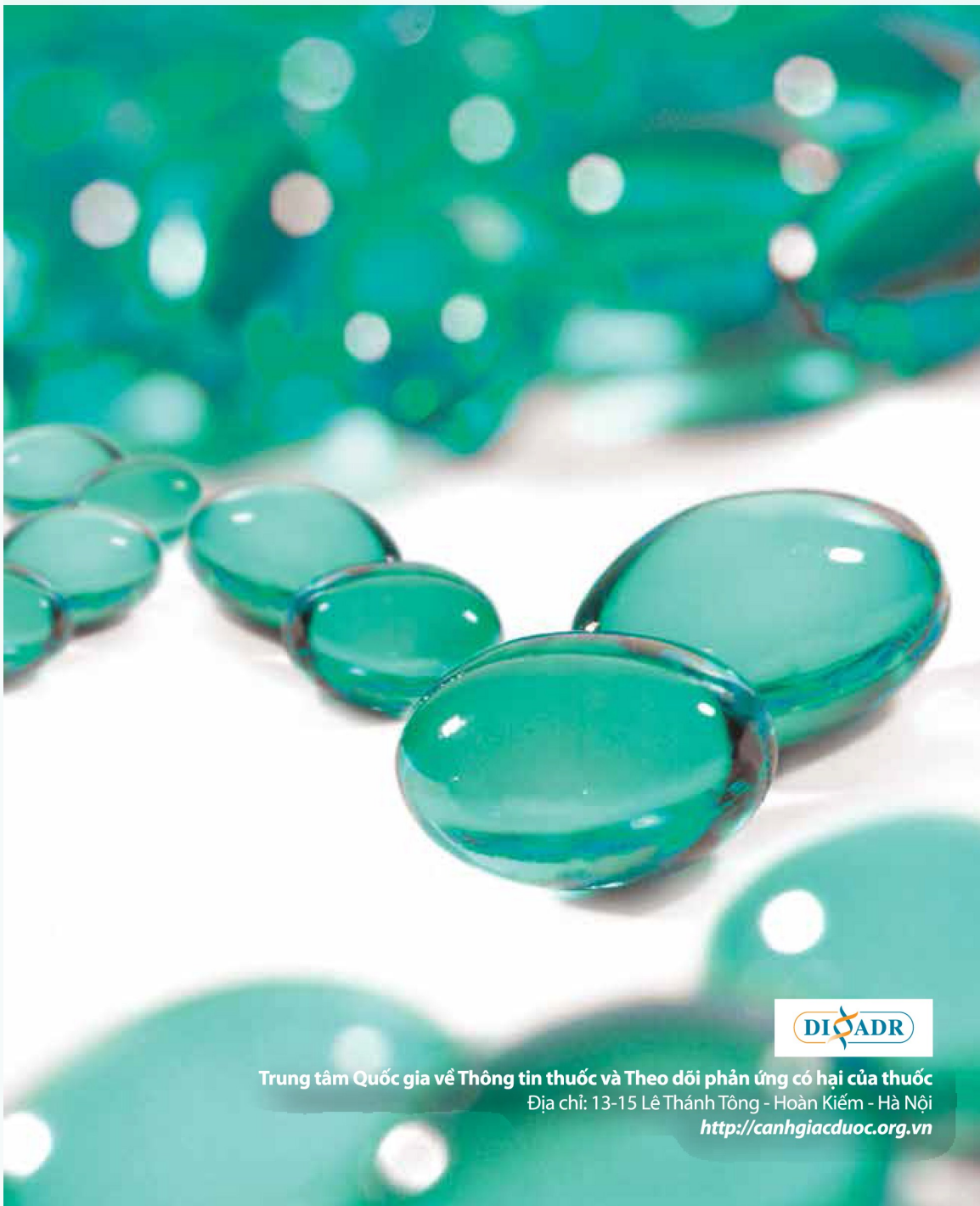


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 3-2017



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



PHẢN ỨNG QUÁ MÃN DO THUỐC: PHÁT BAN	1
PHẢN ỨNG QUÁ MÃN LIÊN QUAN ĐẾN OXALIPLATIN	6
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2017	9
CẢNH BÁO AN TOÀN THUỐC	12
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	13

Chịu trách nhiệm xuất bản: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

Ban biên tập: PGS. TS. Nguyễn Trường Sơn
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>

Thiết kế: KS. Đặng Bích Việt

DS. Lương Anh Tùng

PHẢN ỨNG QUÁ MÃN DO THUỐC: PHÁT BAN

Nguồn: *US Pharm.* 2017;42(6):32-36.

Người dịch: Lê Thị Quỳnh Giang, Lương Anh Tùng

Tóm tắt: Trong thực hành, dược sĩ có thể gặp các phản ứng trên da do thuốc, đặc trưng bởi các loại tổn thương da khác nhau từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Có nhiều thuốc tiềm ẩn gây các loại phản ứng trên da. Phản ứng trên da thường gặp bao gồm ngoại ban, mày đay, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm da tiếp xúc kích thích, hội chứng quá mẫn do thuốc, ban đỏ nhiễm sắc cố định, hồng ban đa dạng, phản ứng giống bệnh huyết thanh, nhạy cảm với ánh sáng, thay đổi sắc tố da và phản ứng giả dị ứng. Dược sĩ nên tra cứu khả năng xác định những loại phản ứng trên da do thuốc thường gặp, xác định các thuốc liên quan và đưa ra các khuyến cáo điều trị.

Trong thực hành, dược sĩ có thể gặp các phản ứng da trên do thuốc, đặc trưng bởi các loại tổn thương da khác nhau từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Công việc thường quy của dược sĩ trong thực hành dược bao gồm việc theo dõi các phản ứng có hại của thuốc. Việc đánh giá toàn diện về các thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn và thuốc có nguồn gốc tự nhiên được bệnh nhân sử dụng có thể giúp phát hiện các tác dụng không mong muốn, có thể bao gồm phản ứng trên da do thuốc (*drug-induced skin reaction*). Dược sĩ cần sử dụng các kỹ năng giải quyết vấn đề để xác định loại phản ứng trên da do thuốc mà bệnh nhân gặp phải, xác định mối liên hệ giữa phản ứng với tác nhân cụ thể, đưa ra các khuyến cáo điều trị phù hợp và tư vấn cho bệnh nhân.

ĐÁNH GIÁ VÀ QUẢN LÝ

Việc xác định một phản ứng trên da do thuốc thường thông qua chẩn đoán loại trừ. Cần loại trừ các loại ung thư da có thể gặp, cũng như nhiễm virus, bệnh lý hoặc dị ứng liên quan đến thức ăn. Phương pháp tiếp cận từng bước nên được áp dụng để xác định một ca phản ứng trên da do thuốc:

1. Khai thác tiền sử dùng thuốc đầy đủ của bệnh nhân, bao gồm tất cả các thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn và thuốc có nguồn gốc dược liệu. Xây dựng biểu đồ biểu diễn mối liên quan giữa thời gian phơi nhiễm với thuốc và phản ứng có hại, bao gồm ngày bắt đầu dùng và ngày ngừng sử dụng của tất cả các thuốc/chế phẩm. Ghi chép lại ngày dùng, liều dùng và dạng bào chế của

chế phẩm sớm nhất có thể. Ngừng sử dụng bất kỳ thuốc hoặc chế phẩm nào bị nghi ngờ.

2. Kiểm tra vùng da bị tổn thương, ghi lại các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân.

3. Xác định các dấu hiệu toàn thân liên quan có thể gặp, như sốt, thở khò khè, khó thở hoặc mụn nước trên da. Phản ứng liên quan đến nhiều triệu chứng toàn thân hoặc diễn biến xấu đi nhanh chóng cần được đánh giá y khoa ngay lập tức tại cơ sở y tế. Các phản ứng trên da do thuốc nghiêm trọng có thể gặp bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

4. Xác định thuốc gây phản ứng, loại phản ứng, đưa ra khuyến cáo điều trị và hướng dẫn bệnh nhân phòng tránh các phản ứng có hại trong tương lai.

CÁC LOẠI PHẢN ỨNG TRÊN DA DO THUỐC

Các phản ứng do thuốc có thể chia thành phản ứng liên quan đến miễn dịch và phản ứng không liên quan đến miễn dịch.

Các phản ứng liên quan đến miễn dịch bao gồm: Phản ứng ngoại ban do thuốc (typ IVb, qua trung gian bạch cầu ái toan - lympho T; typ IVc, qua trung gian gây độc tế bào - lympho T); phản vệ (typ I, IgE); phù mạch (typ I, IgE); mày đay (typ I, IgE); viêm da tiếp xúc dị ứng (typ IVa, qua trung gian đại thực bào - lympho T); hội chứng quá mẫn do thuốc (typ IVb, qua trung gian bạch cầu ái toan - lympho T); ban đỏ nhiễm sắc cố định; hồng ban đa dạng; và phản

ứng giống bệnh huyết thanh.

