

BẢN TIN

# CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 4-2015



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://canhgiacdruoc.org.vn>

# MỤC LỤC

<b>SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC GIẢM ĐAU</b> <b>PHẦN 2: CÁC NHÓM THUỐC GIẢM ĐAU THƯỜNG DÙNG</b> <i>Rational use of analgesic agents</i> <i>Part 2: Analgesic drug classes and their use</i>	<b>1</b>
<b>SỐC PHẢN VỆ LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỮA L-ORNITHIN L-ASPARTAT</b> <i>Anaphylactic shock related to L-ornithin L-aspartat</i>	<b>8</b>
<b>TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR 9 THÁNG ĐẦU NĂM 2015</b> <i>ADR reporting activity summary (first 9 months of 2015)</i>	<b>10</b>
<b>CẢNH BÁO AN TOÀN THUỐC</b> <i>Drug safety issues</i>	<b>13</b>
<b>ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC</b> <i>Pharmacovigilance highlights</i>	<b>13</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 19/GP-XBĐT do Cục Báo chí, Bộ Thông tin và Truyền thông cấp ngày 26/02/2014.  
Thiết kế và sản xuất bởi Công Ty Cổ Phần Truyền Thông Thương Mại An Lạc.

# SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC GIẢM ĐAU

## PHẦN 2: CÁC NHÓM THUỐC GIẢM ĐAU THƯỜNG DÙNG

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques* số 527, tháng 6/2013  
Dịch và tổng hợp: Dương Thị Thanh Mai, Lâm Hoàng Anh,  
Trần Phương Thảo, Hoàng Hà Phương

Đau là một trong những triệu chứng thường gặp nhất, không chỉ với bệnh nhân nội trú mà cả với bệnh nhân ngoại trú. Việc sử dụng thuốc giảm đau hợp lý không chỉ giúp điều trị bệnh lý, cải thiện chất lượng cuộc sống mà còn góp phần giúp bệnh nhân tăng tuân thủ điều trị. Phần 1 của bài viết này đã đề cập đến các nguyên tắc cơ bản trong việc sử dụng thuốc giảm đau. Một trong những nguyên tắc quan trọng nhất là lựa chọn đúng loại thuốc giảm đau. Phần 2 sẽ tiếp tục trình bày chi tiết hơn về đặc điểm và những điểm cần lưu ý khi sử dụng các nhóm thuốc giảm đau thông thường.

Thuốc giảm đau hiện tại được Tổ chức Y tế Thế giới phân loại thành ba nhóm dựa trên tác dụng dược lý và hiệu quả điều trị:

Thuốc giảm đau nhóm I: trước đây gọi là thuốc giảm đau ngoại biên, gồm các loại thuốc không opioid như paracetamol, acid acetylsalicylic (aspirin) và thuốc chống viêm không steroid (gọi tắt là các NSAID) như ibuprofen ở liều giảm đau. Các thuốc nhóm này thường được dùng để điều trị cơn đau nhẹ đến trung bình.

Thuốc giảm đau nhóm II: gồm các thuốc opioid yếu như codein và tramadol, thích hợp

điều trị các cơn đau cường độ trung bình. Thuốc thường được bán trên thị trường kết hợp với một thuốc giảm đau ngoại biên.

Thuốc giảm đau nhóm III: gồm các thuốc opioid mạnh như morphin, điều trị các cơn đau nghiêm trọng, dữ dội và/hoặc không có đáp ứng với các thuốc giảm đau nhóm I và nhóm II.

### 1. Thuốc giảm đau nhóm I

Thuốc giảm đau nhóm I (paracetamol, aspirin và các NSAID) có khả năng dung nạp tương đối tốt. Các thuốc này không gây ra sự phụ thuộc về thể chất hoặc tinh thần và tất cả đều có một tác dụng trần. Đối với các cơn đau cấp tính có cường độ từ nhẹ đến trung bình, hiệu quả giảm đau gần như tương tự. Trong quá trình sử dụng thuốc, cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.

#### Paracetamol

Paracetamol là thuốc cơ bản trong điều trị các cơn đau từ nhẹ đến trung bình cũng như trong các trường hợp cần hạ sốt. Paracetamol hiện được coi là thuốc giảm đau cơ sở, được sử dụng ưu tiên cho cả người lớn và trẻ em do có cân bằng lợi ích/nguy cơ tốt. Liều dùng của thuốc được trình bày trong *bảng 1*.

**Bảng 1: Liều paracetamol**

Người lớn	3 g/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, cách nhau ít nhất 4 giờ. Nhìn chung, không nên vượt quá 3 g/ngày. Trong trường hợp đau nặng, liều tối đa có thể được tăng lên đến 4 g/ngày.
Trẻ em	60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ. Trên thực tế, liều sử dụng thường cao hơn, dao động từ 10 đến 15 mg/kg mỗi 4 giờ, đặc biệt là đối với cơn đau sau phẫu thuật. Tổng liều không được vượt quá 80 mg/kg/ngày ở trẻ em có cân nặng dưới 37 kg và 3 g/ngày ở trẻ em có cân nặng trên 37 kg.

Paracetamol có tác dụng giảm đau theo cả cơ chế ngoại vi và trung ương. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giảm đau nhóm II: paracetamol kết hợp với codein phosphat cho tác dụng giảm đau vượt trội so với việc sử dụng đơn độc từng thành phần, với hiệu quả giảm đau kéo dài hơn.

Paracetamol không được khuyến cáo dùng trong các trường hợp đau do viêm vì thuốc hầu

như không có tác dụng chống viêm, ngược lại với aspirin và NSAID. Một số trường hợp hiếm gặp xuất hiện dị ứng trên da và giảm tiểu cầu. Hai chống chỉ định chính của paracetamol là quá mẫn với thuốc và suy giảm chức năng tế bào gan (*chú ý 1*). Rõ ràng, so với NSAID và thuốc giảm đau khác, việc có ít chống chỉ định góp phần làm tăng mức độ tin cậy trong việc sử dụng paracetamol.

## Chú ý 1: Thông tin liên quan đến độc tính trên gan của paracetamol

### Mức liều nào có thể gây tình trạng ngộ độc paracetamol?

Quá liều, từ 10 g với liều duy nhất ở người lớn và 150 mg/kg khối lượng cơ thể trong một liều duy nhất ở trẻ em (tùy theo khả năng nhạy cảm của bệnh nhân) có thể dẫn đến tăng men gan.

Tuy nhiên, paracetamol có thể gây tổn thương gan ngay cả ở liều điều trị nếu sử dụng trong thời gian dài, đặc biệt trên những bệnh nhân có chức năng gan thay đổi hoặc người cao tuổi.

Paracetamol có mặt trong nhiều loại thuốc, kết hợp dưới nhiều dạng bào chế khác nhau, dẫn đến nguy cơ quá liều không chủ đích khi dùng đồng thời nhiều chế phẩm cùng chứa hoạt chất này. Cần đọc kỹ thành phần của thuốc trước khi uống để tránh tích lũy paracetamol gây quá liều.

### Tại sao paracetamol gây độc?

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Hai con đường chuyển hóa chính là liên hợp glucuronic và sulfat. Con đường liên hợp sulfat nhanh chóng bão hòa ở liều cao hơn liều điều trị. Một con đường khác được xúc tác bởi enzym cytochrom P450, hình thành chất chuyển hóa trung gian là N-acetyl benzoquinoneimin. Khi sử dụng với liều thông thường, chất này sẽ nhanh chóng được khử độc tính bởi glutathion và thải qua nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi sử dụng liều quá cao, lượng N-acetyl benzoquinoneimin tạo thành tăng lên, tạo ra liên kết cộng hóa trị với tế bào gan, gây hoại tử gan.

### Các triệu chứng chính khi quá liều paracetamol:

Tình trạng buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao và đau bụng thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Tiếp đó là tình trạng tăng men gan nhanh chóng, có thể dẫn đến hoại tử hoàn toàn và không thể hồi phục, suy giảm chức năng tế bào gan, nhiễm toan chuyển hóa và hội chứng não - gan bao gồm cả tình trạng hôn mê và tử vong. Đồng thời, có thể ghi nhận sự gia tăng transaminase gan, lactat dehydrogenase, bilirubin và giảm prothrombin xuất hiện trong vòng 12 đến 48 giờ sau khi uống.

### Những yếu tố nguy cơ gia tăng độc tính của paracetamol:

Một số yếu tố nguy cơ như suy gan, nghiện rượu mạn tính có thể gây ra viêm gan trong khi sử dụng paracetamol, ngay cả ở liều điều trị. Người cao tuổi, người suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai, bệnh nhân dùng các thuốc có khả năng gây tăng men gan, ... có nguy cơ gặp độc tính cao hơn.

### Các biện pháp cần làm khi quá liều:

Cần chuyển ngay bệnh nhân đến bệnh viện để điều trị càng sớm càng tốt, có thể sử dụng các thuốc giải độc đặc hiệu của paracetamol như N-acetylcystein tĩnh mạch hoặc đường uống, nếu có thể trước giờ thứ mười. Cũng cần tiến hành nhanh chóng các biện pháp điều trị triệu chứng.

Paracetamol ít có nguy cơ tương tác thuốc. Một tương tác thường được nhấn mạnh trong các tờ thông tin sản phẩm là tương tác giữa paracetamol với thuốc chống đông đường uống làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống và nguy cơ chảy máu khi dùng paracetamol với liều tối đa (4 g/ngày) trong ít nhất 4 ngày.

Cần theo dõi thường xuyên giá trị INR để có thể chỉnh liều các thuốc chống đông đường uống trong thời gian điều trị bằng paracetamol và sau khi ngừng thuốc.

Paracetamol có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai và cho con bú ở liều khuyến cáo trong thời gian ngắn. Thuốc cũng có thể được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Tốc độ giảm đau nhanh của thuốc khi sử dụng đường dùng này cho phép điều trị đau cấp tính, đặc biệt đối với các cơn đau hậu phẫu.

