

NỘI DUNG

Thông tin thuốc

Giới hạn chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh nhóm Fluororquinolon.

Thông tin điều trị

Các thuốc tác dụng bất lợi trên bệnh nhân suy tim.

Cảnh giác dược

Khuyến cáo tránh nhầm lẫn giữa Depo-medrol và Solu-medrol

GIỚI HẠN CHẶT CHẼ VIỆC SỬ DỤNG KHÁNG SINH NHÓM FLUOROQUINOLON

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) sau khi rà soát lại tính hiệu quả của các biện pháp hiện đang áp dụng để giảm thiểu nguy cơ tác dụng không mong muốn gây tàn tật vĩnh viễn, kéo dài và không hồi phục của kháng sinh nhóm fluoroquinolon đã đưa ra khuyến cáo giới hạn chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinolon (FQ).

Việc giới hạn sử dụng kháng sinh nhóm FQ lần đầu tiên được đưa ra vào năm **2019**. Gần đây, MHRA đã tiến hành đánh giá lại và đưa ra **thông báo nhắc lại** các nguy cơ của kháng sinh nhóm FQ vào **tháng 8/2023 đến tháng 1/2024**, tiếp tục thắt chặt việc chỉ định kháng sinh nhóm FQ, chỉ được kê đơn khi không phù hợp để sử dụng các kháng sinh khác thường được ưu tiên kê đơn hơn trong các nhiễm khuẩn đó.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Kháng sinh nhóm FQ sử dụng đường toàn thân (uống, tiêm truyền, khí dung) có thể gây các tác dụng không mong muốn kéo dài (hàng tháng đến hàng năm), gây tàn tật và có khả năng không hồi phục, ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan, tổ chức trong cơ thể.
- Chỉ định của kháng sinh nhóm FQ là chỉ kê đơn kê đơn khi không phù hợp để sử dụng các kháng sinh khác thường được ưu tiên kê đơn hơn trong các nhiễm khuẩn.
- Các trường hợp không phù hợp sử dụng kháng sinh khác bao gồm:
 - Để kháng với kháng sinh lựa chọn đầu tay trong nhiễm khuẩn.
 - Kháng sinh lựa chọn đầu tay bị chống chỉ định trên cụ thể bệnh nhân.
 - Kháng sinh lựa chọn đầu tay gây phản ứng có hại nghiêm trọng dẫn đến phải ngừng thuốc.
 - Thất bại điều trị với kháng sinh lựa chọn đầu tay.
- Các kháng sinh này không nên kê đơn trong các trường hợp nhiễm khuẩn không nặng, tự giới hạn hoặc không do căn nguyên vi khuẩn.
- Bệnh nhân được khuyến cáo ngừng dùng kháng sinh nhóm FQ khi xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng có hại nghiêm trọng như viêm gân, đứt gân, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, sưng khớp, viêm dây thần kinh ngoại vi và các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương. Liên hệ ngay với bác sĩ trong các trường hợp trên.

Nguy cơ ảnh hưởng trên tâm thần, bao gồm ý định và hành vi tự sát cũng đã được cảnh báo vào tháng 9/2023.

Nhắc lại khuyến cáo từ tháng 8/2023 bao gồm:

- Tránh sử dụng kháng sinh nhóm FQ cho bệnh nhân đã từng gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi sử dụng kháng sinh nhóm quinolon (như acid nalidixic) hoặc nhóm FQ.
- Đặc biệt thận trọng khi kê đơn kháng sinh nhóm FQ cho bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân có bệnh thận hoặc ghép tạng do có nguy cơ cao tổn thương gân.
- Tránh sử dụng kháng sinh nhóm FQ đồng thời với corticosteroid do tăng nguy cơ đứt gân và viêm gân liên quan đến FQ

CÁC THUỐC TÁC DỤNG BẤT LỢI TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM

Thông thường, một bệnh nhân suy tim có thể cần dùng tới **6 loại** thuốc để điều trị bệnh; thêm vào đó, bệnh nhân còn có thể có các bệnh mắc kèm khác cần dùng thuốc đồng thời. Những bệnh mắc kèm phổ biến ở bệnh nhân suy tim bao gồm: tăng huyết áp, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, tăng lipid máu, đái tháo đường, bệnh thân man và rung nhĩ (25%). **Vì vậy, bệnh nhân không chỉ cần điều trị suy tim mà còn cần lưu ý đến các thuốc có nguy cơ làm trầm trọng thêm bệnh lý chính này.**

❖ Các thuốc bất lợi cho bệnh nhân suy tim hoạt động thông qua một số cơ chế như:

- Gây tăng co bóp
- Giữ natri hoặc nước
- Gây độc trực tiếp cho cơ tim
- Tăng nguy cơ tử vong do rối loạn nhịp tim.