Các phản ứng không liên quan đến miễn dịch bao gồm: thay đổi ở móng, tăng sắc tố, thay đổi màu da, giả dị ứng và một số phản ứng da khác. Có thể xem hình ảnh của một số phản ứng trên da do thuốc ở trang web miễn phí DermNet New Zealand hoặc hệ thống phần mềm hỗ trợ quyết định lâm sàng của VisualDX.

CÁC PHẢN ỨNG THUỐC LIÊN QUAN ĐẾN MIỄN DỊCH

Phản ứng ngoại ban do thuốc (*exanthematous drug eruptions*): Các phản ứng ngoại ban do thuốc còn được biết đến là phát ban dạng sởi (*morbilliform*) hoặc dát sần (*maculopapular*), là những phản ứng thuốc thường gặp nhất. Đây là loại phản ứng quá mẫn muộn, xuất hiện từ 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc nhưng có thể xuất hiện ngay trong tuần đầu tiên sau khi ngừng thuốc; bệnh thường khỏi sau khi ngừng thuốc từ 1 đến 2 tuần. Sau khi ngừng thuốc, đôi khi phản ứng trở nên xấu hơn trước khi hồi phục dần. Khi sử dụng lại thuốc, ban đỏ thường xuất hiện lại trong 1 đến 3 ngày. Ban ngứa thường xuất hiện trên thân người hoặc vùng hăm rôi lan ra đối xứng đến các chi và cổ. Bàn tay, bàn chân và niêm mạc thường không bị ảnh hưởng. Trong hầu hết các trường hợp, các tổn thương phân bố đối xứng hai bên cơ thể. Ban có thể là những nốt đỏ có kích thước nhỏ như đầu đinh ghim (giống sởi) đến dạng tổn thương >4 mm hình bầu dục hoặc tròn, không có mụn nước hoặc mụn mủ. Các nốt ban có đường viền màu đỏ tươi và toàn bộ vùng tổn thương có màu đồng nhất. Nếu ban tiến triển, các vết tổn thương mới có thể xuất hiện và tổn thương cũ có thể lan rộng hơn. Ngứa với mức độ từ nhẹ đến nặng cũng là một triệu chứng của phản ứng này. Phản ứng tiến triển với các triệu chứng toàn thân được gọi là hội chứng quá mẫn do thuốc hoặc *phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân* (DRESS). Những thuốc thường liên quan đến phản ứng ngoại ban do thuốc được liệt kê trong *bảng 1*. Biện pháp điều trị các phản ứng do thuốc được trình bày trong *bảng 2*.

Mày đay (*urticaria*), phù mạch (*angioedema*), phản vệ (*anaphylaxis*): Mày đay, phù mạch và phản vệ là các phản ứng

typ I qua trung gian IgE, có thể xuất hiện đồng thời hoặc riêng lẻ. Phản ứng xảy ra khi IgE gắn với thuốc, dẫn đến giải phóng các chất trung gian của phản ứng viêm. Các triệu chứng xuất hiện trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây phản ứng. Phản ứng phản vệ không qua cơ chế miễn dịch gây giải phóng trực tiếp histamin (xem mục *Các phản ứng thuốc không liên quan đến miễn dịch*). Mày đay là các nốt ban đỏ, ngứa trên da. Phù mạch là phản ứng sưng các mô ở da, đặc biệt ở mặt và đường hô hấp. Phản vệ là đáp ứng đe dọa tính mạng xảy ra trong vòng vài phút sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây mẫn cảm, thường kèm theo mày đay và phù mạch; đặc trưng bởi suy hô hấp do phù nề đường hô hấp, có thể tụt huyết áp và sốc. Phản ứng trên tiêu hóa cũng có thể xuất hiện. Gần như tất cả các thuốc đều có thể gây ra dạng phản ứng miễn dịch này. Danh sách các thuốc nghi ngờ thường gặp được trình bày trong *bảng 1*.

Viêm da tiếp xúc dị ứng (*allergic contact dermatitis*): Viêm da tiếp xúc dị ứng thường xảy ra trong vòng 48 đến 72 giờ sau khi tiếp xúc với chất gây dị ứng; mức độ của phản ứng phụ thuộc vào độ nhạy cảm của bệnh nhân cũng như tác nhân gây dị ứng cụ thể. Phản ứng khởi phát ở vị trí phơi nhiễm với tác nhân gây dị ứng. Ban viêm da tiếp xúc có các mụn nước, ngứa (đôi khi nặng), đỏ da ở những điểm tiếp xúc với tác nhân gây dị ứng và có thể lan rộng; tổn thương có ranh giới rõ ràng và thường dẫn đến ban đỏ và bong tróc da. Các trường hợp cấp tính có thể bùng phát ban đỏ, mụn nước và bọt nước; các trường hợp mạn tính có thể có biểu hiện da dày lên kèm các vết rạn và nứt da.

Các tác nhân phổ biến bao gồm urushiol (cây thường xuân độc), niken, oxybenzon, neomycin và benzocain dùng tại chỗ; các tác nhân gây phản ứng chậm bao gồm neomycin, đồng và niken. Nếu không xác định được tác nhân tiếp xúc gây dị ứng, khuyến cáo sử dụng test áp bì để chẩn đoán. Niken là tác nhân phổ biến nhất được phát hiện thông qua test áp bì. Niken được tìm thấy trong khay cài quần áo, tiền xu, đồ trang sức, ghim vòng kẹp giấy, lưỡi dao cạo, dụng cụ sửa chữa và cả thực phẩm. Methylisothiazolinon là chất bảo quản được

Bảng 1: Các thuốc thường liên quan nhất đến phản ứng trên da^a

Phản ứng ngoại ban do thuốc	Hồng ban đa dạng	Tăng sắc tố da và thay đổi màu da
Paracetamol Alopurinol Thuốc chống co giật Thuốc chống trầm cảm Thuốc chống loạn thần Kháng sinh cephalosporin Kháng sinh fluoroquinolon Kháng sinh macrolid Minocyclin Kháng thể đơn dòng NSAID Kháng sinh penicilin Nhóm sulfonamid	Kháng sinh (amoxicilin, azithromycin, cephalosporin, ciprofloxacin, clindamycin, penicilin, các sulfonamid) Thuốc chống co giật (carbamazepin, phenytoin) Thuốc kháng nấm (fluconazol, terbinafin) Các kháng thể đơn dòng NSAID (celecoxib, ibuprofen, naproxen)	<i>Sắc tố móng do thuốc</i> Amiodaron Hydroxyurea Psoralen Kháng sinh tetracyclin (minocyclin) <i>Nám da</i> Estrogen <i>Sắc tố da</i> Bismuth (tăng sắc tố) Corticosteroid dùng tại chỗ (tăng hoặc giảm sắc tố, teo da, rạn, giãn mao mạch) Hydroxyurea (tăng sắc tố) Methotrexat (tăng sắc tố)
Mày đay, phù mạch, phản vệ Thuốc ức chế men chuyển angiotensin Kháng sinh beta-lactam ^b Chế phẩm máu (IV) Thuốc cản quang ^b NSAID (ASA, diclofenac, ibuprofen, naproxen) ^b Nhóm sulfonamid	Phản ứng giống bệnh huyết thanh Bupropion Cefaclor Kháng thể đơn dòng NSAID Kháng sinh penicilin Nhóm sulfonamid	Sắc tố nâu: Hydroxycloquin, latanoprost nhãn khoa, minocyclin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng Sắc tố xanh-đen: Thuốc điều trị sốt rét (cloroquin, hydroxycloquin, hydroquinon) Sắc tố xanh-xám: Amiodaron, vàng, minocyclin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng Sắc tố xanh: Minocyclin
Hội chứng quá mẫn do thuốc Alopurinol Thuốc chống co giật (carbamazepin, lamotrigin, oxacarbazepin, phenobarbital, phenytoin) Kháng sinh cephalosporin Isoniazid Metronidazol Mynocyclin Kháng sinh penicilin Nhóm sulfonamid Nhóm thienopyridin (clopidogrel, prasugrel, ticlopidin)	Viêm da tiếp xúc kích thích Acid (sulfuric) Base (ammonia, kali hydroxid, natri hydroxid) Chất tẩy rửa: Xà phòng, chất tẩy (natri lauryl sulfat, các chất khác) Bột mì Chất chống oxy hóa (benzoyl peroxid, natri hypoclorid) Găng tay cao su Dung môi (cồn, benzen) Nước tiểu Nước	Cảm giác trên da Long não: Tạo cảm giác mát. Ôt: Âm đến nóng rát, giảm dần nếu dùng liên tục. Menthol: Ban đầu mát, sau đó ấm. Methyl salicylat: Ấm. Niacin đường uống: Đỏ bừng và ấm ở mặt, tai và cổ.
Ban đỏ nhiễm sắc cố định Paracetamol Ampicilin Thuốc chống trầm cảm Thuốc điều trị sốt rét Thuốc chống loạn thần Nhóm barbiturat Chất tạo màu [xanh (blue) 1,2; đỏ (red) 40; vàng (yellow) 5, 6, 10] Kháng sinh fluoroquinolon NSAID (ASA, ibuprofen, naproxen) Phenolphthalein bán không kê đơn Kháng sinh penicilin Nhóm sulfonamid Kháng sinh tetracyclin	Dị ứng giả Thuốc ức chế men chuyển angiotensin Amphotericin B ASA ^b Thuốc cản quang ^b NSAID ^b Các opiat Vancomycin	