### Acid acetylsalicylic (aspirin)

Acid acetylsalicylic vừa là một thuốc hạ sốt, chống viêm, vừa là một thuốc giảm đau được chỉ định trong các trường hợp đau mức độ nhẹ đến

trung bình. Thuốc được sử dụng khá phổ biến trong bệnh thấp khớp để điều trị các triệu chứng viêm và đau (bảng 2).

Aspirin có nhiều chống chỉ định, bao gồm: quá mẫn với thuốc; bệnh nhân có tiền sử hen do sử dụng salicylat hoặc các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự bao gồm NSAID; phụ nữ ở 3 tháng cuối của thai kỳ và đang cho con bú, bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng giai đoạn tiến triển, các bệnh liên quan đến rối loạn yếu tố đông máu, suy gan nặng, suy giảm chức năng thận, suy tim không kiểm soát, bệnh nhân sử dụng methotrexat ở liều cao hơn 15 mg/tuần hoặc các thuốc chống đông đường uống khi đang dùng aspirin liều cao trong các bệnh lý về khớp.

Aspirin cũng có nhiều tác dụng không mong muốn:

- Trên tiêu hóa như đau bụng, xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu, đi ngoài ra máu, ...);
- Trên hệ thần kinh trung ương, thường là dấu hiệu của quá liều (nhức đầu, chóng mặt, giảm chức năng thính giác, ù tai);

## Bảng 2: Liều dùng aspirin

<p>Người lớn và trẻ em có cân nặng trên 50 kg (khoảng 15 tuổi)</p>	<p><b>Đau và sốt:</b> - 1 g/lần, có thể lặp lại sau mỗi 4 giờ nếu cần, không vượt quá 3 g mỗi ngày (2 g ở người cao tuổi); - Sử dụng thuốc đều đặn, tuân thủ chế độ liều kể trên có thể giúp ngăn chặn tái phát cơn đau hoặc sốt; - Bệnh nhân không nên dùng aspirin kéo dài trên 3 ngày để hạ sốt và trên 5 ngày để giảm đau mà không được tư vấn của bác sĩ. Aspirin có thể được sử dụng như thuốc chống viêm trong viêm khớp dạng thấp với liều tối đa 3-6 g mỗi ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều, cách nhau tối thiểu 4 giờ.</p>
<p>Trẻ em</p>	<p>Cần hiệu chỉnh liều theo cân nặng và chọn dạng bào chế phù hợp. Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là: 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần; tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ.</p>

- Các triệu chứng trên huyết học dai dẳng (rối loạn chảy máu với sự kéo dài thời gian chảy máu) kéo dài 4-8 ngày sau khi ngưng điều trị và có thể gây ra nguy cơ chảy máu trong trường hợp can thiệp bằng phẫu thuật;

- Các phản ứng quá mẫn như nổi mề đay, phản ứng phản vệ, co thắt phế quản và phù Quincke.

Aspirin cũng có một số tương tác chống chỉ định, bao gồm:

- Thuốc chống đông đường uống chống chỉ định dùng cùng với aspirin liều cao (trên 3 g/ngày) do tương tác cạnh tranh liên kết với protein huyết tương;  
- Methotrexat (liều >15 mg/tuần) do tăng độc tính trên huyết học.

Lưu ý rằng aspirin không nên kết hợp với các thuốc chống đông đường uống (dù ở liều thấp), các NSAID khác, heparin và các thuốc tăng thải acid uric qua nước tiểu.

## Chú ý 2: Có nên lo ngại hội chứng Reye?

Hội chứng Reye, tuy rất hiếm gặp nhưng có nguy cơ xuất hiện ở trẻ em có dấu hiệu nhiễm virus (đặc biệt là thủy đậu, cúm) dùng aspirin. Hội chứng này có thể biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau, từ nôn và buồn ngủ đến liệt, thậm chí tử vong. Do đó, aspirin chỉ nên dùng cho những trẻ em với sự tư vấn của bác sĩ khi các biện pháp khác đã thất bại.

Trường hợp xảy ra nôn liên tục, bị mất ý thức hay có hành vi bất thường, cần ngừng điều trị bằng aspirin.

## Các NSAID không phải loại salicylat

Các thuốc nhóm này được sử dụng đầu tay với liều cao để đạt hiệu quả chống viêm và liều thấp hơn trong các trường hợp đau nhẹ và trung bình: đau răng, đau đầu, đau nửa đầu, chấn thương nhẹ, đau vùng tai mũi họng. Kết hợp các thuốc này với các thuốc giảm đau mạnh thậm chí có thể tăng hiệu quả trong điều trị đau do ung thư.

Liều dùng cần hiệu chỉnh theo:

- Tuổi của bệnh nhân, cần cân nhắc đến nguy cơ giảm đào thải thuốc ở người cao tuổi;

- Một số tình trạng sinh lý (chú ý trên phụ nữ có thai và người có tiền sử dị ứng);

- Cường độ và độ lặp lại của cơn đau.

Các thuốc nhóm NSAID có nhiều chống chỉ định cần được rà soát và tôn trọng nghiêm ngặt, bao gồm: quá mẫn, dị ứng với các thuốc trong nhóm, loét dạ dày tá tràng tiến triển, suy tế bào gan, suy thận nặng, suy tim, tiền sử mới mắc viêm ruột và chảy máu trực tràng, mất nước hoặc suy dinh dưỡng, trẻ em dưới 15 tuổi, phụ nữ có thai (từ tháng thứ 6) và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn của NSAID bao gồm:

- Trên tiêu hóa: đau thượng vị, khó tiêu, buồn

nôn, nôn, đau và rối loạn chức năng đường ruột. Tác dụng nghiêm trọng hơn hiếm khi xảy ra: loét và xuất huyết tiêu hóa.

- Trên thận: thuốc có thể gây suy thận cấp trên người bệnh có nguy cơ cao như xơ gan hoặc bệnh thận mạn tính, mất nước hoặc phù (tăng huyết áp, phù chi dưới), suy tim, đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển và bệnh nhân trên 75 tuổi. Trong những trường hợp này, tốt nhất tránh sử dụng các thuốc NSAID có thời gian bán thải dài và cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Cần lưu ý, độc tính trên thận của các thuốc NSAID có thể là nguyên nhân gây tổn thương cơ quan dẫn đến suy thận không hồi phục (khác với các trường hợp suy thận chức năng).

- Trên hô hấp: cơn hen, co thắt phế quản, suy hô hấp cấp, phù phổi, đặc biệt là ở bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

- Trên tim mạch: có thể làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp đang được điều trị và giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp.

- Trên da: có thể xuất hiện mề đay, phát ban, ngứa, vàng da, hồng ban có mụn nhỏ ở da. Các phản ứng nghiêm trọng xảy ra với tần suất hiếm gặp như hội chứng Lyell, hội chứng

Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm mạch. Điều trị bằng NSAID kéo dài có thể xuất hiện các phản ứng nhiễm độc trên da. Đôi khi có thể gặp phù Quincke, sốc phản vệ.

- Trên huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và giảm huyết cầu toàn thể. Điều trị kéo dài có thể dẫn đến tác dụng phụ nghiêm trọng hơn như suy tủy.

- Trên gan: NSAID có thể gây viêm gan và vàng da, gây ra những thay đổi nhẹ có thể hồi phục trên chức năng gan (tăng men gan, tăng bilirubin). Nên ngừng thuốc nếu các bất thường về chức năng gan vẫn dai dẳng hoặc xấu đi, hoặc kèm theo các dấu hiệu lâm sàng của suy gan.

Tương tác thuốc của NSAID bao gồm:

- Các thuốc khuyến cáo không nên phối hợp: các NSAID khác, aspirin, thuốc chống đông đường uống, heparin không phân đoạn, heparin khối lượng phân tử thấp (ở liều điều trị hoặc sử dụng

trên người cao tuổi), lithium, methotrexat sử dụng với liều lớn hơn 20 mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có suy thận trung bình, nặng).

- Các thuốc cần thận trọng khi dùng đồng thời: ciclosporin, tacrolimus, lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II (sartan), methotrexat ở mức liều  $\leq 20$  mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường).

- Các thuốc cần lưu ý khi dùng đồng thời: aspirin ở liều chống kết tập tiểu cầu (50-375 mg/ngày), các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, các thuốc ức chế tái thu hồi cholin serotonin, deferasirox (một phức hợp tạo chelat với sắt sử dụng trong điều trị thừa sắt), glucocorticoid (trừ hydrocortison dùng trong liệu pháp thay thế thượng thận), heparin khối lượng thấp hay heparin không phân đoạn (liều dự phòng).

Khi sử dụng liều thấp, một số NSAID chỉ thể hiện tác dụng giảm đau mà không thể hiện tác dụng chống viêm:  $\leq 1200$  mg/ngày (ibuprofen);  $< 300$  mg/ngày (ketoprofen);  $< 680$  mg/ngày (naproxen); diclofenac liều đơn 12,5 mg;  $< 1500$  mg/ngày (acid mefenamic).

### Aspirin và các NSAID: Những điều cần lưu ý khi tư vấn cho người bệnh

Cần lưu ý khi sử dụng aspirin và các NSAID cho phụ nữ có thai và cho con bú.

#### Phụ nữ có thai

Khi sử dụng thuốc trong vòng 24 tuần đầu thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ra

- Độc tính trên tim phổi (đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp động mạch phổi);
- Rối loạn chức năng thận có thể dẫn đến suy thận kèm theo thiếu ối.

Khi sử dụng thuốc vào cuối thai kỳ, người mẹ và trẻ sơ sinh có thể gặp nguy cơ:

- Kéo dài thời gian chảy máu, thậm chí sau khi đã dùng một liều rất thấp;
- Ức chế cơ bóp tử cung dẫn đến chậm mở cổ tử cung hoặc kéo dài thời gian sinh.

Do đó, nên hạn chế sử dụng aspirin và NSAID trên sản khoa và cần giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Các thuốc này tuyệt đối chống chỉ định sau tuần thứ 24 của thai kỳ (khoảng tháng thứ 5).

