

BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 4-2022



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



ĐIỀU TRỊ NGỪA DO THUỐC 1

**ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN
LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG
VANCOMYCIN PHỐI HỢP
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM:
CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG MỜI
TỪ Y VĂN 6**

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 12

**TỔNG KẾT CÔNG TÁC
BÁO CÁO ADR NĂM 2022 16**

Chịu trách nhiệm xuất bản: GS. TS. Nguyễn Hải Nam

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

Ban biên tập và trị sự: ThS. Võ Thị Thu Thủy

ThS. Đặng Bích Việt

ThS. Nguyễn Thị Tuyền

Cơ quan xuất bản: Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Điện thoại: (024) 3933 5618 - Fax: (024) 3933 5642

ĐIỀU TRỊ NGỨA DO THUỐC

Nguồn: <https://www.uspharmacist.com/article/treating-medication-induced-pruritus>

Vương Thảo Ngân, Vũ Thu Thủy, Tăng Quốc An, Cao Thị Thu Huyền

Ngứa là triệu chứng ngoài da thường gặp có thể gây gãi quá mức và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Tình trạng ngứa mạn tính thường khó điều trị, dẫn đến ảnh hưởng nặng nề lên tâm lý người bệnh. Điều trị ngứa phần lớn phụ thuộc vào việc xác định được nguyên nhân, có thể liên quan đến bệnh lý hệ thống, tình trạng tâm thần và thần kinh, cũng như có thể liên quan đến sử dụng thuốc. Bài tổng quan này trình bày về tình trạng ngứa do thuốc và các liệu pháp điều trị ngứa tại chỗ và toàn thân.

Ngứa là một triệu chứng thường gặp có thể gây khó chịu cho người bệnh và dẫn đến tình trạng gãi quá mức. Hơn nữa, tình trạng ngứa mạn tính gây ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống tương tự như tình trạng đau. Ngứa có thể do nguyên nhân bệnh lý hệ thống, tình trạng tâm thần và thần kinh, cũng như có thể do sử dụng thuốc. Ngứa được coi là một trong những vấn đề thường gặp nhất trong da liễu. Một nghiên cứu dịch tễ tại Pháp đã ước đoán tỷ lệ hiện mắc ngứa ghi nhận trong 2 năm theo dõi là 12,4%. Hơn 7 triệu lượt khám ngoại trú hàng năm ở Hoa Kỳ có triệu chứng ngứa, trong đó có 1,8 triệu lượt bệnh nhân ở độ tuổi từ 65 trở lên. Tuy nhiên, tình trạng ngứa thường kháng trị, khiến bệnh nhân nản lòng và thất vọng. Các bệnh nhân lớn tuổi thường phải đối mặt với tình trạng ngứa nặng do sự thay đổi ở lớp hàng rào bảo vệ trên da.

Ngứa do thuốc là nội dung chính trong bài tổng quan này, tuy vậy cũng rất cần điểm qua hiểu biết về sự thay đổi của hàng rào bảo vệ da ở người cao tuổi. Có ba quá trình sinh học liên quan đến tuổi gây nên tình trạng ngứa. Thứ nhất là sự suy giảm chức năng của hàng rào bảo vệ trên da, trong đó, sự duy trì độ ẩm của da đóng vai trò quan trọng nhất. Tuổi càng cao, sự tái phục hồi và chức năng của hàng rào này càng suy giảm. Thứ hai, suy giảm miễn dịch là trạng thái tiền viêm của da, góp phần làm tăng tần suất mắc eczema và các phản ứng viêm khác. Thứ ba, bệnh lý thần kinh do tuổi cao có thể gây nên tình trạng ngứa. Việc xem xét các nguyên

nhân gây ngứa trên sẽ giúp lựa chọn các biện pháp điều trị một cách hiệu quả.

Nguyên nhân ngứa nên được xác định rõ ràng và tiền sử mắc bệnh cần đề cập chi tiết về mức độ nặng và vị trí ngứa. Do có nhiều nguyên nhân gây nên tình trạng ngứa, việc xác định nguyên nhân sẽ giúp đưa ra các lựa chọn phù hợp trong điều trị. Bên cạnh đó, tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân cần được thu thập chi tiết do thuốc là một nguyên nhân phổ biến gây ngứa. Mặc dù không loại trừ các căn nguyên khác, bài tổng quan này chủ yếu bàn luận về các nguyên nhân về ngứa do thuốc, biện pháp điều trị và vai trò của Dược sĩ.

Ngứa do thuốc

Tình trạng ngứa có thể do sử dụng các thuốc tác dụng toàn thân và được chia thành ba nhóm: ngứa có nổi mụn thoáng qua hoặc không nổi ban; ngứa do sử dụng các thuốc gây ứ mật; và ngứa có nổi mụn và phát ban. Tiền sử dùng thuốc chi tiết rất quan trọng trong xác định chính xác nguyên nhân. Tuy nhiên, hiện có ít dữ liệu về mối liên quan giữa ngứa và nhiều thuốc được sử dụng phổ biến. Nhiều nghiên cứu trước đó mới chỉ đánh giá một số báo cáo chuỗi ca hoặc có phạm vi thu hẹp tại một cơ sở điều trị hoặc trên một thuốc/nhóm thuốc cụ thể.

Trong một nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân nội trú, ngoại trú và bệnh nhân ở khoa cấp cứu, các tác giả đã đánh giá các bệnh nhân có dùng một loại thuốc được quan tâm (được định nghĩa là có gây ra ngứa theo y văn trước đó) và có ý kiến phản nản về

“ngứa” hoặc được chẩn đoán bị ngứa trong vòng 3 tháng dùng các thuốc được quan tâm. Trong số các kháng sinh, tần suất gặp ngứa ở nhóm kháng sinh penicillin (0,73%) và sulfamethoxazol/trimethoprim (1,06%) cao hơn so với các cephalosporin (0,03%), quinolon (0,02%) và tetracyclin (0,05%). Ngược lại, các thuốc tác dụng trên tâm thần và thần kinh có tỷ lệ ghi nhận thấp nhất: thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) 0,1%, thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) 0,03%, thuốc chống động kinh (AED) 0,05% và thuốc giảm đau opioid 0,05%. Các thuốc tim mạch gây ngứa với tần suất cao hơn: thuốc ức chế men chuyển (ACEI) 0,69%, thuốc chẹn beta giao cảm 0,75%, thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid 0,68%, amiodaron 0,62% và các statin 0,67%. Một phát hiện thú vị là heparin gây nên tình trạng ngứa với tần suất cao (1,11%). Khoảng một nửa số bệnh nhân đồng thời xuất hiện tình trạng ngứa và nổi mụn. Những bệnh nhân ngứa sử dụng cephalosporin có tần suất gặp nổi mụn cao nhất (52,1%), sau đó là thuốc giảm đau opioid (50,6%).

Về cơ chế gây ngứa của thuốc, penicillin và sulfamethoxazol/trimethoprim được cho là gây ngứa thứ phát do phản ứng viêm da hoặc tổn thương gan ứ mật. Thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta giao cảm và thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid có liên quan đến ngứa do viêm da, trong khi đó ngứa do thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến tăng nồng độ bradykinin. Cơ chế của hiện tượng khô da bất thường (xerosis cutis) do statin được cho là nguyên nhân gây ngứa do sự suy giảm chức năng của hàng rào bảo vệ da mà nguyên nhân là do giảm phân bố lipid trên da. Cơ chế tác dụng của các thuốc TCA, SSRI và AED thông qua chẹn con đường dẫn truyền thần kinh hướng tâm cũng như tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương. Cơ chế gây ngứa của heparin có khả năng do phản ứng nổi mề đay qua trung gian IgE, trong khi opioid gây ngứa do kích hoạt giải phóng histamin ở da và hệ thần kinh trung ương.

Điều trị ngứa

Như đã đề cập trước đó, bước đầu tiên trong điều trị ngứa là xác định và loại trừ nguyên nhân gây bệnh, nếu có thể. Một số biện pháp bao gồm xử trí các triệu chứng liên quan, tránh tiếp xúc dị nguyên đã biết, hoặc ngừng sử dụng các thuốc có thể là nguyên nhân gây ngứa. Chiến lược chung để kiểm soát ngứa bao gồm các liệu pháp không dùng thuốc, liệu pháp tại chỗ và liệu pháp toàn thân.

Liệu pháp không dùng thuốc

Liệu pháp không dùng thuốc đóng vai trò quan trọng trong việc giảm các triệu chứng ngứa. Tình trạng da khô khiến cho ngứa trầm trọng hơn, vì vậy, người bệnh cần lưu ý duy trì độ ẩm ở các vùng da bị ảnh hưởng và bôi kem dưỡng ẩm theo tình trạng của da. Người bệnh nên tránh tắm quá nhiều hoặc sử dụng quá nhiều xà phòng và các sản phẩm chứa chất tẩy rửa vì có thể gây khô da. Nhiệt độ cao có thể khiến bệnh nhân dễ bị ngứa hơn, vì vậy việc duy trì môi trường mát mẻ, mặc quần áo thoáng mát và tắm nước ấm thay vì nước nóng có thể hữu ích. Giảm stress và liệu pháp hành vi cũng có thể là công cụ hiệu quả để kiểm soát tình trạng ngứa - học cách làm giảm cảm giác ngứa thông qua các hoạt động phân tán sự chú ý và thay đổi thói quen. Cuối cùng, có thể sử dụng biện pháp can thiệp vật lý để cắt đứt vòng luẩn quẩn “ngứa-gãi”.

Liệu pháp tại chỗ

Có nhiều liệu pháp tại chỗ được sử dụng trong điều trị ngứa. Như đã đề cập trước đó, các loại kem dưỡng ẩm như chế phẩm chứa glycerol acetat, ure, petroleum, dầu khoáng, glyceryl stearat, cũng như sữa dưỡng da có thể làm giảm ngứa do làm giảm khô da và phục hồi hàng rào bảo vệ tự nhiên của da. Ngoài ra, các sản phẩm tạo cảm giác mát như chế phẩm dùng tại chỗ chứa menthol cũng có thể hữu ích ở nồng độ thấp (< 5%). Kem oxit là một thành phần phổ biến trong các chế phẩm dùng tại chỗ, bao gồm sữa dưỡng calamine, được chứng minh có hiệu quả vừa phải trong điều trị viêm da. Camphor có thể được dùng tại

chỗ, tạo cảm giác ấm cũng như là một thành phần có tác dụng gây tê.

Capsaicin dùng tại chỗ làm giải phóng các neuropeptid như chất P từ dây thần kinh cảm giác trên da. Điều này ban đầu sẽ gây cảm giác nóng rất trên da và mất dần sau vài lần sử dụng. Capsaicin có thể lợi ích trong giảm đau do thần kinh, bao gồm đau lưng dị cảm và ngứa vùng cơ cánh tay (cơ Brachioradialis), mặc dù cũng là một hướng nghiên cứu trong các bệnh ngứa da khác.

Các thuốc corticosteroid dùng tại chỗ được chỉ định để giảm ngứa do các bệnh viêm da như viêm da dị ứng và bệnh vẩy nến. Thông qua giảm tình trạng viêm cục bộ, các corticosteroid tại chỗ làm giảm mức độ ngứa. Do nguy cơ về tác dụng không mong muốn như teo da, giãn mạch, khả năng ức chế trục hạ đồi - tuyến yên, không nên sử dụng steroid tại chỗ trong thời gian dài. Một số hướng dẫn khuyến cáo về thời gian sử dụng trong vòng từ 1 đến 3 tuần.