Ghi chú:
^aDanh sách các thuốc đường uống được xác định gây ra phản ứng trên da (trong nhiều báo cáo hoặc tổng quan, dữ liệu từ giám sát hậu mại hoặc thông tin kê đơn); không bao gồm hóa trị liệu và thuốc điều trị HIV.
^bPhản ứng hỗn hợp liên quan hoặc không liên quan đến miễn dịch.
 ASA: Acid acetylsalicylic; NSAID: Thuốc chống viêm không steroid.

Bảng 2: Điều trị phản ứng trên da do thuốc^a	
Phản ứng	Điều trị
Phản ứng ngoại ban do thuốc	Thuốc kháng histamin ^b
Mày đay, phù mạch, phản vệ	Thuốc kháng histamin ^b Glucocorticoid toàn thân: Prednison 0,5-1 mg/kg/ngày đường uống trong 3-5 ngày Montelukast (phù mạch) Adrenalin (trường hợp nặng)
Viêm da tiếp xúc dị ứng	Corticosteroid tại chỗ: Hiệu lực thấp (vùng da mỏng) ^c , trung bình ^d , cao ^e
Hội chứng quá mẫn do thuốc	Corticosteroid toàn thân: Prednison 1-2 mg/kg/ngày đường uống và giảm liều từ từ
Hồng ban cố định	Thận trọng theo dõi Corticosteroid tại chỗ: Hiệu lực thấp ^c , trung bình ^d Kháng histamin ^b
Hồng ban đa dạng	Kháng histamin ^b Corticosteroid tại chỗ: Hiệu lực thấp ^c , trung bình ^d
Phản ứng giống bệnh huyết thanh	Kháng histamin ^b NSAID (nếu có đau khớp) Corticosteroid toàn thân: Prednison 1 mg/kg/ngày đường uống
Viêm da tiếp xúc kích thích	Làm sạch nhẹ nhàng Kem làm ẩm Corticosteroid tại chỗ: Hiệu lực thấp ^c , trung bình ^d
Nhạy cảm ánh sáng: Ngộ độc ánh sáng	Kem chống nắng (dự phòng) Túi chườm mát NSAID Corticosteroid toàn thân (phản ứng nặng): Prednison 40-60 mg/ngày, đường uống trong 2-3 ngày
Dị ứng ánh sáng	Corticosteroid tại chỗ: Hiệu lực thấp ^c , trung bình ^d
Thay đổi màu và sắc tố: Tăng sắc tố Nám da	Hydroquinon tại chỗ Tretioin tại chỗ
Dị ứng giả	Thuốc kháng histamin ^b

^aTrong tất cả các trường hợp, ngừng thuốc nghi ngờ là trọng tâm của liệu pháp điều trị.
^bDiphenylhydramin 25-50 mg đường uống mỗi 6 giờ, hydroxyzin 25-50 mg đường uống mỗi 6 giờ, cetirizin 10-20 mg đường uống 2 lần/ngày.
^cDesonid 0,05% 2 lần/ngày, hydrocortison 2,5% 2-3 lần/ngày.
^dTriamcinolon 0,1% 2 lần/ngày, mometason 0,1% 2 lần/ngày, fluocinolon 0,01% 2 lần/ngày.
^eClobetasol 0,05% 2 lần/ngày, fluocinonid 0,05-0,1% 2 lần/ngày dùng hàng ngày
 NSAID: Thuốc chống viêm không steroid.

sử dụng trong mỹ phẩm, kem giữ ẩm và các sản phẩm dùng trong gia đình như nước tẩy rửa, dầu gội và khăn ướt. Coban là một thành phần của xi măng. Nhựa thơm Peru được tìm thấy trong nước hoa, gia vị và thuốc không kê đơn (OTC). Phenylenediamin có trong thuốc nhuộm tóc. Các thuốc có nguồn gốc tự nhiên có thể gây viêm da tiếp xúc bao gồm lô hội dùng tại chỗ, bạch quả, nhựa thơm Peru, keo ong, tinh dầu trà dùng tại chỗ và vitamin E dùng tại chỗ.

Hội chứng quá mẫn do thuốc (drug

hypersensitivity syndrome): Đây là phản ứng nghiêm trọng typ IVb, được xem như một phản ứng đặc ứng hoặc dị ứng. Trước đây, hội chứng quá mẫn do thuốc có liên quan đến DRESS, nhưng không phải tất cả các phản ứng đều có tăng bạch cầu ái toan; do đó, thuật ngữ hội chứng quá mẫn do thuốc mô tả chính xác về hội chứng này hơn. Các phát hiện khác nhau cho thấy một loạt các triệu chứng thường bắt đầu từ 1 đến 8 tuần sau lần đầu phơi nhiễm, có thể nặng hơn sau khi ngừng thuốc và có thể gây tử vong nếu

không được điều trị kịp thời. Hội chứng quá mẫn do thuốc bao gồm các nốt ban sần trên da do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan (đôi khi), sốt, phù mắt, sưng hạch bạch huyết, viêm họng, loét miệng và rối loạn chức năng cơ quan (gan, thận hoặc huyết học). Ban đỏ da có màu từ hồng nhạt đến đỏ đậm, với các vết dát hoặc sần đối xứng trên mặt và sau đó lan xuống thân người. Các triệu chứng có thể kéo dài từ 2 đến 3 tuần sau ngừng thuốc. Bệnh nhân mắc hội chứng quá mẫn do thuốc thường có các biến chứng toàn thân nặng hơn sau khi phản ứng ban đầu bắt đầu hồi phục. Các thuốc thường liên quan đến hội chứng quá mẫn do thuốc được liệt kê trong *bảng 1*.

Ban đỏ nhiễm sắc cố định (*fixed drug eruptions*): Các ban này là những tổn thương dạng ban đỏ, hình tròn trên da, gây đau hoặc ngứa. Tổn thương xuất hiện trong vòng 30 phút đến 8 giờ sau khi phơi nhiễm với thuốc và sẽ xuất hiện lại tại cùng vị trí khi tái phơi nhiễm. Các tổn thương có thể xuất hiện đơn độc hoặc nhiều vị trí, thường tại bàn tay, chân, mặt, môi, bộ phận sinh dục và niêm mạc miệng. Nếu ban có mụn nước, cần đánh giá thêm để loại trừ hoại tử thượng bì nhiễm độc. Tổn thương bao gồm những mảng từ đỏ đậm đến nâu, có thể có bóng nước ở giữa. Tầng sắc tố da xảy ra sau khi tổn thương ban đầu giảm dần. Chất tạo màu và các thành phần không có hoạt tính trong thuốc có thể gây ra phản ứng dị ứng. Thành phần chất tạo màu được liệt kê trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc. Các thuốc có liên quan đến ban đỏ nhiễm sắc cố định được liệt kê trong *bảng 1*.

