|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ **TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 01/2024**

**I. ISMP Canada: Khuyến cáo tránh nhầm lẫn giữa Depo-Medrol và Solu-Medrol**

SMP Canada đã ghi nhận sự cố sử dụng nhầm lẫn giữa Depo-Medrol và Solu-Medrol trên một bệnh nhi 3 tuổi ghép tạng. May mắn, đã không có phản ứng có hại nào xảy ra. ISMP Canada đã yêu cầu công ty sản xuất (Pharmacia, sau đó sát nhập với Pfizer) điều chỉnh nhãn thuốc Depo-Medrol do cảnh báo: “Không tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm nội tủy không được nhấn mạnh nổi bật trên nhãn thuốc. Đồng thời, ISMP đã tiến hành phân tích các yếu tố nguy cơ có liên quan đến các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc và đưa ra các khuyến cáo đi kèm nhằm tránh tái diễn sự cố trên.

  Một bệnh nhân 3 tuổi ghép tạng đã được chỉ định truyền 140mg Solu-Medrol hàng ngày để dự phòng thải ghép. Với đơn thuốc được kê tại bệnh viện Nhi nơi thực hiện cấy ghép, bệnh nhân được cấp phát thuốc và thực hiện truyền thuốc tại bệnh viện địa phương gần nơi cư trú. Tại lần điều trị theo lịch, do hết thuốc tại khoa và bệnh viện đóng cửa vào ngày cuối tuần, điều dưỡng  đã lấy thuốc từ 1 nhà thuốc khác thay thế. Tuy nhiên điều dưỡng  đã lấy nhầm Depo-Medrol và giao  cho bác sĩ phụ trách. Cho rằng thuốc được lấy từ nhà thuốc bệnh viện, điều dưỡng phụ trách pha truyền đã hiểu lầm 2 thuốc Depo-Medrol và Solu Medrol là tương đương nhau và khác biệt về nhãn hiệu, thể tích nhỏ của thuốc Depo-Medrol gợi ý đây là thuốc dùng cho trẻ em.

  Ngày hôm sau, bệnh nhân được pha truyền đúng thuốc Solu Medrol, người nhà bệnh nhân đã phát hiện dịch truyền ngày hôm sau khác so với dịch truyền sử dụng vào ngày trước đó và thông báo với nhân viên y tế. Ngay sau đó, bệnh viện đã tiến hành điều tra và phát hiện có sự cố nhầm lẫn trong sử dụng thuốc và thông báo với gia đình bệnh nhân. Bệnh viện cũng đồng thời báo cáo công ty sản xuất (Pharmacia) về sự cố và chuẩn bị biện pháp xử trí thích hợp. Mặc dù không có phản ứng không mong muốn nào được ghi nhận, bệnh viện đã thông báo cho Viện Thực hành thuốc An toàn (ISMP) Canada nhằm thông tin kịp thời và tránh tái diễn sự cố tương tự. Đồng thời, bệnh viện đã gửi yêu cầu Pharmacia xem xét điều chỉnh thiết kế nhãn đối với thuốc Depo-Medrol.

 **Các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhầm lẫn thuốc:**

  + Thiếu kiến thức phân biệt Solu-Medrol và Depo-Medrol;

+ Thiếu nhân lực và các dịch vụ trực dược tại nhà thuốc vào buổi tối và cuối tuần;

+ Ngoài dược sĩ, nhân viên y tế khác có thể tiếp cận thuốc trong nhà thuốc bệnh viện;

+ Dòng cảnh báo trên chế phẩm Pharmacia Depo-Medrol  “Không tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm nội tủy mạc” không được in đậm, khó nhận diện và không được lưu ý trong thông tin  sản phẩm;

+ Nhân viên y tế không đặt nghi vấn và tiến hành kiểm tra lại khi phát hiện có bất thường về màu sắc dịch truyền.

**Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:**

  + Cần có sự thống nhất, trao đổi giữa nơi kê đơn và cơ sở y tế trực tiếp điều trị nhằm đảm bảo kế hoạch điều trị cho bệnh nhân, do mỗi bệnh viện có thể sử dụng các dạng thuốc khác nhau. Cụ thể trong trường hợp sai sót trên, bệnh viện điều trị thường sử dụng Solu-Cortef nên y tá không quen với Solu-Medrol. Do đó, thuốc cần được chuẩn bị trước, cấp phát và kiểm tra bởi dược sĩ khi có bệnh nhân ngoại trú tới khám để đảm bảo an toàn;

+ Tham khảo ý kiến dược sĩ, đảm bảo các điều dưỡng có đầy đủ thông tin về thuốc được sử dụng;

+ Cơ sở y tế cần tăng cường kiểm tra khi sử dụng một thuốc không thường gặp. Bắt buộc kiểm tra lần 2 đối với các thuốc có nguồn gốc ngoài kho thuốc của cơ sở điều trị để đảm bảo chất lượng các thuốc đưa vào. Do các thuốc hiện có trên thị trường rất đa dạng, nhân viên y tế cần kiểm tra nếu thấy có thông tin không chắc chắn. Bác sĩ cũng có thể kiểm tra lại chế phẩm thuốc được sử dụng (độc lập với quá trình kiểm tra trước đó). Bác sĩ cấp cứu cũng có thể phát hiện ra các sai sót về thuốc nếu được tư vấn và cung cấp thông tin đầy đủ;

+ Khi bệnh nhân được chuyển đến khoa cấp cứu, cơ sở y tế nên sắp xếp điều dưỡng dành riêng cho bệnh nhân đó, cho phép các điều dưỡng này  tham gia vào cấp cứu và hạn chế lãng phí thời gian chờ làm các thủ tục;

+ Việc không có dược sĩ trực ở nhà thuốc có thể làm tăng nguy cơ sử dụng sai thuốc, trừ khi có tủ thuốc trựcđối với một số thuốc hạn chế trong khi nhà thuốc đóng cửa. Cần thiết có một dược sĩ trực để trả lời các câu hỏi thông tin thuốc. Tuy nhiên, số lượng dược sĩ ở các cơ sở vẫn còn hạn chế;

 + Giữ liên lạc, trao đổi với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân;

+ Thông tin tới các điiều dưỡng, bác sĩ và dược sĩ: chế phẩm thuốc có chữ “depo” hoặc “depot” là dạng thuốc giải phóng muộn hoặc giải phóng kéo dài  và không dùng đường tiêm tĩnh mạch;

+ Tăng cường giáo dục cho nhân viên y tế và phổ cập kiến thức trong hoạt động giảng dạy: dung dịch tiêm tĩnh mạch cần phải trong suốt, ngoại trừ các dung dịch lipid, các chế phẩm có nguồn gốc từ lipid và propofol. Dung dịch đục cần được kiểm tra kỹ và xác minh trước khi được dùng tiêm tĩnh mạch.

  Pharmacia từng ghi nhận một số báo cáo về việc Depo-Medrol vô tình được sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, bao gồm cả báo cáo sai sót trong sử dụng thuốc dẫn đến phản ứng có hại. Những phản ứng này có thể nhẹ, thoáng qua hoặc biểu hiện nghiêm trọng trong một số trường hợp. Hiện nay, chưa tìm ra được mối liên hệ giữa sai sót trong sử dụng thuốc và các phản ứng gặp phải trên bệnh nhân do tình trạng bệnh lý phức tạp của từng người bệnh.

Nguồn: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCSB2003-02Medrol.pdf>

**II.Giám sát sinh học khi sử dụng các thuốc chống đông (heparin và thuốc kháng vitamin K)**

**Việc thực hiện giám sát sinh học đều đặn và chặt chẽ đóng vai trò rất quan trọng, đặc biệt cần lưu ý đến thời gian của việc lấy mẫu và nhận định kết quả.**

**Ca lâm sàng 1**

**Sử dụng quá liều heparin dẫn đến phải truyền máu**

Bệnh nhân 69 tuổi, thường sử dụng thuốc kháng vitamin K (VKA) để điều trị hội chứng tăng đông máu. Vào ngày thứ 4 trước phẫu thuật, bệnh nhân được đổi sang sử dụng heparin calci để chuẩn bị phẫu thuật cắt thận. Vào ngày thứ 3 trước phẫu thuật, xét nghiệm aPTT được thực hiện nhằm điều chỉnh liều heparin nếu cần thiết, kết quả ghi nhận tỷ số aPTT là 2.3, do đó không cần phải hiệu chỉnh liều. Vào sáng ngày thứ 1 trước phẫu thuật, xét nghiệm INR ghi nhận chỉ số INR là 1.2. Không có sự điều chỉnh liều heparin trước khi bệnh nhân phẫu thuật. Vào ngày phẫu thuật, bệnh nhân được lấy máu xét nghiệm lại aPTT và INR khi nhập viện. Tại phòng hậu phẫu, lượng máu bị mất qua ống dẫn lưu Redon được ghi nhận là hơn 500mL trong 2h. Do vậy, bệnh nhân phải được truyền máu. Tình trạng bệnh nhân ổn định vào buổi tối ngày can thiệp.

