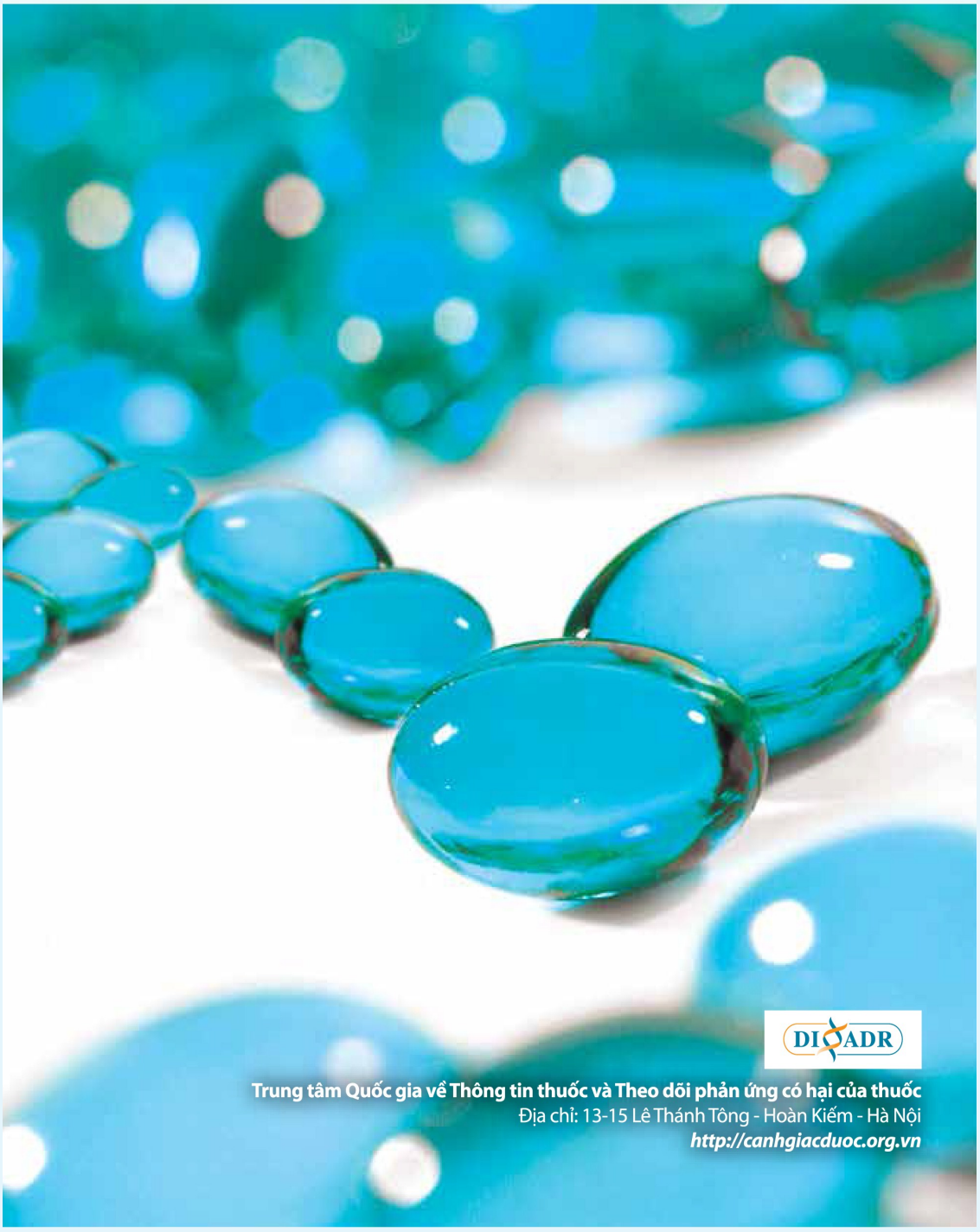
BẢN TIN
CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance
Số 2-2017



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

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN DIGOXIN TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG 1

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG TEICOPLANIN Ở BỆNH NHÂN QUÁ MẪN VỚI VANCOMYCIN 7

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR QUÝ I NĂM 2017 9

CẢNH BÁO AN TOÀN THUỐC 12

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 15

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

Bản tin được đăng tải trên trang tin trực tuyến http://canhgiacduoc.org.vn

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

Thiết kế: KS. Đặng Bích Việt
DS. Lương Anh Tùng

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN DIGOXIN TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguồn: *US Pharm.* 2015;40(2):44-48

Người dịch: Dương Thị Thanh Mai, Lương Anh Tùng

Digoxin là glycosid tim có tác dụng tăng sức co bóp cơ tim và thay đổi cung lượng tim, được dùng để điều trị suy tim, rung nhĩ và một số trường hợp ngoài chỉ định được phê duyệt. Thuốc được chứng minh làm giảm tỷ lệ nhập viện nhưng không làm giảm tử vong ở bệnh nhân suy tim. Digoxin kiểm soát hiệu quả nhịp tim ở bệnh nhân rung nhĩ, tuy nhiên còn nhiều tranh cãi về ảnh hưởng của thuốc trên nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân này. Hiện tại, sử dụng digoxin tương đối hạn chế do phạm vi điều trị hẹp của thuốc và cần giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Digoxin có nhiều tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc và có khả năng gây ngộ độc. Tuy có những hạn chế trên, digoxin vẫn có vị trí nhất định trong phác đồ điều trị.

Digoxin là glycosid tim được chiết tách từ cây dương địa hoàng tía. Năm 1785, nhà hóa học, thực vật học và vật lý học người Anh, William Withering đã công bố kết quả nghiên cứu của mình về khả năng sử dụng cây *Digitalis purpurea* để điều trị phù do tim (suy tim sung huyết). Tuy đã được sử dụng trên lâm sàng trong thời gian dài, nhưng Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chỉ phê duyệt chỉ định điều trị suy tim cho digoxin vào những năm cuối của thập niên 90. Một chỉ định khác được FDA công nhận là điều trị rung nhĩ. Trên lâm sàng, digoxin còn được sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt (off-label) trong điều trị loạn nhịp nhanh của thai nhi, nhịp nhanh trên thất, tâm phế mạn và tăng áp phổi.

Cơ chế tác dụng của thuốc dựa trên khả năng ức chế bơm Na^+-K^+-ATPase, tăng trao đổi natri-calci; làm tăng nồng độ calci nội bào, dẫn đến tăng co bóp cơ tim. Digoxin cũng có các đặc tính cường phó giao cảm. Do làm tăng trương lực phế vị ở nút xoang nhĩ và nút nhĩ thất, digoxin làm chậm nhịp và dẫn truyền nhĩ thất. *Bảng 1* tóm tắt một số đặc tính dược lý quan trọng của digoxin.

Mặc dù đã được tìm thấy từ tương đối lâu, nhưng việc sử dụng digoxin trong thực hành bị hạn chế bởi một số yếu tố bao gồm phạm vi điều trị hẹp, yêu cầu giám sát chặt chẽ, có nhiều tác dụng không mong muốn và khả năng tương tác với nhiều thuốc. Tuy vậy, digoxin vẫn có vai trò nhất định trong điều trị suy tim, rung nhĩ và còn được sử dụng trong một số trường hợp khác ngoài chỉ định được phê duyệt. Với những chỉ định này, digoxin được coi như một liệu pháp thay thế hơn là lựa chọn đầu tay.

Theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, digoxin có thể được sử dụng để bổ sung cùng chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển/ chẹn thụ thể AT1 trong kiểm soát suy tim sung huyết. Digoxin làm chậm nhịp tim và giảm bệnh suất ở bệnh nhân rung nhĩ. Thuốc chủ yếu được sử dụng như một liệu pháp điều trị bổ sung cho bệnh nhân rung nhĩ có nhịp tim không được kiểm soát hoàn toàn bằng chẹn beta. Nhờ tác dụng co cơ dương tính, digoxin có thể có tác dụng trong trường hợp tăng áp động mạch phổi, tuy nhiên cần có thêm nghiên cứu để đánh giá những tác động lâu dài của digoxin với nhóm bệnh nhân này.