Những chất điều biến miễn dịch khác đã được nghiên cứu là những thuốc ức chế calcineurin dùng tại chỗ, bao gồm tacrolimus và pimecrolimus. Mặc dù các thuốc này chủ yếu được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị ngứa do viêm da cơ địa, chúng cũng được sử dụng cho viêm da tay kích ứng mạn tính, bệnh gộp chống chủ, bệnh lichen xơ hóa, ngứa cơ quan sinh dục và sản cục. Tacrolimus được bào chế dưới dạng thuốc mỡ 0,03% và 0,1%, pimecrolimus được bào chế dưới dạng kem 1% - cả hai đều thường được sử dụng hai lần một ngày. Tương tự capsaicin, những thuốc này gây cảm giác nóng rất sau khi sử dụng, điều này được cho là do chất P được giải phóng gây ra.

Thuốc gây tê tại chỗ, bao gồm pramoxin 1%, lidocain 5% và dạng phối hợp của lidocain 2,5%-prilocain 2,5% đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị ngứa, bao gồm dữ liệu từ một thử nghiệm ngẫu nhiên ở những bệnh nhân trưởng thành chạy thận nhân tạo. Ngoài việc làm giảm ngứa liên quan đến bệnh thận mạn

(CKD), những thuốc này cũng có thể có hiệu quả trong điều trị ngứa sau bỏng, ngứa do bệnh lý thần kinh, ngứa trong hội chứng cận ung thư. Polidocanol là một chất điện hoạt anion có đặc tính gây tê tại chỗ và có thể được sử dụng để điều trị ngứa trong viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc và bệnh vẩy nến.

Các thuốc kháng histamin tại chỗ thường được kê đơn để điều trị ngứa mặc dù nhiều bằng chứng còn chưa thống nhất. Doxepin, một TCA đối kháng mạnh với thụ thể histamin 1 và 2 (H1 và H2), là thuốc dùng tại chỗ duy nhất có dữ liệu chứng minh tác dụng trong điều trị viêm da cơ địa dưới dạng kem bôi da.

Liệu pháp toàn thân

Thuốc kháng histamin

Histamin gắn với một trong số bốn loại thụ thể, tuy nhiên, chỉ có các thụ thể H1 và H2 được biểu hiện trong da. Ngứa được dẫn truyền trong da bởi dây thần kinh hướng tâm loại c và histamin kích thích những sợi loại c này dẫn đến cảm giác ngứa tại thần kinh trung ương. Có hai thế hệ thuốc kháng histamin được sử dụng để điều trị ngứa. Thuốc kháng histamin thế hệ 1 liên kết với các thụ thể histamin, muscarinic, alpha adrenergic và serotonin. Tuy nhiên, thuốc kháng histamin thế hệ 2 có lợi thế hơn thuốc kháng histamin thế hệ 1 do sự khác biệt về tỷ lệ phân ly thụ thể histamin, thời gian tác dụng và khả năng xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương. Sự khác biệt này làm kéo dài thời gian tác dụng, giúp giảm số lần dùng thuốc và giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn như buồn ngủ. Nên dùng thuốc kháng histamin thế hệ 1 như diphenhydramin hoặc hydroxyzin vào ban đêm do chúng có tác dụng gây buồn ngủ. Thuốc kháng histamin được sử dụng phổ biến nhất để điều trị ngứa do đáp ứng được các tiêu chí chung về tính an toàn, tính sẵn có và chi phí. Ngoài ra, các thử nghiệm lớn mù đôi có đối chứng với placebo đã khẳng định rằng các thuốc kháng histamin có hiệu quả cao trong điều trị ngứa liên quan đến mày đay mạn tính

và viêm da cơ địa.

Thuốc chống trầm cảm

Thuốc chống trầm cảm đường uống có thể điều trị ngứa do tác động lên các thụ thể serotonin và histamin. Cách sử dụng thuốc chống trầm cảm đường uống được khuyến cáo bởi Hướng dẫn Châu Âu về Ngứa mạn tính khi tình trạng ngứa mạn tính không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Một tổng quan hệ thống ghi nhận 35 nghiên cứu đánh giá việc sử dụng fluoxetine, fluvoxamin, paroxetin, sertraline, amitriptylin, nortriptylin, doxepin và mirtazapin trong điều trị ngứa mạn tính. Trong những bệnh nhân được điều trị bằng SSRI, bao gồm fluoxetine, fluvoxamin, paroxetin và sertraline, 15% đến 70,8% bệnh nhân gặp một hoặc nhiều tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi và đau đầu. Ngoài ra, các triệu chứng trên tiêu hóa và tim mạch cũng đã được báo cáo. Trong số những bệnh nhân sử dụng nhóm TCA bao gồm amitriptylin, nortriptylin và doxepin, 16,2% đến 56% gặp phải tác dụng buồn ngủ, chóng mặt, buồn ngủ và kém tập trung. Những bệnh nhân sử dụng mirtazapin gặp phải các triệu chứng trên thần kinh và tiêu hóa, cũng như buồn ngủ và lơ mơ. Các tác giả kết luận rằng bằng chứng mạnh nhất cho việc sử dụng thuốc chống trầm cảm trong ngứa mạn tính là ngứa do CKD, ứ mật và ung thư khi các liệu pháp thông thường không có hiệu quả.

Thuốc chủ vận và đối kháng với opioid

Các opioid là chất chủ vận thụ thể μ -opioid, được biết đến là có thể gây ra tác dụng không mong muốn là ngứa, còn được gọi là ngứa do opioid (OIP). Do đó, OIP có thể được điều trị hiệu quả bằng thuốc đối kháng μ -opioid như naloxon hoặc naltrexon. Naltrexon cũng đã được chứng minh cải thiện tình trạng ngứa trong ứ mật, nhiễm độc máu, bong và viêm da cơ địa. Ngược lại với chất chủ vận thụ thể μ -opioid, chất chủ vận κ -opioid có tác

dụng giảm ngứa. Butorphanol, một chất chủ vận κ -opioid, đã được đánh giá qua việc sử dụng trên hàng loạt bệnh nhân ngứa mạn tính khó điều trị do viêm da hoặc bệnh toàn thân, được sử dụng theo đường xịt mũi. Nalfurafin là một chất chủ vận κ -opioid khác có dữ liệu lâm sàng để chứng minh điều trị ngứa liên quan đến CKD; tuy nhiên, thuốc này hiện chưa được lưu hành tại Hoa Kỳ.

Thuốc an thần

Gabapentin có cấu trúc tương tự chất ức chế dẫn truyền thần kinh γ -aminobutyric acid (GABA), thường được sử dụng trong điều trị ngứa do bệnh thần kinh, bao gồm ngứa vùng cơ cánh tay và đau lưng dị cảm. Thuốc được cho là làm giảm sự nhạy cảm dẫn truyền tín hiệu thần kinh, mặc dù cơ chế chưa rõ ràng. Gabapentin cũng cho thấy hiệu quả trong ngứa trong bệnh lý suy thận mạn thông qua một thử nghiệm ngẫu nhiên. Pregabalin, một chất tương tự GABA khác, cũng đã được đánh giá trong điều trị ngứa, đặc biệt là ngứa mạn tính và ngứa do nhiễm độc máu, và đã cho thấy có tác dụng giảm ngứa. Pregabalin có thể là một lựa chọn thay thế cho bệnh nhân không dung nạp gabapentin.

Thuốc ức chế miễn dịch

Bằng chứng lâm sàng về việc sử dụng corticosteroid toàn thân để điều trị ngứa còn hạn chế. Tuy vậy, chúng được sử dụng để điều trị ngứa do viêm da hoặc bệnh toàn thân, ví dụ như viêm da cơ địa và có thể được sử dụng để điều trị ngứa liên quan đến u lympho. Nói chung, không nên sử dụng corticosteroid toàn thân quá 2 tuần vì nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn như ức chế tuyến thượng thận và hiện tượng bật lại (rebound). Thông thường, prednison (hoặc corticosteroid với mức liều tương đương) được sử dụng với liều từ 30 mg đến 40 mg mỗi ngày, rất hiếm khi phải sử dụng liều cao methylprednisolon đường tĩnh mạch sau đó giảm dần. Cuối cùng, các hướng dẫn khuyến cáo corticosteroid toàn thân được dành riêng cho một số trường hợp ngứa mức độ nặng, khó

kiểm soát, chẳng hạn như ngứa liên quan đến u lympho.

Thuốc ức chế miễn dịch đường uống, bao gồm ciclosporin, methotrexat, azathioprin và tacrolimus đã được sử dụng trong điều trị ngứa. Ciclosporin, một chất ức chế calcineurin, được coi là một trong những lựa chọn điều trị chính cho viêm da cơ địa mức độ từ vừa đến nặng mà không đáp ứng với các liệu pháp điều trị tại chỗ và thuốc kháng histamin đường uống. Hiệu quả của thuốc trong trường hợp này đã được chứng minh qua một số nghiên cứu tiến cứu. Hơn nữa, thuốc còn có thể được sử dụng để điều trị ngứa liên quan đến mày đay mạn tính khó trị và bệnh lý thượng bì bong nước loạn dưỡng (DEB). Việc sử dụng ciclosporin có thể bị hạn chế do thuốc này gây ra một số tác dụng không mong muốn như độc tính trên thận, run cơ, dị cảm, buồn nôn, tiêu chảy và rối loạn điện giải. Methotrexat là một chất ức chế chuyển hóa folat, có hiệu quả trong điều trị ngứa liên quan đến bệnh vẩy nến và viêm da cơ địa nặng, khó kiểm soát. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy methotrexat và azathioprin cho hiệu quả tương tự trong điều trị eczema nặng với 42% bệnh nhân có tình trạng bệnh được cải thiện. Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm rối loạn chức năng gan, các vấn đề trên tiêu hóa, bất thường về huyết học, nhiễm độc phổi, mệt mỏi và đau đầu. Azathioprin là một chất ức chế tổng hợp purin được chỉ định off-label để điều trị viêm da cơ địa nặng. Việc sử dụng thuốc này được chứng minh bởi các thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu. Cần cân nhắc khi sử dụng azathioprin vì thuốc này bị chuyển hóa bởi thiopurin methyltransferase (TPMT) nghĩa là có các mức độ hoạt động khác nhau theo các kiểu gen khác nhau. Do đó, nên đánh giá hoạt tính TPMT hoặc kiểu gen để giảm thiểu nguy cơ suy tủy liên quan đến azathioprin. Các tác dụng không mong muốn khác của azathioprin bao gồm rối loạn tiêu hóa và rối loạn chức năng gan.

Kết luận

Ngứa là tình trạng thường gặp, có thể gây khó chịu đáng kể và làm giảm chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Ngứa có thể xảy ra do tình trạng toàn thân, tâm thần, thần kinh, cũng như hậu quả của việc sử dụng thuốc. Phương pháp điều trị ngứa mạn tính bao gồm điều trị tại chỗ và toàn thân. Các thuốc điều trị tại chỗ có thể bao gồm capsaicin, corticosteroid, thuốc giảm đau và thuốc kháng histamin. Điều trị toàn thân có thể bao gồm thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm, opioid, thuốc an thần và thuốc ức chế miễn dịch. Dược sĩ có thể đóng vai trò lớn trong việc xác định nguyên nhân ngứa thông qua xem xét kỹ các loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng và hỗ trợ quản lý sử dụng thuốc điều trị các trường hợp cấp và mạn tính.

ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG VANCOMYCIN PHỐI HỢP PIPERACILLIN/TAZOBACTAM: CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG MỚI TỪ Y VĂN

Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Mai Hoa

Ca lâm sàng: bệnh nhân gặp độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam.

Trong năm 2022, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận được một số báo cáo độc tính trên thận liên quan đến vancomycin. Sau đây là một trường hợp điển hình: bệnh nhân nam, 60 tuổi, 82 kg, mắc nhiễm khuẩn viêm mô tế bào do tụ cầu vàng được chỉ định vancomycin với liều 1250 mg mỗi 12 giờ (2,5 g/ngày), từ ngày 17/10 đến ngày 20/10. Cũng trong khoảng thời gian đó, bệnh nhân được chỉ định phối hợp đồng thời piperacillin/tazobactam với liều 4,5 g x 4 lần/ngày. Chức năng thận của bệnh nhân ước tính thông qua mức lọc cầu thận (eGFR) là 91 ml/phút (ngày 17/10), sau đó đã giảm còn 35 ml/phút vào ngày 20/10. Giá trị AUC ước tính từ nồng độ vancomycin định lượng được theo phương pháp Bayes là 770 mg.h/L (vượt ngưỡng mục tiêu 400 – 600), có thể gia tăng nguy cơ gây tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc. Theo thang phân loại RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney diseases), bệnh nhân trên ở mức độ tổn thương thận (mức lọc cầu thận eGFR giảm > 50% so với ban đầu). Bệnh nhân đã được xử trí ngừng sử dụng vancomycin và piperacillin/tazobactam, theo dõi chức năng thận và bù dịch. Sau khi ngừng sử dụng thuốc, chức năng thận hồi phục chậm, mức lọc cầu thận 3 ngày sau đó (23/10) là 50 ml/phút.

Các nghiên cứu về độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam

Vancomycin là lựa chọn ưu tiên điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Tuy nhiên, thuốc có nguy cơ gây tổn thương thận cấp tính (AKI) do gây viêm thận kẽ và hoại tử ống thận cấp tính [19]. Tỷ lệ xuất hiện

độc tính trên thận liên quan đến vancomycin dao động từ 5% đến 43% tùy từng nghiên cứu [20]. Tỷ lệ này khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về định nghĩa AKI được áp dụng, quần thể bệnh nhân nghiên cứu và chế độ liều vancomycin sử dụng. Bệnh nhân có thể có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến vancomycin như chức năng thận nền kém, bệnh mắc kèm và sử dụng đồng thời nhiều thuốc gây độc thận khác. Các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận thường gặp bao gồm kháng sinh aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, amphotericin B, acyclovir, các thuốc ức chế miễn dịch kháng calcineurin (tacrolimus hoặc ciclosporin) và thuốc cản quang đường tĩnh mạch [9], [14]. Trong đó, việc phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam được rất nhiều nghiên cứu quan tâm, đánh giá do sự gia tăng độc tính trên thận tương đối rõ ràng. Kể từ khi được báo cáo lần đầu tiên trong y văn vào năm 2011, tổn thương thận cấp liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam đã trở thành một vấn đề được quan tâm trong thực hành lâm sàng, với nhiều bằng chứng mới được cập nhật. **Bảng 1** tóm tắt các tổng quan hệ thống về nguy cơ này, trong đó có 10/14 bài phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu quan sát, bao gồm cả trên đối tượng bệnh nhân người lớn và bệnh nhân nhi.

Đa số kết quả phân tích meta trên một số lượng lớn bệnh nhân cho thấy sử dụng phối hợp vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI hơn so với sử dụng vancomycin đơn độc hoặc vancomycin phối hợp với 1 kháng sinh β -lactam khác (bao gồm cefepim và carbapenem). Đáng chú ý trên bệnh nhân người lớn phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI với tỷ số chênh

Bảng 1. Tóm tắt các nghiên cứu tổng quan phân tích mối liên quan giữa phối hợp vancomycin + piperacillin/tazobactam và nguy cơ AKI

Tên tác giả (năm công bố)	Số NC	Số BN	Kết quả chính liên quan đến nguy cơ AKI: OR (95% CI)	Kết luận
Alshehri (2022) [1]	12	14511	VAN + TZP so với VAN + MER: 2,31 (1,69-3,15)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin phối hợp meropenem
Blears (2022) [4]	14	30399	VAN + TZP so với VAN + kháng sinh khác có phổ trên vi khuẩn Gram (-): 1,79 (1,46-2,19) VAN + TZP so với VAN + FEP: 1,70 (1,36-2,12)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin phối hợp 1 kháng sinh thay thế có phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram(-)
Bellos (2020) [3]	47	56984	VAN + TZP so với VAN: 2,05 (1,17-3,46) VAN + TZP so với VAN + FEP: 1,80 (1,13-2,77) VAN + TZP so với VAN + MER: 1,84 (1,02-3,10) VAN + TZP so với VAN: ³ 4,18 (1,01-17,29) VAN + TZP so với VAN + FEP: ³ 3,71 (1,08-11,24)	Vancomycin+piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin đơn độc và vancomycin phối hợp cefepim/carbapenem
Ciarambino (2020) [6]	6	9672	VAN + TZP so với VAN: 2,77 (1,94-3,96)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin đơn độc
Kallogenos 2019 [13]	10	3939	VAN + TZP so với VAN: 8,15 (3,49-18,99) VAN + TZP so với VAN + β -lactam: 3,48 (2,71-4,46) VAN + TZP so với VAN + β -lactam: ¹ 3,76 (2,56-5,51)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin + β -lactam và vancomycin đơn độc
Chen (2018) [5]	8	10727	VAN + TZP so với VAN + β -lactam: 1,57 (1,13-2,01) VAN + TZP so với VAN + β -lactam: ¹ 1,49 (1,06-1,92)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin + β -lactam

Bảng 1. Tóm tắt các nghiên cứu tổng quan phân tích mối liên quan giữa phối hợp vancomycin + piperacillin/tazobactam và nguy cơ AKI

Tên tác giả (năm công bố)	Số NC	Số BN	Kết quả chính liên quan đến nguy cơ AKI: OR (95% CI)	Kết luận
Luther (2018) [16]	32*	24799	VAN + TZP so với VAN + β -lactam: 2,68 (1,83-3,91) VAN + TZP so với VAN: 3,40 (2,57-4,50) VAN + TZP so với TZP: 2,7 (1,97-3,69) VAN + TZP so với VAN + β -lactam: ² 1,43 (0,83-2,47)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin đơn độc, piperacillin/tazobactam đơn độc và vanco phối hợp cefepim/carbapenem
Hammond (2017) [11]	14	3549	VAN + TZP so với VAN + β -lactam: 3,11 (1,77-5,47) VAN + TZP so với VAN: 2,5 (0,41-15,44)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin + β -lactam
Mellen (2017) [17]	6	963	VAN + TZP so với VAN + β -lactam/ hoặc VAN + TZP so với VAN: 2,26 (1,41-3,63)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin đơn độc và vancomycin phối hợp cefepim/meropenem
Giuliano (2016) [10]	15	3258	VAN + TZP so với VAN \pm β -lactam: 3,65 (2,16-6,17) VAN + TZP so với VAN: 3,98 (2,75-5,77) VAN + TZP so với VAN + β -lactam: 3,03 (0,94-9,74)	Vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI so với vancomycin \pm β -lactam
<p>Các từ viết tắt: AKI: tổn thương thận cấp; FEP: cefepim; MER: meropenem; VAN: vancomycin; TZP: piperacillin/tazobactam.</p>				

*Chú thích: 1: Khi loại trừ các nghiên cứu chất lượng thấp, 2: phân tích với phân nhóm bệnh nhân hồi sức tích cực; 3: phân tích với phân nhóm bệnh nhân nhi; * 15 nghiên cứu và 17 bài báo cáo hội nghị; Alt: kháng sinh thay thế khác; NC: nghiên cứu; BN: bệnh nhân*

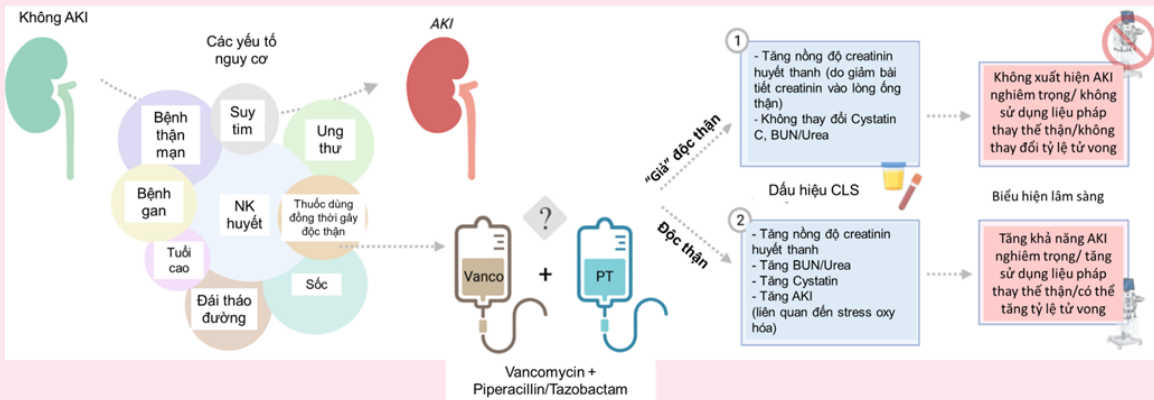
(OR) từ 2 đến 3,5 lần so với sử dụng vancomycin đơn độc, trong khi đó ở bệnh nhân nhi con số này lên đến 4,18-8,15 lần [3], [13].

Cùng với các tổng quan hệ thống và phân tích meta, các phân tích hồi cứu dữ liệu với số lượng lớn bệnh nhân cũng tái khẳng định nguy cơ AKI khi phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam. Một nghiên cứu hồi cứu mới đây của Komerdelj và cộng sự (2022) trên 3000 bệnh nhân người lớn có thời gian sử dụng phối hợp hai thuốc trong ít nhất 48 giờ được tiến hành trong 2 năm đã cho thấy tỷ lệ mắc AKI cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng vancomycin phối hợp piperacillin/tazobactam so với nhóm sử dụng phối hợp với cefepim hoặc meropenem ($p < 0,001$) [15]. Nghiên cứu của Downers và cộng sự (2017) phân tích hồi cứu trên 1915 bệnh nhân nhi được chỉ định sử dụng vancomycin và β -lactam tại đơn vị hồi sức tích cực cũng ghi nhận trong 157 trẻ xuất hiện tổn thương thận cấp liên quan đến kháng sinh có tới 117 trẻ được chỉ định phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố về tuổi, mức độ nặng và việc sử dụng đồng thời các tác nhân gây độc thận khác, tỷ số chênh OR giữa sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam so với phối hợp vancomycin và các β -lactam chống trực khuẩn mủ xanh khác là 3,4 (95%CI: 2,26-5,14) [8]. Nghiên cứu của Joyce và cộng sự (2019) trên 5686 trẻ điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực cho thấy tỷ lệ mắc AKI ở giai đoạn 2 hoặc 3 (theo tiêu chuẩn KDIGO) ở nhóm sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam cao hơn đáng kể so với nhóm phối hợp vancomycin và cefepim (16,7% so với 10,6%, $p = 0,02$) nhưng tỷ số chênh OR đối với nguy cơ AKI không ghi nhận có ý nghĩa thống kê (OR=1,39; 95%CI 0,85-2,24) [12]. Như vậy, mặc dù chưa có nhiều các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành để làm sáng tỏ vấn đề trên, nhưng các dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu tổng quan và nghiên cứu hồi cứu mới nhất đều cho thấy phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam có nguy cơ làm

tăng độc tính trên thận so với khi phối hợp vancomycin và các kháng sinh β -lactam khác.

Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam

Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam đến nay chưa được chứng minh đầy đủ. Một trong những giả thuyết được đưa ra là piperacillin/tazobactam làm hạn chế vận chuyển creatinin vào lòng ống thận do ức chế các chất trung gian vận chuyển của nó [2]. Nghiên cứu được công bố gần đây của Miano và cộng sự (2022) đã đánh giá cụ thể nguy cơ AKI do phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam có liên quan đến hiện tượng "giả" độc thận [7]. Nồng độ creatinin huyết thanh tăng trong khi các chỉ số cận lâm sàng khác (cystatin C và nitơ urê máu – BUN) không thay đổi. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không gia tăng tổn thương thận cấp tính thực sự trên lâm sàng (bao gồm sử dụng liệu pháp thay thế thận hoặc tử vong) khi phối hợp hai kháng sinh này nếu sử dụng cystatin C như một chỉ số (marker) để đánh giá chức năng thận thay thế cho độ thanh thải creatinin [7]. Do đó, việc đánh giá AKI chỉ dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh đơn thuần có thể chưa hoàn toàn chặt chẽ. Bên cạnh đó tổn thương thận có thể là hậu quả của tình trạng viêm thận kẽ dưới ngưỡng phát hiện trên lâm sàng liên quan đến piperacillin/tazobactam có thể bị khuếch đại bởi stress oxy hóa do vancomycin [2], [21]. Piperacillin/ tazobactam làm giảm độ thanh thải của vancomycin dẫn đến tích lũy thuốc tại thận làm tăng khả năng độc tính. **Hình 1** mô tả quá trình sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp tính sau khi sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam.



Hình 1. Quá trình sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp tính AKI sau khi sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam [7]

Hướng dẫn phòng ngừa độc tính trên thận khi sử dụng vancomycin

Hiện nay chưa có các khuyến cáo chính thức từ các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên nên tránh tối đa việc phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam. Trên các bệnh nhân có chỉ định kháng sinh chống tụ cầu vàng đang được điều trị bằng piperacillin/tazobactam, có thể cân nhắc kháng sinh thay thế cho vancomycin cũng có phổ tác dụng trên tụ cầu như linezolid hoặc daptomycin tùy theo từng loại nhiễm khuẩn và kết quả kháng sinh đồ. Linezolid là kháng sinh có hiệu quả trên các chủng vi khuẩn Gram (+) bao gồm cả Enterococci kháng vancomycin và không gây độc thận, tuy nhiên cần lưu ý thận trọng nguy cơ tương tác thuốc tiềm tàng và độc tính trên huyết học khi sử dụng thuốc kéo dài. Daptomycin cũng không gây độc thận, tuy nhiên không được chỉ định trong viêm phổi do bị bất hoạt bởi chất diện hoạt của phổi. Trên các bệnh nhân bắt buộc phải chỉ định vancomycin, cần lựa chọn kháng sinh β -lactam khác có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh như cefepim hoặc carbapenem thay cho piperacillin/tazobactam. Carbapenem là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng như Enterobacteria sinh β -lactamase (ESBL), tuy nhiên cần cân nhắc sử dụng hợp lý để tránh nguy cơ gia tăng đề kháng carbapenem của các chủng Acinetobacter baumannii và

Enterobacteriaceae [21].

Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) có thể đem lại lợi ích cho những trường hợp có nguy cơ cao xảy ra độc tính thận như bệnh nhân bắt buộc sử dụng đồng thời vancomycin và piperacillin/tazobactam. AUC/MIC là thông số được khuyến cáo để đánh giá cả về hiệu quả và an toàn của vancomycin. Hướng dẫn đồng thuận cập nhật về TDM vancomycin năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ khuyến cáo TDM vancomycin với giá trị AUC mục tiêu trong khoảng từ 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC = 1 mg/L) nhằm đảm bảo hiệu quả cũng như hạn chế nguy cơ độc tính trên thận. Hướng dẫn cũng khuyến cáo phương pháp ước tính AUC theo tiếp cận Bayes là cách tối ưu giúp hạn chế lấy nhiều mẫu máu và không cần đợi đến trạng thái cân bằng, từ đó phát hiện sớm nguy cơ độc thận để hiệu chỉnh liều vancomycin phù hợp cho bệnh nhân [18].

Tổng kết

Tóm lại, để giảm thiểu độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam trong thực hành lâm sàng cần xem xét các yếu tố về phổ kháng sinh, kết quả kháng sinh đồ và dữ liệu vi sinh tại bệnh viện nhằm lựa chọn thuốc hợp lý an toàn và giảm khả năng phát sinh đề kháng thuốc. Khi sử dụng phác đồ phối hợp hai thuốc trên trong điều trị, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận hàng ngày và lưu ý tránh tối đa phối hợp thêm các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận khác như thuốc

kháng nấm amphotericin B, thuốc ức chế miễn dịch tacrolimus, thuốc lợi tiểu quai furosemid, thuốc cản quang đường tĩnh mạch,.. Bên cạnh đó các yếu tố khác có liên quan rõ rệt đến tổn thương thận cấp do vancomycin cũng cần được chú ý bao gồm tổng liều vancomycin hàng ngày cao (> 4g/ngày), thời gian điều trị kéo dài (> 7 ngày), bệnh nhân béo phì, bệnh nhân nặng, bệnh nhân có chức năng thận nền kém [9], [14]. TDM vancomycin theo AUC là quan trọng và cần thiết để đảm bảo nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị, nhằm phát hiện kịp thời và ngăn ngừa nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận [18]. Việc đánh giá độc tính thận dựa trên loại chỉ số đánh giá chức năng thận nào (marker) cũng là một yếu tố cần lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc của bệnh nhân và cần thiết phải có thêm các nghiên cứu đánh giá cụ thể cũng như liên tục cập nhật mới các bằng chứng từ y văn. Theo dõi đồng thời creatinin và cystatin C nên được xem xét để có thêm căn cứ đánh giá trong thực hành lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Alshehri A. M., Alzahrani M. Y., et al. (2022), "Comparative Risk of Acute Kidney Injury Following Concurrent Administration of Vancomycin with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies", *Antibiotics* (Basel), 11(4), pp.
2. Aslan A. T., Akova M. (2022), "Piperacillin-Tazobactam Plus Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Adults: Can Teicoplanin or Other Antipseudomonal Beta-Lactams Be Remedies?", *Healthcare* (Basel), 10(8), pp.
3. Bellos I., Karageorgiou V., et al. (2020), "Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal beta-lactams and vancomycin: a network meta-analysis", *Clin Microbiol Infect*, 26(6), pp. 696-705.
4. Blears E. E., Morris J., et al. (2022), "Kidney Injury in Critically Ill Patients Treated with Vancomycin and Zosyn or an Alternative: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Surg Infect* (Larchmt), 23(6), pp. 516-524.
5. Chen X. Y., Xu R. X., et al. (2018), "Acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam administration: a systematic review and meta-analysis", *Int Urol Nephrol*, 50(11), pp. 2019-2026.
6. Ciarambino T., Giannico O. V., et al. (2020), "Acute kidney injury and vancomycin/piperacillin/tazobactam in adult patients: a systematic review", *Intern Emerg Med*, 15(2), pp. 327-331.
7. Cote J. M., Kane-Gill S. L., et al. (2022), "A ray of hope in the discord: is adding piperacillin-tazobactam to vancomycin truly more nephrotoxic?", *Intensive Care Med*, 48(9), pp. 1208-1210.
8. Downes K. J., Cowden C., et al. (2017), "Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children", *JAMA Pediatr*, 171(12), pp. e173219.
9. Filippone E. J., Kraft W. K., et al. (2017), "The Nephrotoxicity of Vancomycin", *Clin Pharmacol Ther*, 102(3), pp. 459-469.
10. Giuliano C. A., Patel C. R., et al. (2016), "Is the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Associated with Development of Acute Kidney Injury? A Meta-analysis", *Pharmacotherapy*, 36(12), pp. 1217-1228.
11. Hammond D. A., Smith M. N., et al. (2017), "Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam", *Clin Infect Dis*, 64(5), pp. 666-674.
12. Joyce E. L., Kane-Gill S. L., et al. (2019), "Piperacillin/Tazobactam and Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Children", *J Am Soc Nephrol*, 30(11), pp. 2243-2251.
13. Kalligeros M., Karageorgos S. A., et al. (2019), "The association of acute kidney injury with the concomitant use of vancomycin and piperacillin/tazobactam in children: A systematic review and meta-analysis", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(12), pp.

(Xem tiếp trang 5)

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Lê Phương Nga, Nguyễn Thị Thu Hằng, Kim Thị Khánh Huyền,
Lê Đình Văn, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Thị Tuyền

CÁC CHẾ PHẨM BỔ SUNG CHỨA VITAMIN B6 CÓ THỂ GÂY BỆNH THẦN KINH NGOẠI BIÊN: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THUỐC AUSTRALIA (TGA)

Vitamin B6 (pyridoxin) có trong nhiều chế phẩm bổ sung vitamin tổng hợp và khoáng chất, các chế phẩm có chứa vitamin B6 có thể dễ dàng tiếp cận và sử dụng mà không cần kê đơn. Nhận thức về vitamin B6 có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại biên của nhiều người đến nay còn hạn chế, bệnh có các triệu chứng đặc trưng như ngứa, bỏng rát hoặc cảm giác tê thường gặp ở bàn tay, bàn chân. Sử dụng vitamin B6 ngay ở liều thấp cũng có thể gây ra bệnh thần kinh ngoại biên nhưng những người có khả năng cao mắc bệnh thường do họ sử dụng đồng thời nhiều chế phẩm bổ sung có chứa vitamin B6.

TGA đã nhận được hơn 30 báo cáo về bệnh thần kinh ngoại biên nghi ngờ liên quan đến các chế phẩm có chứa vitamin B6. Đây là một tác dụng không mong muốn đã được biết đến của vitamin B6 nhưng những báo cáo nhận được cho thấy một số người chưa nhận thức được điều này và không nhận thấy rằng vitamin B6 có trong nhiều chế phẩm bổ sung.

Khuyến cáo người bệnh nếu đang sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm bổ sung/thực phẩm bảo vệ sức khỏe nên:

Kiểm tra thành phần có chứa vitamin B6 không. Nên tìm tất cả các tên gọi khác của vitamin B6 trên nhãn.

Kiểm tra tổng liều vitamin B6 đang sử dụng mỗi ngày. Mặc dù liều lượng tối đa cho phép hàng ngày ở mỗi sản phẩm đã giảm xuống 100 mg đối với người lớn (và thấp hơn đối với trẻ em tùy theo độ tuổi), khả năng mắc bệnh thần kinh ngoại biên vẫn có thể xảy ra ngay ở liều rất thấp (dưới 50 mg). Nguyên nhân một số người bệnh có khả năng cao gặp tác dụng không

mong muốn này hơn những người khác đến nay vẫn chưa rõ ràng.