Hồng ban đa dạng (*erythema multiforme*): Hồng ban đa dạng là một phản ứng qua trung gian miễn dịch và có thể bị nhầm lẫn với ban đỏ nhiễm sắc cố định. Dưới 10% các trường hợp hồng ban đa dạng có liên quan đến thuốc. Dấu hiệu của hồng ban đa dạng do thuốc có nhiều thay đổi nhưng có thể nhận biết được vì các tổn thương xuất hiện trong vòng 24 đến 72 giờ sau khi phơi nhiễm và rõ ràng trong 2 tuần. Trong hầu hết các trường hợp ở người trưởng thành, tác nhân là virus *Herpes simplex*; ở trẻ em, các tác nhân phổ biến nhất là kháng sinh penicilin, nhiễm trùng và virus. Các tổn thương đối xứng xuất hiện ở phần chi xa và có thể tiến triển ra phần giữa cơ thể, xuất hiện trên niêm mạc, hoặc cả hai. Tổn thương

điển hình là những nốt sần hình tròn <3 cm, có tâm (ban hình bia bắn). Tổn thương điển hình có 3 vùng màu khác nhau với bóng nước hoặc vảy ở giữa. Các tổn thương ban đỏ không điển hình là những sần tròn "bất thường" với hai vùng màu. Trong một số trường hợp, bệnh nhân có thể sốt, khó chịu và rối loạn chức năng cơ quan, được phát hiện qua các giá trị xét nghiệm bất thường. Các thuốc liên quan đến hồng ban đa dạng được liệt kê trong *bảng 1*.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh (*serum sickness-like reaction*): Phản ứng giống bệnh huyết thanh không liên quan đến phức hợp miễn dịch hoặc kháng thể như những trường hợp bệnh huyết thanh cổ điển. Phản ứng giống bệnh huyết thanh xảy ra trong vòng 5 đến 21 ngày dùng thuốc. Thông thường, dát sần hoặc ban mề đay xuất hiện ở vùng bụng dưới hoặc dưới cánh tay và lan ra lưng, thân dưới và các chi. Nếu thuốc được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, ban sẽ xuất hiện đầu tiên ở xung quanh vị trí tiêm. Tương tự bệnh huyết thanh, ban da thường xuất hiện sau giai đoạn tiền triệu chứng bao gồm sốt, khó chịu và sưng hạch bạch huyết. Cần loại trừ nhiễm virus do có biểu hiện tương tự phản ứng giống bệnh huyết thanh. Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường tự giới hạn và hồi phục trong vòng vài ngày đến vài tuần sau khi ngừng tác nhân gây phản ứng, nhưng đôi khi tiến triển dẫn đến phù nề đường hô hấp trên hoặc viêm mạch. Các thuốc liên quan đến phản ứng giống bệnh huyết thanh được liệt kê trong *bảng 1*.

CÁC PHẢN ỨNG THUỐC KHÔNG LIÊN QUAN ĐẾN MIỄN DỊCH

Viêm da tiếp xúc kích thích (*irritant contact dermatitis*): Viêm da tiếp xúc kích thích có nguyên nhân từ ma sát; phơi nhiễm quá nhiều với các yếu tố như nước, nhiệt hoặc lạnh; hoặc phơi nhiễm với băng dính, hóa chất, dung môi, chất tẩy rửa. Trong hầu hết các trường hợp, ban xuất hiện tại vị trí tiếp xúc với tác nhân, như bàn tay hoặc kẽ ngón tay. Đáp ứng kích thích có thể là phản ứng đầu tiên, sau đó các dấu hiệu của viêm da tiếp xúc dị ứng kèm theo xuất hiện. Ban xuất hiện là những mảng đỏ, khô và rạn hoặc bọt da. Ngứa, nóng rát và đau là các biểu hiện thường gặp; nếu ngứa không được điều trị, sẽ tăng nứt da, dày da và đóng vảy. Ban sẽ hồi phục nếu tránh được các tác nhân.

Miếng dán của dạng thuốc dán thấm qua da có thể gây viêm da tiếp xúc kích thích, với các dấu hiệu ban đỏ và triệu chứng ngứa hoặc nóng rát, xuất hiện lên đến 50% bệnh nhân. Có thể tránh phải ngừng sử dụng miếng dán bằng cách nhẹ nhàng gỡ bỏ miếng dán ra khỏi da và thay đổi vị trí dán. *Bảng 1* liệt kê các tác nhân liên quan đến viêm da tiếp xúc kích thích.

Nhạy cảm với ánh sáng (photosensitivity): Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng phổ biến nhất là ngộ độc ánh sáng (phototoxicity), với biểu hiện là vết cháy nắng mạnh ở vùng da phơi nhiễm với ánh sáng mặt trời. Những thuốc gây ngộ độc ánh sáng hấp thụ bức xạ tử ngoại A (UVA), biến đổi hóa học và gây phản ứng trên da. Phản ứng dị ứng ánh sáng (photoallergic reaction) là kết quả của bức xạ UVA hoạt hóa phản ứng kháng nguyên, xảy ra 24 giờ sau khi phơi nhiễm với ánh sáng mặt trời. Phản ứng này có mức độ từ nhẹ đến nặng, nổi ban giống viêm da tiếp xúc, ngứa, xuất hiện trên cả vùng da có và không phơi nhiễm với ánh sáng mặt trời. Sử dụng kem chống nắng phù hợp chống lại bức xạ UVA sẽ ngăn ngừa được cả phản ứng ngộ độc và dị ứng ánh sáng.

Thay đổi màu và sắc tố (pigmentation and color changes): Tăng sắc tố (hyperpigmentation) là kết quả của tăng nhanh số lượng tế bào hắc tố hoặc tăng sản xuất sắc tố. Những thuốc có thể gây tăng sắc tố bao gồm những thuốc gây ban đỏ nhiễm sắc cố định. Các thuốc cụ thể liên quan đến thay đổi màu hoặc sắc tố của móng tay hoặc da được liệt kê trong *bảng 1*. Nám da (melasma) là sự xuất hiện của những đốm màu nâu, đối xứng trên mặt - đặc biệt ở má, môi trên và trán - có liên quan đến nồng độ estrogen cao. Nám da có thể liên quan đến mang thai (chloasma). Nám da phổ biến hơn

ở phụ nữ ở châu Á, Nam Mỹ và Trung Đông. Sau ngừng sử dụng estrogen, sự thay đổi màu da do nám có thể là vĩnh viễn.

Dị ứng giả (pseudoallergy): Dị ứng giả có biểu hiện tương tự phản ứng miễn dịch, nhưng không qua trung gian miễn dịch thực sự. Phản ứng được gây ra do giải phóng histamin với biểu hiện từ phát ban khu trú đến các phản ứng đe dọa tính mạng như phù mạch, hạ huyết áp và phản vệ. Phản ứng dị ứng giả có thể nặng như các phản ứng qua trung gian miễn dịch và việc điều trị cũng tương tự. Các thuốc liên quan đến phản ứng dị ứng giả được liệt kê trong *bảng 1*. Ví dụ kinh điển là hội chứng người đỏ (red man syndrome) do vancomycin. Việc truyền nhanh vancomycin có thể gây giải phóng trực tiếp histamin và các chất trung gian hóa học khác từ các tế bào mast trên da, gây ngứa, đỏ bừng và phát ban, ban đầu xuất hiện quanh vùng cổ và mặt, sau đó tiến triển tới ngực và các bộ phận khác của cơ thể. Các thuốc chống co giật như phenytoin, phenobarbital, carbamazepin và lamotrigin có thể liên quan đến phản ứng quá mẫn không do miễn dịch.

Cảm giác trên da (skin sensations): Các thuốc gây ra các cảm giác trên da được liệt kê trong *bảng 1*.

KẾT LUẬN

Phản ứng trên da có thể xảy ra khi phơi nhiễm với một số thuốc. Những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân giúp cán bộ y tế xác định được loại phản ứng trên da do thuốc cụ thể. Ngoài ra, mỗi liên quan có thể được xác định thông qua tiền sử dùng thuốc và thời gian phơi nhiễm với thuốc. Sau khi được xác định, cần ngừng sử dụng tác nhân gây phản ứng, đưa ra các khuyến cáo điều trị và tư vấn cho bệnh nhân để phòng tránh các phản ứng có hại trong tương lai.

PHẢN ỨNG QUÁ Mẫn LIÊN QUAN ĐẾN OXALIPLATIN

DS. Nguyễn Hoàng Anh

Oxaliplatin là một dẫn chất platinum thể hệ ba, tạo liên kết chéo với ADN, qua đó ức chế sự tổng hợp, phiên mã cũng như các chức năng khác của ADN. Khác với các dẫn

chất platinum khác, các enzym sửa chữa ADN không thể nhận ra phức hợp (adduct) oxaliplatin-ADN do kích thước lớn và kỵ nước hơn. Vì vậy, phức hợp được hình thành bởi oxaliplatin có hiệu quả trong ức chế tổng

hợp ADN hơn cisplatin và carboplatin [1]. Oxaliplatin thường được sử dụng kết hợp với fluorouracil và leucovorin trong điều trị ung thư đại trực tràng và một số bệnh lý ác tính khác [2].

