

BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 2-2024



DIADR

Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội

<http://canhgiacduoc.org.vn>

MỤC LỤC



GIẢM THIỂU SAI SỐT ĐỂ ĐẢM BẢO AN TOÀN TRONG SỬ DỤNG THUỐC PHÒNG BỆ THẦN KINH - CƠ 1

DƯỢC SĨ CẦN NẮM ĐƯỢC GÌ VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI COLCHICIN? 10

MỘT SỐ TÍN HIỆU MỚI VỀ PHẢN ỨNG TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM 14

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 16

Chịu trách nhiệm xuất bản: GS. TS. Nguyễn Hải Nam
Chịu trách nhiệm nội dung: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
Ban biên tập và trị sự: ThS. Nguyễn Mai Hoa
ThS. Đặng Bích Việt

Cơ quan xuất bản: Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội
Điện thoại: (024) 3933 5618
Email: di.pvcenter@gmail.com

GIẢM THIỂU SAI SÓT ĐỂ ĐẢM BẢO AN TOÀN TRONG SỬ DỤNG THUỐC PHONG BẾ THẦN KINH – CƠ

Trần Ngân Hà tổng hợp dịch

Thuốc phong bế thần kinh - cơ (atracurium, cistracurium, pancuronium, pipecuronium, rocuconium, suxamethonium, vecuronium) được xếp là nhóm thuốc có nguy cơ cao do đã có những bằng chứng về hậu quả gây tổn thương nghiêm trọng, thậm chí tử vong khi có sai sót trong quá trình sử dụng [2], [4], [5], [8]. Nhóm thuốc này được sử dụng trong quá trình đặt nội khí quản, trong phẫu thuật cho bệnh nhân đặt nội khí quản và để tạo điều kiện thở máy cho các bệnh nhân nguy kịch. Tuy nhiên, thuốc phong bế thần kinh – cơ vô tình vẫn được sử dụng cho cả bệnh nhân người lớn và bệnh nhi mà không được hỗ trợ hô hấp phù hợp. Do thuốc gây tê liệt các cơ cần thiết cho chức năng hô hấp dẫn đến có thể gây tổn thương để lại dị tật, thậm chí tử vong nếu tình trạng liệt cơ hô hấp không được kiểm soát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm. Sau khi bệnh nhân được sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ, tình trạng suy hô hấp sẽ tiến triển, ban đầu ảnh hưởng đến các nhóm cơ nhỏ như cơ mặt và cơ bàn tay, sau đó di chuyển đến các nhóm cơ lớn hơn ở chân, tay và thân, cho đến khi tất cả các nhóm cơ bị tê liệt và ngừng hô hấp. Ý thức của bệnh nhân vẫn được bảo tồn và có thể cảm thấy sợ hãi khi không thể thở, cảm giác đau vẫn được duy trì. Những cảm nhận này có thể rất tồi tệ với bệnh nhân và có thể gây ra các sang chấn tâm lý bao gồm cả chứng rối loạn căng thẳng sau chấn thương [7].

Hệ thống báo cáo sai sót trong sử dụng thuốc của Viện thực hành an toàn thuốc Hoa Kỳ (ISMP MERP) đã ghi nhận hơn 100 báo cáo sai sót liên quan đến thuốc phong bế thần kinh – cơ. Tuy nhiên, tỷ lệ tổn thương thực tế do sai sót liên quan đến sử dụng thuốc phong bế thần kinh – cơ cao hơn nhiều so với mức được ghi nhận trong hệ thống báo cáo sai sót trong sử dụng thuốc. Mặc dù, một số sai sót ghi nhận xảy ra trong quá trình gây mê tại phòng mổ, tuy nhiên đa số sai sót đã xảy ra ngoài môi trường này như tại khoa Cấp cứu, khoa Chẩn đoán hình ảnh, Điện quang can thiệp, khoa Hồi sức tích cực và các đơn vị y tế, phẫu thuật, tâm thần khác. Sai sót thường gặp nhất liên quan đến nhóm thuốc này là sử dụng sai thuốc. Một phân tích năm 2009 trên 154 biến cố được ghi nhận trong giai đoạn 5 năm cho thấy thuốc phong bế thần kinh - cơ đã không có chỉ định sử dụng trong khoảng 50% các trường hợp sử dụng

sai thuốc. Nhân viên y tế cho rằng họ đã sử dụng thuốc khác, do đó bệnh nhân không được hỗ trợ thông khí nhân tạo. Hơn 80% lỗi do sử dụng sai thuốc xảy đến với người bệnh và khoảng 1/4 trong đó gây tổn hại cho người bệnh. Tỷ lệ này cao hơn đáng kể khi so sánh với tỷ lệ tổn hại do tất cả các sai sót khác (<1%) trong cùng thời gian theo dõi [7]. Năm 2017, Tổ chức an toàn người bệnh ISMP và ECRI đã phân tích 261 biến cố bất lợi liên quan đến thuốc phong bế thần kinh – cơ cho thấy 174 biến cố được chứng minh là do sai sót khi sử dụng thuốc và các sai sót này được ghi nhận ở tất cả các giai đoạn của quá trình sử dụng thuốc. Trong đó, sai sót xảy ra nhiều nhất trong thực hiện thuốc/theo dõi bệnh nhân (48 trường hợp), bảo quản không đảm bảo (45 trường hợp) và sai thuốc/sai liều (45 trường hợp) [2].

NHỮNG SAI SÓT CÓ THỂ GÂY BIẾN CỐ BẤT LỢI

Những sai sót khi sử dụng thuốc phong bế thần kinh – cơ có thể do một hoặc nhiều nguyên nhân, sau đây là những nguyên nhân gây sai sót và một số ví dụ đã ghi nhận:

Sự giống nhau về nhãn thuốc và bao bì

Một điều dưỡng cấp cứu đã tiêm nhầm pancuronium thay vì vắc xin cúm cho một số bệnh nhân dẫn đến hậu quả bệnh nhân bị khó thở và suy hô hấp. Trường hợp này may mắn không gây tổn thương vĩnh viễn cho người bệnh. Tuy nhiên, nguyên nhân dẫn tới sự nhầm lẫn này là do các lọ thuốc có cùng kích thước và nhãn khá giống nhau lại được bảo quản sát nhau trong tủ lạnh [7].

Một số nhân viên y tế đã báo cáo mỗi quan ngại về sự giống nhau của lọ thuốc Novaplus (flumazenil) 0,5 mg/ 5 mL và vecuronium 10 mg sau khi gỡ bỏ nắp màu (Hình 1, bên trái). Ngoài ra, cả 2 lọ đều có thể được tồn trữ trong tủ trực ở khu vực thực hiện thủ thuật, dẫn tới làm tăng nguy cơ nhầm lẫn. Một ví dụ khác, màu sắc và hình dáng nhãn tương tự dẫn đến sự giống nhau của lọ vecuronium 20 mg và vancomycin 1 g (Hình 1, bên phải), đặc biệt là khi đã tháo nắp. Cả hai đều chứa bột đông khô màu trắng cần phải hoàn nguyên trước khi sử dụng [7].



Hình 1. Sau khi tháo nắp, những lọ thuốc này trông rất giống nhau và sự nhầm lẫn có thể dẫn đến hậu quả rất nghiêm trọng (Nguồn ảnh: ISMP)

Tính năng gợi nhớ trên máy tính không đảm bảo an toàn

Trong quá trình nhập đơn thuốc có dịch truyền cisplatin, tính năng gợi nhớ trên máy tính sau khi nhập ký tự “cis”, trường tên thuốc đã tự hoàn thành bằng cisatracurium. Điều này dẫn tới tạo ra nhãn thuốc cho thuốc phong bế thần kinh - cơ và sau đó thuốc nhầm lẫn được cấp phát, và sử dụng cho người bệnh [7].

Quản lý thuốc sau khi rút ống nội khí quản

Tại khoa Hồi sức tích cực, một bệnh nhân thở máy đang được truyền vecuronium và kali clorid. Sau khi bệnh nhân được rút ống nội khí quản, túi dịch truyền chứa vecuronium vẫn còn trong phòng. Nhân viên y tế đã nhầm túi dịch truyền đó là dịch truyền kali clorid và truyền cho bệnh nhân. Ngay sau khi bắt đầu dùng thuốc, bệnh nhân ngừng thở, phải đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp trong 6 giờ nữa [7].

Ống tiêm không được dán nhãn hoặc dán nhãn sai

Tại khoa Cấp cứu, các ống tiêm nước muối đóng gói sẵn để tráng rửa không có sẵn, vì vậy hàng ngày điều dưỡng đã chuẩn bị các ống tiêm nước muối từ các lọ đa liều. Ở một trường hợp, vecuronium được chuẩn bị để sử dụng cho một bệnh nhân bị chấn thương ở khoa Cấp cứu, tuy nhiên thực tế lại không sử dụng. Ống tiêm này không được dán nhãn và vô tình được đặt cùng với các ống tiêm nước muối. Sau đó, ống tiêm chứa vecuronium vì nhầm lẫn đã được sử dụng để truyền tĩnh mạch cho một bệnh nhi 3 tuổi dẫn đến yếu cơ và ngừng thở. Bệnh nhi nhanh chóng được đặt nội khí quản và thở máy nên đã tránh được tổn thương không hồi phục [7].