 Nguyên nhân trực tiếp*:*Bệnh nhân đã sử dụng heparin calci với liều quá cao.

Nguyên nhân gốc rễ:

+ Vào ngày thứ 3 trước phẫu thuật, điều dưỡng lấy mẫu xét nghiệm aPTT chỉ 30 phút sau khi tiêm heparin, trong khi đó khuyến cáo hiện hành và y lệnh hướng dẫn lấy mẫu sau 4 đến 6 giờ, do đó không thu được kết quả đáng tin cậy làm căn cứ hiệu chỉnh liều. Dựa trên thực tế biến cố, hoàn toàn có thể cho rằng tỷ lệ aPTT đã cao hơn nhiều so với mức 2.3.

+ Bệnh nhân không nằm viện vào buổi tối trước ngày phẫu thuật, xét nghiệm aPTT và INR được thực hiện khi bệnh nhân nhập viện vào ngày phẫu thuật. Bệnh nhân là ca phẫu thuật đầu tiên trong ngày phẫu thuật theo lịch phẫu thuật nên không kịp có kết quả xét nghiệm đông máu trước khi phẫu thuật.

+ Cuộc phẫu thuật vẫn được tiến hành mặc dù chưa có kết quả INR của ngày phẫu thuật. Kết quả xét nghiệm ngày phẫu thuật  được thông báo  sau đó ghi nhận INR là 1.1 và tỷ số aPTT là 3, ngoài ngưỡng bình thường.

+ Trong quá trình phẫu thuật, một cái kẹp đã bị đặt không đúng vị trí gây chảy máu. Tình trạng chảy máu tăng lên do quá liều heparin. Kẹp đã được đặt lại trong lúc phẫu thuật.

 **Ca lâm sàng 2**

**Sử dụng quá liều thuốc kháng vitamin K dẫn đến tái nhập viện**

Bệnh nhân 55 tuổi, đang sử dụng VKA dài ngày để điều trị rung nhĩ, ngoài ra có tiền sử tai biến mạch máu não. Bệnh nhân được phẫu thuật u đại tràng. Sau phẫu thuật, bệnh nhân tiếp tục sử dụng VKA và được chuyển tới cơ sở phục hồi chức năng. Tại thời điểm xuất viện, INR của bệnh nhân là 5. Bệnh nhân tái nhập viện vào tối cùng ngày do xuất hiện máu trong túi hậu môn nhân tạo, với INR lớn hơn 12.

 Nguyên nhân trực tiếp: Bệnh nhân dùng quá liều VKA(fluindion).

Nguyên nhân gốc rễ

+ Do tiền sử tai biến mạch máu não, bệnh nhân bị rối loạn ngôn ngữ, nên việc giao tiếp gặp khó khăn.

+ Tuổi bệnh nhân dưới 65, do vậy không có sự đối chiếu thuốc trước khi phẫu thuật, điều này là phù hợp với các quy trình hiện hành tại cơ sở.

+ Bác sĩ nội trú không được giám sát chặt chẽ trong quá trình chăm sóc bệnh nhân vì hai bác sĩ phẫu thuật có mặt đang quá bận (do thời gian nghỉ lễ dẫn tới số lượng bác sĩ phẫu thuật giảm).

+ Liều thuốc thông thường của bệnh nhân (một phần tư hoặc nửa viên fluindion cách nhật) chưa được ghi chính xác trong hồ sơ. Bác sĩ thực tập kê đơn một viên fluindion mỗi ngày khi tái sử dụng thuốc, tức là gấp 2 đến 4 lần liều thông thường.

+ Mặc dù INR là 3 tại thời điểm 24 giờ và ở mức 5 tại 48 giờ sau phẫu thuật, nhưng liều thuốc vẫn không được điều chỉnh lại

+ Khoa xét nghiệm đã không gọi báo cho khoa lâm sàng khi ghi nhận kết quả INR bằng 5 ở một bệnh nhân hậu phẫu.

