

BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 4-2018



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



**NHẬN ĐỊNH 'DỊ ỨNG VỚI
CEPHALOSPORIN' GÂY HIỂU LÂM 1**

SUY GIÁP DO AMIODARON 6

**TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC
NĂM 2018 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

NHẬN ĐỊNH 'DỊ ỨNG VỚI CEPHALOSPORIN' GÂY HIỂU LẦM

Nguồn: *Aust Prescr* 2018;41:37-41

Người dịch: Nguyễn Thanh Lương, Nguyễn Thị Thu Thủy, Lương Anh Tùng

TÓM TẮT

- Các kháng sinh nhóm penicilin và cephalosporin có thể gây ra các phản ứng dị ứng với đặc điểm và tỷ lệ tương đương nhau.
- Phản ứng dị ứng chéo giữa các kháng sinh penicilin và cephalosporin, cũng như dị ứng chéo giữa các thuốc trong nhóm cephalosporin, là hiếm gặp. Do đó, không nên dùng thuật ngữ "dị ứng với nhóm cephalosporin" khi mô tả phản ứng dị ứng trên bệnh nhân.
- Dị ứng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc trong nhóm cephalosporin (cũng như giữa các thuốc trong nhóm penicilin) có nhóm thế tương tự nhau.
- Nhìn chung, nếu bệnh nhân có tiền sử dị ứng kháng sinh nhóm penicilin không đồng nghĩa với việc bệnh nhân không sử dụng được các thuốc trong nhóm cephalosporin. Tương tự, việc bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc trong nhóm cephalosporin không đồng nghĩa rằng bệnh nhân đó không thể sử dụng được các kháng sinh khác thuộc nhóm cephalosporin.
- Cần có thêm tư vấn chuyên môn hoặc xét nghiệm khi phản ứng nghi ngờ là phản ứng phản vệ hoặc phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng, hoặc khi các kháng sinh nghi ngờ có nhóm thế tương tự nhau.
- Khi ghi nhận một phản ứng dị ứng thuốc trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, cần ghi rõ tên thuốc cụ thể nghi ngờ (hoặc xác định) gây dị ứng, ngày xảy ra phản ứng và đặc điểm của phản ứng này. Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân cũng cần được cập nhật nếu kết quả dùng thử thuốc sau đó là âm tính.

GIỚI THIỆU

Việc nhận định một bệnh nhân bị "dị ứng với cephalosporin" có thể gây hiểu lầm. Do sự đa dạng về cấu trúc của các hoạt chất trong nhóm cephalosporin, phản ứng quá mẫn hiếm khi là phản ứng chung của cả nhóm thuốc, mà nhiều khả năng liên quan đến từng hoạt chất cụ thể trong nhóm. Dị ứng chéo giữa các thuốc trong nhóm thường rất hạn chế và liên quan đến cấu trúc riêng của nhóm thế hơn là liên quan đến cấu trúc chung của nhóm thuốc. Trong thực hành lâm sàng, nhận thức về điều này một cách đúng đắn giúp bác sĩ có thể lựa chọn được kháng sinh cephalosporin thay thế phù hợp khi bệnh nhân gặp dị ứng, đồng thời hạn chế việc sử dụng các nhóm kháng sinh phổ rộng khác khi chưa thực sự cần thiết.

Các kháng sinh cephalosporin lần đầu được đưa ra thị trường vào những năm 1960. Đây là một trong những nhóm kháng sinh đầu tay được sử dụng phổ biến nhất. Cephalosporin có cấu trúc vòng beta-lactam

liên kết với vòng dihydrothiazin 6 cạnh mang nhóm thế ở vị trí R1 và R2 (*hình 1*). Các cephalosporin thường được phân loại theo "thế hệ" (từ thế hệ 1 đến thế hệ 5) dựa trên thứ tự phát triển của các thuốc (mà không phải phân loại dựa trên hiệu quả của thuốc). Cách phân loại này cũng liên quan đến phổ kháng khuẩn và khả năng kháng beta-lactamase của các hoạt chất. Mức độ phức tạp của cấu trúc hóa học của các cephalosporin có xu hướng tăng lên qua từng thế hệ. Cách phân loại này ít có liên quan đến phản ứng dị ứng cũng như phản ứng dị ứng chéo.

Các cephalosporin gây phản ứng dị ứng với đặc điểm và tỷ lệ tương đương các kháng sinh khác, ví dụ penicilin. Các phản ứng này bao gồm phản ứng quá mẫn typ I (mày đay, phù mạch, phản vệ) và phản ứng quá mẫn typ IV (ban dát sẩn, phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc hoặc hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hoặc phản ứng quá mẫn trên

hệ cơ quan).

CẤU TRÚC HÓA HỌC VÀ DỊ ỨNG

Phản ứng miễn dịch với các phân tử nhỏ như kháng sinh phụ thuộc vào sự hình thành các hapten. Đây là những phức hợp cộng hóa trị ổn định giữa thuốc với những chất mang lớn hơn như protein huyết thanh hoặc protein màng. Với penicilin, sự hình thành phức hợp này xảy ra khi vòng beta-lactam mở ra một cách tự phát để hình thành peniciloyl. Sau đó, peniciloyl sẽ liên kết với gốc lysin trong các phân tử protein của vật chủ.

Vòng beta-lactam

Các cephalosporin và penicilin đều có cấu trúc vòng beta-lactam 4 cạnh. Vòng beta-lactam của các kháng sinh penicilin được liên kết với một vòng thiazolidin 5 cạnh, còn vòng beta-lactam của các kháng sinh cephalosporin được liên kết với vòng dihydrothiazin (*hình 1 và hình 2*).

Trước đây, có ý kiến cho rằng bệnh nhân dị ứng với penicilin sẽ có khả năng cao dị ứng với bất kỳ cephalosporin nào khác (tỷ lệ được báo cáo lên tới 23,9%). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh tỷ lệ phản ứng chéo rất thấp, chỉ khoảng 1%.

Sự tương đồng về vòng beta-lactam trong cấu trúc của nhóm penicilin và cephalosporin là nguyên nhân dẫn đến nghi ngờ về khả năng phản ứng chéo giữa các thuốc trong 2 nhóm kháng sinh này. Tuy nhiên, cơ sở lý thuyết của nhận định này còn rất hạn chế. Các penicilin gây ra phản ứng hóa học do sức căng lớn giữa vòng beta-lactam và vòng thiazolidin. Trong khi đó, vòng beta-lactam của các cephalosporin tạo thành cấu trúc ổn định hơn so với vòng dihydrothiazin của các thuốc này. Điều này làm quá trình hình thành phức hợp hapten giữa protein với cephalosporin diễn ra chậm hơn và có hiệu quả thấp hơn. Ngoài ra, khi vòng beta-lactam

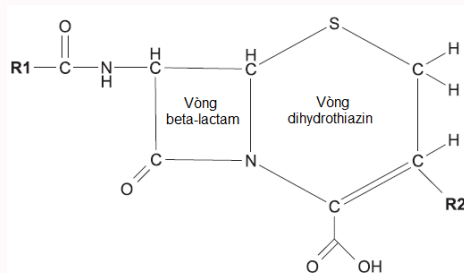
của cephalosporin bị phá vỡ để tạo thành nhóm cephalosporyl, cấu trúc này trở nên không ổn định và nhanh chóng bị cắt thành các mảnh nhỏ, không còn hoạt tính kháng nguyên nữa.

Phản ứng chéo của các nhóm thế

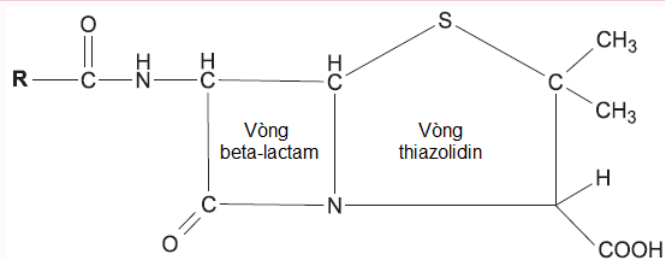
Các nghiên cứu cho thấy các nhóm thế của kháng sinh beta-lactam là yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên trong phản ứng dị ứng (*bảng 1*). Ví dụ, nếu bệnh nhân bị dị ứng liên quan đến nhóm thế amino của amoxicilin chứ không phải vì cấu trúc chung (vòng beta-lactam), bệnh nhân đó sẽ có khả năng dị ứng chéo với ampicilin do các thuốc này có nhóm thế tương tự nhau, nhưng không có khả năng dị ứng chéo với benzylpenicilin hoặc các penicilin khác.