#### Phụ nữ cho con bú

Aspirin được bài xuất vào sữa mẹ, do đó không nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

#### Lưu ý:

Thuốc chống viêm không steroid có thể gây tăng kali máu. Nguy cơ này tăng lên khi sử dụng đồng thời với: muối kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, heparin (khối lượng phân tử thấp hay heparin không phân đoạn), các thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus) và trimethoprim.

#### Floctafenin

Floctafenin là thuốc được sử dụng thuận tiện với tác dụng giảm đau và chỉ dùng theo đường uống dưới dạng viên nén 200 mg. Liều dùng của thuốc là 1 viên/lần, có thể uống liều tiếp theo nếu cần, nhưng không vượt quá 4 viên/ngày. Cần tuân thủ khoảng cách tối thiểu giữa hai lần dùng là 4-6 giờ. Trong trường hợp đau nặng, có

thể uống luôn 2 viên, sau đó khi đảm bảo khoảng cách tối thiểu, uống tiếp 1 viên nếu cần và không vượt quá 4 viên/ngày.

Thuốc có một số phản ứng bất lợi với tần suất rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, cần ngừng thuốc ngay. Thực tế đã ghi nhận một số trường hợp xảy ra các phản ứng dị ứng ở các mức độ khác nhau, từ mẩn ngứa trên da đến sốc. Các phản ứng này có thể xuất hiện sau các triệu chứng dị ứng nhẹ: ngứa ran ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, mẩn đỏ đột ngột ở da mặt hoặc cổ, phát ban, ngứa họng, cảm giác mệt mỏi.

#### Nefopam

Nefopam là một thuốc giảm đau dạng ống tiêm chứa 20 mg để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp để điều trị triệu chứng các cơn đau cấp tính, bao gồm cả đau sau phẫu thuật. Thuốc có cấu trúc hóa học khác với các thuốc giảm đau thông thường,

không có tác dụng chống viêm hoặc hạ sốt và không gây ức chế hô hấp. Tuy nhiên, thuốc có hoạt tính kháng acetylcholin nên chống chỉ định cho người bệnh có tiền sử rối loạn cơ giật, nguy cơ bí tiểu liên quan đến tuyến tiền liệt, glaucom góc đóng và suy mạch vành. Phản ứng bất lợi thường gặp của nefopam là buồn nôn và nôn.

## 2. Thuốc giảm đau nhóm II

Các thuốc giảm đau nhóm II bao gồm các thuốc có cơ chế tương tự morphin nhưng tác dụng giảm đau yếu hơn. Đây là các opioid yếu, thường sử dụng kết hợp với paracetamol. Việc kết hợp này đem lại hiệu quả giảm đau tốt nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ tác dụng không mong muốn của cả hai hoạt chất liên quan. Thuốc giảm đau nhóm II được dành riêng cho những cơn đau trung bình

đến dữ dội. Thuốc có thể thích hợp trong ít nhất ba tình huống:

- Điều trị thất bại hay không có hiệu quả khi dùng một thuốc giảm đau nhóm I;
- Điều trị tức thì trong các tình huống bệnh lý có cơn đau (sau chấn thương, phẫu thuật, ...);
- Điều trị thay thế bằng đường uống sau khi sử dụng morphin đường tiêm.

### Codein

Codein là một opioid yếu, được chuyển hóa nhanh thành morphin trong cơ thể với tỷ lệ 10%. Do vậy, thuốc có thời gian tác dụng tương đối dài với hiệu lực bằng khoảng 1/5 so với morphin. Codein kết hợp với paracetamol hoặc aspirin trong nhiều trường hợp để tăng cường tác dụng giảm đau. Liều lượng sử dụng phải được tuân thủ nghiêm ngặt, đảm bảo khả năng dung nạp thuốc (bảng 3).

**Bảng 3: Liều lượng codein\***

Người lớn	30-60 mg, lặp lại mỗi 4-6 giờ (với chỉ định điều trị ho, liều 10 mg mỗi 3-4 giờ).
Trẻ em	Codein trong các dạng siro có thể được sử dụng với liều 1-3 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 mg/kg/ngày ở trẻ trên 1 tuổi. Khi sử dụng liều trên 10 mg/kg/ngày, trẻ có nguy cơ cơ co giật. Opioid yếu này được kết hợp với paracetamol trong một số chế phẩm viên nén, có thể sử dụng cho trẻ ≥6 tuổi và cân nặng trên 14 kg.

\* Ngày 06/10/2015, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 18905/QLD-TT cung cấp thông tin cho cán bộ y tế về việc sử dụng codein theo khuyến cáo gần đây của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu. Theo đó, để điều trị ho và cảm lạnh, chống chỉ định codein cho trẻ dưới 12 tuổi, thận trọng khi sử dụng cho trẻ từ 12 đến 18 tuổi có các vấn đề về hô hấp. Đồng thời, chống chỉ định codein cho bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc nhanh ở tất cả mọi lứa tuổi, phụ nữ cho con bú. Trước đó, theo công văn số 15113/QLD-ĐK ngày 12/9/2013 của Cục Quản lý Dược, codein cũng bị chống chỉ định cho trẻ em dưới 18 tuổi vừa thực hiện cắt amidan và/hoặc thủ thuật nạo V.A.

Một số lưu ý khi sử dụng codein:

- Chống chỉ định codein trong một số trường hợp: quá mẫn với thuốc, ho có đờm, nghiện ma túy, tình trạng phụ thuộc opioid, suy hô hấp, hen, suy tim nặng, thời kỳ mang thai và cho con bú.

- Ở liều điều trị, tác dụng không mong muốn của codein tương tự như các opioid khác, mặc dù hiếm gặp và nhẹ hơn: táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn. Đặc biệt đã ghi nhận được báo cáo về trường hợp co thắt phế quản, dị ứng hoặc suy hô hấp. Ngoài ra, thuốc còn có nguy cơ gây nghiện, hội chứng cai thuốc cho người dùng, kể cả trên trẻ sơ sinh khi sử dụng codein cho người mẹ trong giai đoạn mang thai.

Một số tương tác thuốc liên quan đến codein:

- Các thuốc khuyến cáo không dùng phối hợp: Opioid chủ vận - đối kháng (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin) do làm giảm tác dụng giảm đau thông qua cơ chế cạnh tranh làm phong bế receptor và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc. Tránh sử dụng thuốc cùng với rượu hoặc đồ uống có cồn do tăng tác dụng an thần của thuốc.

- Các thuốc cần lưu ý khi sử dụng đồng thời: thuốc giảm đau khác thuộc nhóm morphin, thuốc

ngủ benzodiazepin, barbiturat và các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

### Tramadol

Tramadol được chỉ định trong các cơn đau mức độ trung bình đến nặng. Ở liều điều trị, đây là một thuốc giảm đau trung ương có hiệu quả dựa trên tác dụng hiệp đồng thông qua 2 cơ chế:

- Tác dụng tương tự các opioid thông qua việc gắn vào thụ thể μ của opioid;

- Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương do ức chế tái thu hồi noradrenalin và serotonin, do đó kiểm soát được sự truyền tín hiệu đau về thần kinh trung ương.

Khi sử dụng ở liều điều trị, thuốc ít tác động trên tiêu hóa, ít ức chế hô hấp hơn so với morphin. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc ít gây phụ thuộc hơn so với morphin. Hiệu lực giảm đau của tramadol bằng khoảng 1/10 đến 1/6 morphin. Khi sử dụng kết hợp với các thuốc giảm đau nhóm I, hiệu lực giảm đau của thuốc được tăng cường.

*Quản lý việc sử dụng tramadol:*

Liều lượng tramadol phụ thuộc nhiều vào bệnh nhân và mức độ đau (bảng 4).

#### Bảng 4: Liều dùng của tramadol

**Dạng viên:**

Cơn đau cấp: liều tấn công 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

Cơn đau mạn: liều tấn công 50 hoặc 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

**Dạng dung dịch tiêm:**

Tramadol có thể tiêm tĩnh mạch chậm (2-3 phút) hoặc pha trong dịch truyền.

Cơn đau nặng: liều tấn công 100 mg. Trong vòng 1 giờ sau liều tấn công, bổ sung 50 mg mỗi 10-20 phút, không vượt quá tổng liều 250 mg (bao gồm cả liều tấn công). Sau đó, có thể sử dụng 50 hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 600 mg/ngày.

Cơn đau trung bình: 50 hoặc 100 mg trong giờ đầu tiên.

**Trường hợp đặc biệt:**

Khi sử dụng cho bệnh nhân trên 75 tuổi (dạng viên nang hoặc dung dịch tiêm), cần kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng (9 giờ đối với dạng viên nang).

Trường hợp suy gan, cần giảm liều mỗi lần đi một nửa hoặc tăng khoảng cách đưa liều lên 2 lần (12 giờ).

Trường hợp suy thận, cần tăng khoảng thời gian giữa các lần dùng lên 2 lần (12 giờ) với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <30 ml/phút và tránh sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải <10 ml/phút.

Tramadol có một số chống chỉ định, bao gồm: tiền sử quá mẫn với tramadol, các opioid, ngộ độc cấp tính hoặc dùng quá liều các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau khác), suy hô hấp nặng, suy tế bào gan nặng, trẻ em dưới 15 tuổi (viên nang và tiêm), phụ nữ cho con bú trong trường hợp điều trị kéo dài, động kinh mất kiểm soát, kết hợp với các thuốc ức chế men mono-aminoxidase (IMAO) không chọn lọc (iproniazid), IMAO chọn lọc nhóm A (moclobemid, toloxaton), IMAO chọn lọc nhóm B (selegilin), kháng sinh linezolid.

Tramadol chỉ nên sử dụng sau khi được đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ dựa trên bản chất cơn đau và đặc điểm bệnh nhân. Cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng áp lực nội sọ, chấn thương sọ não, hôn mê chưa xác định nguyên nhân rõ ràng, rối loạn trung tâm hô hấp hoặc rối loạn chức năng hô hấp.

