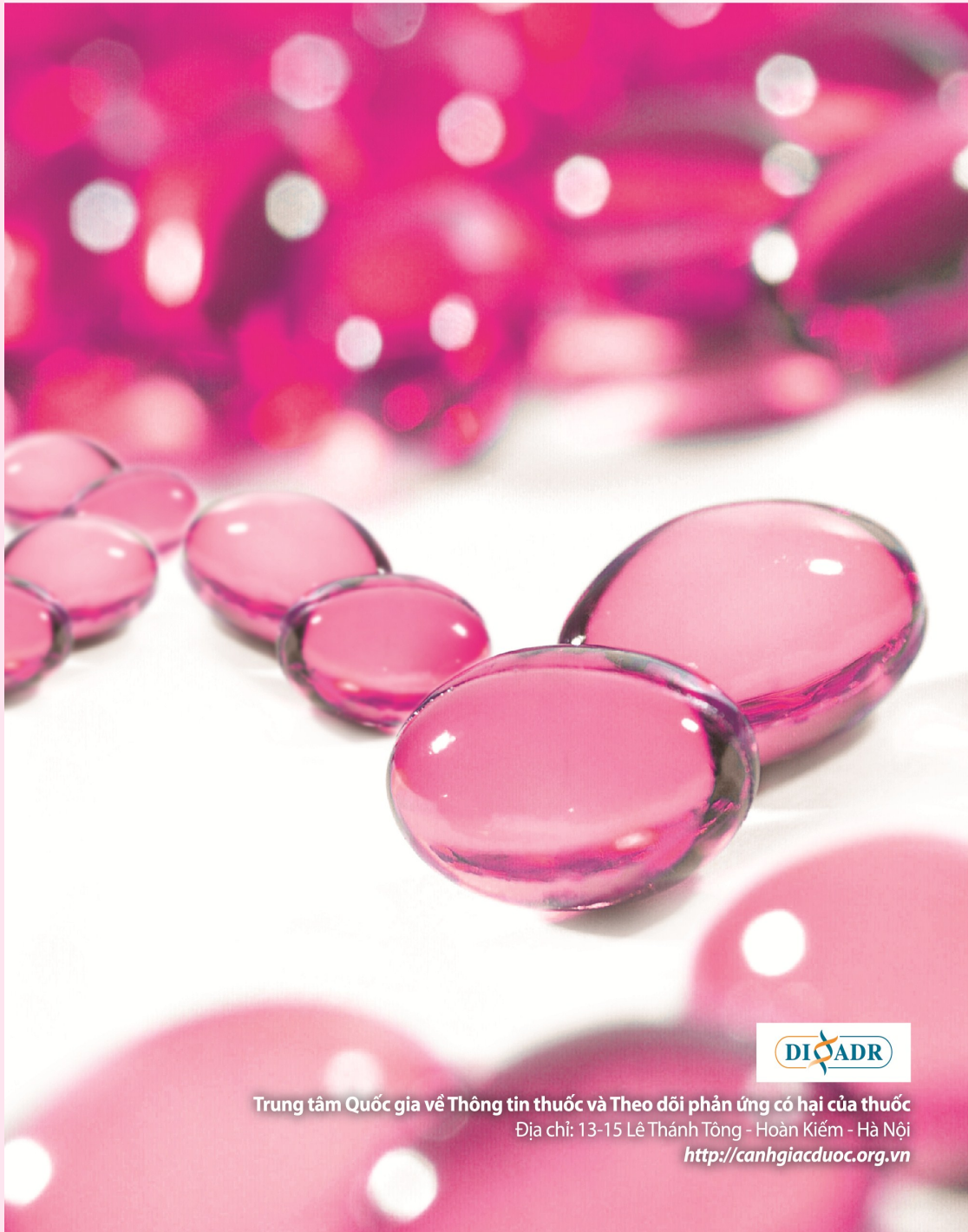


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 4-2017



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



ĐỘ TÍNH TRÊN TIM CỦA CÁC THUỐC HÓA TRỊ LIỆU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ	1
HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA PHỐI HỢP AMOXICILIN VÀ SULBACTAM	5
TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2017	8
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	13

Chịu trách nhiệm xuất bản: GS. TS. Nguyễn Thanh Bình
Chịu trách nhiệm nội dung: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
Ban biên tập và trị sự: ThS. Võ Thị Thu Thủy
ThS. Đặng Bích Việt
DS. Lương Anh Tùng

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

Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội
Điện thoại: (024) 3933 5618 - Fax: (024) 3933 5642

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

ĐỘC TÍNH TRÊN TIM CỦA CÁC THUỐC HÓA TRỊ LIỆU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Nguồn: *US Pharm.* 2017;42(9):HS24-HS33.

Người dịch: Lê Thị Quỳnh Giang, Lương Anh Tùng

Tóm tắt: Độc tính trên tim là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của nhiều hóa chất điều trị ung thư, có thể hồi phục hoặc không hồi phục, có tính chất cấp tính hoặc mạn tính, hoặc khởi phát muộn. Kiến thức về các dạng độc tính trên tim, cách quản lý và hiệu chỉnh liều các thuốc hóa trị liệu nhóm anthracyclin, fluorouracil, taxan, kháng thể đơn dòng và thuốc ức chế tyrosine kinase rất cần thiết để phát hiện sớm độc tính trên tim. Dược sĩ cần nhận thức được các tác dụng không mong muốn này để đưa ra các khuyến cáo phù hợp về hiệu chỉnh liều và theo dõi các tác dụng không mong muốn xuất hiện muộn của thuốc.

Độc tính trên tim, hoặc tổn thương cơ tim do thuốc bao gồm suy tim, tổn thương cấu trúc tim và tăng huyết áp - là tác dụng không mong muốn đã biết của nhiều hóa chất điều trị ung thư. Độc tính trên tim được định nghĩa là sự xuất hiện của các triệu chứng suy tim kết hợp với giảm phân suất tống máu từ $\geq 5\%$ đến $< 55\%$; hoặc giảm phân suất tống máu từ $\geq 10\%$ đến $< 55\%$ không kèm theo các triệu chứng suy tim. Độc tính trên tim ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm của bệnh nhân; đồng thời số lượng bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc sinh học và hóa trị liệu có xu hướng tăng, nên bác sĩ và dược sĩ cần chú ý phát hiện sớm độc tính trên tim do thuốc. Độc tính trên tim được chia làm 4 nhóm: 1) Gây độc tế bào trực tiếp của hóa trị liệu và rối loạn chức năng tim liên quan (bao gồm dẫn chất ankylo hóa, anthracyclin, interferon alpha, kháng thể đơn dòng, các thuốc ức chế tyrosine kinase [TKI]); 2) Gây thiếu máu cục bộ cơ tim (các kháng sinh điều trị khối u, fluorouracil [5-FU], các chất ức chế topoisomerase); 3) Gây loạn nhịp tim (anthracyclin, các thuốc khác; do thiếu máu cục bộ cơ tim) và 4) Viêm màng ngoài tim (bleomycin, cyclophosphamid, cytarabin). Bài viết này chỉ trình bày về các thuốc hóa trị liệu chính có khả năng gây độc tính trên tim.

Phân loại tổn thương

Các dạng khác nhau của độc tính trên tim bao gồm dạng có hồi phục, không hồi phục, cấp tính, mạn tính và khởi phát muộn. Tổn thương không hồi phục được phân loại

vào typ 1 và tổn thương có hồi phục được phân loại vào typ 2. Typ 1 (tổn thương trực tiếp) thường do liều tích lũy; tổn thương typ 2 không liên quan đến liều tích lũy. Các thuốc hóa trị liệu có thể gây tổn thương không hồi phục bao gồm các anthracyclin (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin); các chất alkyl hóa (busulfan, carboplatin, carmustin, clormethin, cisplatin, cyclophosphamid, mitomycin); các taxan (docetaxel, cabazitaxel, paclitaxel); các chất ức chế topoisomerase (etoposid, tretinoin, alkaloid dừa cạn); và các thuốc kháng chuyển hóa (cladribin, cytarabin, 5-FU).

