

BẢN TIN

# CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 2-2016



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

<b>XÉT NGHIỆM CHỨC NĂNG GAN</b> <i>Liver function tests</i>	<b>1</b>
<b>NHIỄM TOAN LACTIC DO METFORMIN, MỘT NGUY CƠ KHÔNG THỂ BỎ QUA</b> <i>Metformin-associated lactic acidosis</i>	<b>3</b>
<b>TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ THUỐC ỨC CHẾ HỆ RENIN-ANGIOTENSIN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM: NGUY CƠ TĂNG KALI MÁU ĐE DỌA TÍNH MẠNG</b> <i>Interaction of spironolactone with renin-angiotensin system inhibitors in heart failure treatment: risk of potentially fatal hyperkalemia</i>	<b>5</b>
<b>HƯỚNG DẪN KÊ ĐƠN AN TOÀN CHO THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO METHOTREXAT: NGUY CƠ TỬ VONG TIỀM TÀNG DO QUÁ LIỀU</b> <i>Safer prescribing of high-risk medicine - Methotrexate: potentially fatal in overdose</i>	<b>7</b>
<b>TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR QUÝ I NĂM 2016</b> <i>ADR reporting activity summary (first 3 months of 2016)</i>	<b>10</b>
<b>ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC</b> <i>Pharmacovigilance highlights</i>	<b>10</b>



**Chịu trách nhiệm xuất bản:** PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa  
**Ban biên tập:** PGS. TS. Nguyễn Trường Sơn  
PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh  
TS. Nguyễn Quốc Bình  
ThS. Võ Thị Thu Thủy

**Cơ quan xuất bản:** Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc  
và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc  
Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội  
Điện thoại: (04) 3933 5618 - Fax: (04) 3933 5642

*Bản tin được xuất bản bằng sự hỗ trợ kinh phí từ dự án Quỹ Toàn cầu - Hỗ trợ hệ thống y tế - Hợp phần 2.1 - Tăng cường các hoạt động Cảnh giác dược.*

Giấy phép xuất bản số 18/GP-XBTT do Cục Báo chí, Bộ Thông tin và Truyền thông cấp ngày 18/3/2016.

Thiết kế và sản xuất bởi Công Ty Cổ Phần Truyền Thông Thương Mại An Lạc.

## XÉT NGHIỆM CHỨC NĂNG GAN

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques* số 544, tháng 3/2015  
Người dịch: Dương Thị Thanh Mai, Nguyễn Khắc Dũng

Xét nghiệm chức năng gan là một trong những xét nghiệm sinh hóa thường được chỉ định để đánh giá các chức năng khác nhau của gan hoặc đưa ra bằng chứng về tổn thương gan. Xét nghiệm chức năng gan được chỉ định trong tổng thể xét nghiệm khi sút cân không rõ nguyên nhân, nghiện rượu, có các bệnh lý về gan và trong quá trình theo dõi điều trị của nhiều thuốc. Xét nghiệm chức năng gan cũng được chỉ định khi xuất hiện một số dấu hiệu lâm sàng như vàng da, buồn nôn và nôn liên tục.

Xét nghiệm chức năng gan bao gồm việc định lượng một số enzym hoặc một số chất chuyển hóa hoặc tổng hợp tại gan để đánh giá chức năng và chuyển hóa của cơ quan này. Các xét nghiệm sinh hóa chính thường được thực hiện bao gồm định lượng các transaminase,  $\gamma$ GT (gamma-glutamyl transpeptidase), phosphatase kiềm và bilirubin (bảng 1).

- Các transaminase (hay aminotransferase), alanin aminotransferase (ALAT hoặc GPT) và aspartate aminotransferase (ASAT hay GOT) là những enzym được giải phóng trong tuần hoàn khi có tổn thương tế bào và đưa ra những dấu hiệu về chức năng gan. Các enzym này có nhiều trong gan và cơ. ALAT có chủ yếu trong gan. Tăng nồng độ ALAT trong huyết tương là dấu hiệu của tổn thương tế bào gan. Vì vậy xét nghiệm này đặc hiệu cho tổn thương tế bào gan hơn so với ASAT. ASAT không chỉ có trong gan mà còn có cả trong cơ tim, cơ vân, thận, não, tụy, phổi, bạch cầu và hồng cầu.

-  $\gamma$ GT được tổng hợp bởi tế bào gan và tế bào biểu mô ống mật. Đây là những chất chỉ thị cho tình trạng gan ứ mật nhưng kém đặc hiệu và có thể tăng cao trong nhiều trường hợp như đái tháo đường, nghiện rượu, ứ mật, các bệnh lý tụy, nhồi máu cơ tim, suy thận, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và do dùng một số loại thuốc. Có một tỷ lệ nhất định (ví dụ 3-5% người Pháp) có tăng  $\gamma$ GT không có triệu chứng.

- Phosphatase kiềm có trong gan, ruột, xương, nhau thai và thận. Tương tự  $\gamma$ GT, đây là một dấu hiệu của tình trạng ứ mật.

- Bilirubin là một chất sắc tố màu vàng, được tổng hợp bởi hệ thống lưới nội mô của tế bào gan, chuyển hóa trong huyết tương, liên hợp ở gan và

bài tiết theo đường mật và đường ruột. Bilirubin cũng được chuyển hóa thành sắc tố mật và sau đó được tái hấp thu hoặc thải trừ theo phân. Bilirubin liên hợp thường không xuất hiện trong huyết tương. Bilirubin toàn phần bao gồm bilirubin tự do và bilirubin liên hợp.

- Các xét nghiệm chính trên có thể được bổ sung bằng một số xét nghiệm khác giúp đưa ra chẩn đoán chính xác hơn bao gồm: cholesterol máu (chủ yếu được sản xuất ở gan), albumin, fibrinogen, điện di protein, tỷ lệ prothrombin (TP), yếu tố đông máu V, enzym 5'-nucleotidase (enzym có mặt trong nhiều tế bào, đặc biệt là tế bào gan) hay là amoniac máu.

- Các xét nghiệm khác là chỉ thị đặc hiệu cho bệnh gan như:

+ Alpha-fetoprotein (AFP), chất chỉ thị của khối u, là protein được sản xuất ở gan trong các trường hợp ung thư hoặc xơ gan, được chỉ định theo dõi ở bệnh nhân viêm gan B và C mạn tính có khả năng chuyển sang ung thư carcinom tế bào gan.

+ Định lượng transferrin thiếu hụt carbohydrat (CDT), đây là protein tổng hợp ở gan, liên quan chính xác nhất đến tình trạng nghiện rượu.

+ Xét nghiệm huyết thanh với virus gây viêm gan B và C.

### Bảng 1: Các giá trị tham chiếu bình thường trong thăm dò chức năng gan

- ASAT, ALAT: 5-35 UI/L.
- Bilirubin liên hợp: <5 micromol/L (<4 mg/L).
- Bilirubin không liên hợp: <15 micromol/L.
- Bilirubin toàn phần: <17 micromol/L (<10 mg/L).
- $\gamma$ GT: 8-35 UI/L.
- Phosphatase kiềm: 30-100 UI/L.

### Chỉ định xét nghiệm

Xét nghiệm chức năng gan được yêu cầu khi bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng gợi ý tình trạng rối loạn chức năng gan hoặc túi mật (vàng da, ...):

- Tiền sử gia đình có bệnh gan.
- Béo phì.
- Tăng lipid máu.
- Đái tháo đường.

- Có các yếu tố nguy cơ viêm gan virus như quan hệ tình dục không an toàn, tiêm chích ma túy hoặc truyền máu.

Xét nghiệm này cũng có thể được chỉ định khi đánh giá tổng thể một bệnh nhân suy nhược,

trong trường hợp sút cân đột ngột, khi theo dõi ung thư, xơ gan và khi đánh giá một bệnh nhân nghiện rượu. Cho dù xét nghiệm  $\gamma$ GT có độ đặc hiệu không cao nhưng nồng độ ban đầu của enzym này ở một bệnh nhân nghiện rượu có giá trị giúp theo dõi sự thay đổi sau đó, là chỉ thị chuẩn đánh giá mức độ tiêu thụ rượu của bệnh nhân.

### Tiến hành

Xét nghiệm chức năng gan được tiến hành bằng cách lấy máu tĩnh mạch. Cần ghi nhận tất cả các thuốc đang sử dụng của người bệnh có khả năng làm thay đổi kết quả xét nghiệm (bảng 2).

### Diễn giải kết quả xét nghiệm

Các rối loạn chức năng chính của gan là suy gan (hay suy tế bào gan), ly giải tế bào gan, ứ mật (có hoặc không vàng da) và viêm nhu mô gan.

**Các transaminase:** giá trị của ASAT có thể giảm trong thời kỳ mang thai. Ngược lại, việc tiêm bắp hoặc tập thể dục cường độ lớn dẫn đến tăng lượng ASAT.

- Sự gia tăng transaminase có thể phản ánh các rối loạn dinh dưỡng, đặc biệt là chứng béo phì (tuy nhiên sự gia tăng này không tương

quan đến mức độ béo phì), tình trạng đái tháo đường kiểm soát kém, hoặc một chế độ ăn quá nhiều năng lượng cũng có thể dẫn đến các rối loạn về gan.

- ASAT và ALAT tăng đáng kể và tương đương nhau (gấp 10 lần giới hạn trên) có thể là dấu hiệu của viêm gan cấp hoặc một tổn thương cấp tính không viêm gây ra bởi các thuốc như paracetamol, thuốc nhóm fibrat hoặc các thuốc chống động kinh, ngộ độc do nấm (đặc biệt là nấm amanita), hoặc các trường hợp tắc ống mật. Nếu tăng vừa phải hoặc không liên tục (2 đến 10 lần mức thông thường), tất cả các nguyên nhân gây bệnh ở gan và đường mật đều bị nghi ngờ.

- Nếu hàm lượng ASAT tăng lớn hơn ALAT, nguyên nhân có thể là một tổn thương ở cơ (nồng độ creatinine phosphokinase (CPK) cho phép khẳng định chẩn đoán), viêm gan do rượu hoặc xơ gan.

- Các chướng ngại ở đường mật (sỏi mật, khối u) có thể là nguyên nhân gây tăng các transaminase. Trong trường hợp có ly giải tế bào gan và trong hoại tử cơ, nồng độ của ASAT tăng nhiều hơn so với ALAT.