Gần đây, các yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên của cephalosporin trong các phản ứng dị ứng đã được tìm hiểu rõ ràng hơn. Nhóm thế R2 của cephalosporin thường bị mất sau khi mở vòng beta-lactam, do vậy, ít gây dị ứng hơn (*hình 1*). Người ta cho rằng nhóm thế R1 quyết định tính đặc hiệu của các phản ứng miễn dịch đối với các cephalosporin. Với lý do này, phản ứng dị ứng chéo giữa các hoạt chất trong toàn bộ nhóm cephalosporin rất hiếm gặp.

Sự có mặt của nhóm thế R1, với vai trò như yếu tố quyết định đặc tính kháng nguyên, có thể giải thích cho các phản ứng chéo có thể xảy ra giữa một số kháng sinh beta-lactam nhất định cũng như giữa các kháng sinh trong nhóm cephalosporin. Ví dụ, nhóm thế R1 tương đồng giữa các kháng sinh aminopenicilin (như ampicilin và amoxicilin) và các aminocephalosporin (như cefalexin và cefaclor), và các bệnh nhân nhạy cảm với nhóm amino sẽ có nguy cơ dị ứng chéo giữa amoxicilin và cefalexin nhưng có thể dung nạp được khi dùng các kháng sinh penicilin và cephalosporin không có nhóm thế này.



Hình 1: Cấu trúc chung của nhóm kháng sinh cephalosporin



Hình 2: Cấu trúc chung của nhóm kháng sinh penicilin

Dự đoán phản ứng dị ứng chéo

Trong các cephalosporin hiện có ở Úc, sự tương đồng hoặc giống nhau về các nhóm thế có thể được ghi nhận giữa các thuốc trong cùng thể hệ, ví dụ cefotaxim và ceftriaxon là các cephalosporin thể hệ III, hoặc giữa các thể hệ khác nhau, ví dụ cefalexin (cephalosporin thể hệ I) với cefaclor (cephalosporin thể hệ II), hoặc cefalotin (cephalosporin thể hệ I) với cefoxitin (cephalosporin thể hệ II) (bảng 1). Tuy

nhiên, còn có nhiều thách thức trong việc dự đoán phản ứng chéo giữa các cephalosporin. Bên cạnh đó, phản ứng dị ứng xảy ra có thể là do toàn bộ phân tử cephalosporin chứ không chỉ do nhóm thế R1 (bảng 1). Một trường hợp đặc biệt là phản ứng giống bệnh huyết thanh liên quan đến việc sử dụng cefaclor, thường gặp nhất ở trẻ em, không có phản ứng chéo với các cephalosporin hoặc penicilin khác (bảng 2).

Bảng 1: Phân loại kháng sinh cephalosporin và penicilin theo nhóm thế R1 tương ứng

Nhóm thế R1	Cephalosporin	Penicilin	Nhóm thế R1	Cephalosporin	Penicilin
	Cefaclor, cefalexin	Ampicilin, amoxicilin (amoxicilin có thêm một nhóm hydroxyl)		Cefazolin	
	Cefoxitin, cefalotin			Ceftazidim	Aztreonam
	Cefotaxim, ceftriaxon, cefepim			Ceftarolin	
	Cefuroxim				

Bảng 2: Phản ứng giống bệnh huyết thanh với cefaclor

Cefaclor có liên quan đến các phản ứng giống bệnh huyết thanh thường gặp ở trẻ em và đôi khi xảy ra ở người lớn. Phản ứng được đặc trưng bởi phát ban, sốt, đau khớp, viêm khớp và viêm hạch bạch huyết, nhưng nồng độ bổ thể trong huyết thanh không giảm và các phức hợp miễn dịch chưa được xác định. Cơ chế này được cho là do sự biến đổi sinh học của thuốc (quyết định bởi yếu tố di truyền) tạo ra các chất chuyển hóa gây độc tế bào lympho.

Bệnh nhân gặp phản ứng này có thể được nhận định là “dị ứng với cephalosporin”. Tuy nhiên, điều này là không chính xác, bởi vì mặc dù bệnh nhân có thể gặp phản ứng tái phát khi sử dụng lại cefaclor, các nghiên cứu in vitro cho thấy không có hoặc ít có phản ứng chéo với các phân tử tương tự và bệnh nhân có thể dung nạp các cephalosporin khác.

XÉT NGHIỆM

Hiện đã có các xét nghiệm máu (xét nghiệm miễn dịch) tìm các kháng thể IgE đặc hiệu (sIgE) (hay còn gọi là RAST) đối với penicilin, amoxicilin và cefaclor. Tuy nhiên, độ nhạy của phương pháp này rất hạn chế. Giá trị dự đoán dương tính ở mức cao nhưng giá trị dự đoán âm tính lại thấp, do đó kết quả xét nghiệm máu âm tính không thể dùng để loại trừ dị ứng. Với phần lớn các cephalosporin, các xét nghiệm hiện không thực hiện được ở toàn bộ các bệnh viện. Xét nghiệm hoạt hóa bạch cầu ưa kiềm có thể có độ chính xác cao hơn trong chẩn đoán, nhưng hiện chỉ có khả năng tiến hành trong các phòng xét nghiệm nghiên cứu.

Test lấy da (*skin prick*), test nội bì (sớm hoặc muộn) (*intradermal testing*) và test áp bì (*patch testing*) có độ nhạy cao hơn so với xét nghiệm miễn dịch, tuy nhiên giá trị dự đoán âm tính của các test này chưa được xác định do thiếu các nghiên cứu có hiệu lực đủ lớn. Một số cephalosporin không có sẵn ở dạng dung dịch phù hợp cho test da do độ hòa tan kém. Bên cạnh đó, giá trị chẩn đoán của các dung dịch được chuẩn bị sẵn để sử dụng ngay vẫn chưa được xác định. Độ nhạy của test da đối với các cephalosporin có thể giảm theo thời gian, dẫn đến việc giải thích kết quả trở nên phức tạp hơn. Khi test da với thuốc nghi ngờ cho kết quả dương tính, test da với thuốc liên quan sau đó cho kết quả âm tính có thể giúp loại trừ dị ứng chéo giữa hai thuốc này. Tuy nhiên, điều này cần được xác nhận bằng thử nghiệm dùng thuốc đường uống hoặc đường tiêm.

THỬ NGHIỆM DÙNG THUỐC

Thử nghiệm dùng thuốc (*challenge testing*) trên bệnh nhân chỉ nên được thực hiện với sự giám sát thận trọng của chuyên gia y tế. Thử nghiệm này được tiến hành thông qua việc sử dụng một kháng sinh cephalosporin từ từ, thường ở mức liều tăng dần, có sự giám sát của chuyên gia tại các cơ sở y tế có đủ khả năng và trang thiết bị để xử trí các phản ứng dị ứng cấp tính. Đây là xét nghiệm tiêu chuẩn vàng cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Cần tiến hành thử thuốc với thuốc được cho là có liên quan đến phản ứng dị ứng trước đây (thử nghiệm dùng thuốc tương

đồng) trong trường hợp có chỉ định dùng thuốc đó nếu có sự không chắc chắn đáng chú ý về tiền sử dị ứng thuốc, hoặc phản ứng đã xảy ra từ lâu. Trong trường hợp nguy cơ thấp (phản ứng nhẹ, hoặc nghi ngờ tiền sử là phản ứng không dung nạp chứ không phải phản ứng dị ứng), có thể cân nhắc tái sử dụng thuốc bằng đường uống mà không cần tiến hành thử thuốc trên da trước, từ đó tạo điều kiện thuận lợi để xác định lại phản ứng dị ứng của bệnh nhân (*delabelling*).

Trên các bệnh nhân có tiền sử có phản ứng quá mẫn nặng typ 4 xuất hiện muộn (hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng DRESS), nên cân nhắc chống chỉ định thực hiện thử nghiệm dùng thuốc do tế bào T có khả năng tồn tại bộ nhớ miễn dịch. Bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng dị ứng tức thì, thậm chí sốc phản vệ, đều không phải là chống chỉ định tuyệt đối trong việc thực hiện thử nghiệm dùng thuốc. Tuy nhiên, cần tiến hành thận trọng vì phản ứng dị ứng typ 1 thường có thể mất đi trong vài năm và thử nghiệm dùng thuốc cho kết quả âm tính sẽ giúp làm sáng tỏ các vấn đề liên quan đến việc sử dụng thuốc trong tương lai.