Các thuốc hóa trị liệu liên quan nhiều nhất đến tổn thương typ 1 là nhóm anthracyclin. Các thuốc trong nhóm này, đặc biệt là doxorubicin, được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư phụ khoa, ung thư mô liên kết (*sarcoma*) và u lympho. Cơ chế gây độc tính trên tim của doxorubicin là gây hoại tử và chết theo chương trình của các tế bào cơ tim sau xơ hóa cơ tim. Độc tính trên tim do doxorubicin liên quan đến hình thành các gốc tự do phụ thuộc sắt và peroxy hóa lipid trên màng ty lạp thể cơ tim, dẫn đến ức chế ADN, ARN và các protein; hậu quả làm thay đổi hoạt tính của adenylyl cyclase và phá vỡ cân bằng calci nội môi. Các anthracyclin làm tăng nguy cơ độc tính trên tim do liều tích lũy.

Các kháng thể đơn dòng, nguyên nhân chính gây tổn thương typ 2, được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiều loại ung thư. Các thuốc gây độc tính trên tim có hồi phục trong nhóm này bao gồm trastuzumab,

bevacizumab, lapatinib và sunitinib. Các thuốc này cũng có thể gây tăng huyết áp. Giảm yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) dẫn đến giảm nitric oxid ở thành tiểu động mạch. Trong ung thư vú, thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (HER2) dương tính liên quan đến tiến triển của bệnh và có tiên lượng xấu hơn. Trastuzumab, một kháng thể đơn dòng từ người, làm giảm 50% tỷ lệ tái phát và tăng 33% tỷ lệ sống sót cho người bệnh. Cơ chế gây độc trên tim của trastuzumab còn chưa sáng tỏ hoàn toàn; tuy nhiên việc ức chế thụ thể HER2 có thể là nguyên nhân gây độc tính. Thụ thể HER2 trên các tế bào cơ tim có vai trò quan trọng giúp bảo vệ tim khỏi tác động của các độc tố và phát triển tim trong giai đoạn phôi. Ức chế gen HER2 dẫn đến hậu quả bệnh cơ tim giãn. Điều này giúp phân biệt độc tính trên tim typ 1 và typ 2; theo đó typ 1 liên quan hơn đến rối loạn chức năng tim và suy tim lâm sàng, trong khi typ 2 có hậu quả giảm co bóp cơ tim và giảm chết tế bào cơ tim, có khả năng hồi phục cao hơn.

Trong nhiều năm, chưa đưa ra được định nghĩa thống nhất về độc tính trên tim. Năm 2013, Suter và Ewer đã đề xuất tiêu chuẩn xác định thuốc gây ra các loại tổn thương khác nhau, theo đó độc tính trên tim được định nghĩa là sự suy giảm liên tục phân suất tống máu thất trái (LVEF). Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ (*American Society of Echocardiography*) định nghĩa độc tính trên tim khi LVEF giảm từ >10% đến <53%. Ủy ban Đánh giá Tim Hoa Kỳ (*Cardiac Review and Evaluation Committee*) đề xuất định nghĩa rối loạn chức năng thất trái: "Giảm LVEF toàn thể hoặc nặng hơn tại vách ngăn; các triệu chứng của suy tim sung huyết; dấu hiệu liên quan đến suy tim sung huyết bao gồm nhưng không giới hạn trong các dấu hiệu sau: nhịp ngựa phi tiếng thứ 3 (*S3 gallop*) và/hoặc nhịp tim nhanh; giảm LVEF từ ít nhất 5% đến dưới 55% kèm theo các dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim sung huyết, hoặc giảm LVEF từ ít nhất 10% đến dưới 55% và không có các dấu hiệu hoặc triệu chứng kèm theo.

Quản lý độc tính trên tim

Anthracyclin: Quản lý độc tính trên tim chủ yếu tập trung vào điều trị độc tính của anthracyclin. Tuy nhiên, có một số cách tiếp cận khác làm giảm nguy cơ chết tế bào cơ

tim. Các nghiên cứu gần đây đánh giá việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn beta với mục đích dự phòng cho các bệnh nhân sử dụng hóa trị liệu. Các thuốc chẹn beta có đặc tính chống oxy hóa như carvedilol đã được chứng minh giảm nguy cơ độc tính trên tim. Dự phòng bằng thuốc ức chế men chuyển không đem lại hiệu quả trong ngăn ngừa giảm phân suất tống máu.

Các thuốc hóa trị liệu kinh điển thường được coi là lựa chọn điều trị chuẩn cho nhiều bệnh lý ác tính dựa trên thói quen và dữ liệu tin cậy được thu thập trong nhiều năm hỗ trợ việc sử dụng các thuốc này. Tuy nhiên, một số thuốc trong nhóm có thể gây độc tính trên tim vì tác dụng gây độc không đặc hiệu trên các tế bào cơ tim. Trong đó, các anthracyclin, 5-FU và capecitabin có tần suất gặp độc tính cao nhất. Tần suất xuất hiện độc tính, cơ chế gây độc tính, cách quản lý và các tác dụng tiềm tàng thay đổi giữa các thuốc. Mỗi nhóm thuốc ức chế tăng trưởng khối u thông qua cơ chế gây độc tế bào; tuy nhiên, cần lưu ý cơ chế này không phải cơ chế gây độc tính trên tim.

Tỷ lệ gây độc tính trên tim của các anthracyclin dao động từ 0,9% đến 26%. Tỷ lệ này phụ thuộc vào liều tích lũy và các yếu tố nguy cơ khác như tuổi của bệnh nhân. Các anthracyclin điển hình gây độc tính trên tim thông qua cơ chế oxy hóa, làm tăng các gốc tự do độc, dẫn đến xơ hóa và peroxy hóa lipid trên màng tim. Các tác dụng này có thể dẫn đến độc tính trên tim cấp tính, mạn tính hoặc khởi phát muộn. Triệu chứng cấp tính bao gồm loạn nhịp tim và tăng nồng độ troponin và BNP (*brain natriuretic peptide*). Các tác dụng này sẽ hồi phục 1 tuần sau khi ngừng thuốc và có thể tiếp tục sử dụng lại thuốc sau đó. Độc tính khởi phát muộn (thường xuất hiện sau vài tháng đến vài năm), gây giảm mạnh phân suất tống máu dẫn đến mất bù, tổn thương van hoặc loạn nhịp nghiêm trọng hơn.

Trong các thuốc hóa trị liệu kinh điển, anthracyclin là nhóm thuốc có nhiều dữ liệu nhất về quản lý và nguy cơ độc tính trên tim. Vì vậy, một số thuốc đã được khuyến cáo sử dụng để làm giảm tần suất xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của độc tính trên tim ở bệnh nhân dùng anthracyclin. Dexrazoxan được Hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ (*American Society of Clinical*

Oncology) khuyến cáo sử dụng để làm giảm độc tính trên tim ở những bệnh nhân ung thư vú di căn dùng liều doxorubicin >300 mg/m². Tuy nhiên, thuốc này không được sử dụng phổ biến trong thực hành. Hướng dẫn điều trị suy tim năm 2013 của Trường môn Tim Hoa Kỳ (*American College of Cardiology*) và Hội Tim Hoa Kỳ (*American Heart Association*) phân loại bệnh nhân có nguy cơ độc tính trên tim vào nhóm A, nhóm bệnh nhân có nguy cơ suy tim tiến triển được khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc chẹn beta như carvedilol. Các nghiên cứu cho thấy việc sử dụng các thuốc này làm giảm tần suất gặp độc tính ở quần thể bệnh nhân này. Để cải thiện tính an toàn trên tim, có thể cân nhắc dùng dạng bào chế liposom của anthracyclin (doxorubicin hoặc daunorubicin) để giảm nguy cơ rối loạn chức năng tim.

