

PARACETAMOL

NGĂN NGỪA TÁC DỤNG BẤT LỢI THÔNG QUA SỬ DỤNG HỢP LÝ

DS. HOÀNG ÁNH VÂN - DS. LƯƠNG ANH TÙNG
(Trường Đại học Dược Hà Nội)

RÀ SOÁT TIỀN SỬ BỆNH VÀ TIỀN SỬ DÙNG THUỐC CỦA BỆNH NHÂN ĐỂ ĐÁNH GIÁ XEM BỆNH NHÂN CÓ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CẦN PHẢI GIẢM LIỀU PARACETAMOL HAY KHÔNG.

KHUYẾN BỆNH NHÂN ĐỌC KỸ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐỂ NẮM RÕ CÁCH SỬ DỤNG PARACETAMOL AN TOÀN.

ĐẢM BẢO LIỀU DÀNH CHO BỆNH NHÂN NHI ĐƯỢC TÍNH DỰA TRÊN CÂN NẶNG CHÍNH XÁC CỦA BỆNH NHÂN VÀ DÙNG DỤNG CỤ LẤY THUỐC PHÙ HỢP VỚI DẠNG THUỐC LÔNG TRONG TẤT CẢ CÁC LẦN SỬ DỤNG THUỐC.



Mặc dù tương đối an toàn, paracetamol đã được xác định là nguyên nhân hàng đầu gây suy gan ở Canada với khoảng 4500 người phải nhập viện hàng năm do quá liều paracetamol và khoảng 6% số bệnh nhân này bị tổn thương gan. Tổn thương gan có thể xảy ra do quá liều paracetamol cố ý hoặc không cố ý, và có thể không hồi phục.

Paracetamol là một thuốc giảm đau được sử dụng rộng rãi với nhiều chế phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất. Tính đến đầu năm 2017, gần 500 sản phẩm chứa paracetamol đã có mặt trên thị trường Canada, với hơn 350 thuốc không cần kê đơn (OTC). Cơ quan Y tế Canada (Health Canada) gần đây đã ước tính 4 tỷ đơn vị liều paracetamol đã được bán ra ở thị trường nước này mỗi năm.

Bản tin này nhấn mạnh cho cả cán bộ y tế, nhà sản xuất dược phẩm và người tiêu dùng những nỗ lực then chốt để củng cố tính an toàn, các nguồn lực quan trọng và khuyến cáo chiến lược dựa trên các sáng kiến gần đây của Cơ quan Y tế Canada nhằm tăng cường việc sử dụng paracetamol an toàn ở Canada.

CÁC SÁNG KIẾN CỦA CANADA NHẪM TĂNG CƯỜNG SỬ DỤNG AN TOÀN PARACETAMOL

Cơ quan Y tế Canada đã tiến hành các đánh giá về tính an toàn (được mô tả chi tiết trong phần sau), ban hành những khuyến cáo dành cho cộng đồng và yêu cầu cập nhật thông tin trên nhãn thuốc OTC chứa paracetamol. Các nhân viên y tế và cộng đồng có thể tìm thấy các đường dẫn (link) đến đây và các nguồn liên quan trên trang web của chính phủ Canada về tính an toàn của paracetamol.

Các nỗ lực của Viện Thực hành An toàn Thuốc Canada (ISMP Canada) nhằm củng cố việc sử dụng an toàn paracetamol bao gồm ban hành thư cung cấp thông tin về paracetamol nằm trong chương trình an toàn thuốc dành cho bệnh nhân tại trang web SafeMedicationUse.ca, phát hành "Chú ý về Paracetamol" (*Spotlight on Acetaminophen*) - một trang thông tin trực tuyến dành riêng cho tính an toàn của paracetamol, và công bố các chiến lược sử dụng paracetamol an toàn trên các phương tiện truyền thông xã hội.