Một bác sĩ gây mê đã bị gián đoạn trong quá trình chuẩn bị ống tiêm midazolam và rocuronium. Khi quay lại, bác sĩ đã sử dụng một ống tiêm cho bệnh nhân vì tin rằng ống tiêm đó

có chứa midazolam. Bác sĩ lại bị gọi đi và khi quay lại, bệnh nhân đã không có phản xạ đáp ứng. Bệnh nhân được đặt nội khí quản và dùng thuốc giải độc, cuộc phẫu thuật đã phải hoãn lại. Sau đó, nguyên nhân được xác định là bác sĩ gây mê đã tiêm nhầm ống tiêm có chứa rocuronium [7].

Bảo quản không an toàn

Tại Việt Nam, năm 2013 đã ghi nhận trường hợp 3 trẻ sơ sinh bị tiêm nhầm rocuronium thay vì vắc xin viêm gan B. Hậu quả, cả 3 trẻ đều tử vong. Nguyên nhân được xác định do 1 bác sĩ gây mê đã đặt lọ rocuronium vào ngăn tủ lạnh bảo quản vắc xin viêm gan B. Lọ vắc xin viêm gan B và lọ rocuronium lại có kích cỡ gần bằng nhau và màu sắc gần giống nhau [9].



Hình 2. Các lọ thuốc gần giống nhau được bảo quản chung (Nguồn ảnh: Internet)

Trong y văn đã mô tả, một số trẻ sơ sinh đã bị tiêm nhầm atracurium thay vì vắc xin viêm gan B, dẫn tới tình trạng trẻ bị suy hô hấp. Hậu quả, một trẻ bị tổn thương không hồi phục và một trẻ sơ sinh khác bị tử vong. Nguyên nhân được xác định do một bác sĩ gây mê của một phòng mổ gần đó đã đặt lọ atracurium vào tủ lạnh bảo quản gần những lọ vắc xin viêm gan B và các lọ này nhìn trông giống nhau. Trên thực tế, tình trạng bảo quản chung các loại thuốc với vắc xin tương tự vẫn tiếp tục diễn ra [7].

Kê đơn nhầm bệnh nhân trên hồ sơ bệnh án điện tử

Một bác sĩ nội trú đã kê đơn điện tử vecuronium nhầm cho một bệnh nhân

khác có tên tương tự trong cùng một đơn vị y tế. Trong khi, bệnh nhân đúng đã được thở máy và đang ở khoa Hồi sức tích cực. Dược sĩ và kỹ thuật viên đã không đặt câu hỏi về việc truyền dịch thuốc này cho bệnh nhân ở đơn vị y tế. Sau đó, việc kiểm tra chéo độc lập đã được thực hiện bởi 2 điều dưỡng trước khi dùng thuốc cho bệnh nhân, tuy nhiên cả 2 điều dưỡng đều không nhận thức được rằng bệnh nhân cần phải thở máy khi dùng loại thuốc này [7].

Thiếu kiến thức về dùng thuốc và yêu cầu thở máy

Một bác sĩ cấp cứu đã chỉ định dùng vecuronium và midazolam trước khi đặt nội khí quản cho một bệnh nhân bị chấn thương. Tuy nhiên, bác sĩ đã nhập nhầm đơn các thuốc này vào hồ sơ bệnh án điện tử của một bệnh nhân khác. Một điều dưỡng đã thực hiện y lệnh mà không nhận thức rằng vecuronium sẽ làm tê liệt các cơ hô hấp. Sau khi điều dưỡng rời khỏi phòng, bệnh nhân đã rơi vào tình trạng bất tỉnh. Đội cấp cứu sau đó đã đến can thiệp tuy nhiên bệnh nhân không hồi phục [7].

Hoán đổi ống tiêm

Trước khi gây mê, suxamethonium đã vô tình được sử dụng thay vì fentanyl. Bác sĩ gây mê đã rút cả hai loại thuốc vào các syringe 2 mL và dán một nhãn có màu đỏ - đen cho ống tiêm chứa suxamethonium (màu nhãn trong gây mê dành riêng cho thuốc phong bế thần kinh - cơ) và một nhãn của nhà sản xuất cung cấp cho syringe chứa fentanyl (nhãn này cũng có màu đen và đỏ). Sau đó, bác sĩ gây mê đã lấy nhầm syringe có chứa suxamethonium để sử dụng cho bệnh nhân vì tin rằng nó có chứa fentanyl dựa trên vị trí của syringe trên bàn [7].

Một bệnh nhân khác đã bất tỉnh sau khi tiêm nhầm tĩnh mạch cisatracurium thay cho midazolam do hoán đổi syringe. Bệnh nhân này trước đó đã

phải đặt nội khí quản và tiến hành phẫu thuật. Ngoài ra, hai trường hợp hoán đổi syringe khác liên quan đến cisatracurium bên ngoài phòng mổ cũng đã được báo cáo [7].



Hình 3. Các ống tiêm cùng thể tích nếu không dán nhãn phân biệt rõ ràng có thể bị hoán đổi khi sử dụng [3]

Không có sẵn thuốc đối kháng

Một số bác sĩ báo cáo rằng các thuốc hòa giải tác dụng của thuốc ức chế thần kinh – cơ (như neostigmin, sugammadex) không có sẵn ở phòng mổ hay các đơn vị y tế để sử dụng khi cần thiết. Một nhân viên y tế đã báo cáo các thuốc hòa giải giãn cơ được để trong tủ có khóa và không thể tiếp cận được [7].

Thuốc còn sót lại trong đường truyền

Tại một đơn vị chăm sóc sau gây mê, một điều dưỡng đã tiêm 1 liều hydromorphon qua đường truyền tĩnh mạch ở cánh tay trái của bệnh nhân. Dây truyền tĩnh mạch ở cánh tay phải của bệnh nhân đã khóa nên điều dưỡng đã mở và tráng đường truyền. Khoảng hai phút sau, bệnh nhân đã ngừng cửա quạ và ngừng thở, bão hòa oxy giảm xuống còn 40%. Bác sĩ gây mê đã được gọi đến và vấn đề được cho là do rocuronium còn sót lại trong đường truyền tĩnh mạch đã được truyền vào bệnh nhân. Neostigmin sau đó đã được sử dụng để đảo ngược tác dụng của thuốc ức chế thần kinh - cơ [7].

KHUYẾN NGHỊ THỰC HÀNH AN TOÀN VỚI THUỐC PHONG BẾ THẦN KINH - CƠ

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng tiếp tục được ghi nhận với các thuốc phong bế thần kinh – cơ khi không có biện pháp đảm bảo an toàn phù hợp. Nguyên nhân gây biến cố bất lợi rất đa dạng nhưng yếu tố gây ra tổn hại và tử vong nhiều nhất liên quan đến vô tình sử dụng thuốc phong bế thần kinh – cơ khi đang có ý định sử dụng một loại thuốc khác. Vì vậy, nguyên tắc quan trọng nhất để đảm bảo an toàn là tuân thủ đúng việc kê đơn, bảo quản, lựa chọn, chuẩn bị và thực hiện thuốc cho bệnh nhân [4]. Để giảm thiểu nguy cơ gây tổn hại do thuốc phong bế thần kinh – cơ, cần xem xét các khuyến nghị bao gồm các khuyến nghị chính là những can thiệp ưu tiên nhất mà bệnh viện và các phòng mổ nên thực hiện, kèm theo các khuyến nghị bổ sung giúp giảm thiểu các sai sót thường gặp nói chung mà không giới hạn riêng cho thuốc phong bế thần kinh – cơ.

Khuyến nghị chính

Giới hạn tiếp cận

Không lưu trữ thuốc phong bế thần kinh - cơ ở những khoa/phòng không cần thiết sử dụng. Chỉ cho phép dự trữ ở phòng mổ, đơn vị Cấp cứu và đơn vị Điều trị tích cực, nơi bệnh nhân được hỗ trợ hô hấp và theo dõi sát sao. Cần nhắc giới hạn số lượng thuốc phong bế thần kinh – cơ trong danh mục thuốc tủ trực và loại bỏ lưu trữ khỏi tủ trực khi điều kiện cho phép. Thường xuyên kiểm tra lại khu vực bảo quản thuốc (cả bên trong và bên ngoài), bao gồm cả các thuốc cần bảo quản lạnh và xem xét có khả năng xảy ra nhầm lẫn hay không. Việc hạn chế tiếp cận sử dụng các thuốc này là một biện pháp mạnh giúp ngăn ngừa sai sót do vô tình sử dụng [4].

Chuẩn hóa việc kê đơn

Với các đơn vị ngoài phòng mổ hoặc phẫu thuật, việc chỉ định dùng thuốc phong bế thần kinh – cơ chỉ nên là một phần của quy trình đặt nội khí quản hoặc chỉ định để duy trì mức độ tê liệt cụ thể khi bệnh nhân thở máy. Không chấp nhận kê đơn thuốc phong bế thần kinh – cơ cho chỉ định “sử dụng khi cần thiết cho trường hợp kích động”. Thiết lập quy trình quy định tự động ngừng các thuốc này trong hồ sơ bệnh án điện tử sau khi rút ống nội khí quản. Hoàn toàn không cho phép các lệnh kê đơn “tiếp tục dùng thuốc tương tự” khi chuyển viện/chuyển khoa. Ngoài ra, cần thận trọng với các y lệnh viết tay và không thực hiện y lệnh miệng [7].

Xây dựng cảnh báo trên phần mềm máy tính

Xây dựng cảnh báo trên hệ thống phần mềm máy tính để xác định khoa/phòng điều trị của bệnh nhân khi kê đơn thuốc phong bế thần kinh - cơ hoặc khi duyệt đơn/rà soát tại khoa Dược. Nếu bệnh nhân không nằm tại đơn vị Điều trị tích cực, Cấp cứu, phòng mổ hoặc can thiệp xâm lấn, bác sĩ cần xác nhận đang nhập chỉ định cho đúng người bệnh và dược sĩ cần đặt câu hỏi về chỉ định và xác minh “bệnh nhân có đang được hỗ trợ thở máy không?” trước khi cấp phát thuốc. Nếu có thể, thiết lập hệ thống kiểm tra chéo trên máy tính vị trí của bệnh nhân khi kê đơn thuốc phong bế thần kinh - cơ [7].