Tramadol có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn: rối loạn thần kinh - tâm thần (tùy thuộc vào đáp ứng cá thể, thường gặp ở người cao tuổi), có thể gây lẫn lộn, ảo giác, hoang tưởng, cơn co giật khi sử dụng liều cao hoặc đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng kích thích gây động kinh. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, vã mồ hôi, mệt mỏi, khô miệng, táo bón khi sử dụng kéo dài. Các phản ứng hiếm gặp bao gồm: đau thượng vị, phát ban, suy nhược, giảm thị lực và rối loạn tim mạch (nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, đánh trống ngực, tăng huyết áp). Các phản ứng rất hiếm gặp bao gồm: phản ứng phản vệ (mề đay, phù mạch, co thắt phế quản) đôi khi dẫn đến sốc có thể gây tử vong; rối loạn tiết niệu (tiểu khó và/hoặc bí tiểu); rối loạn hô hấp hoặc suy hô hấp nếu sử dụng liều vượt quá liều khuyến cáo

hoặc dùng đồng thời với thuốc giảm đau khác; lệ thuộc thuốc, hội chứng cai thuốc sau khi sử dụng một thời gian dài, với các triệu chứng kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run rẩy và triệu chứng trên tiêu hóa. Tăng enzym gan đã được ghi nhận trong một số ca sử dụng tramadol.

Tương tác thuốc có thể xảy ra khi sử dụng tramadol:

- Chống chỉ định dùng đồng thời: tất cả các IMAO;

- Khuyến cáo không dùng đồng thời: opioid chủ vận - đối vận (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin), rượu, carbamazepin và naltrexon;

- Cần nhắc khi dùng đồng thời: thuốc giảm đau cùng tác dụng lên thụ thể morphin, các thuốc giảm ho tương tự morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), các thuốc giảm ho morphin (codein, ethylmorphin), benzodiazepin, barbiturat, các thuốc an thần khác, thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin, venlafaxin, thuốc giảm ngưỡng co giật (bao gồm các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin), thuốc an thần kinh (phenothiazin và butyrophenon), mefloquin và bupropion.

Việc sử dụng tramadol trong thời kỳ mang thai và cho con bú cần được theo dõi. Không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Từ tháng thứ 4, có thể sử dụng thuốc một cách thận trọng. Trong 3 tháng cuối thai kỳ, việc sử dụng tramadol kéo dài (ở tất cả các mức liều) có thể gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Đặc biệt, vào cuối thai kỳ, khi sử dụng liều cao, kể cả trong thời gian ngắn, có thể dẫn đến suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Đối với phụ nữ cho con bú, nếu cần sử dụng tramadol dài ngày, cần ngừng cho con bú.



### 3. Thuốc giảm đau nhóm III

Trong một thời gian dài, các opioid mạnh, đặc biệt là morphin không được sử dụng đúng mức trong thực hành do lo ngại suy hô hấp và gây nghiện. Khi sử dụng theo đơn và với mục đích giảm đau, nguy cơ dung nạp và nguy cơ gây nghiện của các thuốc này được hạn chế.

Các thuốc giảm đau nhóm III, còn gọi là opioid mạnh, được chia thành ba nhóm: chất chủ vận toàn phần (morphin), chất chủ vận từng phần (buprenorphin) và chất đối kháng (nalbuphin). Nguyên tắc chung là không bao giờ được kết hợp chất chủ vận từng phần và chất đối vận với chất chủ vận toàn phần do tác dụng đối kháng của các thuốc.

#### Thuốc giảm đau opioid

##### Morphin

Morphin được coi là thuốc tham chiếu trong nhóm thuốc giảm đau mạnh, mặc dù cường độ tác dụng của morphin không phải là mạnh nhất. Morphin thích hợp cho các trường hợp đau dai dẳng, dữ dội hay khó điều trị (đặc biệt là đau ung thư). Cần thay đổi một số quan niệm thường gặp về morphin, gây ra nỗi sợ hãi vô cơ cho bệnh nhân và cản trở tiếp cận điều trị. Thực tế, trong bối cảnh điều trị, thuốc không gây ảo giác, không gây phụ thuộc và không cần hạn chế sử dụng trên các bệnh nhân giai đoạn cuối. Tuy nhiên, sử dụng thuốc không hợp lý luôn kèm theo nguy cơ lệ thuộc thuốc.

Nên ưu tiên sử dụng đường uống. Liều khởi đầu thông thường là 60 mg/ngày, tiếp theo cần dò liều để xác định mức liều thấp nhất có hiệu quả. Cách đơn giản nhất là sử dụng morphin dạng tác dụng nhanh mỗi 4 giờ và chỉnh liều mỗi 8 giờ bằng cách tăng liều từ 30% đến 50%. Giữa các lần dùng thuốc theo giờ cố định, có thể bổ sung liều trung gian hay liều dự phòng nếu vẫn có yêu cầu giảm đau. Ví dụ: trong thời gian đầu tiên, có thể đưa thuốc mỗi giờ. Liều dự phòng tương đương 10%-15% tổng liều 24 giờ.

Tổng liều hàng ngày đã sử dụng là cơ sở tính liều cho ngày hôm sau và cho 2-3 ngày tiếp theo cho đến khi ổn định. Khi đạt liều ổn định, nên chuyển đổi sang sử dụng dạng giải phóng kéo dài (LP). Cần xác định lại liều tối ưu bất cứ khi nào có sự thay đổi về nguyên nhân đau. Không có giới hạn tối đa liều morphin cho tất cả các đường dùng.

Chống chỉ định sử dụng morphin trong trường hợp: quá mẫn với thuốc, trẻ em dưới 6 tuổi, suy hô hấp mất bù, suy gan nặng (có hội chứng não gan), bệnh cấp tính (chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ, không có thông khí kiểm soát), động kinh không kiểm soát, phụ nữ cho con bú và khi khôi phục hoặc tiếp

tục một phác đồ điều trị kéo dài sau khi sinh con.

Phản ứng bất lợi của thuốc có thể xảy ra lúc khởi đầu điều trị: táo bón dai dẳng, buồn ngủ, buồn nôn và nôn. Các phản ứng khác có thể bao gồm: hưng phấn, ác mộng, đặc biệt ở người cao tuổi, lú lẫn, ảo giác; suy hô hấp, có thể ngừng thở do quá liều; tăng áp lực nội sọ; bí tiểu và ứ đọng nước tiểu trong trường hợp ung thư tiền liệt tuyến hoặc hẹp niệu đạo; hội chứng cai thuốc khi ngừng đột ngột. Ở người già hay bệnh nhân suy thận, có nguy cơ co giật khi dùng quá liều hoặc tăng liều quá nhanh.

Trường hợp quá liều opioid có thể xảy ra suy hô hấp với dấu hiệu nhận biết là tình trạng lơ mơ. Nếu xảy ra tình trạng này, cần thông khí hỗ trợ và sử dụng naloxon.

Morphin tiềm ẩn nhiều nguy cơ tương tác thuốc. Do đây là một thuốc gây ức chế mạnh trên hệ thần kinh trung ương, không nên kết hợp với các thuốc tác dụng tương tự opioid, thuốc an thần, barbiturat, thuốc ngủ (benzodiazepin), thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin H1, thuốc hạ huyết áp trung ương (methyl dopa), baclofen và thalidomid. Trong khi dùng morphin, không nên uống rượu.

- Các thuốc chống chỉ định dùng đồng thời: buprenorphin và nalbuphin do cạnh tranh với morphin, làm mất tác dụng của thuốc và có thể gây ra hội chứng cai thuốc.

- Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp: naltrexon, rifampicin, thuốc giảm đau opioid khác (alfentanil, codein, dextromoramid, dihydrocodein, fentanyl, oxycodon, phenoperidin, remifentanil, sufentanil, tramadol), các thuốc giảm ho giống morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), thuốc giảm ho có bản chất morphin (codein, ethylmorphin), barbiturat, benzodiazepin, các thuốc an thần khác.

Tác dụng không mong muốn của morphin cần lưu ý:

- Táo bón là tác dụng không thể tránh khỏi và cần được dự phòng và điều trị bằng cách thay đổi chế độ ăn uống, sinh hoạt và sử dụng thuốc nhuận tràng.

- Buồn nôn (thường xuất hiện khi mới điều trị), buồn ngủ, khó tiểu, đổ mồ hôi và ngứa (những rối loạn này thường thoáng qua).

- An thần quá mức và khó thở là dấu hiệu quá liều cần được xử trí bằng cách ngừng điều trị hoặc tiêm tĩnh mạch naloxon.

Sử dụng morphin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú:

- Nếu có thai hoặc cho con bú, morphin có thể kê cho người mẹ nếu cần thiết. Tuy nhiên, cần lưu ý hội chứng cai thuốc có thể xuất hiện ở trẻ em khi sử dụng lâu dài.

- Liều cao, thậm chí trong điều trị ngắn ngay trước hoặc trong khi sinh, có thể gây ra suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

**Fentanyl**

Đây là thuốc giảm đau mạnh có cơ chế tác dụng tương tự như morphin nhưng tác dụng nhanh và kéo dài. Tác dụng giảm đau của fentanyl mạnh hơn morphin 100 lần. Fentanyl được chỉ định cho cơn đau mạn tính và nghiêm trọng không thể giải quyết được bằng thuốc giảm đau opioid khác. Một số chế phẩm fentanyl giải phóng kéo dài từ dạng bào chế hấp thu qua da đã được phát triển để thay thế cho đường uống khi cơn đau ổn định và có ít tác dụng phụ hơn so với morphin.

Khi bắt đầu sử dụng fentanyl, phải cần nhắc đến phác đồ opioid trước đó. Cần xem xét khả năng xuất hiện nguy cơ lệ thuộc thuốc, tình trạng bệnh nhân, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Do đó, liều lượng không nên cố định mà được tính toán dựa vào tất cả các tiêu chí trên.

Chống chỉ định dùng fentanyl trong các trường hợp: quá mẫn cảm, đau cấp tính ngắn sau phẫu thuật (do không thể chỉnh liều trong một thời gian ngắn), rối loạn nghiêm trọng hệ thần kinh và người bệnh chưa bao giờ dùng opioid.