Digoxin và suy tim

Suy tim sung huyết là một dạng suy giảm chức năng tim liên quan đến giảm co bóp cơ tim, giãn tâm thất/áp lực đổ đầy tim hoặc cả hai yếu tố trên. Trong suy tim sung huyết, co bóp của tim giảm, làm giảm cung lượng tim. Digoxin có hiệu quả trên bệnh nhân suy tim sung huyết nhờ đặc tính co cơ dương tính. Mặc dù các nghiên cứu đã chỉ ra rằng digoxin làm giảm tỷ lệ nhập viện và cải thiện triệu chứng của suy tim, khả năng làm giảm tỷ lệ tử vong của thuốc vẫn chưa được chứng minh.

Vai trò của digoxin trong điều trị suy tim đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu lâm sàng. Trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát về việc sử dụng digoxin trong điều trị suy tim sung huyết, bệnh nhân có suy giảm chức

Bảng 1: Tóm tắt một số đặc tính dược lý quan trọng của digoxin

Liều	Hiệu chỉnh liều	Nồng độ điều trị trong huyết thanh	Sinh khả dụng	Dược động học
Suy tim				
- Liều nạp (LD): Không khuyến cáo - Liều duy trì (MD): 0,125 - 0,25 mg/ngày	MD: Thanh thải creatinin (ClCr) >120 mL/phút: 0,25 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr 80-120 mL/phút: xen kẽ 0,25 mg và 0,125 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr 30-80 mL/phút: 0,125 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr <30 mL/phút: 0,125 mg mỗi 48 giờ. Bệnh nhân >70 tuổi nên dùng 0,125 mg/ngày hoặc cách một ngày dùng một lần. Giảm nửa liều cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối.	0,5-0,9 ng/mL	Uống: 70%; Viên nang: 90%; Elexir: 80%; Đường tĩnh mạch: 100%	Thời gian thuốc phát huy tác dụng: đường tĩnh mạch: 15-30 phút; uống: 30-120 phút. Tác dụng đỉnh: đường tĩnh mạch: 1-3 giờ; uống: 2-6 giờ.
Rung nhĩ				
- LD: 0,25 mg đường uống/ tĩnh mạch mỗi 2 giờ (tối đa 1,5 mg/24 giờ); - MD: 0,25-0,375 mg đường uống/ tĩnh mạch mỗi ngày	MD: ClCr >50 mL/phút: không cần hiệu chỉnh liều; ClCr 10-50 mL/ phút: 25%-75% liều bình thường hàng ngày, mỗi 36 giờ; ClCr <10 mL/phút: 10%-25% liều hàng ngày mỗi 48 giờ. Bệnh nhân lọc máu liên tục: 25%-75% liều hàng ngày mỗi 36 giờ.	0,8-1,2 ng/mL	Không áp dụng	Không áp dụng

năng cơ tim được lựa chọn ngẫu nhiên để dùng digoxin hoặc placebo trong vòng 7 tuần. Nhóm bệnh nhân dùng placebo có tình trạng bệnh xấu đi nhanh hơn nhiều so với nhóm dùng digoxin. Chức năng của tim, lượng giá thông qua phân suất tống máu, được cải thiện rõ rệt ở nhóm bệnh nhân dùng digoxin. Nhiều thử nghiệm lâm sàng khác cũng cho thấy tác dụng co cơ dương tính của digoxin có hiệu quả trong kiểm soát suy tim sung huyết.

Theo hướng dẫn kiểm soát suy tim của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ/Hội Tim Hoa Kỳ năm 2013 (ACCF/AHA), digoxin cải thiện các triệu chứng, chất lượng cuộc sống và dung nạp gắng sức ở bệnh nhân suy tim ở mức độ nhẹ và trung bình, không phụ thuộc vào nhịp nền của bệnh nhân (nhịp xoang nhĩ bình thường hay rung nhĩ). Do đó, digoxin có thể được xem như một liệu pháp điều trị bổ sung cho bệnh nhân có các triệu chứng suy tim dai dẳng dù đã điều trị với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể AT1 hay các thuốc chẹn beta. Digoxin còn có thể được sử dụng cho các bệnh nhân suy tim giai đoạn C (bệnh tim cấu trúc có các triệu chứng suy tim trước đây hoặc hiện có) hay suy tim giai đoạn D (triệu chứng suy tim lúc nghỉ và tái nhập viện dù đã được

điều trị). Bệnh nhân suy tim không nên sử dụng digoxin mà không dựa trên nền thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn beta. Mặc dù digoxin được kê đơn cho bệnh nhân suy tim và rung nhĩ, khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta, digoxin thường có hiệu quả hơn trong kiểm soát đáp ứng tâm thất, đặc biệt là khi gắng sức.

Liều khởi đầu của digoxin là 0,125 mg đến 0,25 mg uống hàng ngày. Cần hiệu chỉnh liều dựa trên chức năng thận và tuổi của bệnh nhân *(bảng 1).* Nồng độ đích cần đạt của digoxin trong huyết thanh với bệnh nhân suy tim dao động từ 0,5 ng/mL đến 0,9 ng/mL.

Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của suy tim

Digoxin có tác dụng làm giảm các triệu chứng của suy tim. Tác dụng của thuốc trên tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của suy tim cũng được đánh giá.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng giả dược đã được thực hiện để đánh giá tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim với phân suất tống máu của thất trái <0,45 và được điều trị bằng digoxin. Không có sự khác biệt về đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm khởi đầu điều trị giữa các nhóm, các bệnh nhân được theo dõi với thời gian trung bình 37 tháng. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ tử vong; tiêu chí đánh giá phụ của nghiên cứu là tiêu chí gộp tử vong do nguyên nhân tim mạch, tử vong do suy tim tiến triển và nhập viện do các nguyên nhân khác (ngộ độc digoxin).

Kết quả phân tích theo dự định điều trị cho thấy có 1181 ca tử vong trong nhóm sử dụng digoxin và 1194 ca tử vong trong nhóm dùng giả dược (34,8% so với 35,1%, 95% CI 0,91-1,07, p=0,8 [khác biệt không có ý nghĩa thống kê]). Số bệnh nhân nhập viện trong nhóm dùng digoxin ít hơn nhóm dùng giả dược (tương ứng 910 và 1180 bệnh nhân; tỷ suất nguy cơ 0,72, 95% CI 0,66-0,79, p<0,001). Nguy cơ trên tiêu chí gộp tử vong do suy tim tiến triển hoặc nằm viện thấp hơn ở nhóm điều trị bằng digoxin (1041 và 1291, p<0,001). Kết quả nghiên cứu cho thấy digoxin không có tác động trên tử vong chung, nhưng làm giảm rõ rệt nguy cơ nhập viện do suy tim tiến triển.

Digoxin và rung nhĩ

Rung nhĩ là một dạng rối loạn nhịp tim phổ biến, trong đó xuất hiện các xung điện bất thường trong tim, làm tim co bóp không nhịp nhàng và không hiệu quả. Điều này dẫn đến ứ đọng máu trong tim, gia tăng khả năng xuất hiện huyết khối, có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim hay đột quỵ. Rung nhĩ có thể được kiểm soát bằng các thuốc ảnh hưởng đến nhịp hoặc nhịp điệu của tim. Digoxin có hiệu quả trong điều trị rung nhĩ do tác dụng kiểm soát nhịp tim.