**Bảng 2: Các thuốc cần theo dõi chức năng gan khi sử dụng**

Có nhiều thuốc có khả năng gây ra hoặc làm trầm trọng hơn rối loạn chức năng gan bao gồm:

- Thuốc giảm đau (paracetamol, các thuốc chống viêm không steroid);
- Thuốc tim mạch (amiodaron, chẹn kênh calci);
- Thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu (fluidion, rivaroxaban, dabigatran, clopidogrel, prasugrel);
- Thuốc hạ cholesterol máu (các statin, ezetimib, acid nicotinic);
- Kháng sinh (nhóm cyclin, amoxicilin/acid clavulanic, cephalosporin, macrolid, nitrofurantoin, aminosid, sulfamethoxazol/trimethoprim, isoniazid, rifampicin);
- Thuốc kháng retrovirus;
- Thuốc chống nấm (terbinafin, ketoconazol);
- Isotretinoin;
- Thuốc hạ đường huyết đường uống (sulfamid, acarbose, glitazon, repaglinid);
- Thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, azathioprin, methotrexat, thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ), ...);
- Thuốc chống động kinh (carbamazepin, acid valproic, phenytoin, primidon, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, ...);
- Thuốc điều trị Parkinson (entacapon, tolcapon);
- Thuốc chống trầm cảm (mianserin, mirtazapin, duloxetine, ...);
- Montelukast;
- Thuốc điều trị gút (allopurinol, febuxostat, probenecid).

Một số loại cây cỏ cũng có thể gây độc gan: hoa chuông, keo gai, tía tô đất, thổ hoàng liên, kava-kava, trà xanh, keo lá nhện, cây mỡ hôi, ...

### $\gamma$ GT

- Sự tăng đơn độc  $\gamma$ GT có thể do nhiều nguyên nhân: các bệnh lý gan mật, nghiện rượu lâu năm, do dùng thuốc (đặc biệt là phenobarbital), béo phì, đái tháo đường, tăng lipid máu, cường giáp.

- Tăng đồng thời  $\gamma$ GT và các transaminase thường gặp trong các trường hợp hoại tử tế bào gan, trong khi tăng  $\gamma$ GT kèm theo tăng phosphatase kiềm có thể là biểu hiện của ứ mật.

### Phosphatase kiềm

- Nồng độ photphatase kiềm tăng theo thay đổi sinh lý ở trẻ vị thành niên đang trong giai đoạn phát triển và trong giai đoạn ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, cũng như trong các bệnh lý như ứ mật do sự sản xuất quá nhiều enzym này của tế bào gan, bệnh lý về xương bao gồm tăng sinh nguyên bào xương (bệnh nhuyễn xương, bệnh Paget xương, ung thư xương di căn, ...).

- Phosphatase kiềm giảm thường đi kèm với rối loạn chức năng gan nghiêm trọng (suy gan) khởi phát bởi xơ gan hoặc viêm gan.

### **Bilirubin**

Tăng bilirubin bệnh lý gây ra vàng da và các niêm mạc. Cần phân biệt vàng da do bilirubin tự do gây ra bởi sự phá hủy hồng cầu hàng loạt (tan huyết) và vàng da do bilirubin liên hợp gây ra bởi chít hẹp đường mật (sỏi, khối u đường mật hoặc tụy, viêm gan hoặc xơ gan).

Siêu âm gan-mật-tụy có thể được chỉ định bổ sung để đưa ra chẩn đoán chính xác.

### **Thời gian Quick hoặc tỷ số prothrombin**

Các yếu tố đông máu được tổng hợp tại gan, thời gian Quick kéo dài và tỷ lệ prothrombin giảm trong trường hợp suy giảm chức năng gan.

### **Yếu tố đông máu V**

Sự giảm mạnh yếu tố đông máu V đặc hiệu cho tình trạng suy gan cấp và là một dấu hiệu của tiến triển hay trầm trọng thêm tình trạng tổn thương tế bào gan. Nguyên nhân có thể do virus (virus viêm gan A hoặc B, *Herpes simplex*, ...), ngộ độc (nấm amanit phalloid, rượu, ...) hoặc do thuốc (ngộ độc paracetamol). Chỉ định ghép

gan trong viêm gan kịch phát được dựa trên sự giảm mạnh nồng độ yếu tố V (<30%).

### **Albumin**

Albumin giảm trong các trường hợp suy tế bào gan.

### **Paracetamol và nhiễm độc gan**

Paracetamol là một trong những thuốc được sử dụng nhiều nhất trong các đơn thuốc cũng như trong số các thuốc bệnh nhân tự dùng (không cần kê đơn). Tuy nhiên, phạm vi điều trị của thuốc này tương đối hẹp. Độc tính tiềm tàng trên gan của paracetamol dao động lớn giữa các cá thể và phụ thuộc rất nhiều vào sự có mặt của các yếu tố nguy cơ cũng như liều paracetamol sử dụng.

Những yếu tố nguy cơ này dù có mặt riêng lẻ hay đồng thời cần được đánh giá khi sử dụng paracetamol liều cao và/hoặc kéo dài: ăn kiêng hoặc suy dinh dưỡng, nghiện rượu lâu năm, sử dụng thường xuyên hoặc lạm dụng paracetamol, dùng thuốc gây cảm ứng CYP450 (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, ...) và các bệnh lý gan cấp và mạn tính.

## **NHIỄM TOAN LACTIC DO METFORMIN, MỘT NGUY CƠ KHÔNG THỂ BỎ QUA**

*Nguồn: Actualités pharmaceutiques số 524, tháng 3/2013*

*Người dịch: Hồ Ngọc Phú, Lê Bá Hải*

Nhiễm toan lactic là một tai biến hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và thường gây tử vong ở bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp xảy ra biến cố, metformin được coi là yếu tố tăng nặng do có tác dụng ức chế quá trình tân tạo glucose từ các cơ chất khác nhau, trong đó có lactat. Vì vậy, những bệnh nhân đang điều trị bằng metformin cần được rà soát và rất thận trọng với những yếu tố nguy cơ liên quan thuộc về bệnh nhân. Khi xuất hiện những dấu hiệu nghi ngờ đầu tiên, như chuột rút, tình trạng yếu cơ, nhức cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực, cần tạm dừng điều trị ngay và xác định nồng độ lactat trong máu. Lưu ý, nồng độ metformin trong hồng cầu có giá trị tin cậy cao hơn nồng độ trong huyết tương.

Nhiễm toan lactic có thể xuất hiện khi xảy ra tình trạng tích lũy metformin. Các ca báo cáo được ghi nhận chủ yếu trên những bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng metformin, có kèm theo tình trạng suy giảm đáng kể chức

năng thận. Tần suất xuất hiện của biến cố này (dao động từ 2-9/100 000 bệnh nhân/năm) có thể giảm thông qua đánh giá đầy đủ các yếu tố nguy cơ liên quan trên bệnh nhân bao gồm: kiểm soát đường huyết kém, nhiễm toan ceton, nhịn ăn dài ngày, nghiện rượu, suy gan hay tất cả các bệnh lý liên quan đến thiếu oxy.

### **Nhiễm toan lactic**

Nhiễm toan lactic là một trạng thái nhiễm toan chuyển hóa do giải phóng ion H<sup>+</sup> từ acid lactic. Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, gây tử vong cho khoảng 50% số ca được ghi nhận, thường liên quan đến việc kê đơn nhóm thuốc biguanid không hợp lý.

Cơ chế giải thích quá trình nhiễm toan lactic do metformin liên quan đến nhiều yếu tố. Trong đó, cơ chế chính là ức chế tân tạo glucose từ các cơ chất khác nhau, trong đó có lactat. Metformin cũng có khả năng thúc đẩy quá trình đường phân tạo ra lactat tại ruột.

Những nguyên nhân khác của nhiễm toan

lactic cũng cần được xem xét như sốc và các bệnh lý liên quan đến tình trạng thiếu oxy mô, suy gan, suy thận, kiểm soát đường huyết kém, nhiễm ceton, nhịn ăn dài ngày và nghiện rượu, ...

### Ba tình huống lâm sàng

Nhiễm toan lactic "liên quan đến metformin" được chia thành 3 trường hợp riêng biệt:

- Nhiễm toan lactic do các nguyên nhân khác, sự có mặt của metformin không được xác định: tiên lượng kém.

- Metformin là nguyên nhân chính gây nhiễm toan lactic: tiên lượng tốt hơn.

- Tích lũy metformin làm nặng thêm các nguyên nhân khác gây nhiễm toan lactic: thường xảy ra nhất.

Suy thận là nguyên nhân chính gây tích lũy metformin. Nhiễm toan lactic được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng metformin đồng thời với các thuốc có khả năng thay đổi chức năng thận khác như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), lợi tiểu, ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1.

Tất cả các trường hợp có nguy cơ trên đều dẫn đến phải ngừng tạm thời metformin, tuy nhiên không trường hợp nào phải ngừng vĩnh viễn sử dụng thuốc này. Một số thuốc có thể gây ra nhiễm toan lactic khi kết hợp với metformin bao gồm clozapin, adrenalin, lamivudin, nitroglycerin, papaverin, diazepam, furosemid, nifedipin, ranitidin, amilorid, triamteren, trimethoprim, zidovudin, tetracyclin, các NSAIDs, thuốc cản quang chứa iod, corticoid, digoxin, morphin, quinin, quinidin, vancomycin.

### Biểu hiện và triệu chứng

Sự xuất hiện các biểu hiện chuột rút, yếu cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực ở bệnh nhân đang điều trị metformin có thể là những triệu chứng báo trước của tình trạng nhiễm toan lactic. Cần tạm ngừng thuốc và xét nghiệm nồng độ lactat huyết thanh.

- Pha chẩn đoán xác định nhiễm toan lactic ở bệnh nhân được đặc trưng bởi các biểu hiện: tăng thông khí, nhịp tim nhanh, giảm nhận thức nghiêm trọng hoặc ít nghiêm trọng, loạn nhịp hoặc chậm nhịp do nhiễm toan và tăng kali máu.

- Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc nhóm biguanid, chẩn đoán phải được xác định thông qua các xét nghiệm liên quan bao gồm: toan chuyển hóa kèm theo tăng kali máu, giảm dự trữ kiềm và giảm pH không tăng ceton, khoảng trống anion kèm theo tăng lactat.

### Mối liên quan giữa metformin và nhiễm toan lactic

- Định lượng nồng độ metformin trong máu

có thể giúp hồi cứu xác định mối liên quan giữa việc điều trị metformin và sự xuất hiện nhiễm toan lactic. Tuy nhiên mối liên hệ này khó xác định được do lượng acid lactic không tỷ lệ với nồng độ metformin trong huyết tương.

- Nồng độ metformin trong hồng cầu là chỉ số đáng tin cậy hơn. Thực tế, sau khi hấp thu, quá trình thải trừ metformin trong huyết tương diễn ra rất nhanh. Tuy nhiên, tốc độ thải trừ của metformin phân bố trong hồng cầu (nơi tích lũy chủ yếu khi bệnh nhân bị suy thận hoặc nhiễm độc metformin) lại xảy ra chậm hơn. Do đó, kết quả đo lường này là một chỉ số tốt phản ánh phân bố của metformin trong mô và cho thấy sự tích lũy thuốc có thể là nguyên nhân của nhiễm toan lactic.

### Điều trị nhiễm toan lactic

- Nhiễm toan lactic cần được điều trị hồi sức tại khoa điều trị tích cực.