Khi biết rõ về thuốc nghi ngờ, đồng thời xét nghiệm sIgE trong máu, hoặc test lấy da, hoặc test nội bì cho kết quả dương tính, thực hiện thử nghiệm dùng thuốc với một cephalosporin khác mang nhóm thể R1 khác (thử nghiệm dùng thuốc khác biệt) có thể giúp chỉ ra không tồn tại phản ứng chéo. Trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ nghiêm trọng với một cephalosporin cụ thể, bác sĩ có thể chọn thực hiện thử nghiệm dùng thuốc với một kháng sinh beta-lactam thay thế, cho dù xét nghiệm *in vitro* và *in vivo* có cho kết quả âm tính (*hình 3*). Với các bệnh nhân được nhận định có "dị ứng với cephalosporin" nhưng chưa biết cụ thể cephalosporin nào là thuốc nghi ngờ, có thể cần thực hiện thử thuốc một cách thận trọng với một kháng sinh nhóm cephalosporin có khả năng mang lại nhiều lợi ích nhất cho người bệnh.

GHI NHẬN PHẢN ỨNG DỊ ỨNG TRÊN BỆNH NHÂN

Tiền sử lâm sàng là thông tin rất quan trọng khi ghi nhận lại phản ứng dị ứng trên bệnh nhân. Tiền sử lâm sàng này bao gồm: Chỉ định sử dụng các kháng sinh, các bệnh mắc kèm và các loại thuốc dùng kèm. Việc

mô tả chi tiết về phản ứng, bao gồm ngày tháng xảy ra phản ứng, tên cụ thể của kháng sinh (thay vì ghi tên nhóm thuốc hoặc thể hệ), đóng vai trò quan trọng. Bệnh án điện tử có thể giúp việc ghi nhận chi tiết về tiền sử lâm sàng dễ dàng hơn.

Không nên sử dụng thuật ngữ "dị ứng với

cephalosporin". Thuật ngữ này không chính xác và mang hàm ý chống chỉ định đối với toàn bộ nhóm cephalosporin. Các khái niệm về dị ứng thuốc đã và đang được thay đổi và việc chống chỉ định với toàn bộ thuốc trong nhóm cephalosporin như vậy là không phù hợp.

KHUYẾN CÁO

Khuyến cáo chung:

- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin không đồng nghĩa với việc bệnh nhân đó không sử dụng được các kháng sinh nhóm cephalosporin.

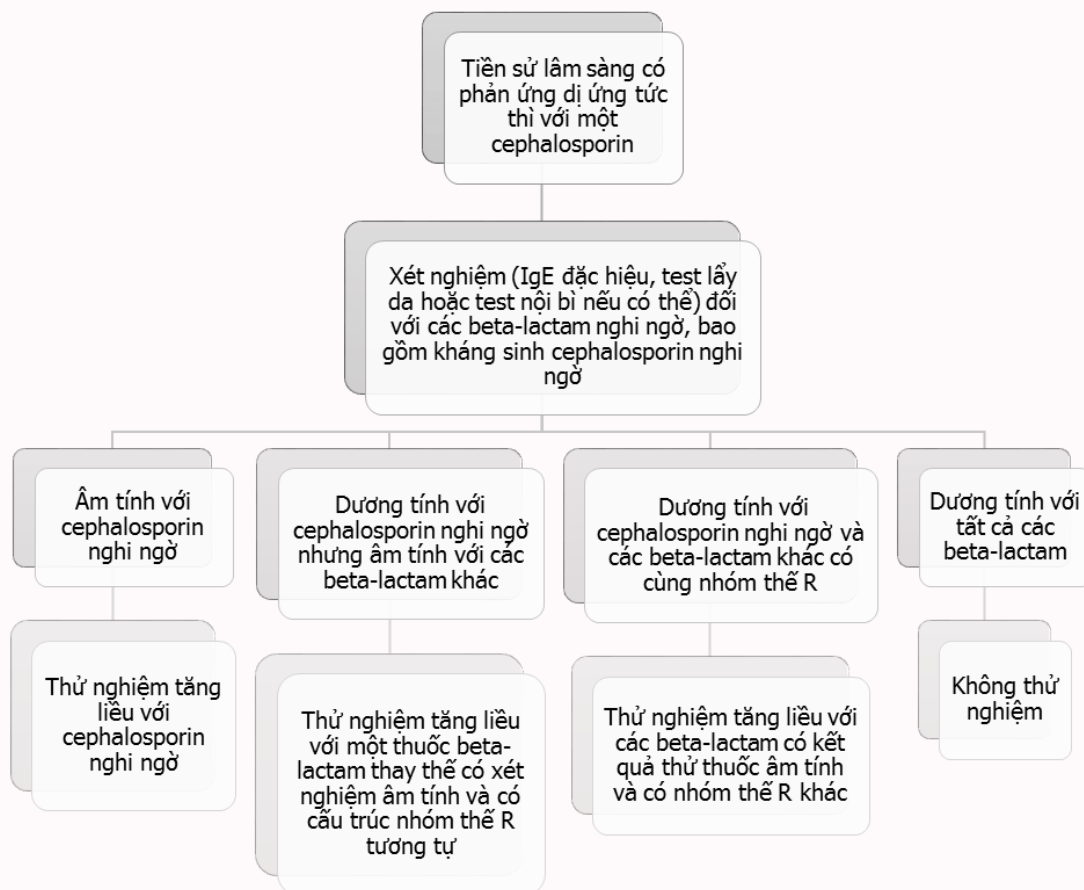
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một cephalosporin cụ thể không đồng nghĩa với việc bệnh nhân đó không sử dụng được các thuốc khác trong nhóm cephalosporin.

Các trường hợp ngoại lệ:

- Khi phản ứng nghi ngờ là phản vệ hoặc phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da.

- Các kháng sinh nghi ngờ có chung các nhóm thể trong công thức hóa học.

Trong những trường hợp này, cần xin ý kiến chuyên gia hoặc tiến hành thêm các xét nghiệm để đưa ra quyết định điều trị hợp lý.



Hình 3: Sơ đồ ra quyết định trên bệnh nhân có tiền sử phản ứng tức thì (phản vệ) với cephalosporin

SUY GIÁP DO AMIODARON

Lương Anh Tùng

Năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận một trường hợp suy giáp liên quan đến việc sử dụng amiodaron. Bệnh nhân nữ, 79 tuổi, có tiền sử suy tim rung nhĩ dùng amiodaron đường uống, liều 200 mg/ngày, khoảng 1 năm nay để kiểm soát nhịp tim. Bệnh nhân có tiền sử rung nhĩ nhịp nhanh, suy tim nặng lên do chẹn beta, dùng amiodaron giai đoạn đầu không liên tục. Bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, đau lưng, xin nhập viện điều trị. Bệnh nhân đang được giảm liều amiodaron do nhịp chậm. Trên lâm sàng, bệnh nhân mệt mỏi, phù mi dưới, nhịp tim chậm khoảng 60 lần/phút. Bệnh nhân được khám chuyên khoa nội tiết và được chẩn đoán suy giáp. Các kết quả xét nghiệm liên quan của bệnh nhân như sau:

- Tháng 7/2017: T4 15,34 pmol/l; TSH 0,854 mcIU/ml (trong giới hạn bình thường của xét nghiệm).

- Tháng 8/2018: T3: 3,14 pmol/l; 2,91 pmol/l (giá trị bình thường 3,95-6,8); T4: 8,14 pmol/l; 6,74 pmol/l (giá trị bình thường 7,86 - 14,41); TSH 61,1 mcIU/ml; 79,8 mcIU/ml (giá trị bình thường 0,34 - 5,6).

Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2015, amiodaron là thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu tiên (vài ngày, tuần hoặc năm), các tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng amiodaron có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng). Các tác dụng phụ này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể hồi phục khi giảm liều [1].