Một nghiên cứu lâm sàng bắt chéo, mù đôi và ngẫu nhiên đa trung tâm đánh giá hiệu quả của việc sử dụng digoxin so với giả dược đã được thực hiện trên 43 bệnh nhân rung nhĩ kịch phát. Bệnh nhân đều ≥18 tuổi, có một hoặc nhiều đợt rung nhĩ tự chấm dứt mỗi tháng. Tiêu chí đánh giá của nghiên cứu là thời gian đến khi xuất hiện một hoặc hai đợt rung nhĩ được ghi lại bằng thiết bị giám sát điện tim trên bệnh nhân. Thời gian trung bình giữa hai đợt rung nhĩ là 13,5 ngày ở nhóm dùng placebo và 18,7 ngày ở nhóm dùng digoxin (p<0,05). Thời gian trung bình của một đợt rung nhĩ là 3,5 ngày đối với nhóm dùng giả dược so với 5,4 ngày ở nhóm dùng digoxin (p<0,05). Nhịp thất trung bình trong một đợt rung nhĩ tương ứng là 138±32 nhịp/phút và 125±35 nhịp/phút ở nhóm dùng placebo và nhóm dùng digoxin (p<0,01). Kết quả cho thấy digoxin giúp giảm tần suất xuất hiện các đợt rung nhĩ với mức độ tương đối hạn chế, chủ yếu do giảm nhịp thất hơn là tác dụng chống loạn nhịp.

Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu thực hiện gần đây trên 122465 bệnh nhân mới được chẩn đoán rung nhĩ (độ tuổi trung bình là 72) cho thấy tỷ lệ tử vong tích lũy cao hơn trong nhóm điều trị bằng digoxin so với nhóm không được điều trị (p<0,001). Sử dụng digoxin trở thành yếu tố độc lập ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong sau khi đã loại bỏ các yếu tố nhiễu khác như tuổi, chức năng thận, tuân thủ điều trị và tiền sử mắc các bệnh tim mạch khác. Tác động bất lợi trên tử vong của digoxin trong rung nhĩ cần được nghiên cứu thêm.

Theo hướng dẫn của ACCF/AHA, kết quả lâm sàng liên quan đến triệu chứng là tương tự nhau cho dù rung nhĩ có được kiểm soát bằng nhịp hoặc nhịp điệu hay không. Mặc dù

hai cách tiếp cận này tương đương nhau trong viêc giảm nhẹ triệu chứng, liệu pháp kiểm soát nhịp điệu làm tăng sức bền với các test gắng sức. Digoxin là một trong những thuốc được dùng để kiểm soát nhịp tim (được coi là kiểm soát đạt yêu cầu khi đáp ứng tâm thất đạt 60 đến 80 nhịp/phút lúc nghỉ và 90 đến 115 nhịp/phút với các test gắng sức trung bình). Thuốc đầu tay trong kiểm soát nhịp tim bao gồm diltiazem, verapamil, esmolol và các thuốc chẹn beta khác. So với digoxin, các thuốc này được ưu tiên khuyến cáo sử dụng hơn và có bằng chứng rõ ràng hơn về hiệu quả. Digoxin không được coi là thuốc điều trị đầu tay do phạm vi điều trị hẹp (yêu cầu theo dõi chặt chẽ) và có nhiều tương tác thuốc. Bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin cao (suy thận, người cao tuổi, có nhiều tương tác với digoxin) cần được theo dõi thường xuyên hơn so với các bệnh nhân trẻ, không có các bệnh mắc kèm hoặc không dùng đồng thời nhiều thuốc.

Digoxin và tăng áp động mạch phổi

Tăng áp động mạch phổi là bệnh lý tiến triển trong đó lưu lượng máu qua động mạch phổi bị hạn chế dẫn đến tăng sức cản của mạch phổi, hậu quả cuối cùng là gây suy tim phải. Tăng áp động mạch phổi được định nghĩa là áp lực động mạch phổi >25 mmHg khi nghỉ hoặc >30 mmHg khi gắng sức. Hiện tại, các lựa chọn điều trị cho tăng áp động mạch phổi bao gồm liệu pháp hỗ trợ và phối hợp với các thuốc như digoxin, lợi tiểu, warfarin và chẹn kênh calci (CCB).

Tăng áp động mạch phổi thường liên quan đến hoạt hóa giao cảm, do vậy digoxin có thể được sử dụng do đặc tính hủy giao cảm thần kinh của thuốc này. Các hướng dẫn điều trị tăng áp động mạch phổi hiện tại đề cập ngắn gọn đến việc sử dụng digoxin do hiệu quả của thuốc trên cung lượng tim và nồng độ noradrenalin lưu hành trong tuần hoàn. Do đó, việc sử dụng digoxin cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi cần dựa trên quyết định của bác sĩ lâm sàng. Sử dụng digoxin trong điều trị tăng áp động mạch phổi chưa được nghiên cứu đầy đủ trên lâm sàng, đồng thời cơ chế tác dụng vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Cho đến thời điểm hiện tại, chưa một nghiên cứu lâm sàng tiến cứu ngẫu nhiên nào được thực hiện để trả lời câu hỏi này.

Cảnh báo và thận trọng

Bệnh nhân block nhĩ thất hoặc block xoang không được dùng digoxin khi chưa đặt máy tạo nhịp. Cần thận trọng khi phối hợp digoxin với các thuốc có khả năng làm giảm chức năng phát xung của nút xoang hoặc nút nhĩ thất (như chẹn beta, chẹn calci không phải nhóm dihydropyridin). Digoxin còn có nhiều tương tác thuốc khác được liệt kê trong *bảng 2.* Bác sĩ cần nắm chắc các tương tác này, giám sát độc tính digoxin, thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc trong máu trong quá trình điều trị.

Nếu sử dụng với sự giám sát chặt chẽ về liều lượng và các yếu tố có thể làm thay đổi chuyển hóa thuốc, digoxin được dung nạp tốt ở bệnh nhân suy tim. Các tác dụng không mong muốn xuất hiện chủ yếu khi digoxin được dùng với liều cao, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi, và cần lưu ý rằng sử dụng liều cao digoxin thường không đem lại thêm lợi ích lâm sàng.

Các tác dụng không mong muốn chính của digoxin *(bảng 3)* bao gồm loạn nhịp tim (mất nhịp và ngừng tim), các triệu chứng trên tiêu hóa (buồn nôn, nôn, chán ăn) và các triệu chứng thần kinh (rối loạn thị giác, mất phương hướng, chóng mặt). Mặc dù ngộ độc digoxin thường xuất hiện khi nồng độ trong huyết thanh >2 ng/mL, tình trạng ngộ độc vẫn có thể xảy ra ở nồng độ thấp hơn, đặc biệt khi có rối loạn điện giải như xảy ra đồng thời hạ kali và tăng magnesi máu.

Độc tính digoxin

Do có phạm vi điều trị hẹp, ngộ độc digoxin xảy ra khá thường xuyên. Các biểu hiện lâm sàng của ngộ độc digoxin cấp bao gồm loạn nhịp, chán ăn, chóng mặt và tăng kali máu. Ngộ độc digoxin mạn tính có biểu hiện tương tự, ngoài ra có thêm biểu hiện quầng thâm mắt, bất thường phân biệt màu xanh - vàng, mất thị lực, hôn mê *(bảng 3).* Kháng thể đặc hiệu của digoxin (DigiFab) đươc sử dụng để điều trị ngộ độc digoxin. DigiFab liên kết với digoxin tự do, tạo thành một phức hợp được thải trừ qua thận, do đó làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Kết luận

Việc sử dụng digoxin ngày càng hạn chế do phạm vi điều trị hẹp và yêu cầu giám sát

chặt chẽ. Thuốc có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn và có nhiều tương tác thuốc. Mặc dù vậy, digoxin vẫn còn có vai trò nhất định trong điều trị suy tim, rung nhĩ và còn được sử dụng ngoài phạm vi cấp phép (off-label). Thuốc được coi là liệu pháp điều trị bổ sung hơn là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân.