Bảo quản tách biệt

Các thuốc phong bế thần kinh - cơ cần được để riêng và phân biệt tất cả với các loại thuốc khác, bất kể chúng được lưu trữ ở đâu. Ở tủ trực của các khoa/phòng cần thiết sử dụng thuốc này, cần đặt thuốc phong bế thần kinh - cơ trong hộp có nắp đậy (ví dụ hộp đựng màu đỏ cam dễ nhìn) hoặc trong bộ đặt nội khí quản theo trình tự nhanh (RSI). Nếu để thuốc phong bế

thần kinh - cơ trên xe tiêm, cần để riêng trong các túi kín riêng biệt và tách biệt với các loại thuốc khác. Tại khu vực bảo quản, thuốc phong bế thần kinh - cơ cũng cần được tách biệt với các loại thuốc khác bằng cách đặt trong các hộp đựng có nắp đậy riêng biệt trong tủ lạnh hoặc khu vực bảo quản biệt lập và an toàn khác. Trên các xe đẩy và khay thuốc gây mê, tránh để gần các lọ, ống tiêm hoặc túi đựng giống nhau, đồng thời sắp xếp sao cho dễ nhìn thấy nhãn thuốc [4].

Đánh giá nhãn và bao bì

Yêu cầu nhân viên giám sát an toàn thuốc và nhân viên gây mê đánh giá bao bì và nhãn của tất cả các thuốc phong bế thần kinh - cơ mới trước khi nhập thuốc, đồng thời hướng dẫn làm nổi bật bằng cách dán nhãn phụ (nếu cần thiết) trước khi cấp phát. Các nhãn sử dụng cho thuốc phong bế thần kinh - cơ cần đảm bảo phân biệt rõ ràng với các chế phẩm thuốc khác thông qua cảnh báo trên nhãn, nắp lọ và vòng kim loại xung quanh nút cao su. (Tất cả các nhà sản xuất đều phải dán nhãn cảnh báo cho các thuốc này. Hiện chưa có biểu tượng cảnh báo chung cho thuốc phong bế thần kinh - cơ) [7].

Dán nhãn cảnh báo

Dán nhãn phụ có ghi dòng chữ “CẢNH BÁO: Thuốc gây liệt cơ - ngừng hô hấp” hoặc cảnh báo tương tự trên tất cả các hộp bảo quản và bao bì chứa thuốc cuối cùng (như lọ, ống tiêm, túi truyền tĩnh mạch) của các thuốc phong bế thần kinh - cơ để thông báo rõ ràng về tình trạng tê liệt cơ hô hấp có thể xảy ra và bệnh nhân cần được yêu cầu hỗ trợ thông khí xâm nhập. Nhãn cảnh báo không được che lấp các thông tin quan trọng trên nhãn chính. Với dịch truyền, hệ thống trong bệnh viện cũng cần đặt nhãn cảnh báo trên đầu cắm để điều dưỡng dễ dàng nhìn thấy khi lắp dây truyền. Việc sử dụng các màng bọc bên ngoài

lọ thuốc (thường để giảm tiếp xúc của thuốc với ánh sáng) cũng là một vấn

đề vì nó làm cho các lọ thuốc trông giống nhau [4].



Hình 4. Ví dụ hình ảnh dán nhãn cảnh báo cho các thuốc phong bế thần kinh – cơ [6]

Cấp phát từ khoa Dược

Với các liều thuốc phong bế thần kinh - cơ không khẩn cấp ở phòng mổ hoặc đơn vị Cấp cứu và liều truyền liên tục ở khoa Hồi sức tích cực, nên cấp phát từ khoa Dược ở dạng sẵn sàng nhất cho sử dụng. Tổ chức an toàn cho bệnh nhân gây mê (APSF) khuyến cáo nên sử dụng các syringe đã được dán nhãn, đóng sẵn thuốc/dịch truyền thuốc phong bế thần kinh - cơ (cũng như các thuốc gây mê khác) được cấp phát từ khoa Dược thay vì sử dụng syringe hoặc dịch truyền tự chuẩn bị. Các syringe được chuẩn bị sẵn, dán nhãn phù hợp có khả năng giúp cải thiện độ an toàn của hệ thống, giảm tình trạng hoán đổi syringe và nâng cao hiệu quả công việc. Lưu ý, không bao giờ được cấp phát thuốc phong bế thần kinh - cơ khi bệnh nhân không được thông khí hỗ trợ qua máy thở [7].

Kiểm tra lại thuốc phong bế thần kinh - cơ

Nhân viên y tế cần được nhắc nhở việc đọc nhãn thuốc trước khi sử dụng vì đây là biện pháp dự phòng đầu tiên để tránh gặp sai sót. Bên cạnh đó, thực hiện dán và quét mã vạch để kiểm tra thuốc phong bế thần kinh - cơ và bệnh nhân trước khi sử dụng (nếu được). Ở phòng mổ và khu vực

phẫu thuật, nếu không thực hiện được việc quét mã vạch thì nên xem xét các hệ thống kiểm tra thay thế bao gồm loa và màn hình cảm ứng cung cấp khả năng kiểm tra hình ảnh, âm thanh tự động và những cảnh báo quan trọng trước khi sử dụng [7].

Sử dụng bơm truyền thông minh

Thực hiện truyền thuốc phong bế thần kinh - cơ bằng bơm truyền thông minh sử dụng phần mềm giảm sai số liều. Bơm truyền thông minh nên được lập trình để chỉ cho phép lựa chọn dịch truyền phong bế thần kinh - cơ ở khu vực chăm sóc bệnh nhân có khả năng được hỗ trợ thở máy. Khi thuốc phong bế thần kinh - cơ được lựa chọn ở các đơn vị có thể thở máy, cần lưu ý cảnh báo lâm sàng rằng thuốc làm liệt cơ hô hấp và điều dưỡng phải xác nhận lại là bệnh nhân đang thở máy. Tốc độ truyền của thuốc phong bế thần kinh - cơ phải được thể hiện và cài đặt vào bơm truyền, sử dụng đơn vị liều chuẩn tương tự liều kê đơn (ví dụ mcg/kg/phút hoặc mcg/kg/giờ) [7].

Sử dụng thuật ngữ rõ ràng

Luôn luôn gọi các thuốc này là "Thuốc phong bế thần kinh - cơ" hoặc "Thuốc gây liệt cơ". Không bao giờ gọi nhóm thuốc này là "Thuốc giãn cơ" [7].

Khuyến nghị bổ sung

Giảm khả năng gợi nhớ không an toàn

Xem xét hệ thống nhập đơn thuốc để xác định các vấn đề do tự động điền gợi nhớ và tạo đơn liên quan đến thuốc phong bế thần kinh - cơ, đồng thời triển khai các quy tắc máy tính an toàn hơn cho việc gợi nhớ khi kê đơn.

Cung cấp cảnh báo trên nhãn thuốc

Đảm bảo nhãn phụ và nhãn của các dịch truyền/chế phẩm có chứa thuốc phong bế thần kinh - cơ được rõ ràng, chính xác và có tất cả các cảnh báo cần thiết.

Yêu cầu ghi nhãn phù hợp

Yêu cầu việc dán nhãn chính xác cho tất cả các dịch truyền và syringe có chứa thuốc phong bế thần kinh - cơ ở cả khu vực trong và ngoài phòng mổ (Nếu điều kiện cho phép, nên cung cấp syringe định liều và túi truyền thuốc đã được chuẩn bị sẵn và dán nhãn).

Cung cấp thuốc đối kháng, hòa giải giãn cơ

Đảm bảo tất cả các thuốc đảo ngược tác dụng của thuốc phong bế thần kinh - cơ phù hợp đều sẵn có để nhân viên y tế đủ trình độ có thể sử dụng trong trường hợp khẩn cấp. Trong các quy trình, cần xác định ai được phép sử dụng thuốc đối kháng trong trường hợp khẩn cấp và cung cấp sẵn hướng dẫn sử dụng các thuốc này.

Tráng đường truyền

Trước khi rút ống nội khí quản, cần xả sạch thuốc phong bế thần kinh - cơ hoặc thay đường truyền mới.

Cấp phát và loại bỏ đúng thời hạn

Khoa Dược nên thực hiện cấp phát các thuốc phong bế thần kinh - cơ đúng thời gian quy định để tránh việc tiếp cận với thuốc không cần thiết trước khi sử dụng. Tại các đơn vị lâm

sàng, khi không còn nhu cầu sử dụng, sắp xếp các lọ, túi và ống tiêm chứa thuốc phong bế thần kinh - cơ chưa sử dụng vào thùng riêng để trả lại cho khoa Dược. Thuốc đang dùng dở cho bệnh nhân mà không sử dụng hết phải được tiêu hủy/loại bỏ sau khi bệnh nhân được rút ống nội khí quản hoặc ngừng sử dụng thuốc.

Tăng cường nhận thức

Tập huấn cho nhân viên y tế về nguy cơ xảy ra sai sót nghiêm trọng với các thuốc nguy cơ cao. Cung cấp cho nhân viên y tế danh sách các thuốc phong bế thần kinh - cơ (cả tên thương mại và tên hoạt chất) đang sử dụng tại bệnh viện, thông tin về liều dùng và các hướng dẫn chuyên biệt liên quan đến việc chuẩn bị, cấp phát, thực hiện thuốc trên người bệnh và theo dõi sau khi sử dụng thuốc.