Cần chú ý với những triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên như ngứa, bỏng rát hoặc cảm giác tê ở bàn tay và bàn chân, ngừng sử dụng (các) sản phẩm nếu gặp phải các triệu chứng trên.

Trao đổi với nhân viên y tế nếu có bất kỳ lo lắng hoặc thắc mắc về bệnh thần kinh ngoại biên hoặc các sản phẩm chứa vitamin nhóm B, bao gồm cả lợi ích của việc bổ sung vitamin B6 có lớn hơn nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại biên hay không.

CÁC THUỐC "FLOZIN"- NGUY CƠ NHIỄM TOAN CÉTON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ HOẠI TỬ FOURNIER: CẢNH BÁO TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THUỐC NEW ZEALAND (MEDSAFE)

Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 ở ống thận (SGLT-2i) (hay 'flozin') là thuốc được sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường type 2 và suy tim. Empagliflozin và dapagliflozin là các thuốc ức chế SGLT2 được cấp phép lưu hành ở New Zealand.

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT-2 có nguy cơ cao gặp biến chứng nhiễm toan ceton do đái tháo đường và hoại tử Fournier. Khuyến cáo các bệnh nhân khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 về nguy cơ xảy ra những phản ứng nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng nêu trên. Lưu ý theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng và hướng dẫn người bệnh thời điểm cần thiết phải liên hệ với nhân viên y tế để được hỗ trợ.

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc của New Zealand (CARM) đã ghi nhận các báo cáo liên quan đến biến chứng nhiễm toan ceton do đái tháo đường và hoại tử Fournier (FG) ở những bệnh nhân sử dụng empagliflozin. Medsafe lưu ý với các

nhân viên y tế về nguy cơ gặp các phản ứng nghiêm trọng và thậm chí đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT-2.

Empagliflozin và dapagliflozin là các thuốc ức chế SGLT-2 được chỉ định để điều trị đái tháo đường type 2 và suy tim. Cả hai hoạt chất trên đều có chế phẩm dạng đơn độc (Jardiance, Forxiga) hoặc dạng phối hợp với metformin (Jardiamet, Xigduo XR). Ngoài việc giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, thuốc ức chế SGLT-2 còn làm chậm quá trình suy giảm chức năng thận, giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch cũng như nguy cơ nhập viện ở bệnh nhân suy tim. Medsafe đã yêu cầu cập nhật dữ liệu về an toàn thuốc của empagliflozin và dapagliflozin.

Hiện nay, lợi ích của thuốc ức chế SGLT-2 vẫn lớn hơn so với nguy cơ gây hại.

Gia tăng nguy cơ gặp biến chứng nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT-2

DKA là một biến chứng của bệnh đái tháo đường, có thể xuất hiện khi nồng độ insulin không đủ để đáp ứng nhu cầu trao đổi chất của cơ thể. DKA thường gặp ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường type 1, tuy nhiên không loại trừ khả năng xảy ra cả ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2.

DKA là một phản ứng có hại của các thuốc ức chế SGLT-2 được ghi nhận với tần suất hiếm gặp. Những bệnh nhân gặp biến chứng này liên quan đến thuốc ức chế SGLT-2 có thể có đường huyết ở mức bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ (DKA euglycaemia). Khi có các dấu hiệu và triệu chứng của DKA, bệnh nhân nên liên hệ với nhân viên y tế ngay lập tức bất kể mức đường huyết của họ là bao nhiêu. Các triệu chứng có thể bao gồm buồn nôn, nôn, khát nhiều, đau bụng và khó thở.

Nếu nghi ngờ gặp DKA, cần ngừng sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 và tuân thủ phác đồ điều trị DKA. Trường hợp

bệnh nhân gặp DKA trong khi dùng thuốc ức chế SGLT-2, không tái sử dụng thuốc trừ khi xác định rõ ràng và giải quyết được yếu tố có khả năng gây phản ứng có hại khác.

Ngừng điều trị bằng thuốc ức chế SGLT-2 nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường

Các yếu tố làm tăng nguy cơ DKA ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT-2 bao gồm chế độ ăn với hàm lượng carbohydrat thấp, mất nước, bệnh cấp tính, phẫu thuật, thiếu hụt insulin, giảm lượng calo hoặc tăng nhu cầu insulin.

Nếu bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 và có các yếu tố nguy cơ mắc DKA, cần theo dõi chặt chẽ và cần nhắc tạm thời ngừng sử dụng thuốc này. Cần nhắc theo dõi nồng độ ceton huyết, ngay cả khi đã ngừng sử dụng và tuân thủ theo hướng dẫn điều trị.

Với những bệnh nhân có thực hiện các phẫu thuật lớn/dài cần ngừng điều trị các thuốc ức chế SGLT-2. Trong thời gian đó, bệnh nhân có thể cần tăng liều các thuốc hạ đường huyết khác, kết hợp với theo dõi nồng độ ceton huyết và chỉ bắt đầu điều trị lại bằng thuốc ức chế SGLT-2 khi các giá trị nồng độ ceton trở về ngưỡng bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Nguy cơ hoại tử Fournier do thuốc ức chế SGLT-2

Hoại tử Fournier (FG) là tình trạng nhiễm khuẩn tiến triển nhanh chóng ở các mô mềm sâu, ảnh hưởng đến các mô vùng đáy chậu, quanh hậu môn hoặc bộ phận sinh dục. FG còn được gọi là "viêm mô hoại tử vùng đáy chậu và cơ quan sinh dục".

Thuốc ức chế SGLT-2 làm hạ glucose máu bằng cách ức chế tái hấp thu glucose ở ống thận. Tăng glucose niệu sau đó có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn tiết niệu.

Trường hợp vệ sinh vùng sinh dục và hậu môn không đảm bảo sạch, sự tồn tại của vi khuẩn tại đây cùng với

hàm lượng glucose cao trong nước tiểu, có thể là yếu tố thúc đẩy cả nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm khuẩn tại các vị trí này. Nếu không được điều trị thích hợp, vi khuẩn có thể xâm nhập gây nhiễm khuẩn ở các vị trí sâu hơn thông qua việc phá vỡ hàng rào niêm mạc hoặc vết rạn nứt trên da. Nhiễm khuẩn sâu ở các mô mềm này sau đó có thể tiến triển thành FG.

Đái tháo đường và thuốc ức chế SGLT-2 là những yếu tố nguy cơ gây hoại tử Fournier

FG thường hay gặp nam giới, nhưng cũng có một số trường hợp được ghi nhận ở nữ giới. Bệnh nhân có các bệnh mắc kèm ảnh hưởng đến miễn dịch hoặc bệnh lý vi tuần hoàn có nguy cơ gặp FG cao hơn. Bệnh nhân mắc đái tháo đường cũng tăng nguy cơ mắc FG, trong số các trường hợp FG có tới 60% bệnh nhân mắc đái tháo đường.

FG cũng đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế SGLT-2. Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế SGLT-2 có biểu hiện đau hoặc nhạy cảm, ban đỏ, sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc vùng đáy chậu, có sốt hoặc khó chịu cần được nhanh chóng đánh giá có liên quan đến FG hay không. Ngừng điều trị thuốc ức chế SGLT-2 ngay lập tức nếu nghi ngờ mắc FG.

Khuyến cáo dự phòng hoại tử Fournier

Khuyến cáo các bệnh nhân nên thường xuyên chăm sóc, vệ sinh và kiểm tra vùng sinh dục để phát hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của FG. Liên hệ với nhân viên y tế ngay khi xuất hiện các triệu chứng để được hướng dẫn và hỗ trợ.

Ngoài ra, cần cần nhắc quản lý các yếu tố nguy cơ gây FG khác, ví dụ như hút thuốc và béo phì cũng như kiểm soát bệnh đái tháo đường.

THẬN TRỌNG TRONG CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG KHI SỬ DỤNG WARFARIN: THÔNG TIN MEDSAFE (NEW ZEALAND)

Warfarin tương tác với nhiều loại thuốc, dược liệu, thực phẩm chức năng và một số thực phẩm. Bệnh nhân được khuyến cáo nên tránh sử dụng warfa-

rin cùng với một số thực phẩm chức năng và sản phẩm từ thảo dược. Đồng thời, bệnh nhân cũng nên trao đổi với chuyên gia chăm sóc sức khỏe nếu có thay đổi đáng kể trong chế độ ăn uống.

Cần theo dõi chỉ số INR thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân có sử dụng sản phẩm từ thảo dược, thực phẩm chức năng hoặc một số loại thực phẩm cụ thể.

Trung tâm theo dõi phản ứng bất lợi của thuốc của Canada (CARM) gần đây đã ghi nhận báo cáo liên quan đến chỉ số INR tăng đột biến ở một bệnh nhân sau khi sử dụng warfarin. Bệnh nhân có chỉ số INR tăng cao có nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Đặc biệt, bệnh nhân này đã sử dụng thuốc bổ có chứa nghệ và có chế độ ăn nhiều nghệ.

Trước đó, Medsafe đã đưa ra cảnh báo an toàn rằng nghệ và các chế phẩm chứa curcumin có thể tương tác với warfarin. Hiện nay, CARM vẫn đang tiếp tục nhận được các báo cáo về tương tác của warfarin.

Lời khuyên cho bác sĩ và bệnh nhân

Thông tin sản phẩm Coumadin và Marevan đề cập đến tương tác của warfarin với các loại thuốc khác, các sản phẩm từ dược liệu, thực phẩm chức năng và thực phẩm. Bên cạnh đó, nhân viên y tế có thể sử dụng công cụ kiểm tra tương tác thuốc trên website "New Zealand Formulary".

Bệnh nhân có thể không biết về nhiều tương tác của warfarin, đặc biệt là với các sản phẩm từ thảo dược, thực phẩm chức năng và thực phẩm. Tờ thông tin sản phẩm có thể giúp bệnh nhân tra cứu các tương tác tiềm ẩn. Ngoài ra, bệnh nhân cũng có thể tra các thông tin về warfarin và chế độ ăn uống liên quan trên Health Navigator.

Tránh sử dụng một số sản phẩm từ dược liệu và thực phẩm chức năng

Bệnh nhân đang sử dụng warfarin không được sử dụng các sản phẩm từ thảo dược chứa St John's Wort (*Hypericum perforatum*) vì St John's Wort có thể làm giảm tác dụng của warfarin. Trên lý thuyết, nhiều loại sản

phẩm thảo dược và thực phẩm chức năng khác cũng gây ảnh hưởng đến warfarin mặc dù hầu hết các tương tác này chưa được chứng minh. Bệnh nhân nên tránh dùng các sản phẩm kể trên trong thời gian sử dụng warfarin và thông báo cho bác sĩ và/hoặc dược sĩ nếu đang sử dụng. Nên theo dõi chỉ số INR thường xuyên nếu bệnh nhân đang dùng các sản phẩm từ thảo dược hay thực phẩm chức năng.