5-FU: Tỷ lệ gặp độc tính trên tim của 5-FU khoảng 20%. Thuốc gây độc tính trên tim thông qua đa cơ chế và liên quan đến cách dùng thuốc. Nếu được sử dụng với liều bolus, nguy cơ độc tính thấp hơn so với truyền tĩnh mạch liên tục. Bệnh nhân thường có biểu hiện cấp tính hoặc nặng từ đau ngực và suy tim cấp đến nhồi máu cơ tim. Cần tư vấn cho bệnh nhân về các triệu chứng đau ngực, đổ mồ hôi và buồn nôn có thể xuất hiện trong khi truyền thuốc; tuy nhiên, các biểu hiện này có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc. Nếu các tác dụng phụ này tiếp tục xuất hiện trong lần truyền thuốc tiếp theo, phản ánh sự gia tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên tim, đặc biệt trong trường hợp có tiền sử bệnh mạch vành. Trong một số ít trường hợp, có thể dùng chẹn beta, chẹn kênh calci hoặc nitrat để làm giảm nguy cơ tác dụng không mong muốn trên tim.

Taxan: Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel là nguyên nhân gây độc tính trên tim ở 2,3% đến 8% số bệnh nhân được điều trị với phác đồ chứa taxan. Độc tính trên tim tăng lên đáng kể khi dùng taxan phối hợp với anthracyclin; có thể do taxan làm tăng nồng độ trong huyết tương của doxorubicin. Bệnh nhân thường có biểu hiện chậm nhịp xoang không kèm theo triệu chứng. Hiện chưa có nhiều bằng chứng liên quan đến độc tính trên tim của taxan nên việc theo dõi thường quy chưa được khuyến cáo. Thông thường,

nguy cơ độc tính của thuốc tăng cao nhất khi sử dụng phối hợp hoặc sử dụng tiếp nối phác đồ có anthracyclin. Ví dụ, khi paclitaxel và doxorubicin được dùng cách nhau từ 15 đến 30 phút, nguy cơ suy tim sung huyết là 20%; nhưng nguy cơ này sẽ giảm xuống nếu thời gian dùng thuốc cách nhau tăng lên 4 đến 6 giờ. Độc tính trên tim được ghi nhận ở 7% đến 28% số bệnh nhân dùng phác đồ chứa cyclophosphamid. Cơ chế gây độc tính trên tim của cyclophosphamid còn chưa rõ ràng nhưng được cho rằng có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc và co thắt mạch vành, dẫn đến rối loạn chức năng thất trái, tiến triển thành viêm màng ngoài tim hoặc viêm cơ tim xuất huyết.

Kháng thể đơn dòng: Trastuzumab và pertuzumab là các kháng thể đơn dòng tái tổ hợp từ người điều trị hướng tới đích tác dụng là các thụ thể HER2. Các thuốc này được sử dụng trong điều trị ung thư vú, ung thư tụy và các ung thư khác dương tính với HER2. Khi kết hợp với các hóa trị liệu khác, thuốc này làm tăng đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng khối u. Tần suất suy tim do trastuzumab dao động từ 3% đến 7% khi sử dụng đơn độc và lên đến 27% khi sử dụng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác. Tỷ lệ độc tính trên tim cao nhất khi trastuzumab được dùng phối hợp với anthracyclin. Các nghiên cứu cho thấy độc tính trên tim của trastuzumab không phụ thuộc vào liều tích lũy hoặc thời gian điều trị. Pertuzumab cũng gây bệnh cơ tim nhưng tỷ lệ xuất hiện thấp. Cần tạm ngừng thuốc này ít nhất 3 tuần nếu LVEF giảm <45% kèm theo mức giảm tuyệt đối ≥10% so với giá trị ban đầu. Có thể tiếp tục sử dụng pertuzumab nếu giá trị LVEF hồi phục ≥45%. Trong vòng 3 tuần, nếu không có cải thiện về chức năng tim thì cần ngừng thuốc vĩnh viễn.

Độc tính trên tim do trastuzumab liên quan đến ức chế protein HER2 và tín hiệu ErbB2 trong tế bào cơ tim, là các yếu tố cần cho sự tăng trưởng và sửa chữa của cơ tim. Việc ức chế các yếu tố này dẫn đến thiếu hụt ATP và ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và sửa chữa của cơ tim. Độc tính trên tim liên quan đến trastuzumab có thể hồi phục khi ngừng thuốc hoặc xử trí phù hợp.

Việc xử trí rối loạn chức năng thất trái do trastuzumab hiện chưa được thống nhất. Nên đánh giá LVEF trước khi bắt đầu sử dụng

thuốc và theo dõi định kỳ thông số này trong quá trình điều trị. Cần tạm ngừng trastuzumab ít nhất 4 tuần trong trường hợp tỷ lệ giảm tuyệt đối của LVEF $\geq 16\%$ so với trước điều trị; hoặc khi LVEF thấp hơn giới hạn bình thường kèm theo LVEF giảm $\geq 10\%$ so với trước điều trị. Có thể tiếp tục sử dụng thuốc nếu LVEF trở về giới hạn bình thường và độ giảm tuyệt đối $\leq 15\%$ so với giá trị ban đầu trong vòng 4 đến 8 tuần. Nếu LVEF giảm kéo dài (> 8 tuần) hoặc có trên 3 lần ngừng thuốc do độc tính, nên ngừng thuốc vĩnh viễn. Theo một lưu đồ điều trị, nếu giá trị LVEF $< 40\%$, nên ngừng sử dụng trastuzumab và đánh giá lại sau 3 tuần. Nếu kết quả đánh giá lại LVEF $< 40\%$, nên ngừng sử dụng thuốc và điều trị rối loạn chức năng thất trái bằng ức chế men chuyển và chẹn beta.

Bevacizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp từ người ức chế thụ thể VEGF, được sử dụng để điều trị nhiều loại ung thư bao gồm ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi và ung thư não. Bevacizumab có thể gây suy tim, huyết khối động mạch và tĩnh mạch và tăng huyết áp nặng. Biến cố trên tim thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là tăng huyết áp với tỷ lệ dao động từ 4% đến 35%. Độc tính trên tim do bevacizumab có nguyên nhân do ức chế VEGF dẫn đến giảm sản xuất nitric oxid, gây co mạch, tăng sức cản mạch ngoại vi, tăng huyết áp.

Thuốc ức chế tyrosine kinase:

Sunitinib và sorafenib là các thuốc ức chế tyrosine kinase, do đó ức chế thụ thể VEGF, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF) và thụ thể tế bào gốc (Kit). Hai thuốc này có hiệu quả trên ung thư biểu mô tế bào thận di căn và các loại ung thư khác; tuy nhiên cũng có thể gây độc tính trên tim. Các nghiên cứu cho thấy tần suất gặp rối loạn chức năng tâm thu thất trái và suy tim sung huyết tương ứng là 2,7% và 11%. Tăng huyết áp được ghi nhận ở 47% bệnh nhân điều trị với sunitinib. Sorafenib gây thiếu máu cục bộ cơ tim ở 3% bệnh nhân và gây tăng huyết áp với tỷ lệ 17% đến 43%. Độc tính trên tim của các thuốc này có liên quan đến tác dụng ức chế S6 kinase của ribosom. Sự ức chế này hoạt hóa yếu tố tiền apoptosis là Bcl-2 và cytochrom c, dẫn đến thiếu hụt ATP, mất tế bào cơ tim và rối loạn chức năng thất

trái. Sorafenib ức chế RAF và BRAF kinase, liên quan đến sự sống của tế bào cơ tim. Ức chế RAF gây giãn mạch và giảm co bóp cơ tim, thúc đẩy chết theo chương trình và xơ hóa của tế bào cơ tim.

Nilotinib, dasatinib và imatinib là các thuốc ức chế tyrosine kinase được sử dụng cho bệnh nhân mới được chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tủy với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính trong giai đoạn mạn tính. Dasatinib và imatinib còn được chỉ định trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Ba thuốc này đều có khả năng gây suy tim; trong đó nilotinib và dasatinib liên quan đến kéo dài khoảng QT; còn imatinib liên quan đến phù và rối loạn chức năng thất trái. Cơ chế gây độc tính trên tim bao gồm ức chế Ab1/Arg, thụ thể PDGF và c-kit. Dasatinib cũng nhắm đến họ Src của tyrosine kinase không có thụ thể, gây ứ dịch và tràn dịch màng ngoài tim.

