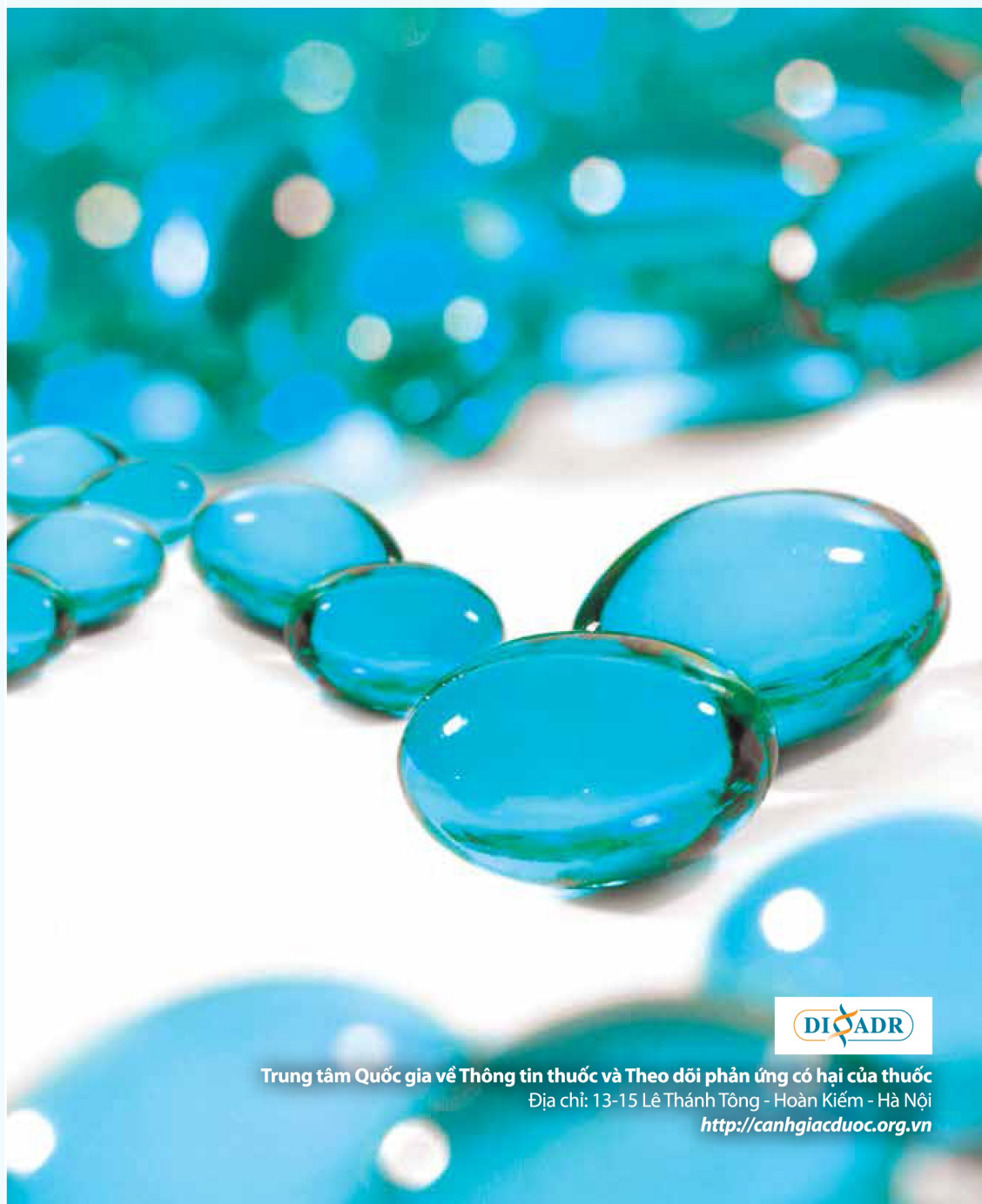


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 2-2019



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



QUẢN LÝ CÁC PHẢN ỨNG QUÁ MÃN DO THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID	1
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN	5
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2018 – THÁNG 04/2019)	9
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	12

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

QUẢN LÝ CÁC PHẢN ỨNG QUÁ MẮN DO THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

Nguồn: *US Pharm.* 2019;44(3):22-26

Người dịch: Lưu Thị Thu Trang, Lương Anh Tùng

TÓM TẮT: Mặc dù thuốc chống viêm không steroid (NSAID) là một trong những nhóm thuốc được kê đơn và sử dụng phổ biến nhất, các thuốc này cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là phản ứng quá mẫn do NSAID (NHR). NHR được chia thành 5 loại, dựa trên đặc điểm phản ứng qua hoặc không qua trung gian miễn dịch. Triệu chứng của các phản ứng này có thể bao gồm phản ứng trên hệ hô hấp, da và phù mạch. Dược sĩ cần lưu ý và nắm được sự khác biệt giữa các loại NHR để có biện pháp xử trí phù hợp.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) là một trong các nhóm thuốc giảm đau, chống viêm và hạ sốt được sử dụng nhiều nhất trên thị trường. Hiện nay, có khoảng trên 15 loại NSAID khác nhau được bán trên thị trường Hoa Kỳ dưới dạng thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn (OTC). Mặc dù NSAID thường được dùng hàng ngày, việc sử dụng các thuốc này có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác nhau, từ kích ứng đường tiêu hóa đến phản vệ nghiêm trọng và đe dọa tính mạng người bệnh. Phản ứng quá mẫn do NSAID (NHR) đã được ghi nhận trong khoảng 0,3%-6% dân số nói chung và chiếm 20%-30% tất cả các phản ứng liên quan đến thuốc, chỉ đứng sau các phản ứng quá mẫn liên quan đến kháng sinh.