Fentanyl có nhiều tác dụng không mong muốn, bao gồm: trên tim (nhịp tim nhanh/nhịp tim chậm, thậm chí loạn nhịp); trên thần kinh (bao gồm nhức đầu và chóng mặt thường xuyên); trên da và mô dưới da (ngứa, ra mồ hôi, phản ứng da tại chỗ); trên tiêu hóa (buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng, rối loạn tiêu hóa); trên tâm thần (buồn ngủ, chán ăn, căng thẳng).

Một số điểm lưu ý khi sử dụng thuốc:

- Cần điều trị thêm bằng dạng giải phóng tức thì khi xuất hiện cơn đau đột ngột;
- Chú ý nguy cơ suy hô hấp, có thể tồn tại

dai dẳng kể cả sau khi ngừng thuốc giải phóng kéo dài (miếng dán) và thường gặp ở các bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính. Tình trạng giảm thông khí nặng, đe dọa tính mạng, có thể xảy ra trên trẻ nhỏ chưa bao giờ sử dụng opioid;

- Nguy cơ tăng áp lực nội sọ, có thể dẫn đến mất ý thức, hoặc hôn mê;
- Nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn;
- Nguy cơ co giật không do động kinh ở bệnh nhân nhược cơ;
- Suy gan và suy thận;
- Hấp thu fentanyl có thể tăng lên ở bệnh nhân tiếp xúc với nhiệt;
- Thời gian bán thải của fentanyl kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi;

Lưu ý khi sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai và cho con bú:

- Không nên dùng cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu về độ an toàn trên đối tượng này;
- Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú vì thuốc vào được sữa mẹ.

Các tương tác thuốc của fentanyl tương tự morphin.

**Oxycodon**

Oxycodon là một chủ vận opioid, có tác dụng giảm đau tương tự như morphin. Hiệu quả điều trị chủ yếu là giảm đau, giải lo âu, chống ho và an thần. Thuốc giảm đau này được chỉ định để điều trị các cơn đau nghiêm trọng chỉ có thể điều trị bằng thuốc giảm đau opioid mạnh khác, đặc biệt là đau có nguồn gốc ung thư. Các dạng uống tác dụng nhanh được dùng mỗi 4-6 giờ. Dạng giải phóng kéo dài có thời gian tác dụng khoảng 12 giờ. Ngoài ra còn có dạng tiêm 10 và 50 mg/ml.

**SÓC PHẢN ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỨA L-ORNITHIN L-ASPARTAT**

*Cao Thị Thu Huyền*

L-ornithin L-aspartat (LOLA) là dạng muối bền của hai amino acid ornithin và aspartic acid, được chỉ định trong các bệnh gan cấp và mạn tính, như xơ gan, gan nhiễm mỡ, viêm gan, kết hợp với tăng amoniac máu, đặc biệt là trong các biến chứng về thần kinh (bệnh não gan) [1], [2]. LOLA kích thích tổng hợp vòng urê và glutamin, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế giải độc amoniac. Hiện vẫn còn nhiều quan điểm chưa thống nhất về tác dụng hạ amoniac máu của LOLA [1]. Tại Việt Nam, khoảng 100 thuốc có hoạt chất L-ornithin L-aspartat đang được lưu

hành trên thị trường với các chế phẩm ở dạng đường tiêm (dung dịch tiêm, dịch truyền, dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền) và đường uống (viên nang, viên nén, siro, ...) [3].

Nhìn chung, các phản ứng có hại liên quan đến các chế phẩm chứa LOLA chưa được ghi nhận trong các tài liệu tra cứu thông tin thuốc cũng như chưa được đánh giá đầy đủ trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu về hiệu quả của LOLA đường tiêm truyền trên bệnh nhân xơ gan có tăng amoniac máu, các phản ứng có hại thường gặp được ghi nhận ở mức độ nhẹ như buồn nôn, nôn (tỷ lệ xảy ra

lên đến 43% khi dùng ở liều cao 10 g/giờ, nhưng gần như không xuất hiện khi giảm xuống liều 5 g/giờ) [4]. Một nghiên cứu khác về hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh não gan cho thấy LOLA được dung nạp tốt, ngoại trừ khoảng 5% số bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn thường gặp [4].

Tại Việt Nam, vấn đề theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat được chú ý nhiều hơn sau khi các chuỗi báo cáo gồm 21 báo cáo ADR được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ 4 bệnh viện khác nhau trong cả nước liên quan đến cùng một lô thuốc của một nhà sản xuất với biệt dược là Levelamy (L-ornithin L-aspartat) trong khoảng thời gian từ cuối tháng 10 đến đầu tháng 12 năm 2014. Các phản ứng có hại được báo cáo bao gồm sốt, tức ngực, rét run, nôn, buồn nôn, trong một số trường hợp có kèm thêm các biểu hiện nặng như khó thở, tụt huyết áp. Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tiến hành thẩm định khẩn để phản hồi kịp thời cho các bệnh viện và có công văn thông báo tới Cục Quản lý Dược về các chuỗi báo cáo trên. Sau đó, theo công văn số 20958/QLD-CL ban hành ngày 03/12/2014, Cục Quản lý Dược đã thông báo tạm ngừng việc mua, bán và sử dụng trên toàn quốc đối với thuốc tiêm Levelamy (L-ornithin L-aspartat) 500 mg/5 ml, SDK: VD-17807-12, lô SX: 022014.

Tháng 3/2015, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận một trường hợp tử vong do sốc phản vệ sau khi sử dụng chế phẩm có chứa L-ornithin L-aspartat: Bệnh nhân viêm gan được chỉ định sử dụng L-ornithin L-aspartat, sau khi tiêm thuốc được khoảng 1 ml thì thấy xuất hiện các biểu hiện của sốc phản vệ như kích thích, vật vã, nôn, khó thở, tím tái, mất ý thức rồi ngừng thở, ngừng tim. Bệnh nhân được cấp cứu theo phác đồ chống sốc phản vệ và lọc máu liên tục, tuy nhiên đã tử vong vào ngày hôm sau. Theo ý kiến của các chuyên gia thẩm định, chắc chắn có mối liên quan giữa phản ứng xảy ra với việc sử dụng thuốc nghi ngờ. Tuy

nhiên, ngoài hoạt chất L-ornithin L-aspartat, các chuyên gia cũng không loại trừ khả năng bệnh nhân bị dị ứng với thành phần tá dược có mặt trong chế phẩm trên là kali metabisulfit. Các phản ứng quá mẫn như phản vệ liên quan đến kali metabisulfit đã được ghi nhận, trong đó có cả một số trường hợp tử vong, đặc biệt đối với những người có tiền sử dị ứng hoặc mắc bệnh hen suyễn. Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra giới hạn hàm lượng sulfit có trong thực phẩm. Tuy nhiên, quy định này chưa được áp dụng đối với thuốc [5]. Bên cạnh đó, cũng có một khả năng khác là phản ứng có hại xảy ra có liên quan đến kỹ thuật tiêm truyền vì cần bảo đảm tốc độ tiêm chậm để không tạo ra áp suất thẩm thấu quá cao, tránh gây tụt huyết áp đột ngột cho bệnh nhân [6]. Do vậy, thuốc nên được pha loãng và truyền tĩnh mạch thay vì tiêm tĩnh mạch chậm.

Dữ liệu về báo cáo ADR được gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia cho thấy các phản ứng có hại có liên quan đến việc sử dụng các thuốc chứa hoạt chất L-ornithin L-aspartat xảy ra với nhiều mức độ và biểu hiện dị ứng khác nhau, từ dị ứng ngoài da (mẩn đỏ, ngứa, ...), đau đầu, chóng mặt, nôn, sốt, rét run, đau bụng, tức ngực, ... Đặc biệt, có một tỷ lệ khá cao trong các báo cáo nhận được là những phản ứng đe dọa tính mạng như phản ứng phản vệ và sốc phản vệ, với thuốc nghi ngờ là các chế phẩm đường tiêm. Cụ thể, trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại từ năm 2010 đến hết 6 tháng đầu năm 2015, có 20 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ được ghi nhận trong tổng số 92 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat (chiếm tỷ lệ 21,74%) (bảng 1). Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) năm 2014 cũng đã ghi nhận 332 báo cáo về phản ứng có hại liên quan đến ornithin aspartat, trong đó có 9 báo cáo về sốc phản vệ và phản ứng phản vệ (chiếm tỷ lệ 2,71%).

**Bảng 1: Số lượng báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ liên quan đến L-ornithin L-aspartat trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia**

Thời gian	2010	2011	2012	2013	2014	6 tháng đầu 2015
Số báo cáo về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ	0	3	1	5	9	2
Tổng số báo cáo phản ứng có hại liên quan đến L-ornithin L-aspartat	2	8	7	20	39	16

Do dữ liệu phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng L-ornithin L-aspartat chủ yếu dựa trên cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại, cán bộ y tế cần chú ý theo dõi bệnh nhân sau

khi sử dụng thuốc để kịp thời xử trí khi các phản ứng có hại xảy ra và gửi báo cáo về phản ứng có hại tới Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Đặc biệt, khi xảy ra phản ứng phản vệ hoặc sốc phản vệ,

cần xử trí ngay tại chỗ: Tiêm bắp ngay ở trước bên đùi dung dịch adrenalin 1/1000 (1 mg/ml) với liều tối đa 0,5 mg (đối với người lớn) hoặc 0,3 mg (đối với trẻ em), lặp lại sau mỗi 5-15 phút nếu cần (hầu hết bệnh nhân có đáp ứng sau 1-2 liều); dùng các thuốc kháng histamin, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic (salbutamol) nếu có thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch glucocorticoid (hydrocortison, methylprednisolon); thở oxy (6-8 L/phút), đặt nội khí quản nếu cần, truyền tĩnh

mạch dung dịch natri clorid 0,9% (ví dụ: 5-10 ml/kg trong vòng 5-10 phút đầu đối với người lớn, hoặc 10 ml/kg đối với trẻ em) [7]. Cần lưu ý khi sử dụng các thuốc có chứa L-ornithin L-aspartat qua đường tiêm, đảm bảo kỹ thuật tiêm và thực hiện pha loãng thuốc để truyền tĩnh mạch do trên thực tế khó thực hiện được việc tiêm tĩnh mạch chậm. Đồng thời, thận trọng khi sử dụng các thuốc có chứa tá dược metabisulfit vì nguy cơ sốc phản vệ đã được cảnh báo.