Bảng 2: Các tương tác thuốc với digoxin

Thuốc tương tác	Tác động lên nồng độ digoxin	Chú ý
Alprazolam	Tăng	Bệnh nhân cao tuổi đặc biệt có khả năng tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh. Cơ chế có thể do giảm thải trừ digoxin qua thận. Theo dõi nồng độ và giám sát biểu hiện ngộ độc digoxin.
Muối nhôm (nhôm hydroxyd, nhôm magaldrat)	Giảm	Giảm hấp thu digoxin. Dùng digoxin 2 giờ trước khi dùng các muối nhôm.
Amphotericin B	Tăng	Amphotericin B làm giảm nồng độ kali máu có thể gây ngộ độc digoxin.
Thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, dronedaron, propafenon, quinidin)	Tăng	Những thuốc này ức chế P-glycoprotein, làm giảm thải trừ digoxin. Cân nhắc giảm liều digoxin 30-50% khi bắt đầu sử dụng các thuốc chống loạn nhịp.
Thuốc kháng cholinergic	Tăng	Giảm nhu động đường tiêu hóa, có thể làm tăng hấp thu digoxin.
Thuốc chống ung thư (bleomycin, camustin, cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin, methotrexat, vincristin)	Giảm	Giảm hấp thu digoxin qua đường tiêu hóa có thể làm giảm nồng độ digoxin. Dùng digoxin dạng thuốc lỏng hoặc dạng viên nang chứa dịch thuốc thay cho dạng viên nén.
Thuốc chống nấm azol (itraconazol, ketoconazol)	Tăng	Ức chế chuyển hóa và thải trừ digoxin, làm tăng nồng độ digoxin. Theo dõi và có thể cần giảm liều digoxin.
Thuốc chẹn beta	Tăng	Digoxin và các thuốc chẹn beta làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và giảm nhịp tim, làm tăng nguy cơ chậm nhịp. Carvedilol có thể làm tăng nồng độ digoxin, tăng nguy cơ xuất hiện độc tính của digoxin. Cần theo dõi nồng độ digoxin và nhịp tim. Cân nhắc giảm 25% liều ở trẻ em.
Nhựa gắn acid mật	Giảm	Các thuốc này gắn với digoxin, làm giảm hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa và ức chế chu trình gan ruột. Dùng digoxin và các thuốc này cách xa nhau nhất có thể và hiệu chỉnh liều digoxin trong trường hợp cần thiết.
Thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, nifedipin, verapamil)	Tăng	Phối hợp thuốc chẹn kênh calci không phải dẫn chất dihydropyridin (verapamil, diltiazem) có thể có lợi trong kiểm soát rung nhĩ, tuy nhiên lại có tăng cường tác dụng trên nút nhĩ thất có thể gây ức chế tim. Diltiazem, nisoldipin và verapamil có thể làm tăng nồng độ digoxin do ức chế thải trừ digoxin qua thận hoặc đường ngoài thận. Theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết tương và hiệu chỉnh liều nếu cần.
Corticosteroid	Tăng	Rối loạn điện giải do corticosteroid có thể gây loạn nhịp do digitalis. Giám sát nồng độ kali và magnesi máu, và bổ sung các ion này nếu cần.

Thuốc tương tác	Tác động lên nồng độ digoxin	Chú ý
Thuốc lợi tiểu quai (furosemid)	Tăng	Thuốc lợi tiểu có thể gây rối loạn điện giải và loạn nhịp tim do digitalis. Giám sát nồng độ kali và magnesi, bổ sung các ion này nếu cần.
Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)	Tăng	Các kháng sinh làm giảm giáng hóa digoxin thông qua chuyển hóa bởi các vi khuẩn chí ở đại tràng, làm gia tăng sinh khả dụng của digoxin. Tương tác có thể vẫn còn duy trì trong vài tuần sau khi ngừng kháng sinh.
Metoclopramid	Giảm	Tăng nhu động ruột có thể làm giảm hấp thu digoxin.
Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (amilorid, spironolacton)	Tăng/ giảm	Có thể làm tăng tác dụng co cơ dương tính của digoxin, nồng độ digoxin huyết thanh có thể tăng. Spironolacton cản trở việc định lượng digoxin, khiến kết quả định lượng digoxin trong huyết tương cao hơn so với thực tế. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và chú ý các trường hợp giả tăng nồng độ digoxin.
Quinin	Tăng	Dùng đồng thời làm giảm thải trừ digoxin qua mật, làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và nguy cơ gây ngộ độc.
Rifamycin (rifampin)	Giảm	Có thể tăng độ thanh thải digoxin, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Thuốc chống trầm cảm ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetin, paroxetin)	Tăng	Có thể đẩy digoxin ra khỏi liên kết với protein huyết tương, làm tăng nồng độ digoxin ở dạng tự do.
Cỏ thánh John	Giảm	Tăng tốc độ chuyển hóa digoxin làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Sucralfat	Giảm	Dùng đồng thời làm giảm nồng độ và tác dụng của digoxin. Dùng cách xa nhau ít nhất 2 giờ.
Thuốc cường giao cảm (dopamin, adrenalin)	Tăng	Dùng đồng thời có nguy cơ gây loạn nhịp. Cơ chế chưa rõ.
Telmisartan	Tăng	Dùng đồng thời làm tăng khoảng 50% nồng độ đỉnh của digoxin và tăng khoảng 20% nồng độ tối thiểu, có thể gây ngộ độc.
Kháng sinh nhóm tetracyclin	Tăng	Thay đổi vi hệ đường tiêu hóa, tăng khả năng hấp thu digoxin.
Thuốc lợi tiểu thiazid (hydroclorothiazid)	Tăng	Rối loạn điện giải do thuốc lợi tiểu có thể gây ngộ độc digoxin. Theo dõi nồng độ kali và magnesi, bổ sung các ion này nếu cần.
Thioamid (methimazol, propylthiouracil)	Tăng	Các bệnh nhân cường giáp có chức năng tuyến giáp trở về bình thường có thể giảm thải trừ digoxin, dẫn đến tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Hormon tuyến giáp (levothyroxin)	Giảm	Các bệnh nhân nhược giáp có chức năng tuyến giáp trở về bình thường có thể tăng thải trừ digoxin, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Các chất đối kháng receptor vasopressin (conivaptan)	Tăng	Conivaptan làm giảm thải trừ digoxin, có thể làm tăng nồng độ digoxin huyết thanh, gây ngộ độc.

Bảng 3: Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp trong trường hợp ngộ độc digoxin

Tác dụng không mong muốn ngoài tim	Tác dụng không mong muốn trên tim mạch
Chán ăn Buồn nôn/nôn Đau thượng vị Rối loạn thị giác: có quầng mắt, sợ ánh sáng, nhìn đỏ-xanh hoặc vàng-xanh Mệt mỏi, suy nhược Lú lẫn, sa sút trí nhớ, các triệu chứng tâm thần	Loạn nhịp thất Block nhĩ thất Loạn nhịp nhĩ Chậm nhịp xoang

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG TEICOPLANIN Ở BỆNH NHÂN QUÁ MẪN VỚI VANCOMYCIN

Lương Anh Tùng

Tháng 4/2017, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) đã nhận được báo cáo về một bệnh nhân nam, 14 tuổi, sử dụng kháng sinh teicoplanin, dung môi glucose 5% để điều trị vết mổ. Sau khi dùng thuốc hơn một giờ, bệnh nhi có biểu hiện thở nhanh, rét run, sốt cao 38,9^{o}C, mạch nhẹ 114 lần/phút, huyết áp 95/60 mmHg, SpO2 80% và được xử trí bằng methylprednisolon tiêm tĩnh mạch, thở oxy. Thuốc nghi ngờ teicoplanin vẫn tiếp tục được sử dụng, nhưng được pha loãng và kéo dài thời gian truyền. Hai ngày sau, bệnh nhi nổi ban đỏ và ngứa toàn thân. Khai thác tiền sử cho thấy bệnh nhi đã từng bị nổi ban đỏ nhiều, ngứa sau truyền vancomycin. Mặc dù đây là phản ứng liên quan đến teicoplanin ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với vancomycin xảy ra ở Việt Nam duy nhất mà Trung tâm ghi nhận được tính đến nay, nhưng teicoplanin đã được phê duyệt có thể dùng thay thế vancomycin trong một số trường hợp nhiễm khuẩn, nên Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã rà soát lại các thông tin trong y văn liên quan đến việc thay thế này.