Trong các phản ứng có hại có thể xảy ra liên quan đến việc sử dụng amiodaron, suy giáp trạng là phản ứng thường gặp với tỷ lệ xuất hiện ADR trên 1/100 [1]. Tỷ lệ suy giáp do amiodaron (*amiodarone-induced hypothyroidism - AIH*) dạng cận lâm sàng (nồng độ TSH huyết thanh cao hơn giá trị tham chiếu và 10 mU/L, nồng độ FT4 bình thường) và dạng toàn phát (*overt hypothyroidism*) (TSH huyết thanh >10 mU/L, nồng độ FT4 thấp) có thể lên tới 26% và

5% số bệnh nhân được điều trị với amiodaron [2]. Tính đến hết tháng 9/2018, cơ sở dữ liệu về báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (VigiBase) đã ghi nhận 36.014 báo cáo liên quan đến amiodaron, trong đó có 1.980 báo cáo về phản ứng suy giáp (*hypothyroidism*). Tại Việt Nam, tính đến hết ngày 30/09/2018, cơ sở dữ liệu báo cáo ADR được lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng đã ghi nhận 20 báo cáo liên quan đến amiodaron, trong đó 01 báo cáo về suy giáp.

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của suy giáp do amiodaron không khác biệt so với suy giáp thông thường, cần chú ý suy giáp nặng có thể dẫn đến tăng tính nhạy cảm của tâm thất, gây loạn nhịp đe dọa tính mạng (ví dụ xoắn đỉnh) [2]. Nên cân nhắc đến nguy cơ bệnh nhân bị suy giáp trong trường hợp bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng sau: Tăng cân, không chịu được lạnh, giảm hoạt động, chậm nhịp ở mức độ nặng [3]. Nếu bệnh nhân có bằng chứng về kết quả xét nghiệm hóa sinh liên quan đến suy giáp sau khi bắt đầu sử dụng amiodaron, tình trạng này thường được coi là suy giáp do amiodaron [4].

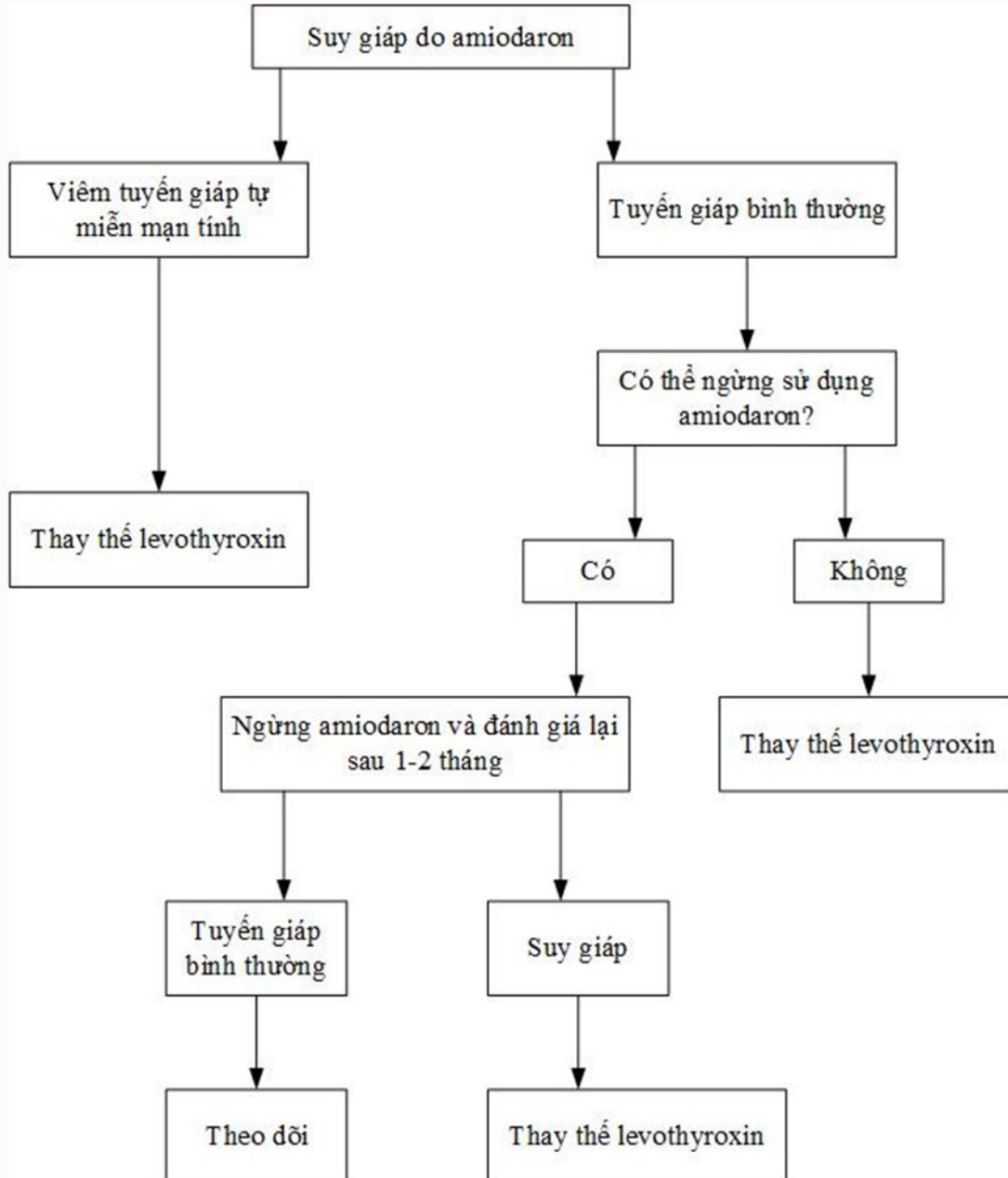
Suy giáp do amiodaron toàn phát được chẩn đoán cận lâm sàng với biểu hiện nồng độ TSH huyết thanh cao và nồng độ FT4 huyết thanh thấp; T3 hoặc FT3 thấp ngay cả với bệnh nhân có tình trạng tuyến giáp bình thường [2]. Chẩn đoán suy giáp do amiodaron có sự hỗ trợ thông qua gia tăng nồng độ uTSH huyết thanh và đáp ứng TSH tăng quá mức với TRH. Nồng độ T3 và T4 có thể thấp. Chức năng tuyến giáp bình thường thường đạt được trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Trong các trường hợp đe dọa tính mạng, amiodaron có thể tiếp tục được sử dụng, kết hợp với levothyroxin. Liều levothyroxin được hiệu chỉnh dựa trên nồng độ TSH [3].

Mặc dù suy giáp do amiodaron có thể xuất hiện ở bệnh nhân với tuyến giáp bình thường và không có tự miễn tuyến giáp, trong hầu hết các trường hợp, phản ứng này xuất hiện ở bệnh nhân viêm tuyến giáp tự miễn mạn

tính [2]. Một tổng quan hệ thống gần đây cho thấy tuổi cao, giới tính nữ và khu vực sống có lượng iod trong đất cao là các yếu tố nguy cơ của suy giáp do amiodaron và các yếu tố này cần được chú ý khi theo dõi bệnh nhân được điều trị với amiodaron [4]. Không có mối liên hệ rõ ràng giữa liều hàng ngày hoặc liều tích lũy của amiodaron và sự xuất hiện của suy giáp do amiodaron [2].

Bệnh nhân suy giáp do amiodaron không

bắt buộc ngừng sử dụng amiodaron; điều trị levothyroxin (L-T4) được khuyến cáo cho tất cả các trường hợp suy giáp do amiodaron giai đoạn toàn phát, trong khi có thể không cần điều trị trong một số trường hợp suy giáp cận lâm sàng, đặc biệt ở người cao tuổi, nhưng cần đánh giá thường xuyên tình trạng tuyến giáp để giám sát sự tiến triển của suy giáp giai đoạn toàn phát. Tóm tắt các bước trong quá trình quản lý phản ứng suy giáp do amiodaron được trình bày trong *hình 1* [2].



Hình 1: Sơ đồ quản lý suy giáp do amiodaron

Tóm lại, suy giáp là phản ứng thường gặp khi sử dụng amiodaron [1]. Nên nghi ngờ bệnh nhân bị suy giáp trong trường hợp có dấu hiệu tăng cân, không chịu được lạnh, giảm hoạt động hoặc chậm nhịp trong quá trình điều trị với amiodaron [3]. Suy giáp do amiodaron không yêu cầu phải ngừng sử dụng amiodaron, và được điều trị với liệu pháp thay thế levothyroxin trong trường hợp suy giáp toàn phát, trong khi các dạng suy giáp cận lâm sàng có thể được theo dõi mà chưa cần điều trị [2].

