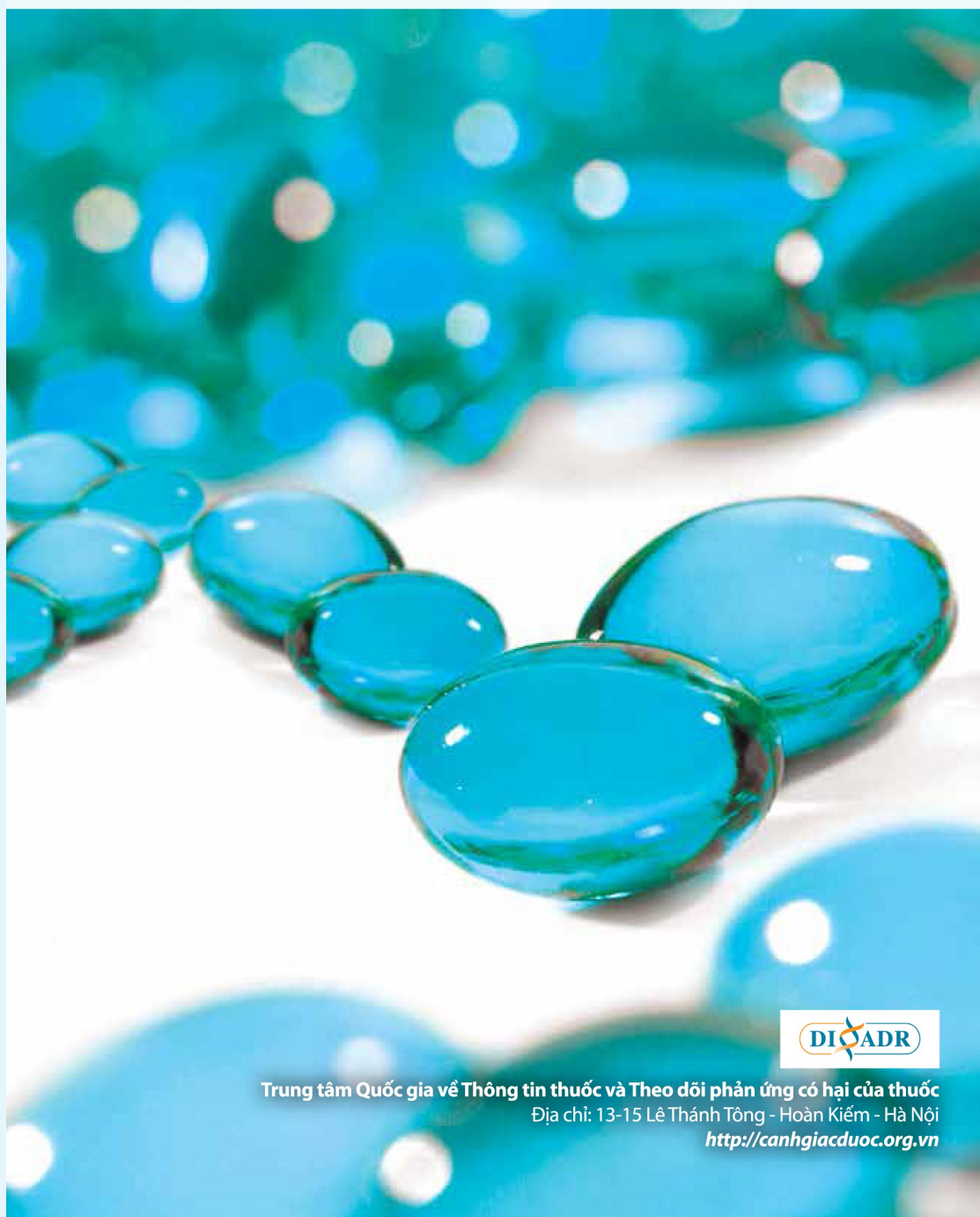


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

SỐ 2-2018



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



GIẢM THIỂU BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỐNG TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	1
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC CẢN QUANG CHỨA IOD	6
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (Giai đoạn tháng 11/2017 - tháng 4/2018)	11
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	15

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

GIẢM THIỂU BIẾN CỐ TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN CÁC THUỐC CHỐNG TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguồn: *US Pharm.* 2018;43(2)32-36

Người dịch: Từ Phạm Hiền Trang, Lương Anh Tùng

TÓM TẮT: Bệnh tim mạch tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Hoa Kỳ. Đái tháo đường (typ 1 và typ 2) làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch, tử vong do tim mạch và tử vong do ung thư. Có nhiều biện pháp giúp cải thiện kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường đã được áp dụng, bao gồm kiểm soát tăng huyết áp, điều trị rối loạn lipid máu, sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu và kiểm soát đường huyết. Việc xác định nồng độ đường huyết mục tiêu hợp lý nhất dựa trên bằng chứng vẫn còn gây tranh cãi. Hiện nay đã có thêm nhiều bằng chứng và các phê duyệt gần đây của FDA Hoa Kỳ cho một số thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm các thuốc ức chế SGLT-2 và thuốc chủ vận GLP-1, với mục đích cải thiện kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Bệnh tim mạch tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả nam và nữ giới ở Hoa Kỳ. Một nghiên cứu về nguyên nhân tử vong trên bệnh nhân đái tháo đường đã đánh giá 123.205 ca tử vong trong số 823.900 người và phát hiện tử vong do mọi nguyên nhân tăng 1,8 lần (95% CI: 1,71-1,90); tử vong liên quan đến mạch máu tăng 2,32 lần (95% CI: 2,11-2,56); tử vong do ung thư tăng 1,25 lần (95% CI: 1,19-1,31) và tử vong do nguyên nhân khác tăng 1,73 lần (95% CI: 1,62-1,85). Các vấn đề tim mạch là một trong những biến chứng của đái tháo đường typ 1 và typ 2 không được điều trị hoặc được kiểm soát kém.

Năm 2014, Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) và Hội Tim Hoa Kỳ (AHA) đã công bố một báo cáo chung về kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (T1DM). Theo đó, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ lớn đối với bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, và là yếu tố nguy cơ trung bình với đái tháo đường typ 2 (T2DM); tăng lipid máu và kháng insulin cũng là các yếu tố đáng kể góp phần gây ra các bệnh tim mạch với T2DM, và là tác nhân trung bình với T1DM. Albumin niệu vi thể và kiểm soát đường huyết kém là các yếu tố liên quan chặt chẽ nhất với bệnh tim mạch ở cả T1DM và T2DM. Các thuốc đóng vai trò quan trọng trong điều chỉnh các yếu tố nguy cơ cũng được đề cập trong báo cáo của ADA/AHA. Bài viết này sẽ tập trung trao đổi về việc kiểm soát đường huyết và sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường để giảm thiểu các kết quả bất lợi trên tim mạch.

Một nghiên cứu tiến cứu về đái tháo đường tại Anh (UKPDS 33) cho thấy kiểm soát đường huyết tích cực (thường với insulin hoặc một sulfonylure) dẫn đến giảm đáng kể (12%; $p < 0,03$) tất cả các tiêu chí liên quan đến đái tháo đường ở bệnh nhân T2DM. Phần lớn tác dụng là góp phần làm giảm các biến chứng mạch máu. Đáng chú ý, các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến đái tháo đường giảm 24% ($p < 0,005$) được ghi nhận khi huyết áp được kiểm soát tích cực. Lợi ích đáng kể tiếp tục tồn tại trong 10 năm sau khi kết thúc thử nghiệm - giảm 9% các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến đái tháo đường - trong nhóm điều trị tích cực, trên những đối tượng ban đầu được phân ngẫu nhiên sử dụng liệu pháp hạ glucose máu.

