

SỞ Y TẾ ĐỒNG THÁP  
TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN CHÂU THÀNH

BẢN TIN  
THÔNG TIN THUỐC

SỐ 2 NĂM 2024



*Lưu hành nội bộ*



**NỘI DUNG**

- 1. Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc**
- 2. An toàn thuốc tại nhà - phòng tránh trường hợp vô tình ngộ độc thuốc (Medsafe)**
- 3. Sai sót trong sử dụng thuốc quản lý nguy cơ cao - kali clorid (HAS)**
- 3. Điểm tin Cảnh giác dược**

## THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC

Nguồn: Bản tin Cảnh giác dược - Trung tâm DI&ADR

Thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc là biến cố nghiêm trọng, khó chẩn đoán và nhiều trường hợp dẫn đến kết cục xấu như suy đa tạng và tử vong. Mặc dù vậy, biến cố này thực sự rất hiếm gặp, với tần suất khoảng 1 - 2 ca/1 triệu bệnh nhân. Tỷ lệ trên có khả năng thấp hơn so với thực tế do nhiều trường hợp không được chẩn đoán và xác định nguyên nhân đầy đủ.

Ceftriaxon là một trong những thuốc được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến biến cố này. Nhân hai ca lâm sàng ghi nhận thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR, bài viết dưới đây sẽ tổng quan lại về cơ chế bệnh sinh, các biện pháp xử trí và dự phòng biến cố hiếm gặp trên.

### Ca lâm sàng

#### Ca lâm sàng thứ 1:

Bệnh nhân nữ, 46 tháng, 7 kg, tiền sử bại não - động kinh, được chẩn đoán viêm phổi và được chỉ định ceftriaxon 700mg x 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 9 xuất hiện da xanh, niêm mạc rất nhợt, refill > 2h, mạch ngoại vi không bắt được, mạch trung tâm bắt yếu. Kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu 1,23 T/L (4,0 - 5,4), hemoglobin 3,6 g/dL (12 - 16), hematocrit 9,5% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán theo dõi cơn tan máu cấp, suy hô hấp. Bệnh nhân được cấp cứu ngưng tuần hoàn, bóp bóng qua nội khí quản, ép tim ngoài lồng ngực, tiêm adrenalin, truyền khối hồng cầu rửa, truyền huyết tương tươi đông lạnh. Tuy nhiên, bệnh nhân tiên lượng rất nặng và người nhà xin về.

#### Ca lâm sàng thứ 2:

Bệnh nhân nữ, 47 tháng, 13 kg, viêm màng não được chỉ định ceftriaxon 1300 mg x 1 lần/ ngày tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân dùng thuốc đến ngày thứ 15 xuất hiện cơn khóc thét, kích thích, sau đó giật toàn thể, cơn kéo dài 30 giây, tự cắt cơn. Sau đó, trẻ ngủ yên, tím tái, da niêm xanh nhợt, tim đều, mạch rõ, chi ấm, tần số 118 chu kỳ/phút, huyết áp 95/68 mmHg. Kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu 0,98 T/L (4,0 - 5,4),

hemoglobin 3,8 g/dL (12 - 16), hematocrit 10,1% (37 - 47) (trước khi dùng ceftriaxon và ở các ngày thứ 3, ngày thứ 7 và ngày thứ 12 dùng thuốc, các chỉ số trên trong khoảng giá trị bình thường). Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu nặng - tan máu miễn dịch cấp tính do ceftriaxon. Bệnh nhân được truyền khối hồng cầu từ 250 mL máu toàn phần, truyền Ringer lactat, midazolam (truyền tĩnh mạch) và phenobarbital (uống). Sau truyền máu và ngưng ceftriaxon, bệnh nhân hồi phục.

