mạnh	Cao Thấp
18	<i>Các chất đối kháng dopamin</i> Chlorpromazin Fluphenazin Haloperidol Metoclopramid Perphenazin Pimozid	Loạn trương lực cơ cấp (rối loạn vận động); tăng nguy cơ suy hô hấp, thoát mạch và tử vong khi sử dụng đường tĩnh mạch	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi Thận trọng trên trẻ em	Mạnh với: Chlorpromazin Fluphenazin Haloperidol Perphenazin Pimozid Prochlorperazin Promethazin	Trung bình

	Prochlorperazin Promethazin Trifluoperazin Trimethobenzamid			Trifluoperazin Yếu với: Metoclopramid Trimethobenzamid	
19	Ivermectin (uống)	Bệnh não gan	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Yếu	Thấp
20	Lamotrigin	Phát ban da nghiêm trọng	Thận trọng trên trẻ em; cần tăng dần liều	Mạnh	Cao
21	Chế phẩm chứa lidocain 2% tác dụng tại chỗ (viscous)	Co giật, loạn nhịp tim, tử vong (do ức chế TKTW, co giật hoặc loạn nhịp)	Tránh sử dụng trên trẻ < 1 tuổi trong trường hợp mọc răng	Mạnh	Cao
22	Linaclotid	Tử vong do mất nước	Tránh sử dụng cho trẻ < 6 tuổi	Yếu	Rất thấp
23	Lindan	Co giật, co cơ	Tránh sử dụng cho trẻ < 10 tuổi hoặc < 50 kg	Trung bình	Thấp
24	Loperamid	Tắc ruột, hôn mê	Tránh sử dụng cho trẻ dưới 1 tuổi trong tiêu chảy nhiễm khuẩn cấp	Mạnh	Cao
25	<i>Macrolid</i> Azithromycin Erythromycin (uống và tĩnh mạch)	Hẹp môn vị phi đại	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh, trừ trường hợp điều trị bệnh ho gà do Bordetella pertusis (azithromycin) hoặc viêm phổi do Chlamydia trachomatis (azithromycin và erythromycin) Cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi điều trị nhiễm Ureaplasma (azithromycin)	Mạnh	Cao
26	Malathion*	Tăng hấp thu (ngộ độc phosphat hữu cơ)	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Yếu	Rất thấp
27	Meperidin (pethidin)	Suy hô hấp	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh Thận trọng trên trẻ em	Mạnh	Cao
28	Midazolam	Chảy máu não thất nghiêm trọng, tổn thương não do thiếu máu cục bộ hoặc tử vong	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh nhẹ cân	Mạnh	Cao
29	Dầu khoáng, uống	Viêm phổi lipid	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Mạnh	Thấp
30	Naloxon	Co giật	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh sau hồi sức hậu sản	Mạnh	Cao
31	Nitrofurantoin	Thiếu máu tan máu	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh	Yếu	Rất thấp
32	Olanzapin	Hội chứng chuyển hóa (tăng cân, tăng lipid máu, tăng đường huyết)	Thận trọng khi dùng dài hạn (> 24 tuần) cho trẻ em	Mạnh	Cao

33	Cần opioid	Suy hô hấp	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh Thận trọng trên trẻ em	Mạnh	Cao
34	Paregoric*	Hội chứng thở gấp, co giật, ức chế TKTW, tụt đường huyết	Tránh sử dụng trên trẻ em	Mạnh	Cao
35	Plecanatid*	Tử vong do mất nước	Tránh sử dụng cho trẻ < 6 tuổi	Yếu	Rất thấp
36	Propofol	Hội chứng truyền propofol; tỷ lệ ở trẻ em cao hơn người lớn do cần liều lượng propofol cao hơn, đặc biệt trong trạng thái động kinh	Tránh sử dụng liều > 4 mg/kg/giờ trong thời gian dài hơn 48 giờ	Mạnh	Trung bình
37	Dung dịch chứa natri phosphat thụt tháo trực tràng	Rối loạn điện giải, tổn thương thận cấp, loạn nhịp tim, tử vong	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Mạnh	Cao
38	Natri polystyren sulfonat	Thủng đại tràng	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh nhẹ cân	Yếu	Thấp
39	Sulfonamid Bạc sulfadiazin Sulfadiazin Sulfamethoxazol	Vàng da nhân não	Tránh sử dụng trên trẻ sơ sinh trừ trường hợp sử dụng phối hợp với pyrimethamin điều trị nhiễm Toxoplasma bẩm sinh (sulfadiazin)	Yếu	Rất thấp
40	Các salicylat Aspirin Bismuth subsalicylat Cholin magnesi trisalicylat Magnesi salicylat Methenamin, natri hydrophosphat, phenyl salicylat, xanh methylen và hyoscyamin Methyl salicylat (tại chỗ) Acid salicylic Salsalat	Hội chứng Reye's	Thận trọng trên trẻ em nghi ngờ nhiễm virus (cúm hoặc thủy đậu)	Yếu	Rất thấp
41	Các tetracyclin Demeclocyclin Tetracyclin	Biến màu răng (demeclocyclin và tetracyclin)	Thận trọng cho trẻ < 8 tuổi Thận trọng cho trẻ < 8 tuổi Thận trọng trên trẻ sơ sinh	Mạnh Mạnh Mạnh	Cao Cao Trung