Tài liệu tham khảo:

1. Dược Thư Quốc gia Việt Nam (2015). Chuyên luận "Amiodaron", trang 180-4.
2. Luigi Bartalena et al (2018). 2018

European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction, *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66.

3. The Electronic Medicines Compendium (eMC). Cordarone X 200mg Tablets Summary of product characteristics. Retrieved on 2nd December 2018 from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2823/smhc>.

4. Mohamed Nabil Elnaggar et al (2018). Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.

TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC NĂM 2018

Trần Ngân Hà

Năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 14487 báo cáo (đạt 154,7 báo cáo/1 triệu dân). Trong đó, 11172 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh; 1663 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (63 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh) và 1715 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam.

Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến năm 2018 được trình bày trong *hình 1*.

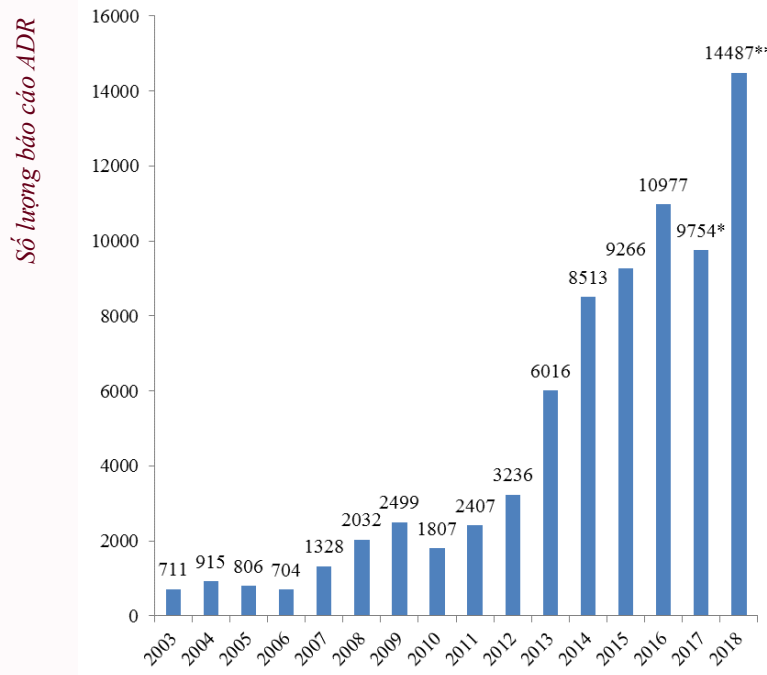
Trong số các báo cáo đã tiếp nhận, có 14360 (99,1%) báo cáo về biến cố bất lợi của thuốc, 56 (0,4%) báo cáo về chất lượng thuốc, 17 (0,1%) báo cáo về sai sót trong sử dụng thuốc và 54 (0,4%) báo cáo về các vấn đề khác (báo cáo liên quan đến thiết bị y tế, ma túy, sử dụng với chỉ định chưa được phê duyệt, ...). Chi tiết số lượng báo cáo đã nhận được lũy tiến theo từng tháng trong năm 2018 được trình bày trong *hình 2*.

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

1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

Năm 2018, 848 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của toàn bộ 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR (tăng 12% so với năm 2017). 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 (*hình 3*). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và thành phố Hà Nội có tỷ lệ báo cáo cao nhất chiếm tỷ lệ tương ứng 19,5% và 18,5% 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 540,4 báo cáo/1 triệu dân (*hình 4*). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, trong đó bệnh viện Bạch Mai là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 4,1% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (*bảng 1*).

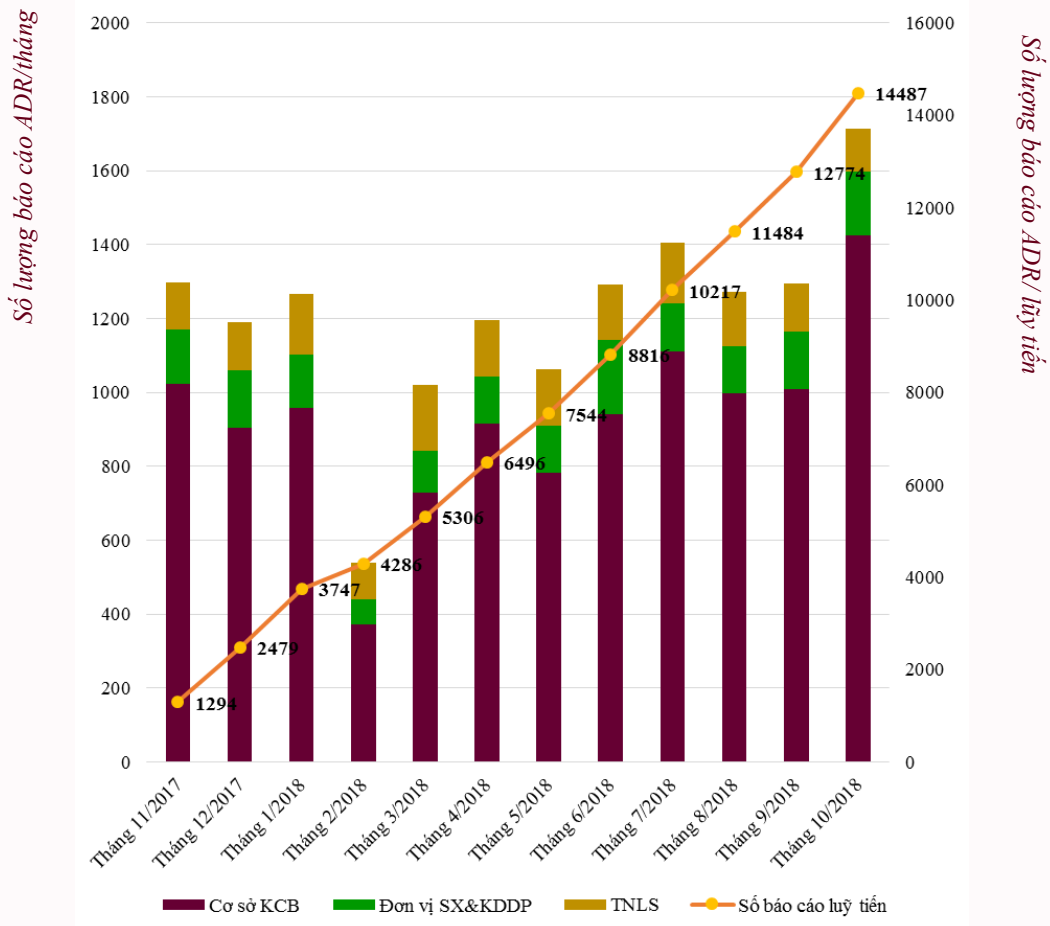
Cán bộ y tế gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (41,6%), bác sĩ - y sĩ (25,0%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (23,0%) (*hình 5*).



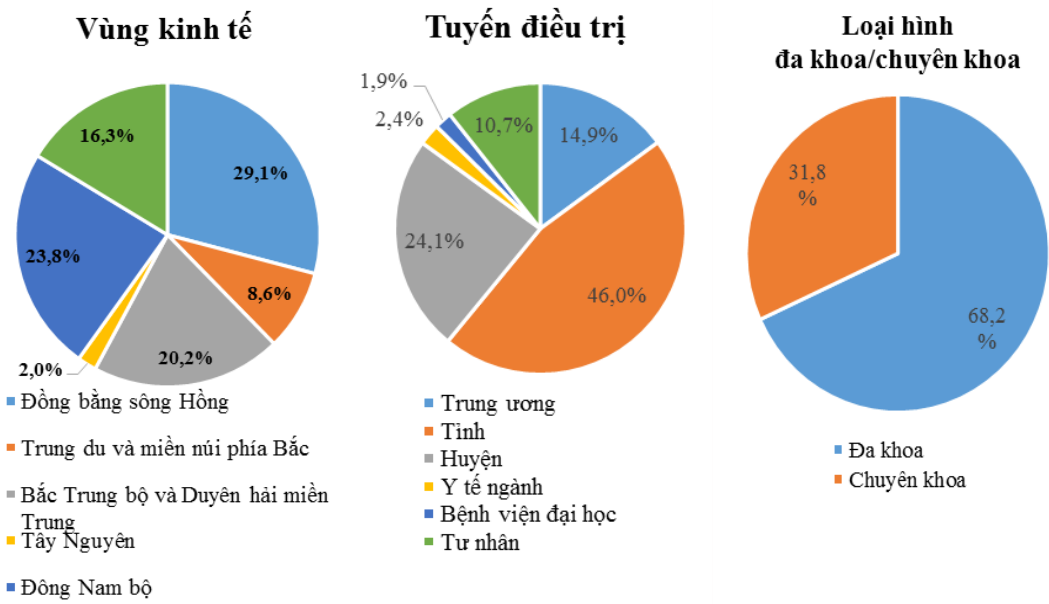
* Năm 2017: Số lượng báo cáo ADR được tính từ tháng 01/2017 đến hết tháng 10/2017

