

SỐC PHẢN VỆ LIÊN QUAN ĐẾN CEFTAZIDIM

Trần Thu Thủy

Sốc phản vệ là phản ứng tuy hiếm gặp nhưng rất nghiêm trọng khi sử dụng ceftazidim. Dự phòng bằng cách khai thác kỹ tiền sử dị ứng và chuẩn bị sẵn bộ cấp cứu sốc phản vệ là nguyên tắc cơ bản cần đảm bảo để làm giảm tối đa các tai biến, tử vong do sốc phản vệ gây ra khi sử dụng ceftazidim hay bất kỳ thuốc nào cho bệnh nhân.

Trong 6 tháng đầu năm 2013, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) đã nhận được 18 báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ với thuốc nghi ngờ là ceftazidim. Trong đó, 2 trường hợp tử vong đã được xác định có liên quan đến ceftazidim. Trong những trường hợp này, sốc phản vệ thường xảy ra rất nhanh, 5-30 phút sau khi tiêm thuốc với các biểu hiện rầm rộ trên nhiều hệ cơ quan: khó thở, tím tái, mạch nhanh hoặc không bắt được, huyết áp tụt hoặc không đo được, có thể kèm theo ban đỏ toàn thân, phù mi mắt, đau bụng, nôn, đi ngoài phân lỏng, vật vã, co giật... Việc dự phòng và cấp cứu sốc phản vệ khi sử dụng ceftazidim cũng nên được coi trọng như đối với tất cả các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, kháng sinh beta-lactam cũng như tất cả các thuốc có khả năng gây sốc phản vệ khác.

Sốc phản vệ liên quan đến ceftazidim trong y văn

Ceftazidim là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có phổ rộng, có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Thuốc bền vững với đa số beta-lactamase do vi khuẩn sản xuất trừ ESBL và enzym do *Bacteroides*. Ceftazidim có hiệu quả trên nhiều vi khuẩn Gram âm đã kháng aminoglycosid và các vi khuẩn Gram dương đã kháng ampicilin và các cephalosporin khác [1].

Tương tự các kháng sinh khác, ceftazidim cũng có thể gây phản ứng quá mẫn, là phản ứng có hại đặc trưng của nhóm kháng sinh beta-lactam. Trong đó, sốc phản vệ, một dạng quá mẫn tức thì (typ I) qua trung gian IgE, là phản ứng tuy hiếm gặp nhưng rất nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng người bệnh. Hiện nay, ngoài penicilin, kháng nguyên có liên quan đến quá trình sinh miễn dịch của hầu hết các thuốc đều chưa được biết rõ. Mỗi thuốc sau khi vào cơ

thể có thể sinh ra nhiều kháng nguyên. Đây có thể là chính phân tử thuốc hoặc các sản phẩm chuyển hóa của thuốc [2]. Vì vậy, đối với đa số các thuốc, mặc dù có thể sử dụng kháng sinh để kiểm tra thông qua test da nhưng kết quả test da âm tính không có nghĩa là không có kháng thể IgE. Hơn nữa, kết quả âm tính cũng có thể do kỹ thuật xét nghiệm không đủ độ nhạy hoặc kháng nguyên sử dụng không phù hợp.

Khả năng dị ứng chéo với các penicilin và giữa các kháng sinh trong nhóm cephalosporin cũng làm tăng mối lo ngại khi sử dụng cephalosporin ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng. Trên thực tế, khả năng dị ứng chéo giữa cephalosporin và penicilin được xác định trong y văn là thấp, từ 7-18% [3], thậm chí có tài liệu cho rằng tỷ lệ này chỉ khoảng 1-2% [4]. Do vậy, nếu bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin không có nghĩa bệnh nhân đó chắc chắn dị ứng với các cephalosporin. Đồng thời, bệnh nhân không dị ứng với penicilin vẫn có thể dị ứng với cephalosporin. Giữa các cephalosporin cũng có khả năng dị ứng chéo nhưng tỷ lệ này hiện chưa được xác định. Một nghiên cứu trên 30 bệnh nhân gặp phản ứng quá mẫn khi sử dụng cephalosporin (ceftriaxon, cefotaxim, ceftazidim và cefuroxim) sử dụng phương pháp test da và xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu (RAST) cho thấy chỉ có 13,3% số bệnh nhân này cũng dị ứng với penicillin và hơn một nửa số bệnh nhân còn lại chỉ dị ứng với một kháng sinh cephalosporin nghi ngờ ban đầu mà không dị ứng chéo với các cephalosporin khác [5]. Điều này có thể được giải thích bởi cấu trúc chuỗi bên (gắn với khung beta-lactam chung) khác nhau và các sản phẩm chuyển hóa đa dạng của các cephalosporin không giống với các kháng nguyên chính đã được xác định trong cơ chế gây ra phản ứng dị ứng với penicilin [6]. Cấu trúc chuỗi bên cũng có thể giải thích cho tỷ lệ dị ứng chéo cao hơn giữa ceftriaxon và cefotaxim (có 1 chuỗi bên giống nhau), giữa ceftriaxon và cefuroxim (có cấu trúc các chuỗi bên tương tự nhau) so với tỷ lệ dị ứng chéo giữa ceftazidim và cefuroxim, cefotaxim và ceftriaxon (ceftazidim có cấu trúc các chuỗi bên hơi khác các cephalosporin khác) trong nghiên cứu nói trên [5].

Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam (2009), các phản ứng quá mẫn (trong đó bao gồm phản ứng phản vệ và sốc phản vệ) là phản ứng ít gặp khi sử dụng ceftazidim với tần suất xảy ra trong khoảng 1/1000 đến 1/100 số bệnh nhân dùng thuốc. Các

phản ứng phản vệ và sốc phản vệ (bao gồm co thắt phế quản và/hoặc tụt huyết áp) cũng được ghi nhận là phản ứng hiếm gặp ở bệnh nhân sử dụng ceftazidim trong cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc Micromedex 2.0. Một nghiên cứu so sánh độc tính của ceftazidim với các cephalosporin thế hệ 3 cho thấy tỷ lệ gặp các phản ứng quá mẫn trên bệnh nhân sử dụng ceftazidim cũng tương tự như tỷ lệ quan sát được ở các cephalosporin thế hệ 3 khác. Trong số 2539 bệnh nhân đã được sử dụng ceftazidim trong các thử nghiệm lâm sàng, có 33 bệnh nhân đã gặp các phản ứng quá mẫn (chiếm 1,3%). Tỷ lệ này là 1,8% và 1,1% đối với cefotaxim và cefoperazon [7].

Dữ liệu về phản ứng có hại của thuốc ở

Việt Nam và trên thế giới

Cơ sở dữ liệu ADR của Trung tâm DI & ADR Quốc gia trong 2 năm 2010-2011 đã ghi nhận 168 báo cáo về phản ứng có hại liên quan đến ceftazidim, trong đó có 46 báo cáo (chiếm 27,4%) về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ. Số lượng và tỷ lệ báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ của ceftazidim và các cephalosporin thế hệ 3 khác (cefotaxim, ceftriaxon, cefoperazon) trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR ở Việt Nam và cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (khai thác bằng công cụ Vigilyze) được trình bày trong *bảng 1*.

Như vậy, số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ liên quan

Bảng 1: Số lượng báo cáo tự nguyện về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ liên quan đến một số kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 năm 2010-2011

	Việt Nam			Tổ chức Y tế Thế giới		
	Số lượng báo cáo ADR chung	Số lượng báo cáo SPV và PUPV	Tỷ lệ báo cáo SPV và PUPV (%)	Số lượng báo cáo ADR chung	Số lượng báo cáo SPV và PUPV	Tỷ lệ báo cáo SPV và PUPV (%)
Ceftazidim	168	46	27,4	1310	69	5,3
Cefotaxim	518	78	15,1	2314	114	4,9
Ceftriaxon	344	57	16,6	10372	543	5,2
Cefoperazon	94	22	23,4	112	8	7,1

(SPV: sốc phản vệ; PUPV: phản ứng phản vệ)

đến ceftazidim được ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của thuốc ở Việt Nam và Tổ chức Y tế Thế giới trong hai năm 2010-2011 không ít hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 khác.

Tóm lại, sốc phản vệ là một ADR nghiêm trọng khi sử dụng ceftazidim nhưng bệnh nhân thường phục hồi tốt nếu được phát hiện và xử trí kịp thời, tích cực. Để phòng ngừa và giảm tối thiểu các tai biến, tử vong do sốc phản vệ gây ra, phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng của người bệnh như: hen phế quản, chàm, mẫn ngứa, phù

Quincke... các dị nguyên như thuốc, thức ăn, côn trùng... gây ra dị ứng và sốc phản vệ. Không được dùng lại các thuốc đã gây dị ứng và sốc phản vệ cho người bệnh. Trường hợp đặc biệt cần dùng các thuốc này thì phải hội chẩn để thống nhất chỉ định và được sự đồng ý của người bệnh, gia đình người bệnh bằng văn bản, có biện pháp tích cực để phòng ngừa sốc phản vệ. Chú ý theo dõi người bệnh khi sử dụng các thuốc để gây dị ứng. Tại các phòng khám, khoa điều trị phải có sẵn bộ cấp cứu sốc phản vệ để có thể xử trí kịp thời [8], [9].

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học (2009).
2. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens - structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;29:744-9.
3. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
4. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs - The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 15th edition. Elsevier Science 2006;688-694.
5. Romano A et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1177-83.
6. Daryl D et al. Cephalosporin Use in Treatment of Patients With Penicillin Allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;48(4):530-540.
7. Meyers BR. Comparative toxicities of third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1985; 79(suppl 2A):96-103.
8. Thông tư số 08/1999/TT-BYT ngày 4/5/1999 của Bộ Y tế: *Hướng dẫn phòng và cấp cứu sốc phản vệ*.
9. Nguyễn Văn Đoàn. *Dị ứng thuốc*. Nhà xuất bản Y học (2011).