Các bệnh nhân có nguy cơ mắc NHR cao nhất là những người mắc bệnh lý trên da và hô hấp mạn tính. Trên thực tế, có tới 30% các bệnh nhân mắc bệnh về da và/hoặc hô hấp mạn tính có nguy cơ gặp NHR. Bên cạnh đó, phản ứng quá mẫn vẫn có thể xảy ra ở những người không có các bệnh lý này.

Do tần suất xuất hiện và sự phức tạp của NHR, nhiều nỗ lực hợp tác quốc tế đã được thực hiện với mục đích phân loại và quản lý các phản ứng này. Trong đó, các chiến lược quản lý và phân loại năm 2013 do Viện Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng châu Âu (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) đưa ra đạt được sự đồng thuận rộng rãi nhất. Theo phân loại này, các phản ứng quá mẫn được chia thành hai nhóm: Nhóm phản ứng không qua trung gian miễn dịch (phản ứng chéo hoặc không phải dị ứng) và nhóm phản ứng qua trung

gian miễn dịch (phản ứng chọn lọc hoặc dị ứng). Sau đó, các phản ứng tiếp tục được chia nhỏ hơn dựa trên bệnh lý nền và thời gian xuất hiện phản ứng (*bảng 1*).

Các phản ứng quá mẫn không dị ứng do NSAID

Phản ứng không dị ứng do NSAID là những phản ứng tương tự dị ứng nhưng không qua trung gian miễn dịch. Các phản ứng này chủ yếu xảy ra do sự ức chế enzym cyclooxygenase-1 (COX-1). Ức chế COX-1 làm thay đổi con đường chuyển hóa acid arachidonic từ việc sản xuất các prostaglandin chống viêm, mang tính bảo vệ, sang sản xuất các chất trung gian tiền viêm, bạch cầu ái toan và tế bào mast. Sau đó, các chất tiền viêm này có thể gây sản xuất quá mức cysteinyl leukotrien (CysLTs), làm gia tăng thụ thể CysLTs trong cơ thể quản, tế bào nội mô và biểu mô. Điều này có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các phản ứng trên da và/hoặc hô hấp.

Phản ứng không dị ứng do NSAID là phản ứng chéo, do đó, những bệnh nhân xuất hiện phản ứng này có thể có phản ứng với bất kỳ NSAID nào ức chế mạnh enzym COX-1, bao gồm aspirin (*bảng 2*). Mặt khác, các NSAID ức chế chọn lọc enzym cyclooxygenase-2 (COX-2) mạnh và các NSAID ức chế COX-1 yếu thường được dung nạp tốt trong quần thể bệnh nhân này.

Có 3 loại NHR không do dị ứng: Bệnh da niêm kích phát do NSAID (NECD); mày đay/ phù mạch khởi phát do NSAID (NIUA) gây ra các triệu chứng trên da; bệnh hô hấp kích phát do NSAID (NERD) gây ra các triệu chứng hô hấp.

Bảng 1: Hệ thống phân loại phản ứng quá mẫn do NSAID

Phản ứng	Cơ chế giả định		Thời gian khởi phát	Bệnh lý nền	Phản ứng chéo	Tỷ lệ so với số ca mắc
	Không dị ứng	Ức chế COX-1				
Bệnh lý trên da trầm trọng thêm do NSAID	Không dị ứng	Ức chế COX-1	Cấp tính	Nổi mề đay	Có	8%
Bệnh lý hô hấp trầm trọng thêm do NSAID	Không dị ứng	Ức chế COX-1	Cấp tính	Hen Viêm mũi xoang	Có	8%
Nổi mề đay/phù mạch do NSAID	Không dị ứng	Ức chế COX-1	Cấp tính	Không có bệnh lý nền mạn tính	Có	40%
Nổi mề đay, phù mạch hoặc phản vệ do NSAID hoặc cả hai	Dị ứng	Qua trung gian IgE	Cấp tính	Không có bệnh lý nền mạn tính	Không	20%
Phản ứng muộn do NSAID	Dị ứng	Qua trung gian tế bào T	Muộn	Không có bệnh lý nền mạn tính	Không	5%
Phản ứng kết hợp/khác						19%

Ghi chú: COX-1: Cyclooxygenase-1; IgE: Globulin miễn dịch E; NSAID: Thuốc chống viêm không steroid

Bảng 2: Cấu trúc hóa học của các NSAID thường gặp

Nhóm cấu trúc	Thuốc điển hình	Đặc điểm
Dẫn xuất acid salicylic	Aspirin	Ức chế COX-1 mạnh
Dẫn xuất của acid propionic	Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, oxaprozin	Ức chế COX-1 mạnh
Dẫn xuất của acid acetic	Indomethacin, sulindac, etodolac, ketorolac, diclofenac, nabumeton	Ức chế COX-1 mạnh
Dẫn xuất của para-aminophenol	Paracetamol	Ức chế COX-1 yếu
Dẫn xuất của acid enolic	Meloxicam, piroxicam	Ức chế COX-2 > Ức chế COX-1
Thuốc ức chế chọn lọc COX-2	Celecoxib	Ức chế chọn lọc mạnh COX-2

Ghi chú: COX-1: Cyclooxygenase-1; COX-2: Cyclooxygenase-2; NSAID: Thuốc chống viêm không steroid

NECD: Phản ứng NECD xảy ra ở những bệnh nhân mắc mề đay tự phát mạn tính (CSU). Những bệnh nhân này nổi mề đay hoặc bị nổi mề đay nghiêm trọng hơn sau khi dùng NSAID. NECD chiếm khoảng 8% trong tất cả các trường hợp NHR và có khoảng 10% đến 30% các bệnh nhân mắc CSU sẽ xuất hiện đợt bùng phát bệnh sau khi sử dụng NSAID. Các triệu chứng chủ yếu giới hạn ở lớp trung bì (*dermis*) và hạ bì (*subcutaneous*) của da và không liên quan đến hô hấp.

Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 30 phút đến 4 giờ sau khi dùng NSAID.