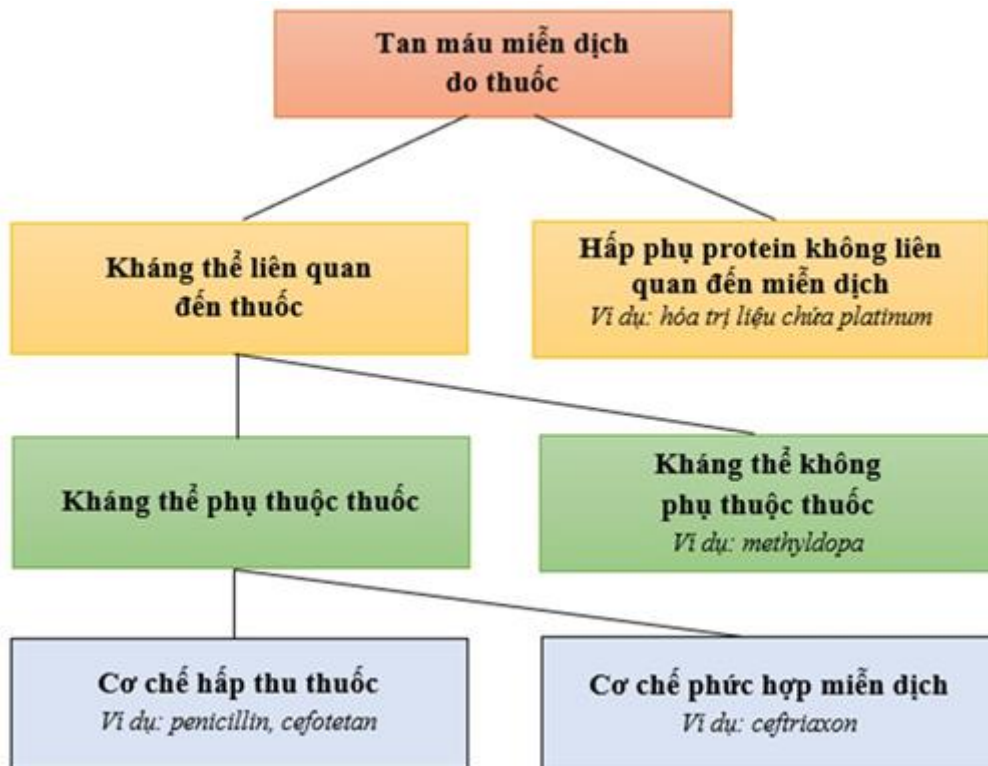
### Cơ chế bệnh sinh

Trước hết, cần phân biệt phản ứng tan máu do thuốc bao gồm: phản ứng gây độc trực tiếp hồng cầu gây tan máu (như ribavirin) hoặc phản ứng tan máu miễn dịch liên quan đến thuốc, dẫn đến tan máu nội mạch hoặc ngoại mạch. Tan máu miễn dịch do thuốc có thể xảy ra thông qua cơ chế hình thành kháng thể liên quan đến thuốc hoặc cơ chế hấp phụ protein không phải miễn dịch. Kháng thể liên quan đến thuốc lại được chia thành hai loại: phụ thuộc thuốc và không phụ thuộc thuốc. Kháng thể phụ thuộc thuốc cần sự có mặt của thuốc (hoặc chất chuyển hóa của thuốc) để liên kết và gây ly giải hồng cầu. Trái lại, kháng thể không phụ thuộc thuốc hoạt động tương tự kháng thể tự miễn, chủ yếu liên kết với cấu trúc màng hồng cầu mà không cần có mặt của thuốc nghi ngờ. Với loại này, thuốc chỉ đóng một phần nhỏ và không đáng kể ở vị

trí liên kết. Kháng thể không phụ thuộc thuốc ít gặp hơn so với kháng thể phụ thuộc thuốc. Kháng thể phụ thuộc thuốc thường liên quan đến cefotetan, ceftriaxon và piperacilin. Trong khi đó, fludarabin, methylodopa và các chất ức chế beta-lactamase và hóa trị liệu chứa platinum thường là nguyên nhân gây kháng thể không phụ thuộc thuốc.

Phân tích sâu hơn nữa, các kháng thể phụ thuộc thuốc lại được phân biệt với nhau dựa trên cơ chế liên kết của thuốc với hồng cầu. Trong đó, nếu thuốc và hồng cầu liên kết theo cơ chế cộng hóa trị, sẽ dẫn đến phản ứng theo cơ chế hấp phụ thuốc hay phản ứng kiểu penicillin; còn nếu thuốc liên kết với hồng cầu bằng một liên kết lỏng lẻo hơn sẽ gây phản ứng kiểu phức hợp miễn dịch. Sơ đồ tóm tắt các loại tan máu miễn dịch do thuốc khác nhau được trình bày trong Hình 1.

Thiếu máu tan máu do ceftriaxon thường do cơ chế hình thành phức hợp miễn dịch. Ceftriaxon và các chất chuyển hóa có thể liên kết với kháng thể trong huyết tương hình thành phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch liên kết không đặc hiệu với màng tế bào hồng cầu, kích hoạt bổ thể và gây phá hủy hồng cầu. Các phản ứng ly giải hồng cầu do kích hoạt bổ thể thường xảy ra trong lòng mạch. Các phản ứng này thường cấp tính, nặng, giải phóng hemoglobin vào huyết tương, xuất hiện hemoglobin trong nước tiểu. Trong những trường hợp nghiêm trọng, có hiện tượng giảm mạnh và đột ngột hemoglobin sau khi sử dụng thuốc. Phản ứng thiếu máu tan máu ở trẻ em thường nặng và diễn tiến xấu, với khoảng 36% trường hợp ghi nhận hậu quả tử vong.