Theo dõi bệnh nhân

Theo dõi chức năng tim được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu sử dụng hóa trị liệu. Bệnh nhân sử dụng anthracyclin và trastuzumab cần khám tim mạch trước khi điều trị; đánh giá lại vào tháng thứ 3, 6 và 9 trong quá trình điều trị; tháng thứ 12 và 18 sau khi bắt đầu điều trị. Bệnh nhân đang điều trị cần được tư vấn về lợi ích của việc giảm nguy cơ tim mạch thông qua kiểm soát huyết áp, ngừng hút thuốc, giảm lipid và điều chỉnh lối sống. Huyết áp mục tiêu 140/90 mmHg được khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân; với bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh thận mạn, khuyến cáo huyết áp mục tiêu là 130/80 mmHg.

Tăng huyết áp do bevacizumab nên được xử trí bằng thuốc ức chế men chuyển và chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin. MRI vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng thất trái, nhưng chi phí cao. Troponin là chỉ điểm sinh học hiệu quả giúp phát hiện sớm độc tính trên tim, trước khi có giảm LVEF. Khuyến cáo theo dõi định kỳ LVEF để xác định độc tính trên tim, nhưng chưa có khuyến cáo về tần suất của việc theo dõi. Phổi hợp thuốc ức chế men chuyển và chẹn beta được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái. Theo dõi định kỳ điện tâm đồ và điện giải được khuyến cáo ở bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT. Độc tính trên tim

của nhiều thuốc (ngoại trừ anthracyclin) có thể hồi phục được. Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên tim và cần phát hiện sớm các rối loạn chức năng tim không có triệu chứng. Chức năng tim cần được tầm soát trước điều trị cũng như trong quá trình điều trị và cần có các biện pháp phù hợp để xử trí các độc tính này.

Kết luận

Nhiều hóa trị liệu có độc tính trên tim và

việc sử dụng các thuốc này yêu cầu giám sát chặt chẽ và tư vấn cho bệnh nhân. Dược sĩ có vai trò quan trọng trong rà soát đơn thuốc với các thuốc cần hiệu chỉnh liều. Dược sĩ có thể giúp phát hiện độc tính trên tim thông qua các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim, tư vấn cho người bệnh khám lại để thực hiện các xét nghiệm chuyên khoa phù hợp.

HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA PHỐI HỢP AMOXICILIN VÀ SULBACTAM

Nguyễn Mai Hoa, Lương Anh Tùng, Nguyễn Hoàng Anh

Amoxicilin/sulbactam là phối hợp giữa kháng sinh beta-lactam và chất ức chế beta-lactamase hiện được lưu hành ở một số nước Mỹ La tinh (Argentina, Brazil, Chile, Mexico), Nga, Trung Quốc và Philippin [1]. Tại Việt Nam, phối hợp amoxicilin/sulbactam được sử dụng tương đối phổ biến. Theo dõi

Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược Quốc gia cho thấy số lượng báo cáo phản ứng có hại (ADR) liên quan đến thuốc này được ghi nhận tăng dần từ năm 2012 đến nay, với số lượng báo cáo cụ thể qua từng năm được trình bày trong *bảng 1*.

Bảng 1: Số lượng báo cáo ADR liên quan thuốc phối hợp amoxicilin/sulbactam trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia giai đoạn 2012 – tháng 10/2017

Năm	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Số báo cáo liên quan đến thuốc phối hợp amoxicilin/sulbactam	1	11	30	79	167	169

* Số liệu tính đến hết ngày 31/10/2017.

Theo đó, trong giai đoạn từ năm 2012 đến tháng 10/2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận tổng số 457 báo cáo liên quan đến phối hợp amoxicilin/sulbactam. Các phản ứng được mô tả chủ yếu liên quan đến dị ứng thuốc, đáng chú ý, tỷ lệ báo cáo phản vệ tương đối lớn (20,1%) (*bảng 2*). Trong cùng giai đoạn này, Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigilyze) đã nhận được 1541 báo cáo liên quan đến phối hợp amoxicilin/sulbactam, với 144 báo cáo phản vệ (9,3%).

Trong khi đó, thông tin về hiệu quả của phối hợp amoxicilin/sulbactam trong y văn tương đối hạn chế. Các cơ sở dữ liệu về thông tin thuốc như Dược thư Quốc gia Anh, AHFS Drug Information, Martindale: The Complete Drug Reference, Micromedex đều không có chuyên luận về phối hợp này. Sử dụng Cơ sở dữ liệu Pubmed/Medline của Thư viện Y khoa Hoa Kỳ để tìm các thử nghiệm

lâm sàng và bài tổng quan bằng tiếng Anh có liên quan đến phối hợp amoxicilin/sulbactam, kết quả có 1 tổng quan và 5 thử nghiệm lâm sàng được đưa vào phân tích.

Kết quả từ một phân tích meta gồm 30 thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả của thuốc phối hợp amoxicilin/sulbactam 500/500 mg dùng đường uống trong một số bệnh lý nhiễm khuẩn như nhiễm khuẩn hô hấp, tiết niệu, sản khoa, ổ bụng, da và mô mềm, bệnh do lậu cầu và dự phòng phẫu thuật. Phân tích meta này bằng tiếng Tây Ban Nha và chỉ được nhắc đến trong một tổng quan khác về dược động/dược lực học của thuốc này. Do hạn chế về mặt ngôn ngữ, chúng tôi không thể truy cập được tóm tắt và toàn văn phân tích trên [2]. Trong 5 thử nghiệm lâm sàng được đưa vào phân tích, có một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, làm mù người phân tích dữ liệu đánh giá hiệu quả của amoxicilin/

sulbactam trên 289 trẻ trong độ tuổi 6 - 48 tháng viêm tai giữa cấp tính không tái phát tại Argentina. Trong đó, nhóm 1 được sử dụng amoxicilin/clavulanat (7:1) 80 mg/kg/ngày (tính theo hàm lượng amoxicilin) chia 2 lần/ngày; nhóm 2 sử dụng amoxicilin/sulbactam (4:1): 80 mg/kg/ngày chia 2 lần/ngày (tính theo hàm lượng amoxicilin). Các thuốc đều được sử dụng theo đường uống. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị vào ngày thứ 12 - 14 và 28 - 42 ở 2 nhóm lần lượt là 98,3% và 94,2% đối với nhóm sử dụng amoxicilin/sulbactam và 98,3% và 95,1% đối với nhóm sử dụng amoxicilin/clavulanat. *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* phân lập được từ dịch mũi của viêm tai giữa cấp tính không tái phát có độ nhạy cao với cả hai thuốc và liên quan đến hiệu quả điều trị cao [3].

Hiệu quả của phối hợp amoxicilin/sulbactam đã được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân viêm phổi mắc phải ở cộng đồng. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng tiến hành trên 62 trẻ mắc viêm phổi mắc phải ở cộng đồng trong độ tuổi 3 tháng - 15 tuổi được tiến hành ở Mexico. Trong đó, nhóm 1 sử dụng amoxicilin/sulbactam 100 mg/kg/ngày

(tính theo hàm lượng amoxicilin) IV chia 3 lần/ngày, sau đó chuyển sang đường uống với liều tương tự và nhóm 2 sử dụng cefuroxim 200 mg/kg/ngày IV chia 3 lần/ngày, sau đó chuyển sang đường uống 75-100 mg/kg/ngày. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị ở hai nhóm tương đương nhau. 97% bệnh nhân ở nhóm amoxicilin/sulbactam và 100% bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc đối chứng đạt hiệu quả điều trị. Các tác giả kết luận hiệu quả điều trị của amoxicilin/sulbactam tương tự cefuroxim trong điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng có biến chứng [4]. Thử nghiệm lâm sàng thứ hai trên bệnh nhân viêm phổi mắc phải ở cộng đồng là một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở không đối chứng, với một nhóm đối tượng người lớn sử dụng amoxicilin/sulbactam 875/125 mg đường uống x 2 lần/ngày trong 7 ngày được thực hiện tại Argentina. Kết quả cho thấy amoxicilin/sulbactam dùng theo phác đồ ngắn ngày (7 ngày), đường uống, 2 lần/ngày có hiệu quả và dung nạp tốt để điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng có mức độ nguy cơ từ nhẹ đến trung bình [5].