		Gảm sản men răng (tetracyclin) Làm chậm phát triển xương ở trẻ đẻ non (tetracyclin)			bình
42	Corticoid tại chỗ (tác dụng trung bình, mạnh và rất mạnh)	Ức chế thượng thận; tỷ lệ hấp thu toàn thân ở trẻ em cao hơn người lớn	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi do hăm tã	Mạnh	Thấp
43	Tramadol	Suy hô hấp	Thận trọng cho trẻ em trừ khi thực hiện được xét nghiệm dược lý di truyền	Yếu	Thấp
44	Chống trầm cảm ba vòng Desipramin Imipramin	Đột tử do tim	Tránh sử dụng trên trẻ em (desipramin) Thận trọng trên trẻ em (imipramin)	Mạnh	Cao (desipramin) Trung bình (imipramin)
45	Acid valproic và dẫn chất	Viêm tụy Tử vong do nhiễm độc gan	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi Thận trọng khi sử dụng cho trẻ < 6 tuổi	Mạnh	Cao
46	Verapamil	Suy tim	Tránh sử dụng cho trẻ < 1 tuổi	Yếu	Thấp
* Hoạt chất chưa có số đăng ký lưu hành tại Việt Nam					

Bảng 2. Tá dược có nguy cơ gây hại khi sử dụng trên bệnh nhân nhi

STT	Tá dược	Nguy cơ	Khuyến cáo	Mức độ khuyến cáo	Chất lượng bằng chứng
1	Benzyl alcol, natri benzoat, acid benzoic	Hội chứng thở gấp	Tránh phơi nhiễm ở mức liều > 99 mg/kg/ngày đối với trẻ sơ sinh (ngoại trừ natri phenylacetat/natri benzoat sử dụng trong điều trị rối loạn chuyển hóa ure)	Mạnh	Cao
2	Ethanol/ethyl alcol (ngoại trừ ethanol lock)	Ức chế TKTW, tụt đường huyết	Thận trọng trên trẻ < 6 tuổi; sử dụng ethanol hàm lượng tối đa 5% v/v với giám sát của bác sĩ lâm sàng	Mạnh	Trung bình
3	Isopropyl alcol	Bỏng hóa học	Thận trọng trên trẻ sơ sinh nhẹ cân	Mạnh	Thấp
4	Methylparapen, propylparapen	Vàng da nhân não	Thận trọng ở trẻ < 2 tháng	Mạnh	Rất thấp
5	Phenylalanin	Các rối loạn liên quan nhận thức và hành vi	Tránh sử dụng ở trẻ không rõ kết quả xét nghiệm phenylacetone niệu	Mạnh	Cao
6	Polysorbat 80	Hội chứng E-Ferol	Tránh sử dụng ở trẻ < 1 tuổi (tất cả các loại hàm lượng)	Mạnh	Cao
7	Propylen glycol	Nhiễm toan lactic, ức chế TKTW, tan máu, co giật	Tránh sử dụng liều > 3 g/ngày và thận trọng với liều > 34 mg/kg/ngày trên trẻ sơ sinh	Mạnh	Trung bình

Tổng quan y văn và thảo luận của nhóm chuyên gia là căn cứ để biên soạn danh sách các hoạt chất và tá dược cần tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng ở tất cả bệnh nhân nhi hoặc một nhóm bệnh nhân nhi nhất định. Danh sách KIDs là công cụ nhằm cải thiện an toàn sử dụng thuốc trên trẻ em. Danh sách này cung cấp cho bác sĩ một điểm khởi đầu trong quyết định lâm sàng, giống như một tài liệu tham khảo dựa trên bằng chứng về nguy cơ liên quan đến các thuốc chống chỉ định tương đối ở bệnh nhân nhi. Danh sách này cũng là tài liệu tham khảo phản ánh chính xác nguồn gốc và mức độ bằng chứng hỗ trợ chống chỉ định và làm nổi bật lỗ hổng kiến thức trong các tài liệu đã xuất bản. Các khuyến cáo trong danh sách này sẽ tiếp tục được cập nhật dựa vào các nghiên cứu mới và kinh nghiệm lâm sàng. Mặc dù kiến thức về dược lý học trên bệnh nhi đã tăng lên đáng kể, những nỗ lực không ngừng nhằm thúc đẩy nghiên cứu về dược lý trẻ em sẽ cải thiện mức độ chuyên sâu và chất lượng của các lần tái bản tiếp theo của danh sách KIDs.