Tuy nhiên, các triệu chứng chậm xảy ra đến 24 giờ sau khi dùng thuốc cũng đã được ghi nhận. Mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng do NSAID gây ra phụ thuộc vào liều dùng; và có thể trầm trọng hơn nếu bệnh nhân có triệu chứng mề đay mạn tính đang hoạt động. Các triệu chứng thường giảm dần trong vài giờ, nhưng có thể kéo dài đến vài ngày. Việc phơi nhiễm liên tục với các NSAID ức chế COX-1 mạnh, bao gồm aspirin, có thể dẫn đến CSU không kiểm soát được. Do đó, nên tránh dùng thuốc ức chế COX-1 ở bệnh nhân có tiền sử NECD. Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 celecoxib thường được dung nạp tốt

hơn, nhưng nên được bắt đầu trong điều kiện bệnh nhân được giám sát lâm sàng chặt chẽ để khẳng định tính dung nạp trên bệnh nhân.

Các phản ứng NECD được ghi nhận phụ thuộc vào liều. Do đó, những bệnh nhân cần dùng aspirin để dự phòng giảm các biến cố tim mạch nguyên phát hoặc thứ phát và có tiền sử NECD có xu hướng đáp ứng tốt hơn với liều dùng aspirin (với mục đích bảo vệ tim mạch) thấp (81 mg) so với liều cao hơn. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, việc sử dụng thuốc kháng histamin trước khi điều trị giúp giảm tác dụng của phản ứng NECD cũng đã được báo cáo. Trong một nghiên cứu hồi cứu, những bệnh nhân bị đau tái phát và có tiền sử NECD đã được điều trị trước bằng thuốc kháng histamin H1 tác dụng kéo dài vào thời điểm 30 phút trước khi dùng NSAID. Nghiên cứu kết luận rằng việc xử trí trước bằng thuốc kháng histamin có thể giúp cải thiện khả năng dung nạp thuốc ức chế COX-1 liều thấp.

NIUA: Phản ứng NIUA xảy ra ở người khỏe mạnh (không có tiền sử CSU), với biểu hiện nổi mề đay và/hoặc phù mạch sau khi dùng ít nhất 2 NSAID không liên quan đến nhau về cấu trúc hóa học. NIUA được ước tính chiếm tới 40% các ca NHR và 60% các phản ứng không liên quan đến miễn dịch.

Mặc dù vẫn có các báo cáo về phản ứng muộn, các triệu chứng NIUA chủ yếu xảy ra nhanh trong vòng 30-90 phút sau khi dùng thuốc. Các triệu chứng thường bao gồm phù mạch và nổi mề đay, xuất hiện đồng thời hoặc đơn độc. Hầu hết các NSAID ức chế COX-1 mạnh có thể gây ra các triệu chứng ở bệnh nhân xuất hiện NIUA. Paracetamol liều cao (≥ 1.000 mg), có tác dụng ức chế COX-1 yếu, vẫn có thể gây ra NIUA với tần suất lên tới 25% bệnh nhân. Tuy nhiên, celecoxib ức chế chọn lọc cao COX-2 thường được dung nạp tốt.

Ban đầu, để ngăn ngừa phản ứng chéo và tái phát, nên tránh dùng tất cả NSAID ức chế COX-1 mạnh ở bệnh nhân có tiền sử NIUA. Nếu cần sử dụng NSAID để giảm đau hoặc chống viêm, có thể thử dùng thuốc ức chế COX-1 yếu với liều thấp hoặc thuốc ức chế chọn lọc cao COX-2.

Bệnh nhân có tiền sử NIUA cần dùng aspirin kéo dài để dự phòng nguy cơ tim

mạch có thể được điều trị bằng aspirin sau khi giải mẫn cảm (ATAD). Giải mẫn cảm aspirin được thực hiện bằng cách tăng từ từ liều aspirin cho bệnh nhân để cố gắng loại bỏ dần các phản ứng dị ứng lý và miễn dịch. Một số hướng dẫn giải mẫn cảm aspirin đã được công bố và nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm. Tùy thuộc mức độ khẩn cấp và điều kiện lâm sàng, quá trình giải mẫn cảm có thể kéo dài trong vài giờ đến vài ngày. Giải mẫn cảm chỉ nên được thực hiện với những bệnh nhân cần dùng thuốc kéo dài, vì yêu cầu sử dụng thuốc hàng ngày là cần thiết khi quyết định tiến hành giải mẫn cảm aspirin.

Mặc dù các phản ứng NIUA đã được ghi nhận từ lâu trong y văn như một phần của dị ứng, cần cân nhắc đánh giá lại phản ứng này sau một thời gian. Trong một nghiên cứu, khoảng 63% bệnh nhân có phản ứng NIUA thực sự, đã được khẳng định, dung nạp với NSAID trong vòng 72 tháng sau phản ứng trước đó, ngay cả khi không được giải mẫn cảm.

NERD: Phản ứng NERD được đặc trưng bởi sự phát triển của các triệu chứng trên hô hấp như tức ngực, co thắt phế quản, viêm mũi, polyp mũi và/hoặc nghẹt mũi sau khi dùng một hoặc nhiều NSAID. Tình trạng này xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh mạn tính ở đường hô hấp dưới hoặc trên (*bảng 3*). NERD cũng được coi là rối loạn viêm bạch cầu ái toan mạn tính và những bệnh nhân này thường có bạch cầu ái toan trong máu cao hơn bình thường. Tỷ lệ mắc NERD thay đổi từ 4% đến 20% tùy thuộc số lượng đối tượng tham gia nghiên cứu, đặc biệt bệnh nhân hen phế quản nặng và nữ giới có tỷ lệ mắc cao hơn. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng NSAID.