Tránh những thay đổi lớn trong chế độ ăn

Các sản phẩm từ thảo dược và thực phẩm chức năng hay một số loại thực phẩm như gan, bông cải xanh, cải brussels và rau xanh có thể tương tác với warfarin. Các thực phẩm này đều chứa nhiều vitamin K, có liên quan đến quá trình đông máu. Sự thay đổi đột ngột trong chế độ ăn uống có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát chống đông máu. Bệnh nhân cần tìm kiếm sự tư

(Tiếp theo trang 11)

14. Kim J. Y., Yee J., et al. (2022), "Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis", *Br J Clin Pharmacol*, 88(9), pp. 3977-3989.

15. Komerdelj I. A., Buckley M. S., et al. (2022), "Vancomycin With Concomitant Piperacillin/Tazobactam vs. Cefepime or Meropenem Associated Acute Kidney Injury in General Ward Patients: A Multicenter Propensity Score-Matched Study", *J Pharm Pract*, pp. 8971900221125518.

16. Luther M. K., Timbrook T. T., et al. (2018), "Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Crit Care Med*, 46(1), pp. 12-20.

17. Mellen C. K., Ryba J. E., et al. (2017), "Does Piperacillin-Tazobactam Increase the Risk of Nephrotoxicity when Used with Vancomycin: A Meta-Analysis of Observational Trials", *Curr Drug Saf*, 12(1), pp. 62-66.

18. Rybak M. J., Le J., et al. (2020), "Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-

vấn y tế trước khi thực hiện những thay đổi đáng kể trong chế độ ăn uống.

Nước ép nam việt quất và bưởi

Bệnh nhân nên tránh các sản phẩm nam việt quất do chúng có thể tương tác với wafarin. Cần nhắc theo dõi INR thường xuyên hơn đối với tất cả các bệnh nhân đang dùng warfarin và thường xuyên uống nước ép việt quất. Bên cạnh đó, nước ép bưởi cũng có thể làm tăng nhẹ INR ở một số bệnh nhân.

Các báo cáo từ New Zealand

Tính đến ngày 30/9/2022, CARM đã nhận được 236 báo cáo về các tương tác của warfarin. Trong đó có 33 báo cáo là tương tác với thực phẩm, sản phẩm từ thảo dược và chế phẩm bổ sung trong đó có 3 báo cáo liên quan đến các sản phẩm từ nghệ.

resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists", *Am J Health Syst Pharm*, 77(11), pp. 835-864.

19. Sawada A., Kawanishi K., et al. (2018), "Biopsy-proven vancomycin-induced acute kidney injury: a case report and literature review", *BMC Nephrol*, 19(1), pp. 72.

20. van Hal S. J., Paterson D. L., et al. (2013), "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter", *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2), pp. 734-44.

21. Watkins R. R., Deresinski S. (2017), "Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do?", *Clin Infect Dis*, 65 (12), pp. 2137-2143.

TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2022

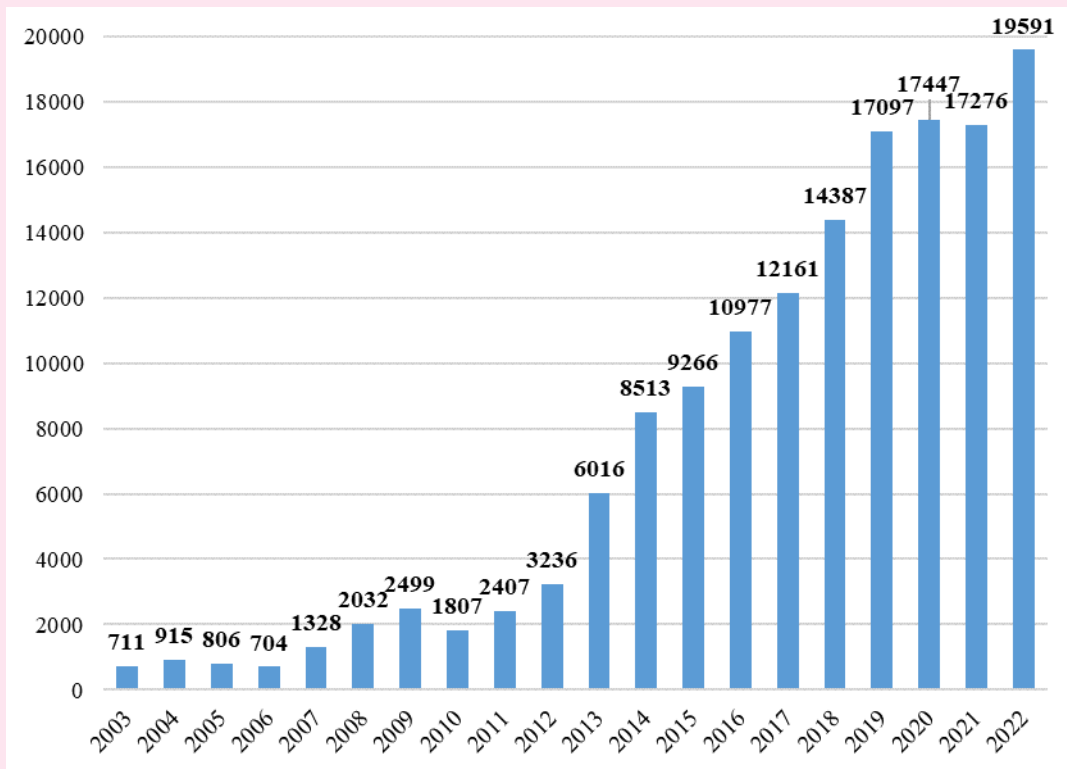
Trần Ngân Hà

Năm 2022, Trung tâm DI&ADR Quốc gia và Trung tâm DI&ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 19591 báo cáo (đạt 199 báo cáo/1 triệu dân). Trong đó, 14942 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh; 2711 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (17

báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh); và 1955 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam.

Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến năm 2022 được trình bày trong **hình 1**.

Số lượng báo cáo ADR



Năm

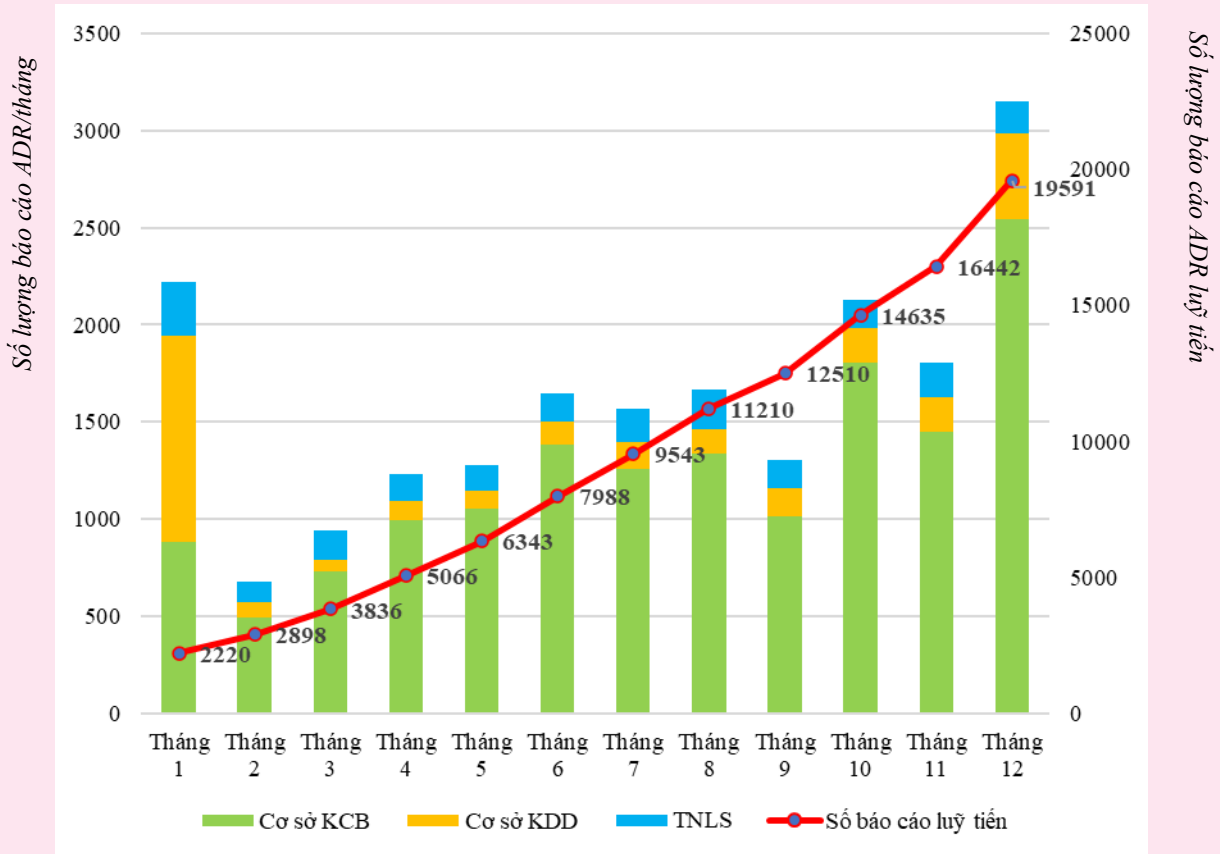
Hình 1: Số lượng báo cáo ADR hàng năm trong giai đoạn 2003 - 2022

Trong số các báo cáo đã tiếp nhận, có 19352 (98,75%) báo cáo về biến cố bất lợi của thuốc, 109 (0,6%) báo cáo về chất lượng thuốc, 15 (0,08%) báo cáo về sai sót trong sử dụng thuốc và 132 (0,67%) báo cáo về các vấn đề khác (báo cáo liên quan đến thiết bị y tế, sử dụng với chỉ định chưa được phê duyệt...). Chi tiết số lượng báo cáo đã nhận được lũy tiến theo từng tháng trong năm 2022 được trình bày trong **hình 2**.