MỤC TIÊU ĐƯỜNG HUYẾT VÀ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT

Việc xác định mục tiêu đường huyết chính xác để giảm thiểu các biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường còn gặp khó khăn, đồng thời giá trị HbA1c mục tiêu đề xuất còn gây tranh cãi. Trong một số thử nghiệm về đái tháo đường (UKPDS, DCCT), các biện pháp can thiệp tích cực hơn và mức HbA1c thấp hơn đã cho thấy sự cải thiện các kết cục trên bệnh nhân. Tuy nhiên, với mục tiêu HbA1c thấp hơn nhiều (dưới 6%), kết cục tim mạch và tử vong lại trầm trọng hơn so với mục tiêu ở mức độ vừa phải (7,0-7,9%). Trong thử nghiệm ACCORD, sự gia tăng tỷ lệ tử vong có thể liên quan đến gia tăng tỷ lệ hạ đường huyết nặng trong nhóm điều trị tích cực, hơn nữa vẫn chưa xác định được liệu các mục tiêu HbA1c thấp

hơn có đem lại lợi ích hay không trong trường hợp không xuất hiện hạ đường huyết quá mức. Mục tiêu HbA1c được chấp nhận phổ biến nhất với hầu hết các bệnh nhân T1DM và T2DM là <7,0% trong trường hợp có thể giảm thiểu hạ đường huyết.

INSULIN VỚI T1DM

T1DM không được điều trị sẽ dẫn đến tử vong. Chỉ có insulin ngoại sinh mới có thể duy trì cuộc sống ở những bệnh nhân này, trong khi các liệu pháp khác cũng có thể đem lại lợi ích nhưng chỉ có tính bổ trợ. Một số vấn đề chính từ công bố của ADA/AHA liên quan đến kiểm soát đường huyết và tác dụng của insulin ở bệnh nhân T1DM bao gồm:

- Kiểm soát đường huyết tối ưu sớm ở bệnh nhân T1DM đem lại những lợi ích lâu dài đối với bệnh tim mạch.

- Tình trạng béo phì và kháng insulin liên quan ở bệnh nhân T1DM đang gia tăng.

- Dữ liệu về những thay đổi của béo phì hoặc kháng insulin trên bệnh nhân T1DM còn hạn chế.

- Một số bằng chứng cho thấy tăng cân trong trường hợp có cải thiện kiểm soát đường huyết liên quan đến giảm nguy cơ tim mạch.

Có thể nói, việc sử dụng insulin ở bệnh nhân T1DM hợp lý nhất (cũng như tất cả các thuốc điều trị T1DM hoặc T2DM) khi đạt được kiểm soát đường huyết phù hợp trong khi vẫn giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết. Với mục đích này, liệu pháp bơm insulin (*insulin-pump*) gần đây tỏ ra vượt trội hơn so với insulin tiêm dưới da (*sc insulin*) do có tỷ lệ hạ đường huyết nặng và nhiễm toan ceton thấp hơn. Điều này rất đáng chú ý do bơm insulin có thể giúp cải thiện kiểm soát đường huyết ở trẻ em, thanh thiếu niên và người trưởng thành trẻ tuổi mắc T1DM. Trong khi đó, với T2DM, bằng chứng lớn nhất về điều trị đặc hiệu làm thay đổi kết cục tim mạch dựa trên những thử nghiệm lâm sàng gần đây liên quan đến các thuốc tương đối mới.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU CHO T2DM

Khác với T1DM, T2DM không hoàn toàn bắt buộc bệnh nhân sử dụng insulin và T2DM có nhiều lựa chọn điều trị khác nhau. Một số thuốc điều trị T2DM mới nhất, bao gồm

thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT-2) và thuốc tương tự peptid-1 giống glucagon (GLP-1), đã chứng minh khả năng làm giảm các biến chứng tim mạch trong T2DM; trong đó, một số thuốc đã có chỉ định trong bảo vệ tim mạch được FDA Hoa Kỳ phê duyệt. Do sự gia tăng liên tục dữ liệu trên tim mạch từ các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến các thuốc điều trị T2DM, có thể sẽ có thêm các thuốc được công nhận khả năng làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch trong tương lai. Các thuốc được rà soát về biến chứng tim mạch dưới đây bao gồm metformin, thuốc ức chế SGLT-2, thuốc chủ vận GLP-1, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) và các thiazolidinedion (TZD) (*bảng 1*).

METFORMIN

Trong các hướng dẫn điều trị, metformin được coi là thuốc đầu tay (trong trường hợp không cần điều trị bằng insulin ngay lập tức) phối hợp với điều chỉnh lối sống ở hầu hết các bệnh nhân T2DM không có rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận ước tính >45 mL/phút) và không có các chống chỉ định khác. Thuốc thường được dung nạp tốt, chi phí điều trị tương đối thấp, ít có nguy cơ hạ đường huyết và có tác dụng làm giảm nồng độ HbA1c tương tự các thuốc khác ngoài insulin. Một số lo ngại đáng lưu ý liên quan đến việc sử dụng metformin bao gồm nhiễm toan lactic và rối loạn tiêu hóa do không dung nạp.

Trong nghiên cứu UKPDS 34, những ưu điểm và nhược điểm của metformin trong kiểm soát đường huyết tích cực trên các bệnh nhân thừa cân mới được chẩn đoán mắc T2DM đã được đánh giá. So với điều trị thông thường, liệu pháp metformin ở những bệnh nhân này đạt được kết quả ấn tượng, làm giảm 32% ($p=0,002$) về bất kỳ chỉ tiêu nào liên quan đến đái tháo đường. Metformin có thể làm giảm đột quỵ ($p=0,032$), giảm tử vong do mọi nguyên nhân ($p=0,021$) và giảm 42% tử vong do đái tháo đường ($p=0,017$). So với các thuốc khác, bao gồm các sulfonylure và insulin, metformin gây tăng cân ít hơn và ít có nguy cơ hạ đường huyết hơn. Có mối lo ngại trên những bệnh nhân đã dùng sulfonylure với liều tối đa được phân ngẫu nhiên sử dụng metformin sớm (bệnh nhân chưa có triệu chứng tăng đường

Bảng 1: Một số thuốc và nhóm thuốc chống tăng đường huyết

Tên thuốc	Nhóm	Cơ chế tác dụng	Thử nghiệm lâm sàng/Lợi ích trên tim mạch và lợi ích khác
Insulin	Hormon peptid	Chất điều phối chính của quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào, bao gồm gan, mỡ và mô cơ. Có nhiều tác dụng đồng hóa bổ sung.	Đây là hormon bổ sung cần thiết cho bệnh nhân T1DM.
Metformin	Biguanid	Chủ yếu làm giảm quá trình hình thành glucose ở gan, kết hợp với các tác dụng khác ở mức độ khiêm tốn nhưng có thể đem lại lợi ích.	UKPDS 34: Có liên quan đến giảm đột quỵ, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến đái tháo đường. Một số nghiên cứu cho thấy có cải thiện kết cục tim mạch, đặc biệt khi so sánh với các sulfonylure.
Glipizid và một số thuốc khác	Sulfonylure	Tăng tiết insulin nội sinh từ tế bào beta tuyến tụy.	UKPDS 33: Giảm 12% mọi chỉ tiêu liên quan đến đái tháo đường (so với liệu pháp không sử dụng thuốc); chủ yếu góp phần giảm thiểu biến cố mạch máu nhỏ.
Empagliflozin, canagliflozin và một số thuốc khác	Thuốc ức chế SGLT-2	Giảm ngưỡng bài tiết qua thận của glucose và bài tiết đồng thời natri và nước.	EMPA-RED OUTCOME: Giảm 14% các trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong. CANVAS: Giảm tử vong do tim mạch, nhưng có thể tăng nguy cơ cắt cụt chi.
Liraglutid, exenatid, semaglutid và một số thuốc khác	Thuốc tương tự GLP-1	Bài tiết insulin phụ thuộc glucose từ các tế bào beta tuyến tụy, giảm bài tiết glucagon, chậm tháo rỗng dạ dày, gây chán ăn.	LEADER: Làm giảm đáng kể tử vong do tim mạch. SUSTAIN-6: Làm giảm nhồi máu cơ tim không gây tử vong lần đầu và đột quỵ không gây tử vong lần đầu.
Sitagliptin, saxagliptin, alogliptin và một số thuốc khác	Thuốc ức chế DPP-4	Tăng nồng độ GLP-1 nội sinh; có tác dụng tương tự như các thuốc tương tự GLP-1 nhưng với mức độ yếu hơn.	Theo dữ liệu hiện có, lợi ích trên tim mạch hạn chế, nhưng không tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim; có thể liên quan đến gia tăng nhập viện do suy tim.
Pioglitazon và một số thuốc khác	Thiazolidinedion	Hoạt hóa thụ thể tăng sinh peroxisom, tăng nhạy cảm với insulin.	Chống chỉ định với suy tim; chưa ghi nhận lợi ích đặc hiệu trên tim mạch và có lo ngại liên quan đến rosiglitazon.