Với NIUA, nên tránh dùng NSAID ức chế COX-1 mạnh sau khi xuất hiện NERD để ngăn ngừa phản ứng chéo. Các thuốc ức chế COX-1 yếu, liều thấp (như paracetamol ≤ 1.000 mg) và thuốc ức chế chọn lọc mạnh COX-2 thường được dung nạp tốt; tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ ($< 2\%$) bệnh nhân hen không ổn định có thể gặp phản ứng. Với bệnh nhân cần điều trị bằng aspirin hoặc NSAID mạn tính, ATAD có thể được coi là một lựa chọn điều trị để quản lý bệnh nhân NERD

Bảng 3: Chẩn đoán bệnh hô hấp kịch phát do NSAID (NERD)

Bước 1: Các triệu chứng hô hấp xuất hiện sau khi dùng NSAID	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hơi thở ngắn ◆ Chảy nước mũi ◆ Nghẹt mũi
Bước 2: Bệnh lý hô hấp nền	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Viêm mũi xoang mạn tính kèm polyp mũi ◆ Hen mức độ trung bình đến nặng ◆ Tăng bạch cầu ưa acid trong máu
Bước 3: Tiền sử phản ứng với NSAID tin cậy	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Một hoặc nhiều phản ứng với (các) NSAID ◆ Phản ứng với nhiều NSAID ◆ Phản ứng gần nhất trong vòng 5 năm trở lại đây
Bước 4: Thử nghiệm aspirin đường uống, đường hít hoặc đường mũi	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Dương tính: Chẩn đoán NERD ◆ Âm tính: Loại trừ NERD
<p>Lưu ý:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nếu bước 1 thỏa mãn, tiếp tục bước 2 và 3. – Nếu bước 2 và 3 thỏa mãn, có thể chẩn đoán NERD ở bệnh nhân. – Nếu bước 2 hoặc 3 không thỏa mãn hoặc tiền sử không chắc chắn, tiếp tục bước 4 để chẩn đoán khẳng định. 	

Bảng 4: Chỉ định điều trị bằng aspirin sau khi giải mã cảm

<ul style="list-style-type: none"> – Polyp mũi tái phát (*) – Phòng ngừa polyp mũi sau phẫu thuật – Kiểm soát hen dưới mức tối ưu dù được điều trị nội khoa tiêu chuẩn (*) – Kiểm soát viêm mũi xoang dưới mức tối ưu (như mất khả năng ngửi) dù được điều trị nội khoa tiêu chuẩn (*) – Cần giảm sử dụng corticoid đường uống dùng dài ngày – Cần dùng liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu với aspirin sau đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim
<p>Ghi chú: (*) Riêng với quản lý bệnh hô hấp kịch phát do NSAID.</p>

(bảng 4). ATAD có liên quan đến việc giảm các triệu chứng hô hấp mạn tính, sử dụng corticosteroid trong mũi, polyp mũi và bùng phát hen. Bùng phát hen và viêm mũi xoang dị ứng ở bệnh nhân tiến triển NERD nên được quản lý trực tiếp theo hướng dẫn điều trị quốc tế.

Phản ứng quá mẫn kiểu dị ứng do NSAID

NHR dị ứng không phải là phản ứng chéo, mà là phản ứng qua trung gian miễn dịch dựa trên đáp ứng của globulin miễn dịch E (IgE) hoặc tế bào T. Những phản ứng này không phụ thuộc vào sự ức chế COX-1 và có thể được gây ra bởi một NSAID duy nhất hoặc bởi một nhóm các NSAID có cấu trúc hóa học tương tự nhau. Có hai loại NHR dị ứng chiếm ưu thế, bao gồm mày đay/phù

mạch hoặc phản vệ do một loại NSAID (SNIUAA) và phản ứng muện do một NSAID (SNIDR). Những phản ứng này khác nhau về thời gian xuất hiện (cấp tính hoặc muện) và không liên quan đến bất kỳ trạng thái bệnh lý nền mạn tính nào.

SNIUAA: Phản ứng SNIUAA chiếm hơn 20% các ca NHR, đặc trưng bởi nổi mày đay, phù mạch hoặc phản vệ sau khi dùng một NSAID hoặc các NSAID có cấu trúc hóa học tương tự nhau. Các triệu chứng của SNIUAA thường xuất hiện nhanh chóng, trong vòng vài giây đến vài phút. Thời gian và đặc điểm của các triệu chứng liên quan đến SNIUAA gợi ý đến phản ứng miễn dịch typ 1, và các kháng thể IgE cụ thể thường có thể được phát hiện trong các xét nghiệm da của một số bệnh nhân. Tất cả các NSAID đều có thể gây ra phản ứng SNIUAA. Diclofenac và

aspirin là các NSAID có liên quan nhiều nhất đến phản ứng này tại Hoa Kỳ.

Chẩn đoán SNIUAA được xác định ở những bệnh nhân không mắc bệnh lý nền ở da có phản ứng ngay lập tức sau khi dùng một NSAID. Để phân biệt các phản ứng SNIUAA với các phản ứng không dị ứng (ví dụ: NIUA), những bệnh nhân này có thể được thử nghiệm bằng đường uống với chất ức chế COX-1 mạnh không liên quan về mặt hóa học. Cần phòng tránh việc phối nhiễm với thuốc nghi ngờ và các thuốc có cấu trúc tương tự (bảng 2). Bệnh nhân mắc SNIUAA có thể dung nạp an toàn các NSAID có cấu trúc hóa học khác. Việc giải mẫn cảm với phản ứng này chưa được ghi nhận nhiều trong y văn và không được khuyến khích.