**Tài liệu tham khảo:**

1. Shahab Abid, et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an Adjuvant Therapy in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2011;21(11):666-71.
2. Full Prescribing Information of HEPA-MERZ (L-ornithine L-aspartate). <http://www.mims.com/Philippines/drug/info/Hepa-Merz/?type=full#Indications>.
3. Cục Quản lý Dược. Danh mục các thuốc được cấp số đăng ký từ tháng 1/2010 đến tháng 4/2015. <http://www.dav.gov.vn/default.aspx?action=detail&newsid=683&type=3>.
4. G.Kircheis, et al. Clinical Efficacy of L-ornithine-L-aspartat in the Management of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:453-62.
5. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. *Handbook on Pharmaceutical excipients, 6th Edition* 2009; 577-79.
6. Lynn Dianne Philips. *Manual of IV therapeutics, 3rd Edition*; 383.
7. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal* 2011;4:13-37.

## TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR 9 THÁNG ĐẦU NĂM 2015

Nguyễn Hoàng Anh (DS)

Trong 9 tháng đầu năm 2015, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 6263 báo cáo ADR, tăng 7,9% so với cùng kỳ năm 2014 (5804 báo cáo). Trong đó, 5779 báo cáo được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 497 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (13 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Số báo cáo nghiêm trọng là 1816 (chiếm 29,0% tổng số báo cáo). Trong số các báo cáo ADR đã tiếp nhận, có 6227 (99,5%) báo cáo về phản ứng có hại của thuốc và 31 (0,49%) báo cáo về chất lượng thuốc, 5 (0,08%) báo cáo về các vấn đề không liên quan đến thuốc. Số lượng báo cáo ADR từ Chương trình Phòng, chống HIV/AIDS là 93 (1,6%), Chương trình Chống Lao Quốc gia là 717 (12,4%) và Chương trình Phòng chống Sốt rét Quốc gia là 140 (2,5%). Đã có 3460 (55,24%) báo cáo đã được phản hồi kết quả thẩm định cho cán bộ y tế.

Chi tiết số lượng báo cáo đã nhận được lũy tiến từ tháng 1 đến tháng 9 được trình bày trong hình 1.

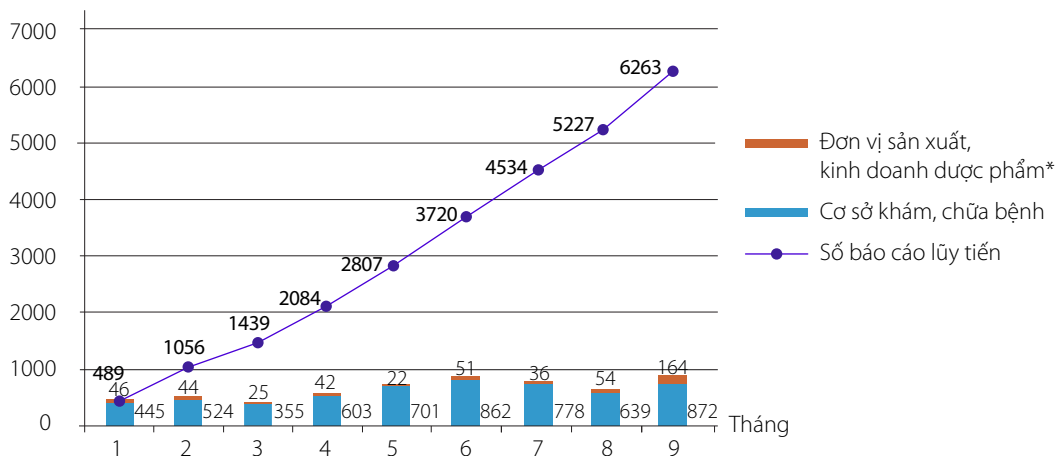
### I. BÁO CÁO ADR TỪ CÁC CƠ SỞ KHÁM, CHỮA BỆNH

#### 1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

Tính đến hết 9 tháng đầu năm 2015, 614 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của tất cả 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. 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 (bảng 1). TP. Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 23,2% và 12,2% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). TP. Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (278,0 báo cáo/1 triệu dân) (bảng 2). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh, trong đó bệnh viện Phạm Ngọc Thạch là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 4,8% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 3).

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (36,2%), bác sĩ - y sĩ (34,5%), tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (20,6%) (hình 2).

Số báo cáo

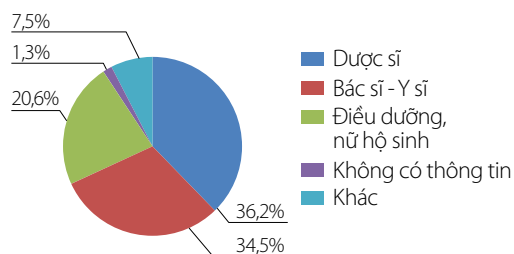


Hình 1: Số lượng báo cáo lũy tiến theo từng tháng  
\*Không bao gồm số báo cáo trùng với các cơ sở khám, chữa bệnh

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

Trong số 5779 báo cáo có 5 báo cáo liên quan đến các vấn đề không liên quan đến thuốc. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 5774 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 6975 thuốc (1,2 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 3 nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, ciprofloxacin, cefuroxim, amoxicilin/acid clavulanic), các thuốc điều trị lao (streptomycin, pyrazinamid, dạng phối hợp rifampicin/isoniazid/pyrazinamid/ethambutol) và nhóm thuốc giảm

đau, chống viêm (diclofenac). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với 660 báo cáo (bảng 4).



Hình 2: Cán bộ y tế gửi báo cáo ADR

**Bảng 1: Phân loại báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo**

	Số báo cáo	Tỷ lệ (%)
Vùng địa lý	Tây Bắc Bộ	4,1
	Đông Bắc Bộ	11,3
	Đồng bằng sông Hồng	20,8
	Bắc Trung Bộ	7,6
	Nam Trung Bộ	15,2
	Đông Nam Bộ	28,8
	Đồng bằng sông Cửu Long	12,1
Tuyến	Trung ương	10,5
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	53,8
	Quận/huyện	26,2
	Cơ sở y tế ngành	2,3
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	2,7
Loại hình	Cơ sở khám, chữa bệnh tư nhân	4,4
	Đa khoa	62,6
	Chuyên khoa	37,4

**Bảng 2: Danh sách các tỉnh, thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/1 triệu dân*	Tỷ lệ (%) N=5779
1	TP. Hồ Chí Minh	1342	171,7	23,2
2	Hà Nội	765	110,3	13,2
3	Quảng Ninh	295	248,9	5,1
4	Đà Nẵng	276	278,0	4,8
5	Thanh Hóa	175	50,3	3,0
6	Khánh Hòa	169	141,7	2,9
7	Cần Thơ	164	134,2	2,8
8	An Giang	160	74,2	2,8
9	Hải Phòng	152	79,0	2,6
10	Bến Tre	146	115,7	2,5

Ghi chú: (\*) Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2013

**Bảng 3: Danh sách các cơ sở khám, chữa bệnh gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=5779
1	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	279	4,8
2	Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	144	2,5
3	Bệnh viện Thanh Nhàn	Hà Nội	120	2,1
4	Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	100	1,7
5	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	100	1,7
6	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	98	1,7
7	Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng	Đà Nẵng	95	1,6
8	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	Hà Nội	86	1,5
9	Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Nghệ An	Nghệ An	86	1,5
10	Bệnh viện Nhi Đồng II	TP. Hồ Chí Minh	85	1,5

**Bảng 4: Danh sách các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất**

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ (%) N=5774
1	Cefotaxim	660	11,4
2	Ceftriaxon	326	5,6
3	Diclofenac	307	5,3
4	Ceftazidim	295	5,1
5	Streptomycin	264	4,6
6	Ciprofloxacin	222	3,8
7	Cefuroxim	162	2,8
8	Amoxicilin/ acid clavulanic	149	2,6
9	Pyrazinamid	142	2,5
10	Rifampicin/isoniazid/ pyrazinamid/ ethambutol	142	2,5

### 3. Các trường hợp phản hồi khẩn

Trong 9 tháng đầu năm 2015, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã giải quyết 58 trường hợp khẩn bao gồm 47 trường hợp báo cáo ADR khẩn phản hồi cho đơn vị gửi báo cáo ADR và 11 trường hợp công văn cung cấp thông tin về an toàn thuốc cho cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Trong các trường hợp báo cáo ADR khẩn, có 28 trường hợp tử vong và 19 chuỗi báo cáo (thông tin về các chuỗi báo cáo ADR được cập nhật thường xuyên tại địa chỉ <http://canhgiacduoc.org.vn>).

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

Trong 9 tháng đầu năm 2015, có 24 đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam 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 đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm ghi nhận là 497 (trong đó có 13 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là bevacizumab (63 báo cáo), imatinib (53 báo cáo), losartan (33 báo cáo), dung dịch thẩm phân màng bụng (32 báo cáo).

### III. KẾT LUẬN

Trong 9 tháng đầu năm 2015, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận tăng 7,9% so với cùng kỳ năm 2014, tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. 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. 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. Bên cạnh việc báo cáo ADR của các thuốc được sử dụng nhiều (thuốc kháng sinh, thuốc điều trị lao, thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm) và các phản ứng có hại thông thường (dị ứng ngoài da, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ), cán bộ y tế cần tập trung báo cáo phản ứng có hại của các thuốc mới được sử dụng tại đơn vị, phản ứng có hại mới chưa được ghi nhận và các phản ứng có hại cần xét nghiệm cận lâm sàng hoặc thăm dò chức năng chuyên biệt.

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.

## CẢNH BÁO AN TOÀN THUỐC

### Hadubaris (bari sulfat): rút số đăng ký lưu hành

Ngày 19/11/2015, Cục Quản lý Dược đã có quyết định số 625/QĐ-QLD về việc rút số đăng ký thuốc Hadubaris, số đăng ký VD-18438-13 do Công ty cổ phần dược vật tư y tế Hải Dương sản xuất, đứng tên đăng ký ra khỏi Danh mục các thuốc được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đình chỉ lưu hành trên toàn quốc và thu hồi toàn bộ các lô thuốc Hadubaris, số đăng ký VD-18438-13, với lý do thuốc được sản xuất không đúng với hồ sơ đăng ký lưu hành đã được Bộ Y tế phê duyệt.