Ghi chú: DPP-4: dipeptidyl peptidase 4; GLP-1: peptid-1 giống glucagon; SGLT-2: kênh đồng vận chuyển natri - glucose 2.

huyết); tỷ lệ tử vong do đái tháo đường trong nhóm này tăng 96% ($p=0,039$). Tiếp tục phân tích không phát hiện nguy cơ đáng kể tử vong do đái tháo đường liên quan đến phối hợp thuốc. Tóm lại, metformin làm giảm đột quỵ, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến đái tháo đường so với điều trị thông thường.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng khác liên quan đến metformin và các sulfonylure cũng đã được đánh giá. Đây là nghiên cứu tiến cứu, mù đôi, tiến hành trên 304 bệnh nhân mắc T2DM và bệnh động mạch vành. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên sử dụng metformin hoặc glipizid trong 3 năm. Các nhóm bệnh nhân này đạt kết quả kiểm soát đường huyết tương tự nhau (HbA1c trung bình tương ứng 7,0% và 7,1%). Nhóm bệnh nhân sử dụng metformin xuất hiện ít hơn đáng kể các biến cố tim mạch (bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc thủ thuật tái thông động mạch). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm. Tỷ số nguy cơ (hazard ratio) với các biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi trung bình 5 năm là 0,54 (95% CI: 0,30-0,90, $p<0,03$).

THUỐC ỨC CHẾ SGLT-2

Thuốc ức chế SGLT-2 được chỉ định cho bệnh nhân T2DM không đạt được nồng độ HbA1c mục tiêu thông qua điều chỉnh lối sống. Hầu hết các hướng dẫn điều trị khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 như là liệu pháp bổ sung cho metformin, mặc dù sử dụng đơn độc loại thuốc này có thể đem lại hiệu quả. Việc sử dụng nhóm thuốc này liên tục gia tăng kể từ khi được đưa ra thị trường do có nhiều tác dụng tích cực, bao gồm nguy cơ hạ đường huyết thấp; mức độ giảm HbA1c đáng chú ý; bài tiết thẩm thấu glucose tại thận và mất calo tương ứng; và giảm huyết áp vừa phải. Tuy nhiên, các thuốc này có nguy cơ gây nhiễm toan ceton (nồng độ đường huyết bình thường), tổn thương thận cấp, nhiễm trùng tiết niệu - sinh dục và có chi phí điều trị cao. Các báo cáo gần đây cho thấy có hiện tượng tăng cắt cụt chi dưới, đặc biệt với canagliflozin. Do đó, cần sử dụng thuốc thận trọng hoặc tránh sử dụng trên các bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên.

Thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME cho thấy empagliflozin làm giảm nguy cơ tương đối của tử vong do tim mạch 38% so với giả dược ($p<0,001$) với thời gian theo dõi trung bình 3,1 năm. Nói cách khác, thuốc này làm giảm chung 14% chỉ tiêu bất lợi chính trên tim mạch bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong. Kết quả này nên được giải thích một cách thận trọng và có thể không phù hợp cho tất cả các bệnh nhân T2DM, vì trên 99% các bệnh nhân tham gia nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME có bệnh tim mạch.

Gần đây, thử nghiệm CANVAS cho thấy canagliflozin làm giảm các biến cố tim mạch, nhưng có thể tăng nguy cơ cắt cụt chi. Nhánh dự phòng tiên phát của nghiên cứu CANVAS cho thấy mức giảm vừa phải (và không có ý nghĩa thống kê) các biến cố tim mạch; những bệnh nhân này có nguy cơ mắc bệnh tim mạch nhưng thấp hơn so với các bệnh nhân trong thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME. Nhánh dự phòng thứ phát của CANVAS cho thấy mức giảm mạnh hơn nguy cơ tương đối ở bệnh nhân đã gặp biến cố tim mạch trước đó. Cuối cùng, CANVAS cho thấy canagliflozin làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong so với giả dược (26,9 so với 31,5 trên 1.000 bệnh nhân -năm; tỷ số nguy cơ [HR]: 0,86; 95% CI: 0,75-0,97; $p<0,001$ với so sánh không kém hơn; $p=0,02$ với so sánh vượt trội). Nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME không được thiết kế để đánh giá nguy cơ cắt cụt chi, do đó không thể so sánh trực tiếp nguy cơ cắt cụt chi của empagliflozin với canagliflozin từ kết quả của 2 nghiên cứu này.

THUỐC TƯƠNG TỰ GLP-1

Các thuốc GLP-1, bao gồm liraglutid, exenatid, semaglutid và các thuốc khác, làm tăng tiết insulin phụ thuộc glucose từ các tế bào beta tuyến tụy. Việc sử dụng các thuốc này có liên quan đến giảm cân nặng từ 1 kg đến khoảng 3,5 kg trong các thử nghiệm khác nhau. Mặc dù kết quả của các thử nghiệm có sự khác biệt đáng kể nhưng đều thể hiện xu hướng cho thấy, các thuốc chủ vận GLP-1 làm giảm đáng kể HbA1c. Đặc biệt, thử nghiệm DURATION-1 cho thấy HbA1c giảm 1,8% khi sử dụng exenatid 1 lần/tuần và giảm 1,4% với chế độ liều

exenatid 2 lần/ngày. Việc sử dụng các thuốc này bị hạn chế do chi phí điều trị cao và tỷ lệ cao xuất hiện tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa, bao gồm buồn nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, viêm tụy cấp, viêm tụy cận lâm sàng và ung thư tuyến tụy cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng exenatid.

Thử nghiệm LEADER cho thấy liraglutid làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong trong 3,8 năm; thử nghiệm này đáp ứng tất cả các chỉ tiêu chính được đặt ra. Lợi ích trên tim mạch thể hiện rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch so với nhóm không có bệnh lý này. Tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa và hạ đường huyết cao hơn đáng kể ở nhóm điều trị so với nhóm dùng giả dược. Thử nghiệm LEADER chỉ bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, do đó lợi ích trên tim mạch đã được ghi nhận có thể giảm đáng kể trong quần thể bệnh nhân T2DM nói chung.

Thử nghiệm SUSTAIN-6 cho thấy semaglutid làm giảm đáng kể kết quả chính của nhồi máu cơ tim không gây tử vong lần đầu và đột quỵ không gây tử vong lần đầu. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do tim mạch tương đương nhau giữa nhóm điều trị và nhóm dùng giả dược. SUSTAIN-6 có hạn chế đáng kể là không được thiết kế để xác định tính vượt trội và có thời gian tương đối ngắn (trung bình 2,1 năm).