- Có thể điều chỉnh pH máu bằng truyền dung dịch bicarbonat. Lọc máu cho phép loại bỏ acid lactic thừa, metformin và kiểm soát thể tích tuần hoàn. Một số biện pháp khác có thể cần thiết bao gồm thay máu, dùng thuốc giãn mạch, sử dụng insulin, ...

- Với trường hợp nhiễm độc metformin kèm theo nhiễm toan lactic, lọc máu ngoài thận là liệu pháp chính để điều chỉnh nhiễm toan. Trên thực tế, mặc dù metformin là thuốc có khối lượng phân tử thấp, liên kết yếu với protein huyết tương, có thể được lọc ra khỏi máu dễ dàng theo lý thuyết, tuy nhiên thuốc có thể tích phân bố lớn (63-276L), làm hạn chế đáng kể hiệu quả của lọc máu ngoài thận trong việc loại bỏ metformin.

Do vậy, lọc máu ngoài thận chỉ được chỉ định căn cứ trên mức độ cần thiết của việc điều chỉnh tình trạng nhiễm toan lactic, khi tình trạng này đã không đáp ứng với bicarbonat. Chỉ định sớm lọc máu ngoài thận dựa trên mức độ nghiêm trọng của nhiễm toan lactic. Mức độ nghiêm trọng này không dự đoán được dựa vào nồng độ metformin huyết tương, xuất hiện chủ yếu ở bệnh nhân có các bệnh mắc kèm liên quan (suy thận, suy tim, suy gan) nên việc lựa chọn phương pháp lọc máu ngoài thận với dung dịch lọc giàu bicarbonat chủ yếu phụ thuộc vào huyết động của bệnh nhân (thay đổi nhiều tùy theo mức độ nặng của nhiễm toan).

### Biện pháp phòng ngừa nhiễm toan lactic

- Tuân thủ chặt chẽ các chống chỉ định của metformin: suy thận, suy gan, tình trạng thiếu oxy mô và bệnh nhân tuổi rất cao.

- Ngừng metformin trước và trong vòng 48 giờ sau khi tiến hành chẩn đoán hình ảnh có sử dụng các thuốc cản quang chứa iod. Bệnh nhân chụp được tiêm thuốc cản quang có nguy cơ tổn thương thận nhất định, do tổn thương ống thận cấp dẫn đến suy thận gây tích lũy biguanid. Do đó, nên ngừng metformin trước khi thực hiện tất cả các quy trình chẩn đoán, điều trị có nguy cơ dẫn đến suy thận.

- Ngừng metformin 48 giờ trước can thiệp phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây mê tủy sống hoặc gây mê ngoài màng cứng. Metformin chỉ được dùng trở lại sau 48 giờ phẫu thuật hoặc cho tới khi có thể cho bệnh nhân sử dụng lại thức ăn qua đường miệng và chỉ sau khi chắc

chẩn chức năng thận đã trở về bình thường.

- Theo dõi chức năng thận. Bệnh nhân được điều trị bằng metformin cần xác định độ thanh thải creatinin trước khi điều trị, sau đó đánh giá định kỳ: ít nhất một lần/năm với bệnh nhân có chức năng thận bình thường; ít nhất 2-4 lần/năm với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp hơn mức bình thường hoặc bệnh nhân cao tuổi. Với bệnh nhân cao tuổi, suy thận thường rất hay xảy ra và ít khi thường xuyên có biểu hiện triệu chứng. Các biện pháp dự phòng cần được đặc biệt lưu ý khi sử dụng các thuốc có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận như thuốc hạ huyết áp, lợi tiểu, giai đoạn đầu điều trị NSAIDs.

## TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ THUỐC ỨC CHẾ HỆ RENIN-ANGIOTENSIN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM: NGUY CƠ TĂNG KALI MÁU ĐE DỌA TÍNH MẠNG

Trần Thúy Ngân

Tương tác thuốc là một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Bệnh nhân tim mạch có khả năng gặp tương tác thuốc cao và nhạy cảm với hậu quả của tương tác thuốc do đa số bệnh nhân đều cao tuổi và được điều trị bằng nhiều loại thuốc [1]. Một khảo sát trên 165 bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch của một bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh cho thấy 70,3% số bệnh án đưa vào khảo sát có tương tác liên quan đến 45 cặp tương tác thuốc - thuốc khác nhau. Số tương tác có ý nghĩa lâm sàng chiếm 58,5% tổng số bệnh án; trong đó, một trong những cặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng đáng chú ý là tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin [2]. Đây là tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học dẫn đến hậu quả tăng kali máu với mức độ tương tác nghiêm trọng và thời gian tiềm tàng xuất hiện chậm [3].

Spironolacton được chỉ định trong điều trị suy tim sung huyết. Thuốc ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa làm tăng thải trừ natri và làm giảm bài tiết kali gây tăng kali máu. Các thuốc ức chế men chuyển và chặn thụ thể angiotensin là thuốc quan trọng cho bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim. Các thuốc này cũng làm giảm bài tiết aldosteron, từ đó gây tăng kali máu [4], [5]. Ngoài ra, những bệnh nhân cần điều trị bằng các thuốc này thường có sẵn các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao

gồm suy thận, đái tháo đường, giảm khối lượng tuần hoàn (gây suy giảm chức năng thận, từ đó dẫn đến tăng kali máu), ... Tỷ lệ tăng kali máu ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 là 1/1000-1/100 [4].

Một tổng kết tại Anh trong giai đoạn từ tháng 01/1998 đến tháng 12/2015 đã ghi nhận 82 báo cáo rối loạn kali máu trên bệnh nhân sử dụng phối hợp spironolacton cùng một thuốc ức chế men chuyển (63 báo cáo) hoặc chặn thụ thể AT1 (25 báo cáo); trong đó có 70 trường hợp có mô tả tăng kali máu. Tổng kết này cũng ghi nhận 3 trường hợp bệnh nhân tử vong có sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển. Số báo cáo ghi nhận biến cố liên quan đến việc sử dụng đồng thời spironolacton và thuốc ức chế men chuyển bắt đầu tăng từ năm 1999, đạt đỉnh trong giai đoạn 2001-2005 và tăng trở lại trong vòng 2 năm gần đây (2014-2015). Sự tăng trở lại gần đây số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và 2 thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin được cho là liên quan đến gia tăng tỷ lệ sử dụng phối hợp thuốc này sau khi Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đưa ra khuyến cáo năm 2014 về việc hạn chế phối hợp các thuốc cùng tác động trên hệ renin-angiotensin. Khuyến cáo của EMA được đưa ra sau khi rà soát dữ liệu từ một số nghiên cứu lớn trên những bệnh nhân tim mạch hoặc đái tháo đường typ 2 cho thấy việc phối hợp thuốc ức chế men chuyển

và chẹn thụ thể AT1 làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận hoặc hạ huyết áp so với sử dụng từng thuốc đơn độc. Mặt khác, lợi ích của phối hợp thuốc này chỉ vượt trội so với nguy cơ trên nhóm bệnh nhân suy tim trong trường hợp không có liệu pháp thay thế. Ngoài ra, số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 tăng lên cũng được cho là do cán bộ y tế đã quan tâm biết đến nhiều hơn, từ đó tăng tỷ lệ báo cáo về tương tác thuốc này [4], [6].

Để giảm thiểu nguy cơ tăng kali máu do tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1, cán bộ y tế cần lưu ý:

- Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu trên bệnh nhân suy tim bao gồm suy giảm chức năng thận, tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường và sử dụng liều spironolacton >25 mg/ngày.

- Thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin trong điều trị suy tim do nguy cơ

tăng kali máu nghiêm trọng, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận và khi liều dùng spironolacton vượt quá 25 mg/ngày.

- Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1, cần dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả.

- Thường xuyên theo dõi nồng độ kali máu và chức năng thận của bệnh nhân.

- Khi xảy ra tăng kali máu, việc ngừng tạm thời một thuốc có thể có hiệu quả giúp giảm kali. Nếu nồng độ kali vẫn cao trên 5,5 mmol/l, nên ngừng tất cả các thuốc có khả năng gây tăng K<sup>+</sup>.

- Đặc biệt chú ý trên bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim, việc tăng nhẹ kali máu ở những bệnh nhân này cũng có thể gây ngừng tim.

- Tăng cường báo cáo các phản ứng có hại tăng kali máu liên quan đến spironolacton, thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 và phối hợp các thuốc này cho Trung tâm Quốc gia/Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc [4], [7], [8], [9].

#### Tài liệu tham khảo:

1. Opie LH (2000), "Adverse cardiovascular drug interactions", *Current Problems in Cardiology*, 25:622-676.
2. Nguyễn Hoàng Anh và cộng sự (2012), "Đánh giá tương tác thuốc bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*, 3(3):90-94.
3. Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, <https://www.micromedexsolutions.com/>, accessed on 10 March 2016.
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Drug Safety Update, "Spironolacton and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia", 17 February 2016.
5. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
6. European Medicines Agency (EMA), Renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents, "Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS)", 23 May 2014.
7. Pharmaceutical Press, Stockley's Drug Interactions [online], <http://www.medicinescomplete.com>, accessed on 10 March 2016.
8. Biff F. Palmer, M.D (2004), Current Concepts, "Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system", *The New England Journal of Medicine*, 351:585-592.
9. Akshay Desai, MD, MPH (2008), Editorial, "Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system balancing risk and benefit". *Circulation*, 118:1609-1611.



# HƯỚNG DẪN KÊ ĐƠN AN TOÀN CHO THUỐC CÓ NGUY CƠ CAO METHOTREXAT: NGUY CƠ TỬ VONG TIỀM TÀNG DO QUÁ LIỀU

Nguồn: *BPJ* số 64, tháng 10/2014

Người dịch: Đoàn Thị Phương Thảo, Hoàng Hà Phương

Methotrexat thường được sử dụng với liều thấp trong điều trị viêm khớp dạng thấp, một số bệnh lý khác liên quan đến khớp và vẩy nến. Thuốc được kê đơn 1 tuần 1 lần, được ưu tiên lựa chọn do hiệu quả tốt, các tác dụng không mong muốn có thể dự đoán được và chi phí thấp. Tuy nhiên, thuốc cũng có thể gây độc tính nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Mặc dù độc tính này thường gặp hơn khi dùng liều cao, tuy nhiên cũng có thể gặp ở bất kỳ mức liều nào.

Methotrexat thường được kê lần đầu tiên bởi bác sĩ chuyên khoa, sau đó nhiều bệnh nhân sẽ tiếp tục được theo dõi bởi bác sĩ đa khoa và được kê đơn tiếp theo ở tuyến y tế cơ sở. Trong năm 2013, cơ sở dữ liệu của New Zealand đã ghi nhận cứ 1000 bệnh nhân khám bác sĩ đa khoa, có 23,3 đơn chứa methotrexat đã được cấp phát. Do vậy, bác sĩ đa khoa cũng cần nắm rõ các chiến lược kê đơn an toàn của thuốc có nguy cơ cao này và lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu ngộ độc methotrexat.