Ngoài các thử nghiệm lâm sàng trên viêm phổi và viêm tai giữa trên, còn một thử

Bảng 2: Các biến cố bất lợi liên quan được ghi nhận với amoxicilin/sulbactam trong Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược Quốc gia

Biến cố bất lợi	Số báo cáo	Tỷ lệ biến cố bất lợi/ tổng số báo cáo (%)
Phát ban trên da, ngứa	314	68,7
Phản vệ	92	20,1
Khó thở, tức ngực	43	9,4
Phù	20	4,4
Buồn nôn, nôn	20	4,4
Chóng mặt	17	3,7
Nhức đầu	10	2,2
Mạch nhanh	9	2,0
Tiêu chảy	8	1,8
Mệt mỏi	6	1,3
Khó chịu	6	1,3
Rét run	6	1,3
Khác	39	8,5

nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng trên 96 bệnh nhân dọa đẻ non trong thời kỳ mang thai 24 đến 36 tuần tại một bệnh viện tại Uruguay. Trong đó, một nhóm bệnh nhân được sử dụng amoxicilin/sulbactam 1000/500 mg IV mỗi 8 giờ trong 2 ngày, sau đó chuyển sang đường uống với liều 250/250 mg mỗi 8 giờ trong 5 ngày; nhóm còn lại dùng placebo. Kết quả cho thấy amoxicilin/sulbactam không chứng minh được hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng sinh non [6]. Một nghiên cứu tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên được thực hiện năm 2015 tại một Khoa Phẫu thuật hàm mặt tại Đức trên 350 bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình mô vùng miệng bằng các vật tự do. Bệnh nhân được phân thành 4 nhóm: 20 bệnh nhân không dùng kháng sinh, 122 bệnh nhân được sử dụng benzylpenicilin x 3 lần/ngày, 88 bệnh nhân sử dụng phối hợp amoxicilin/sulbactam 3 g x 3 lần/ngày, 120 bệnh nhân còn lại được dùng cefuroxim 1,5 g x 3 lần/ngày. Các kháng sinh được sử dụng 30 phút trước phẫu thuật và trong vòng 10 ngày hậu phẫu. Kết quả cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết thương thấp nhất ở nhóm amoxicilin/sulbactam ($p = 0,018$; tỷ suất chênh (OR) 0,29; khoảng tin cậy 95%: 0,10 - 0,81). Nghiên cứu kết luận việc sử dụng amoxicilin kết hợp sulbactam trong dự phòng nhiễm khuẩn tạo hình mô vùng miệng bằng các vật tự do có hiệu quả đáng kể hơn so với các nhóm còn lại [7].

Như vậy, dữ liệu về độ an toàn của phối hợp amoxicilin/sulbactam trong Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược Quốc gia rất đáng chú ý, với tỷ lệ báo cáo phản vệ tương đối lớn. Trong khi đó, thông tin về hiệu quả của dạng phối hợp này trong y văn lại tương đối hạn chế. Ngoài phân tích meta gồm 30 thử nghiệm lâm sàng bằng tiếng Tây Ban Nha không truy xuất được, chúng tôi chỉ tìm được toàn văn của 5 thử nghiệm lâm sàng liên quan đến thuốc này bằng tiếng Anh. Nhìn chung, số lượng thử nghiệm lâm sàng về phối hợp amoxicilin/sulbactam còn hạn chế và chỉ được thực hiện trên một số chỉ định nhất định. Ngoài ra, số lượng bệnh nhân trong đa số các nghiên cứu còn nhỏ, một số nghiên cứu chưa được thiết kế tốt để cung cấp đầy đủ bằng chứng khoa học chứng minh hiệu quả của thuốc. Trên cơ sở đó, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã có công văn kiến nghị

Cục Quản lý Dược rà soát lại toàn bộ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn, từ đó cân bằng nguy cơ - lợi ích của của các thuốc có chứa phối hợp amoxicilin/sulbactam trên thị trường Việt Nam. Để tăng cường an toàn trên bệnh nhân, cán bộ y tế nên thận trọng với nguy cơ phản vệ khi sử dụng thuốc này trước khi có các hướng dẫn và quyết định cụ thể từ Cơ quan quản lý của Bộ Y tế.

Tài liệu tham khảo

1. Sean CS et al, Martindale: The Complete Drug Reference. Monograph "Amoxicillin", accessed online via <http://www.medicinescomplete.com>, on November 30th, 2016.
2. Soutric J, Bantar C, et al (2006), "Review of pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical studies with a modern combination of amoxicillin/sulbactam", *Chemotherapy*, 52(4):200-4.
3. Casellas JM Jr, Israele V (2005), "Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 69(9):1225-33.
4. Lovera D, Arbo A. (2005), "Treatment of childhood complicated community-acquired pneumonia with amoxicillin/sulbactam", *J Chemother*, 17(3):283-8.
5. Jasovich A, Soutric J (2002), "Efficacy of amoxicillin-sulbactam, given twice-a-day, for the treatment of community-acquired pneumonia: a clinical trial based on a pharmacodynamic model", *J Chemother*, 14(6):591-6.
6. Mücke T, Rohleder NH (2015), "The value of perioperative antibiotics on the success of oral free flap reconstructions", *Microsurgery*, 35(7):507-11.
7. Keuchkerian SE, Sosa CG (2005); "Effect of amoxicillin sulbactam in threatened preterm labour with intact membranes: a randomised controlled trial", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*, 119(1):21-6.

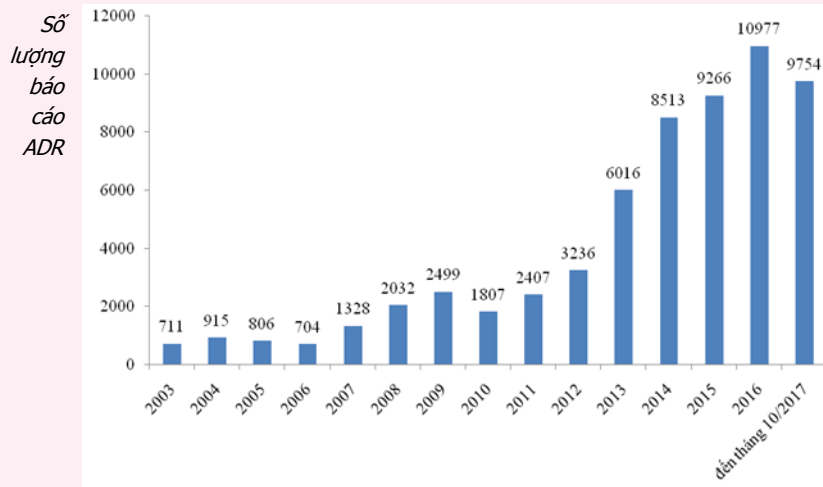
TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2017

Trần Ngân Hà

Tính đến hết tháng 10 năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 9682 báo cáo ADR (đạt 104,5 báo cáo/1 triệu dân). Trong đó, 8337 báo cáo được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 1417 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

(72 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Tổng số báo cáo nghiêm trọng là 3696 (chiếm 38,2% tổng số báo cáo được ghi nhận).