THUỐC ỨC CHẾ DPP-4

Các thuốc ức chế DPP-4, bao gồm saxagliptin và alogliptin, có tác dụng làm giảm glucose hiệu quả, ít có nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân. Lợi ích trên tim mạch của các thuốc này có thể được kỳ vọng, do có cơ chế tác dụng tương tự một phần với thuốc tương tự GLP-1. Cả 2 nhóm thuốc này đều thể hiện tác dụng thông qua thụ thể incretin. Mục đích chính của các thử nghiệm của FDA Hoa Kỳ gần đây là phát hiện sự gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch; trong đó SAVOR-TIMI 53 và EXAMINE cho thấy không giảm và cũng không tăng tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Tuy nhiên, trong nghiên cứu SAVOR-TIMI 53, saxagliptin làm tăng tỷ lệ nhập viện do suy tim so với nhóm dùng giả dược, với tỷ lệ cao nhất được ghi nhận trong nhóm bệnh nhân có tiền sử

suy thận mạn và suy tim. Có thể có cơ chế chưa rõ ràng dẫn đến ổn định xơ vữa động mạch; lợi ích này đã được ghi nhận trong các thử nghiệm được thực hiện trước đó. Nhóm thuốc chống tăng đường huyết này có thể không phù hợp cho bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. FDA Hoa Kỳ hiện khuyến cáo ngừng sử dụng saxagliptin trong trường hợp bệnh nhân có suy tim tiến triển.

CÁC THIAZOLIDINEDION

Các TZD (pioglitazon, rosiglitazon) làm tăng tính nhạy cảm với insulin ở mô ngoại biên, một phần thông qua hoạt hóa các thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom. TZD bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, rối loạn chức năng gan và có các tác dụng không mong muốn kéo dài đáng lưu ý. Từ những phát hiện ban đầu trong thử nghiệm RECORD, FDA Hoa Kỳ đã đưa ra những hạn chế về kê đơn và phân phối rosiglitazon, do lo ngại về nguy cơ tim mạch. Vài năm sau, FDA Hoa Kỳ đã loại bỏ yêu cầu thực hiện Chiến lược Đánh giá và Giảm thiểu Nguy cơ (REMS) đối với thuốc này. Mặc dù thường ghi nhận sự cải thiện về lipoprotein máu khi dùng TZD và không có bằng chứng về lợi ích trên tim mạch cụ thể trên các bệnh nhân sử dụng TZD, nhưng các thuốc này có thể đem lại lợi ích cho bệnh nhân thông qua giúp đỡ bệnh nhân đạt được kiểm soát đường huyết. Việc phân tích một nghiên cứu cũ hơn gợi ý rằng pioglitazon có lợi ích cho tim mạch đáng kể so với rosiglitazon. Tuy nhiên, khả năng ứng dụng, sức thuyết phục và chất lượng của so sánh này còn chưa đầy đủ so với dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có chất lượng cao hơn liên quan đến một số thuốc ức chế SGLT-2 đặc hiệu và thuốc chủ vận GLP-1.

VAI TRÒ CỦA DƯỢC SĨ

Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong việc giáo dục bệnh nhân, tư vấn cho cán bộ y tế và đưa ra khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc. Dược sĩ có thể:

- Nhận biết dấu hiệu hạ đường huyết trên bệnh nhân, giúp bệnh nhân kiểm soát hạ đường huyết và khuyến khích bệnh nhân trao đổi về các biện pháp phòng tránh với bác sĩ, bao gồm sử dụng thuốc có ít nguy cơ hạ đường huyết hơn.

- Giúp bệnh nhân đạt được kiểm soát đường huyết thông qua hỗ trợ lựa chọn thuốc

hợp lý nhất và quyết định mức HbA1c mục tiêu phù hợp với từng người bệnh để giảm thiểu vấn đề tim mạch trong bệnh đái tháo đường.

- Xác định và giảm thiểu nguyên nhân dẫn đến không tuân thủ điều trị với các thuốc điều trị đái tháo đường.

- Đưa ra khuyến cáo về các thuốc điều trị đái tháo đường có bằng chứng đầy đủ nhất, có các chỉ định đã được phê duyệt để cải thiện các vấn đề tim mạch trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch, hoặc với bệnh nhân muốn giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

KẾT LUẬN

Bằng chứng về lợi ích liên quan đến mạch máu của các thuốc điều trị đái tháo đường đã

được tích lũy trong nhiều năm. Quy định mới của FDA Hoa Kỳ được đưa ra nhằm đảm bảo các thuốc điều trị đái tháo đường mới không liên quan đến gia tăng nguy cơ tim mạch đã dẫn đến những phát hiện đáng chú ý. Không chỉ một số thuốc mới chứng minh được mức độ an toàn tương đối trên tim mạch, một vài thuốc khác cũng đã cho thấy sự cải thiện đáng kể về kết cục tim mạch. Việc áp dụng các thông tin này một cách hợp lý trên các đối tượng bệnh nhân phù hợp với các quần thể trong các nghiên cứu đóng vai trò quan trọng. Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu đem lại thêm hy vọng trong cải thiện biến chứng trên các bệnh nhân đái tháo đường và khuyến khích bệnh nhân sử dụng thuốc đúng theo khuyến cáo.

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC CẢN QUANG CHỨA IOD

Nguyễn Phương Thúy

Trong giai đoạn từ năm 2012 đến nay, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một số báo cáo điển hình liên quan đến phản ứng dị ứng với thuốc cản quang chứa iod, bao gồm các báo cáo phản ứng từ mức độ nhẹ (ban đỏ, mào đay, mẩn ngứa, sốt, rét run) cho đến mức độ nghiêm trọng đe dọa tính mạng như sốc phản vệ, ngừng tim, ngừng thở. Số lượng báo cáo nghiêm trọng qua các năm có xu hướng liên tục tăng cho thấy cần có biện pháp tích cực hơn nữa để giám sát và quản lý các yếu tố nguy cơ trong quá trình sử dụng thuốc cản quang nhằm phòng ngừa những hậu quả đáng tiếc có thể xảy ra.

Các phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang có chứa iod

Có nhiều cách phân loại phản ứng có hại của thuốc cản quang, bao gồm phân loại dựa trên cơ chế sinh lý bệnh (phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn và phản ứng dạng độc tính hóa học), dựa trên hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (phản ứng liên quan đến thận và phản ứng không liên quan đến thận) và dựa trên thời gian khởi phát (phản ứng cấp tính và phản ứng xuất hiện muộn) [1]. Áp suất thẩm thấu là một trong những tác nhân chính liên quan đến phản ứng quá mẫn cấp tính (immediate hypersensitivity reactions - IHR) [2]:

- Phản ứng IHR mức độ từ nhẹ đến trung

bình xảy ra trong khoảng từ 5% đến 13% lượt tiêm thuốc cản quang ion hóa có áp suất thẩm thấu cao và từ 0,2% đến 3% lượt tiêm thuốc cản quang không ion hóa có áp suất thẩm thấu thấp [2].

- Phản ứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng cấp tính xuất hiện với tỷ lệ từ 0,04% đến 0,22% lượt tiêm thuốc cản quang ion hóa có áp suất thẩm thấu cao và từ 0,004% đến 0,04% lượt tiêm thuốc cản quang không ion hóa có áp suất thẩm thấu thấp [2].

Chi tiết những phản ứng thường gặp và các yếu tố nguy cơ được tóm tắt trong *bảng 1*.

Trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ năm 2006 đến hết năm 2017 có tổng số 1037 báo cáo liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, thông tin được trình bày trong *bảng 2*.

Số lượng báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang giai đoạn 2012-2017 gấp 6,68 lần số lượng báo cáo giai đoạn 2006-2011. Tỷ lệ báo cáo về thuốc cản quang trong cơ sở dữ liệu qua hai giai đoạn này tăng từ 1,25% lên 1,80%.