Trước đó, ngày 17/9/2015, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 17690/QLD-CL thông báo tạm

ngừng sử dụng thuốc Hadubaris (hỗn dịch uống bari sulfat), số đăng ký VD-18438-13 do Công ty cổ phần dược vật tư y tế Hải Dương sản xuất sau khi nhận được thông tin về các trường hợp bệnh nhân ngộ độc bari sau khi uống thuốc Hadubaris, số đăng ký VD-18438-13 được gửi đến từ Trung tâm chống độc - Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Quý đồng nghiệp có thể tham khảo nội dung các văn bản trên tại trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

*Dương Khánh Linh, Đoàn Thị Phương Thảo, Nguyễn Mai Hoa, Trần Thu Thủy*

### Nguy cơ tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp liên quan đến các thuốc ức chế bơm proton

Trong Bản tin Drug Safety Update (tháng 9/2015), Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) đã thông báo về nguy cơ tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton (PPI). Với tác dụng giảm bài tiết acid dạ dày, các PPI được sử dụng rộng rãi để kiểm soát các tình trạng bệnh lý liên quan đến acid dịch vị (viêm thực quản trào ngược, loét dạ dày và tá tràng, hội chứng Zollinger-Elison). Hiện nay, số lượng báo cáo về tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp còn rất ít. Tuy nhiên, các báo cáo này cùng các bằng chứng trong y văn đã cho thấy mối liên quan giữa tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp và PPI. Phản ứng này

có thể xảy ra sau vài tuần, vài tháng, thậm chí là vài năm sau khi sử dụng thuốc. Nhân thuốc của các PPI đang tiếp tục được cập nhật để bổ sung khuyến cáo cho nhân viên y tế và người bệnh.

Khi một bệnh nhân được điều trị bằng PPI xuất hiện các tổn thương (hồng ban đa vòng có vảy, tổn thương sẩn da dạng vẩy nến), đặc biệt ở những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời đi kèm với đau khớp, cần:

- Khuyến bệnh nhân tránh tiếp xúc ánh sáng mặt trời.
- Nghỉ đến khả năng xuất hiện tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp.
- Ngừng sử dụng PPI, trừ khi bắt buộc phải sử dụng PPI trong những trường hợp nghiêm trọng liên quan đến sự bài tiết acid của dạ dày; một bệnh

nhân có tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp với một PPI có thể có nguy cơ gặp phản ứng tương tự với các PPI khác.

- Trong hầu hết các ca, triệu chứng tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp có thể hết khi ngừng thuốc. Có thể cần sử dụng các corticoid toàn thân hay tại chỗ để điều trị tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp khi các dấu hiệu và triệu chứng không thuyên giảm sau vài tuần đến vài tháng.

### Tính an toàn của kháng sinh quinolon trong điều trị

Ngày 15/10/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã gửi khuyến cáo tới nhân viên y tế và bệnh nhân, nhắc lại về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của nhóm kháng sinh quinolon và sự cần thiết phải hạn chế sử dụng hoặc theo dõi đặc biệt khi sử dụng các thuốc này.

Quinolon được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh nhiễm trùng như nhiễm trùng đường tiết niệu, đường ruột, sinh dục, tai mũi họng, nhiễm trùng da. Theo ANSM, cần xem xét trước thông tin về các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng quinolon, giáo dục cho bệnh nhân về các dấu hiệu gợi ý của các tác dụng bất lợi đó và cách xử trí.

Trong mọi trường hợp, nếu thấy xuất hiện các triệu chứng được mô tả dưới đây, bệnh nhân cần phải đi khám bác sĩ. Bệnh nhân không nên tự ý ngừng điều trị mà không tham khảo ý kiến của bác sĩ.

#### *Viêm gân*

Viêm gân liên quan đến quinolon là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng có thể gây hậu quả nghiêm trọng (như đứt gân). Do đó, nếu xuất hiện dấu hiệu ban đầu như đau hoặc sưng ở gân, người bệnh cần đi khám bác sĩ ngay lập tức. Các tác dụng này có thể xảy ra sớm nhất là 48 giờ đầu tiên sau khi sử dụng và lên đến vài tháng sau khi ngừng điều trị và có thể xảy ra sau một liều duy nhất. Khi xuất hiện bệnh viêm gân sau khi điều trị bằng quinolon, cần ngừng điều trị và không nên sử dụng lại nhóm kháng sinh này sau đó. Cần có biện pháp thích hợp để các biểu hiện viêm gân hồi phục tốt như chăm sóc thích hợp trên cơ, gân, nghỉ ngơi, hạn chế vận động gót chân và tham khảo tư vấn chuyên khoa. Nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng corticoid, người cao tuổi, bệnh nhân hoạt động thể thao với cường độ cao hoặc trong giai đoạn bắt đầu đi lại sau khi nằm liệt giường.

*Rối loạn nhịp tim - Nguy cơ gây kéo dài khoảng QT*

Do quinolon có khả năng gây kéo dài khoảng

QT, cần thận trọng, thậm chí chống chỉ định dùng các thuốc ở những bệnh nhân có nguy cơ, bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch đang sử dụng một thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân cao tuổi. Cần khuyến cáo bệnh nhân đến gặp ngay bác sĩ nếu họ gặp các dấu hiệu cho thấy có rối loạn nhịp tim.

#### *Bệnh lý thần kinh ngoại biên*

Các triệu chứng rối loạn thần kinh cảm giác và vận động ngoại vi đã được báo cáo với các quinolon, bao gồm cảm giác đau dữ dội, ngứa hay tê liệt, đặc biệt là ở tay hoặc chân. Những triệu chứng này có thể xảy ra nhanh chóng sau khi bắt đầu sử dụng các quinolon. Khi xuất hiện triệu chứng, bệnh nhân cần đi khám bác sĩ để ngăn chặn bệnh tiến triển có thể gây ra những tổn thương không thể hồi phục.

#### *Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng*

Bệnh nhân sử dụng quinolon cần được bảo vệ khỏi các bức xạ mặt trời hoặc tia cực tím để tránh phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (bong da) trong suốt thời gian điều trị và một vài ngày sau khi kết thúc điều trị.

#### *Các tác dụng phụ khác*

Trong các tác dụng không mong muốn khác (có thể đặc trưng với một số quinolon nhất định), ANSM đặc biệt nhấn mạnh nguy cơ về co giật, biểu hiện tâm thần kinh hiếm gặp (như tự tử), ban mụn nước nặng trên da, trầm trọng thêm bệnh nhược cơ, tác dụng trên gan, rối loạn đường huyết, phản ứng tan máu trong trường hợp thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) hoặc rối loạn thị lực (bệnh nhân cần đi khám nhãn khoa ngay lập tức nếu thấy có giảm tầm nhìn).

Để biết thông tin đầy đủ về các nguy cơ an toàn của thuốc, ANSM đề nghị nhân viên y tế, bệnh nhân tham khảo chi tiết tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm và tiếp tục tham gia báo cáo các biến cố bất lợi nghi ngờ liên quan đến các quinolon, đặc biệt là những phản ứng mới chưa được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm cho trung tâm cảnh giác dược khu vực tương ứng.

### Azithromycin và nguy cơ hội chứng DRESS

Trong Bản tin Adverse Drug Reaction News Bulletin tháng 9/2015, Cơ quan Quản lý Khoa học Sức khỏe Singapore (HSA) đã cảnh báo nhân viên y tế về nguy cơ xảy ra phản ứng tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân do thuốc (DRESS) hay còn gọi là hội chứng quá mẫn do thuốc liên quan đến việc sử dụng azithromycin. Mặc dù vậy, HSA chưa nhận được báo cáo nào liên quan đến phản ứng này. Gần đây, Cơ quan Thuốc và Thiết bị y tế Nhật Bản (PMDA) cũng cập nhật thông tin này vào hướng dẫn sử dụng của azithromycin và khuyến cáo thêm thông tin của



phản ứng vào mục "Phản ứng có ý nghĩa lâm sàng". Tháng 4/2014, Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) cũng nhấn mạnh trong tờ Canadian Adverse Reaction Newsletter rằng tờ hướng dẫn sử dụng đã được cập nhật thông tin về nguy cơ DRESS. Động thái này được thực hiện sau một báo cáo tại Canada về DRESS nghi ngờ có liên quan đến azithromycin và tổng quan về các trường hợp DRESS ở bệnh nhân điều trị bằng azithromycin đã được ghi nhận trong y văn.

DRESS là một phản ứng có hại nghiêm trọng đặc trưng bởi ngứa, sốt, bệnh hạch bạch huyết và có liên quan đến một hoặc vài cơ quan (ví dụ gan, thận). Thời điểm khởi phát điển hình là trong vòng 8 tuần khi bắt đầu điều trị với thuốc. Các bất thường về huyết học, trong đó có tăng bạch cầu ưa acid và tăng lympho bào không điển hình cũng là các đặc trưng cơ bản của hội chứng này.

#### **Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của DRESS ở bệnh nhân sử dụng azithromycin, bao gồm: ngứa, sốt, sưng hạch bạch huyết, chỉ số huyết học bất thường và liên quan đến nhiều cơ quan trong cơ thể.

- Dừng ngay thuốc nghi ngờ đóng vai trò quan trọng đối với việc hồi phục của bệnh nhân gặp phản ứng này.

#### **FDA thay đổi yêu cầu theo dõi, kê đơn và cấp phát clozapin để giải quyết những lo ngại về phản ứng giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng**

Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đang tiến hành thay đổi những yêu cầu trong việc theo dõi, kê đơn và cấp phát clozapin để giải quyết những lo ngại về phản ứng giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng thuốc này.