Hình 1. Tóm tắt các loại thiếu máu tan máu liên quan đến thuốc

## Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

Thiếu máu tan máu do thuốc thường xuất hiện sau khoảng vài ngày đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Các triệu chứng có thể bao gồm: mệt mỏi, vàng da, chán ăn, đau bụng. Đa số các triệu chứng này liên quan đến phản ứng tan máu. Với các trường hợp nặng, có thể có các triệu chứng xanh xao, mất ý thức, co giật và hạ huyết áp xảy ra do hiện tượng thiếu máu cấp tính. Một số triệu chứng khác có thể bao gồm đau lưng dưới, giảm trương lực cơ. Trong đó, đau lưng thường liên quan đến sự lắng đọng của các mảnh vỡ hồng cầu bị phá hủy tại thận, còn giảm trương lực cơ thường do oxy không đủ cung cấp đến các mô khi số lượng hồng cầu giảm nhanh chóng.

Về cận lâm sàng, không có một xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu chuyên biệt cho thiếu máu tan máu. Thông thường, bệnh nhân có kết quả thiếu máu, hemoglobin thấp không có nguyên nhân rõ ràng. Bệnh nhân có số lượng hồng cầu lưới tăng không xuất phát từ nguyên nhân tăng sản xuất hồng cầu do gần đây có chảy máu hoặc do bổ sung sắt, vitamin B12, folat, đồng hoặc do sử dụng erythropoietin. Ngoài ra, xét nghiệm máu có thể ghi nhận các kết quả bất thường như haptoglobin thấp, nồng độ lactate dehydrogenase (LDH) cao, nồng độ bilirubin gián tiếp cao là dấu hiệu của hiện tượng phá hủy hồng cầu. Phết máu ngoại vi có thể phát hiện các hình thái hồng cầu bất thường như hồng cầu hình cầu (spherocytes) hoặc mảnh vỡ hồng cầu (schistocytes).

Thiếu máu tan máu miễn dịch được đặc trưng bởi xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (DAT hoặc xét nghiệm Coombs trực tiếp) dương tính và/hoặc xét nghiệm kháng globulin gián tiếp (IAT hoặc xét nghiệm Coombs gián tiếp) dương tính. Các xét nghiệm này giúp xác định tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân có cơ chế miễn dịch hay không liên quan đến miễn dịch. Trong đó, xét nghiệm Coombs trực tiếp dùng để

phát hiện các kháng thể được gắn lên bề mặt hồng cầu, còn xét nghiệm Coombs gián tiếp dùng để phát hiện các kháng thể bất thường trong huyết thanh của bệnh nhân.

Biến chứng nặng của thiếu máu tan máu do thuốc bao gồm suy thận cấp, suy đa tạng và ngừng tim đột ngột. Bệnh nhân suy thận không chỉ do giảm tưới máu mà còn do độc tính trên thận của hemin và hemoglobin tự do, đặc biệt trong trường hợp có tắc nghẽn ống thận [3]. Cơ tan máu cấp là biến cố nguy hiểm có thể xảy ra khi thiếu máu tan máu xảy ra cấp tính, đột ngột cùng với sự gia tăng số lượng hồng cầu lưới.

### Theo dõi và xử trí

Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Do đó, việc phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng. Ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên. Đa số các trường hợp phản ứng nhẹ đến trung bình thường cải thiện rõ rệt sau khi ngừng thuốc khoảng 2 tuần mặc dù phản ứng Coombs trực tiếp có thể dương tính hàng tháng. Các trường hợp phản ứng nặng (hemoglobin < 7 g/dL) cần truyền máu. Không nên trì hoãn việc truyền máu ở bệnh nhân nặng mặc dù khó xác định được máu có phản ứng chéo tương thích ở bệnh nhân có test Coombs dương tính. Bệnh nhân có thể cần thực hiện phương pháp trao đổi huyết tương hoặc lọc huyết tương nếu xảy ra sốc, tuy nhiên, các trường hợp này tương đối hiếm gặp.

Việc xác định cơ chế phản ứng thiếu máu tan máu xảy ra theo loại kháng thể phụ thuộc thuốc hay không phụ thuộc thuốc cũng giúp bác sĩ có hướng xử trí phù hợp. Đối với các trường hợp do kháng thể không phụ thuộc thuốc, bên cạnh việc ngừng thuốc, do có tính chất tương tự tự kháng thể, bệnh nhân nên được điều trị như thiếu máu tan máu do kháng thể nóng, cụ thể là sử dụng corticoid và bổ sung immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG) hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nếu phản ứng nặng và dai dẳng. Tuy nhiên, thuốc có

thể tạo ra các kháng thể theo nhiều cơ chế trên cùng một cá thể. Vì vậy, bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân để xử trí kịp thời.