Tương tự các hóa trị liệu khác trong điều trị ung thư, oxaliplatin có khả năng gây các phản ứng quá mẫn với nhiều mức độ khác nhau. Phản ứng có thể xảy ra trong vòng vài phút sau khi sử dụng thuốc và ở bất cứ chu kỳ điều trị nào, tuy nhiên tỷ lệ xảy ra phản ứng tăng lên khi bệnh nhân đã qua nhiều chu kỳ điều trị. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ xảy ra phản ứng dao động từ 13,7% đến 15% [3]. Một nghiên cứu khác trên 393 bệnh nhân Hàn Quốc ghi nhận

10,7% bệnh nhân điều trị với các phác đồ có chứa oxaliplatin gặp phản ứng quá mẫn mặc dù đa số bệnh nhân đều được dự phòng với dexamethason. Phản ứng xảy ra sau trung bình 8 chu kỳ điều trị (dao động từ 1-12), thời gian trung bình khởi phát phản ứng là 40 phút từ lúc bắt đầu truyền (dao động từ 10-120) [4]. Phản ứng quá mẫn có biểu hiện đa dạng trên nhiều hệ cơ quan, bao gồm các triệu chứng nhẹ như nóng bừng, ngứa, rét run, cho đến các phản ứng nặng, đe dọa tính mạng như tụt huyết áp, co thắt phế quản, thậm chí sốc phản vệ. Các biểu hiện thường gặp nhất của phản ứng quá mẫn được tổng hợp tại *bảng 1* [5].

Bảng 1: Một số biểu hiện phản ứng quá mẫn trên các hệ cơ quan

Hệ cơ quan	Biểu hiện
Da	Đỏ bừng, ngứa, rát da, toát mồ hôi, đỏ da toàn thân, nổi mề đay, sẩn đỏ, phù nề, phù mắt.
Thần kinh trung ương	Bồn chồn, run, rối loạn thị giác, chóng mặt, chảy nước mắt
Tim mạch	Tụt huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, đau thượng vị
Hô hấp	Giảm bão hòa oxy, co thắt phế quản, co thắt thanh quản, hắt hơi, thở khò khè, khó thở, suy hô hấp
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau quặn bụng
Chuyển hóa	Sốt, ớn lạnh
Toàn thân	Phù mạch, phản vệ

Bảng 2: Một số biểu hiện phản ứng quá mẫn liên quan đến oxaliplatin trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh giai đoạn 2010-2016

STT	Tên biểu hiện	Số lượng (báo cáo)	Tỷ lệ (%) (N=94)
1	Dị ứng ngoài da (mày đay, ban đỏ, ngứa)	46	49
2	Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ	26	28
3	Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy)	17	18
4	Khó thở, SpO ₂ giảm	13	14

Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR được gửi đến từ các cơ sở khám, chữa bệnh tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2010-2016 đã ghi nhận 94 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến các chế phẩm có chứa oxaliplatin với các biểu hiện chính được mô tả trong *bảng 2*.

Cơ chế gây phản ứng quá mẫn của

oxaliplatin hiện còn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên, test trong da với oxaliplatin cho kết quả dương tính ở đa số bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc cho thấy đây có thể là phản ứng quá mẫn typ I thông qua trung gian IgE. Một số phản ứng có thể do giải phóng histamin hoặc cytokin không qua trung gian miễn dịch, bởi vì bệnh nhân có

thể tái sử dụng thuốc sau khi được dự phòng với thuốc kháng histamin và corticosteroid [1].

Khi xảy ra phản ứng quá mẫn, cần ngừng truyền thuốc ngay lập tức, đánh giá nhanh người bệnh và thực hiện kịp thời các can thiệp để duy trì ổn định tình trạng đường thở, tuần hoàn của bệnh nhân. Các biện pháp chung bao gồm thở oxy, bù dịch, nếu có hạ huyết áp nặng có thể cần truyền dung dịch keo để làm tăng thể tích tuần hoàn, sử dụng thuốc tùy thuộc tình trạng lâm sàng của bệnh nhân như adrenalin, diphenhydramin, ranitidin, có thể cần sử dụng thêm salbutamol (nếu có co thắt phế quản không đáp ứng với adrenalin), dopamin (nếu huyết áp không cải thiện bằng bù dịch và adrenalin), glucagon (bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta); sử dụng corticosteroid thường không có hiệu quả nhanh nhưng có thể giúp phòng ngừa các phản ứng muộn hoặc tái phát [3].

Theo khuyến cáo chung, không nên sử dụng lại oxaliplatin trên bệnh nhân đã gặp phản ứng quá mẫn. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân đã có đáp ứng tốt với oxaliplatin trong khi các biện pháp điều trị khác không hiệu quả, bác sĩ điều trị có thể cân nhắc tái sử dụng thuốc cùng với biện pháp dự phòng, mặc dù hiệu quả của các biện pháp này vẫn chưa được chứng minh chắc chắn và vẫn có ghi nhận bệnh nhân sau khi được dự phòng mẫn cảm vẫn gặp phản ứng nặng hơn khi tái sử dụng thuốc [1], [5]. Bệnh nhân bị phản ứng quá mẫn mức độ nhẹ đến trung bình có thể tiếp tục sử dụng oxaliplatin khi được dự phòng bằng corticosteroid, kháng histamin và kéo dài thời gian truyền lên 6 giờ thay vì 2 giờ như thông thường. Đối với bệnh nhân gặp phản ứng quá mẫn nặng, điều trị dự phòng trước khi truyền thuốc tỏ ra không có hiệu quả, tuy nhiên, một số báo cáo đơn lẻ đã ghi nhận việc tái sử dụng oxaliplatin thành công sau khi sử dụng phác đồ giải mẫn cảm ở những bệnh nhân gặp phản ứng quá mẫn nặng và không có lựa chọn điều trị ngoài oxaliplatin [1], [5], [6], [7].

Bệnh nhân sau khi gặp phản ứng quá mẫn lần đầu nên được thử test da theo một quy trình chuẩn để đánh giá nguy cơ gặp phản ứng quá mẫn. Test lấy da và test trong da có giá trị dự đoán âm tính rất cao, dao động từ 0,92-0,99 do đó bệnh nhân có cả 2

kết quả test lấy da và test trong da âm tính có thể tiếp tục điều trị với oxaliplatin. Tuy nhiên kết quả test da âm tính không hoàn toàn loại trừ khả năng bệnh nhân tiếp tục gặp phản ứng quá mẫn, thậm chí là sốc phản vệ với oxaliplatin [2], [3].

Tài liệu tham khảo

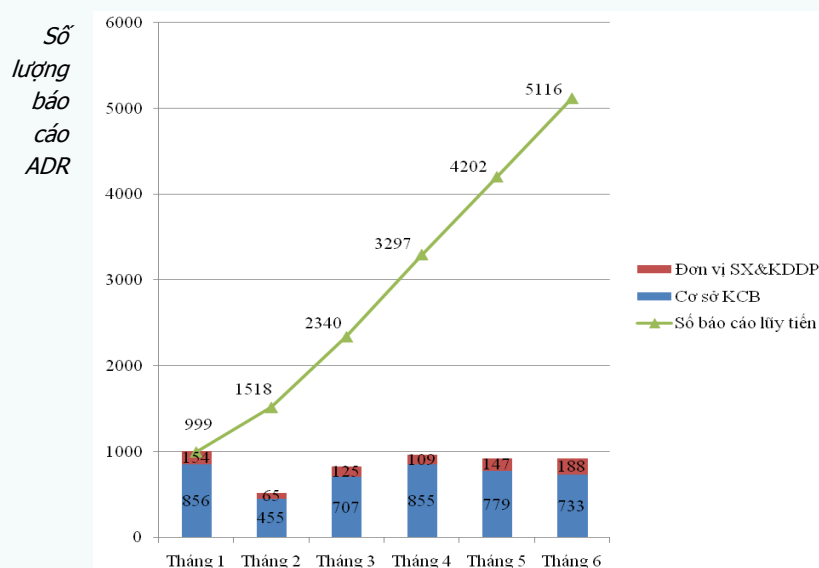
1. Hewitt, M. R., & Sun, W. (2006). "Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management", *Clinical colorectal cancer*, 6 (2), 114-117.
2. J Martin-Lazaro, JL Fírvida, P Berges-Gimeno (2014), "Anaphylaxis After Oxaliplatin Allergy Skin Testing", *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(4), 269-270.
3. Syrigou, E., Syrigos, K., & Saif, M. W. (2008), "Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents", *Current allergy and asthma reports*, 8(1), 56-62.
4. Kim MY, et al (2012), "Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: clinical features and risk factors in Koreans", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(4), 1209-1215.
5. K Bonosky et al (2005), "Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: What Nurses Need to Know", *Clin J Oncol Nurs*, 9(3), 325-330.
6. Kidera, Yasuhiro, et al (2011). "High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin", *International journal of clinical oncology*, 16(3), 244-249.
7. Thomas, R. R., Quinn, M. G., Schuler, B., & Grem, J. L. (2003), "Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin", *Cancer*, 97(9), 2301-2307.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2017

Trần Ngân Hà

Trong 6 tháng đầu năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận 5116 báo cáo ADR (tăng 10,7% so với cùng kỳ năm 2016). Trong đó, 4385 báo cáo ADR được gửi

từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 788 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 57 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh) (hình 1).