SNIDR: Khác với SNIUAA, SNIDR là phản ứng xảy ra chậm, xuất hiện trong 24-48 giờ sau khi phối nhiễm với một NSAID đường uống hoặc tại chỗ. Tỷ lệ chính xác của SNIDR chưa được xác định rõ ràng, nhưng đã được ghi nhận dưới 5%. Các triệu chứng phổ biến nhất liên quan đến phản ứng này bao gồm phát ban dạng dát sần, viêm da tiếp xúc và phản ứng nhạy cảm ánh sáng. Các phản ứng da nghiêm trọng khác - như hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan - và các triệu chứng toàn thân có thể xảy ra nhưng ít gặp hơn với SNIDR. Các triệu

chứng lâm sàng khác nhau tùy thuộc vào tác nhân liên quan. Ví dụ, ibuprofen và naproxen gây phát ban dạng dát sần, trong khi diclofenac và ketoprofen thường liên quan nhiều hơn đến viêm da tiếp xúc. Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 thường gây ra các phản ứng da nghiêm trọng. Bệnh nhân gặp SNIDR nên tránh dùng NSAID nghi ngờ và các thuốc có cấu trúc hóa học tương tự.

Vai trò của dược sĩ

NSAID, bao gồm cả dạng kê đơn hoặc không kê đơn, là một trong những nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất. Bên cạnh các phản ứng có hại khác liên quan đến thuốc, dược sĩ nên nắm rõ thông tin về NHR và khác biệt giữa các loại phản ứng. Do NHR có thể xảy ra giữa các NSAID có cấu trúc hóa học hoặc cơ chế hoạt động tương tự nhau, dược sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân về các NSAID khác nhau có thể được sử dụng. Bệnh nhân nên được cung cấp thông tin bằng văn bản về các tác nhân có khả năng gây phản ứng chéo và các lựa chọn thuốc thay thế đảm bảo an toàn. Dược sĩ cũng nên khuyến khích người bệnh luôn mang theo thông tin bằng văn bản này bên mình vào mọi lúc. Với các bệnh nhân cần điều trị bằng NSAID hoặc aspirin mạn tính, dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong việc tư vấn và hướng dẫn bệnh nhân tham khảo ý kiến bác sĩ về việc giải mẫn cảm.

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CẦN LƯU Ý KHI SỬ DỤNG GLUCOSAMIN

Nguyễn Phương Thúy, Lương Anh Tùng

Glucosamin hiện đang được sử dụng tại nhiều nước trên thế giới. Tuy nhiên, trong khi một số nước đã cho phép glucosamin được đăng ký lưu hành dưới dạng dược phẩm, Hoa Kỳ vẫn chỉ coi glucosamin là thực phẩm chức năng [1]. Trong y văn, quan điểm về việc sử dụng glucosamin trong điều trị viêm thoái hóa khớp của các cơ quan quản lý dược phẩm, các cơ quan chuyên môn và hội chuyên môn cơ xương khớp trên thế giới vẫn chưa thống nhất [2].

Tại Việt Nam, glucosamin được chỉ định với mục đích "giảm triệu chứng của thoái hóa khớp gối nhẹ và trung bình" [3]. Việc sử dụng glucosamin trong điều trị viêm thoái hóa khớp

ở các vị trí khác ngoài khớp gối không được khuyến cáo [2]. Glucosamin bị chống chỉ định cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em, trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả điều trị [4]. Do còn thiếu dữ liệu về các nghiên cứu quy mô lớn, dài hạn, nhất quán về lợi ích và độ an toàn của glucosamin, việc sử dụng glucosamin cần được cân nhắc cẩn thận, nhất là trong bối cảnh thuốc này đang được mua bán và sử dụng rộng rãi trong cộng đồng.

Mặc dù thường được dung nạp tốt, nhưng glucosamin cũng có thể gây ra các phản ứng bất lợi. Khi dùng đường uống, các tác dụng bất lợi thường gặp nhất của glucosamin bao

gồm buồn nôn, nôn, ợ nóng, tiêu chảy, táo bón và đau/nhảy cảm ở thượng vị; các triệu chứng có thể giảm nếu glucosamin được dùng cùng hoặc sau khi ăn. Các tác dụng bất lợi khác bao gồm đau đầu, ngứa và mất ngủ, phản ứng trên da như đỏ da và ngứa. Phù ngoại vi và mạch nhanh đã được báo cáo ở một số bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn về glucosamin đường uống hoặc tiêm bắp, nhưng mối quan hệ nhân quả chưa được thành lập [5].

Trong Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) tính đến hết tháng 6/2019, một số báo cáo nghiêm trọng, đáng chú ý liên quan đến glucosamin đã được ghi nhận, đặc biệt là phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và trụ tuần hoàn (30 báo cáo), độc tính trên gan (01 báo cáo), tăng men gan (12 báo cáo), tăng glucose máu (54 báo cáo) và phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ (01 trường hợp) trong tổng số 3784 báo cáo liên quan đến glucosamin. Tại Việt Nam, Cơ sở dữ liệu Quốc gia về ADR tính đến hết tháng 6/2019 cũng đã ghi nhận 68 báo cáo liên quan đến glucosamin, trong đó chủ yếu là các báo cáo về phản ứng trên da (mẩn ngứa, mề đay); các phản ứng đáng chú ý khác với số báo cáo không lớn bao gồm khó thở, tức ngực và tím tái.

Thông tin chi tiết hơn về các tác dụng bất lợi và tương tác thuốc liên quan đến glucosamin như sau [5] [6]:

Dị ứng

Một số nghiên cứu gợi ý rằng các chế phẩm glucosamin không có nguồn gốc tổng hợp có thể gây ra các phản ứng dị ứng ở người nhạy cảm với động vật có vỏ (*shellfish*). Dị ứng động vật có vỏ có nguyên nhân do phản ứng giữa các kháng thể IgE với kháng nguyên ở thịt (chứ không phải ở phần vỏ) của động vật có vỏ. Do đó, bệnh nhân dị ứng với động vật có vỏ có thể vẫn an toàn khi sử dụng glucosamin. Nhận định này được ủng hộ bởi một nghiên cứu nhỏ trên 15 bệnh nhân có tiền sử dị ứng toàn thân và test da dương tính với động vật có vỏ; tất cả 15 bệnh nhân này đều không xuất hiện phản ứng có hại khi sử dụng 1500 mg glucosamin đường uống. Ủy ban Tư vấn về Phản ứng có hại của thuốc Úc (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee) đã ghi nhận 51 báo cáo về phản ứng dị ứng trên da với glucosamin, bao gồm phù mạch, và lưu ý

rằng một số bệnh nhân dung nạp được với chế phẩm glucosamin khác mà không gặp tác dụng bất lợi nào. Báo cáo ngụ ý rằng các bệnh nhân này, vốn dị ứng với động vật có vỏ, nên thận trọng hoặc tránh sử dụng glucosamin có nguồn gốc từ động vật có vỏ. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của nhiều chế phẩm chứa glucosamin đưa ra chống chỉ định glucosamin ở bệnh nhân dị ứng với động vật có vỏ.