Khuyến nghị khác

Xây dựng chương trình đào tạo và quy trình đánh giá năng lực cho nhân viên y tế tham gia vào việc chuẩn bị, cấp phát và thực hiện sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ. Những thuốc này cần được đảm bảo sử dụng bởi nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc duy trì đường thở và hỗ trợ hô hấp, và chỉ tại các đơn vị/khoa lâm sàng có đủ điều kiện đặt nội khí quản và hỗ trợ thở máy. Thực hiện kiểm tra định kỳ, giám sát việc bảo quản, cấp phát và thực hiện thuốc tại các đơn vị có sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ (Tham khảo bảng kiểm quản lý sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ của New South Wales) [1], [7].

KẾT LUẬN

Sai sót liên quan đến sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ thực tế đã gây ra tổn hại cho bệnh nhân, thậm chí gây tổn thương vĩnh viễn và tử vong. Nguyên nhân chính được xác định là do sai sót trong bảo quản và thực hiện thuốc trên người bệnh. Do đó, thuốc phong bế thần kinh - cơ là nhóm thuốc có nguy cơ cao cần được

Bảng 1. Bảng kiểm quản lý thuốc phong bế thần kinh - cơ (New South Wales)

YÊU CẦU KIỂM TRA	Đạt yêu cầu	Không đạt yêu cầu
1. Bảo quản và cấp phát		
1.1. Thuốc phong bế thần kinh - cơ được giới hạn sử dụng ở các đơn vị Điều trị tích cực và đơn vị lâm sàng đảm bảo bệnh nhân được hỗ trợ hô hấp và theo dõi sát sao.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2. Các thuốc đối kháng, hòa giải giãn cơ sẵn có ở các đơn vị lâm sàng lưu trữ và sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 Các đơn vị lâm sàng dự trữ thuốc phong bế thần kinh - cơ với số lượng ít, bảo quản lạnh để hỗ trợ hồi sức tim phổi, cần bảo quản trong túi riêng biệt. (Có bảng điều kiện bảo quản cụ thể cho từng thuốc phong bế thần kinh - cơ để đối chiếu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 Cần dán nhãn "CẢNH BÁO: CÓ CHỨA THUỐC GÂY LIỆT CƠ" hoặc nội dung tương tự ở ngoài hộp/ túi bảo quản có chứa thuốc phong bế thần kinh - cơ (ví dụ túi đặt nội khí quản)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Thực hiện thuốc		
2.1. Sau khi chuẩn bị, việc ghi nhãn phải tuân thủ đúng quy định về ghi nhãn thuốc gây mê (thuốc phong bế thần kinh - cơ dùng nhãn màu đỏ, chữ đen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Sử dụng syringe có pít-tông màu đỏ để chứa thuốc phong bế thần kinh - cơ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3. Nên có người thứ 2 kiểm tra chéo độc lập trước khi sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ cho người bệnh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KẾ HOẠCH CAN THIỆP				
Vấn đề không đạt yêu cầu	Lý do/ nguyên nhân	Can thiệp đề xuất để đáp ứng yêu cầu	Thời gian thực hiện	Người chịu trách nhiệm

quản lý chặt chẽ. Nhiều biện pháp can thiệp để giảm thiểu nguy cơ đã được đề xuất, trong đó các biện pháp can thiệp sử dụng công nghệ cao về bào chế, cấp phát, bảo quản đem lại hiệu quả cao nhất tuy nhiên cũng đòi hỏi nguồn lực và kế hoạch thực hiện phức tạp. Trong điều kiện nguồn lực hạn chế, có thể triển khai các biện pháp can thiệp đơn giản hơn như đánh giá nhãn và bao bì, ghi nhãn cảnh báo, bảo quản đúng cách và thường xuyên tập huấn, nhắc nhở nhân viên y tế kiểm tra kỹ/kiểm tra chéo trước khi sử dụng thuốc để giảm thiểu nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi trên người bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. CEC-NSW (2024), High-Risk Medicine Standard: Neuromuscular blocking agents – Implementation Checklist Version 1.0, February 2024 – SHPN (CEC) 240108. <https://www.cec.health.nsw.gov.au/keep-patients-safe/medication-safety/high-risk-medicines/neuromuscular-blocking-agents>.

2. ECRI and the ISMP PSO (2017). The line between paralysis and patient death: neuromuscular blocking agents. <https://www.ecri.org/components/PSOCore/Pages/e-lert031417.aspx>.

3. E. Mackay J. Jennings and S. Webber (2019), "Medicines safety in anaesthetic practice", BJA Education, Vol. 19, No. 5, pp. 151-157.

4. ISMP, "2024-2025 Targeted medication safety best practices for

hospitals." Available at: https://www.cfpr.org/files/ISMP_TargetedMedicationSafetyBestPractices_Hospitals_021524_MS5818.pdf. Accessed August 18, 2024.

5. ISMP Canada (2024), High-Alert Medication List, Available at: <https://ismpcanada.ca/resource/highalertlist/>. Accessed August 18, 2024.

6. Linda V. Graudins, Glenn Downey, et al. (2016), "Recommendations and Low-Technology Safety Solutions Following Neuromuscular Blocking Agent Incidents", The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety, Vol. 42, No. 2, pp. 86-91, AP1-4.

7. Matthew Grissinger, RPh, FASCP (2019), Paralyzed by Mistakes – Reassess the Safety of Neuromuscular Blockers in Your Facility, P&T, Vol. 44. No. 3, pp. 91-93, 107.

8. Cục Quản lý Dược, <https://dichvucong.dav.gov.vn/congbothuoc/index>. Truy cập ngày 15/06/2024.

9. Báo Dân trí, <https://dantri.com.vn>. Truy cập ngày 15/06/2024.

(Tiếp theo trang 13)

2. ANSM. Intoxications graves à la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg et Colchimax): rappel des règles de bon usage. 2022. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/intoxications-graves-a-la-colchicine-colchicine-opocalcium-1-mg-et-colchimax-rappel-des-regles-de-bon-usage>

3. Hansten PD, Tan MS, Horn JR, et al. Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management. *Drug Saf.* 2023;46(3):223-242. doi:10.1007/s40264-022-01265-1

ĐƯỢC SĨ CẦN NẮM ĐƯỢC GÌ VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI COLCHICIN?

Nguyễn Hà Nhi, Đoàn Vũ Thùy Dương, Trịnh Việt Hà, Nguyễn Mai Hoa

Colchicin được chuyển hóa qua Cytocrom P450 3A4 (CYP3A4). Do đó, khi sử dụng colchicin đồng thời với các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, từ đó dẫn đến các biến cố bất lợi nghiêm trọng và có thể gây tử vong. Nhận thức của dược sĩ về các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa colchicin và thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ: kháng sinh macrolid, kháng nấm azol) giúp đảm bảo hiệu quả điều trị của colchicin, đồng thời giảm thiểu độc tính nghiêm trọng khi phối hợp thuốc.

Dược lực học của colchicin

Colchicin gắn với beta-tubulin (một loại protein tự do giúp hình thành vi ống), gây phá vỡ cấu trúc tế bào, hình thành các tín hiệu và sự thay đổi nội bào liên quan đến tác dụng chống viêm trong điều trị bệnh gút. Mặc dù cơ chế của thuốc chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, colchicin ức chế phức hợp gây viêm trong bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân, ngăn cản sự hoạt hóa cytokin tiền viêm interleukin-1 beta. Sự có mặt của vi ống làm tăng thể tích phân bố biểu kiến của colchicin, cùng với thời gian phân hủy của phức hợp tubulin-colchicin tương đối dài (khoảng 20-30 giờ) góp phần kéo dài thời gian bán thải của thuốc trong huyết thanh.

Dược động học của colchicin

Colchicin được hấp thu nhanh qua đường uống với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 45%. Nồng độ đỉnh của colchicin trong huyết thanh (C_{max}) đạt được sau 1 đến 2 giờ khi dùng liều thấp và sau 4 đến 5 giờ khi dùng liều cao (không được khuyến cáo của thuốc). Tuy nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh khi sử dụng liều thấp và liều cao là tương tự nhau, tổng lượng colchicin tính theo AUC lại tỷ lệ với liều dùng. Đỉnh thứ cấp được ghi nhận ở một số bệnh nhân, liên quan đến sự bài tiết và tái hấp thu tại ruột hoặc chu kỳ gan mật. Sử dụng colchicin cùng với thức ăn không làm

giảm tốc độ hấp thu nhưng làm giảm mức độ hấp thu khoảng 15%.

Colchicin chủ yếu chuyển hóa qua CYP3A4, tạo thành hai sản phẩm chuyển hóa chính là 2-O-demethyl colchicin và 3-O-demethyl colchicin, với thời gian bán thải khoảng từ 26,6 đến 31,2 giờ. Độ thanh thải của colchicin giảm ở bệnh nhân suy thận, do vậy cần hiệu chỉnh liều trên đối tượng bệnh nhân này. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan có độ thanh thải của colchicin thay đổi. Mặc dù không cần hiệu chỉnh liều cho những bệnh nhân này, nên theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng colchicine. Colchicin cũng là cơ chất của P-glycoprotein (protein vận chuyển xuyên màng). Các protein vận chuyển xuyên màng sử dụng năng lượng ATP như P-gp đóng vai trò quan trọng trong việc hấp thu, phân bố và thải trừ nhiều loại thuốc. Do đó, nồng độ colchicin trong huyết thanh có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 và/hoặc P-gp.