Teicoplanin và vancomycin là các kháng sinh glycopeptid, tương tự nhau về cấu trúc hóa học, cơ chế tác dụng, phổ tác dụng và đường thải trừ [1]. Các phản ứng có hại liên quan đến vancomycin hoặc teicoplanin bao gồm hội chứng người đỏ, sốt, nổi ban, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, độc tính trên thận, hội chứng quá mẫn do thuốc và các phản ứng khác [1], [2], [3].

Năm 2010, một tổng quan hệ thống so sánh tác dụng của teicoplanin và vancomycin trong điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn cho thấy tác dụng của teicoplanin tương đương với vancomycin về tỷ lệ điều trị khỏi trên lâm sàng, điều trị khỏi về vi sinh học và tử vong. Tuy nhiên, tổng số trường hợp tử vong thấp nên đánh giá về tác dụng của các thuốc với tiêu chí tử vong có thể chưa hoàn toàn chính xác [4]. Trước đó, một tổng quan khác cũng kết luận teicoplanin không thua kém vancomycin về hiệu quả điều trị và ít gây ra biến cố bất lợi hơn vancomycin, bao gồm các biến cố yêu cầu ngừng điều trị, độc tính trên thận và hội chứng người đỏ [5].

Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam, teicoplanin có thể được dùng thay thế vancomycin trong điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn Gram dương hiếu khí và yếm khí nặng, khi các thuốc khác không còn tác dụng. Teicoplanin cũng có thể dùng thay thế vancomycin hoặc metronidazol trong viêm đại tràng do kháng sinh. Khi phối hợp với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, teicoplanin không làm tăng độc với thính giác hoặc thận; vì vậy, teicoplanin phối hợp với gentamicin được dùng thay thế vancomycin và gentamicin trong dự phòng viêm nội tâm mạc [1]. Tuy nhiên, việc sử dụng teicoplanin ở bệnh nhân quá mẫn với vancomycin không phải lúc nào cũng phù hợp và thường không được khuyến khích [6], [7].

Phản ứng chéo giữa vancomycin và teicoplanin đã được ghi nhận trong nhiều tài liệu, bao gồm các trường hợp nghiêm trọng,

đe dọa tính mạng, như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng quá mẫn do thuốc, viêm mạch, phản ứng trên huyết học (đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính), co thắt phế quản, … [3-15]. Nguyên nhân có thể do vancomycin và teicoplanin có cấu trúc hóa học tương tự nhau, nên kháng thể của một trong các thuốc này được cho rằng sẽ có phản ứng chéo với thuốc còn lại [7]. Đây là phản ứng hiếm gặp, có thể do số trường hợp bệnh nhân dị ứng với vancomycin được chuyển sang sử dụng teicoplanin tương đối thấp.

Theo nghiên cứu của Yuan-Pin Hung và cộng sự trên các bệnh nhân gặp phản ứng sốt, nổi ban hoặc giảm bạch cầu trung tính do vancomycin, có khoảng 10% (12/117) gặp lại phản ứng đó sau khi chuyển sang sử dụng teicoplanin. Tuy nhiên, số trường hợp bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính do vancomycin xuất hiện lại phản ứng này sau khi dùng teicoplanin có thể lên đến 50% (4/8). Do đó, với bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính do vancomycin, cần thận trọng khi thay thế vancomycin bằng teicoplanin [8], thậm chí nên cân nhắc coi giảm bạch cầu trung tính do vancomycin là một chống chỉ định sử dụng teicoplanin để thay thế cho vancomycin [16].

Như vậy, cần thận trọng cân nhắc khi sử dụng teicoplanin ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với vancomycin do nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo bao gồm sốc phản vệ có thể xảy ra [1], [17]. Cần lưu ý, tiền sử "hội chứng người đỏ" với vancomycin không phải là một chống chỉ định sử dụng teicoplanin [17]. Linezolid có thể là một lựa chọn thay thế an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân gặp hội chứng quá mẫn do thuốc liên quan đến phản ứng chéo giữa vancomycin và teicoplanin [12].

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2015). Dược thư Quốc gia Việt Nam, Lần xuất bản thứ hai, trang 1326-8, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.

2. Bộ Y tế (2015). Dược thư Quốc gia Việt Nam, Lần xuất bản thứ hai, trang 1455-9, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.

3. S.-H. Hsiao, C.-H. Chou et al (2012). High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 37, 296–300.

4. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DDG, Silva E (2010). Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 6.

5. Svetitsky et al (2009). Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 53, 4069-79.

6. Esther de Vries et al (1994). *The Pediatric Infectious Disease Journal* vol. 13, no. 2, p. 167.

7. Jenny D. Knudsen, Michael Pedersen (1992). IgE-mediated Reaction to Vancomycin and Teicoplanin after Treatment with Vancomycin. *Scand J Infect Dis* 24, 395-396.

8. Yuan-Pin Hung et al (2009). Tolerability of Teicoplanin in 117 Hospitalized Adults With Previous Vancomycin-Induced Fever, Rash, or Neutropenia: A Retrospective Chart Review. *Clinical Therapeutics* vol. 31, no. 9, pp. 1977-86.

9. S.-H. Hsiao et al (2010). Teicoplanin-induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin-induced neutropenia: a case report and literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 35, 729–32.

10. Shu-Hwa Hsiao et al (2007). Glycopeptide-Induced Neutropenia: Cross-Reactivity Between Vancomycin and Teicoplanin. *The Annals of Pharmacotherapy* vol. 41, pp. 891-894.

11. Risa Tamagawa-Mineoka et al (2007). DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *International Journal of Dermatology* 46, 654–5.

12. Hyouk-Soo Kwon et al (2006). A Case of Hypersensitivity Syndrome to Both Vancomycin and Teicoplanin. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1108-10.

13. Marshall C, Street A, Galbraith K (1998). Glycopeptide-induced vasculitis-cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin. *J Infect* 37 (1):82-3.

14. Grek V, Andrien F, Collignon J, Fillet G (1991). Allergic cross-reaction of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 28(3):476-7.

15. McElrath MJ, Goldberg D, Neu HC (1986). Allergic cross-reactivity of teicoplanin and vancomycin. *Lancet* 1(8471):47.

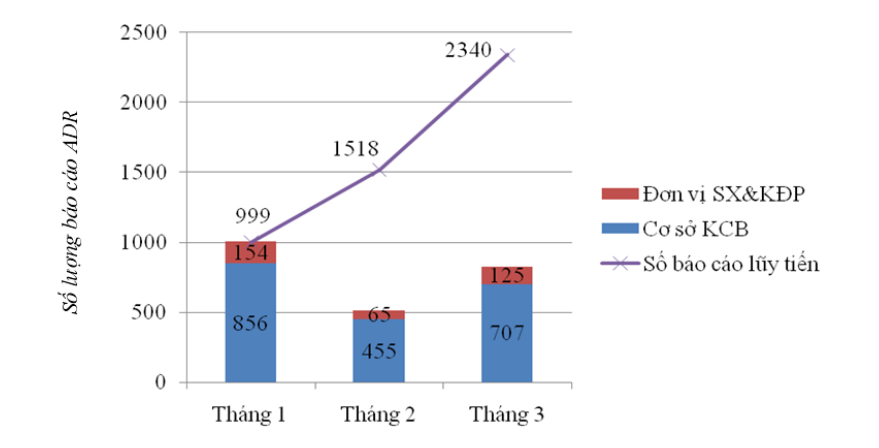
16. Miyazu D. et al (2016). DRESS by cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin. *Am J Case Rep* 17:625-31.

17. Product Information: Targocid 200mg powder for solution for injection/infusion or oral solution; Targocid 400mg powder for solution for injection/infusion or oral solution. Sanofi (per eMC), Guildford, United Kingdom, 2016.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR QUÝ I NĂM 2017

Trần Ngân Hà

Trong 3 tháng đầu năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận 2340 báo cáo ADR (tăng 28,6% so với cùng kỳ năm 2016). Trong đó, 2018 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 344 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 22 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh) *(hình 1).*



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR quý I năm 2017 lũy tiến theo từng tháng

1. Báo cáo ADR từ các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh

393 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của toàn bộ 61 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR trong quý I năm 2017. Hai tỉnh chưa tham gia báo cáo ADR là Hà Giang và Phú Yên. 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)*. Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 17,7% và 16,8% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). Tỉnh Khánh Hòa là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (95,4 báo cáo/1 triệu dân) *(bảng 2)*. Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội. Bệnh viện Chuyên khoa Tâm thần Khánh Hòa là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 4,1% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh *(bảng 3)*.