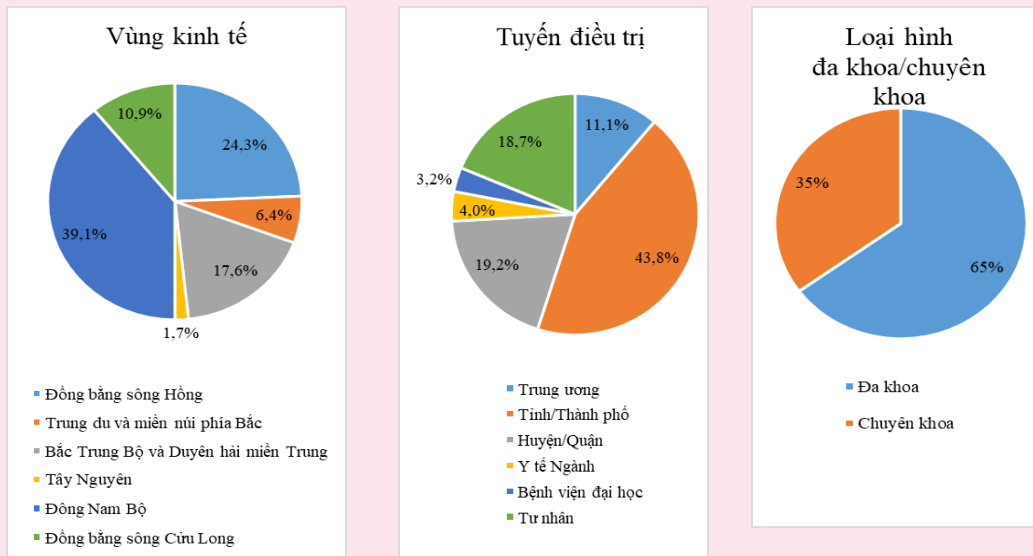
I. BÁO CÁO ADR TỪ CÁC CƠ SỞ KHÁM, CHỮA BỆNH

1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

Năm 2022, 847 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR (giảm 2,6% so với năm 2021). Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở Đông Nam bộ và vùng đồng bằng sông Hồng, từ các bệnh viện tuyến



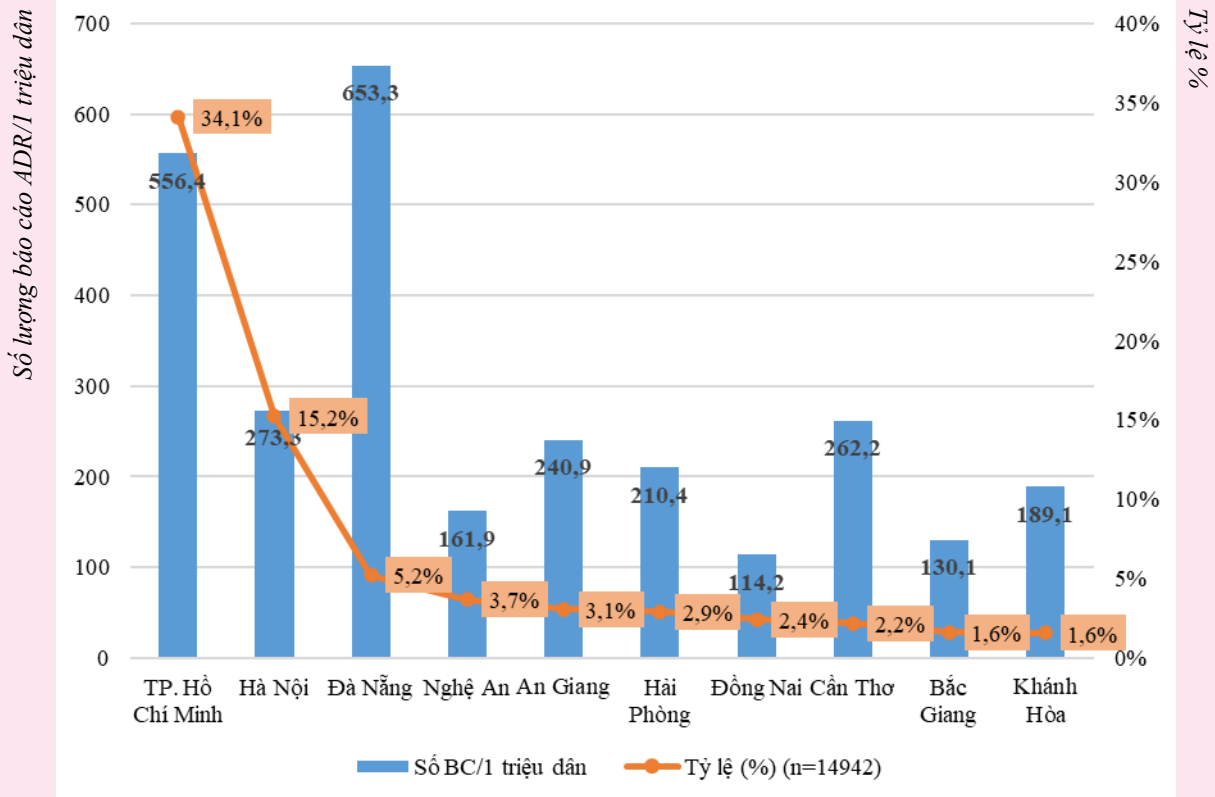
Hình 2: Số lượng báo cáo năm 2022 theo từng tháng



Hình 3: Phân loại báo cáo ADR theo vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo

tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối các bệnh viện công lập (hình 3). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và thành phố Hà Nội có tỷ lệ báo cáo cao nhất chiếm tỷ lệ tương ứng 34,1% và 15,2% tổng số báo cáo của tất cả các cơ sở khám, chữa bệnh. Các

tỉnh/thành phố có số báo cáo/1 triệu dân cao hơn 200 báo cáo/1 triệu dân bao gồm thành phố Đà Nẵng, thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Hà Nội, thành phố Cần Thơ, tỉnh An Giang, thành phố Hải Phòng và tỉnh Bạc Liêu. Trong đó, thành phố Đà Nẵng là địa



* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2021

Hình 4: 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân đạt 663,3 báo cáo/1 triệu dân (hình 4 và hình 5). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh, trong đó bệnh viện Bình Dân duy trì là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 2,7% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (**Bảng 1**).

Cán bộ y tế gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (50,4%), bác sĩ - y sĩ (25,3%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (18,8%) (**Hình 6**).

2. Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

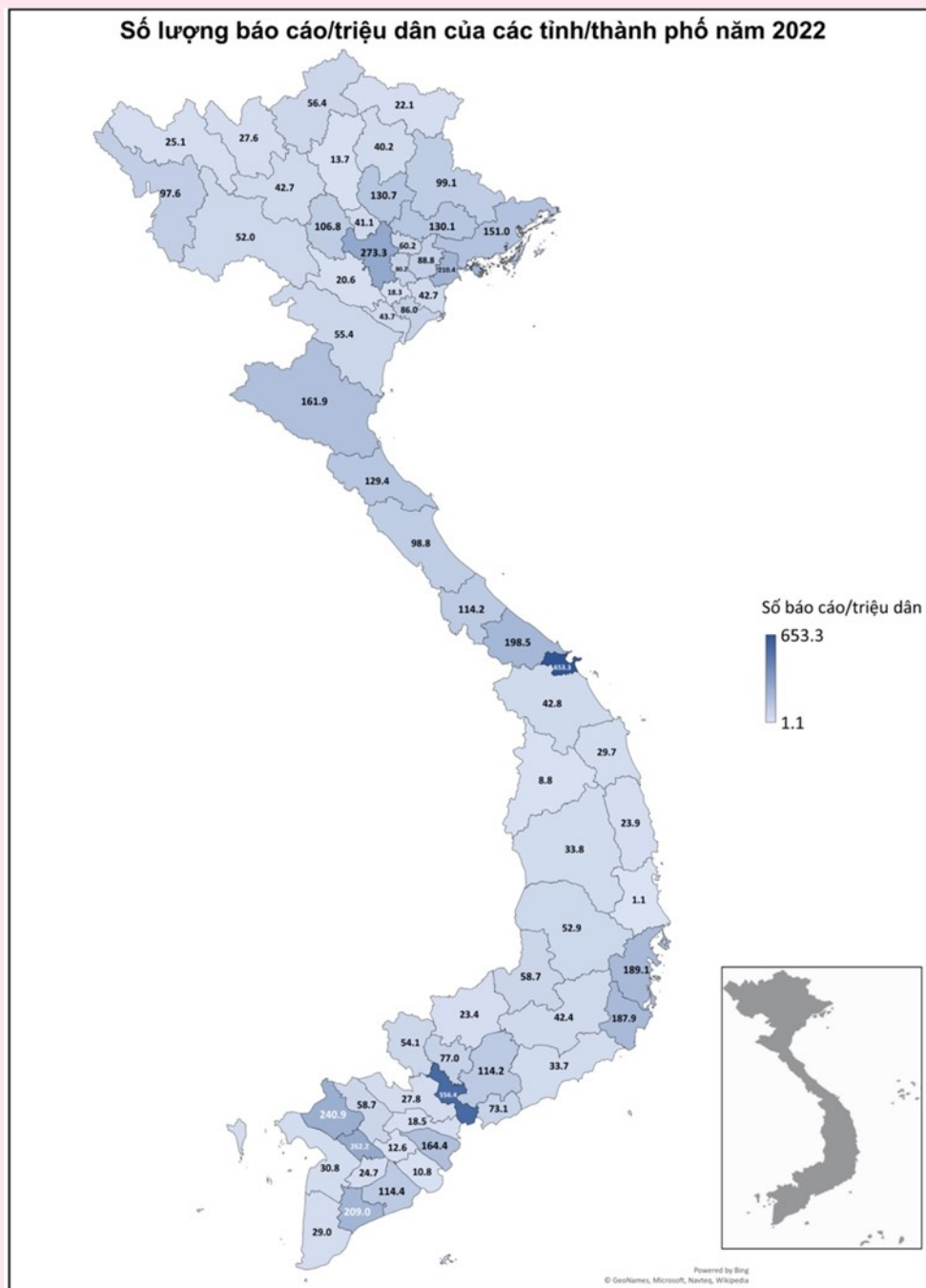
Trong 14942 báo cáo có 102 báo cáo về chất lượng thuốc và 1 báo cáo loại khác (mỹ phẩm), do đó thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 14739 báo cáo, tương ứng với 17820 thuốc nghi ngờ (tỷ lệ 1,2 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại xuất hiện nhiều nhất trong các báo cáo ADR thuộc 2 nhóm chính: kháng sinh (ceftriaxon, cefotaxim,

vancomycin, ciprofloxacin, cefoperazon, levofloxacin, cefazolin, ampicilin/sulbactam và amoxicilin/chất ức chế betalactamase) và nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm (diclofenac). Ceftriaxon là thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 7,9%.

II. BÁO CÁO ADR TỪ CÁC ĐƠN VỊ SẢN XUẤT, KINH DOANH DƯỢC PHẨM

Trong năm 2022, 60 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ, 67 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ (PSUR, PBRER...) và 71 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo an toàn (2A, 2B) về Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh.

Tổng số báo cáo ADR xảy ra tại Việt Nam đã được các cơ sở kinh doanh dược ghi nhận là 2711 (giảm 8,7% so với năm 2021). Trong đó, công ty Orient Europharma Pte., Ltd. có số lượng báo cáo nhiều nhất (24,4%). Các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều



Hình 5: Số lượng báo cáo/1 triệu dân của các tỉnh/thành phố năm 2022

nhất từ các cơ sở kinh doanh dược thuộc 4 nhóm chính: thuốc adrenergic dạng hít (phối hợp beclometason dipropionat/formoterol fumarat và beclometason dipropionat/formoterol fumarat/glycopyrronium); nhóm kháng thể đơn dòng, phức hợp thuốc-kháng thể (rituximab, trastuzumab, pertuzumab, atezolizumab); thuốc điều chỉnh lipid (atorvastatin, rosuvastatin) và thuốc ức chế miễn dịch

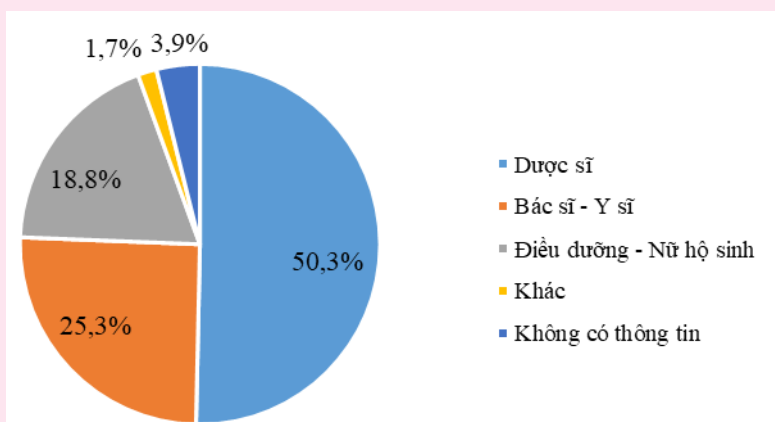
(methotrexat và tacrolimus). Trong đó, phối hợp beclometason dipropionat/formoterol fumarat được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 19,9%.