Khả năng dị ứng với glucosamin ở bệnh nhân hen cũng đã được chú ý. Trường hợp bùng phát hen xảy ra ở một bệnh nhân nữ có tiền sử hen 10 năm, sau khi bệnh nhân sử dụng một chế phẩm chứa glucosamin 500 mg và chondroitin 400 mg 3 lần/ngày để điều trị viêm khớp. Tình trạng bùng phát bao gồm các biểu hiện thở khò khè, thở ngắn, giảm lưu lượng đỉnh thở ra và giảm oxy hóa máu. Mặc dù không đáp ứng với steroid đường uống, các triệu chứng hen đã hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau khi ngừng glucosamin và chondroitin. Tuy nhiên, do còn thiếu bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc các báo cáo ca khác, nên không thể đưa ra kết luận chống chỉ định thuốc cho bệnh nhân hen. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của một số thuốc chứa glucosamin khuyến cáo bệnh nhân bắt đầu sử dụng glucosamin nên nhận thức rõ về nguy cơ làm trầm trọng thêm các triệu chứng hen.

Ảnh hưởng đến glucose máu

Có lo ngại rằng glucosamin có thể ảnh hưởng đến khả năng kiểm soát nồng độ đường huyết. Theo hai báo cáo tổng quan, mặc dù có những thay đổi về chuyển hóa đường đã được ghi nhận ở động vật được sử dụng glucosamin đường tĩnh mạch liều cao, các tác dụng tương tự chưa được ghi nhận thống nhất trên người sau khi sử dụng thuốc đường uống. Các tổng quan này bao gồm các nghiên cứu đánh giá việc sử dụng kéo dài glucosamin đường uống để điều trị viêm xương khớp. Trong hai nghiên cứu có thiết kế tương tự nhau, các bệnh nhân viêm khớp gối và không béo phì, không mắc đái tháo đường hoặc các bất thường về chuyển hóa đáng kể trên lâm sàng, được chia ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng glucosamin 1500 mg hàng ngày hoặc placebo, trong vòng 3 năm. Trong nghiên cứu thứ nhất (n=212), nồng độ glucose huyết tương khi đói hàng năm giảm nhẹ ở nhóm bệnh nhân được sử dụng

glucosamin. Trong nghiên cứu còn lại (n=202), mặc dù không có dữ liệu cụ thể về các chỉ số đường huyết, không ghi nhận khác biệt về xét nghiệm cận lâm sàng định kỳ giữa nhóm điều trị và nhóm dùng placebo. Các nghiên cứu ngắn hạn, quy mô nhỏ hơn, trên bệnh nhân không mắc đái tháo đường cũng cho thấy glucosamin không ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose hoặc kháng insulin.

Do dữ liệu được công bố còn hạn chế và các tác dụng của glucosamin ở bệnh nhân đái tháo đường chưa được nghiên cứu đầy đủ, bệnh nhân đái tháo đường nên chú ý theo dõi nồng độ đường huyết chặt chẽ hơn khi bắt đầu sử dụng glucosamin, tăng liều hoặc thay đổi chế phẩm sử dụng.

Độc tính trên gan

Có một số báo cáo ca về độc tính trên gan có thể liên quan đến glucosamin (đơn độc hoặc kết hợp với chondroitin). Tăng enzyme gan xảy ra ở tất cả các trường hợp. Trong đó, một số bệnh nhân không xuất hiện triệu chứng, và nồng độ enzyme gan trở về bình thường sau khi ngừng glucosamin. Cụ thể hơn, một bệnh nhân tử vong do suy gan tối cấp, 2 bệnh nhân viêm gan mạn tính, 2 bệnh nhân thuyên giảm viêm gan sau khi được xử trí và ngừng sử dụng glucosamin, và một bệnh nhân có enzyme gan trở về bình thường 4 tuần sau khi ngừng glucosamin. Cơ chế chính xác gây tổn thương còn chưa rõ, nhưng có khả năng liên quan đến phản ứng quá mẫn hoặc sản sinh chất chuyển hóa có độc tính khi glucosamin được chuyển hóa ở gan. Các tình trạng nhẹ của độc tính gan có thể không được chẩn đoán do thiếu triệu chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm enzyme gan. Ở bệnh nhân được phát hiện thay đổi enzyme gan, cần nhắc ngừng sử dụng glucosamin do nguy cơ xuất hiện tổn thương gan nặng hơn nếu tiếp tục dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc liên quan đến các chế phẩm chứa glucosamin cũng cần được chú ý, đặc biệt là với các thuốc chống đông, thuốc hóa trị, mặc dù dữ liệu được công bố còn hạn chế (xem thêm Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế).