Riêng với ceftriaxon, một tổng kết cơ sở dữ liệu EMBASE, MEDLINE và cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược của Hoa Kỳ và Canada đến năm 2014 ghi nhận 37 ca thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon. 70% bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm, trong đó, thiếu máu hồng cầu hình liềm là bệnh mắc kèm thường gặp nhất. Có đến 65% bệnh nhân đã từng sử dụng ceftriaxon trước đó và 59% bệnh nhân có hemoglobin mới phát hiện trong nước tiểu. Điều đó cho thấy tầm quan trọng của việc khai thác tiền sử sử dụng ceftriaxon và sàng lọc hemoglobin trong nước tiểu như một biện pháp giúp phát hiện sớm biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng này. Bên cạnh

đó, cần cân nhắc cẩn thận khi kê đơn các kháng sinh cephalosporin khác ở bệnh nhân có tiền sử thiếu máu tan máu liên quan đến ceftriaxon do nguy cơ xuất hiện phản ứng chéo. Một số kháng sinh trong nhóm cephalosporin đã được ghi nhận có phản ứng chéo *in vitro* với kháng thể ceftriaxon bao gồm: cefamandol, cefoperazon, cefotaxim.

Tóm lại, thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến ceftriaxon nói riêng và thuốc nói chung là biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có nguy cơ tử vong cao. Việc điều trị thiếu máu tan máu do thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và tình trạng tan máu. Phát hiện sớm và xử trí kịp thời đóng vai trò quan trọng, trong đó, ngừng thuốc nghi ngờ là biện pháp cần thiết đầu tiên.

## An toàn thuốc tại nhà - phòng tránh trường hợp vô tình ngộ độc thuốc (Medsafe)

Nguồn: Bản tin Cảnh giác dược - Trung tâm DI&ADR

Một số loại thuốc có thể rất độc đối với người hoặc vật nuôi, ngay cả với lượng nhỏ. Trẻ em có nguy cơ đặc biệt cao bị ngộ độc thuốc. Cần nhắc các chiến lược kê đơn an toàn với thuốc đã biết có hại khi sử dụng không đúng cách. Nhắc nhở bệnh nhân giữ tất cả các loại thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm với của trẻ em và vật nuôi, ngoài ra không bao giờ chia sẻ thuốc kê đơn với người khác.

Các chất trong nhà, bao gồm thuốc, là nguyên nhân phổ biến gây ngộ độc ngoài ý muốn ở trẻ em và vật nuôi. Khoảng 20% các gia đình có trẻ em ở độ tuổi mẫu giáo bị ngộ độc mỗi năm. Tuy nhiên, mọi lứa tuổi đều có thể bị ngộ độc bởi các loại thuốc trong nhà.

Medsafe cũng đã nhận được báo cáo các trường hợp ngộ độc gây chết vật nuôi do Efudix (kem fluorouracil 5-FU) tại New Zealand và nước ngoài. Từ thông tin sản phẩm của Efudix đã được cập nhật lưu ý an toàn cho vật nuôi.

Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ ngộ độc bao gồm loại thuốc, số lượng thuốc, đường phơi nhiễm, và các đặc điểm của người sử dụng như tuổi, cân nặng, tiền sử bệnh lý. Hầu hết các trường hợp phơi nhiễm không có hậu quả nghiêm trọng, tuy nhiên một số loại thuốc có thể gây ngộ độc nghiêm trọng hoặc tử vong ngay cả với lượng rất nhỏ.

### Ngộ độc ở trẻ em

Hơn một nửa số cuộc gọi đến Trung tâm Chống độc Quốc gia New Zealand liên quan đến trẻ em dưới 5 tuổi và trẻ em từ 1 đến 3 tuổi là nhóm tuổi dễ bị ngộ độc nhất. Các báo cáo bao gồm cả ngộ độc hóa chất gia dụng và thuốc. Bảng 1 liệt kê một số loại thuốc được báo cáo phổ biến nhất cho Trung tâm Chống độc Quốc gia về ngộ độc ở trẻ em < 5 tuổi.

### Ngộ độc ở vật nuôi

Chuyển hóa của nhiều loại thuốc ở vật nuôi khác với người. Một số loại thuốc thường được sử dụng ở người có độc tính cao đối với vật nuôi, ví dụ, thuốc chống viêm, paracetamol, thuốc cảm lạnh và cúm, thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm và vitamin. Thuốc bôi (như kem và thuốc mỡ) cũng có thể gây hại khi vật nuôi ăn phải, kể cả khi vật nuôi liếm thuốc dính trên da. Thuốc chứa 5-FU, calcipotriol hoặc minoxidil đặc biệt có hại, kể cả với một lượng nhỏ.