Tương tác của colchicin với các kháng sinh, kháng nấm

Một số kháng sinh, kháng nấm là chất ức chế CYP3A4 nên có khả năng tương tác với colchicin. Đặc biệt, các kháng sinh macrolid và kháng nấm azol ức chế CYP3A4 ở các mức độ khác nhau. Ngược lại, rifampicin lại là thuốc cảm ứng CYP3A4. Bệnh nhân điều trị gút thường sử dụng kháng sinh nên rất

có khả năng xảy ra tương tác thuốc - thuốc bất lợi giữa colchicin với các thuốc sử dụng đồng thời. Để đánh giá mức độ tương tác thuốc, một số nghiên

cứu đã được tiến hành trên các thuốc cụ thể như clarithromycin, azithromycin và ketoconazol (Bảng 1).

Bảng 1. Một số nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc liên quan đến sử dụng colchicin và kháng sinh

Thuốc sử dụng đồng thời	Liều dùng của thuốc sử dụng đồng thời (mg)	Liều dùng colchicin (mg)	Cỡ mẫu	Nồng độ colchicin thay đổi so với ban đầu, % (khoảng giá trị)	
				C _{max}	AUC
Azithromycin	500 mg x 1 ngày, sau đó 250 mg x 4 ngày	Liều đơn 0,6 mg	21	21,6 (-41,7; 222)	57,1 (-24,3; 241,1)
Clarithromycin	250 mg/ 2 lần/ngày x 7 ngày	Liều đơn 0,6 mg	23	227,2 (65,7; 591,1)	281,5 (75,8; 511,9)
Ketoconazol	200 mg/ 2 lần/ngày x 5 ngày	Liều đơn 0,6 mg	24	101,7 (19,6; 219)	212,2 (76,7; 419,6)

Clarithromycin, một thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp, có liên quan đến các tương tác nghiêm trọng nhất. Trong nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, mỗi đối tượng được sử dụng đơn liều 0,6 mg colchicin sau khi đã sử dụng clarithromycin 2 lần/ ngày trong vòng 7 ngày. Trung bình C_{max} của colchicin cao hơn khoảng 230% và tổng lượng colchicin tích lũy (AUC) tăng khoảng 280% so với khi sử dụng đơn độc colchicin. Azithromycin là chất ức chế CYP3A4 yếu, ảnh hưởng rất ít hoặc không ảnh hưởng đến P-gp; do đó tương tác của thuốc với colchicin cũng ít rõ ràng hơn. Sử dụng 500 mg azithromycin trong một ngày, sau đó sử dụng 250 mg azithromycin trong 4 ngày cùng với một liều colchicin 0,6 mg dẫn đến C_{max} trung bình tăng 21% và

AUC trung bình tăng 57% so với khi sử dụng đơn độc colchicin. Ketoconazol cũng là một thuốc ức chế mạnh CYP3A4/ P-gp và đã được chứng minh là có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ tích lũy colchicin. Sử dụng ketoconazol liều 200 mg (2 lần/ ngày) trong 5 ngày đồng thời với một liều colchicin 0,6 mg làm tăng C_{max} của colchicin trong huyết thanh khoảng 100% và AUC tăng khoảng 210% so với khi sử dụng đơn liều colchicin 0,6 mg.

Tương tác khi sử dụng đồng thời colchicin và các thuốc ức chế CYP3A4/P-gp có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng. Colchicin có phạm vi điều trị tương đối hẹp và nguy cơ ngộ độc cấp phụ thuộc liều dùng. Diễn biến lâm sàng của ngộ độc colchicin cấp được đặc trưng bởi ba giai đoạn liên tiếp và chồng lấp nhau. Giai đoạn đầu tiên bao

gồm tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa, với các triệu chứng như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, giảm khối lượng tuần hoàn và tăng bạch cầu. Giai đoạn thứ hai được đặc trưng bởi suy đa tạng, rối loạn huyết động, rối loạn nhịp tim, biến chứng nhiễm trùng hay xuất huyết. Các bệnh nhân còn sống sau giai đoạn thứ hai sẽ đến giai đoạn ba là giai đoạn bắt đầu phục hồi sau ức chế tùy xương, bạch cầu bắt đầu tăng và tình trạng suy tạng dần thoái lui.

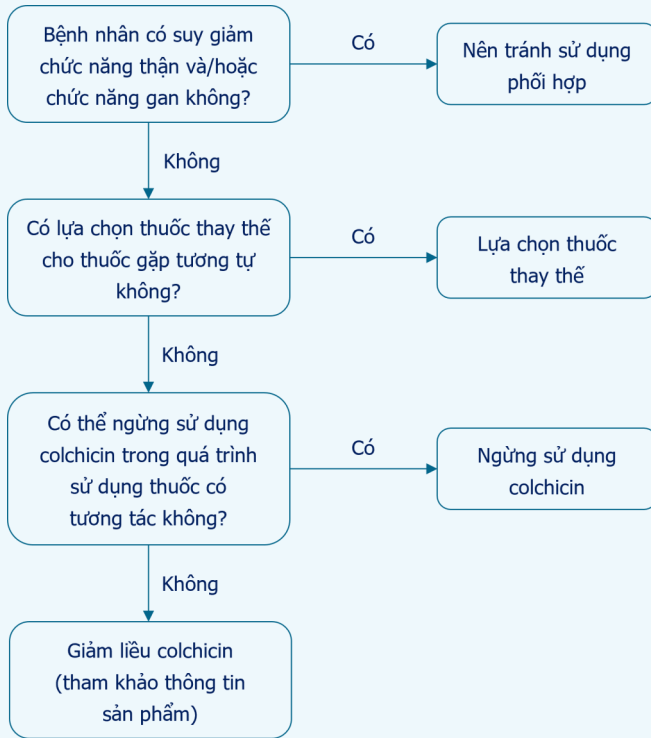
Biến cố bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo trên bệnh nhân sử dụng colchicin đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4/P-gp, đặc biệt là clarithromycin. Hai bệnh nhân suy thận mạn tính bị ngộ độc colchicin cấp với các triệu chứng nghiêm trọng trên tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, suy nhược) và suy tùy xương (giảm bạch cầu, giảm ba dòng tế bào máu). Trong một báo cáo khác, hai bệnh nhân (một bệnh nhân có chức năng thận bình thường và một bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối) xuất hiện giảm bạch cầu hạt, sau đó tử vong khi dùng đồng thời colchicin và clarithromycin. Những biến cố bất lợi khác được ghi nhận bao gồm tiêu cơ vân và bệnh thần kinh ngoại biên. Một phân tích hồi cứu trên 88 bệnh nhân dùng đồng thời hai loại thuốc trên cho thấy 9 bệnh nhân (10,2%) đã tử vong. Phân tích đa biến cho thấy thời gian sử dụng đồng thời hai thuốc kéo dài, tiền sử suy thận và diễn biến của tình trạng giảm ba dòng tế bào máu có mối liên quan độc lập với biến cố tử vong. Mặc dù tương tác thường được ghi nhận nhất là colchicin và clarithromycin, tình trạng ngộ độc colchicin cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời erythromycin với colchicin. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, các bệnh nhân trong báo cáo được sử dụng liều colchicin không phù hợp với liều hiện đang được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược

phẩm Hoa Kỳ (US.FDA) khuyến nghị cho bệnh nhân đang điều trị phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 (đã biết) có hoặc không kèm theo tình trạng suy giảm chức năng thận ở các mức độ khác nhau.

Biện pháp hạn chế tương tác của colchicin và kháng sinh

Dược sĩ có vai trò quan trọng trong việc nhận diện và hạn chế các tương tác thuốc với colchicin. Đầu tiên, dược sĩ cần phát hiện kịp thời các tương tác thuốc nghiêm trọng. Do tiếp cận được với bệnh án, dược sĩ có thể thông báo cho bác sĩ trong trường hợp đơn thuốc có các thuốc có khả năng tương tác với colchicin (bao gồm các kháng sinh thường gặp như clarithromycin và cả các thuốc ít gặp hơn nhưng nguy cơ rõ rệt như itraconazol). Dược sĩ có thể tư vấn lựa chọn các thuốc phối hợp phù hợp, khuyến nghị sử dụng các kháng sinh ít nguy cơ tương tác hơn hoặc hiệu chỉnh liều khi phối hợp thuốc với colchicin. Ngoài ra, dược sĩ có thể theo dõi, giám sát quá trình sử dụng thuốc của bệnh nhân và khuyến cáo ngừng thuốc khi xảy ra các biến cố bất lợi.

Nguy cơ tương tác thuốc - thuốc nên được cân nhắc trước và trong quá trình điều trị. Colchicin bị chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận hoặc suy gan đang sử dụng các thuốc ức chế P-gp hoặc ức chế mạnh CYP3A4. Với những bệnh nhân có chức năng gan thận bình thường, cần hiệu chỉnh liều colchicin phù hợp ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế P-gp hoặc CYP3A4 mạnh hoặc trung bình. Điều chỉnh liều nên dựa trên mức độ ức chế CYP3A4 và/hoặc P-gp của thuốc sử dụng đồng thời. Colchicin sử dụng trong dự phòng và điều trị các cơn gút cấp cho các bệnh nhân này thường được giảm một nửa liều so với liều thông thường. Chiến lược quản lý tương tác thuốc nhằm giảm thiểu nguy cơ độc tính của colchicin được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Các bước quản lý tương tác thuốc với colchicin

Tại Pháp, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã đưa ra nhiều cảnh báo về nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng khi sử dụng colchicin. Tờ thông tin sản phẩm của thuốc chứa colchicin ghi rõ chống chỉ định phối hợp với các kháng sinh nhóm macrolid (ngoại trừ spiramycin) và pristinamycin. Nhân viên y tế cần tuân thủ chống chỉ định, khai thác tiền sử của bệnh nhân và kiểm tra nguy cơ gặp tương tác thuốc.