Trong giai đoạn 2006-2011, biệt dược Telebrix (acid ioxitalamic) được báo cáo nhiều nhất (chiếm 54,81%), sau đó là Xenetic (iobitridol) chiếm 24,44% và Ultravist

Bảng 1: Phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang có chứa iod [1]

Phản ứng có hại không liên quan đến thận			
Mức độ nặng	Phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn	Phản ứng dạng độc tính hóa học	Nguy cơ
Phản ứng cấp tính (xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng thuốc)			
Nhẹ	Phản ứng trên da. Nổi mẩn nhẹ. Ngứa nhẹ. Ban đỏ.	Buồn nôn/nôn nhẹ. Nóng bừng/ớn lạnh. Bồn chồn/lo lắng. Phản ứng thần kinh phế vị có thể tự hồi phục.	- Trẻ em, người cao tuổi. - Bệnh nhân có tiền sử: + Dị ứng với thuốc cản quang. + Hen phế quản. + Viêm da atopy. + Bệnh tự miễn. + Bệnh lý thận/tim mạch. + Bệnh huyết học/chuyển hóa.
Trung bình	Nổi mẩn nhiều. Co thắt phế quản nhẹ. Phù mắt/phù thanh quản.	Phản ứng thần kinh phế vị. Thoát mạch: Loét da, sưng phồng, hoại tử mô mềm và hội chứng chèn ép khoang.	- Sử dụng thuốc cản quang dạng ion hóa có áp suất thẩm thấu cao. - Thuốc sử dụng đồng thời: Thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế bơm proton, interleukin-2, metformin. - Tốc độ tiêm/truyền thuốc.
Nặng	Sốc tụt huyết áp. Ngừng hô hấp. Ngừng tim.	Loạn nhịp tim. Co giật.	
Phản ứng xuất hiện muộn (xảy ra từ sau 1 giờ cho đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc)			
Phản ứng dạng dị ứng/quá mẫn trên da (ban đỏ, mề đay, dát sẩn), trên hệ tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị), trên thần kinh trung ương (chóng mặt, đau đầu), rối loạn toàn thân (rét run, sốt) được ghi nhận với tần suất từ 0,5% đến 14% [3].			
Nhiễm độc tuyến giáp		Bệnh nhân có tiền sử: Bệnh Graves. Bướu giáp đa nhân và bệnh lý tuyến giáp tự miễn, đặc biệt là người cao tuổi/ hoặc sống trong vùng dịch tễ thiếu iod.	
Phản ứng có hại liên quan đến thận			
<p>**Tổn thương thận cấp sau khi dùng thuốc cản quang:</p> <p>+ Định nghĩa theo Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục châu Âu (ESUR) [1]:</p> <p>Nồng độ creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3$ mg/dl (hoặc $\geq 26,5$ micromol/l), hoặc tăng $\geq 1,5$ lần so với giá trị ban đầu trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang.</p> <p>+ Định nghĩa theo Hội đồng thuốc và thuốc cản quang của Trường môn Chẩn đoán hình ảnh Hoa Kỳ [3]:</p> <p>Trong vòng 48 giờ sau khi sử dụng thuốc cản quang xuất hiện một trong những biến cố sau:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nồng độ creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3$ mg/dL ($>26,4$ micromol/L) hoặc tăng 1,5 lần so với giá trị ban đầu. Lượng nước tiểu giảm $\leq 0,5$ mL/kg/giờ trong ít nhất 6 giờ. <p>**Tần suất xuất hiện: Từ 3,3% [4] đến 13,1% [5] tùy thuộc cách định nghĩa tổn thương thận trong từng nghiên cứu.</p>		<p>- Thận phối nhiễm với thuốc lần đầu:</p> <p>+ Bệnh nhân có MLCT <45 ml/phút/$1,73$ m² trước khi dùng thuốc cản quang qua đường động mạch.</p> <p>+ Tiềm động mạch liều cao.</p> <p>- Thận phối nhiễm với thuốc lần thứ hai:</p> <p>Bệnh nhân có MLCT <30 ml/phút/$1,73$ m² trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc động mạch.</p> <p>- Bệnh nhân nằm ở khoa ICU.</p> <p>- Nghi ngờ có tổn thương thận, mất nước, bệnh lý tim mạch.</p> <p>- Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao.</p> <p>- Tiêm thuốc cản quang nhiều lần trong 48-72 giờ.</p>	
<p><i>Lưu ý [1]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ở thời điểm mới xuất hiện, phản ứng có thể chỉ ở mức độ nhẹ, tuy nhiên sau đó có thể tiến triển nặng thêm. - Sự lo lắng của bệnh nhân có thể gây ra một số triệu chứng sau khi sử dụng thuốc cản quang (hiệu ứng Lalli). Khi thuốc cản quang lần đầu được sử dụng trong khoa phòng, các phản ứng có hại thường được báo cáo nhiều hơn so với thực tế (hiệu ứng Weber). <p>MLCT: Mức lọc cầu thận</p>			

(iopromid) chiếm 17,04%. Sang đến giai đoạn 2012-2017, Xenetic (iobitridol) và Ultravist (iopromid) có số lượng báo cáo lớn nhất (lần lượt chiếm 39,14% và 23,50%), sau đó là Omnipaque (iohexol) chiếm 15,30%. Cơ sở

dữ liệu cũng đã ghi nhận báo cáo với các thuốc cản quang khác như Pamiray (iopamidol), Iopamiro (iopamidol), Visipaque (iodixanol) và Hexabrix (acid ioxaglic) (bảng 3).

Bảng 2: Số báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu quốc gia từ năm 2006 đến năm 2017

Năm	Số lượng báo cáo ADR liên quan tới thuốc cản quang có chứa iod	Tổng số báo cáo ADR	Số lượng ADR liên quan tới thuốc cản quang chứa iod	Tỷ lệ số báo cáo thuốc cản quang chứa iod/ tổng số báo cáo (%)
2006 - 2011	135	10777	282	1,25
2012 - 2017	902	49990	1333	1,80
Tổng	1037	60767	1615	1,70

Bảng 3: Số lượng báo cáo ADR liên quan đến các loại thuốc cản quang khác nhau

T T	Tên thuốc	Số báo cáo (2006-2011)	Tỷ lệ % (n= 135)	Số báo cáo (2012-2017)	Tỷ lệ % (n= 902)
1	Telebrix (acid ioxitalamic)	74	54,81	69	7,65
2	Xenetix (iobitridol)	33	24,44	353	39,14
3	Ultravist (iopromid)	23	17,04	212	23,50
4	Pamiray (iopamidol)	4	2,96	0	0,00
5	Iopamiro (iopamidol)	1	0,74	45	4,99
	Iopamidol (iopamidol)	0	0	5	0,55
	Lopamiro (iopamidol)	0	0	4	0,44
6	Omnipaque (iohexol)	0	0	138	15,30
7	Visipaque (iodixanol)	0	0	2	0,22
8	Hexabrix (acid ioxaglic)	0	0	73	8,09
9	Không rõ thông tin về thuốc	0	0	1	0,11
	Tổng	135	100,00	902	100,00

Trong giai đoạn 2006-2017, rối loạn toàn thân được báo cáo nhiều nhất với tỷ trọng ngày càng tăng lên (từ 35,11% lên 43,89%), trong đó tần suất của phản ứng phản vệ/sốc phản vệ đã tăng từ 9,57% lên 24,83%. Rối loạn da và mô dưới da là ADR phổ biến thứ hai sau rối loạn toàn thân, chiếm từ 25,18% (2006-2011) đến 27,46% (2012-2017) tổng số báo cáo liên quan đến thuốc cản quang. Rối loạn tiêu hóa và rối loạn hô hấp lần lượt chiếm các vị trí tiếp theo. Cơ sở dữ liệu cũng ghi nhận một số phản ứng ít gặp khác như hạ calci huyết, tăng men gan, ù tai, ... (bảng 4).

Trong khi tổn thương thận là phản ứng có hại đã được ghi nhận trong y văn thì hệ thống

báo cáo tự nguyện chỉ thu được 01 trường hợp vô niệu. Để tìm hiểu rõ hơn về tần suất xuất hiện của phản ứng này, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã phối hợp với 2 cơ sở điều trị thực hiện hoạt động giám sát tích cực tổn thương thận liên quan đến thuốc cản quang trên bệnh nhân. Kết quả cho thấy tổn thương thận xảy ra trong khoảng từ 6,1% [6] đến 7,1% [7] số bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang, trong đó tỷ lệ bệnh thận do thuốc cản quang có ý nghĩa lâm sàng là 1,1% [7].