Cơ chế chống viêm của methotrexat trong viêm khớp dạng thấp hiện chưa rõ ràng, liên quan đến ức chế tổng hợp ADN trong các tế bào viêm, giảm nồng độ tự kháng thể, có tác dụng chống viêm do giải phóng adenosin và giảm nồng độ cytokin trong dịch khớp giúp giảm các triệu chứng viêm và tổn thương khớp. Do có tác dụng ức chế enzym dihydrofolat reductase tham gia quá trình chuyển hóa acid folic, các tác dụng phụ của methotrexat thường liên quan đến chuyển hóa folat (nhưng không liên quan đến tác dụng chống viêm). Do vậy, bệnh nhân điều trị bằng methotrexat thường được dùng bổ sung acid folic.

## Tác dụng bất lợi và độc tính của methotrexat

Các tác dụng bất lợi của methotrexat có thể xảy ra ở liều điều trị bao gồm đau đầu, khó chịu, viêm loét miệng và rụng tóc. Trong trường hợp quá liều, có thể xuất hiện nôn, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hóa, ức chế tủy xương nặng và rối loạn chức năng gan. Tổn thương gan kéo dài, thường kèm theo tăng ALT và AST có thể dẫn đến xơ gan. Nhiễm độc gan thường gặp hơn ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ với bệnh gan và bệnh nhân dùng methotrexat điều trị bệnh

vẩy nến hơn so với bệnh nhân dùng thuốc để điều trị viêm khớp dạng thấp.

Methotrexat có thể gây viêm phổi cấp, đôi khi đe dọa tính mạng. Bệnh nhân có thể xuất hiện thở gấp, ho khan dai dẳng, kèm theo sốt hoặc không. Khuyến khích chụp X-quang phổi trước khi bắt đầu sử dụng methotrexat để chẩn đoán sớm nguy cơ mắc các bệnh phổi ở giai đoạn sau.

Dùng đồng thời acid folic, thông thường với liều 5 mg/tuần, một vài ngày sau mỗi liều methotrexat, đã được chứng minh làm giảm nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn như đau bụng, buồn nôn hay tăng men gan bất thường, từ đó làm tăng tuân thủ với phác đồ methotrexat.

## Methotrexat có thể gây tử vong

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do sử dụng methotrexat ở New Zealand và trên thế giới. Những bệnh nhân này thường dùng methotrexat hàng ngày thay vì hàng tuần do sai sót của bệnh nhân, bác sĩ hoặc dược sĩ. Ở New Zealand, các trường hợp tử vong gần đây nhất được ghi nhận trong năm 2006 và 2012. Tại Anh, Cơ quan An toàn Bệnh nhân Quốc gia đã đưa ra cảnh báo về kê đơn methotrexat năm 2004 sau khi có 25 trường hợp tử vong và 26 biến cố gây hậu quả nghiêm trọng trong vòng 10 năm trở lại. Trong các trường hợp này, một số bệnh nhân tử vong do diễn biến lâm sàng xấu đi ngay cả sau khi đã ngừng methotrexat.

Nguyên nhân thường gặp gây tử vong liên quan đến methotrexat là viêm phổi, có thể không liên quan đến liều, thậm chí chỉ sau khi dùng một liều duy nhất. Ức chế tủy xương là một nguyên nhân tử vong khác, dẫn đến suy đa tạng và xuất huyết tiêu hóa thứ phát.

## Khuyến cáo quản lý nguy cơ

Cán bộ y tế có thể thực hiện một số lưu ý quan trọng để giảm thiểu nguy cơ ngộ độc methotrexat và quá liều. Nhìn vào số lượng các ca tử vong phát sinh từ các lỗi đơn giản trong số lần dùng thuốc đã được ghi nhận, điều đáng lưu tâm nhất là cần nhấn mạnh cho bệnh nhân việc **uống methotrexat 1 lần 1 tuần**. Bác sĩ, dược sĩ và bệnh nhân cần có quy trình, biện pháp dự phòng và nhắc nhở để đảm bảo thực hiện đúng chế độ liều.

Các bước trong quá trình tư vấn bệnh nhân để đảm bảo việc uống thuốc hàng tuần:

- Tránh viết "như được kê" trong đơn thuốc - cần viết rõ liều cụ thể đến mg.

- Viết đầy đủ ngày uống thuốc trong đơn (đã có 1 ca tử vong do bệnh nhân nhầm "Mon" (viết tắt của Monday - thứ 2) là viết tắt của "morning" (buổi sáng), dẫn đến uống thuốc hàng ngày thay vì hàng tuần).

- Nhấn mạnh điểm khác biệt của viên 2,5 mg và 10 mg, đặc biệt khi bệnh nhân chuyển đổi các loại viên khác nhau. Chỉ kê một loại viên theo hàm lượng trong cùng thời điểm để tránh uống nhầm viên 10 mg thay vì 2,5 mg.

- Nhấn mạnh với bệnh nhân điểm khác biệt giữa methotrexat và acid folic - đã có trường hợp bệnh nhân uống thuốc này theo chế độ liều của thuốc kia. Một công cụ ghi nhớ đơn giản là "Methotrexat - Monday" (methotrexat vào thứ hai), "Folic acid - Friday" (acid folic vào thứ sáu) giúp đảm bảo liều một lần mỗi tuần cho mỗi ngày khác nhau.

- Duy trì liên lạc giữa bệnh nhân với đội ngũ chăm sóc y tế chuyên khoa và đa khoa. Nghiên cứu thực hiện tại New Zealand cho thấy bệnh nhân được chăm sóc bởi nhân viên y tế chuyên khoa cơ xương khớp có mức độ nhận thức tốt hơn rõ rệt về dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc cũng như liều hàng tuần của methotrexat.

- Nếu bệnh nhân có người chăm sóc, cần yêu cầu họ có mặt tại các buổi khám bệnh, trao đổi với họ về việc phải sử dụng thuốc với liều lượng chính xác (với sự đồng ý của bệnh nhân).

- Trong các buổi thăm khám, hỏi bệnh nhân những câu hỏi cụ thể về việc uống thuốc: bạn uống bao nhiêu viên methotrexat? Uống vào lúc nào?

Lưu ý về tác dụng bất lợi và đảm bảo bệnh nhân hiểu về các tác dụng bất lợi đó:

- Bệnh nhân cần được tư vấn các triệu chứng chính liên quan đến ngộ độc methotrexat như đau họng, loét miệng, sốt, ho khan dai dẳng, nôn hoặc tiêu chảy và yêu cầu bệnh nhân thông báo nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào trong số đó.

- Đảm bảo rằng có sự trao đổi thông tin về tác dụng không mong muốn ghi nhận ở người bệnh giữa bác sĩ đa khoa và bác sĩ chuyên khoa.

Các bước cần làm trong thực hành để đảm bảo bệnh nhân uống thuốc hàng tuần:

- Đảm bảo phần mềm kê đơn (nếu kê đơn trên máy tính) đã mặc định tự động là kê đơn hàng tuần cho methotrexat.

- Ghi chú vào sổ khám bệnh để cảnh báo nhân viên y tế khác về việc báo cáo bất kỳ dấu hiệu nào

có thể liên quan đến độc tính của methotrexat.

- Cân nhắc tập huấn ngắn hạn cho đội ngũ nhân viên y tế để nâng cao nhận thức về nguy cơ và triệu chứng của phản ứng bất lợi với methotrexat, đồng thời sử dụng quy trình báo cáo phản ứng bất lợi của methotrexat cho bác sĩ lâm sàng đang điều trị.

- Cân thận trọng với khả năng ghi nhận thông tin không đầy đủ về các vấn đề bệnh nhân gặp phải trong khi dùng methotrexat trong các buổi tái khám và kiểm tra lý do tại sao.

Việc giám sát xét nghiệm đóng vai trò quan trọng (xem *bảng 1*):

- Công thức máu, xét nghiệm chức năng gan, thận, trước khi bắt đầu dùng methotrexat và lặp lại sau 2-4 tuần đầu, sau đó định kỳ xét nghiệm sau một đến ba tháng nếu các kết quả xét nghiệm bình thường và liều lượng của thuốc tương đối ổn định.

- Cần đảm bảo rằng đã thực hiện các xét nghiệm trong vòng sáu tuần trước khi kê đơn tiếp theo.

- Giảm bạch cầu hoặc tăng men gan có thể phản ánh nguy cơ ngộ độc methotrexat. Trao đổi các kết quả bất thường này với bác sĩ chuyên khoa cơ xương khớp hoặc da liễu. Xem *bảng 1* để biết thêm chi tiết.

- Có thể sử dụng xét nghiệm procollagen 3 (procollagen peptide kết thúc bằng amino type III, hoặc PIIINP) để giám sát mức độ an toàn trên gan khi dùng thuốc ở bệnh nhân vẩy nến. Cũng có thể sinh thiết gan.

Kiểm tra các thuốc dùng đồng thời và việc sử dụng rượu:

- Suy thận có thể làm giảm thải trừ methotrexat và bệnh nhân cần thông báo lại việc sử dụng các loại thuốc làm giảm bài tiết methotrexat như thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs).

- Không nên uống quá 1-2 chén rượu, hai lần mỗi tuần.

- Tránh dùng co-trimoxazol hay trimethoprim đồng thời với methotrexat do tăng nguy cơ ức chế tủy xương.

Các bước dược sĩ cần làm để tránh sai sót trong chế độ liều hàng tuần:

- Đảm bảo đơn thuốc được kê methotrexat đều ghi là uống thuốc hàng tuần và có ghi rõ ràng ngày uống thuốc trong tuần.

- Đảm bảo các cảnh báo trong phần mềm kê đơn được cập nhật và đầy đủ thông tin.

- Trao đổi với bác sĩ kê đơn về liều dùng chính xác trong trường hợp nghi ngờ.

- Đặt các tờ thông tin cảnh báo cho các thuốc nguy cơ cao ở vị trí riêng biệt với các thuốc khác, để có thể kiểm tra và giải thích các

cảnh báo một cách đầy đủ trước khi giao thuốc cho bệnh nhân.

- Trường hợp đơn thuốc được nhập bằng tay vào phần mềm quản lý dược, cần kiểm tra chéo để đảm bảo việc nhập liệu chính xác. Khi điển thông tin, xem lại bản gốc thay vì từ dữ liệu đã nhập trên máy tính để đảm bảo loại trừ mọi sai sót có thể xảy ra khi nhập thông tin kê đơn vào phần mềm máy tính.

- Thận trọng nếu bệnh nhân quay lại lĩnh thêm thuốc không theo lịch, do việc này có thể liên quan đến sai sót trong kê đơn/dùng thuốc.