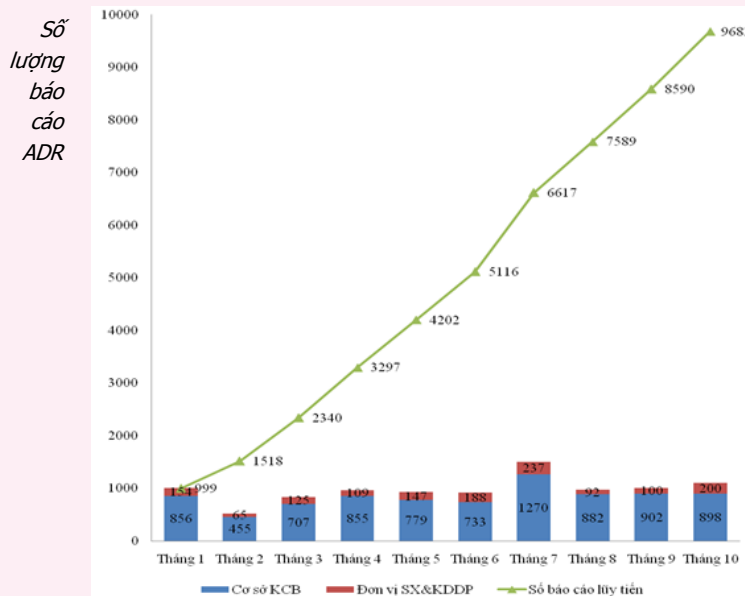
Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến tháng 10 năm 2017 được trình bày trong hình 1.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ năm 2003 đến tháng 10 năm 2017

Trong số các báo cáo đã tiếp nhận, có 9351 (96,6%) báo cáo về biến cố bất lợi của thuốc, 42 (0,4%) báo cáo về chất lượng thuốc, 5 (0,1%) báo cáo về sai sót trong sử dụng thuốc và 284 (2,9%) báo cáo về các

vấn đề khác (báo cáo liên quan đến thiết bị y tế, ma túy, sử dụng với chỉ định chưa được phê duyệt, ...). Chi tiết số lượng báo cáo đã nhận được lũy tiến theo từng tháng trong năm 2017 được trình bày trong hình 2.



Hình 2: Số lượng báo cáo năm 2017 theo từng tháng

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

1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

Tính đến hết ngày 31/10/2017, 758 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 được gửi từ các đơn vị ở vùng đồng bằng sông Hồng và Đông Nam bộ, 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 thành phố Hà Nội có tỷ lệ báo cáo cao nhất chiếm tỷ lệ tương ứng 20,1% và 16,6% tổng số báo cáo của tất cả các cơ sở khám, chữa bệnh. Thành phố Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân đạt 291,5 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, trong đó bệnh viện Phạm Ngọc Thạch là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 3,5% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (*bảng 3*).

Cán bộ y tế gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (41,6%), bác sĩ - y sĩ (27,6%) và tiếp theo

là điều dưỡng và nữ hộ sinh (19,2%) (*hình 3*).

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

Trong 8337 báo cáo có 32 báo cáo về chất lượng thuốc, 1 báo cáo về sai sót điều trị và 9 báo cáo loại khác (dụng cụ y tế, mỹ phẩm, thuốc trừ sâu, ...), do đó thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 8295 báo cáo, tương ứng với 10307 thuốc nghi ngờ (tỷ lệ 1,24 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại xuất hiện nhiều nhất trong các báo cáo ADR thuộc 4 nhóm chính: Kháng sinh nhiều nhất với 6 đại diện là cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, ciprofloxacin, cefuroxim và levofloxacin; thuốc điều trị lao (ethambutol, rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), thuốc giảm đau, hạ sốt, 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 11,1% (*bảng 4*).

3. Phản hồi cho cá nhân đã gửi báo cáo

Tổng số báo cáo đã được nhóm chuyên

Bảng 1: Thông tin các đơn vị báo cáo ADR về vùng địa lý, phân tuyến và loại hình bệnh viện

		Số lượng	Tỷ lệ %
Vùng địa lý	Tây Bắc bộ	258	3,1
	Đông Bắc bộ	770	9,2
	Đồng bằng sông Hồng	2154	25,8
	Bắc Trung bộ	773	9,3
	Nam Trung bộ	1064	12,8
	Đông Nam bộ	2069	24,8
	Đồng bằng sông Cửu Long	1249	15,0
Phân tuyến chuyên môn kỹ thuật	Trung ương	1091	13,1
	Tỉnh	4046	48,5
	Huyện	2169	26,0
	Y tế ngành	193	2,3
	Bệnh viện đại học	165	2,0
	Tư nhân	673	8,1
Loại bệnh viện	Đa khoa	5378	64,5
	Chuyên khoa	2959	35,5
Tổng		8337	100,0

gia thẩm định và được Trung tâm DI & ADR Quốc gia phản hồi cho cán bộ y tế và đơn vị gửi báo cáo tính đến 31/10/2017 là 1223 báo cáo. Các báo cáo được ưu tiên phản hồi bao

gồm báo cáo khẩn, báo cáo nghiêm trọng và báo cáo từ các chương trình y tế quốc gia (HIV, lao, sốt rét).

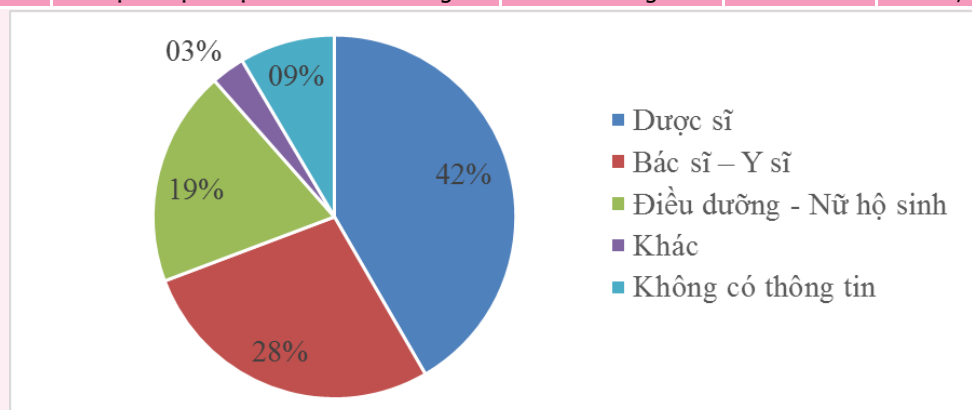
Bảng 2: Danh sách 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/1 triệu dân *	Tỷ lệ (%) N=8337
1	TP. Hồ Chí Minh	1672	201,5	20,1
2	Hà Nội	1380	188,3	16,6
3	An Giang	333	154,2	4,0
4	Đà Nẵng	305	291,5	3,7
5	Nghệ An	300	96,6	3,6
6	Cần Thơ	288	229,0	3,5
7	Khánh Hòa	276	227,4	3,3
8	Quảng Ninh	271	221,3	3,3
9	Nam Định	181	97,7	2,2
10	Đồng Nai	169	57,0	2,0

* Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2016.

Bảng 3: Danh sách 10 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=8337
1	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	291	3,5
2	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	250	3,0
3	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	244	2,9
4	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	175	2,1
5	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	109	1,3
6	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	Hà Nội	109	1,3
7	Bệnh viện Phụ sản Trung ương	Hà Nội	106	1,3
8	Bệnh viện Chuyên khoa Tâm thần Khánh Hòa	Khánh Hòa	102	1,2
9	Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	102	1,2
10	Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	99	1,2



Hình 3: Tỷ lệ cán bộ y tế gửi báo cáo ADR

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

STT	Tên thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=8295)
1	Cefotaxim	919	11,1
2	Ceftriaxon	506	6,1
3	Ceftazidim	415	5,0
4	Diclofenac	393	4,7
5	Ciprofloxacin	386	4,7
6	Ethambutol	373	4,5
7	Phối hợp rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	235	2,8
8	Levofloxacin	227	2,7
9	Cefuroxim	218	2,6
10	Haloperidol	206	2,5

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

Trong năm 2017, 36 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ, 40 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 phẩm ghi nhận là 1417 (trong đó, có 700 báo cáo nghiêm trọng với 130 trường hợp tử vong). Các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là dung dịch thẩm phân màng bụng (24,4%), bevacizumab (19,3%), erlotinib (13,3%).

III. BÁO CÁO SAE TỪ CÁC NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Tháng 6/2017, Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế đã ban hành "Hướng dẫn về ghi nhận, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam" (kèm theo Quyết định số 62/QĐ-K2ĐT ngày 02/6/2017) với nhiều cập nhật quan trọng, bao gồm mẫu báo cáo, thời hạn và các trường hợp cần báo cáo cũng như đơn vị tiếp nhận báo cáo. Theo Hướng dẫn này, Trung tâm DI & ADR Quốc gia trở thành đầu mối tiếp nhận báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng; phối hợp với Ban Đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học - Bộ Y tế để xem xét, đánh giá báo cáo SAE; thống kê, phân tích dữ liệu các báo cáo SAE trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng; báo cáo, tư

vấn, đề xuất cơ quan quản lý có thẩm quyền những nội dung liên quan đến bảo đảm an toàn cho đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng.