Khi tra cứu cơ sở dữ liệu phản ứng có hại của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đặt tại Trung tâm giám sát thuốc quốc tế UMC - WHO tính đến 10/6/2018, khả năng

gây ra ADR sốc phản vệ của thuốc cản quang Xenetix (iobitridol), Ultravist (iopromid) và Telebrix (ioxitalamat), Omnipaque (iohexol),

Hexabrix (acid ioxaglic) và Iopamiro (iopamidol) so với các thuốc khác là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($IC_{025} > 0$) (bảng 5).

Bảng 4: Các hệ cơ quan bị ảnh hưởng bởi ADR liên quan đến thuốc cản quang

STT	Hệ cơ quan bị ảnh hưởng	Tần số (2006-2011)	Tỷ lệ % (n=282)	Tần số (2012-2017)	Tỷ lệ % (n=1066)
1	Rối loạn toàn thân (phản vệ/sốc phản vệ, sốt, rét run, kích thích,...)	99	35,11	585	43,89
	<i>Phản vệ/sốc phản vệ</i>	<i>27</i>	<i>9,57</i>	<i>331</i>	<i>24,83</i>
2	Rối loạn da và mô dưới da (ban da, mày đay, mẩn ngứa, dát sần, ...)	71	25,18	366	27,46
3	Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau thượng vị, ...)	35	12,41	161	12,08
4	Rối loạn hô hấp (khó thở, nóng họng, co thắt phế quản, ho, ...)	16	5,67	92	6,90
5	Rối loạn thần kinh trung ương và ngoại biên (đau đầu, chóng mặt, liệt chi dưới, ...)	19	6,74	58	4,35
6	Rối loạn mạch (viêm tắc tĩnh mạch, thoát mạch ngoại vi, vỡ ven, sưng phồng nơi tiêm, ...)	3	1,06	32	2,40
7	Rối loạn tim mạch (tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mạch nhanh, ...)	31	10,99	25	1,88
8	Rối loạn thị giác (đỏ mắt, chảy nước mắt)	0	0,00	4	0,30
9	Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng (hạ calci huyết)	3	1,06	0	0,00
10	Rối loạn thính giác và tiền đình (ù tai)	1	0,35	1	0,08
11	Rối loạn gan mật (tăng enzym gan)	1	0,35	1	0,08
12	Rối loạn tiết niệu (vô niệu)	0	0,00	1	0,08
13	Thiếu thông tin về ADR	3	1,06	7	0,58
	Tổng	282	100,00	1210	100,00

Các yếu tố nguy cơ

Có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng tần suất xuất hiện ADR liên quan đến thuốc cản quang đã được ghi nhận trong y văn, bao gồm các yếu tố về đặc điểm thuốc cản quang, các yếu tố về cơ địa người bệnh, các yếu tố về bệnh lý mắc kèm và thuốc dùng kèm, các yếu tố về thực hành lâm sàng của

cán bộ y tế. Chi tiết yếu tố nguy cơ của từng loại phản ứng xin xem *bảng 1*.

Xử trí và dự phòng ADR do thuốc cản quang chứa iod gây ra

Để phòng ngừa các phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ, đặc biệt đối với bệnh nhân

ngihtờ có bệnh lý thận. Bên cạnh đó, cần khai thác kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân và luôn chuẩn bị trang thiết bị để sẵn sàng xử trí các phản ứng cấp tính.

Hiện nay có nhiều protocol dự phòng phản ứng có hại của thuốc cản quang sử dụng các thuốc chống dị ứng như corticoid, kháng histamin nhưng hiệu quả của chúng vẫn còn đang tranh cãi. Để giảm thiểu tác hại trên bệnh nhân thì việc xử trí kịp thời sốc phản vệ đóng vai trò rất quan trọng. Năm 2018, Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh

dục châu Âu (ESUR) đã có cập nhật về hướng dẫn xử trí cho các trường hợp phản vệ với thuốc cản quang chứa iod (*bảng 6*) [1].

Tại Việt Nam, Bộ Y tế cũng đã cập nhật phác đồ xử trí cấp cứu sốc phản vệ (Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017) với các biện pháp cơ bản là ngừng dùng thuốc, cho bệnh nhân nằm tại chỗ, tiêm bắp adrenalin dung dịch 1/1000 và các thuốc chống dị ứng đặc hiệu khác; thở oxy, bù nước, chất điện giải (nếu cần).

Bảng 5: Dữ liệu về thuốc cản quang từ cơ sở dữ liệu WHO-UMC (ngày truy cập: 10/6/2018)

TT	Tên biệt dược	Tổng số báo cáo	Số lượng báo cáo phản vệ	IC ₀₂₅ của phản vệ	Số lượng báo cáo sốc phản vệ	IC ₀₂₅ của sốc phản vệ
1	Telebrix (acid ioxitalamic)	956	64	3,19	86	3,06
2	Xenetix (iobitridol)	11023	128	0,84	195	1,61
3	Ultravist (iopromid)	37783	425	1,69	815	2,02
4	Omnipaque (iohexol)	26033	543	1,38	798	2,08
5	Hexabrix (acid ioxaglic)	2947	146	3,86	176	3,53
6	Iopamiro (iopamidol)	3853	474	1,65	941	2,80

Bảng 6: Hướng dẫn xử trí sốc phản vệ của ESUR năm 2018

- Gọi nhóm hồi sức.
- Làm thông thoáng đường thở nếu cần thiết.
- Nâng cao chân bệnh nhân nếu bị tụt huyết áp.
- Thở oxy (6-10 L/phút).
- Tiêm bắp adrenalin (epinephrin) [1:1000], 0,5 ml (0,5 mg) với người lớn, nhắc lại nếu cần.
Đối với trẻ nhỏ từ 6-12 tuổi: 0,3 ml (0,3 mg), tiêm bắp.
Đối với trẻ nhỏ dưới 6 tuổi: 0,15 ml (0,15 mg), tiêm bắp.
- Truyền dịch tĩnh mạch (ví dụ: dung dịch muối sinh lý, dung dịch Ringer Lactat).
- Thuốc kháng histamin H1 (ví dụ: tiêm tĩnh mạch diphenhydramine (Dimedrol) 25-50 mg).

Kết luận

Trong vòng 6 năm trở lại đây, các báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, đặc biệt là các báo cáo nghiêm trọng có xu hướng tăng lên. Tín hiệu nguy cơ và mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc cản quang và phản ứng sốc phản vệ trên bệnh nhân đã được ghi nhận từ cơ sở dữ liệu của Việt Nam

cũng như từ cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới. Do vậy, việc xây dựng và triển khai quy trình quản lý và sử dụng thuốc cản quang tại các cơ sở khám, chữa bệnh cũng như cập nhật hướng dẫn xử trí sốc phản vệ đóng vai trò quan trọng giúp giảm thiểu các tai biến liên quan đến thuốc cản quang trong thực hành.

Trong khi hiệu quả của việc dự phòng các ADR do thuốc cản quang vẫn chưa được chứng minh rõ ràng, cán bộ y tế cần chú ý khai thác tiền sử, thận trọng với các đối tượng có nguy cơ cao, đồng thời chuẩn bị sẵn sàng bộ cấp cứu sốc phản vệ cũng như kỹ năng xử trí sốc phản vệ trước khi sử dụng các thuốc này.

Tài liệu tham khảo:

1. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR guidelines on the safe use of iodinated contrast media (electronic version 10.0). Retrieved at 12th June 2018 from <http://www.esur-cm.org/index.php/en/>.
2. Sandra J Hong, Sachiko T Cochran. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Retrieved at 12th June 2018 from <https://www.uptodate.com>.
3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media: Version 10.3/May 31, 2017. American College of Radiology Website. Retrieved at 12th June 2018 from https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
5. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1393-1399.
6. Nguyễn Thu Hương. Évaluation de la néphropathie induite par les produits de contraste à l'hôpital de transport à hanoi. Luận văn Thạc sĩ Dược học Trường Đại học Toulouse III năm 2016.
7. Bùi Thị Ngọc Thực, Vũ Đình Hòa, Phạm Minh Thông, Trần Nhân Thắng, Dương Đức Hùng, Cẩn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Hoàng Anh. 2015. Phân tích đặc điểm bệnh thận do thuốc cản quang chứa iod sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Dược học*. Năm 2015, số 11, tr.9-13,37.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (Giai đoạn tháng 11/2017 - tháng 4/2018)

Trần Ngân Hà

Trong khoảng thời gian từ tháng 11/2017 đến hết tháng 4/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 5641 báo cáo ADR (tương ứng với 58,2% tổng số báo cáo năm 2017). Trong đó, 4903 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 752 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 14 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Số lượng báo cáo ADR lũy tiến theo tháng được thể hiện trong *hình 1*. Số lượng báo cáo ADR giảm trong tháng 2/2018 và có xu hướng tăng dần lại vào các tháng sau đó.

Báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh

Tính đến hết ngày 30/4/2018, 606 cơ sở

khám bệnh, chữa bệnh của 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 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, Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 20,4% và 20,2% 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 (180,7 báo cáo/1 triệu dân) (*bảng 2*). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Bạch Mai là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 6,0% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị

khám, chữa bệnh (*bảng 3*). Ngoài ra, Bệnh viện Vinmec Times City là bệnh viện tư nhân có số lượng báo cáo nhiều nhất (chiếm 3,6% tổng số báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh), chỉ sau Bệnh viện Bạch Mai về số lượng báo cáo.

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (39,9%), bác sĩ - y sĩ (24,4%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (21,8%) (*hình 2*).

Trong số 4903 báo cáo có 32 báo cáo về chất lượng thuốc. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 4871 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 6142 thuốc (tỷ lệ vẫn duy trì 1,26 thuốc/1 báo cáo). Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường tiêm/truyền tĩnh mạch (chiếm 57,6% tổng số báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 4 nhóm chính: Kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, ceftazidim, amoxicilin/acid clavulanic và levofloxacin), các thuốc điều trị lao (ethambutol và rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac, paracetamol) và thuốc chống loạn thần (haloperidol). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 10,9% (*bảng 4*).

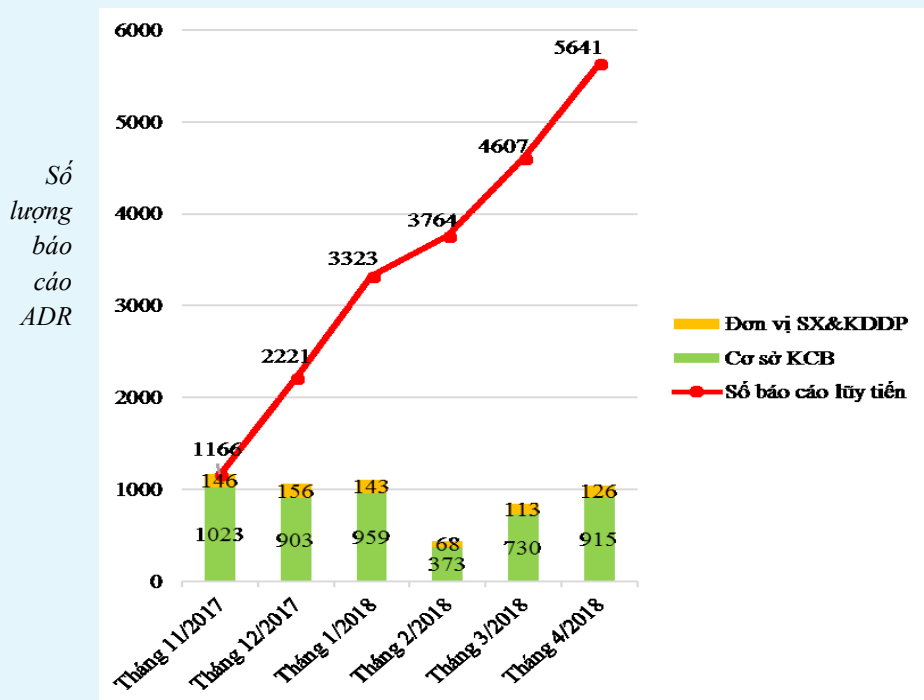
Báo cáo ADR từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

Trong giai đoạn từ tháng 11/2017 đến tháng 4/2018, 29 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR và 35 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 752, trong đó có 409 báo cáo nghiêm trọng (chiếm 54,4%). Các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất được tổng hợp trong *bảng 5*. Ngoài ra, các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là erlotinib (28,7%), dung dịch thẩm phân màng bụng (21,5%), bevacizumab (5,9%), capecitabin (5,1%) và imatinib (4,0%).

Báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2017 đến hết tháng 04/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 853 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong 58 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được ghi nhận tại 48 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2017 đến tháng 4/2018

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=4903)	
Vị trí địa lý	Tây Bắc Bộ	125	2,5
	Đông Bắc Bộ	462	9,4
	Đồng bằng sông Hồng	1324	27,0
	Bắc Trung Bộ	412	8,4
	Nam Trung Bộ	546	11,1
	Đông Nam Bộ	1208	24,6
	Đồng bằng sông Cửu Long	826	16,8
Tuyến	Trung ương	753	15,4
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	2267	46,2
	Quận/huyện	1159	23,6
	Cơ sở y tế ngành	121	2,5
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	118	2,4
	Cơ sở khám, chữa bệnh tư nhân	485	9,9
Loại hình	Đa khoa	3347	68,3
	Chuyên khoa	1556	31,7

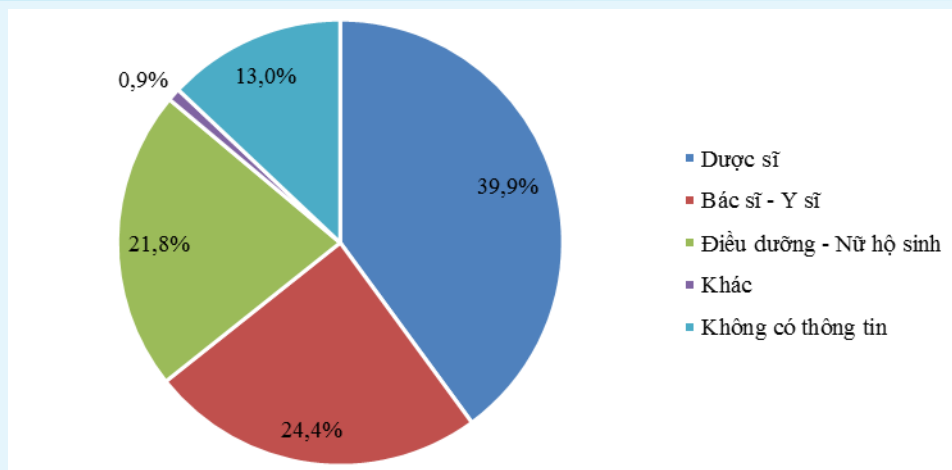
Bảng 2: Danh sách 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/ 1 triệu dân*	Tỷ lệ % (n=4903)
1	Hà Nội	1002	136,7	20,4
2	TP. Hồ Chí Minh	992	119,6	20,2
3	An Giang	238	110,2	4,9
4	Cần Thơ	204	162,2	4,2
5	Đà Nẵng	189	180,7	3,9
6	Nghệ An	185	59,6	3,8
7	Quảng Ninh	127	103,7	2,6
8	Bắc Giang	105	63,3	2,1
9	Đồng Nai	96	32,4	2,0
10	Thái Nguyên	94	76,6	1,9

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

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

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/ thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=4903)
1	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	292	6,0
2	Bệnh viện Vinmec Times City	Hà Nội	150	3,1
3	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	143	2,9
4	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	138	2,8
5	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	132	2,7
6	Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang	An Giang	88	1,8
7	Bệnh viện Chợ Rẫy	TP. Hồ Chí Minh	63	1,3
8	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	61	1,2
9	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	56	1,1
10	Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu	Bến Tre	53	1,1