** Năm 2018: Số lượng báo cáo ADR được tính từ tháng 11/2017 đến hết tháng 10/2018

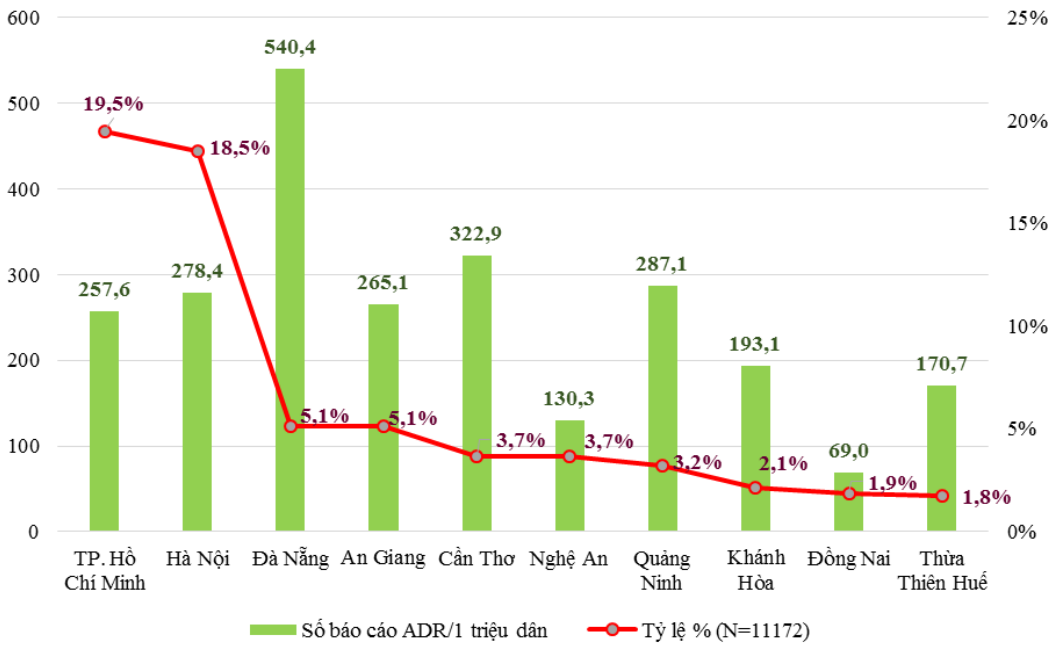
Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ năm 2003 đến năm 2018



Hình 2: Số lượng báo cáo năm 2018 theo từng tháng

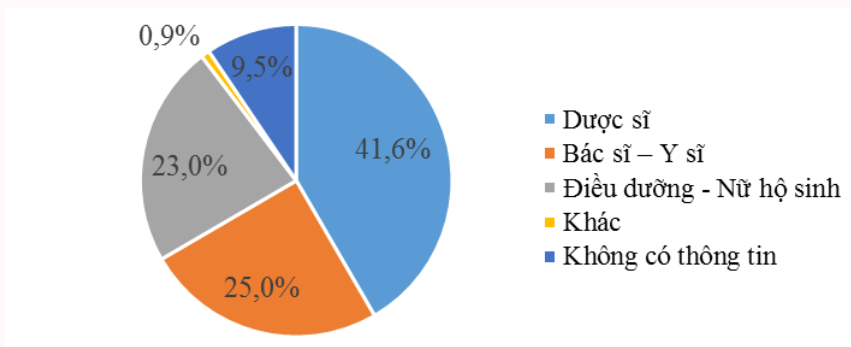


Hình 3: Phân loại báo cáo ADR theo vùng kinh tế, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo



* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2017

Hình 4: 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất



Hình 5: Tỷ lệ cán bộ y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 1: Danh sách 11 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất

TT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=11172
1	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	458	4,1
2	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	337	3,0
3	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	268	2,4
4	Bệnh viện Đa khoa Quốc tế VinMec Times City	Hà Nội	263	2,4
5	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	261	2,3
6	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	195	1,7
7	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	185	1,7
8	Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang	An Giang	168	1,5
9	Bệnh viện Nhân Dân Gia Định	TP. Hồ Chí Minh	119	1,1
10	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	Hà Nội	108	1,0
11	Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An	Nghệ An	108	1,0

Bảng 2: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất

STT	Tên thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=11120)
1	Cefotaxim	1171	10,5
2	Diclofenac	708	6,4
3	Ciprofloxacin	616	5,5
4	Ceftriaxon	589	5,3
5	Ceftazidim	444	4,0
6	Phối hợp amoxicilin/chất ức chế betalactamase	439	3,9
7	Ethambutol	322	2,9
8	Phối hợp rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	308	2,8
9	Levofloxacin	299	2,7
10	Vancomycin	278	2,5

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

Trong 11172 báo cáo có 51 báo cáo về chất lượng thuốc và 1 báo cáo về sai sót điều trị, do đó thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 11120 báo cáo, tương ứng với 13526 thuốc nghi ngờ (tỷ lệ 1,22 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại xuất hiện nhiều nhất trong các báo cáo ADR thuộc 3 nhóm chính: Nhóm thuốc kháng sinh nhiều nhất với 7 đại diện là cefotaxim, ciprofloxacin, ceftriaxon, ceftazidim, amoxicilin/chất ức chế betalactamase, levofloxacin và vancomycin; nhóm thuốc điều trị lao (ethambutol, rifampicin/isoniazid/pyrazinamid), nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm (diclofenac). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 10,5% (bảng 2).

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

Trong năm 2018, 36 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ, 45 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 1663. Trong đó, công ty Hoffmann La Roche Ltd có số lượng báo cáo nhiều nhất (39,4%). Các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là dung dịch thẩm phân màng bụng (21,5%), erlotinib (21,5%) và bevacizumab (5,4%).

III. BÁO CÁO ADR TỪ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Ngày 29/10/2018, Bộ Y tế đã ban hành Thông tư số 29/2018/TT-BYT Quy định về thử thuốc trên lâm sàng, có hiệu lực thi hành từ ngày 01/01/2019. Thông tư này quy định

việc ban hành, áp dụng Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng; đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng và hồ sơ, quy trình thử thuốc trên lâm sàng.

Năm 2018, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 1715 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra trong 67 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam.

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

Trong năm 2017, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã giải quyết 82 trường hợp khẩn cấp bao gồm 42 trường hợp báo cáo ADR khẩn cấp phản hồi cho đơn vị gửi báo cáo ADR và 40 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 cấp, có 33 trường hợp tử vong và 8 chuỗi báo cáo. Song song với công tác phản hồi khẩn cấp 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 31/10/2018, tổng số công văn đã gửi là 40 công văn, trong đó, có 9 vấn đề đã được Cục Quản lý Dược cung cấp thông tin đến các cán bộ y tế.

V. MỘT SỐ VẤN ĐỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC CẦN LƯU Ý

Trong năm 2018, bên cạnh các phản ứng có hại thường gặp, dễ ghi nhận và phát hiện thông qua triệu chứng lâm sàng phản ứng trên da nghiêm trọng và phản ứng toàn thân (phản vệ/sốc phản vệ), một số phản ứng có hại phát hiện thông qua xét nghiệm cận lâm sàng và phản ứng có hại điển hình (typ A, tác dụng phụ) của một số thuốc cũng đã được ghi nhận như:

- + Nhiễm toan lactic và bất sản tủy xương liên quan đến linezolid;
- + Độc tính trên huyết học liên quan đến vancomycin;
- + Chảy máu liên quan đến thuốc chống đông (enoxaparin, rivaroxaban, acenocoumarol, warfarin);
- + Độc tính trên thận liên quan đến thuốc amphotericin B;
- + Suy thận liên quan đến thuốc NSAID (piroxicam, meloxicam, etoricoxib);
- + Suy thận liên quan đến sử dụng

vancomycin phối hợp với piperacilin/tazobactam;

- + Suy giáp liên quan đến amiodaron;
- + Ngộ độc thuốc gây tê;
- + Tổn thương cơ, tiêu cơ vân liên quan đến thuốc hạ lipid máu nhóm statin (rosuvastatin, atorvastatin);
- + Rối loạn tâm thần liên quan đến kháng sinh quinolon (moxifloxacin, levofloxacin).