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA PARACETAMOL CỦA CƠ QUAN Y TẾ CANADA VÀ NHỮNG THAY ĐỔI QUY ĐỊNH QUẢN LÝ GẦN ĐÂY

Năm 2009, một đánh giá an toàn ban đầu về các sản phẩm chứa paracetamol không kê đơn dẫn đến cập nhật nhãn thuốc bao gồm tăng cường cảnh báo về nguy cơ nghiêm trọng, có thể dẫn đến tử vong do tổn thương gan trong trường hợp sử dụng quá liều paracetamol. Năm 2014, Cơ quan Y tế Canada đã hoàn thành đánh giá an toàn sâu hơn về paracetamol, kết quả cho thấy hầu hết các trường hợp quá liều paracetamol là do cố ý và gần 20% trường hợp không cố ý (xem Lưu ý 1). Hơn nữa, tỷ lệ các trường hợp tổn thương liên quan đến paracetamol do quá liều không cố ý đã tăng từ 27% trong năm 2006 lên đến 45% trong năm 2011. Đánh giá an toàn lưu ý rằng các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng phổ biến hơn trong các trường hợp quá liều không cố ý và liên quan đến cả các thuốc chứa paracetamol đơn thành phần hoặc thuốc kê đơn phối hợp paracetamol và thuốc giảm đau opioid.

Mặc dù hầu hết các trường hợp tổn thương gan liên quan đến paracetamol là do sử dụng liều cao hơn 4 g/ngày (liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo ở Canada), đánh giá này đã lưu ý rằng độc tính trên gan đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân dùng liều hàng ngày thấp hơn. Trong đó, nhiều bệnh nhân có bệnh gan, uống nhiều rượu, suy dinh dưỡng và/hoặc sử dụng paracetamol trong thời gian dài hơn khuyến cáo. Tại Hoa Kỳ, một nhà sản xuất biệt dược chứa paracetamol đã tự nguyện giảm liều tối đa hàng ngày cho người lớn từ 4g xuống còn 3g trên tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, nhưng công ty đó không thực hiện thay đổi nhãn này ở Canada.

Bảng 1 liệt kê một số biện pháp giảm thiểu nguy cơ được cân nhắc từ đánh giá an toàn của paracetamol, trong đó, một số biện pháp đã được thực hiện ở các quốc gia khác như Hoa Kỳ, Vương quốc Anh, Úc và New Zealand.

Tiếp tục xử lý vấn đề tổn thương gan do paracetamol, tháng 9/2016, Cơ quan Y tế Canada yêu cầu cập nhật nhãn cho các sản phẩm OTC chứa paracetamol cũng như cập nhật thông tin cho cộng đồng. Các cải tiến trong quy định ghi nhãn được tóm tắt trong Lưu ý 2.

Các đường link đến các tài liệu nguồn, bao gồm tờ thông tin "Hãy nói về paracetamol", và áp phích "Biết rõ liều paracetamol của bạn" đã được đưa lên trang web về thông tin của paracetamol của Cơ quan Y tế Canada năm 2016. Ngoài ra, Cơ quan Y tế Canada đã lưu ý cho các nhà sản xuất giới hạn lượng paracetamol trong các sản phẩm phối hợp kê đơn là 325 mg trong một đơn vị phân liều.



LƯU Ý 1:

CÁC NGUYÊN NHÂN CÓ THỂ DẪN ĐẾN SỬ DỤNG QUÁ LIỀU PARACETAMOL KHÔNG CỐ Ý

- TIN TƯỜNG RẰNG CÁC THUỐC BÁN KHÔNG KÊ ĐƠN TẠI HIỆU THUỐC KHÔNG GÂY TÁC HẠI NGHIÊM TRỌNG.
- CHƯA NHẬN THỨC RÕ TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC TUẦN THỦ LIỀU TỐI ĐA HÀNG NGÀY CỦA PARACETAMOL.
- SAI SÓT KHI SỬ DỤNG THUỐC TRÊN BỆNH NHI LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH SAI LIỀU VÀ LẤY SAI LIỀU CẦN SỬ DỤNG.
- TÊN SẢN PHẨM DỄ GÂY NHẦM LẪN (VÍ DỤ DÙNG CÙNG MỘT TÊN CHO CÁC THUỐC CHỮA CÁC HOẠT CHẤT KHÁC NHAU).
- SỬ DỤNG ĐỒNG THỜI NHIỀU THUỐC CHỨA PARACETAMOL.