1. Thuốc tăng co bóp cơ tim

Các thuốc tăng co bóp cơ tim như: thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin (*diltiazem, verapamil*) là những thuốc có tác dụng giãn mạch mạnh và giảm hậu gánh. Theo thời gian, sự giãn mạch sẽ dẫn đến kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, từ đó kích hoạt con đường này làm tăng quá trình tái cấu trúc tâm thất trái. Các thuốc này cũng làm ức chế cơ tim, làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng cơ tim đã có từ trước.

Đã có ghi nhận về sự tăng nặng triệu chứng, có thể dẫn đến cần nhập viện khi sử dụng các thuốc này ở những bệnh nhân có phân suất tống máu <50%. Do đó hướng dẫn điều trị suy tim của ACC/AHA/HFSA năm 2022 KHÔNG KHUYẾN CÁO dùng thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin ở những bệnh nhân có phân suất tống máu giảm. Đây là yếu tố cần cân nhắc khi điều trị cho bệnh nhân có nhiều bệnh mắc kèm. Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ, nên cân nhắc điều trị bằng thuốc chẹn beta hoặc sử dụng các liệu pháp chống loạn nhịp tim. Với bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, có thể sử dụng thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như amlodipin.

2. Thuốc chống loạn nhịp

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I và một số thuốc nhóm III cũng có tác dụng giống như thuốc tăng co bóp cơ tim và KHÔNG ĐƯỢC KHUYẾN CÁO ở bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I là các thuốc chẹn kênh natri như **flecainid** và **disopyramid**. Những loại thuốc này liên kết nhanh với kênh natri và kéo dài quá trình khử cực, từ đó làm chậm quá trình dẫn truyền. Tất cả các thuốc nhóm I đều không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim. Nên cân nhắc điều trị bằng các thuốc chống loạn nhịp, thuốc chẹn beta khác hoặc phẫu thuật cấy ghép máy khử rung tự động (ICD).

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III như **sotalol** có tác dụng chẹn kênh kali và làm chậm quá trình tái cực. Nhóm thuốc này được cho là làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng tim thông qua các cơ chế tăng co bóp và thúc đẩy rối loạn nhịp tim. Mặc dù không có chống chỉ định, nhưng việc sử dụng sotalol đầu tay để điều trị rối loạn nhịp thất không được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của ACC/AHA/HFSA. Ngoài ra, mặc dù **amiodaron** là thuốc nhóm III, thuốc này có thể là thuốc thay thế do nguy cơ tử vong ở bệnh nhân suy tim mức độ trung bình.

3. Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) được sử dụng phổ biến do đặc tính chống viêm và giảm đau. Thông qua cơ chế gây ức chế prostaglandin, NSAID gây co các tiểu động mạch đến ở thân, dẫn đến tăng giữ natri và nước. NSAID cũng có thể làm giảm đáp ứng với thuốc lợi tiểu. Trong một nghiên cứu thuần tập trên bệnh nhân được kiểm soát tốt bằng thuốc lợi tiểu, sử dụng đồng thời NSAID và thuốc lợi tiểu làm tăng gấp đôi nguy cơ nhập viện do suy tim. Điều này thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu tiên sử dụng NSAID. Ngoại trừ aspirin liều thấp để bảo vệ tim mạch và não, nên tránh dùng cả NSAID tác dụng không chọn lọc và chọn lọc ở bệnh nhân suy tim. Nếu sử dụng, bệnh nhân nên được tư vấn để theo dõi sự thay đổi cân nặng, phù hoặc khó thở.

4. Thuốc điều trị đái tháo đường

Các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), đặc biệt là **saxagliptin** và **alogliptin**, đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân đái tháo đường týp II và có nguy cơ tim mạch cao. Cơ chế này hiện nay vẫn chưa được biết rõ, do đó, FDA đã yêu cầu bổ sung cảnh báo vào hướng dẫn sử dụng của các thuốc này. Vì vậy, nên tránh dùng các thuốc trên ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm. **Tuy nhiên, sitagliptin và linagliptin không cho thấy tác dụng bất lợi tương tự.** Nếu cần dùng thuốc ức chế DPP-4, khuyến cáo sử dụng một trong hai loại thuốc này.

5. Cilostazol

Cilostazol là một **thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và giãn mạch**, được chỉ định ở những bệnh nhân bị đau cách hồi (tình trạng thiếu cung cấp máu tới cơ chân gây đau và ảnh hưởng tới khả năng đi lại). Mặc dù không được nghiên cứu trực tiếp trên bệnh nhân suy tim, nhưng cilostazol được cho là làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim gây tử vong thông qua ức chế chọn lọc phosphodiesterase type III. Ngoài ra, cilostazol làm tăng nhịp tim từ 5 đến 7 nhịp/phút và gây tăng tỷ lệ ngoại tâm thu thất và nhịp nhanh thất không bền vững. Do có thể gây tử vong, cilostazol có CHỐNG CHỈ ĐỊNH trên tất cả bệnh nhân suy tim. Nếu cần dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu để kiểm soát tình trạng đau cách hồi, cân nhắc thay thế bằng pentoxifyllin.

6. Thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNFi)

Thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u như **infliximab, adalimumab** là những thuốc thường được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn. Infliximab đã được thử nghiệm trong điều trị suy tim trung bình đến nặng; tuy nhiên, đã có ghi nhận về việc thuốc này thất bại trong cải thiện tình trạng lâm sàng cùng với sự gia tăng tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim. Ngoài ra, mối liên quan giữa việc sử dụng infliximab với suy tim mới khởi phát hoặc tình trạng suy tim nặng hơn đã được xác định trong dữ liệu giám sát hậu mại đối với các chỉ định đã được phê duyệt. Trong số các thuốc ức chế TNF, chỉ có **etanercept** là không có thông tin cụ thể về nguy cơ làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim. Khi sử dụng thuốc này trên bệnh nhân suy tim, dược sĩ cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng mới hoặc trầm trọng hơn của suy tim. Ngoài ra, chống chỉ định sử dụng infliximab mức liều lớn hơn 5 mg/kg ở bệnh nhân suy tim trung bình đến nặng.

7. Thuốc điều trị ung thư

Một loạt các thuốc điều trị ung thư đã được biết đến là gây độc trực tiếp cho cơ tim. Độc tính này có thể được phân loại thành type 1 (tổn thương có hồi phục) hoặc type 2 (tổn thương không hồi phục). Tổn thương type 1 thường được ghi nhận phổ biến nhất ở các dẫn chất anthracyclin (**doxorubicin**), các chất alkyl hoá (**cyclophosphamid**) và chất ức chế chuyển hóa đặc hiệu cho chu kỳ tế bào (**fluorouracil**). Tổn thương type 2 thường được ghi nhận với một số thuốc kháng thể đơn dòng (ví dụ **trastuzumab, bevacizumab**).

Độc tính trên tim do dẫn chất anthracyclin có thể xảy ra sớm ngay khi bắt đầu điều trị và thậm chí kéo dài đến vài năm sau khi kết thúc điều trị. Dẫn chất anthracyclin gây độc cho cơ tim thông qua cơ chế tạo ra các gốc tự do dẫn đến stress oxy hóa. Ngoài ra, các thuốc này có thể gây ảnh hưởng đến hệ chuyển hoá sắt của tim, góp phần gây ra tổn thương oxy hoá. Nguy cơ bệnh cơ tim do thuốc phụ thuộc vào liều tích lũy. Như vậy, giới hạn mức liều cụ thể cho mỗi bệnh nhân trong suốt cuộc đời nên được áp dụng cho mỗi thuốc nhóm anthracyclin. Dược sĩ cần biết giới hạn này và lập biểu đồ liều tích lũy, kèm theo khuyến cáo theo dõi thích hợp cho mỗi bệnh nhân (siêu âm tim). Ngoài ra, bệnh nhân dùng thuốc gây độc tính trên tim tít 1 và tít 2 ở trên nên được theo dõi chức năng tim (siêu âm tim) lúc bắt đầu điều trị, 3 tháng một lần trong quá trình điều trị và 12 và 18 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

❖ **Kết luận**

Bệnh nhân suy tim thường có nhiều bệnh mắc kèm, do vậy các nhân viên y tế cần nhận thức được các thuốc có thể gây bất lợi cho bệnh nhân. Tổng quan này đã tổng kết lại nhiều cơ chế, thuốc thay thế và các chỉ số cần theo dõi trên các bệnh nhân suy tim cần sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Việc lựa chọn thuốc phù hợp, cùng với xác định và phòng ngừa các tác dụng không mong muốn của thuốc có thể cải thiện kết quả điều trị và giảm nguy cơ xảy ra đợt cấp hoặc tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim.

KHUYẾN CÁO TRÁNH NHÂM LẤN GIỮA DEPO-MEDROL VÀ SOLU-MEDROL

ISMP Việt Nam Thực hành thuốc An toàn đã ghi nhận sự cố sử dụng nhầm lẫn giữa **Depo-Medrol** và **Solu-Medrol** trên một bệnh nhi 3 tuổi ghép tạng do 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. Mặc dù không có phản ứng không mong muốn nào được ghi nhận, bệnh viện đã thông báo cho ISMP và cũng đã gửi yêu cầu Pharmacia xem xét điều chỉnh thiết kế nhãn đối với thuốc Depo-Medrol. ISMP 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.

❖ *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, NVYT khác có thể tiếp cận thuốc trong nhà thuốc bệnh viện;
- Dòng cảnh báo trên chế phẩm Pharmacia về Depo-Medrol ***“Không tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm nội tủy”*** **KHÔNG** được in đậm, khó nhận diện và không được lưu ý trong thông tin sản phẩm;
- NVYT 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, 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 trực đối 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 điều dưỡng, bác sĩ và dược sĩ: chế phẩm thuốc có chữ “depo” hoặc “depot” là dạng thuốc giải phóng muện 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.