### Khuyến cáo an toàn:

- Cần nhắc các chiến lược kê đơn an toàn với thuốc đã biết có hại khi sử dụng không đúng cách.
- Nhắc nhở bệnh nhân:
  - + Giữ tất cả các loại thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm với của trẻ em và vật nuôi.
  - + Không bao giờ chia sẻ thuốc kê đơn với người khác.
  - + cất thuốc đi ngay sau khi sử dụng.
  - + Bảo quản thuốc trong hộp đựng ban đầu và tách biệt với thực phẩm.
  - + Không tin tưởng quá nhiều vào nắp vặn chống trẻ em do trẻ em vẫn có thể tìm cách mở nắp.
- Ngoài ra, nhắc nhở bệnh nhân sử dụng thuốc bôi:

+ Tránh để vật nuôi tiếp xúc hoặc liếm vị trí da dùng thuốc hoặc các vật dụng dính thuốc.

+ Rửa tay kỹ sau khi sử dụng.

+ Vứt bỏ hoặc làm sạch một cách an toàn bất kỳ vật dụng nào có thể chứa dư lượng thuốc (ví dụ: vải, dụng cụ bôi, quần áo).

**Bảng 1. Ví dụ về các loại thuốc được báo cáo phổ biến nhất trong ngộ độc ở trẻ em dưới 5 tuổi**

Paracetamol	Kháng sinh
Thuốc chống viêm	Vitamin tổng hợp
Thuốc cảm lạnh và cúm	Thuốc tuyến giáp
Thuốc kháng histamin	Thuốc tránh thai đường uống

**Bảng 2. Ví dụ về các loại thuốc có thể gây ngộ độc nghiêm trọng ở trẻ em với lượng nhỏ**

Nhóm thuốc	Ví dụ
Thuốc chẹn kênh calci	Diltiazem, verapamil
Opioid	Morphin, fentanyl
Thuốc chống trầm cảm ba vòng	Amitriptylin, nortriptylin
Dẫn chất sulfonylurea	Glipizid, gliclazid
Thuốc điều trị gout	Colchicin



## Sai sót trong sử dụng thuốc quản lý nguy cơ cao - kali clorid (HAS)

Nguồn: Bản tin Cảnh giác dược - Trung tâm DI&ADR

### Ca lâm sàng 1

#### TỐC ĐỘ TRUYỀN KALI CLORID (KCl) QUÁ NHANH DẪN ĐẾN BỆNH NHÂN CẦN CHUYỂN SANG KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC

Điều dưỡng thực tập đã thiết lập đường truyền 6 gam KCl để điều trị tình trạng hạ kali máu của bệnh nhân. Bệnh nhân sau đó được chuyển tới khoa hồi sức tích cực để theo dõi chặt chẽ do độc tính của KCl trên tim.

##### Nguyên nhân trực tiếp

Thời gian truyền KCl đã được thiết lập thành 1 giờ thay vì 24 giờ.

##### Nguyên nhân gốc rễ

Điều dưỡng giám sát không để ý khi kiểm tra lại tốc độ truyền do điều dưỡng thực tập thiết lập.

Đội ngũ điều dưỡng tại khoa có nhiều nhân viên làm thay ca và làm ngắn hạn do khối lượng công việc lớn khiến điều dưỡng mệt mỏi, dẫn đến nhiều người xin nghỉ phép.

### Ca lâm sàng 2

#### ỐNG KCl VÀ GLUCOSE ĐỂ LẤN LỘN DẪN TỚI TỬ VONG

Sau khi truyền KCl cho bệnh nhân đầu tiên, y tá đã tiêm trực tiếp kali đường tĩnh mạch cho bệnh nhân thứ hai, khiến cho bệnh nhân này tử vong.

##### Nguyên nhân trực tiếp

Điều dưỡng tiêm tĩnh mạch dung dịch KCl thay vì dung dịch glucose như đã được kê đơn.

##### Nguyên nhân gốc rễ

- KCl không được bảo quản đúng cách và không được đánh dấu là chế phẩm thuốc có nguy cơ cao.

- Điều dưỡng đã lấy nhầm ống kali thay vì glucose, không kiểm tra lại tên thuốc và pha nhầm ống.

- Khoa cấp cứu vô cùng bận rộn.

- Lỗi máy tính đã làm tăng khối lượng công việc cho đội ngũ y tế và làm tăng số lượng công việc bị gián đoạn.

### Ca lâm sàng 3

#### NGỪNG TIM DO SỬ DỤNG KCl KHÔNG ĐÚNG CÁCH

Bác sĩ chỉ định truyền KCl nhưng không ghi vào đơn thuốc. Sau khi thiết lập đường truyền, điều dưỡng nhận thấy kali bị thiếu và đã bổ sung thêm kali dẫn tới bệnh nhân tử vong.