LƯU Ý 2:

CÁC CẢI TIẾN VỀ AN TOÀN TRÊN NHÃN THUỐC PARACETAMOL DẠNG OTC Ở CANADA NĂM 2016

- HƯỚNG DẪN RÕ RÀNG HƠN, NHẤN MẠNH RẰNG:
 - + NÊN DÙNG LIỀU THẤP NHẤT CÓ HIỆU QUẢ.
- + KHÔNG NÊN DÙNG QUÁ LIỀU TỐI ĐA HÀNG NGÀY ĐƯỢC KHUYẾN CÁO.
- + KHÔNG NÊN DÙNG QUÁ THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC KHUYẾN CÁO.
- + TUẦN THỦ CÁC THẬN TRỌNG NẾU DÙNG THUỐC VỚI ĐỒ UỐNG CHỨA CỒN.
 - CẢI TIẾN CÁCH TRÌNH BÀY TRÊN NHÃN ĐỂ NHẤN MẠNH SẢN PHẨM CÓ CHỨA PARACETAMOL THÔNG QUA GHI CHÍNH XÁC TỪ NGŨ, PHÒNG CHỮ VÀ MÀU SẮC CHO CẢ CÁC THUỐC ĐƠN VÀ ĐA THÀNH PHẦN.
- BỔ SUNG MỘT BẢNG THÔNG TIN THUỐC ĐỂ CUNG CẤP CÁC HƯỚNG DẪN, CẢNH BÁO VÀ THÔNG TIN AN TOÀN KHÁC MỘT CÁCH NHẤT QUẢN, DỄ HIỂU VỚI NGƯỜI SỬ DỤNG (BẮT BUỘC TỪ NĂM 2021).
- KHUYẾN CÁO DỤNG CỤ ĐO LIỀU CẦN ĐƯỢC CUNG CẤP KÈM THEO TẤT CẢ CÁC DẠNG THUỐC LÔNG VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC PHẢI NÊU "CHỈ DÙNG DỤNG CỤ ĐO LIỀU ĐƯỢC CUNG CẤP" (KHUYẾN CÁO, KHÔNG BẮT BUỘC).

Ở Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 11887/QLD-TT ngày 14/7/2014 cung cấp thông tin cho các cơ sở khám, chữa bệnh, đơn vị kinh doanh dược phẩm về quyết định của Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) yêu cầu các nhà sản xuất thuốc kê đơn dạng phối hợp các thuốc giảm đau và paracetamol cần giới hạn hàm lượng paracetamol không vượt quá 325 mg trong mỗi viên nén hoặc viên nang nhằm bảo vệ bệnh nhân khỏi nguy cơ tổn thương gan nặng do dùng quá liều paracetamol. Theo đó, ngày 14/01/2014, FDA Hoa Kỳ khuyến cáo các cán

Bảng 1: Một số chiến lược giảm thiểu nguy cơ

CHIẾN LƯỢC GIẢM THIỂU NGUY CƠ	CẢNH BÁO TRONG ĐÁNH GIÁ AN TOÀN CỦA PARACETAMOL	ĐƯỢC THỰC HIỆN Ở CÁC QUỐC GIA KHÁC
Bổ sung các cảnh báo trên bao bì và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc	Có - để nhấn mạnh và cải tiến nhãn sản phẩm	Có (Hoa Kỳ, Vương Quốc Anh)
Đóng gói thuốc dạng vỉ	Không	Có (Vương Quốc Anh)
Giới hạn kích thước đóng gói	Có	Có (Vương Quốc Anh, Úc, New Zealand)
Giới hạn hàm lượng paracetamol trong các sản phẩm kê đơn	Có - hạn chế hàm lượng paracetamol trong các sản phẩm phối hợp với opioid	Có (Hoa Kỳ)
Bổ sung dụng cụ đo liều chính xác cho tất cả các thuốc chứa paracetamol dạng lỏng dành cho trẻ em	Có - được khuyến cáo trong hướng dẫn năm 2016	Có (Hoa Kỳ, Vương Quốc Anh)
Giảm liều tối đa khuyến cáo hàng ngày	Có - nhưng không được thực hiện như kết quả phản hồi của nhà sản xuất	Không - không được thực hiện bởi FDA, nhưng được thực hiện tự nguyện bởi một công ty ở Hoa Kỳ
Giới hạn hàm lượng tối đa của paracetamol trên tất cả các sản phẩm là 325 mg trong một đơn vị phân liều	Có - vốn đã thực hiện cho các sản phẩm kê đơn, nhưng thiếu hỗ trợ đầy đủ để tiến hành trên các sản phẩm không kê đơn	Có (Hoa Kỳ) - cho các sản phẩm kê đơn
Xây dựng và tiến hành chiến lược giáo dục	Có	Có (Hoa Kỳ, Vương Quốc Anh)