Các tác dụng bất lợi khác

Tăng cholesterol máu đã được báo cáo ở

phụ nữ 60 đến 66 tuổi sử dụng glucosamin (không rõ liều) trong 6 đến 12 tháng. Lượng gia tăng cholesterol toàn phần nằm trong khoảng từ 0,9 đến 2,4 mmol/l. Ở một trường hợp, cholesterol toàn phần trở về nồng độ tương đương với nồng độ trước điều trị sau khi ngừng glucosamin; trong khi các bệnh nhân khác không có thông tin về kết quả sau xử trí. Các thay đổi về nồng độ lipid không được báo cáo ở các thử nghiệm lâm sàng kéo dài 3 năm. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của một số chế phẩm chứa glucosamin khuyến cáo theo dõi nồng độ lipid máu ở bệnh nhân sử dụng glucosamin có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Viêm thận kẽ cấp tính cũng đã được báo cáo như một tác dụng bất lợi có thể xuất hiện. Sau khi dùng glucosamin (không rõ liều) 2 đến 3 tháng, một bệnh nhân nam 75 tuổi được chẩn đoán viêm ống thận kẽ sau khi nhập viện với các biểu hiện tiểu rắt, mắc tiểu và tiểu đêm. Cán bộ y tế không phát hiện được nguyên nhân rõ ràng nào khác gây nên tình trạng trên ở bệnh nhân. Y văn cũng đã ghi nhận một số báo cáo rải rác khác về suy thận không đặc hiệu, nhưng điều này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dài hạn (3 năm). Glucosamin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang sử dụng các thuốc gây độc thận.

Tăng áp lực nội nhãn (IOP) cũng đã được ghi nhận ở một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược đánh giá tác dụng của glucosamin sulfat trên áp lực nội nhãn ở 88 bệnh nhân viêm xương khớp. Các bệnh nhân được thăm khám nhãn khoa toàn diện (bao gồm IOP) ở thời điểm ban đầu, 1 tháng và 3 tháng. Tăng IOP có ý nghĩa lâm sàng (≥ 2 mmHg) được ghi nhận ở 34,1% bệnh nhân dùng glucosamin và 12,5% sử dụng giả dược ở lần theo dõi cuối cùng ($p = 0,023$). Các tác giả kết luận rằng tăng IOP có ý nghĩa thống kê có thể do glucosamin, và tác dụng này trở nên rõ rệt hơn ở người cao tuổi. Tuy nhiên, ý nghĩa trên lâm sàng của phát hiện trên cần được nghiên cứu thêm.

Theo cơ sở dữ liệu về thông tin thuốc Micromedex, glucosamin có thể gây ra các phản ứng bất lợi trên hệ tim mạch (phù ngoại vi, loạn nhịp nhanh), phản ứng trên da (phản

ứng nơi tiêm, đau, đỏ da), tiêu hóa (táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn) và thần kinh (đau đầu, mất ngủ, ngủ gà). Tại Pháp, các phản ứng trên huyết học liên quan đến việc sử dụng glucosamin bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu (tổn thương xuất huyết

trên da), bất thường chỉ số INR cũng đã được ghi nhận [7]. Cần chống chỉ định glucosamin cho người quá mẫn với thuốc này và thận trọng khi sử dụng cho người dị ứng với động vật có vỏ [8].

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Glucosamin được chỉ định với mục đích “giảm triệu chứng của thoái hóa khớp gối nhẹ và trung bình”. Việc sử dụng glucosamin trong điều trị viêm thoái hóa khớp ở các vị trí khác ngoài khớp gối không được khuyến cáo.
- Chống chỉ định glucosamin cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em, trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả điều trị.
- Các tác dụng rối loạn tiêu hóa nhẹ là tác dụng bất lợi phổ biến nhất. Các tác dụng bất lợi khác bao gồm đau đầu, ngủ gà, mất ngủ và phản ứng trên da.
- Đã có báo cáo về một số trường hợp độc tính trên gan liên quan đến glucosamin, nhưng cơ chế chưa được xác định. Nếu bệnh nhân xuất hiện tăng men gan, cần nhắc ngừng glucosamin do nguy cơ xuất hiện tổn thương gan nặng hơn nếu tiếp tục sử dụng.
- Glucosamin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận hoặc sử dụng thuốc gây độc thận.
- Glucosamin không tỏ ra gây tác dụng bất lợi đến đường huyết của bệnh nhân không mắc đái tháo đường. Tuy nhiên, dữ liệu liên quan đến tác dụng của thuốc trên các bệnh nhân đái tháo đường còn chưa đầy đủ. Bệnh nhân đái tháo đường cần theo dõi đường huyết chặt chẽ hơn khi bắt đầu dùng glucosamin, tăng liều hoặc thay đổi loại chế phẩm sử dụng.
- Có một số báo cáo về tăng tác dụng chống đông khi sử dụng glucosamin cùng warfarin. Cơ chế của tương tác này còn chưa rõ. Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) khuyến cáo các bệnh nhân đang dùng warfarin không nên dùng glucosamin. Glucosamin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu.
- Chưa có báo cáo về tương tác giữa glucosamin và các thuốc chống đông đường uống không phải kháng vitamin K (NOAC) được công bố; cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho đến khi có thêm dữ liệu làm sáng tỏ vấn đề này.
- Có nguy cơ trên lý thuyết về việc glucosamin có thể tương tác với doxorubicin và etoposid; do ý nghĩa lâm sàng tiềm tàng của tương tác, không nên dùng glucosamin đồng thời với các thuốc trên.
- Gửi báo cáo biến cố bất lợi và tương tác thuốc liên quan đến các thuốc chứa glucosamin đến Trung tâm Quốc gia (hoặc Khu vực) về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Tài liệu tham khảo:

1. US Food and Drug Administration. What You Need to Know about Dietary Supplements. Available from: <https://www.fda.gov>, accessed on 1st August 2019.

2. Cục Quản lý Dược (2013). Công văn số 12352/QLD-TT ngày 31/7/2013 về việc cung cấp thông tin liên quan đến các thuốc chứa hoạt chất strontium ranelat; dabigatran etexilat; metoclopramid; cilostazol; domperidon; thuốc điều trị sung huyết, ngạt mũi có chứa các chất gây co mạch; thuốc chứa codein và thuốc chứa glucosamin.

3. Cục Quản lý Dược (2013). Công văn số 12509/QLD-ĐK ngày 05/8/2013 về việc sửa đổi cách ghi chỉ định của thuốc chứa hoạt

chất glucosamin.