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (33,0%), bác sĩ - y sĩ (32,5%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (19,2%) *(hình 2).*

Trong số 2018 báo cáo có 19 báo cáo về các vấn đề không liên quan đến thuốc. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 1999 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 2388 thuốc (tỷ lệ vẫn duy trì 1,2 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 4 nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, ciprofloxacin, amoxicilin/chất ức chế enzym, levofloxacin), các thuốc điều trị lao (ethambutol và rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac) và thuốc chống loạn thần (haloperidol). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 12,0% (*bảng 4*).

2. Báo cáo ADR từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

Trong quý I năm 2017, 22 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ và 33 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ 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

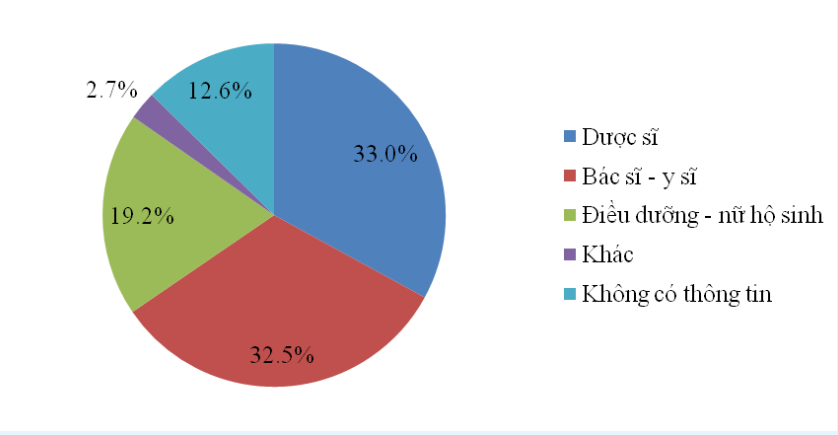
Bảng 1: Phân loại báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo

		Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=2018)
Vị trí địa lý	Tây Bắc Bộ	41	2,0
	Đông Bắc Bộ	148	7,3
	Đồng bằng sông Hồng	509	25,2
	Bắc Trung Bộ	179	8,9
	Nam Trung Bộ	322	16,0
	Đông Nam Bộ	477	23,6
	Đồng bằng sông Cửu Long	342	16,9
Tuyến	Trung ương	252	12,5
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	964	47,8
	Quận/huyện	541	26,8
	Cơ sở y tế ngành	49	2,4
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	57	2,8
	Cơ sở khám chữa bệnh tư nhân	155	7,7
Loại hình	Đa khoa	1379	68,3
	Chuyên khoa	639	31,7

Bảng 2: Danh sách 10 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=2018)
1	TP. Hồ Chí Minh	358	43,9	17,7
2	Hà Nội	339	47,0	16,8
3	Khánh Hòa	115	95,4	5,7
4	An Giang	88	40,8	4,4
5	Cần Thơ	84	67,3	4,2
6	Nghệ An	75	24,5	3,7
7	Đà Nẵng	69	67,1	3,4
8	Đồng Nai	57	19,6	2,8
9	Quảng Nam	40	27,0	2,0
10	Quảng Ninh	37	30,5	1,8

* Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2015.



Hình 2: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 3: Danh sách 10 cơ sở khám, chữa bệnh gửi báo cáo ADR nhiều nhất

TT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=2018)
1	Bệnh viện Chuyên khoa Tâm thần Khánh Hòa	Khánh Hòa	83	4,1
2	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	76	3,8
3	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	65	3,2
4	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	43	2,1
5	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	35	1,7
6	Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung ương	Hà Nội	30	1,5
7	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	29	1,4
8	Bệnh viện Phụ Sản Trung ương	Hà Nội	29	1,4
9	Bệnh viện Phụ Sản MêKông	TP. Hồ Chí Minh	27	1,3
10	Bệnh viện Vinmec	Hà Nội	27	1,3

Bảng 4: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

TT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=1999)
1	Cefotaxim	240	12,0
2	Ceftriaxon	138	6,9
3	Ceftazidim	100	5,0
4	Ciprofloxacin	99	5,0
5	Diclofenac	98	4,9
6	Haloperidol	79	4,0
7	Amoxicilin/chất ức chế enzym	78	3,9
8	Ethambutol	59	3,0
9	Levofloxacin	56	2,8
10	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	53	2,7

Bảng 5: Danh sách các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất

TT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=344)
1	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	93	27,0
2	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	78	22,7
3	VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd	74	21,5
4	VPĐD Novartis Pharma Services AG	23	6,7
5	Công ty Fresesius Kabi Việt Nam	15	4,4

phẩm ghi nhận là 344 (trong đó có 22 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh), tăng 47,6% so với cùng kỳ năm 2016. Các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất được tổng hợp trong *bảng 5.* Ngoài ra, các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là dung dịch thẩm phân màng bụng (27,0%), losartan (8,4%), bevacizumab (7,6%), erlotinib (4,9%), imatinib (4,9%).

3. Kết luận

Trong quý I năm 2017, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận đã tăng 28,6% so với cùng kỳ năm 2016, 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

và giám sát ADR cần tiếp tục được quan tâm thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Dược sĩ là một trong những 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, chống viêm) và các phản ứng có hại dễ được phát hiện (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

Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Mai Hoa

Fluoroquinolon: Cập nhật thông tin dược lý

Tiếp theo công văn số công văn số 24812/ QLD-TT ngày 21/12/2016 về việc cung cấp các thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn, hiệu quả của các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, ngày 27/4/2017, Cục Quản lý Dược tiếp tục có công văn số 5748/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin dược lý trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đối với kháng sinh nhóm này.

Theo đó, kháng sinh fluoroquinolon dùng đường toàn thân được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp, đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm xoang cấp tính do vi khuẩn. Tuy nhiên, do kháng sinh fluoroquinolon liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng và các tình trạng trên ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, nên chỉ sử dụng thuốc này cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

Mục "Cảnh báo và thận trọng" trên nhãn thuốc được bổ sung thêm thông tin:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gân, đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương.

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên.

Ngừng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến nhóm thuốc.

Cập nhật hướng dẫn sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) trừ aspirin về nguy cơ biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng

Trong thời gian qua, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới đã tiến hành phân tích, đánh giá độ an toàn trên tim mạch khi sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) trừ aspirin. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu và phân tích, nhiều Cơ quan Quản lý Dược phẩm (FDA Hoa Kỳ, EMA, TGA, Health Canada, HSA, ...) đã yêu cầu cập nhật nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng của các NSAID không phải aspirin để tăng cường

cảnh báo về việc tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong cũng như khuyến cáo sử dụng các NSAID không phải aspirin ở mức liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Tiếp theo công văn số 22982/QLD-TT, ngày 14/12/2015 về việc cung cấp các thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn của NSAID và không phải là aspirin, ngày 27/4/2017, Cục Quản lý Dược tiếp tục có công văn số 5749/ QLD-ĐK cập nhật hướng dẫn sử dụng NSAID và không phải aspirin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Theo đó, đối với tất cả các thuốc chống viêm không steroid, không phải aspirin và diclofenac dùng đường toàn thân: Bổ sung nguy cơ huyết khối tim mạch vào mục "Cảnh báo và thận trọng" và mục "Tác dụng không mong muốn" trên nhãn thuốc.

- Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

- Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

- Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng thuốc ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Riêng với thuốc chứa diclofenac dùng đường toàn thân (đường uống, tiêm và đặt trực tràng): Chống chỉ định cho bệnh nhân suy tim sung huyết (từ độ II đến độ IV theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não. Cần cân nhắc cẩn thận khi sử dụng diclofenac cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch rõ rệt (như tăng huyết áp, tăng lipid huyết thanh, đái tháo đường, nghiện thuốc lá).

