

## KHÔNG DÙNG CHẾ PHẨM CAFEIN CÓ NATRI BENZOAT CHO TRẺ SƠ SINH ĐỂ NON!

ĐÀO VĂN PHAN  
Trường Đại học Y Hà Nội

Cafein (1,3,7-trimethylxanthin) đang được chỉ định cho chứng ngừng hô hấp ở trẻ đẻ non trước 34 tuần tuổi, nặng dưới 1800 gam, xuất hiện trong 3-5 ngày đầu.

Năm 1973, Kuzemco và Paala (*Arch Dis Child* 1973, 48:404-406) là những tác giả đầu tiên đã dùng theophyllin (1,3-dimethylxanthin, cùng nhóm xanthin với cafein)) để điều trị và dự phòng ngừng thở trẻ sơ sinh do thuốc thấm qua được hàng rào máu-não, kích thích trung tâm hô hấp và làm tăng tính nhạy cảm của trung tâm này với CO<sub>2</sub>. Ngoài ra, theophyllin còn làm tăng cung lượng tim, tăng dung tích sống của phổi nên dự phòng được ngừng thở tái phát.

Năm 1977, Aranda và cs (*J Pediatr* 1977, 90:467-472) dùng cafein citrat và nhận thấy tác dụng điều trị của nó có thể còn tốt hơn cả theophyllin. Sau này nhiều tác giả đã xác nhận trong điều trị ngừng hô hấp trẻ sơ sinh, *Cafein có nhiều ưu điểm hơn theophyllin* do có phạm vi an toàn trong điều trị rộng hơn ( nồng độ điều trị là <20mcg/mL máu trong khi nồng độ độc là >50 mcg/mL), các tác dụng không mong muốn như gây nhịp tim nhanh, kích thích thần kinh trung ương, rối loạn tiêu hoá ít gặp hơn, nồng độ trong huyết tương ít giao động do thời gian bán thải dài, chỉ cần dùng mỗi ngày một lần. Trẻ không đáp ứng với theophyllin có thể vẫn đáp ứng với cafein.

Từ 1981, Gershanik và cs (*Clin Res* 1981, 29:895 a) đã công bố những trường hợp chết của trẻ đẻ non sơ sinh do truyền thuốc có chất bảo quản là *benzyl alcohol*, trong khi không gặp tai biến tử vong ở trẻ truyền thuốc không có benzyl alcohol làm chất bảo quản. Bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm độc là trạng thái toàn huyết chuyển hoá tiến triển đến suy hô hấp cấp với thở hỗn hển (gaspung respiration); nhiều trẻ có co giật xuất huyết nội sọ, hạ huyết áp, truy tìm mạch. Bình thường, trong cơ thể, benzyl alcohol bị nhanh chóng oxy hoá thành *acid benzoic* rồi được liên hợp với glycin ở gan để bị thải trừ qua thận dưới dạng *acid hippuric*. Ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ non tháng, chức năng gan chưa thực hiện được đầy đủ phản ứng liên hợp nên *acid benzoic* bị tích lũy trong cơ thể, gây toàn huyết chuyển hoá.

Trên cơ sở đó, Cơ quan quản lý thực phẩm – thuốc (FDA) đã khuyến cáo *không dùng* cho trẻ sơ sinh các dung dịch thuốc truyền tĩnh mạch có chứa benzyl alcohol làm chất bảo quản.

Tuy nhiên, ở Việt Nam cũng như nhiều nước đang phát triển trên thế giới, các dạng bào chế cafein (tiêm, uống) vẫn dùng *natri benzoat* làm chất bảo quản! Các

thầy thuốc khi sử dụng thuốc cũng không quan tâm tới vai trò của tá dược.

Trên lâm sàng, nhiều tác giả đã nhận thấy *acid benzoic* gây hội chứng thở hỗn hển. *In vitro* và các thực nghiệm trên súc vật đã chứng minh rằng *benzoat* đẩy bilirubin đang gắn vào albumin huyết tương ra dạng tự do, làm tăng bilirubin máu. ở trẻ đẻ non, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, albumin huyết tương còn kém về số lượng và chất lượng nên khả năng gắn bilirubin rất kém, mặt khác, gan chưa đủ trưởng thành để nhanh chóng khử độc bilirubin tự do bằng phản ứng liên hợp với glycin như trên người bình thường cho nên khi bilirubin tự do tăng sẽ nhanh chóng thấm vào não gây các biến chứng khó thở, bủ bủ, toàn thân vô cảm, co giật rồi hôn mê.

Vì những lý do trên, cafein có natri benzoat không được dùng cho trẻ sơ sinh. Hiện đã được thay thế bằng cafein citrat.

Các dạng chế phẩm của cafein và các muối của nó đã được dùng rộng rãi ở Châu Âu từ hơn 2 thập kỷ nay để điều trị ngắn hạn cho cơn ngừng thở ở trẻ sơ sinh non tháng. Tuy nhiên, mặc dù đã được dùng trong lâm sàng lần đầu tiên từ 1977, qua nhiều năm nghiên cứu, với kinh nghiệm từ nhiều trung tâm y học, *chế phẩm an toàn cafein citrat* chỉ mới được phép lưu hành khoảng mười năm nay:

Ở Pháp có cafein citrat 25 mg/mL, ống 2ml (tương đương 12,5 mg cafein base/ml) dạng uống, được lưu hành từ 31 tháng 12 năm 1997.

Ở Anh, dung dịch tiêm 5 mg/mL được dùng từ năm 2008.

Ở Mỹ có *Cafcit* tiêm (cafein citrat 60 mg/3 mL) và *Cafcit* dung dịch uống (cafein citrat 60 mg/3 mL) được FDA cho lưu hành từ 21/9/1999.

Ở Việt Nam: để đáp ứng nhu cầu điều trị hiện tại Cục quản lý dược đã cấp quota để nhập khẩu *Cafcit* tiêm. *Cafcit* tiêm và uống đã được nộp hồ sơ lên Cục quản lý dược để xin được cấp phép lưu hành chính thức.

Vì cafein citrat dạng tiêm có tính acid cao nên không tiêm bắp, chỉ tiêm truyền tĩnh mạch.

### **Liều khuyến cáo:**

Liều tải: cafein citrat 20 mg/kg (tương đương 10 mg/kg cafein base) truyền tĩnh mạch ít nhất trong 30 phút.

Liều duy trì: cafein citrat 5 mg/kg/ngày (tương đương 2,5mg/kg/ngày cafein base), truyền tĩnh mạch

sau liều tải 24h, mỗi ngày 1 lần trong thời gian ít nhất là 10 phút.