bộ y tế nên ngừng kê đơn và cấp phát các chế phẩm thuốc kê đơn dạng phối hợp có chứa hàm lượng paracetamol >325 mg trong mỗi viên nén, viên nang hoặc trong mỗi đơn vị phân liều khác. Theo FDA Hoa Kỳ, các dữ liệu hiện có không chứng minh được rằng việc sử dụng paracetamol >325 mg trong mỗi đơn vị phân liều đem lại lợi ích gia tăng vượt trội hơn so với nguy cơ tăng tổn thương trên gan. Thêm vào đó, việc giới hạn hàm lượng paracetamol trên mỗi đơn vị phân liều sẽ giảm nguy cơ tổn thương gan nặng do vô ý sử dụng quá liều paracetamol dẫn đến suy giảm chức năng gan, ghép gan, hoặc tử vong.

Trước đó, ngày 14/01/2014, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 687/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật cảnh báo nguy cơ phản ứng phụ nghiêm trọng trên da của thuốc chứa hoạt chất paracetamol. Theo công văn này, bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

CÁC THUỐC GIẢM ĐAU THAY THẾ PARACETAMOL

Cộng đồng và các nhân viên y tế đều ngày càng nhận thức rõ nguy cơ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến paracetamol. Do đó, cần xem xét đến các lựa chọn điều trị giảm đau thay thế, bao gồm các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID) hoặc các opioid; tuy nhiên, những thuốc này cũng tiềm ẩn những nguy cơ riêng và có thể không phù hợp cho một số bệnh nhân. Các NSAID có thể làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi trên tiêu hóa, thận và tim mạch. Tác dụng bất lợi của các opioid bao gồm an thần và táo bón, cũng như nguy cơ gây nghiện và quá liều.

Các biện pháp điều trị không dùng thuốc, bao gồm các can thiệp về tâm lý và xã hội, liệu pháp thể dục, có thể hiệu quả trong điều trị đau mạn tính ở một số bệnh nhân. Do đó, các nguy cơ và lợi ích của các liệu pháp sẵn có cần được đánh giá cẩn thận bởi bác sĩ và bệnh nhân và/hoặc gia đình bệnh nhân trước khi quyết định kế hoạch điều trị.

KHUYẾN CÁO DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ

- Xem xét tiền sử bệnh và tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân trước khi kê đơn hoặc khuyến cáo sử dụng paracetamol để xác định bệnh nhân đang sử dụng sản phẩm chứa paracetamol hay không, hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ yêu cầu phải giảm liều thuốc hay không.
- Hướng dẫn bệnh nhân về sử dụng paracetamol an toàn, khuyến bệnh nhân đọc kỹ tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo sản phẩm.
- Đối với bệnh nhân nhi, trợ giúp cha mẹ bệnh nhi về các khía cạnh điều trị:
 - + Tính liều paracetamol cần thiết.
 - + Đảm bảo cân nặng của trẻ được xác định chính xác bằng đơn vị kilogram.
 - + Hiểu về lượng (liều) thuốc được sử dụng, ở dạng viên nén hoặc lỏng.
 - + Biết cách dùng dụng cụ đo liều phù hợp cho thuốc dạng lỏng.
- Cung cấp thông tin cho bệnh nhân về các biện pháp không dùng thuốc để điều trị đau.

KẾT LUẬN

Mặc dù có những nỗ lực để tăng cường tính an toàn trong sử dụng paracetamol, các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng liên quan đến paracetamol vẫn tiếp tục được ghi nhận ở Canada và trên thế giới. ISMP Canada ủng hộ hoạt động theo dõi đang được tiến hành về các trường hợp độc tính trên gan liên quan đến paracetamol và tiếp tục thực hiện các biện pháp an toàn để giảm thiểu nguy cơ gặp tác dụng bất lợi từ loại thuốc được sử dụng phổ biến này.♦