Một số định nghĩa, quy ước trong nghiên cứu:

Các thuốc có nguy cơ sử dụng không phù hợp là “thuốc hoặc nhóm thuốc nên tránh sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vì chúng tiềm ẩn nguy cơ cao đối với trẻ em và có sẵn các lựa chọn thay thế an toàn khác”. Danh sách này đóng vai trò là tài liệu tham khảo và không thay thế đánh giá lâm sàng hoặc sử dụng như tài liệu có tính chất pháp lý. Tùy nhu cầu của từng bệnh nhân, việc điều trị một hay nhiều bệnh lý hoặc các tình

huống đặc biệt có thể không áp dụng các khuyến nghị của danh sách này. Việc lựa chọn các loại thuốc thích hợp cho bệnh nhi cần có sự tham gia của một nhóm chăm sóc sức khỏe có xem xét mong muốn của trẻ và những người giám hộ hợp pháp.

Tránh sử dụng so với thận trọng. Hai khuyến cáo được sử dụng trong Danh sách KIDs là “tránh sử dụng” và “thận trọng”. “Tránh sử dụng” được áp dụng khi khuyến cáo có mức độ mạnh hoặc tác dụng có hại tiềm ẩn ở mức đe dọa tính mạng hoặc gây tàn tật cho người bệnh. “Thận trọng” được sử dụng để mô tả khuyến cáo cho các loại thuốc có chất lượng bằng chứng thấp, rất thấp hoặc mức độ khuyến cáo yếu, hoặc trong trường hợp bệnh nhi thực sự cần điều trị bằng thuốc có khả năng gây nguy cơ cao hơn khi sử dụng trên người lớn.

Mức độ “khuyến cáo”. Đây là phân loại của nhóm chuyên gia mô tả mức độ nghiêm trọng của một phản ứng có hại. Hầu hết các bác sĩ lâm sàng được dự đoán sẽ chọn cách thực hành theo khuyến cáo với các khuyến cáo mức độ “mạnh”. Hàm ý của khuyến cáo này là bác sĩ lâm sàng sẽ chọn tránh sử dụng hoặc sử dụng thuốc một cách thận trọng khi có thông tin về một phản ứng có hại (adverse drug reaction – ADR) cụ thể. Ngược lại, một khuyến cáo “yếu” có thể dẫn đến các quyết định lâm sàng của bác sĩ khác biệt rõ rệt trên từng người bệnh do phụ thuộc vào điều kiện và mong muốn của bệnh nhân, người nhà bệnh nhân.

Chất lượng bằng chứng. Chất lượng bằng chứng phản ánh tổng hợp thông tin đã

được công bố. Bằng chứng chất lượng cao có mức độ khuyến cáo mạnh hơn bằng chứng chất lượng thấp. Với bằng chứng có “chất lượng cao”, thông tin hoặc nghiên cứu được công bố thêm rất ít có khả năng làm thay đổi khuyến nghị hoặc ước tính về ADR. Với bằng chứng có “chất lượng trung bình”, nghiên cứu sâu hơn có thể có tác động quan trọng đến mức đánh giá vì có

thể ảnh hưởng hoặc thay đổi bằng chứng liên quan đến một khuyến nghị. Ước tính “chất lượng thấp” ngụ ý rằng thông tin hoặc nghiên cứu được công bố thêm có khả năng ảnh hưởng đến ước tính hiệu quả và có khả năng thay đổi kết luận. Bằng chứng có "chất lượng rất thấp" ngụ ý rằng bất kỳ ước tính nào về hiệu quả đều rất không chắc chắn.

Tham khảo

Bản tiếng Anh (Thư viện Y khoa quốc gia Hoa Kỳ): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134587/>
Bản tiếng Việt (Trung tâm DI & ADR Quốc gia): <http://magazine.canhqiaduc.org.vn/Magazine/Details/245>

Người soạn
(Ký và ghi rõ họ tên)

Khoa dược
(Ký và ghi rõ họ tên)

Lãnh đạo bệnh viện
(Ký và ghi rõ họ tên)

Phạm Thị Thảo