- Thiết lập một hệ thống để ghi lại các sự kiện "gần như" xảy ra sai sót, giúp xác định các nguồn gây sai sót.

**Chống chỉ định dùng methotrexat ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú**

Tránh sử dụng methotrexat ở phụ nữ đang mang thai do thuốc gây sảy thai và có thể gây dị tật trên bào thai đang trong giai đoạn phát triển. Khi bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản được kê đơn methotrexat, cần trao đổi về biện pháp tránh thai phù hợp và tạm ngừng kế hoạch, dự định mang thai trong thời gian dùng thuốc. Các hướng dẫn điều trị cũng khuyến cáo nên sử dụng các biện pháp tránh thai cho bệnh nhân nam dùng methotrexat, mặc dù bằng chứng gần đây cho thấy việc nam giới sử dụng methotrexat không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc sảy thai.

**Bảng 1: Khuyến cáo về các giám sát cần thực hiện trên bệnh nhân dùng methotrexat**

Xét nghiệm cần theo dõi	Tần suất	Chỉ tiêu kiểm tra	Cách xử lý
Công thức máu	Thời điểm ban đầu. Mỗi 2-4 tuần, sau đó mỗi một đến ba tháng nếu kết quả xét nghiệm bình thường và khi bệnh nhân đang sử dụng liều ổn định.	Bạch cầu <3,5 × 10 <sup>9</sup> /L. Bạch cầu trung tính <2,0 × 10 <sup>9</sup> /L. Tiểu cầu <150 × 10 <sup>9</sup> /L.	Trao đổi ngay với bác sĩ chuyên khoa.
		MCV >105 fL.	Kiểm tra vitamin B12, folat và TSH. Bổ sung nếu có bất thường.
Xét nghiệm chức năng gan	Thời điểm ban đầu. Mỗi 2-4 tuần, sau đó mỗi một đến ba tháng nếu kết quả xét nghiệm bình thường và khi bệnh nhân đang sử dụng liều ổn định.	AST, ALT >2 lần giới hạn bình thường trên.	Ngừng sử dụng thuốc cho đến khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa. Các yếu tố khác cần xem xét: - Kiểm tra lượng rượu bệnh nhân uống. - Kiểm tra các thuốc có thể ảnh hưởng đến chức năng gan (ví dụ NSAIDs).
Creatinin huyết thanh	Thời điểm ban đầu. Thường tiến hành cùng công thức máu và chức năng gan, theo dõi khi thay đổi liều. Mỗi 3 tháng khi bệnh nhân đang sử dụng mức liều ổn định.	Suy giảm chức năng thận rõ rệt.	Giảm liều.
X-quang lồng ngực	Thời điểm ban đầu.		Lặp lại nếu xảy ra triệu chứng trên hô hấp (xem phía dưới).

Triệu chứng	Xử lý
Ngứa hoặc loét miệng	Ngừng methotrexat cho đến khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa. Sử dụng nước súc miệng chứa acid folic có thể giúp giảm viêm loét niêm mạc.
Nôn, buồn nôn, tiêu chảy	Sử dụng methotrexat qua đường tiêm dưới da có thể giúp tránh buồn nôn.
Khởi phát hoặc nặng thêm triệu chứng khó thở hay ho khan (viêm phổi)	Ngừng thuốc và thảo luận khẩn cấp với bác sĩ chuyên khoa. Chụp X-quang ngực và các thăm dò chức năng hô hấp.
Đau họng nặng, bầm tím bất thường	Yêu cầu xét nghiệm công thức máu ngay lập tức và ngừng thuốc đến khi có kết quả xét nghiệm. Trao đổi các kết quả với bác sĩ chuyên khoa.

# TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR QUÝ I NĂM 2016

Trần Ngân Hà

Trong 3 tháng đầu năm 2016, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận 1819 báo cáo ADR (tăng 26,4% so với cùng kỳ năm 2015). Trong đó, 1607 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 233 báo cáo ADR nghiêm trọng xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 21 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh).

Báo cáo được gửi từ 324 cơ sở khám, chữa bệnh và 18 đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm. Thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội tiếp tục là hai thành phố có tỷ lệ báo cáo ADR cao nhất (tương ứng 26,8% và 11,2%). Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với 111,1 báo cáo/1 triệu dân (cao nhất trong cả nước). Cán bộ y tế tham gia báo cáo chủ yếu là dược sĩ và bác sĩ - y sĩ (chiếm lần lượt 39,9% và 35,5%). Như vậy, dược sĩ đã trở thành đối tượng chính tham gia báo cáo ADR và cần tiếp tục phát huy hơn nữa vai trò của mình trong công tác đảm bảo an toàn thuốc nói chung và hoạt động theo dõi, báo cáo ADR nói riêng. Tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện (phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đông Nam bộ và Đồng bằng sông Hồng, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập). Do đó, công tác báo cáo ADR cần tiếp

tục được thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR.

Số báo cáo ADR nghiêm trọng là 761 (chiếm 41,8% tổng số báo cáo ADR), đặc biệt có 14 trường hợp nghiêm trọng dẫn đến hậu quả tử vong được báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh và đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm. Nhóm kháng sinh nhóm beta-lactam khác (cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4, carbapenem, ...) và thuốc điều trị lao được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ tương ứng là 31,0%, 17,4%. Trong đó, thuốc được báo cáo nhiều nhất là cefotaxim (9,7%). Chất lượng báo cáo nhìn chung đã cải thiện hơn so với các năm trước, tuy nhiên vẫn còn một số báo cáo thiếu nhiều thông tin quan trọng liên quan đến phản ứng xảy ra và thuốc nghi ngờ, gây khó khăn cho công tác thẩm định. Việc phát hiện và báo cáo ADR trên các cơ quan khác ngoài rối loạn tâm thần, rối loạn da và mô dưới da, các phản ứng dị ứng thuốc cũng như các nhóm thuốc khác ngoài các thuốc thường xuyên được ghi nhận báo cáo ADR (kháng sinh, thuốc điều trị lao, thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm) còn hạn chế và cần được lưu ý hơn.

Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của các đơn vị và cán bộ y tế đã tham gia báo cáo ADR và mong muốn tiếp tục nhận được sự phối hợp để triển khai hiệu quả hoạt động giám sát ADR.

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Đoàn Thị Phương Thảo, Nguyễn Khắc Dũng,  
Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Phương Thúy

### Deferasirox: cảnh báo nguy cơ viêm tụy khi dùng ở bệnh nhân nhi

Bản tin phản ứng có hại tháng 12/2015 của Cơ quan Quản lý Y tế Singapore (HSA) đã đưa ra cảnh báo cán bộ y tế về một số ca viêm tụy ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox trên thế giới.

Deferasirox là một chất tạo phức chelat với sắt dùng đường uống, được chỉ định điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên ( $\geq 7$  ml hồng cầu khối/kg/tháng) ở bệnh nhân trên 6 tuổi mắc Thalassemia beta nặng hoặc ở bệnh nhân trên 10 tuổi có hội chứng thiếu máu tan máu không liên quan đến truyền máu.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định hoặc không thích hợp để điều trị với deferoxamin, bệnh nhân từ 2-5 tuổi và bệnh nhân Thalassemia beta nặng với tình trạng quá tải sắt do truyền máu thường xuyên.

Viêm tụy cấp được đặc trưng bởi đau bụng, tăng enzym tụy trong máu và nước tiểu, tỷ lệ tử vong khoảng 5%. Các nghiên cứu dịch tễ ghi nhận tỷ lệ viêm tụy do thuốc khoảng 0,1% - 2%, chủ yếu ở dạng nhẹ, tuy nhiên, các trường hợp viêm tụy nặng, thậm chí tử vong cũng đã được báo cáo.

Dữ liệu thu được qua Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đã phát hiện được tín hiệu về viêm tụy liên quan đến sử dụng deferasirox ở bệnh nhân nhi. Tính đến tháng 3/2015, có 14 báo cáo viêm tụy xảy ra ở bệnh nhân 4-16 tuổi trong cơ sở dữ liệu này, trong đó, 11 ca đã xác định deferasirox là thuốc nghi ngờ duy nhất. Hiện ở Singapore chưa phát hiện được ca nào tương tự nhưng HSA khuyến cáo cán bộ y tế cần cần nhắc đến nguy cơ viêm tụy cấp ở những bệnh nhân điều trị bằng deferasirox, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy, như đau bụng, cứng bụng, buồn nôn và nôn trong quá trình điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân nhi.

### **Tăng áp lực nội sọ vô căn do thuốc**

Tăng áp lực nội sọ vô căn (IIH) là rối loạn do tăng áp lực dịch não tủy kèm theo rối loạn thần kinh nghiêm trọng. Các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này bao gồm đau đầu, ù tai, nhìn đôi, phù gai thị và mất thị lực.

IIH xuất hiện chủ yếu ở phụ nữ thừa cân (>90% số trường hợp mắc) trong độ tuổi sinh sản. Trong số các báo cáo về tăng áp lực nội sọ vô căn mà Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại New Zealand (CARM) nhận được, 84% các trường hợp xảy ra trên bệnh nhân nữ và 69% báo cáo ở đối tượng này liên quan đến việc sử dụng tetracyclin hoặc thuốc tránh thai. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ như cường aldosteron, hội chứng Cushing, dư thừa vitamin A, sử dụng các yếu tố tăng trưởng tái tổ hợp; các thuốc có thể gây tăng áp lực nội sọ vô căn bao gồm: kháng sinh tetracyclin, acid nalidixic, nitrofurantoin, steroid (sau khi ngừng thuốc), thuốc tránh thai, dẫn xuất của vitamin A (isotretinoin), indomethacin hay ketoprofen trên bệnh nhân có hội chứng Bartter, amiodaron hoặc liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp trên trẻ có suy giáp.

Do nguy cơ gây tăng áp lực nội sọ vô căn, chống chỉ định dùng phối hợp kháng sinh tetracyclin với vitamin A hoặc retinoid. Khi có xuất hiện các triệu chứng, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ, tình trạng thường cải thiện sau 2-4 tuần. Ở bệnh nhân béo phì, việc giảm cân cũng giúp cải thiện tình trạng này.

### **Mercalm, Nausicalm (dimenhydrinat), Nautamin (diphenhydramin) và nguy cơ lạm dụng thuốc**

Ngày 21/3/2016, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã tiếp tục cảnh báo cán bộ y tế về việc lạm dụng các thuốc kháng histamin H1 như Mercalm, Nausicalm (dimenhydrinat) và Nautamin (diphenhydramin) ở trẻ vị thành niên.

Diphenhydramin và dimenhydrinat là hai thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 được chỉ định trong dự phòng/điều trị say tàu xe, say sóng, điều trị ngắn hạn triệu chứng nôn và buồn nôn không kèm theo sốt. Các thuốc này trước đó đều không nằm trong danh mục thuốc bắt buộc phải kê đơn.