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR 6 tháng đầu năm 2017 lũy tiến theo từng tháng

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

Tính đến hết ngày 30/6/2017, 598 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của toàn bộ 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo vẫn 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 18,1% và 16,2% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). Thành phố 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 (159,4 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 Từ Dũ là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 2,8% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 3).

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ

(40,6%), bác sĩ - y sĩ (28,5%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (19,4%) (hình 2).

Trong số 4385 báo cáo có 22 báo cáo về chất lượng thuốc và 8 về các vấn đề khác. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 4355 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 5345 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 beta lactamase, cefuroxim), 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).

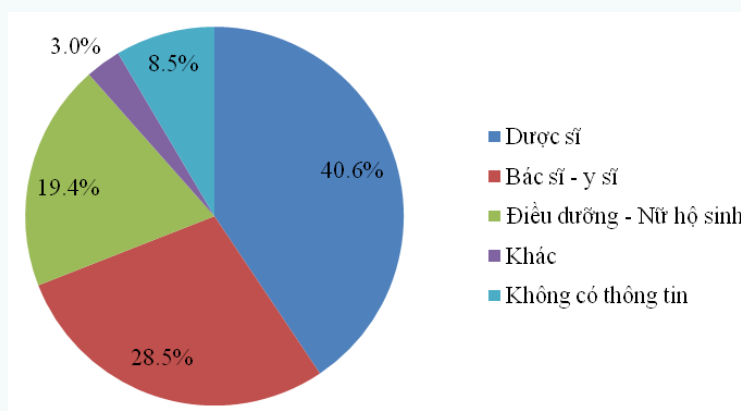
Báo cáo ADR từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

Trong 6 tháng đầu năm 2017, 32 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ và 39 đơn vị sản xuất và

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=4385)
Vị trí địa lý	Tây Bắc Bộ	140	3,2
	Đông Bắc Bộ	396	9,0
	Đồng bằng sông Hồng	1099	25,1
	Bắc Trung Bộ	389	8,9
	Nam Trung Bộ	619	14,1
	Đông Nam Bộ	1045	23,8
	Đồng bằng sông Cửu Long	697	15,9
Tuyến	Trung ương	534	12,2
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	2070	47,2
	Quận/huyện	1226	28,0
	Cơ sở y tế ngành	99	2,3
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	126	2,9
	Cơ sở khám chữa bệnh tư nhân	330	7,5
Loại hình	Đa khoa	2887	65,8
	Chuyên khoa	1498	34,2

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=4385)
1	TP. Hồ Chí Minh	795	97,6	18,1
2	Hà Nội	709	98,3	16,2
3	Khánh Hòa	185	153,5	4,2
4	An Giang	183	84,8	4,2
5	Cần Thơ	178	142,6	4,1
6	Đà Nẵng	164	159,4	3,7
7	Nghệ An	146	47,7	3,3
8	Quảng Ninh	115	94,9	2,6
9	Đồng Nai	112	38,5	2,6
10	Phú Thọ	72	52,6	1,6

* 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=4385)
1	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	121	2,8
2	Bệnh viện Chuyên khoa Tâm thần Khánh Hòa	Khánh Hòa	102	2,3
3	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	99	2,3
4	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	94	2,1
5	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	67	1,5
6	Bệnh viện Phụ Sản Mê Kông	TP. Hồ Chí Minh	64	1,5
7	Bệnh viện Phụ Sản Trung ương	Hà Nội	61	1,4
8	Viện Huyết Học - Truyền Máu Trung ương	Hà Nội	60	1,4
9	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	56	1,3
10	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	54	1,2

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

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=4355)
1	Cefotaxim	524	12,0
2	Ceftriaxon	282	6,5
3	Ceftazidim	218	5,0
4	Ciprofloxacin	211	4,8
5	Diclofenac	206	4,7
6	Amoxicilin/chất ức chế beta lactamase	167	3,8
7	Ethambutol	165	3,8
8	Haloperidol	150	3,4
9	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	133	3,1
10	Cefuroxim	115	2,6

Bảng 5: Danh sách 10 đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=788)
1	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	255	32,4
2	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	174	22,1
3	VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd	108	13,7
4	VPĐD Novartis Pharma Services AG	57	7,2
5	VPĐD AstraZeneca Singapore Pte Ltd	32	4,1
6	Công ty Fresenius Kabi Việt Nam	29	3,7
7	Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam	21	2,7
8	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	17	2,2
9	VPĐD Bayer (South East Asia) Pte Ltd	13	1,6
10	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	9	1,1

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 phẩm ghi nhận là 788 (trong đó có 57 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh), tăng 36,3% so với cùng kỳ năm 2016. Các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất được liệt kê 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 (22,1%), erlotinib (12,1%), bevacizumab (6,1%), imatinib (5,3%) và losartan (4,7%).

Kết luận

Trong 6 tháng đầu năm 2017, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận đã tăng 10,7% 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 ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn

nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Dược sĩ là 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 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

Lương Anh Tùng (tổng hợp)

Rút số đăng ký, đình chỉ lưu hành trên toàn quốc và thu hồi thuốc Proctolog (trimebutin/ruscogenins)

Ngày 18/8/2017, Cục Quản lý Dược đã có Quyết định số 303/QĐ-QLD về việc rút số đăng ký lưu hành thuốc ra khỏi danh mục các thuốc được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam, đình chỉ lưu hành và thu hồi thuốc đang lưu hành tại Việt Nam.

Theo đó, các thuốc bị rút số đăng ký, đình chỉ lưu hành trên toàn quốc và thu hồi bao gồm Proctolog (trimebutin/ruscogenins), nhà sản xuất: Farmea, công ty đăng ký: Pfizer (Thailand) Ltd dạng kem bôi trực tràng (số đăng ký VN2-71-16, VN-8247-09) và viên đặt (số đăng ký VN-6763-08).

Trước đó, nhận thấy lợi ích không vượt trội hơn nguy cơ đối với chế phẩm kem bôi và viên đặt trực tràng có chứa trimebutin và ruscogenins dựa trên các dữ liệu cập nhật về độ an toàn và hiệu quả của thuốc, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã quyết

định thu hồi và rút chế phẩm này ra khỏi thị trường Pháp từ ngày 06/7/2017.

Tạm ngừng lưu hành một số lô sinh phẩm y tế Human Albumin 20%, công ty sản xuất: Human BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company - Hungary

Ngày 07/9/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13868/QLD-TT về việc tạm ngừng lưu hành một số lô sinh phẩm y tế do nghi ngờ nhiễm bệnh Creutzfeld-Jakob.

Theo đó, để đảm bảo an toàn cho người sử dụng, trong thời gian Cục Quản lý Dược phối hợp với Viện Dinh dưỡng và Dược phẩm Quốc gia Hungary (OGYEI) kiểm tra và đánh giá tính an toàn của sản phẩm Human Albumin 200 g/l, Cục Quản lý Dược yêu cầu tạm ngừng mua, bán và sử dụng trên toàn quốc đối với các lô sinh phẩm y tế Human Albumin 20% (200 g/l) lọ 50 ml, công ty sản xuất: Human BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company - Hungary, số lô 29610616, 29700916, 29590616.

Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh cần tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại (ADR) của các thuốc nêu trên (nếu có) và gửi báo cáo ADR về Trung tâm quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo

dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh.

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

Dương Khánh Linh, Lê Ngọc Quỳnh, Nguyễn Thị Tuyền,
Nguyễn Mai Hoa, Lương Anh Tùng

Chống chỉ định các chế phẩm methylprednisolon đường tiêm chứa lactose trên bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò: Khuyến cáo của ANSM

Ngày 05/9/2017, ANSM đã thông báo cho các cán bộ y tế về việc các chế phẩm methylprednisolon đường tiêm có chứa lactose bị chống chỉ định trên bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò.

Lactose đóng vai trò tá dược trong các chế phẩm này được chiết xuất từ sữa bò, do đó có thể lẫn dư lượng protein sữa bò có thể gây ra các phản ứng dị ứng trên bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò. Sử dụng các chế phẩm này trong điều trị phản ứng dị ứng cấp có thể làm nặng thêm tình trạng dị ứng đã có hoặc xuất hiện phản ứng nặng trên những bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò.