Ở Việt Nam, trong Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định của Bộ Y tế (ban hành kèm theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021), colchicin cũng bị chống chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (indinavir, saquinavir, posaconazol, voriconazol, boceprevir, roxithromycin) hoặc P-gp (ranolazin, verapamil, amiodaron, carvedilol, diltiazem, sunitinib, nilotinib, ciclosporin) hoặc cả hai (clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ritonavir) ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường, nên tránh phối hợp colchicin

với các thuốc trên. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng đồng thời, cần giảm liều colchicin, dùng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày và theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.

Kết luận

Colchicin có nhiều nguy cơ tương tác thuốc bất lợi với các kháng sinh ức chế CYP3A4/P-gp. Dược sĩ có vai trò quan trọng trong việc dự đoán, xác định nguy cơ tương tác thuốc, khuyến nghị thay đổi thuốc và/hoặc điều chỉnh liều cũng như theo dõi bệnh nhân, từ đó quản lý các tương tác liên quan đến thuốc này. Các biện pháp can thiệp phù hợp sẽ giúp đảm bảo duy trì lợi ích của colchicin, đồng thời, giảm thiểu nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Davis MW, Wason S, Digiacinto JL. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout. *Consult Pharm.* 2013;28(3):176-183. doi:10.4140/TCP.n.2013.176

(Xem tiếp trang 9)

MỘT SỐ TÍN HIỆU MỚI VỀ PHẢN VỆ TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM

Đỗ Hồng Ngọc, Cao Thị Thu Huyền

Trong các phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính, phản vệ là biểu hiện lâm sàng ở cấp độ nặng nhất [1]. Trong nhiều năm qua, hoạt động định kỳ về tổng kết báo cáo ADR tự nguyện và phân tích tín hiệu an toàn thuốc, đặc biệt là phản vệ, đã được Trung tâm DI & ADR Quốc gia triển khai.

Trong các phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính, phản vệ là biểu hiện lâm sàng ở cấp độ nặng nhất [1]. Trong nhiều năm qua, hoạt động định kỳ về tổng kết báo cáo ADR tự nguyện và phân tích tín hiệu an toàn thuốc, đặc biệt là phản vệ, đã được Trung tâm DI & ADR Quốc gia triển khai.

Qua quá trình rà soát và phân tích trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện trong vòng 6 năm (từ năm

2017 đến năm 2022), Trung tâm đã xác định 117 thuốc có sự hình thành tín hiệu phản vệ trong ít nhất một giai đoạn. Một số hoạt chất đã có sự hình thành tín hiệu phản vệ kể từ năm 2020, cho thấy đây là các tín hiệu mới cần được tiếp tục theo dõi và đánh giá trong các giai đoạn tiếp theo. Trong đó, đáng chú ý là tín hiệu phản vệ của hyoscin butylbromid (hay butylscopolamin) và cefamandol (Bảng 1).

Bảng 1. Tín hiệu phản vệ mới xuất hiện trong giai đoạn 2017-2022 đối với hyoscin butylbromid và cefamandol

Hoạt chất	Số báo cáo về phản vệ	Số báo cáo về các phản ứng khác	Tín hiệu về phản vệ ROR [95% CI] *	
			2017 - 2019	2017 - 2022
Hyoscin butylbromid	40	138	1,78 [0,93-3,08]	1,74 [1,23-2,48]
Cefamandol	72	249	1,42 [0,75-2,68]	1,74 [1,34-2,26]

*ROR: Reporting Odds Ratio (tỷ suất chênh báo cáo);

Hyoscin butylbromid

Hyoscin butylbromid là một thuốc chống co thắt cơ trơn, có chỉ định trong các trường hợp co thắt đường tiêu hóa, đường mật, đường tiết niệu và hỗ trợ trong chẩn đoán hình ảnh (chụp X-quang) [2]. Với đường tiêm tĩnh mạch, cần lưu ý tiêm "chậm" do đã có một số trường hợp hiếm gặp ghi nhận về tụt huyết áp (thậm chí sốc) với hyoscin [3].

Trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam từ năm 2017 đến năm 2022, đã có 40 báo cáo về phản vệ liên quan đến hyoscin butylbromid

được ghi nhận. Tín hiệu phản vệ của thuốc đã được hình thành trong giai đoạn này với ROR = 1,74 (95% CI: 1,23-2,48).

Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (VigiLyze) phân tích sự hình thành tín hiệu thông qua chỉ số IC₀₂₅, cho thấy chưa có tín hiệu phản vệ với hyoscin (IC₀₂₅ = -1,8) [4]. Tuy nhiên, nguy cơ về phản ứng có hại nghiêm trọng của hyoscin butylbromid (bao gồm nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và phản vệ) đã từng được cảnh báo bởi Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) và Australia (TGA), đặc biệt

trên đối tượng có bệnh lý tim mạch [2], [5].

Vì vậy, khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cần khai thác kỹ tiền sử về bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân, cân nhắc kỹ lợi ích - nguy cơ trước khi chỉ định các thuốc này, luôn giám sát chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và đảm bảo sẵn có đội ngũ nhân viên y tế và các phương tiện hồi sức để xử trí phản vệ.

Cefamandol

Cefamandol là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 có chỉ định tương đối rộng tại Việt Nam bao gồm điều trị các nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm và dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật (mặc dù có các kháng sinh khác được ưu tiên hơn như cefazolin) [6]. Tuy nhiên, hiện thuốc này không còn được lưu hành tại Hoa Kỳ và nhiều quốc gia khác trên thế giới [7]. Do vậy, các thông tin cập nhật về cefamandol (bao gồm độ an toàn) là rất hạn chế. Trong một tổng quan các khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm, cefamandol cũng chỉ được đề cập với vai trò kháng sinh dự phòng trong hướng dẫn của Hội Gây mê và Hồi sức Pháp (SFAR) ban hành năm 2018 [8]. Tuy nhiên, gần đây, do không còn lưu hành trên thị trường Pháp nên cefamandol cũng không có mặt trong phiên bản cập nhật năm 2024 của SFAR [9].

Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017-2022 ghi nhận 72 báo cáo về phản vệ liên quan đến cefamandol và có sự xuất hiện của tín hiệu phản vệ với ROR = 1,74 (95% CI: 1,34-2,26). Tín hiệu phản vệ của cefamandol cũng đã hình thành trong Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (VigiLyze) với chỉ số IC₀₂₅ = 2,8 [4].

Cần lưu ý, nguy cơ dị ứng chéo khi sử dụng cefamandol trên những bệnh nhân có tiền sử dị ứng các kháng sinh penicillin là tương tự như các cephalosporin thế hệ 1 do có sự tương đồng về cấu trúc hóa học. Theo một

tổng quan hệ thống, bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicillin có nguy cơ gặp dị ứng cao hơn khi sử dụng các cephalosporin thế hệ 1 và cefamandol (OR = 4,8; 95% CI = 3,7-6,2), trong khi không thấy có sự gia tăng nguy cơ này với các cephalosporin thế hệ 2 khác và các cephalosporin thế hệ 3 [10].

Để giảm thiểu nguy cơ phản vệ, việc sử dụng kháng sinh này cần được cân nhắc trong bối cảnh có những lựa chọn ưu tiên hơn, đồng thời cần khai thác kỹ tiền sử bệnh nhân, chỉ sử dụng cefamandol trong trường hợp cần thiết, phù hợp với chỉ định và giám sát chặt chẽ các ADR trong quá trình sử dụng kháng sinh này.

Tài liệu tham khảo

1. Cardona et al. (2020), "World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020", *World Allergy Organization Journal*, 13(10), pp. 1-3.
2. Therapeutic Goods Administration (2017), "New precautions for hyoscine butylbromide ampoules", *Medicines Safety Update*, 8(4), pp. 2-3.
3. The electronic medicines compendium (emc), *Hyoscine butylbromide 20 mg/ml solution for injection - Summary of Product Characteristics*.
4. Uppsala Monitoring Centre, Retrieved July, 2024, from <https://who-umc.org/>.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2017), "Hyoscine butylbromide (Buscopan) injection: risk of serious adverse effects in patients with underlying cardiac disease", *Drug Safety Update*, 10(7), pp. 2.
6. Bộ Y tế (2022), *Chuyên luận Cefamandol - Dược thư Quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ ba - Tập I*.

(Xem tiếp trang 20)

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Hà Nhi, Hoàng Hải Linh, Nguyễn Thị Hà Giang,
Trịnh Việt Hà, Phan Mạnh Hùng, Nguyễn Mai Hoa

CẢNH BÁO NHẮC LẠI VỀ NGUY CƠ GẶP BIẾN CỐ BẤT LỢI TRÊN TÂM THẦN KINH KHI SỬ DỤNG MONTELUKAST: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM ANH (MHRA)

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Cảnh báo về nguy cơ gặp biến cố trên tâm thần kinh trong thông tin sản phẩm của các thuốc chứa montelukast ở Vương quốc Anh sẽ được cập nhật thêm viền màu đen để nhấn mạnh hơn.

- Bác sĩ cần cảnh báo biến cố tâm thần kinh trên tất cả bệnh nhân sử dụng montelukast. Đã có báo cáo ghi nhận biến cố bất lợi trên cả người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em.