FDA yêu cầu thay đổi 2 phần sau:

- Thay đổi 1: bổ sung hướng dẫn chi tiết về việc theo dõi giảm bạch cầu trung tính khi sử dụng clozapin trong tờ thông tin sản phẩm, trong đó nêu rõ cách theo dõi bệnh nhân để đề phòng phản ứng giảm bạch cầu trung tính và quản lý điều trị clozapin.

- Thay đổi 2: phê duyệt kế hoạch đánh giá và giảm thiểu nguy cơ mới (Clozapine REMS Program). Chương trình REMS mới này yêu cầu bác sĩ kê đơn, dược sĩ và bệnh nhân đăng ký vào một hệ thống tập trung duy nhất. Các yêu cầu về theo dõi, kê đơn, cấp phát và nhận thuốc clozapin giờ đều được tích hợp trong khuôn khổ của Clozapine REMS Program. Thông tin sản phẩm được cập nhật mới và chương trình REMS mới sẽ giúp tăng cường giám sát và xử trí bệnh nhân

xảy ra giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng.

Clozapin có thể gây giảm bạch cầu trung tính trong máu và trong một số trường hợp gây giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng. Thông tin sản phẩm của clozapin và Clozapine REMS Program đã nêu rõ giảm bạch cầu trung tính chỉ được theo dõi thông qua việc đếm số bạch cầu trung tính tuyệt đối, không kết hợp với việc đếm tổng số lượng tế bào bạch cầu. Trong chương trình REMS, giới hạn số lượng tế bào bạch cầu trung tính tuyệt đối để sử dụng clozapin đã được thay đổi để bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng thuốc này với mức bạch cầu trung tính thấp hơn. Ngoài ra, bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính nhẹ do đặc điểm chủng tộc, trước đây chưa được sử dụng clozapin, sẽ được chấp nhận cho phép dùng thuốc. Thông tin sản phẩm sửa đổi giúp bác sĩ thuận tiện hơn trong việc đưa ra các quyết định điều trị dựa trên cá thể bệnh nhân, trong trường hợp bác sĩ cân nhắc nguy cơ tiến triển xấu đi của bệnh lý tâm thần cao hơn nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng, đặc biệt khi clozapin có thể đã là biện pháp cuối cùng cho bệnh nhân.

#### **Các thuốc ức chế đồng vận chuyển natri và glucose 2 (sodium glucose co-transporter 2 inhibitors) và nguy cơ nhiễm toan ceton**

Trong Bản tin Medicines Safety Update tháng 10/2015, Cơ quan Quản lý các Sản phẩm Điều trị Úc (TGA) đã thông báo về nguy cơ nhiễm toan liên quan đến các thuốc ức chế đồng vận chuyển natri và glucose 2 (SGLT2). Ngoài ra, ngày 17/9/2015, PMDA cũng cập nhật thông tin về nguy cơ nhiễm toan ceton vào mục "Phản ứng có ý nghĩa lâm sàng" và nguy cơ nhiễm khuẩn vào mục "Lưu ý quan trọng" trong hướng dẫn sử dụng của thuốc ức chế SGLT2.

Protein SGLT2 hoạt động chọn lọc ở thận và là protein vận chuyển chịu trách nhiệm chính trong tái hấp thu glucose ở màng lọc cầu thận trở lại tuần hoàn. Ức chế protein này giúp giảm tái hấp thu glucose ở thận, dẫn đến đào thải glucose qua nước tiểu. Với cơ chế này, các thuốc ức chế SGLT2 như canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin.

- Kết hợp với các thuốc điều trị ĐTĐ khác, bao gồm insulin, ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không kiểm soát được đường huyết khi sử dụng các thuốc này đồng thời với điều chỉnh chế độ ăn, luyện tập.

#### *Nhiễm toan ceton trong ĐTĐ*

Các dấu hiệu và triệu chứng sớm của nhiễm toan ceton, thường phát triển trên 24 giờ, bao gồm đau bụng, nôn, buồn nôn, chán ăn, khát nước

mạnh, khó thở, mệt bất thường và buồn ngủ. Nếu không được chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị, nhiều dấu hiệu và triệu chứng khác có thể phát triển, trong đó có mất nước, thở hổn hển sâu, lú lẫn và hôn mê.

Nhiễm toan ceton trong ĐTĐ thường gặp nhất ở bệnh nhân ĐTĐ typ 1, nhưng cũng có thể xuất hiện trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Hội chứng thường đi kèm với nồng độ glucose cao hơn 14 mmol/l (250 mg/dl). Tuy nhiên, trong một số ca đã được báo cáo có xuất hiện nhiễm toan ceton liên quan đến các thuốc ức chế SGLT2, bệnh nhân có nồng độ glucose thấp hơn 11 mmol/l (200 mg/dl).

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Số lượng báo cáo về nhiễm toan ceton liên quan đến các thuốc ức chế SGLT2 còn thấp. Tuy nhiên, nhiễm toan ceton là một biến chứng nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng và trong một số trường hợp có thể không có những biểu hiện điển hình, dẫn đến khả năng bị chẩn đoán và điều trị muộn.
- Hướng dẫn bệnh nhân để theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm toan chuyển hóa. Nhắc nhở bệnh nhân đến cơ sở y tế ngay lập tức nếu có các dấu hiệu và triệu chứng trên.
- Rà soát các bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc ức chế SGLT2 để phát hiện nhiễm toan ceton, nếu bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm toan chuyển hóa, để tránh chẩn đoán và điều trị muộn.
- Trường hợp nghi ngờ nhiễm toan ceton, ngừng sử dụng thuốc ức chế SGLT2. Khi đã xác định nhiễm toan ceton, cần tiến hành các biện pháp xử trí và theo dõi đường huyết phù hợp.
- Trong một số ca được báo cáo, ngay trước hoặc cùng thời gian nhiễm toan ceton, bệnh nhân mắc một số bệnh cấp tính (như nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn niệu, viêm dạ dày ruột, cúm, chấn thương hay phẫu thuật), giảm sử dụng calo hoặc nước và/hoặc giảm liều insulin.
- Cơ chế gây nhiễm toan ceton của các thuốc ức chế SGLT2 chưa rõ.
- Đã có một vài báo cáo sử dụng thuốc ức chế SGLT2 off-label ở bệnh nhân ĐTĐ typ 1. Các bác sĩ cần kê đơn thuốc ức chế SGLT2 theo tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt, trong đó, ĐTĐ typ 1 không phải là chỉ định được cấp phép.

**Isotretinoin đường uống và phụ nữ có thai - Cập nhật các tài liệu về giảm thiểu nguy cơ của thuốc cho nhân viên y tế**

Isotretinoin đường uống, một retinoid - dẫn xuất của vitamin A, là lựa chọn thứ hai trong điều trị mụn trứng cá nặng sau khi điều trị với kháng

sinh toàn thân và điều trị tại chỗ không hiệu quả. Do có nguy cơ gây quái thai và một số rối loạn tâm thần, Chương trình ngăn ngừa mang thai và giám sát đặc biệt đối với isotretinoin đã được áp dụng tại Pháp từ năm 1997 sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây đã cho thấy sự thiếu tuân thủ các điều kiện kê đơn và cấp phát thuốc. Nhằm tăng cường việc sử dụng hợp lý isotretinoin đường uống, ngày 05/11/2015, ANSM đã thông báo và đề nghị các cán bộ y tế cập nhật các tài liệu giảm thiểu nguy cơ khi sử dụng thuốc này.

Dữ liệu từ hai nghiên cứu gần đây trên Cơ sở dữ liệu Bảo hiểm Y tế Pháp cho thấy việc không tuân thủ kê đơn isotretinoin (là lựa chọn điều trị hàng hai) xảy ra ở 1/2 số ca và 1/3 các trường hợp không có xét nghiệm mang thai trước khi cấp phát thuốc. Chính vì vậy, từ ngày 20/4/2015, ANSM đã giới hạn việc kê đơn isotretinoin: chỉ các bác sĩ chuyên khoa da liễu mới được kê đơn isotretinoin đường uống lần đầu cho bệnh nhân; các lần kê đơn sau có thể được thực hiện bởi bất kỳ bác sĩ nào.

Nhằm tăng cường hơn nữa việc sử dụng hợp lý isotretinoin đường uống, ngày 05/11/2015, ANSM đã thông báo và đề nghị các cán bộ y tế cập nhật các tài liệu giảm thiểu nguy cơ của thuốc này bao gồm:

- Hướng dẫn kê đơn dành cho bác sĩ điều trị, kèm theo một thư kết nối bác sĩ da liễu với bác sĩ điều trị (và/hoặc bác sĩ chịu trách nhiệm về việc ngừa thai) cùng công cụ hỗ trợ trao đổi giữa người kê đơn và bệnh nhân về nguy cơ có thể gặp các rối loạn tâm thần. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần được nhấn mạnh sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị, trong khi điều trị và kéo dài 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Thời gian điều trị nên giới hạn tối đa là 1 tháng. Nếu muốn tiếp tục điều trị, bệnh nhân phải có kết quả thử thai huyết thanh âm tính 3 ngày trước khi được kê đơn lại isotretinoin.
- Hướng dẫn dành cho dược sĩ cấp phát thuốc, nhắc lại các điều kiện chỉ định, cấp phát isotretinoin và các nguy cơ liên quan đến sử dụng thuốc.
- Hai tờ rời cung cấp thông tin riêng, một dành cho bệnh nhân nữ và một dành cho bệnh nhân nam, trong đó nhắc lại nguy cơ gây quái thai, rối loạn lipid và rối loạn khác trên gan cũng như các rối loạn tâm thần có thể xảy ra khi dùng isotretinoin đường uống. Với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, tờ rời cũng cung cấp thông tin về sự cần thiết phải tránh thai, các biện pháp tránh thai và bảng theo dõi dành cho bệnh nhân khi đến khám và nhận thuốc.
- ANSM cũng nhắc lại nhân viên y tế cần tuân thủ điều kiện kê đơn và tất cả các khuyến cáo khác được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đi kèm.

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/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 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://canhgiacdauoc.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://canhgiacdauoc.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"/> 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"/> 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...)
	10. Cách xử trí phản ứng
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	
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!