### **Nguyên nhân trực tiếp**

Do việc bổ sung thêm KCl không đúng quy trình. KCl đã được tiêm trực tiếp liều bolus.

### **Nguyên nhân gốc rễ**

Việc chỉ định bằng lời và thay đổi đơn thuốc không được ghi nhận trong phần mềm. Do vậy đơn thuốc ban đầu không đầy đủ thông tin.

Nhân viên y tế chưa có nhiều kinh nghiệm (điều dưỡng thực tập và thay ca), họ không xác nhận lại thông tin từ điều dưỡng có kinh nghiệm.

Điều dưỡng và nhân viên y tế thực tập chưa được giám sát chặt chẽ.

## **Ca lâm sàng 4**

### **HẠ KALI MÁU NGHIÊM TRỌNG KHI DÙNG KALI ĐƯỜNG UỐNG SAI CÁCH**

Khi chuyển bệnh nhân từ đơn vị điều trị sang đơn vị chăm sóc theo dõi, việc chỉ định thuốc kali cho bệnh nhân chỉ được thực hiện bằng lời. Do đó, bệnh nhân được sử dụng dạng siro thay vì gói đơn liều. Chính vì vậy tình trạng hạ kali máu của bệnh nhân không được cải thiện.

### **Nguyên nhân trực tiếp**

Bệnh nhân được kê đơn siro thay vì gói đơn liều dẫn đến sai liều lượng.

### **Nguyên nhân gốc rễ**

- Đơn thuốc không ghi liều lượng của gói dung dịch uống.
- Cơ sở chăm sóc theo dõi hết chế phẩm gói dung dịch uống.
- Không có thông tin hoặc quy trình nào thông báo về tình trạng thiếu hàng và các chế phẩm thay thế bởi bộ phận dược và bộ phận kho.
- Bác sĩ không thay đổi đơn thuốc khi biết về việc thay thế thuốc khác cho bệnh nhân.
- Hai dạng bào chế không tương đương nhau.
- Điều dưỡng xác nhận sử dụng chế phẩm gói dung dịch uống cho bệnh nhân trên phần mềm trong khi đó bệnh nhân được sử dụng siro.
- Điều dưỡng không được thông báo rằng dược sĩ vẫn làm việc sau 5h chiều và cuối tuần.

### **CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA BIẾN CỐ TRÊN XẢY RA**

Cần đánh giá nguy cơ khi kê đơn KCl. Do vậy, các nhân viên y tế nên quản lý việc đánh giá thường xuyên các chế phẩm thuốc có chứa KCl. Pháp và một số quốc gia đã đưa ra khuyến cáo về quản lý sử dụng kali clorid. Những khuyến cáo này không hoàn toàn tương đương về mặt hiệu quả để đảm bảo an toàn của bệnh nhân. Trong số các biện pháp hiện có, cần phân biệt:

- Các biện pháp có hiệu quả ở mức cao như:
  - Quản lý những đối tượng được cho phép và/hoặc hạn chế sử dụng KCl (chuyển KCl từ khoa điều trị về dự trữ tại nhà thuốc bệnh viện hoặc tại các khoa phòng riêng biệt như khoa cấp cứu, hồi sức tích cực, chăm sóc đặc biệt).

- Tự động chuẩn hóa các quy trình kê đơn, đặc biệt là khi sử dụng phần mềm hỗ trợ kê đơn.

• Các biện pháp có hiệu quả ở mức trung bình như:

- Nhắc nhở, lên danh sách kiểm tra, kiểm tra chéo (quy trình bảo quản và chuẩn bị thuốc, kiểm tra chéo tất cả các bước trong quy trình,..).

- Đơn giản hóa việc quản lý các loại thuốc này (hạn chế và chuẩn hóa các loại thuốc chứa KCl và nồng độ có sẵn tại đơn vị, tổ chức lại việc lưu trữ thuốc bằng cách tăng cường dán nhãn cho tủ lưu trữ).

Luôn ưu tiên sử dụng kali đường uống nếu phù hợp trên lâm sàng.

Luôn pha loãng dung dịch kali trước khi tiêm truyền.

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguồn: Bản tin Cảnh giác dược - Trung tâm DI&ADR

### **Một số điểm tin cập nhật từ bản tin WHO số 2/2024**

#### **1. Nguy cơ tràn dịch và bong mạch mạc khi sử dụng acetazolamid: Thông tin từ Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA)**

Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) khuyến cáo cập nhật tờ thông tin sản phẩm của acetazolamid thêm nguy cơ tràn dịch và bong mạch mạc (tình trạng giảm thị lực hoặc đau mắt do dịch tích tụ ở lớp mạch máu phía sau võng mạc).