- Ngừng sử dụng montelukast nếu bệnh nhân có xuất hiện hoặc tái phát triệu chứng của biến cố tâm thần kinh.

- Khuyến khích bệnh nhân và người chăm sóc đọc kỹ danh sách các biến cố tâm thần kinh trong thông tin sản phẩm và đi khám ngay nếu xuất hiện triệu chứng của các biến cố này.

Ngày 29/04/2024, MHRA đã nhắc lại cảnh báo về nguy cơ gặp biến cố bất lợi trên tâm thần kinh khi sử dụng montelukast trên tất cả bệnh nhân, bao gồm cả trẻ em và trẻ vị thành niên. Kể từ khi được cấp phép tại Anh vào năm 1998, MHRA đã nhận được 1223 báo cáo biến cố bất lợi trên tâm thần kinh nghi ngờ liên quan đến montelukast. Các biến cố được báo cáo phổ biến nhất ở mọi lứa tuổi bao gồm rối loạn giấc ngủ, ảo giác, lo lắng, trầm cảm, thay đổi hành vi và tâm trạng. Biến cố thường gặp nhất ở trẻ nhỏ (từ 12 tuổi trở xuống) là hành vi hung hăng, gặp ác mộng, và lo lắng, trong

khi ở trẻ lớn hơn (từ 13 đến 17 tuổi), biến cố thường được báo cáo là lo lắng, ý định tự tử, và trầm cảm.

Tại Anh, thông tin về biến cố tâm thần kinh đã được đưa vào thông tin sản phẩm của các thuốc chứa montelukast vào năm 2008 và cảnh báo chi tiết được bổ sung vào năm 2019. Các biến cố này bao gồm:

- Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, và kích thích, có thể kèm hành vi hung hăng (tần suất < 1/100);

- Rối loạn chú ý hoặc trí nhớ (tần suất < 1/1.000);

- Ảo giác, hoặc suy nghĩ và hành vi tự tử (tần suất < 1/10.000).

Tháng 09/2019, trong Bản tin Drug Safety Update, MHRA cũng nhắc lại cho nhân viên y tế và bệnh nhân về nguy cơ gặp biến cố tâm thần kinh liên quan đến montelukast.

Sau khi triển khai các biện pháp trên, MHRA tiếp tục nhận được các báo cáo biến cố bất lợi trên tâm thần kinh cũng như các câu hỏi đến từ bệnh nhân và người chăm sóc liên quan đến montelukast. Do đó, MHRA đã tiến hành đánh giá bằng chứng mới, cân nhắc các vấn đề của bệnh nhân và người chăm sóc, đồng thời, xin tư vấn lâm sàng độc lập từ các bác sĩ nhi khoa, sức khỏe tâm thần, hô hấp và chuyên gia về an toàn thuốc của Ủy ban Thuốc sử dụng trên người.

Kết quả đánh giá dữ liệu báo cáo biến cố bất lợi cho thấy, có khả năng có sự thiếu nhận thức ở cả nhân viên y tế, bệnh nhân và người chăm sóc về nguy cơ gặp biến cố tâm thần kinh khi sử dụng montelukast. Dựa trên những bằng chứng hiện có, nhóm tư vấn Cảnh giác Dược (PEAG) cho rằng nên ngừng sử dụng montelukast ngay khi có triệu chứng do đặc thù của các biến

cổ này và việc ngừng thuốc kịp thời có thể giúp ngăn chặn triệu chứng trở nặng hơn.

Để nâng cao nhận thức về nguy cơ gặp biến cố trên tâm thần kinh khi sử dụng montelukast, sắp tới, cảnh báo về biến cố này trong thông tin sản phẩm tại Anh sẽ được đóng khung để nhấn mạnh, đồng thời, cập nhật các bằng chứng mới nhất hiện có. Nhân viên y tế và bệnh nhân cần nắm được các thông tin này.

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG CÁC THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN Y TẾ QUỐC GIA PHÁP (HAS)

HAS đã đưa ra các cảnh báo về nguy cơ sai sót khi sử dụng các thuốc có nguy cơ cao, bao gồm: (1) Sai sót quá liều tramadol trên bệnh nhi gây suy hô hấp cấp; (2) Sai sót trong quản lý thuốc giãn cơ gây ngừng hô hấp; (3) Sai sót quá liều methotrexat dẫn đến tử vong.

Ca lâm sàng 1: Quá liều tramadol trên bệnh nhi gây suy hô hấp cấp

Một bệnh nhi 8 tuổi đã phải cấp cứu do suy hô hấp tại khoa phẫu thuật chấn thương chỉnh hình sau phẫu thuật nối xương do gãy xương bàn tay. Nguyên nhân được xác định do bác sĩ thực tập đã kê đơn tramadol, với liều cao gấp 5-10 lần liều tối đa cho phép của tramadol trên bệnh nhi để giảm đau, sau khi bệnh nhi này không đáp ứng với các thuốc giảm đau ban đầu.

Trên thực tế, bệnh nhi được nhập viện điều trị tại khoa phẫu thuật chấn thương chỉnh hình dành cho người lớn. Tại khoa hiện chưa có các quy định về liều lượng và cách sử dụng thuốc dành cho trẻ em. Đồng thời, các cán bộ nhân viên y tế không quen thuộc với việc kê đơn và sử dụng thuốc cho trẻ em cũng như các công thức tính toán cho đối tượng bệnh nhân này. Do đó, bác sĩ thực tập đã kê đơn tramadol

đường uống mà không kiểm tra liều lượng. Điều dưỡng không kiểm tra kỹ liều lượng đối với trường hợp sử dụng thuốc bất thường này trong khoa. Ngoài ra, khoa chưa xây dựng phác đồ điều trị giảm đau trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Điều dưỡng đã ngắt lời bác sĩ thực tập khi họ đang thông báo về trường hợp ca bệnh do ngày xảy ra sai sót là cuối tuần, các nhân viên đều căng thẳng, bận rộn trong khi người nhà bệnh nhân lo lắng vì cơ đau của bệnh nhi.

Ca lâm sàng 2: Sai sót trong quản lý thuốc giãn cơ gây ngừng hô hấp

Một bệnh nhân nữ 40 tuổi vào viện để nội soi đại tràng có gây mê toàn thân. Bệnh nhân được chuyển về phòng hồi sức sau khi kết thúc thủ thuật và được điều dưỡng tiêm thuốc chống co thắt (trimebutin). Ngay lập tức, bệnh nhân ngừng hô hấp, phải can thiệp đặt nội khí quản, dùng thuốc an thần và chuyển đến phòng chăm sóc đặc biệt.

Trên thực tế, điều dưỡng đã sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ (cisatracurium) thay vì thuốc chống co thắt (trimebutin). Tuy nhiên, nguyên nhân thực sự nằm ở việc lưu trữ thuốc giãn cơ. Cụ thể như sau:

- Các chế phẩm y tế được bảo quản trong tủ lạnh theo thứ tự bảng chữ cái, nhưng không có sự phân biệt trên tên quốc tế (INN) với các thuốc có nguy cơ cao như phong bế thần kinh - cơ (cisatracurium);

- Thuốc phong bế thần kinh - cơ (cisatracurium) không được bảo quản riêng biệt. Các thuốc này được đặt cạnh thuốc chống co thắt;

- Khi bảo quản trong tủ lạnh, bao bì bên ngoài của các thuốc đã bị loại bỏ, dẫn đến không thể phân biệt rõ ràng thông tin về tên INN, liều lượng, dạng bào chế và đường dùng;

- Ánh sáng trong tủ lạnh không tốt dẫn đến việc nhận dạng trực quan các

thuốc không chính xác.

Bên cạnh đó, sai sót xảy ra còn do điều dưỡng không kiểm tra tên thuốc trước khi tiêm. Trong trường hợp này, điều dưỡng đã làm việc 2 đêm trước đó và ngày xảy ra sai sót là ngày cuối cùng điều dưỡng này làm việc tại bộ phận.

Ca lâm sàng 3: Tử vong do quá liều methotrexat

Một bệnh nhân nữ 80 tuổi ở dưỡng lão và có sử dụng methotrexat. Sau khi có biểu hiện giảm tiểu cầu và thiếu máu, bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện và tử vong sau đó. Nguyên nhân trực tiếp được xác định do điều dưỡng đã cho bệnh nhân sử dụng methotrexat với liều 1 viên/ngày trong 8 ngày liên tiếp, trong khi liều được chỉ định là 1 viên/tuần. Tuy nhiên, sai sót gây ra do các nguyên nhân gián tiếp sau đây:

- Nhân viên y tế lựa chọn thuốc những không tham khảo các hướng dẫn điều trị quốc gia, dẫn đến thiếu các thông tin cảnh báo;

- Thiếu được sĩ duyệt đơn thuốc;

- Không xem xét đơn thuốc định kỳ của bác sĩ;

- Nhân viên y tế không đọc danh mục thuốc nguy cơ cao hoặc các bản tin về cảnh báo về liều methotrexat ở bệnh viện.

- Điều dưỡng không kiểm tra lại khi chuẩn bị thuốc hoặc khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Quy trình chuẩn bị/ sử dụng các thuốc nguy cơ cao dù có sẵn nhưng không được điều dưỡng tuân thủ khi chuẩn bị/sử dụng thuốc cho bệnh nhân trên.

- Không tuân thủ thông tin sản phẩm của thuốc mặc dù đã có thông tin tích hợp trong bệnh án điện tử.

Các phân tích về các phản ứng có hại nghiêm trọng từ cơ sở dữ liệu REX-EIGS cho thấy có khoảng 250 sai sót về thuốc, trong đó 75% các phản

ứng có liên quan đến các thuốc có nguy cơ cao. Sai sót liên quan đến sử dụng sai thuốc không xảy ra phổ biến nhưng để lại hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân. Vì vậy, cần có các biện pháp để sử dụng các thuốc này an toàn hơn.