Đến hết tháng 10/2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 520 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra trong 41 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành tại Việt Nam. Trong đó, 61 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng đặc biệt đã được Trung tâm DI & ADR Quốc gia tiến hành đánh giá.

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

Trong năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã giải quyết 76 trường hợp khẩn bao gồm 56 trường hợp báo cáo ADR khẩn phản hồi cho đơn vị gửi báo cáo ADR và 20 trường hợp công văn cung cấp thông tin về an toàn thuốc cho cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Trong các trường hợp báo cáo ADR khẩn, có 42 trường hợp tử vong và 21 chuỗi báo cáo. Song song với công tác phản hồi khẩn cho cá nhân, đơn vị gửi báo cáo ADR, Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng cập nhật các thông tin về an toàn thuốc gửi cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Tính đến hết ngày 31/10/2017, tổng số công văn đã gửi là 20 công văn, trong đó, có 5 vấn đề đã được Cục Quản lý Dược cung cấp thông tin đến các cán bộ y tế bao gồm:

- Cung cấp thông tin về nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da liên quan đến việc sử dụng warfarin.

- Cung cấp thông tin và đề xuất thay đổi, bổ sung các nội dung trong nhãn thuốc và tờ

Hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa testosterone.

- Cho ý kiến về việc lưu hành và chỉ định của thuốc chứa rabeprazol tiêm truyền tĩnh mạch.

- Cập nhật khuyến nghị của PRAC về việc tạm dừng cấp số đăng ký một số chế phẩm gadolinium.

- Cập nhật khuyến cáo về thuốc tiêm methylprednisolon dạng tiêm.

V. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Trong năm 2017, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận tăng 8,2% 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. Bên cạnh các ADR rối loạn toàn thân và biểu hiện trên da, các ADR liên quan đến thuốc kháng sinh, thuốc chống lao, thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID), cán bộ y tế cũng cần chú ý theo dõi, phát hiện và báo cáo các biến cố bất lợi của các nhóm thuốc khác (đặc biệt các nhóm thuốc có nguy cơ cao gây ADR, thuốc có phạm vi điều trị hẹp), các ADR trên các hệ cơ quan khác, các biến cố bất lợi cần giám sát thông qua các thăm dò chức năng chuyên sâu hay xét nghiệm cận lâm sàng.

Bên cạnh đó, để phục vụ công tác kiểm tra, đánh giá chất lượng bệnh viện, từ năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia sẽ tổng kết công tác báo cáo ADR từ tháng 11 năm trước đến hết tháng 10 của năm kế tiếp. Trong quá trình xử lý báo cáo ADR, Trung tâm nhận thấy có một số báo cáo ADR gửi từ các đơn vị và thư cảm ơn, phản hồi từ Trung tâm bị thất lạc qua đường bưu điện. Để đảm bảo việc trao đổi thông tin được đầy đủ, kịp thời, Trung tâm xin đề nghị các đơn vị tăng cường triển khai báo cáo bằng các hình thức khác (báo cáo trực tuyến, gửi thư điện tử hoặc fax) bên cạnh hình thức gửi báo cáo qua đường bưu điện về trung tâm. Cũng từ năm 2018, Trung tâm dự kiến sẽ gửi thư cảm ơn, phản hồi và các thông tin khác về ADR cho các đơn vị qua đường thư điện tử. Trong trường hợp có nhu cầu, đề nghị các đơn vị gửi công văn đề xuất 01 cán bộ đầu mối và 01 lãnh đạo khoa/phòng phụ trách công tác Cảnh giác Dược để nhận các thông tin nêu trên (công văn cần ghi rõ họ tên, chức vụ, đơn vị, số điện thoại và địa chỉ email của các cá nhân được đề xuất).

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

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

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

Gabapentin (Neurontin): Nguy cơ ức chế hô hấp nặng

Nguy cơ ức chế hô hấp

Theo bản tin Drug Safety Update tháng 10/2017 của Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Anh (MHRA), một cuộc rà soát về gabapentin tại châu Âu đã được tiến hành sau khi có các báo cáo về ức chế hô hấp trên bệnh nhân sử dụng thuốc này không đồng thời với các opioid. Trước đây, ức chế hô hấp đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng gabapentin phối hợp với các opioid.

Sau khi rà soát y văn và các báo cáo tự nguyện trên toàn thế giới, cuộc rà soát trên đã đưa ra khuyến cáo nên bổ sung cảnh báo về ức chế hô hấp nặng vào thông tin sản phẩm của gabapentin (tần suất hiếm gặp, xảy ra với tỷ lệ <1/1.000 bệnh nhân).

Khuyến cáo để giảm thiểu nguy cơ:

Có thể cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ gặp ức chế hô hấp nặng này, bao gồm:

- Suy giảm chức năng hô hấp hoặc mắc bệnh lý hô hấp;
- Có bệnh thần kinh;
- Suy thận;
- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương;
- Bệnh nhân cao tuổi.

Nhắc lại nguy cơ khi sử dụng đồng thời với opioid

Bác sĩ cần thận trọng khi kê đơn gabapentin cho bệnh nhân sử dụng đồng thời với opioid. Cần theo dõi cẩn thận

các dấu hiệu ức chế thần kinh trung ương, bao gồm ngủ gà, an thần, ức chế hô hấp. Liều gabapentin hoặc opioid có thể được cân nhắc giảm đi phù hợp.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Nằm được nguy cơ ức chế thần kinh trung ương, trong đó có ức chế hô hấp nặng khi sử dụng gabapentin.
- Cân nhắc hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân có nguy cơ cao ức chế hô hấp, bao gồm người cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp, bệnh nhân mắc bệnh lý thần kinh, hô hấp hoặc suy thận và bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

Quinin: Nhắc lại tác dụng kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều và cập nhật về tương tác thuốc

Theo bản tin Drug Safety Update tháng 11/2017 của MHRA, quinin có tác dụng kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều dùng và nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc block nhĩ thất.

Các tác dụng trên tim

Quinin đã được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT. Cuộc rà soát thường kỳ của châu Âu năm 2017 đã khuyến cáo rằng thông tin sản phẩm của thuốc chứa quinin nên được bổ sung cảnh báo về tác dụng kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều.

Bác sĩ cần thận trọng khi kê đơn các thuốc chứa quinin cho bệnh nhân sẵn có các tình trạng có khả năng dẫn đến kéo

dài khoảng QT, như sẵn mắc bệnh lý tim hoặc rối loạn điện giải, hoặc bệnh nhân đang dùng các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QT. Bệnh nhân block nhĩ thất cũng cần thận trọng khi sử dụng thuốc này do quinin có thể làm trầm trọng thêm tình trạng giảm dẫn truyền xung động tim.

Tương tác qua CYP3A4 với các thuốc khác

Quinin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 tại gan, chủ yếu bởi CYP3A4. Cuộc rà soát năm 2017 đã xác định được một nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ của phenobarbital hoặc carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng lên khi dùng đồng thời các thuốc này với quinin. Mặc dù dữ liệu trong nghiên cứu này còn hạn chế, kết quả trên cho thấy bệnh nhân sử dụng đồng thời quinin và các thuốc chống động kinh trên cần được theo dõi để phát hiện độc tính có thể xảy ra.

Do CYP3A4 liên quan đến chuyển hóa của nhiều thuốc, bác sĩ cần tham khảo danh sách tương tác thuốc trong tóm tắt đặc tính sản phẩm trước khi kê đơn quinin cho bệnh nhân.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Nhằm được tác dụng kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều dùng và thận trọng khi kê đơn quinin cho các đối tượng bệnh nhân sau:
 - + Đang có các tình trạng có khả năng kéo dài khoảng QT như sẵn mắc bệnh lý tim hoặc rối loạn điện giải;
 - + Đang dùng kèm các thuốc có thể kéo dài khoảng QT;
 - + Block nhĩ thất.
- Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong trường hợp dùng quinin phối hợp với phenobarbital hoặc carbamazepin; nồng độ của các thuốc chống co giật này trong huyết thanh có thể tăng lên và gây ra độc tính.