III. BÁO CÁO ADR TỪ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Năm 2022, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 1955 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (tăng 62,9% so với năm 2021) xảy ra trong

Bảng 1: Danh sách 10 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/Thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=14942
1	Bệnh viện Bình Dân	TP. Hồ Chí Minh	404	2,7
2	Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	313	2,1
3	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	Hà Nội	312	2,1
4	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	310	2,1
5	Bệnh viện Thống Nhất	TP. Hồ Chí Minh	292	2,0
6	Bệnh viện Nhân Dân Gia Định	TP. Hồ Chí Minh	279	1,9
7	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	246	1,6
8	Bệnh viện Đa khoa Khu vực Thủ Đức	TP. Hồ Chí Minh	240	1,6
9	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	236	1,6
10	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	233	1,6



Hình 6: Tỷ lệ cán bộ y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 2: Các nhóm dược lý được báo cáo nhiều nhất

Mã phân loại ATC	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=14739)
J01D	Kháng sinh beta-lactam khác (bao gồm cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4, carbapenem)	4533	30,8
M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp	1256	8,5
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	1173	8,0
J01C	Kháng sinh họ beta-lactam, nhóm penicillin	1144	7,8
J04A	Thuốc điều trị lao	997	6,8
J01X	Kháng sinh nhóm khác (bao gồm kháng sinh nhóm glycopeptid, các polymyxin, dẫn chất 5 nitro-imidazol, ...)	930	6,3
V08A	Thuốc cản quang chứa iod	611	4,1
L01X	Thuốc điều trị ung thư khác	523	3,5
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác	428	2,9
N05A	Thuốc chống loạn thần	324	2,2

Bảng 3: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất

STT	Tên thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=14739)
1	Ceftriaxon	1166	7,9
2	Diclofenac	782	5,3
3	Cefotaxim	763	5,2
4	Vancomycin	596	4,0
5	Ciprofloxacin	567	3,8
6	Cefoperazon	523	3,5
7	Levofloxacin	425	2,9
8	Cefazolin	398	2,7
9	Ampicilin/sulbactam	393	2,7
10	Amoxicilin/chất ức chế betalactamase	350	2,4

79 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, từ 65 đơn vị nhận thử nghiệm lâm sàng.

IV. CÁC TRƯỜNG HỢP KHẨN LIÊN QUAN ĐẾN AN TOÀN THUỐC

Trong năm 2022, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã xử lý 49 trường hợp phản hồi khẩn liên quan tới an toàn thuốc. Trong đó, 33 trường hợp là báo cáo ADR khẩn phản hồi cho cán bộ y tế và đơn vị gửi báo cáo ADR và 16 trường hợp công văn cung cấp thông tin về an toàn thuốc cho các cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Trong các trường hợp báo cáo ADR khẩn, 23 trường hợp tử vong, 5 trường hợp chưa hồi phục và 4 trường hợp chuỗi báo cáo mà phản ứng có hại xảy ra với cùng một lô thuốc trong một thời gian ngắn (bao gồm các chế phẩm Tenafathin, Omnipaque, Remdesivir, Hwazon 1g và dung môi pha truyền Natri Clorid 0,9% 100ml). Song song với công tác phản hồi khẩn cho cá nhân, đơn vị gửi báo cáo ADR, Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng cập nhật các thông tin về an toàn thuốc gửi cơ quan quản lý của Bộ Y tế bao gồm:

- Cập nhật thông tin về an toàn và hiệu quả của thuốc molnupiravir.

- Cung cấp thông tin về hiệu quả và an toàn của các thuốc kháng virus điều trị Covid-19.

- Cung cấp thông tin về việc ngừng lưu hành các dịch truyền chứa Hydrox-

yethyl-Starch (HES).

- Cung cấp thông tin dược lý lâm sàng của thuốc chứa progesteron 10mg/g (gel).

- Cung cấp thông tin về việc Pfizer thu hồi thuốc chứa quimapril do chứa tạp chất nitrosamin.

- Khuyến cáo theo dõi tuyến giáp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ được tiêm thuốc cản quang chứa iod.

- Cung cấp thông tin về chuỗi báo cáo ADR liên quan đến chế phẩm Hwazon 1g và dung dịch Natri clorid 0,9% 100ml.

- Cập nhật chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng của etifoxin.

- Cảnh báo tăng nguy cơ tử vong ở người bệnh dưới 65 tuổi liên quan đến việc sử dụng dexmedetomidin.

- Khuyến cáo mới về theo dõi bệnh nhân sử dụng metformin có yếu tố nguy cơ giảm vitamin B12 huyết thanh.

- Cung cấp thông tin về việc tránh sử dụng các thuốc NSAIDs cho phụ nữ có thai từ tuần thứ 20 trở đi lên.

- Cung cấp thông tin về khuyến cáo mới liên quan đến các thuốc chứa terdipressin.

- Cung cấp thông tin về việc thay đổi điều kiện kê đơn và cấp phát các thuốc chứa topiramate.

- Cảnh báo nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng trên thận và

đường tiêu hóa khi sử dụng chế phẩm phối hợp chứa codein và ibuprofen.

- Cung cấp thông tin về báo cáo ADR liên quan đến thuốc Tenamyd - Ceftriaxon 1000, NSX: công ty Cổ phần Dược phẩm Tenamyd (Việt Nam), Số lô: C42011.

- Cung cấp thông tin về báo cáo ADR liên quan đến thuốc Acryptega (TLD).

V. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Trong năm 2022, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận tăng 13,4% so với năm 2021, tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. Do đó, hoạt động báo cáo ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Bên cạnh các ADR rối loạn toàn thân và biểu hiện trên da, các ADR liên quan đến thuốc kháng sinh và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm, nhân viên y tế cũng cần chú ý theo dõi, phát hiện và báo cáo các biến cố bất lợi của các nhóm thuốc khác (đặc biệt các nhóm thuốc có nguy cơ cao gây ADR, thuốc có phạm vi điều trị hẹp), các ADR trên các hệ cơ quan khác, các biến cố bất lợi cần giám sát thông qua các thăm dò chức năng chuyên sâu hay xét nghiệm cận lâm sàng.

Trong quá trình xử lý báo cáo ADR, Trung tâm nhận thấy có một số báo cáo ADR gửi từ các đơn vị và thư cảm ơn, phản hồi từ Trung tâm bị thất lạc khi gửi qua đường bưu điện. Để đảm bảo việc trao đổi thông tin được đầy đủ, kịp thời, Trung tâm xin đề nghị các đơn vị tăng cường triển khai báo cáo bằng các hình thức khác (báo cáo trực tuyến hoặc gửi thư điện tử) bên cạnh hình thức gửi qua đường bưu điện về Trung tâm. Năm 2023, Trung tâm tiếp tục duy trì gửi thư cảm ơn, phản hồi và các thông tin khác về ADR cho các đơn vị qua đường thư điện tử. Trong trường hợp có nhu cầu, đề nghị các đơn vị gửi công văn đề xuất cử 01 cán bộ đầu mỗi phụ trách công tác Cảnh giác Dược để nhận các thông tin nêu

trên (công văn cần ghi rõ họ tên, chức vụ, đơn vị, số điện thoại và địa chỉ email của các cá nhân được đề xuất).

Bên cạnh đó, để thuận tiện cho việc theo dõi, tiếp nhận báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) từ thử nghiệm lâm sàng theo Mẫu 4 (ban hành kèm theo Phụ lục Thông tư 29/2018/TT-BYT và Thông tư số 10/2020/TT-BYT) và báo cáo theo dõi an toàn của thuốc theo mẫu 2A, 2B, 2C tại Thông tư số 08/2022/TT-BYT, Trung tâm xin thông báo như sau:

1. Hình thức tiếp nhận báo cáo SAE theo Mẫu 4 (ban hành kèm theo Phụ lục I – “Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng” của Thông tư 29/2018/TT-BYT và được sửa đổi, bổ sung tại Phụ lục “Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng” của Thông tư số 10/2020/TT-BYT):

- Nhân viên y tế gửi thông tin và đính kèm file scan báo cáo gốc qua hệ thống google form theo đường dẫn sau: <https://forms.gle/e8kdzjBS9XNwucusy5>.

- Sau khi gửi báo cáo tại hệ thống trên, xác nhận sẽ được gửi tự động vào email của người báo cáo. Xin lưu ý cung cấp chính xác địa chỉ email để tránh thất lạc thông tin. Trong trường hợp sử dụng email của doanh nghiệp để gửi báo cáo, quý đồng nghiệp vui lòng tạo tài khoản google bằng email doanh nghiệp theo hướng dẫn tại link sau: <https://workspace.google.com/essentials/signup/verify/workspaceoffer>.

Tất cả các báo cáo SAE theo Mẫu 4 (ban hành kèm theo Phụ lục I – “Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng” của Thông tư 29/2018/TT-BYT và được sửa đổi, bổ sung tại Phụ lục “Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng” của Thông tư số 10/2020/TT-BYT) gửi đến Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ngày 01/01/2023 cần được gửi theo hình thức như trên. Các nội dung báo cáo khác liên quan đến Thử thuốc trên lâm sàng (như báo cáo các SAE xảy ra tại các điểm nghiên cứu ngoài lãnh thổ Việt Nam, báo cáo các AE khác trong nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng tại các điểm nghiên cứu tại Việt Nam, ...)

vẫn được duy trì tiếp nhận qua các hình thức khác.

2. Hình thức tiếp nhận báo cáo theo dõi an toàn của thuốc theo mẫu 2A, 2B, 2C tại Thông tư số 08/2022/TT-BYT:

- Bước 1: Đơn vị báo cáo gửi thông tin và đính kèm file scan báo cáo gốc qua hệ thống google form theo các đường dẫn sau (sau khi gửi, hệ thống sẽ gửi email xác nhận vào email của người báo cáo):

+ Báo cáo theo mẫu 2A: <https://forms.gle/rnq2Yu6keVZqVK687>

+ Báo cáo theo mẫu 2B: <https://forms.gle/7qxMLgv19YZAuHLCA>

+ Báo cáo theo mẫu 2C: [https://](https://forms.gle/fYLz1jLttbCWNDPx7)

forms.gle/fYLz1jLttbCWNDPx7

- Bước 2: Gửi bản gốc báo cáo về Trung tâm DI&ADR Quốc gia.

Trong trường hợp sử dụng email của doanh nghiệp để gửi báo cáo, quý đồng nghiệp vui lòng tạo tài khoản google bằng email doanh nghiệp theo hướng dẫn tại link sau: <https://workspace.google.com/essentials/signup/verify/workspaceoffer>.

Việc tiếp nhận báo cáo theo 2 bước như trên được áp dụng với tất cả các báo cáo theo mẫu 2A, 2B, 2C gửi đến Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ngày 01/01/2023.

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

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. Phản 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/nữ 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 phản ứng/chỉ 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: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



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

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"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
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 lạm 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"/>	Ngày gửi:/...../.....
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Có khả năng <input type="checkbox"/> Chưa phân loại <input type="checkbox"/> Có thể <input type="checkbox"/> Không thể phân loại		<input type="checkbox"/> Khác:	
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*