Một số trường hợp tràn dịch hoặc bong mạch mạc đã được báo cáo sau khi sử dụng acetazolamid. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực đột ngột hoặc đau mắt, có thể xảy ra trong vài giờ sau khi bắt đầu sử dụng acetazolamid. Nếu nghi ngờ tràn dịch hoặc bong mạch mạc, cần ngừng acetazolamid ngay lập tức.

#### **2. Nguy cơ gặp hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính khi sử dụng pegfilgrastim và filgrastim: Thông tin từ Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị Y tế Nhật Bản (PMDA)**

Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị Y tế Nhật Bản (PMDA) thông báo sẽ cập nhật thêm các nguy cơ gặp hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính trong hướng dẫn sử dụng của thuốc chứa pegfilgrastim, filgrastim.

Pegfilgrastim, filgrastim là những thuốc kích thích bạch cầu hạt, có bản chất là một glycoprotein kích thích tủy xương sản xuất ra bạch cầu hạt và các tế bào gốc, sau đó, giải phóng các tế bào này vào máu. Các thuốc này được chỉ định để dự phòng sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính ở bệnh nhân điều trị hoá trị liệu.

Một nghiên cứu quan sát được thực hiện tại Mỹ cho thấy nguy cơ cao gặp hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính ở bệnh nhân ung thư vú hoặc phổi, được điều trị bằng pegfilgrastim hoặc filgrastim kết hợp với hoá trị liệu. Mặc dù chưa có mối liên hệ rõ ràng giữa những thuốc này với hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh nhân cần được giám sát cẩn thận sau khi sử dụng thuốc.

#### **3. Nguy cơ gặp hội chứng DRESS khi sử dụng acid mefenamic: Thông tin từ Chương trình Cảnh giác Dược Ấn Độ**

Thông qua phân tích sơ bộ về cơ sở dữ liệu của chương trình Cảnh giác dược Ấn Độ (PvPI), Ủy ban Dược điển Ấn Độ (IPC) đã phát hiện nguy cơ tiềm ẩn phản ứng do thuốc gây tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) liên quan đến việc sử dụng acid mefenamic.

Acid mefenamic là thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), được chỉ định trong điều trị các đau từ nhẹ đến trung bình, viêm, sốt và đau răng.

Nhân viên y tế và người bệnh cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ mắc hội chứng DRESS liên quan đến acid mefenamic và báo cáo các biến cố nghi ngờ nếu xảy ra.

#### **4. Nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp tính khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thông tin từ Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị y tế Nam Phi (SAHPRA)**

Cơ quan quản lý Dược phẩm và thiết bị y tế Nam Phi (SAHPRA) đã đưa ra cảnh báo cho các cán bộ y tế về nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp tính (TIN) khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI: pantoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol và rabeprazol).

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Ngừng điều trị PPI khi nghi ngờ bệnh nhân có viêm ống kẽ thận cấp tính (TIN).

- Chống chỉ định PPI cho những bệnh nhân có tiền sử TIN khi sử dụng PPI trước đây.

- Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo khi có bất kỳ thay đổi nào về lượng nước tiểu hoặc nghi ngờ có máu trong nước tiểu trong khi sử dụng PPI.

### **Medsafe: Nguy cơ khởi phát viêm da cơ địa khi sử dụng thuốc chẹn kênh calci**

Mối lo ngại về nguy cơ an toàn này được đẩy lên sau khi Trung tâm Giám sát Phản ứng có hại của New Zealand (CARM) nhận được báo cáo mô tả một bệnh nhân nam 69 tuổi được chẩn đoán khởi phát viêm da cơ địa sau vài năm điều trị tăng huyết áp bằng felodipin.

Viêm da cơ địa là tình trạng viêm ngứa ở lớp biểu bì của da. Các triệu chứng khởi phát bao gồm mẩn đỏ, sưng tấy, hình thành các vết sừng hoặc mụn nước trên da.

Tính đến ngày 18/03/2024, CARM đã nhận được 6 báo cáo về viêm da cơ địa nghi ngờ nghi ngờ do các thuốc chẹn kênh calci. Trong đó có 5 báo cáo liên quan đến felodipin và 1 báo cáo liên quan đến diltiazem.

Cảnh báo này được đưa ra đối với tất cả các thuốc trong nhóm thuốc chẹn kênh calci. Medsafe khuyến khích bệnh nhân và nhân viên y tế báo cáo về các trường hợp khởi phát viêm da cơ địa khi sử dụng thuốc chẹn kênh calci.

### **Health Canada: Cảnh báo nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu liên quan đến co-trimoxazol**

Thông tin sản phẩm các chế phẩm đường tiêm và đường uống chứa trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) tại Canada đang và sẽ được

cập nhật thông tin về nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu liên quan đến thuốc trong các mục Thận trọng, Tác dụng không mong muốn và Thông tin dành cho bệnh nhân.