Nên cân nhắc đến khả năng dị ứng với protein sữa bò nếu các triệu chứng nặng thêm hoặc xuất hiện các triệu chứng dị ứng mới sau khi sử dụng các chế phẩm này. Khi đó, cần ngừng ngay việc sử dụng các chế phẩm này và xử trí hợp lý cho bệnh nhân.

Trước đó, ngày 01/8/2017, Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) đã xác nhận các khuyến cáo của Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) về việc cập nhật tờ thông tin sản phẩm của các chế phẩm methylprednisolon đường tiêm chứa lactose để thể hiện rằng các chế phẩm này không được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng với protein sữa bò.

Nguy cơ hiếm gặp hắc võng mạc trung tâm thanh dịch khi dùng

corticosteroid đường toàn thân và tại chỗ

Trong bản tin Drug Safety Update tháng 8/2017, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) cảnh báo nguy cơ hiếm gặp hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (central serous chorioretinopathy - CSCR) khi dùng corticosteroid đường toàn thân và tại chỗ.

Corticosteroid được sử dụng cho nhiều chỉ định trong điều trị hoặc ngăn ngừa các triệu chứng viêm và dị ứng, thường bao gồm hen và viêm mũi dị ứng; các rối loạn viêm hệ thống, ví dụ viêm khớp dạng thấp; các bệnh về da như eczema.

CSCR được đặc trưng bởi sự tích tụ dịch dưới võng mạc ở cực sau đáy mắt, cuối cùng dẫn đến bong võng mạc. CSCR thường chỉ ảnh hưởng đến một mắt và có thể gây nhìn mờ và biến dạng, trong đó các vật thể khi quan sát bằng mắt bị ảnh hưởng thường nhỏ hơn và méo mó. Bệnh nhân cũng có thể gặp khó khăn với ánh đèn sáng và độ nhạy tương phản.

Tuy cơ chế chính xác dẫn đến CSCR còn chưa rõ, nhưng một số yếu tố nguy cơ đã được mô tả, bao gồm việc sử dụng corticosteroid đường toàn thân, có thai và hội chứng Cushing, được cho là có liên quan đến tác động của cortisol trên mắt.

CSCR gần đây cũng đã được ghi nhận sau khi sử dụng corticosteroid tại chỗ bằng đường hít, đường mũi, ngoài màng cứng, trong khớp, tại chỗ trên da và quanh mắt. Đây là một tác dụng phụ hiếm gặp ở tất cả các công thức.

Nhìn mờ là một triệu chứng của CSCR và cũng là một tác dụng không mong muốn đã

được ghi nhận khi sử dụng steroid. Có nhiều nguyên nhân gây mờ mắt, bao gồm đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Cần khuyến bệnh nhân báo cáo nếu có biểu hiện nhìn mờ hoặc các rối loạn thị giác khác trong quá trình điều trị bằng corticosteroid.

- Cần nhắc chuyển đến bác sĩ chuyên khoa mắt để đánh giá các nguyên nhân có thể gây ra tình trạng này nếu bệnh nhân có vấn đề về thị giác.

Chống chỉ định các chế phẩm có chứa trimebutin ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi: Khuyến cáo từ ANSM

Trimebutin là thuốc chống co thắt dùng trong tiêu hóa. Các thuốc chứa trimebutin đã được đánh giá lại về cân bằng lợi ích và nguy cơ trong khuôn khổ một chương trình đánh giá các thuốc đã được đăng ký lưu hành trước năm 2005.

Đánh giá thông tin an toàn liên quan đến trimebutin cho thấy các phản ứng có hại đã được ghi nhận chủ yếu là phản ứng trên da và miễn dịch dị ứng. Các phản ứng trên thần kinh (buồn ngủ, co giật) và tim mạch (nhịp tim chậm) cũng đã được báo cáo trong trường hợp quá liều hoặc sai sót liên quan đến thuốc, đặc biệt trên trẻ đang bú mẹ.

Do hiệu quả thấp và nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ em dưới 2 tuổi, cần chống chỉ định sử dụng các chế phẩm chứa trimebutin ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Các chỉ định của các thuốc chứa trimebutin dạng uống và tiêm được giới hạn lại trong:

- Đường uống: Điều trị triệu chứng đau, rối loạn nhu động và khó chịu liên quan đến rối loạn chức năng ruột.

- Đường tiêm: Điều trị triệu chứng đau, rối loạn nhu động và khó chịu liên quan đến rối loạn chức năng ruột khi không thể dùng đường uống.

Tránh dùng natri polystyren sulfonat đồng thời với tất cả các thuốc khác theo đường uống: Khuyến cáo từ FDA Hoa Kỳ

Ngày 6/9/2017, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ)

đưa ra khuyến cáo về việc tránh dùng natri polystyren sulfonat đồng thời với tất cả các thuốc khác theo đường uống.

Một nghiên cứu đã cho thấy natri polystyren sulfonat liên kết với nhiều thuốc được kê đơn phổ biến được theo đường uống, làm giảm hấp thu thuốc và do đó giảm tác dụng của các thuốc này. Để giảm nguy cơ trên, FDA Hoa Kỳ khuyến cáo nên dùng natri polystyren sulfonat và các thuốc khác theo đường uống cách nhau ít nhất 3 giờ. Thông tin về việc giãn cách thời gian sử dụng của các thuốc sẽ được cập nhật vào tờ hướng dẫn sử dụng của natri polystyren sulfonat.

Natri polystyren sulfonat được dùng để điều trị tăng kali máu, thông qua khả năng gắn với kali trong ruột, từ đó giúp loại bỏ kali ra khỏi cơ thể.

Khi kê đơn natri polystyren sulfonat, cán bộ y tế cần tư vấn bệnh nhân uống cách các thuốc khác ít nhất 3 giờ. Với bệnh nhân liệt dạ dày hoặc mắc bệnh lý làm chậm tháo rỗng thức ăn từ dạ dày xuống ruột non, thời gian giãn cách trên cần tăng lên đến 6 giờ.

Rút khỏi thị trường paracetamol dạng giải phóng biến đổi: Khuyến cáo từ PRAC

Ngày 01/9/2017, PRAC đã khuyến cáo rút khỏi thị trường các chế phẩm paracetamol dạng giải phóng biến đổi hay giải phóng kéo dài (được thiết kế để giải phóng paracetamol chậm trong thời gian dài hơn so với các chế phẩm giải phóng tức thì thông thường). Quyết định được đưa ra do những chế phẩm này có cách thức giải phóng paracetamol vào cơ thể phức tạp, gây khó khăn trong việc xử trí quá liều ở bệnh nhân.

Sau khi đánh giá các nghiên cứu đã công bố và tham khảo ý kiến chuyên gia, PRAC đã xác nhận rằng khi được sử dụng ở những chỉ định đã được phê duyệt, viên nén paracetamol giải phóng biến đổi có những lợi ích và nguy cơ chấp nhận được. Tuy nhiên, kinh nghiệm thực tế cho thấy trong trường hợp quá liều, do cách paracetamol trong các chế phẩm giải phóng biến đổi được giải phóng trong cơ thể, các biện pháp điều trị thông thường đối với quá liều chế phẩm giải phóng tức thì không còn phù hợp. Do đó, PRAC khuyến cáo ngừng lưu hành các chế phẩm này trên thị trường.

Thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc cản quang có chứa gadolinium; thuốc chứa codein, tramadol; thuốc chứa hyoscin butylbromid dạng tiêm; thuốc chứa risperidon; thuốc sát trùng chứa clorhexidin gluconat

Ngày 15/8/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 12312/QLD-TT cung cấp các thông tin liên quan đến tính an toàn của các thuốc trên với một số nội dung chính:

1. Thuốc cản quang chứa gadolinium:

Trước đây, PRAC đã khuyến cáo tạm ngừng lưu hành một số thuốc cản quang chứa gadolinium dạng tiêm tĩnh mạch.

Thông tin bổ sung: Theo thông báo ngày 21/7/2017 của EMA, hiện chưa có bằng chứng về sự lắng đọng gadolinium trong não gây ra tác hại cho bệnh nhân; tuy nhiên EMA khuyến cáo giới hạn việc sử dụng một số chế phẩm chứa gadolinium mạch thẳng đường tĩnh mạch để phòng ngừa nguy cơ có thể xảy ra liên quan đến lắng đọng gadolinium trong não. Theo đó:

- Các chế phẩm mạch thẳng acid gadoxetic và acid gadobenic dùng qua đường tĩnh mạch có thể tiếp tục sử dụng trong chụp gan vì các chất này được hấp thụ ở gan và đáp ứng nhu cầu chẩn đoán quan trọng. Acid gadopentetic tiêm trực tiếp vào khớp có thể tiếp tục được sử dụng trong chụp khớp vì liều của gadolinium sử dụng tiêm vào khớp rất thấp.