 **Ca lâm sàng 3**

**Sử dụng quá liều thuốc kháng vitamin K làm trầm trọng tình trạng tụ máu dưới màng cứng**

Bệnh nhân 89 tuổi, sống tại viện dưỡng lão, chạy thận 3 lần mỗi tuần, được điều trị bằng VKA sau khi bị thuyên tắc phổi. Bệnh nhân được làm xét nghiệm INR, đơn vị xét nghiệm đã liên hệ để cảnh báo kết quả INR là 5.14. Bác sĩ tại trung tâm lọc máu chỉ định ngừng VKA và tái xét nghiệm sau 48 giờ. Trong lần xét nghiệm này, INR là 6.14. Bác sĩ yêu cầu không tái sử dụng VKA và tiếp tục xét nghiệm sau 48 giờ. Ba ngày sau đó, bệnh nhân bị trượt ngã ở viện dưỡng lão. Bệnh nhân được đưa đến khoa cấp cứu, kết quả chụp não cho thấy một khối máu tụ dưới màng cứng hai bên mạn tính, kèm theo xuất huyết mới. Chỉ số INR ổn định ở mức 2.73 trong những ngày tiếp theo, tuy nhiên bệnh nhân được ghi nhận bị yếu liệt tay trái và rối loạn nhận thức không gian và thời gian.

 Nguyên nhân trực tiếp*:*Bệnh nhân dùng quá liều VKA (fluindion).

Nguyên nhân gốc rễ:

+ Yêu cầu dừng VKA của bác sĩ tại trung tâm lọc máu đã không được viện dưỡng lão thực hiện tại thời điểm INR lần đầu bằng 5.14 và lần thứ hai là 6.14. Rà soát phát hiện các vấn đề sau ở lần xét nghiệm thứ hai:

+ Hệ thống tự động báo kết quả của đơn vị xét nghiệm đã gặp trục trặc và không gửi kết quả này, khi đó nhân viên của đơn vị đã không lập tức phát hiện ra vấn đề.

+ Do đó, tới 19h cùng ngày, kết quả mới được thông báo chậm trễ cho bác sĩ tại trung tâm lọc máu.

+ Đơn vị xét nghiệm, bác sĩ, điều dưỡng tại trung tâm lọc máu và viện dưỡng lão chỉ liên lạc qua điện thoại. Bệnh án của bệnh nhân không ghi nhận các chỉ định ngừng thuốc của bác sĩ.Do hệ thống tự động báo kết quả của đơn vị xét nghiệm gặp trục trặc, không có báo cáo giấy nào được chuyển tới trung tâm lọc máu. Tới ngày hôm sau, không có ai ở trung tâm lọc máu biết chỉ số INR của bệnh nhân đang ở mức 6.14, do đó họ không thể thực hiện y lệnh ngừng thuốc cũng như không lên lịch tái xét nghiệm cho bệnh nhân trong vòng 48 giờ sau đó.

+ Trong đợt chạy thận hai ngày sau lần ngã này, trung tâm lọc máu chỉ nhận được một báo cáo không đầy đủ từ khoa cấp cứu, trong đó không có hình ảnh chụp chiếu, mặc dù trung tâm đã nhiều lần liên hệ với khoa cấp cứu. Do vậy, trung tâm không biết bệnh nhân có khối máu tụ và bị xuất huyết mới đây, nên đã không ngừng VKA.

+ Bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết đặc biệt cao. Một tháng trước khi bắt đầu sử dụng VKA, bệnh nhân đã bị ngã gây xuất huyết vùng trán bên trái và vùng đỉnh bên phải.

**Các biện pháp dự phòng**

Thuốc chống đông là nhóm thuốc quan trọng nhưng tiềm tàng nhiều nguy cơ với bệnh nhân. Khoảng 5.000 trường hợp tử vong mỗi năm được ghi nhận liên quan đến việc chảy máu do tác dụng của thuốc kháng vitamin K. Để tăng cường hiệu quả của điều trị chống đông, đồng thời kiểm soát/phòng ngừa nguy cơ chảy máu, cần thực hiện các biện pháp sau:

- Tuân thủ các khuyến nghị về thực hành tốt khi**kê đơn** thuốc chống đông;

- Đảm bảo việc **giám sát sinh học** đều đặn và phù hợp với loại thuốc chống đông được kê đơn. Xét nghiệm sau mỗi lần hiệu chỉnh liều:

+ Đối với heparin calci, việc lấy mẫu lần đầu tiên phải diễn ra chính xác giữa hai lần tiêm đầu tiên. Có thể sử dụng xét nghiệm thời gian thromboplastin một phần hoạt hoá (aPTT) và/hoặc định lượng hoạt tính kháng yếu tố Xa để đánh giá mức độ chống đông tùy theo từng trường hợp. Ngoài ra, động học tiểu cầu cần được kiểm soát đều đặn