Năm 2014, xuất phát từ nhiều báo cáo về các trường hợp lạm dụng thuốc gửi tới mạng lưới các Trung tâm đánh giá và thông tin về chất gây nghiện (CEIP), một cuộc điều tra về Cảnh giác các thuốc gây nghiện đối với nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc 2 hoạt chất trên đã được thực hiện. Các trường hợp lạm dụng, dùng sai mục đích và lệ thuộc thuốc xảy ra chủ yếu ở đối tượng trẻ vị thành niên và thanh niên với mục đích giải trí, tiếp đó là ở những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần hoặc có tiền sử lạm dụng và/hoặc lệ thuộc thuốc. Biểu hiện chủ yếu bao gồm hội chứng cai thuốc, hội chứng atropin, rối loạn thần kinh (rối loạn trí nhớ, ảo giác, kích động, run) và tim mạch (nhịp tim nhanh, đau ngực), một số trường hợp đã phải nhập viện. Ngày 13/10/2015, các thuốc này đã bị rút khỏi danh mục thuốc có thể bán không đơn tại nhà thuốc và bắt buộc phải có đơn thuốc mới mua được những thuốc này tại các nhà thuốc. Bên cạnh đó, thông tin về nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc đã được bổ sung vào tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc. ANSM cũng yêu cầu cán bộ y tế thận trọng với bất kỳ việc sử dụng thuốc đáng ngờ nào, đặc biệt ở trẻ vị thành niên và thanh niên.

### **Hoàn thành đánh giá tác động của nguy cơ viêm phổi trên bệnh nhân mắc COPD điều trị bằng corticosteroid dạng hít**

Xuất phát từ kết quả công bố của một nghiên cứu cho rằng nhóm bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid dạng hít có nhiều khả năng mắc viêm phổi hơn so với nhóm được điều trị bằng giả dược, nguy cơ viêm phổi xảy ra trong quá trình điều trị bằng corticosteroid dạng hít ở bệnh nhân mắc COPD được đánh giá và rà soát lại vào năm 2007. Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã bắt đầu tiến hành đánh giá tác động của nguy cơ mắc viêm phổi trên cơ sở cân bằng lợi ích/nguy cơ của corticosteroid dạng hít trong điều trị COPD và bản đánh giá đã khẳng định nguy cơ này. Cho tới thời điểm hiện tại, chưa có dữ liệu lâm sàng nào minh chứng cho sự khác biệt về nguy cơ giữa các corticosteroid. Do đó, viêm phổi vẫn được coi là nguy cơ phổ biến với tất cả các corticosteroid dạng hít.

Thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm dành cho cán bộ y tế và thông tin cho người bệnh của các chế phẩm này sẽ được cập nhật về nguy cơ này. Bác sĩ và bệnh nhân được khuyến cáo nên thận trọng với các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm phổi, đặc biệt khi các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh lý đang được điều trị của bệnh nhân.

**FDA Hoa Kỳ yêu cầu cập nhật thông tin về độ an toàn trên tờ hướng dẫn sử dụng các thuốc giảm đau opioid**

Ngày 22/3/2016, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) yêu cầu bổ sung một số thông tin cảnh báo mới về nguy cơ lạm dụng, dùng sai, nghiện thuốc, quá liều và tử vong trên tất cả tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng tức thì. Năm 2013, FDA Hoa Kỳ cũng đã yêu cầu thay đổi thông tin ghi nhãn tương tự cho các opioid dạng giải phóng kéo dài.

Opioid là nhóm thuốc giảm đau mạnh và quan trọng, có 2 dạng bào chế chính sử dụng đường uống: giải phóng tức thì (dùng mỗi 4-6 giờ) và giải phóng kéo dài (dùng 2 lần/ngày). Methadon và buprenorphin được dùng cai nghiện phổi hợp với tâm lý pháp và tư vấn.

Cập nhật về chỉ định của các thuốc này cần bổ sung rõ vì các nguy cơ trên, opioid dạng giải phóng tức thì chỉ nên được sử dụng cho các trường hợp đau nặng, khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Phần liều dùng cũng cần chỉ dẫn rõ ràng hơn về việc theo dõi bệnh nhân và cách dùng thuốc (liều khởi đầu, thay đổi liều trong quá trình điều trị và cảnh báo không dùng thuốc đột ngột trên bệnh nhân lệ thuộc thuốc về mặt thể chất). Trong phần cảnh báo dành cho thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng lập tức, FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung thận trọng về việc sử dụng opioid kéo dài ở người mẹ trong thai kỳ, có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc opioid ở trẻ sau khi sinh. Đây là hội chứng có thể đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện và điều trị phù hợp.

FDA Hoa Kỳ cũng yêu cầu cập nhật thông tin với tất cả các opioid (cả dạng giải phóng kéo dài và giải phóng tức thì) về các tương tác thuốc bất lợi giữa opioid với các thuốc khác có thể gây ra các rối loạn nghiêm trọng trên thần kinh trung ương như hội chứng serotonin. Thông tin ghi nhãn mới cũng cần bổ sung thông tin về tác dụng của opioid trên hệ nội tiết, trong đó bao gồm các rối loạn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng trên tuyến thượng thận (suy tuyến thượng thận) và giảm nồng độ hormone sinh dục (thiếu hụt androgen).

FDA Hoa Kỳ cũng đang xem xét kỹ các thông tin hiện có về phản ứng nghiêm trọng xảy ra do tương tác giữa benzodiazepin và opioid. Sau khi hoàn thành đánh giá, FDA Hoa Kỳ sẽ thực hiện các biện pháp cần thiết để thông tin cho cán bộ y tế và cộng đồng.

**FDA Hoa Kỳ cảnh báo nguy cơ suy tim liên quan đến saxagliptin và alogliptin**

Ngày 05/4/2016, một tổng quan của FDA Hoa Kỳ cho thấy việc sử dụng saxagliptin hoặc alogliptin có thể làm tăng nguy cơ suy tim, đặc biệt ở những người đang có bệnh tim hoặc bệnh thận. Suy tim có thể khiến tim không bơm đủ máu để đáp ứng cho nhu cầu của cơ thể. Do vậy, FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung phần cảnh báo trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa một trong hai hoạt chất này.

Saxagliptin và alogliptin thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), được sử dụng kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn và lối sống trong đái tháo đường typ 2. Đái tháo đường typ 2 không được điều trị có thể dẫn đến các biến chứng nguy hiểm như mù lòa, tổn thương thần kinh, tổn thương thận và bệnh tim.

Bệnh nhân sử dụng thuốc chứa hai hoạt chất này cần liên lạc ngay lập tức với cán bộ y tế nếu thấy các dấu hiệu và triệu chứng suy tim như:

- Thở ngắn bất thường khi hoạt động hàng ngày.
- Khó thở khi nằm xuống.
- Mệt, mỏi hoặc yếu.
- Tăng cân kèm theo sưng mắt cá chân, bàn chân, chân hoặc vùng bụng.

Bệnh nhân không nên tự ý ngừng thuốc khi chưa hỏi ý kiến cán bộ y tế.

Cán bộ y tế cần nhắc nhở ngừng thuốc trên các bệnh nhân xuất hiện suy tim và theo dõi kiểm soát đái tháo đường. Nếu đường huyết của bệnh nhân không được kiểm soát tốt, có thể cần đổi thuốc điều trị đái tháo đường.

FDA Hoa Kỳ đã đánh giá hai thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân suy tim. Hai thử nghiệm này cũng đã được đưa ra thảo luận trong cuộc họp của Hội đồng Tư vấn về các Thuốc Nội tiết và Chuyển hóa (Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee) của FDA Hoa Kỳ tháng 4/2015. Hai nghiên cứu đều cho thấy trên các bệnh nhân sử dụng thuốc có chứa hoạt chất saxagliptin hoặc alogliptin, có nhiều bệnh nhân nhập viện vì suy tim hơn so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Trong thử nghiệm với saxagliptin, 3,5% bệnh nhân (hay 35 trên 1000 bệnh nhân) dùng thuốc đã phải nhập viện vì suy tim so với 2,8% (hay 28 trên 1000 bệnh nhân) trong nhóm dùng giả dược. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử suy tim hoặc suy giảm chức năng thận. Trong thử nghiệm với

alogliptin, 3,9% bệnh nhân (hay 39 trên 1000 bệnh nhân) được điều trị với alogliptin đã nhập viện do suy tim so với 3,3% (hay 33 trên 1000 bệnh nhân) trong nhóm dùng giả dược.

Do vậy, FDA Hoa Kỳ đã bổ sung mục “Cảnh báo và Thận trọng” trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa hoạt chất là saxagliptin hoặc alogliptin để cảnh báo về khả năng tăng nguy cơ xuất hiện suy tim. FDA Hoa Kỳ cũng nhắc nhở bệnh nhân và cán bộ y tế báo cáo tác dụng không mong muốn liên quan đến saxagliptin, alogliptin, hoặc bất kỳ thuốc nào khác.

#### **Thông tin thêm cho cán bộ y tế:**

- FDA Hoa Kỳ đã bổ sung mục cảnh báo về nguy cơ nhập viện do suy tim trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc điều trị đái tháo đường chứa saxagliptin và alogliptin.

- Các yếu tố nguy cơ dẫn đến nhập viện do suy tim gồm tiền sử suy tim hoặc suy giảm chức năng thận, nguy cơ trên đã được phát hiện thông qua các thử nghiệm lâm sàng.

- Cần nhắc lợi ích/nguy cơ của saxagliptin hoặc alogliptin trước khi bắt đầu điều trị trên bệnh nhân có nguy cơ suy tim cao.

- Theo dõi các bệnh nhân dùng saxagliptin hoặc alogliptin về các dấu hiệu và triệu chứng suy tim.

- Nếu xuất hiện suy tim, cần nhắc ngừng saxagliptin hoặc alogliptin trên bệnh nhân và theo dõi kiểm soát đái tháo đường. Nếu đường huyết không được kiểm soát tốt, có thể cần sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường khác.

- Khuyến khích bệnh nhân đọc hướng dẫn dùng thuốc khi được kê đơn.

- Báo cáo các biến cố bất lợi liên quan đến saxagliptin, alogliptin hoặc các thuốc khác.

#### **EMA rà soát lại các thuốc có hoạt chất vancomycin**

Trong cuộc họp ngày 01/4/2016, EMA thông báo bắt đầu tiến hành rà soát các thuốc có hoạt chất là vancomycin. Việc rà soát này thuộc chương trình cập nhật thông tin kê đơn của các kháng sinh cũ để đối phó với tình trạng đề kháng kháng sinh đang lan tràn hiện nay.

Vancomycin là kháng sinh quan trọng điều trị các nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn gram dương đã kháng các kháng sinh khác. Trước tình trạng nhiễm khuẩn đa kháng kháng sinh gia tăng, bao gồm cả vancomycin, việc đánh giá lại cách sử dụng kháng sinh này trở nên cần thiết. Tờ hướng dẫn sử dụng của vancomycin cũng sẽ được xem xét lại cho phù hợp với các dữ liệu hiện có về nguy cơ và lợi ích của thuốc, từ

đó đưa ra các thay đổi trong việc sử dụng kháng sinh này trong thực hành.