Giải pháp chung nhằm giảm thiểu sai sót khi sử dụng các thuốc có nguy cơ cao:

- Xác định các thuốc có nguy cơ cao, đặc biệt là tương ứng theo thuốc của từng chuyên khoa, để các nhân viên y tế có thể nhận biết và xác định các thuốc có nguy cơ cao;

- Triển khai các biện pháp an toàn theo từng bước để ngăn chặn sai sót: xây dựng quy định kê đơn, cấp phát, điều trị và bảo quản các thuốc có nguy cơ cao; đưa ra các Hướng dẫn thực hành tốt các thuốc nguy cơ cao.

CẬP NHẬT THÔNG TIN SẢN PHẨM CỦA THUỐC TIÊM CHỨA PROMETHAZIN HYDROCLORID: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THUỐC VÀ THỰC PHẨM HOA KỲ (US.FDA)

Ngày 27/12/2023, US.FDA cảnh báo cho nhân viên y tế về việc cập nhật thông tin sản phẩm thuốc tiêm chứa promethazin hydroclorid, nhằm giảm thiểu nguy cơ kích ứng và tổn thương mô nghiêm trọng khi sử dụng đường tĩnh mạch.

US.FDA khuyến cáo nhân viên y tế tiêm bắp sâu promethazin hydroclorid thay vì sử dụng đường tĩnh mạch. Trong trường hợp cần phải sử dụng đường tĩnh mạch, nhân viên y tế cần tham khảo cách pha loãng và truyền promethazin hydroclorid trong thông tin sản phẩm để giảm thiểu nguy cơ tổn thương mô nghiêm trọng.

US.FDA đã yêu cầu các nhà sản xuất cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc tiêm chứa promethazin hydroclorid để bổ sung các thông tin

an toàn mới sau:

* Trong trường hợp không thể tiêm bắp promethazin hydroclorid:

- Có thể sử dụng đường tĩnh mạch và chỉ thực hiện sau khi đã pha loãng theo khuyến cáo. Chỉ truyền qua catheter tĩnh mạch lớn (tối ưu là qua catheter tĩnh mạch trung tâm).

- Không truyền qua catheter tĩnh mạch ở mu bàn tay hoặc cổ tay.

- Không truyền cùng các thuốc

khác, hoặc pha loãng với dung dịch khác ngoài natri clorid 0,9%.

- Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch với nồng độ lớn hơn 1 mg/ml.

* Khi pha loãng và truyền promethazin hydroclorid đường tĩnh mạch, thời gian truyền từ 20 đến 40 phút. Nhân viên y tế cần tham khảo cách pha loãng và truyền cho bệnh nhân người lớn và trẻ em trong Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây:

Bảng 1. Cách pha loãng và truyền promethazin hydroclorid đường tĩnh mạch cho bệnh nhân người lớn

Liều promethazin hydroclorid	Thể tích natri clorid 0,9% để pha loãng	Nồng độ pha loãng tối đa của dung dịch tiêm truyền	Tốc độ truyền tối đa
12,5 mg	50 ml	1 mg/ml	2,5 ml/phút
25 mg	50 ml		2,5 ml/phút
50 mg	50 ml		2,5 ml/phút
75 mg	100 ml		5 ml/phút

Bảng 2. Cách pha loãng và truyền promethazin hydroclorid đường tĩnh mạch cho bệnh nhân trẻ em

Liều promethazin hydroclorid	Thể tích natri clorid 0,9% để pha loãng	Nồng độ pha loãng tối đa của dung dịch tiêm truyền	Tốc độ truyền tối đa
≤ 25 mg	25 ml	1 mg/ml	1,25 ml/phút
25 - 50 mg	50 ml		

NGUY CƠ Ứ MẬT TRONG GAN THAI KỲ KHI SỬ DỤNG DẪN CHẤT THIOPURIN: THÔNG TIN TỪ US.FDA

Ngày 29/04/2024, US.FDA cảnh báo cho nhân viên y tế về nguy cơ ứ mật trong gan thai kỳ (intrahepatic cholestasis of pregnancy - ICP) hiếm gặp khi sử dụng dẫn chất thiopurin (azathioprin, 6-mercaptopurin và 6-thioguanin).

US.FDA ghi nhận một số báo cáo về phụ nữ có thai gặp tình trạng ứ mật trong thai kỳ khi sử dụng azathioprin hoặc 6-mercaptopurin để điều trị bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm đại tràng thể loét) hoặc lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Dẫn chất thiopurin không được US.FDA phê duyệt để điều trị những bệnh trên, tuy nhiên, theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ và Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ, azathioprin hoặc 6-mercaptopurin

có thể sử dụng để điều trị một số bệnh miễn dịch trong thai kỳ.

US.FDA yêu cầu các nhà sản xuất cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc chứa dẫn chất thiopurin bổ sung cảnh báo về nguy cơ ứ mật trong thai kỳ. Tất cả các thuốc chứa azathioprin, 6-mercaptopurin, và 6-thioguanin cần bổ sung vào thông tin sản phẩm các thông tin sau:

- Đã ghi nhận các báo cáo hậu mại về ứ mật trong gan thai kỳ trên phụ nữ có thai sử dụng dẫn chất thiopurin.

- Triệu chứng của ứ mật trong gan thai kỳ và tình trạng tăng acid mật được cải thiện sau khi ngừng azathioprin.

- Phụ nữ có thai nên ngừng sử dụng dẫn chất thiopurin trong trường hợp gặp tình trạng ứ mật trong gan thai kỳ.

CẬP NHẬT THÔNG TIN SẢN PHẨM CỦA THUỐC CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM CHÂU ÂU (EMA)

Ngày 12/07/2024, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của EMA đã đưa ra khuyến cáo về việc áp dụng các biện pháp giảm thiểu nguy cơ hít sặc và viêm phổi do hít sặc dịch dạ dày trong gây mê toàn thân và an thần sâu khi sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1.

Hít sặc và viêm phổi do hít sặc có thể do thức ăn hoặc chất lỏng vô tình đi vào đường khí quản thay vì đường thực quản; một số trường hợp do dịch dạ dày trào ngược lên cổ họng. Đây là hai biến chứng trong thủ thuật gây mê

toàn thân, với tần suất gặp biến chứng lần lượt là 1/900 và 1/10.000 ca phẫu thuật, tùy thuộc vào yếu tố nguy cơ của bệnh nhân.

Thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 làm chậm tốc độ tháo rỗng dạ dày, có thể làm tăng nguy cơ hít sặc trong gây mê toàn thân và an thần sâu. Tác dụng làm chậm tốc độ tháo rỗng dạ dày đã được đề cập trong thông tin sản phẩm của các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 sau đây: dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid và tirzepatid.

PRAC đã rà soát dữ liệu bao gồm các báo cáo ca, y văn, dữ liệu lâm sàng và phi lâm sàng từ nhà sản xuất. Ủy ban không xác định được mối quan hệ nhân quả giữa biến cố hít sặc và sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1, tuy nhiên, tác dụng làm chậm tốc độ tháo rỗng dạ dày đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mại. Vì vậy, PRAC đưa ra cảnh báo cho nhân viên y tế về hậu quả tiềm tàng của tác dụng không mong muốn này.

PRAC khuyến cáo nhân viên y tế cần cân nhắc nguy cơ tồn đọng dịch dạ dày do tác dụng làm chậm tốc độ tháo rỗng trước khi thực hiện thủ thuật gây mê toàn thân hoặc an thần sâu. Thông tin sản phẩm của các thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 sẽ được cập nhật thêm cảnh báo dành cho bệnh nhân. Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ về việc sử dụng thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 trước khi phẫu thuật có gây mê toàn thân hoặc an thần sâu.

(Tiếp theo trang 15)

7. M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove Suzanne M. Crowe, M. Lindsay Grayson, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton, David L. Paterson, *Kucers' The Use of Antibiotics*. 2018, Taylor & Francis Group. p. 396 -397.

8. Moja L., Zanichelli V., *et al.* (2024), "WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical

infections", *Clin Microbiol Infect*, 30 Suppl 2, pp. S1-s51.

9. De la SOCIETE FRANÇAISE D'ANESTHESIE ET REANIMATION (SFAR) (2024), "Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle", pp.

10. Pichichero M. E., Casey J. R. (2007), "Safe use of selected cephalosporins in penicillin -allergic patients: a meta-analysis", *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136(3), pp. 340-7.

D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ		
17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:.....
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác:.....
19. Phản bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		
E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO		
20. Họ và tên:.....		Nghề nghiệp/Chức vụ:.....
Điện thoại liên lạc:.....		Email:.....
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo:...../...../.....

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**

Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

Email: di.pvcenter@gmail.com

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại: (04) 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com.

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đa dạng tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi	Ngày gửi
9. Kết quả thẩm định	<input type="checkbox"/>	8. Gửi báo cáo cho UMC	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Khác:..... <input type="checkbox"/> Có khả năng <input type="checkbox"/> Chưa phân loại <input type="checkbox"/> Có thể <input type="checkbox"/> Không thể phân loại	<input type="checkbox"/>	
10. Người quản lý báo cáo	11. Ngày:...../...../.....	12. Chữ ký

Phụ lục 5: Thông tư số 23/2011/TT-BYT: *Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*

Phiên bản trực tuyến của Bản tin Cảnh giác dược và các thông tin về an toàn trong sử dụng thuốc thường xuyên được cập nhật trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>