Hydroxyzin: Cập nhật thông tin dược lý nhằm giảm thiểu nguy cơ liên quan đến nhịp tim

Trong thời gian qua, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã tiến hành đánh giá lại độ an toàn của thuốc chứa hoạt chất hydroxyzin và đưa ra các biện pháp mới nhằm giảm thiểu nguy cơ liên quan đến nhịp tim khi sử dụng các thuốc chứa hoạt chất hydroxyzin. Tiếp theo công văn số 20391/QLD-TT ngày 02/11/2015 của Cục Quản lý Dược về việc cung cấp các thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn của các thuốc chứa hoạt chất hydroxyzin, ngày 27/4/2017 Cục Quản lý Dược tiếp tục có công văn số 5750/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa hoạt chất hydroxyzin.

Theo đó, hydroxyzin cần được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Ở người lớn và trẻ em có cân nặng trên 40 kg, liều tối đa hàng ngày là 100 mg/ngày. Ở người cao tuổi, không nên sử dụng hydroxyzin, nếu bắt buộc phải dùng, liều dùng tối đa hàng ngày là 50 mg/ngày. Ở trẻ em có cân nặng dưới 40 kg, liều tối đa hàng ngày là 2 mg/kg/ngày.

Chống chỉ định hydroxyzin cho bệnh nhân có kéo dài khoảng QT mắc phải hoặc bẩm sinh; bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT bao gồm bệnh tim mạch, rối loạn điện giải nghiêm trọng (hạ kali máu, hạ magnesi máu), tiền sử gia đình có người đột tử do nguyên nhân tim mạch, chậm nhịp tim nghiêm trọng hoặc đang sử dụng các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh.

Chống chỉ định sử dụng kết hợp hydroxyzin với các thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh do làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim: các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidin, disopyramid) và nhóm III (như amiodaron, sotalol), một số thuốc kháng histamin, một số thuốc chống loạn thần (như haloperidol), một số thuốc chống trầm cảm (như citalopram, escitalopram), một số thuốc chống sốt rét (như mefloquin), một số thuốc kháng sinh (như erythromycin,

levofloxacin, moxifloxacin), một số thuốc kháng nấm (như pentamidin), một số thuốc tác dụng trên hệ tiêu hóa (như prucaloprid), một số thuốc được sử dụng trong ung thư (ví dụ toremifen, vandetanib), methadon.

Thận trọng khi sử dụng hydroxyzin cùng các thuốc làm chậm nhịp tim và gây hạ kali máu. Bên cạnh đó, hydroxyzin được chuyển hóa bởi enzym alcol dehydrogenase và CYP3A4, CYP3A5. Do đó, khi sử dụng đồng thời hydroxyzin với các thuốc có khả năng ức chế những enzym này có thể làm tăng nồng độ hydroxyzin trong máu.

Warfarin: Cập nhật nhãn về chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da

Ngày 30/3/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 4040/QLD-TT cung cấp các thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn, hiệu quả của các thuốc chứa warfarin. Sau đó là công văn số 5751/QLD-ĐK ngày 27/4/2017 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa warfarin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Theo công văn này, mục "Cảnh báo và thận trọng" trên nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cần được bổ sung thông tin về ***chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciphylaxis):*** Đây là hội chứng hiếm gặp và có tỷ lệ tử vong cao. Hội chứng này thường gặp trên bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối có lọc máu hoặc trên bệnh nhân có một số yếu tố nguy cơ như: thiếu hụt protein C hoặc S, tăng phosphat máu, tăng calci máu hoặc hạ albumin máu. Các trường hợp calci hóa mạch máu và hoại tử da đã được ghi nhận trên cả bệnh nhân sử dụng warfarin không có bệnh lý thận. Trong trường hợp xảy ra hội chứng này, bệnh nhân cần được xử trí thích hợp và cân nhắc ngừng sử dụng warfarin.

Chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciphylaxis) cũng được bổ sung vào mục "Tác dụng không mong muốn" trên nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dung thuốc.

Trước đây, tháng 7/2016, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Anh (MHRA) đã cảnh báo về nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciphylaxis) liên quan đến việc sử dụng thuốc chứa warfarin. Một cuộc rà soát trên toàn châu Âu cho thấy việc sử dụng warfarin có thể dẫn tới tình trạng calci hóa mạch máu và hoại tử da. Đây là một tình trạng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có tỷ lệ tử vong cao.

Testosteron: Cập nhật thông tin dược lý

Tháng 02/2015, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 2484/QLD-TT cung cấp thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn, hiệu quả của các thuốc chứa testosteron. Ngày 19/5/2017, Cục Quản lý Dược tiếp tục có công văn số 6922/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa testosteron.

Theo đó, testosteron được chỉ định điều trị thiểu năng sinh dục do thiếu hormon hướng sinh dục (do bẩm sinh hoặc mắc phải): thiếu hụt gonadotropin hoặc hormon kích thích giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH), tổn thương trục tuyến yên - dưới đồi do khối u, chấn thương, hoặc bức xạ. Độ an toàn và hiệu quả của testosteron trên nam giới bị thiểu năng sinh dục do lão hóa (còn được gọi là "thiểu năng sinh dục khởi phát muộn") chưa được chứng minh. Trước khi bắt đầu sử dụng testosteron, cần chẩn đoán xác định tình trạng thiểu năng sinh dục bằng cách đo nồng độ testosteron huyết thanh vào buổi sáng trong hai ngày khác nhau và kết quả nồng độ testosteron đo được đều thấp hơn khoảng giá trị bình thường.

Mục "Cảnh báo và thận trọng" trên nhãn thuốc cũng được cập nhật thêm các thông tin về nguy cơ tim mạch, lạm dụng testosteron và giám sát nồng độ testosteron huyết thanh. Trong đó, testosteron thường bị lạm dụng ở mức liều cao hơn khuyến cáo cho các chỉ định được phê duyệt hoặc sử dụng kết hợp với các hormon steroid sinh dục nam đồng hóa (anabolic androgenic steroid - AAS) khác. Lạm dụng AAS có thể dẫn đến các phản ứng có hại nghiêm trọng trên tim mạch và thần kinh. Nếu nghi ngờ có lạm dụng testosteron, cần kiểm tra nồng độ testosteron huyết thanh để đảm bảo nồng độ của thuốc nằm trong phạm vi điều trị. Tuy nhiên, nồng độ testosteron có thể nằm trong hoặc thấp hơn mức bình thường ở bệnh nhân lạm dụng các dẫn chất testosteron tổng hợp. Bác sĩ cần tư vấn bệnh nhân lưu ý các phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến lạm dụng testosteron và các AAS. Ngược lại, cần cân nhắc khả năng lạm

dụng testosteron và các AAS trên bệnh nhân gặp biến cố có hại nghiêm trọng trên tim mạch hoặc tâm thần.

Quý đồng nghiệp có thể tham khảo nội dung các văn bản trên tại địa chỉ
http://canhgiacduoc.org.vn

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Thị Tuyến, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Phương Thúy

Thay đổi thông tin kê đơn với các kháng sinh vancomycin: Khuyến cáo của EMA

Ngày 19/5/2017, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã khuyến cáo thay đổi thông tin kê đơn đối với các kháng sinh vancomycin để đảm bảo sử dụng phù hợp trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram (+).

Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc EMA đã đánh giá các dữ liệu sẵn có của các thuốc vancomycin đường tiêm truyền, đường tiêm và đường uống trong chiến lược cập nhật thông tin sản phẩm của các kháng sinh cũ nhằm chống lại tình trạng vi khuẩn kháng thuốc.