#### **Health Canada khuyến cáo không sử dụng thuốc trị ho và cảm lạnh không cần kê đơn cho trẻ em dưới 6 tuổi**

Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) khuyến cáo các bậc phụ huynh không nên cho trẻ dưới 6 tuổi sử dụng các thuốc không cần kê đơn (OTC) điều trị ho và cảm lạnh (các thuốc kháng histamin như clorpheniramin, promethazin, thuốc trị ho như dextromethorphan, diphenhydramin, thuốc long đờm như guaifenesin, thuốc chống nghẹt mũi như pseudoephedrin).

Năm 2009, Health Canada đã có đánh giá và kết luận sử dụng các thuốc OTC điều trị ho và cảm lạnh không đem lại hiệu quả trên trẻ em. Thêm vào đó, các thuốc OTC có thể gây hại khi sử dụng sai hoặc quá liều, mặc dù nguy cơ này là thấp. Các khuyến cáo này đã được cập nhật vào tờ hướng dẫn sử dụng nhưng các báo cáo gần đây cho thấy trẻ em dưới 6 tuổi vẫn được bố mẹ hoặc người chăm sóc trẻ cho dùng những loại thuốc trên.

Vì vậy, Health Canada nhắc nhở cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ:

- Không sử dụng thuốc OTC điều trị ho và cảm lạnh cho trẻ em dưới 6 tuổi.

- Luôn đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng để đảm bảo rằng thuốc phù hợp để sử dụng cho trẻ.

- Không cho trẻ uống các thuốc đã được ghi nhãn là dành riêng cho người lớn.

- Không cho trẻ trên 6 tuổi sử dụng cùng lúc nhiều thuốc điều trị ho và cảm lạnh (trừ trường hợp được tư vấn của nhân viên y tế).

- Cảm lạnh và cảm cúm là khác nhau. Các thuốc điều trị cảm lạnh không có tác dụng điều trị cúm. Sử dụng bằng so sánh cảm lạnh và cảm cúm để xác định bệnh của trẻ (trong cảm cúm, thường gặp các triệu chứng như sốt cao khởi phát nhanh, sau 3 - 4 ngày, đau đầu, đau mình mẩy, mệt mỏi, ít gặp hắt hơi và thường gặp ho hơn so với cảm lạnh. Về biến chứng, cảm lạnh có thể dẫn đến tắc nghẽn xoang hoặc đau tai, trong khi cảm cúm có thể dẫn đến viêm phổi và suy hô hấp, có thể đe dọa tính mạng).

- Nếu triệu chứng của trẻ không cải thiện hoặc nặng lên trong vòng 6 đến 10 ngày, cần xin ý kiến tư vấn của nhân viên y tế.

- Cần nhắc các biện pháp không dùng thuốc có thể giúp giảm nhẹ tạm thời triệu chứng ho và cảm cúm:

+ Cho trẻ nghỉ ngơi.

+ Làm sạch đường mũi.

+ Cho trẻ uống nhiều dịch lỏng (nước, nước ép quả không đường loãng hoặc nước canh) để

tránh mất nước và giữ ẩm họng.

+ Giữ trẻ trong môi trường thoải mái và độ ẩm phù hợp.

**Bệnh nhân sử dụng apomorphin và domperidon cần đánh giá nguy cơ tim mạch và theo dõi ECG để giảm nguy cơ loạn nhịp tim nghiêm trọng liên quan tới kéo dài khoảng QT**

Apomorphin là chất đối kháng dopamin được sử dụng để điều trị rung giật thần kinh vận động dai dẳng ở bệnh nhân Parkinson. Domperidon thường bắt đầu được sử dụng trước apomorphin ít nhất 2 ngày để dự phòng tác dụng phụ nôn và buồn nôn.

Năm 2014, EMA đã tiến hành đánh giá nguy cơ và kết luận domperidon có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử liên quan đến vấn đề tim mạch. Nguy cơ tăng lên ở bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân sử dụng liều trên 30 mg/ngày, sử dụng domperidon đồng thời với các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT khác hoặc với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4. Do vậy, EMA đã yêu cầu giới hạn chỉ định của domperidon, giảm liều khuyến cáo và bổ sung thêm một số chống chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Khi sử dụng liều cao apomorphin cũng có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Vì vậy, EMA đã tiến hành đánh giá độ an toàn của phác đồ có chứa apomorphin và domperidon. Kết quả cho thấy sử dụng đồng thời hai thuốc làm tăng nguy cơ trên tim mạch, đặc biệt là kéo dài khoảng QT. Nguy cơ kéo dài khoảng QT có thể tăng trên những bệnh nhân:

- Có tiền sử kéo dài khoảng QT.
- Đang có rối loạn tim mạch nghiêm trọng như suy tim.
- Rối loạn chức năng gan nghiêm trọng.
- Rối loạn điện giải.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng nồng độ của domperidon như các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4.

**MHRA khuyến cáo cán bộ y tế khi phối hợp hai thuốc này cần lưu ý:**

- Trước khi bắt đầu điều trị, cần cân nhắc và đảm bảo lợi ích khi phối hợp hai thuốc vượt trội hơn so với nguy cơ trên tim mạch.
- Trao đổi về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng apomorphin với bệnh nhân và người chăm sóc, yêu cầu bệnh nhân liên lạc ngay với bác sĩ nếu xuất hiện triệu chứng hồi hộp, đánh trống ngực hoặc ngất trong quá trình sử dụng thuốc.
- Kiểm tra khoảng QT trước khi bắt đầu

sử dụng domperidon, trong khi sử dụng apomorphin và bất kỳ khi nào có dấu hiệu lâm sàng bất thường.

- Thường xuyên kiểm tra quá trình sử dụng domperidon của bệnh nhân để đảm bảo bệnh nhân dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong khoảng thời gian ngắn nhất.

- Nhắc nhở bệnh nhân liên lạc ngay với bác sĩ khi có bất kỳ thay đổi nào có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim như:

- + Có triệu chứng của rối loạn chức năng gan hoặc rối loạn tim mạch.
- + Có tình trạng bệnh có thể gây rối loạn điện giải (ví dụ: viêm dạ dày - ruột hoặc bắt đầu sử dụng thuốc lợi tiểu).
- + Bắt đầu sử dụng bất kỳ thuốc nào khác.

**Cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban không thay đổi**

Ngày 05/02/2016, EMA khẳng định cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban không thay đổi sau khi các phát hiện gần đây cho thấy vấn đề liên quan đến chất lượng của máy theo dõi INR được sử dụng trong nghiên cứu ROCKET.

Rivaroxaban được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic đơn độc hoặc phối hợp với clopidrogrel/ticlopidin để dự phòng huyết khối xơ vữa trên người lớn sau hội chứng mạch vành cấp có tăng các chất đánh dấu sinh học cơ tim. Nghiên cứu ROCKET là thử nghiệm lâm sàng chính thức sơ cho việc sử dụng rivaroxaban trên bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim (nhịp tim bất thường). Nghiên cứu này tiến hành so sánh rivaroxaban với warfarin và sử dụng thiết bị theo dõi INR để đo lường sự tạo cục máu đông trên bệnh nhân dùng warfarin. Tuy nhiên, do thiết bị theo dõi INR được sử dụng không đảm bảo chất lượng, nhiều ý kiến cho rằng thiết bị này đã cho ra các giá trị INR thấp hơn trên một số bệnh nhân dùng warfarin. Các giá trị INR thấp khiến các nhà nghiên cứu cho bệnh nhân dùng liều quá cao làm tăng nguy cơ chảy máu, từ đó gây ấn tượng sai lệch về độ an toàn tương đối của rivaroxaban.

Sau khi tiến hành các phân tích sâu hơn về nghiên cứu ROCKET và có tính đến các sai sót liên quan đến chất lượng của thiết bị theo dõi INR, Ủy ban các Sản phẩm Thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc EMA kết luận các phép đo sai thực hiện bởi thiết bị theo dõi INR không đảm bảo chất lượng được đề cập ở trên chỉ gây ảnh hưởng nhỏ lên kết quả nghiên cứu và các dữ liệu về tính an toàn của rivaroxaban vẫn không thay đổi. Ngoài ra, một số nghiên cứu



lớn khác đánh giá tính an toàn tương đối của rivaroxaban cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng rivaroxaban có tỷ lệ gặp biến cố chảy máu tương đương với nhóm bệnh nhân sử dụng warfarin. CHMP kết luận cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban trên bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim không thay đổi.

### **Thuốc không kê đơn chứa pseudoephedrin: đánh giá nguy cơ gây viêm và thiếu máu cục bộ đại tràng**

Ngày 24/02/2016, sau khi kết thúc quá trình rà soát độ an toàn thuốc, Health Canada kết luận có rất ít bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa biến cố thiếu máu cục bộ đại tràng và việc sử dụng pseudoephedrin không thường xuyên với liều dùng và thời gian dùng thuốc tuân thủ theo khuyến cáo, đồng thời không có các yếu tố nguy cơ khác.

Pseudoephedrin là một thuốc không kê đơn dùng để điều trị nghẹt mũi do tăng tiết dịch hoặc chất nhầy. Thiếu máu cục bộ đại tràng là tình trạng viêm và tổn thương đại tràng do giảm tưới máu. Health Canada đã tiến hành rà soát độ an toàn của pseudoephedrin sau khi một trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng nặng được công bố trên các tài liệu khoa học. Tuy nhiên, ở thời điểm tiến hành quá trình rà soát, tại Canada chưa ghi nhận trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng nào liên quan đến việc sử dụng pseudoephedrin. Vigibase đã ghi nhận 24 trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng, trong đó có 7 trường hợp pseudoephedrin là thuốc sử dụng duy nhất. Các thông tin thu được không đầy đủ để có thể tiến hành đánh giá 24 trường hợp này. Y văn cũng đã ghi nhận 9 trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng liên quan đến việc sử dụng pseudoephedrin: 6 trường hợp bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, 2 trường hợp thông tin không đầy đủ để đánh giá và 1 trường hợp mối liên quan giữa biến cố thiếu máu cục bộ đại tràng và việc sử dụng pseudoephedrin được đánh giá ở mức có khả năng.

### **Nguy cơ tăng huyết áp động mạch phổi khi sử dụng interferon alpha và beta**

Tháng 7/2014, một tín hiệu về tăng huyết áp động mạch phổi liên quan tới việc sử dụng interferon alpha và beta đã được Pháp báo cho PRAC. Theo kết quả rà soát của PRAC đưa ra trong tháng 4/2015, tăng huyết áp động mạch phổi là một tác dụng không mong muốn của các thuốc interferon và cần cập nhật vào tờ Thông tin sản phẩm.