Levonorgestrel sử dụng trong tránh thai khẩn cấp: Cập nhật thông tin dược lý

Ngày 13/11/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 18584/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa levonorgestrel sử dụng trong tránh thai khẩn cấp. Theo đó:

Chuyển hóa của levonorgestrel tăng lên khi sử dụng đồng thời levonorgestrel với các thuốc gây cảm ứng enzym gan, chủ yếu là thuốc gây cảm ứng enzym CYP3A4. Phối hợp efavirenz và levonorgestrel làm giảm nồng độ levonorgestrel trong huyết tương khoảng 50%.

Các thuốc khác nghi ngờ có khả năng làm giảm nồng độ levonorgestrel tương tự trong huyết tương gồm các dẫn chất barbiturat (bao gồm cả primidon), phenytoin, carbamazepin, các thuốc có nguồn gốc dược liệu chứa *Hypericum perforatum* (St. John's Wort), rifampicin, ritonavir, rifabutin và griseofulvin.

Phụ nữ khi đã dùng thuốc cảm ứng enzym trong vòng 4 tuần trước đó, cần sử dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp là biện pháp tránh thai không chứa hormon (ví dụ đặt vòng tránh thai trong tử cung). Đối với phụ nữ không thể hoặc không sẵn sàng đặt vòng tránh thai trong tử cung, có thể uống liều gấp đôi levonorgestrel (nghĩa là 3000 microgam trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp không an toàn). Tuy nhiên, việc phối hợp liều gấp đôi levonorgestrel và chất cảm ứng enzym chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Citicolin đường tiêm: Cập nhật thông tin hướng dẫn sử dụng

Ngày 13/11/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 18583/QLD-ĐK cập nhật hướng dẫn sử dụng đối với thuốc chứa citicolin dùng đường tiêm. Theo đó:

- Citicolin chỉ được chỉ định cho giai đoạn cấp của chấn thương sọ não kèm

rối loạn tri giác ở người lớn.

- Liều trung bình của citicolin là 500-750 mg trong 24 giờ. Thuốc được dùng qua đường tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên đường tiêm truyền tĩnh mạch được ưu tiên sử dụng hơn so với đường tiêm bắp. Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch, tốc độ tiêm phải chậm (3-5 phút tùy thuộc liều). Trong trường hợp truyền tĩnh mạch, tốc độ truyền phải từ 40-60 giọt/phút.

- Trong trường hợp chảy máu nội sọ xuất hiện đột ngột và dai dẳng, liều khuyến cáo không vượt quá 1000 mg mỗi ngày và cần truyền với tốc độ truyền rất chậm (30 giọt/phút).

- Hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa citicolin dùng đường tiêm cũng cần bổ sung tác dụng không mong muốn về hiện tượng kích thích có hồi phục liên quan đến việc sử dụng citicolin đã được báo cáo.

Metformin: Cập nhật hướng dẫn sử dụng trong điều trị đái tháo đường typ 2

Ngày 08/11/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 18366/QLD-ĐK về việc cập nhật hướng dẫn sử dụng đối với thuốc chứa hoạt chất điều trị đái tháo đường typ 2. Theo đó, metformin bị chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng (mức lọc cầu thận ước tính [eGFR] dưới 30 mL/phút/1,73 m²); bệnh nhân đã có tiền sử quá mẫn với metformin; bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm cả nhiễm toan ceton do tiểu đường. Mục Liều dùng và cách dùng và Cảnh báo và thận trọng cũng được sửa đổi để phản ánh các thông tin:

Mục Liều dùng và cách dùng:

- Liều khuyến cáo:

Liều khởi đầu đối với bệnh nhân đang không sử dụng metformin là 500 mg, một lần/ngày, dùng đường uống. Nếu bệnh nhân không gặp phản ứng có hại

đường tiêu hóa và cần phải tăng liều thì có thể dùng thêm 500 mg sau mỗi khoảng thời gian điều trị từ 1 đến 2 tuần. Liều dùng của metformin cần được cân nhắc điều chỉnh trên từng bệnh nhân cụ thể dựa trên hiệu quả và độ dung nạp của bệnh nhân và không vượt quá liều tối đa được khuyến cáo là 2000 mg/ngày.

- Khuyến cáo sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận:

+ Đánh giá chức năng thận trước khi khởi đầu điều trị với metformin và đánh giá định kỳ sau đó.

+ Chống chỉ định metformin trên bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²

+ Không khuyến cáo khởi đầu điều trị với metformin ở bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng 30-45 mL/phút/1,73 m².

+ Ở bệnh nhân đang sử dụng metformin và có eGFR giảm xuống dưới 45 mL/phút/1,73 m², đánh giá nguy cơ - lợi ích khi tiếp tục điều trị.

+ Ngừng sử dụng metformin nếu bệnh nhân có eGFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1,73 m².

- Ngừng sử dụng metformin khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod.

Trên bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ 30 - 60 mL/phút/1,73 m², bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về gan, nghiện rượu hoặc suy tim, hoặc bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc cản quang chứa iod qua đường động mạch, cần ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang chứa iod. Đánh giá lại mức lọc cầu thận sau khi chiếu chụp 48 giờ, và chỉ sử dụng lại metformin nếu chức năng thận ổn định.

Mục Cảnh báo và thận trọng được cập nhật về nguy cơ nhiễm toan lactic:

Quá trình giám sát hậu mại đã ghi nhận những ca nhiễm toan lactic liên quan đến metformin, bao gồm cả trường hợp tử vong, giảm thân nhiệt, tụt huyết áp, loạn nhịp chậm kéo dài. Khởi phát của tình trạng nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin thường không dễ phát hiện, kèm theo các triệu chứng không điển hình như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, lơ mơ và đau bụng. Nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin được đặc trưng bằng nồng độ lactat tăng lên trong máu (>5 mmol/L), khoảng trống anion (không có bằng chứng của keto niệu hoặc keto máu), tăng tỷ lệ lactat/pyruvat và nồng độ metformin huyết tương tăng >5 microgam/mL.

Yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic liên quan đến metformin bao gồm suy thận, sử dụng đồng thời với một số thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế carbonic anhydrase như topiramate), từ 65 tuổi trở lên, có thực hiện chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang, phẫu thuật và thực hiện các thủ thuật khác, tình trạng giảm oxy hít vào (ví dụ suy tim sung huyết cấp), uống nhiều rượu và suy gan.

Trong trường hợp nghi ngờ có toan lactic liên quan đến metformin, nên ngừng sử dụng metformin, nhanh chóng đưa bệnh nhân đến bệnh viện và tiến hành các biện pháp xử trí. Ở những bệnh nhân đã điều trị với metformin, đã được chẩn đoán toan lactic hoặc nghi ngờ có khả năng cao bị toan lactic, khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin đã bị tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với độ thanh thải 170 mL/phút

trong điều kiện huyết động học tốt). Lọc máu có thể làm đảo ngược triệu chứng và hồi phục...

Cập nhật thông tin về sử dụng mifepriston phối hợp với misoprostol để phá thai

Ngày 07/12/2017, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 20534/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin về sử dụng Mifepriston phối hợp với Misoprostol để phá thai. Theo đó, thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng thuốc phải được cập nhật, bổ sung về Chỉ định, Liều dùng và cách dùng đối với chỉ định phá thai và Chống chỉ định phải được bổ sung đầy đủ theo "Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản" ban hành kèm theo Quyết định số 4128/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế". Mục Cảnh báo và thận trọng phải bổ sung thông tin cảnh báo "Việc tự sử dụng thuốc để phá thai có thể nguy hiểm đến tính mạng, đề nghị tuân thủ hướng dẫn của Bác sỹ điều trị và hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản được quy định tại Quyết định số 4128/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế" và in rõ ràng, đậm nét để có thể nhận biết được rõ ràng thông tin này.

Các đơn vị cần tăng cường thực hiện việc theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình sử dụng và lưu hành; gửi báo cáo ADR (nếu có) 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 đầy đủ, chi tiết của các công văn trên tại trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>

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		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 (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)					
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng					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					
										10. Cách xử trí phản ứng
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 dừng 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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR)										
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)				
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc			

← Xem tiếp bì 3