### **Thông tin dành cho nhân viên y tế:**

- Các trường hợp rất hiếm gặp mắc hội chứng thực bào máu (HLH) đã được ghi nhận có liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol.

- Hội chứng thực bào máu là hội chứng đe dọa tính mạng do kích hoạt phản ứng miễn dịch có hại. Hội chứng đặc trưng bởi các biểu hiện của phản ứng viêm toàn thân nghiêm trọng như: sốt, gan lách to, tăng triglycerid máu, giảm fibrinogen máu, tăng ferritin huyết thanh, giảm số lượng các dòng tế bào máu và hiện tượng thực bào máu. Bệnh nhân mắc hội chứng thực bào máu có tỷ lệ tử vong cao nếu không được phát hiện sớm và xử trí kịp thời.

- Cần tiến hành đánh giá bệnh nhân ngay khi xuất hiện các dấu hiệu sớm của hiện tượng kích hoạt hệ thống miễn dịch có hại.

- Ngừng sử dụng co-trimoxazol trên bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng thực bào máu

### **Health Canada: Nguy cơ viêm ống kẽ thận cấp khi sử dụng omeprazol**

Health Canada đã cập nhật bổ sung nguy cơ viêm ống thận kẽ cấp (tubulointerstitial nephritis -TIN) đối với 2 chế phẩm thuốc chữa omeprazol và omeprazol magesi vào các mục Thận trọng, Phản ứng có hại và Thông tin dành cho bệnh nhân trong tờ thông tin sản phẩm lưu hành tại Canada.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Viêm ống thận kẽ cấp (TIN) đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng omeprazol và có thể xuất hiện vào bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị.

- Viêm ống thận kẽ cấp có thể tiến triển thành suy thận.

- Ngừng sử dụng omeprazol ngay khi nghi ngờ mắc viêm ống thận kẽ cấp và có biện pháp xử trí kịp thời cho người bệnh.

- Bệnh nhân được khuyến cáo tham khảo ý kiến của nhân viên y tế ngay khi xuất hiện các triệu chứng của viêm ống thận, bao gồm giảm lượng nước tiểu, tiểu ra máu, sốt, phát ban, cứng khớp.

Health Canada sẽ phối hợp với các nhà sản xuất để bổ sung thông tin về nguy cơ viêm ống thận kẽ cấp vào Tờ thông tin sản phẩm của tất cả các chế thuốc ức chế bơm proton lưu hành ở Canada.

### **Medsafe: Sử dụng thực phẩm bổ sung chứa kali có thể làm tăng kali máu**

#### **Tăng kali máu**

Tăng kali máu được định nghĩa là nồng độ kali huyết thanh lớn hơn 5,3 mmol/L và thường phổ biến hơn ở người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.

Tăng kali máu thường không có triệu chứng đặc hiệu. Một số trường hợp có biểu hiện triệu chứng như:

- Buồn nôn và nôn
- Đau cơ và yếu cơ
- Dị cảm
- Liệt

- Thay đổi điện tâm đồ (ECG), đánh trống ngực và rối loạn nhịp tim.

Tăng kali máu nặng ( $\geq 7,0$  mmol/L hoặc  $\geq 5,4$  mmol/L) có triệu chứng hoặc

thay đổi ECG kèm theo) có khả năng đe dọa tính mạng.

#### **Thuốc và thực phẩm bổ sung có thể góp phần gây tăng kali máu**

Các loại thuốc có thể gây tăng kali máu thông qua nhiều cơ chế khác nhau như ức chế hệ renin-angiotensin hoặc giảm bài tiết kali qua thận. Một số loại thuốc gây tăng kali máu bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB), thuốc chống viêm không steroid (NSAID), spironolacton, thuốc bổ sung kali, thuốc chẹn beta, digoxin và trimethoprim.

Một số thảo dược trong thực phẩm bổ sung có chứa kali, bao gồm: cây tầm ma, hoa anh thảo, nghệ, bồ công anh. Ngoài ra, một số chất chứa kali khác có thể có trong thành phần hoặc tá dược như: phức hợp glucosamin sulfat-kali clorid.

#### **Khuyến cáo khi kê đơn**

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu, nhắc nhở bệnh nhân đọc kỹ bảng thành phần và hỏi ý kiến cán bộ y tế trước khi dùng các thực phẩm bổ sung có chứa kali.

Đối với các trường hợp có tăng kali máu, cần nhắc các loại thuốc hoặc thực phẩm bổ sung có thể là yếu tố nguy cơ và ngừng các thuốc hoặc thực phẩm bổ sung này nếu cần thiết.

Để tìm hiểu thêm thông tin về việc quản lý tăng kali máu, tham khảo các tài liệu hướng dẫn điều trị.