CHMP kết luận vancomycin đường tiêm truyền có thể tiếp tục sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng do một số vi khuẩn bao gồm tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA) ở bệnh nhân trong mọi lứa tuổi. Vancomycin cũng được sử dụng để dự phòng viêm màng trong tim do vi khuẩn ở bệnh nhân phẫu thuật tim mạch và điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc. Dạng uống vancomycin nên giới hạn sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do *Clostridium difficile.*

Do dữ liệu hiện có chưa đầy đủ để minh chứng việc sử dụng vancomycin trong điều trị viêm ruột do *S. aureus* và làm sạch vi khuẩn trong ruột ở bệnh nhân có hệ miễn dịch yếu, nên CHMP khuyến cáo không sử dụng vancomycin cho các chỉ định này.

Thêm vào đó, CHMP đã đánh giá về liều khuyến cáo của vancomycin đối với các chỉ định và nhóm bệnh nhân, và kết luận rằng liều khởi đầu của vancomycin dạng tiêm truyền nên được tính toán theo tuổi và cân nặng của bệnh nhân. Các khuyến cáo cập nhật dựa trên các dữ liệu cho thấy liều khuyến cáo trước đây thường dẫn đến nồng độ trong máu của vancomycin thấp hơn nồng độ tối ưu của thuốc, làm giảm hiệu quả điều trị của kháng sinh.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

** Dịch truyền vancomycin:*

- Dịch truyền vancomycin có thể được sử dụng ở bệnh nhân trong tất cả các lứa tuổi để điều trị nhiễm khuẩn mô mềm biến chứng, nhiễm khuẩn xương, khớp, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng và bệnh viện (bao gồm viêm phổi liên quan đến thở máy), viêm màng trong tim do vi khuẩn, viêm màng não do vi khuẩn cấp tính, nhiễm khuẩn huyết liên quan đến các nhiễm khuẩn trên. Thuốc này được sử dụng dự phòng phẫu thuật với bệnh nhân có nguy cơ viêm màng trong tim do vi khuẩn và để điều trị viêm phúc mạc liên quan đến thẩm phân phúc mạc.

- Liều khởi đầu khuyến cáo của dịch truyền vancomycin cần được tính toán dựa trên tuổi và cân nặng của bệnh nhân. Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng liều dùng hàng ngày khuyến cáo trước đây tạo ra nồng độ vancomycin trong huyết thanh thấp hơn nồng độ tối ưu.

- Bất cứ việc điều chỉnh liều nào sau đó nên dựa vào nồng độ thuốc trong huyết thanh để đạt nồng độ điều trị đích.

- Các dạng vancomycin dùng ngoài đường tiêu hóa được chấp nhận dùng đường uống có thể dùng để uống cho bệnh nhân ở mọi lứa tuổi để điều trị nhiễm khuẩn *Clostridium difficile.*

- Các dạng vancomycin dùng ngoài đường tiêu hóa được phê duyệt dùng qua đường phúc mạc có thể được sử dụng cho bệnh nhân ở mọi lứa tuổi để điều trị viêm phúc mạc liên quan đến thẩm phân phúc mạc.

** Các dạng viên nang vancomycin:*

- Do dữ liệu hiện có chưa đầy đủ để chứng minh hiệu quả của việc sử dụng vancomycin đường uống trong điều trị viêm ruột do tụ cầu và khử nhiễm đường tiêu hóa ở bệnh nhân có hệ miễn dịch yếu. Do vậy, không nên sử dụng vancomycin cho các chỉ định này.

- Viên nang vancomycin có thể được sử dụng cho bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên để điều trị nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*. Cần sử dụng các dạng bào chế phù hợp với trẻ nhỏ hơn.

- Liều tối đa của thuốc không nên vượt quá 2 g/ngày.

- Ở bệnh nhân có viêm ruột, nồng độ vancomycin trong huyết thanh khi sử dụng chế phẩm đường uống cần được theo dõi chặt chẽ.

Nhắc lại nguyên tắc sử dụng kali clorid đường tĩnh mạch: Khuyến cáo từ ANSM

Ngày 30/5/2017, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) thông báo đã ghi nhận các báo cáo sai sót về thuốc liên quan đến việc tiêm tĩnh mạch kali clorid (KCl) nồng độ cao trực tiếp, không qua pha loãng. Sai sót này có thể gây hậu quả nghiêm trọng, thậm chí tử vong cho người bệnh. ANSM đã nhắc lại rằng dung dịch KCl ưu trương chỉ được truyền tĩnh mạch chậm cho bệnh nhân sau khi đã được pha loãng.

**** Khuyến cáo dành cho bác sĩ: Tuân thủ các nguyên tắc kê đơn***

- Ưu tiên dùng dạng uống cho bệnh nhân hạ kali máu mức độ nhẹ đến trung bình.

- Ưu tiên kê đơn dạng túi đã được pha loãng trước.

- Luôn ghi rõ trên đơn thuốc:

+ Liều dùng: số g KCl cần truyền cho người lớn và số mmol/kg mỗi ngày đối với trẻ em: 1 g KCl = 13,4 mmol kali (K +).

+ Tổng thể tích dung môi (NaCl 0,9% hoặc glucose 5%).

+ Truyền tĩnh mạch.

+ Tốc độ truyền: truyền tĩnh mạch chậm không vượt quá 1 g KCl/giờ.

+ Đặc biệt chú ý áp dụng khuyến cáo phù hợp cho các bệnh nhân cần hạn chế dịch, bệnh nhi và bệnh nhân trong hồi sức tích cực.

+ Kiểm tra tổng lượng KCl và tương tác với các thuốc làm tăng kali máu.

**** Khuyến cáo dành cho điều dưỡng: Thuốc cần được pha loãng, truyền chậm***

- Đọc kỹ thông tin trên nhãn thuốc.

- Không nên bị gián đoạn khi pha chế thuốc và nên kiểm tra lại chế phẩm nếu có thể.

- Luôn pha loãng dung dịch ưu trương (nồng độ tối đa 4 g/L KCl hay 53,6 mmol/L kali với người lớn) hoặc sử dụng một túi pha loãng trước.

- Ghi trên nhãn liều lượng và tổng thể tích.

- Truyền tĩnh mạch chậm có kiểm soát tốc độ (không vượt quá 1 g KCl/giờ hay 13,4 mmol kali/giờ với người lớn).

- Giám sát các thông số lâm sàng và cận lâm sàng khi truyền.

- Không dùng đường tĩnh mạch trực tiếp và không bao giờ sử dụng thuốc theo đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

**** Khuyến cáo dành cho dược sĩ: Lưu trữ thuốc phù hợp***

- Ưu tiên việc cung cấp dung dịch được pha loãng trước.

- Hạn chế tối đa việc lưu trữ các dung dịch KCl đặc trong chăm sóc và cung cấp cho các cơ sở và thủ tục khi có nhu cầu khẩn cấp.

- Gắn nhãn cảnh báo ở nơi lưu trữ và đặt ở khu vực riêng với các dung dịch điện giải khác.

D. PHÂN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR
☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác :.....
☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại .....
☐ Có thể ☐ Không thể phân loại .....

18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?
☐ Thang WHO ☐ Thang Naranjo ☐ 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: ☐ Lần đầu/ ☐ 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: (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	☐	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	☐
2. Phân loại phản ứng • ☐ Thuốc mới ☐ Thuốc cũ • ☐ Nghiêm trọng ☐ Không nghiêm trọng	☐	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	☐
		5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	☐

6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng
☐ Đe dọa tính mạng/ gây tử vong ☐ Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện ☐ Gây dị tật/ tàn tật ☐ Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc

7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	☐	Ngày gửi ...../...../.....	8. Gửi báo cáo cho UMC	☐	Ngày gửi ...../...../.....

9. Kết quả thẩm định
☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác:.....
☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại .....
☐ Có thể ☐ 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***

Phụ lục 5

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 ☐ Nam ☐ 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

☐ Tử vong ☐ Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện ☐ Dị tật thai nhi

☐ Đe dọa tính mạng ☐ Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề ☐ Không nghiêm trọng

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng

☐ Tử vong do ADR ☐ Chưa hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Không rõ

☐ Tử vong không liên quan đến thuốc ☐ Đang hồi phục ☐ Hồi phục không có di chứng

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

STT	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	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ii	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
iii	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
iv	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

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*