Trong đó, một số vấn đề đã được đề cập trong Bản tin Cảnh giác Dược. Cán bộ y tế có thể tham khảo các bài viết chi tiết tại Bản tin Cảnh giác Dược trực tuyến (<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn>). Ngoài ra, với vấn đề ngộ độc thuốc gây tê, cán bộ y tế có thể tham khảo thêm Hướng dẫn xử trí ngộ độc thuốc tê - Hội gây tê vùng và giảm đau Hoa Kỳ (ARSA) trên trang web của Trung tâm DI & ADR Quốc gia (<http://canhgiacduoc.org.vn>). Với các vấn đề khác chưa được đề cập, Trung tâm DI & ADR Quốc gia sẽ tiếp tục tổng hợp trong các số Bản tin Cảnh giác Dược tiếp theo. Hy vọng Bản tin Cảnh giác Dược sẽ là nguồn cung cấp thông tin thuốc và cảnh giác dược hữu ích cho cán bộ y tế.

VI. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Trong năm 2018, 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 34% so với năm 2017, 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.

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. Hiện tại, Trung tâm đang triển khai 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

Nguyễn Thị Tuyến, Nguyễn Hoàng Anh, Dương Khánh Linh, Đỗ Thu Thanh, Nguyễn Tùng Sơn

Tạm ngừng và giới hạn sử dụng các kháng sinh quinolon và fluoroquinolon do nguy cơ tác dụng không mong muốn gây tàn tật, không hồi phục: Cảnh báo từ EMA

Ngày 16/11/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã đưa ra cảnh báo về việc tạm ngừng và giới hạn sử dụng các kháng sinh quinolon và fluoroquinolon do nguy cơ tác dụng không mong muốn gây tàn tật, không hồi phục.

EMA đã đánh giá các tác dụng phụ nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục của kháng sinh quinolon và fluoroquinolon đường uống, đường tiêm và đường xông hít. Cuộc rà soát có sự kết hợp lấy ý kiến của bệnh nhân, cán bộ y tế, giảng viên được trình bày trong chương trình thu thập ý kiến của EMA về các kháng sinh quinolon và fluoroquinolon tháng 6/2018.

EMA đồng ý với khuyến cáo của PRAC và kết luận cần tạm ngừng giấy phép lưu hành các thuốc chứa cinoxacin, flumequin, acid nalidixic và acid pipemidic.

EMA khẳng định việc sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon còn lại nên được giới hạn. Ngoài ra, thông tin kê đơn dành cho cán bộ y tế và bệnh nhân sẽ mô tả tác dụng không mong muốn gây tàn tật, có thể không hồi phục và khuyến cáo bệnh nhân ngừng điều trị bằng fluoroquinolon khi có dấu hiệu của tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ, gân hoặc khớp và thần kinh.

Giới hạn sử dụng fluoroquinolon có nghĩa

là các thuốc này không nên được sử dụng trong các trường hợp:

+ Điều trị nhiễm khuẩn cho các trường hợp có thể cải thiện khi không cần điều trị hoặc các loại nhiễm khuẩn không nghiêm trọng (như viêm họng);

+ Điều trị nhiễm trùng không do vi khuẩn, ví dụ viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mạn tính).

+ Dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát (nhiễm trùng đường tiết niệu không lan tới bàng quang);

+ Điều trị nhiễm khuẩn ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, trừ khi không thể sử dụng các kháng sinh được khuyến cáo phổ biến khác.

Điều quan trọng là cần tránh sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở những bệnh nhân đã có tiền sử gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon. Cần sử dụng các kháng sinh này thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc bệnh thận và những người đã ghép tạng vì những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tổn thương gân. Việc sử dụng corticosteroid đi kèm với fluoroquinolon cũng làm tăng nguy cơ này, do đó nên tránh sử dụng đồng thời các loại thuốc này.

Ý kiến của CHMP sẽ được chuyển đến Ủy ban châu Âu để có quyết định ràng buộc pháp lý cuối cùng.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Các fluoroquinolon có thể gây ra các phản ứng bất lợi dài hạn (lên đến vài tháng đến vài năm), nghiêm trọng, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ quan và giác quan trong cơ thể.
- Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau chi, thay đổi dáng đi, rối loạn thần kinh liên quan đến dị cảm, trầm cảm, mệt mỏi, suy giảm trí nhớ, rối loạn giấc ngủ, suy giảm thính giác, thị giác, vị giác và khứu giác.
- Gây tổn thương gân (đặc biệt là gân Achilles nhưng cũng có thể là các gân khác) có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị fluoroquinolon nhưng tổn thương có thể xuất hiện sau vài tháng ngừng điều trị.
- Bệnh nhân lớn tuổi, bị suy thận hoặc đã từng được ghép tạng và những người được điều trị bằng corticosteroid có nguy cơ bị tổn thương gân cao hơn. Cần tránh dùng đồng thời fluoroquinolon và corticosteroid.
- Ngừng điều trị fluoroquinolon khi có dấu hiệu đầu tiên của đau gân hoặc viêm gân. Bệnh nhân cũng nên được khuyến cáo ngừng điều trị với fluoroquinolon và trao đổi với bác sĩ trong trường hợp các triệu chứng thần kinh như đau, nóng rát, ngứa ran, tê hoặc yếu để ngăn ngừa phản ứng có hại tiến triển thành tình trạng không thể hồi phục.
- Không nên sử dụng các fluoroquinolon ở những bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng các quinolon hoặc fluoroquinolon.
- Nên tham khảo các chỉ định được cấp phép trong tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm được cập nhật khi xem xét điều trị bằng fluoroquinolon, do thuốc bị giới hạn chỉ định.
- Lợi ích và nguy cơ khi sử dụng fluoroquinolon sẽ được theo dõi liên tục và nghiên cứu sử dụng thuốc sẽ đánh giá tính hiệu quả của các biện pháp mới để giảm sử dụng không hợp lý fluoroquinolon bằng cách giám sát thay đổi hành vi kê đơn.

Nguy cơ tổn thương nghiêm trọng về thận tiết niệu, nội tiết và gan khi sử dụng ketamin kéo dài và/hoặc liều cao: Cảnh báo từ ANSM

Theo cảnh báo của ANSM ngày 07/11/2018, khi sử dụng kéo dài và/hoặc liều lặp lại ketamin (bao gồm cả sử dụng cho chỉ định chưa được phê duyệt – *off-label*) và trong trường hợp lạm dụng hoặc sử dụng thuốc không hợp lý, một số phản ứng có hại đã được báo cáo:

- Trên thận - tiết niệu: Tiểu ra máu, suy thận cấp, viêm bàng quang vô khuẩn, viêm bàng quang kẽ (hội chứng đau bàng quang), và rối loạn chức năng liên quan đến tắc nghẽn đường tiết niệu trên (ứ nước).
- Trên hệ nội tiết: Tăng nồng độ cortisol hoặc prolactin (theo dõi bằng xét nghiệm nếu cần).
- Trên hệ gan - mật: Viêm tắc mật, có thể ở mức độ nặng, thậm chí phải chỉ định ghép gan trong một số trường hợp.
- Cần nhắc ngừng điều trị trong trường hợp rối loạn chức năng gan.

Sử dụng an toàn dịch truyền tĩnh mạch chứa hydroxyethyl starch: Thông tin từ Medsafe

Ngày 25/9/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã đăng thư gửi cán bộ y tế của Fresenius Kabi về việc cập nhật thông tin an toàn thuốc liên quan đến dung dịch truyền tĩnh mạch hydroxyethyl starch (HES). Theo đó, công ty Fresenius Kabi New Zealand Limited đề nghị cán bộ y tế đảm bảo sử dụng đúng cách và an toàn dung dịch chứa hydroxyethyl starch như Voluven 6% và Volulyte 6% theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt và lưu ý các chống chỉ định sau:

- Bệnh nhân nặng (nhập khoa ICU), bao gồm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.
- Quá tải dịch, đặc biệt các trường hợp phù phổi và suy tim sung huyết.
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu và xuất huyết trước đó.
- Bệnh nhân suy thận với thiếu niệu hoặc vô niệu không liên quan đến giảm thể tích máu.