Interferon alpha và beta được sử dụng cho các chỉ định như đa xơ hóa, viêm gan, ung thư

biểu mô, ung thư hạch, bệnh bạch cầu và u tủy. Hiện tờ Thông tin sản phẩm của interferon tại New Zealand mới chỉ nhắc đến tăng huyết áp, chưa có tăng huyết áp động mạch phổi. PRAC nhận định đây là một biến cố bất lợi tuy nghiêm trọng nhưng hiếm gặp. Ngoài ra, tại New Zealand, việc sử dụng interferon ngày càng ít đi do có các thuốc thay thế khác. Bên cạnh đó, các bằng chứng hiện có về nguy cơ này còn chưa đủ thuyết phục và các thông tin chủ yếu dựa trên các báo cáo về các trường hợp đơn lẻ. Thực tế trong nhiều trường hợp còn có các yếu tố gây nhiễu như: tiền sử bệnh nhân, bệnh mắc kèm và các thuốc dùng đồng thời khác. Tuy vậy, PRAC ghi nhận các trường hợp bệnh nhân cải thiện sau khi ngừng dùng interferon và thảo luận về việc nguy cơ tăng huyết áp động mạch phổi liên quan đến cả interferon alpha và beta hay chỉ một loại.

PRAC khuyến cáo Medsafe yêu cầu các nhà sản xuất các thuốc chứa interferon alpha và beta bổ sung tăng huyết áp động mạch phổi vào mục tác dụng không mong muốn trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

### **Các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp trong điều trị viêm gan virus C**

Trong cuộc họp hàng tháng, được tổ chức từ ngày 11 đến 14/4/2016 tại London, PRAC tiếp tục đánh giá các nguy cơ tái hoạt động của virus viêm gan B trên một số bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B và C và đánh giá nguy cơ tái phát của ung thư biểu mô tế bào gan của thuốc kháng virus viêm gan C tác dụng trực tiếp [daclatasvir (Daklinza), dasabuvir (Exviera), sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni), simeprevir (Olysio), sofosbuvir (Sovaldi), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax)].

Tháng 3/2016, PRAC đã bắt đầu đánh giá các dữ liệu hiện có về nguy cơ tái hoạt động của virus viêm gan B trên một số bệnh nhân đồng nhiễm virus B và C trong điều trị viêm gan C bằng các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp nêu trên. Hiện tượng tái hoạt động, dù đã khá rõ ràng và được đề cập đến trong các khuyến cáo điều trị, có thể tăng lên đáng kể khi sử dụng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp, do tác dụng mạnh hơn của thuốc trên virus viêm gan C và không có hiệu lực đối với virus B, điều này trái ngược hoàn toàn với interferon.

Theo kết quả của một nghiên cứu ở Tây Ban Nha mới công bố, nhóm bệnh nhân có tiền sử ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp có thể có nguy cơ tái phát sớm hơn dự kiến ung thư biểu mô tế bào gan so với nhóm bệnh nhân không điều trị bằng các thuốc kháng virus và sự khác nhau này có khả

năng liên quan đến quá trình miễn dịch và viêm thứ cấp sau khi giảm nhanh chóng nồng độ virus.

Do vậy, PRAC đã quyết định đưa việc đánh giá tín hiệu này vào trong bản rà soát về nguy cơ viêm gan B tái hoạt động. Trong thời gian chờ kết quả, ANSM nhấn mạnh tầm quan trọng của tín hiệu liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp trong việc giám sát các bệnh nhân nhiễm viêm gan virus C.

### Lạm dụng các thuốc giảm ho và kháng histamin trên trẻ vị thành niên và thanh niên

Dựa trên bằng chứng về việc lạm dụng các thuốc giảm ho opioid và kháng histamin H1 với mục đích giải trí ở đối tượng trẻ vị thành niên và thanh niên, ANSM đã cảnh báo về việc lạm dụng các thuốc này trong giới trẻ, cả trong trường hợp bán theo đơn hoặc bán không cần đơn. Tại Pháp, việc sử dụng một loại nước uống dạng siro có tên là "nước tím" (purple drank) với thành phần chính là codein, promethazin và soda đã xuất hiện tín hiệu về sự lạm dụng và dùng thuốc sai mục đích. Loại đồ uống này xuất hiện từ cuối những năm 1990 tại Mỹ và hiện đang trở thành một vấn đề nhức nhối đối với sức khỏe của giới trẻ. Từ năm 2013, những tín hiệu đầu tiên đã được báo cáo trong hệ thống Cảnh giác các thuốc gây nghiện của Pháp về việc lạm dụng các thuốc giảm ho opioid và kháng histamin H1. Các triệu chứng và biểu hiện bao gồm buồn ngủ, rối loạn hành vi (kích động, lú lẫn hoặc hoang tưởng) và cơn động kinh toàn thể. Vấn nạn lạm dụng dẫn đến nhập viện diễn ra ở cả nam và nữ, chủ yếu ở độ tuổi vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên) và thanh niên. Trong bối cảnh tín hiệu về lạm dụng thuốc này trên nhóm đối tượng rất nhạy cảm gia tăng một cách nhanh chóng và có bằng chứng rõ ràng, ANSM đã cảnh báo nguy cơ này tới các dược sĩ, bác sĩ và khuyến cáo cần đặc biệt thận trọng với mọi yêu cầu sử dụng các thuốc có chứa các dẫn xuất opiat hoặc kháng histamin, cùng các biểu hiện nghi ngờ lạm dụng thuốc, đặc biệt ở trẻ vị thành niên và thanh niên.

### Fusafungin: Rút sổ đăng ký của các chế phẩm có chứa fusafungin dạng xịt được sử dụng trong nhiễm khuẩn đường hô hấp ở châu Âu

Ngày 12/02/2016, PRAC đã chính thức ra khuyến cáo rút sổ đăng ký và ngừng lưu hành các biệt dược chứa fusafungin. Khuyến cáo này được đưa ra sau khi PRAC tiến hành đánh giá các

dữ liệu hiện có và nhận thấy fusafungin có thể gây ra những phản ứng dị ứng nghiêm trọng và lợi ích của thuốc không vượt trội nguy cơ. Ngày 01/4/2016, Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) đã chính thức phê duyệt rút sổ đăng ký của các chế phẩm này.

Fusafungin là một kháng sinh và các chế phẩm dạng xịt mũi, xịt họng có chứa fusafungin được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên như viêm xoang và viêm amidan. Phần lớn các phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra ngay sau khi sử dụng thuốc, gây co thắt phế quản, co rút quá mức và co rút kéo dài các cơ hô hấp dẫn tới khó thở. Mặc dù các phản ứng nghiêm trọng khi sử dụng fusafungin hiếm khi xảy ra nhưng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân và hiện không có phương pháp nào đủ hữu hiệu để giảm thiểu nguy cơ này.

Mặt khác, bằng chứng về lợi ích của fusafungin còn hạn chế, xét trên bối cảnh thuốc thường được sử dụng trong những bệnh đường hô hấp trên mức độ nhẹ thì lợi ích của fusafungin không vượt trội hơn so với nguy cơ. Ngoài ra, CMDh cũng bày tỏ lo ngại về khả năng fusafungin có thể thúc đẩy tình trạng kháng kháng sinh dù chưa có đầy đủ bằng chứng.

Do vậy, CMDh kết luận rằng nguy cơ khi sử dụng fusafungin lớn hơn lợi ích mà thuốc mang lại và quyết định rút sổ đăng ký của các thuốc có chứa fusafungin trên lãnh thổ châu Âu.

### Nguy cơ phản ứng có hại trên tim mạch của các thuốc có chứa strontium

Sau cảnh báo của EMA về việc sử dụng strontium ranelat kê đơn liều 680 mg/ngày, Health Canada đã tiến hành rà soát về độ an toàn của thuốc này. Theo cảnh báo của EMA, liều strontium ranelat 680 mg/ngày có hiệu quả trong điều trị loãng xương nặng nhưng không nên sử dụng ở bệnh nhân đang mắc các bệnh tim mạch. Tại thời điểm tiến hành rà soát, Health Canada chưa phát hiện được thông tin nào về nguy cơ tim mạch đối với strontium ranelat ở mức liều dưới 680 mg/ngày hoặc với các dạng muối khác của strontium ngoài ranelat (citrat, lactat, gluconat) ở mọi mức liều.

Khi vẫn chưa chắc chắn về vấn đề này, Health Canada vẫn tiến hành một số biện pháp thận trọng như khuyến cáo cập nhật nguy cơ này vào tờ Thông tin sản phẩm của thuốc chứa strontium và cảnh báo người đang có bệnh tim mạch như đau tim, đột quỵ hoặc có huyết khối, không nên sử dụng các thuốc này.

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. Phần 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/nurse 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: (04) 3933 5642



Điện thoại: (04) 3933 5618



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

Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto: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](mailto: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"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng			
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> đe dọa 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 lam dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi	8. Gửi báo cáo cho UMC
		...../...../.....	<input type="checkbox"/>
9. Kết quả thẩm định			
<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			
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



## BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

**THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT**

Nơi báo cáo:.....
Mã số báo cáo của đơn vị:.....
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):.....

*Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin*

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN										
1. Họ và tên:.....				2. Ngày sinh:...../...../..... Hoặc tuổi:.....		3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ		4. Cân nặng:.....kg		
B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)										
5. Ngày xuất hiện phản ứng:...../...../.....					6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):.....					
7. Mô tả biểu hiện ADR					8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng					
					9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)					
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng					10. Cách xử trí phản ứng					
					12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng					
C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR										
S T T	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng.	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										
STT (Tương ứng 13.)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?					
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin		
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR)										
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)				
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc			

← Xem tiếp bìa 3

### Hệ thống báo cáo ADR trực tuyến

Từ ngày 17/02/2014, Trung tâm DI & ADR Quốc gia bắt đầu triển khai hệ thống báo cáo ADR trực tuyến tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>. Hệ thống báo cáo ADR trực tuyến mới với nhiều cải tiến sẽ giúp các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh dễ dàng gửi báo cáo và quản lý các báo cáo ADR do đơn vị mình gửi đi. Báo cáo ADR được gửi qua hệ thống báo cáo ADR trực tuyến có giá trị tương đương với báo cáo được gửi qua các đường khác như bưu điện, fax hoặc email.

Để sử dụng, cần đăng ký tài khoản và đăng nhập tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>. Sau khi đăng nhập, cán bộ y tế có thể tạo báo cáo ADR mới tại mục "Thêm mới báo cáo ADR" và xem lại các báo cáo đã gửi tại mục "Quản lý báo cáo ADR".

Nếu gặp vấn đề trong quá trình sử dụng, xin vui lòng liên hệ qua email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com) hoặc điện thoại: (04) 3933 5618 để được trợ giúp.

Xin trân trọng cảm ơn!