+ Hiệu quả của thuốc chống đông kháng vitamin K được kiểm soát bằng cách xác định giá trị INR. Giá trị INR dao động trong phạm vi nhất định tương ứng với chỉ định điều trị và tuổi của mỗi bệnh nhân. Ở liều khởi đầu, thực hiện xét nghiệm thường xuyên cho đến khi INR đạt đến giá trị mong muốn và duy trì ổn định. Sau đó, thực hiện đều đặn việc xác định giá trị INR, thường là một lần mỗi tháng

- Tuân thủ các khuyến nghị về thực hành tốt lấy mẫu giám sát sinh học và đặc biệt là đảm bảo sự tuân thủ về **thời gian lấy mẫu** (nếu việc lấy mẫu được thực hiện quá sớm hoặc quá muộn sau khi sử dụng thuốc thì kết quả không đáng tin cậy);

- Chia sẻ thông tin giữa các nhân viên y tế và các phòng thí nghiệm phân tích sinh học y tế bằng cách:

+ Xây dựng và triển khai các **quy trình cảnh báo**, để thông tin ngay lập tức trong trường hợp kết quả nằm ngoài giá trị bình thường và**điều chỉnh đơn thuốc nhanh chóng**

+ Theo dõi một cách hệ thống các thay đổi về kê đơn liên quan đến kết quả sinh học hoặc khám lâm sàng của bệnh nhân

+ Báo cáo các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc chống đông xảy ra trong quá trình chăm sóc bệnh nhân (thư liên lạc và xuất viện, thư gửi...)

+ Phối hợp **quản lý thuốc chống đông** trước, trong và sau phẫu thuật bởi bác sĩ gây mê và bác sĩ phẫu thuật

+ Phối hợp với bệnh nhân và người nhà chăm sóc bằng cách cung cấp thông tin liên quan đến việc sử dụng thuốc chống đông.

- Việc thực hiện giám sát sinh học đều đặn và chặt chẽ đóng vai trò rất quan trọng, đặc biệt cần lưu ý đến thời gian của việc lấy mẫu và nhận định kết quả.

Nguồn: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202310/fsp_surveillance_biologique_anticoagulants.pdF>

III. **Medsafe: Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ do thuốc**

Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ do thuốc là hiện tượng phát ban tại các nếp gấp da. Đã có nhiều báo cáo về các thuốc gây hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ. Trong đó, kháng sinh beta-lactam là loại thuốc được báo cáo phổ biến nhất. Các triệu chứng có thể tự giảm dần và mất đi sau khi ngừng sử dụng thuốc.

***Định nghĩa Hội chứng dạng ban đỏ, đối xứng xen kẽ do thuốc***

Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ do thuốc (SDRIFE) (hay còn gọi là hội chứng khỉ đầu chó) là hiện tượng phát ban tại các nếp gấp da ở vùng nách, sau đầu gối hoặc mẩn đỏ đối xứng hình chữ V trên vùng mông, thường không đi kèm các triệu chứng toàn thân.

***Các nhóm thuốc có liên quan đến SDRIFE***

SDRIFE là phản ứng quá mẫn type IV đối với thuốc có tác dụng toàn thân, xuất hiện vài giờ đến vài ngày sau khi tiếp xúc với thuốc.

Nhóm thuốc phổ biến có liên quan đến khoảng 50% các trường hợp SDRIFE là kháng sinh beta-lactam.

Các nhóm thuốc khác có liên quanSDRIFE bao gồm: kháng sinh không phải nhóm beta-lactam, thuốc giảm đau, thuốc chống nấm và thuốc cản quang chứa iod.

***Xử trí đối với Hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ***

Hội chứng dạng ban đỏ, đối xứng xen kẽ có thể tự giảm dần và mất đi sau một thời gian ngừng sử dụng các thuốc nghi ngờ. Sử dụng corticosteroid tại chỗ có thể làm giảm nhanh chóng các triệu chứng phát ban.

***Các báo cáo ADR được ghi nhận tại New Zealand***

Tại New Zealand, đã có 3 trường hợp có hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ được báo cáo. Các thuốc nghi ngờ bao gồm: metoprolol, cetuximab, doxycycline và ceftriaxon.

Nguồn:  <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December%202023/Symmetrical-drug-related-intertriginous-and-flexural-exanthema.html>

**TỔ THÔNG TIN THUỐC**