- Tất cả các chế phẩm mạch thẳng khác dùng qua đường tĩnh mạch (gadodiamid, acid gadopentetic và gadoversetamid) cần được tạm ngừng ở EU.

- Các chế phẩm gadolinium mạch vòng (gadobutrol, acid gadoteric và gadoteridol) ổn định hơn và có xu hướng giải phóng gadolinium thấp hơn các chế phẩm mạch thẳng. Các chế phẩm này có thể được tiếp tục sử dụng với chỉ định hiện tại nhưng dùng với liều thấp nhất đủ để tăng cường hình ảnh và chỉ khi biện pháp chụp không cần tăng cường hình ảnh không phù hợp.

2. Thuốc chứa codein để điều trị ho và giảm đau, thuốc giảm đau chứa tramadol:

Ngày 20/4/2017, FDA Hoa Kỳ đã thông báo giới hạn sử dụng codein và tramadol ở trẻ em. Các thuốc này có những nguy cơ

nghiêm trọng, bao gồm thở chậm hoặc khó thở, có thể dẫn đến tử vong do suy hô hấp, những nguy cơ này xảy ra nghiêm trọng hơn ở trẻ em dưới 12 tuổi. Hiện tại, các thuốc chứa đơn thành phần codein và tất cả các thuốc chứa tramadol được FDA Hoa Kỳ phê duyệt chỉ sử dụng cho đối tượng người lớn. FDA Hoa Kỳ đã yêu cầu thay đổi nhãn thuốc của tất cả các sản phẩm thuốc kê đơn có chứa các thành phần nêu trên, cụ thể:

- Codein không sử dụng để điều trị giảm đau và ho; tramadol không được sử dụng để điều trị giảm đau ở trẻ em dưới 12 tuổi.

- Chống chỉ định sử dụng tramadol ở trẻ em dưới 18 tuổi để giảm đau sau thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A. (đối với codein, FDA Hoa Kỳ đã yêu cầu bổ sung chống chỉ định này từ tháng 02/2013).

- Cảnh báo không khuyến cáo sử dụng codein và tramadol cho thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi béo phì hoặc có các tình trạng bệnh lý như ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc bệnh phổi nghiêm trọng, do đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ của những vấn đề hô hấp nghiêm trọng.

- Cảnh báo các bà mẹ không cho con bú khi đang điều trị với codein hoặc tramadol do nguy cơ các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể gặp phải ở trẻ bú mẹ. Những phản ứng bất lợi này bao gồm: Uể oải, ngủ nhiều, khó cho ăn hoặc các vấn đề nghiêm trọng về hô hấp, thậm chí tử vong.

So với các khuyến cáo tại công văn số 12973/QLD-ĐK ngày 07/7/2016 của Cục Quản lý Dược Việt Nam về yêu cầu cập nhật thông tin dược lý của các thuốc chứa codein, FDA Hoa Kỳ có khuyến cáo bổ sung như sau:

- + Đối với chỉ định giảm đau: Theo công văn hướng dẫn là chỉ định cho bệnh nhân trên 12 tuổi và khuyến cáo không sử dụng cho đối tượng này, tuy nhiên FDA Hoa Kỳ đã chuyển từ khuyến cáo sang chống chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi.

- + Bổ sung khuyến cáo không sử dụng codein cho thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi béo phì hoặc có các tình trạng bệnh như ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc bệnh phổi nghiêm trọng, đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ của những vấn đề hô hấp nghiêm trọng (cả chỉ định giảm đau và điều trị ho).

3. Thuốc chứa hyoscin butylbromid dạng tiêm:

Trong ấn phẩm Drug Safety Update tháng 02/2017, MHRA có cảnh báo về nguy cơ gặp những tác dụng bất lợi nghiêm trọng khi sử dụng các thuốc hyoscin butylbromid dạng tiêm ở những bệnh nhân bị bệnh tim. Theo đó, thông tin kê đơn của các thuốc này sẽ được cập nhật nhằm giảm thiểu nguy cơ của tác dụng bất lợi nghiêm trọng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch. MHRA cũng đưa ra khuyến cáo cho các cán bộ y tế như sau:

- Hyoscin butylbromid dạng tiêm có thể gây ra các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và phản ứng phản vệ.

- Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng này có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân có bệnh tim như suy tim, bệnh tim mạch vành, loạn nhịp tim hoặc tăng huyết áp.

- Hyoscin butylbromid dạng tiêm nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh tim.

- Cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân này và đảm bảo sẵn sàng phương tiện cũng như nhân lực cấp cứu khi cần thiết.

- Hyoscin butylbromid dạng tiêm vẫn tiếp tục bị chống chỉ định cho bệnh nhân bị nhịp tim nhanh.

4. Thuốc chứa risperidon:

Ngày 20/12/2016, Cơ quan Khoa học Y tế Singapore (HSA) đã thông báo giới hạn chỉ định của risperidon trong điều trị sa sút trí tuệ. Risperidon hiện đang được phê duyệt để điều trị rối loạn hành vi ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. Đánh giá của HSA cho thấy risperidon ở liều điều trị cho hiệu quả trên bệnh nhân cao tuổi sa sút trí tuệ mức độ vừa hoặc nặng, bao gồm sa sút trí tuệ do Alzheimer, sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp. Các biến cố mạch máu não như đột quỵ hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua, bao gồm cả tử vong đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng risperidon điều trị rối loạn tâm thần do sa sút trí tuệ trên bệnh nhân cao tuổi. Dữ liệu an toàn thuốc sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cho thấy bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp sử dụng risperidon gặp phải biến cố mạch máu não với tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân sa sút

trí tuệ do Alzheimer. Kết quả gộp từ các nghiên cứu có đối chứng cho thấy nguy cơ biến cố mạch máu não tăng lên 2,1 lần (biến cố mạch máu não ở mức độ nghiêm trọng có thể tăng lên 2,7 lần) trên bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp so với bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer.

Để giảm thiểu nguy cơ này, HSA khuyến cáo risperidon chỉ được chỉ định để điều trị ngắn hạn trên bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc; không còn được khuyến cáo sử dụng cho các tít khác của sa sút trí tuệ nữa (sa sút trí tuệ thể hỗn hợp/ sa sút trí tuệ do mạch máu).

Quyết định tương tự cũng đã được đưa ra bởi Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) và Cơ quan Quản lý các Sản phẩm Điều trị Úc (TGA). EMA giới hạn thêm thời gian sử dụng risperidon để điều trị ngắn hạn các hành vi gây hấn thường diễn ở bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc và có nguy cơ gây hại cho bản thân hoặc người khác là không quá 6 tuần.

5. Thuốc sát trùng ngoài da chứa hoạt chất clorhexidin gluconat:

FDA Hoa Kỳ đã cảnh báo:

- Các phản ứng dị ứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng (thở khò khè hay khó thở, sưng mắt, mề đay và có thể nhanh chóng tiến triển thành các triệu chứng nghiêm trọng hơn như phát ban nghiêm trọng hay sốc) đã được báo cáo liên quan đến các sản phẩm sát trùng ngoài da được sử dụng rộng rãi có chứa clorhexidin gluconat.

- Mặc dù hiếm gặp nhưng số lượng báo cáo của các phản ứng dị ứng nghiêm trọng liên quan đến các sản phẩm này đã liên tục tăng trong các năm gần đây.

- FDA Hoa Kỳ đã yêu cầu các nhà sản xuất cập nhật trên nhãn các thuốc chứa clorhexidin gluconat (cả dạng sát trùng ngoài da, súc miệng hay dạng lát mỏng dùng đường miệng để điều trị các bệnh về nướu) cảnh báo về nguy cơ nêu trên.

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. Phân 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: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



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

Email: di.pvcenter@gmail.com

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại: (04) 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com.

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng			
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới 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"/>
9. Kết quả thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi:...../...../.....	
<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

Phiên bản trực tuyến của Bản tin Cảnh giác dược và các thông tin về an toàn trong sử dụng thuốc thường xuyên được cập nhật trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>



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 (<i>dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...</i>)						
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng				10. Cách xử trí phản ứng						
				12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng						
C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR										
S T T	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										
STT (Tương ứng 13.)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?					
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin		
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Các thuốc dùng đồng thời (<i>Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR</i>)										
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 bì 3