- Bệnh nhân lọc máu.
- Xuất huyết nội sọ.
- Tăng natri máu nặng hoặc tăng clo máu nặng (Voluven).
- Tăng kali máu nặng, tăng natri máu nặng hoặc tăng clo máu nặng (Volulyte).
- Quá mẫn với hydroxyethyl starch.
- Bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Cán bộ y tế cần lưu ý các chống chỉ định nêu trên, đặc biệt là chống chỉ định với bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết, suy thận hoặc lọc máu.

Sử dụng hợp lý diclofenac: Khuyến cáo từ ANSM

Ngày 26/9/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) nhấn mạnh việc sử dụng hợp lý diclofenac sau khi có một công bố về nghiên cứu mới về nguy cơ tim mạch.

Diclofenac là một NSAID được sử dụng trong điều trị các triệu chứng đau và viêm, đặc biệt trong các bệnh thấp khớp và đau do chấn thương. Ở Pháp, các thuốc chứa diclofenac dùng toàn thân (viên nén, viên nang, thuốc đạn và các dung dịch tiêm) chỉ được sử dụng khi có đơn.

ANSM nhắc lại cho các bác sĩ về tầm quan trọng của việc tuân thủ các chỉ định được phê duyệt với các thuốc này, bao gồm cả chống chỉ định, cảnh báo và việc bệnh nhân không được tự ý sử dụng khi không có đơn với các thuốc chứa diclofenac.

ANSM đã ghi nhận kết quả của một nghiên cứu mới ở Đan Mạch về các tác dụng trên tim mạch của diclofenac đường uống. Nghiên cứu cho thấy sự gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch với diclofenac ngay cả ở liều thấp sử dụng trong thời gian ngắn (30 ngày) so với thuốc khác (như paracetamol, ibuprofen, naproxen). Do đó, bệnh nhân được khuyến cáo không tự ý sử dụng diclofenac khi không có đơn, và nếu được kê đơn, thuốc chỉ được sử dụng như một lựa chọn hàng hai sau các NSAID khác.

Các nguyên tắc sử dụng thuốc hợp lý được khuyến cáo:

- Trước khi bắt đầu điều trị, cần đánh giá kỹ các nguy cơ tim mạch của bệnh nhân.
- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm

soát các triệu chứng.

Nguy cơ u màng não liên quan đến cyproteron acetat: Cảnh báo từ ANSM

Ngày 08/10/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã đưa ra cảnh báo về nguy cơ u màng não liên quan đến cyproteron acetat. Theo đó, các nghiên cứu của Bảo hiểm Y tế Pháp và Đơn vị phẫu thuật thần kinh, bệnh viện Lariboisière đã cho thấy có sự gia tăng nguy cơ u màng não tùy trên bệnh nhân điều trị bằng cyproteron acetat liều cao và sử dụng trên 6 tháng.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- + Tránh sử dụng thuốc với các chỉ định không được cấp phép như điều trị mụn trứng cá, tăng tiết bã, rậm lông.
- + Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên trẻ em và phụ nữ đã mãn kinh.
- + Chỉ định và liều dùng cần được điều chỉnh hàng năm, cân nhắc dựa trên lợi ích/nguy cơ và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- + Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để kiểm soát triệu chứng.
- + Tránh sử dụng liều cao kéo dài.
- + Tiến hành chụp cộng hưởng từ (MRI) não trên toàn bộ bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc. Chụp MRI lại sau 5 năm, sau đó chụp lại mỗi 2 năm tiếp theo nếu kết quả chụp MRI ở thời điểm 5 năm là bình thường trong trường hợp bệnh nhân tiếp tục sử dụng thuốc. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng u màng não, cần ngừng điều trị ngay lập tức và tiến hành xử trí phản ứng có hại. Không cần tiến hành MRI trên bệnh nhân đã ngừng điều trị và không có dấu hiệu u màng não.

Phân tích tín hiệu an toàn thuốc tại Việt Nam: Một số kết quả từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện

Trong năm 2018, nhóm nghiên cứu tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã có 2 công bố quốc tế về các nghiên cứu dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam. Trong đó, phương pháp phân tích bất đối xứng (*disproportionality analysis*) được sử dụng để phân tích các tín hiệu an toàn thuốc thông qua chỉ số ROR (tỷ suất chênh báo cáo – Reporting Odds Ratio). Trong cảnh giác được, ROR được tính toán và sử dụng tương tự chỉ số OR (tỷ suất chênh – Odds Ratio) trong các nghiên cứu bệnh chứng. Tại Việt Nam, cơ sở dữ liệu với tỷ lệ lớn báo cáo ADR ghi nhận các phản ứng dị ứng ngoài da hoặc phản ứng phản vệ, sốc phản vệ sẽ là nguồn dữ liệu tiềm năng để phân tích tín hiệu liên quan đến các phản ứng này.

Nghiên cứu về các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng tiến hành phân tích dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010 – 2015 [1]. Trên tổng số 28.698 báo cáo, nghiên cứu đã ghi nhận 2980 báo cáo về các phản ứng trên da nặng xảy ra muện, 136 báo cáo về hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). Carbamazepin, alopurinol, paracetamol là 3 thuốc nghi ngờ gây hội chứng SJS và TEN được báo cáo nhiều nhất. Phân tích chỉ số ROR cho thấy carbamazepin, alopurinol, paracetamol, các thuốc có nguồn gốc được liệu, sulfamethoxazol/trimethoprim, cefixim, colchicin, acid valproic và meloxicam là các thuốc hình thành tín hiệu với SJS/TEN.

Nghiên cứu về phản ứng phản vệ được tiến hành nhằm phân tích xu hướng và các tín hiệu đặc thù trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2010 – 2016 [2]. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận 4873 trường hợp phản vệ do thuốc (chiếm 13,2% tổng số báo cáo) với số lượng tăng dần qua các năm ($p < 0,001$). Thuốc được ghi nhận gây phản vệ nhiều nhất là các kháng sinh đường dùng toàn thân ($n = 3318$; 68%) với các cephalosporin thế hệ 3 chiếm đa số ($n = 1961$; 40,2%). Một số tín hiệu đáng lưu ý khác bao gồm phản vệ liên quan đến các thuốc cản quang, thuốc gây mê, alpha-chymotrypsin và amoxicilin/sulbactam. Các phát hiện nói trên một phần

cho thấy đặc điểm sử dụng thuốc tại Việt Nam, đặc biệt là sử dụng nhiều kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 và các thuốc không còn được lưu hành rộng rãi trên thế giới như alpha-chymotrypsin và amoxicilin/sulbactam.

Các nghiên cứu trên đã cho thấy một số đặc điểm của cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam đồng thời cho thấy tính khả thi của phương pháp phân tích bất đối xứng trên cơ sở dữ liệu này. Các tín hiệu an toàn thuốc được phát hiện sẽ làm tiền đề để triển khai nghiên cứu và đánh giá tiếp theo nhằm phục vụ mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyen K. D., Tran T. N., et al. (2018), "Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis", *J Clin Pharm Ther*, pp.
2. Nguyen K. D., Nguyen H. A., et al. (2018), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Saf*, pp.



BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

Nơi báo cáo:.....
Mã số báo cáo của đơn vị:.....
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):.....

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1. Họ và tên:.....	2. Ngày sinh:...../...../..... Hoặc tuổi:.....	3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ	4. Cân nặng: kg
--------------------	---	--	--------------------------

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)

5. Ngày xuất hiện phản ứng:...../...../.....	6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):.....
7. Mô tả biểu hiện ADR	8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng
	9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)
	10. Cách xử trí phản ứng
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	
12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng	

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

S T T	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										

STT (Tương ứng 13.)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?			
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR)

Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)	
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc
.....
.....
.....

← Xem tiếp bì 3

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	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng	<input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng		
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong			
<input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện			
<input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật			
<input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi:...../...../.....	8. Gửi báo cáo cho UMC
			<input type="checkbox"/>
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> 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>