Hình 2: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 4: Danh sách 11 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=4871)
1	Cefotaxim	531	10,9
2	Diclofenac	275	5,6
3	Ceftriaxon	267	5,5
4	Ciprofloxacin	249	5,1
5	Ceftazidim	213	4,4
6	Amoxicilin/acid clavulanic	168	3,4
7	Ethambutol	163	3,3
8	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	146	3,0
9	Levofloxacin	129	2,6
10	Haloperidol	119	2,4
11	Paracetamol	119	2,4

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=752)
1	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	349	46,4
2	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	162	21,5
3	VPĐD Novartis Pharma Services AG	49	6,5
4	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	30	4,0
5	VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH	21	2,8
6	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	21	2,8
7	Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam	20	2,7
8	VPĐD Pfizer (Thailand) Ltd	17	2,3
9	VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd	16	2,1
10	VPĐD Astellas Pharma Singapore Pte Ltd	10	1,3

Kết luận

Nhìn chung, cơ cấu báo cáo ADR trong khoảng thời gian 06 tháng (từ tháng 11/2017 đến tháng 4/2018) vẫn tương tự so với giai đoạn 3 tháng trước đó. Số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận là 5641 (tương ứng với 58,2% tổng số báo cáo năm 2017). Số lượng báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. 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.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Mai Hoa

Thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa chymotrypsin: Khuyến cáo từ Cục Quản lý Dược Việt Nam

Ngày 21/6/2018, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 11615/QLD-TT cung cấp thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin).

Theo đó, trong quá trình tập hợp thông tin và tổng kết dữ liệu theo thời gian từ năm 2010 đến hết tháng 5/2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận thấy có sự gia tăng rất lớn các báo cáo về phản ứng có hại, trong đó có nhiều báo cáo nghiêm trọng liên quan đến các chế phẩm khác nhau của hoạt chất chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) tại Việt Nam. Một nghiên cứu đánh giá sự hình thành tín hiệu phản vệ từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2010 - 2014 cho kết quả có tín hiệu phản vệ đối với các chế phẩm chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin). Ngoài ra, theo cập nhật về tín hiệu Cảnh giác Dược từ Trung tâm giám sát thuốc toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (UMC), tín hiệu về sốc phản vệ của chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đã được chú ý. Dược thư Quốc gia Việt Nam 2015 cũng đã có khuyến cáo về khả năng gây dị ứng nặng (bao gồm sốc phản vệ) sau khi tiêm bắp do tính kháng nguyên của

chymotrypsin (alpha-chymotrypsin).

Để đảm bảo sử dụng các thuốc chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm an toàn, hợp lý, Cục Quản lý Dược đề nghị các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế; Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương thông báo cho các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên địa bàn thực hiện các yêu cầu sau:

- Tuân thủ chỉ định, chống chỉ định, thận trọng, liều dùng của thuốc, chú ý tương tác thuốc khi kê đơn thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm;
- Chỉ sử dụng thuốc sau khi đã khám sàng lọc, phân loại bệnh nhân, tránh sử dụng thuốc tiêm có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) cho những đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra phản vệ/sốc phản vệ;
- Tăng cường tuân thủ quy trình tiêm thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin);
- Phối hợp các đơn vị kinh doanh thuốc có chứa chymotrypsin (alpha-chymotrypsin) đường tiêm tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc này (nếu có) và gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm DI

& ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR Khu vực Tp. Hồ Chí Minh.

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

Nguy cơ thải ghép tạng liên quan đến lenalidomid: Khuyến cáo từ Health Canada

Theo Bản tin Health Product InfoWatch tháng 5/2018 của Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada), nguy cơ thải ghép tạng mới được bổ sung vào phần *Cảnh báo, Thận trọng và Phản ứng có hại* và phần *Thông tin dành cho người bệnh* trên thông tin sản phẩm của thuốc chứa lenalidomid tại Canada.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Các trường hợp thải ghép tạng đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng lenalidomid, trong đó có một số trường hợp tử vong.

- Phản ứng thải ghép tạng có thể khởi phát cấp tính, xảy ra trong 1-3 đợt điều trị với lenalidomid.

- Lợi ích của việc sử dụng lenalidomid so với nguy cơ thải ghép tạng nên được đánh giá ở bệnh nhân có tiền sử ghép tạng trước khi bắt đầu điều trị với lenalidomid.

- Dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng của phản ứng thải ghép tạng nên được giám sát chặt chẽ, bao gồm các triệu chứng giả cúm (sốt, ớn lạnh, đau nhức cơ thể, buồn nôn, ho, nhịp thở ngắn, mệt mỏi), đau ở vùng ghép, nước tiểu ít, tăng cân đột ngột hoặc các triệu chứng đặc hiệu khác liên quan đến từng loại cấy ghép. Nên ngừng sử dụng lenalidomid trong trường hợp xảy ra thải ghép tạng.

Giới hạn sử dụng Keytruda và Tecentriq trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu: Khuyến cáo từ EMA

Dữ liệu sơ bộ từ 2 thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân giảm khi sử dụng Keytruda (pembrolizumab) và Tecentriq (atezolizumab) là lựa chọn đầu tay trong điều trị ung thư biểu mô đường

niệu (ung thư bàng quang và đường tiết niệu) trên bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 thấp. Vì vậy, ngày 01/6/2018, EMA đã khuyến cáo giới hạn việc lựa chọn đầu tay các thuốc này trong điều trị ung thư biểu mô đường niệu. Theo đó, Keytruda và Tecentriq chỉ nên là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô đường niệu có biểu hiện PD-L1 cao.

Đánh giá này được thực hiện bởi Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHMP). Ý kiến của CHMP sẽ tiếp tục được gửi đến Ủy ban châu Âu (EC) để ban hành quyết định pháp lý cuối cùng trên toàn Châu Âu.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Dữ liệu sơ bộ từ 2 thử nghiệm lâm sàng Keynote-361 và IMvigor130 cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân giảm khi sử dụng Keytruda và Tecentriq so với điều trị bằng hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ mà chưa điều trị trước đó và có khối u có biểu hiện PD-L1 thấp.

- Dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm vẫn đang được tiến hành, chỉ định của Keytruda và Tecentriq được sửa đổi như sau:

Keytruda:

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân đã điều trị hóa trị liệu chứa platinum trước đó.

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân không đủ điều kiện hóa trị liệu chứa platinum và **các khối u có biểu hiện PD-L1 với điểm CPS ≥ 10 .**

Tecentriq:

+ Chỉ định đơn trị liệu điều trị ung thư biểu mô đường niệu di căn hoặc tiến triển tại chỗ ở bệnh nhân người lớn sau khi hóa trị liệu chứa platinum trước đó; hoặc ở bệnh nhân không đủ điều kiện trị liệu với cisplatin và **các khối u có biểu hiện PD-L1 $\geq 5\%$.**

- Không có sự thay đổi nào về việc sử dụng Keytruda hoặc Tecentriq ở bệnh nhân đang điều trị hóa trị liệu ung thư biểu mô đường niệu hoặc ở bệnh nhân điều trị các loại ung thư khác mà 2 thuốc này đã được cấp phép chỉ định.

D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ		
17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác:
19. Phần bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		
E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO		
20. Họ và tên:		Nghề nghiệp/Chức vụ:
Điện thoại liên lạc:		Email:
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo:/...../.....

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**

Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: (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"/>
		Ngày gửi/...../.....	
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:	
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại	
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại	
10. Người quản lý báo cáo	11. Ngày:...../...../.....	12. Chữ ký

Phụ lục 5: Thông tư số 23/2011/TT-BYT: *Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*

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...)
10. Cách xử trí phản ứng	

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Tử vong	<input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện	<input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi	
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng	<input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề	<input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng			
<input type="checkbox"/> Tử vong do ADR	<input type="checkbox"/> Chưa hồi phục	<input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng	<input type="checkbox"/> Không rõ
<input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc	<input type="checkbox"/> Đang hồi phục	<input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng	

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

S T T	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do 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"/>
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR)							
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)	
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc
.....
.....
.....

← Xem tiếp bìa 3