4. Cục Quản lý Dược (2010). Công văn số 6132/QLD-ĐK ngày 16/06/2010 về việc hướng dẫn ghi chỉ định điều trị, chống chỉ định và liều dùng glucosamin.

5. Specialist Pharmacy Service (2018). Glucosamine - what are the adverse effects?. Available from: www.sps.nhs.uk, accessed on 1st August 2019.

6. Specialist Pharmacy Service (2017). Glucosamine - drug interactions. Available from: www.sps.nhs.uk, accessed on 1st August 2019.

7. VIDAL (2019). Compléments alimentaires à visée articulaire : la glucosamine et la chondroïtine sulfate

potentiellement à risqué. Available from: <https://eurekasante.vidal.fr/actualites/>, accessed on 1st August 2019.

Monograph Glucosamine, available from: <https://www.micromedexsolutions.com>, accessed on 1st August 2019. Subscription required to view.

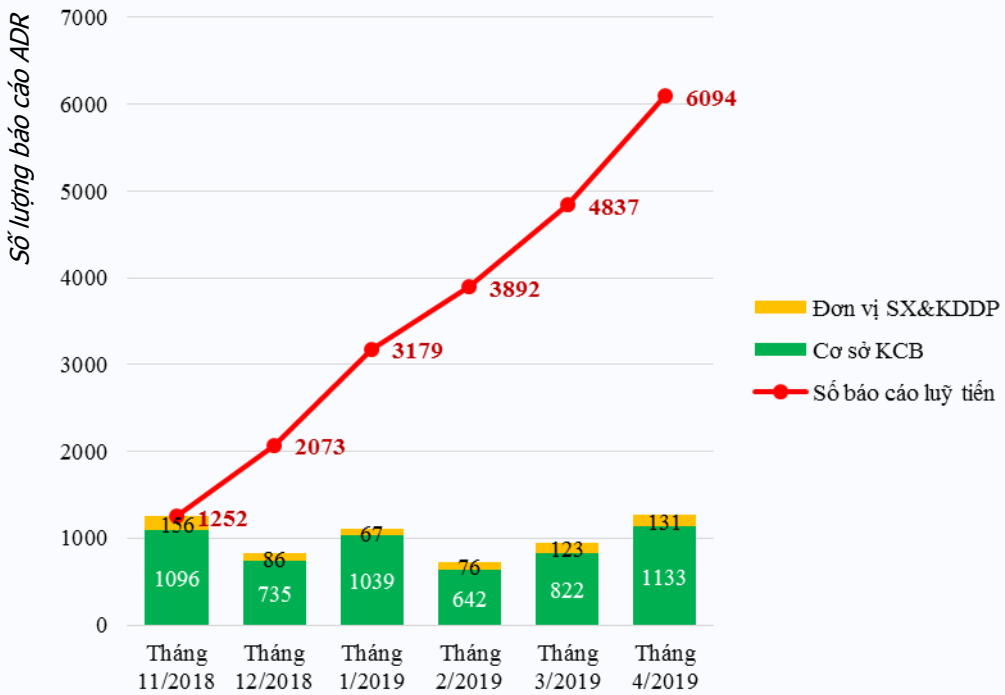
8. Thomson Reuters. Micromedex 2.0.

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2018 – THÁNG 04/2019)

Trần Ngân Hà

Trong 6 tháng (từ tháng 11/2018 đến hết tháng 4/2019), Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 6094 báo cáo ADR (tăng 8% so với cùng kỳ năm 2018). Trong đó, 5467 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 639 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản

xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 12 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 không đồng đều giữa các tháng, trong đó số lượng báo cáo thấp nhất vào tháng 2 (713 báo cáo) và nhiều nhất vào tháng 4 (1257 báo cáo).

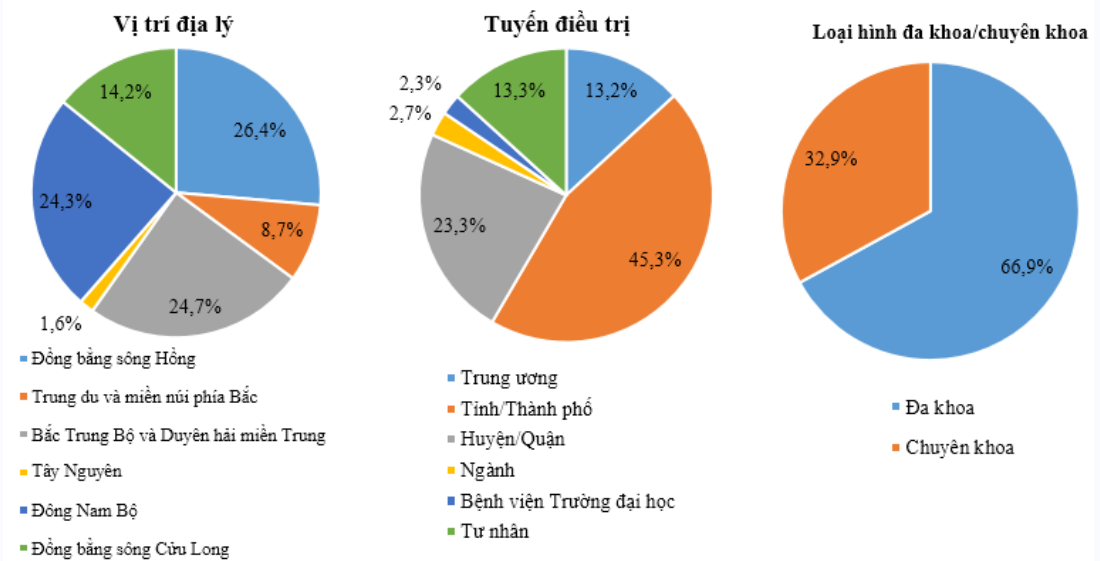


Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2018 đến tháng 04/2019

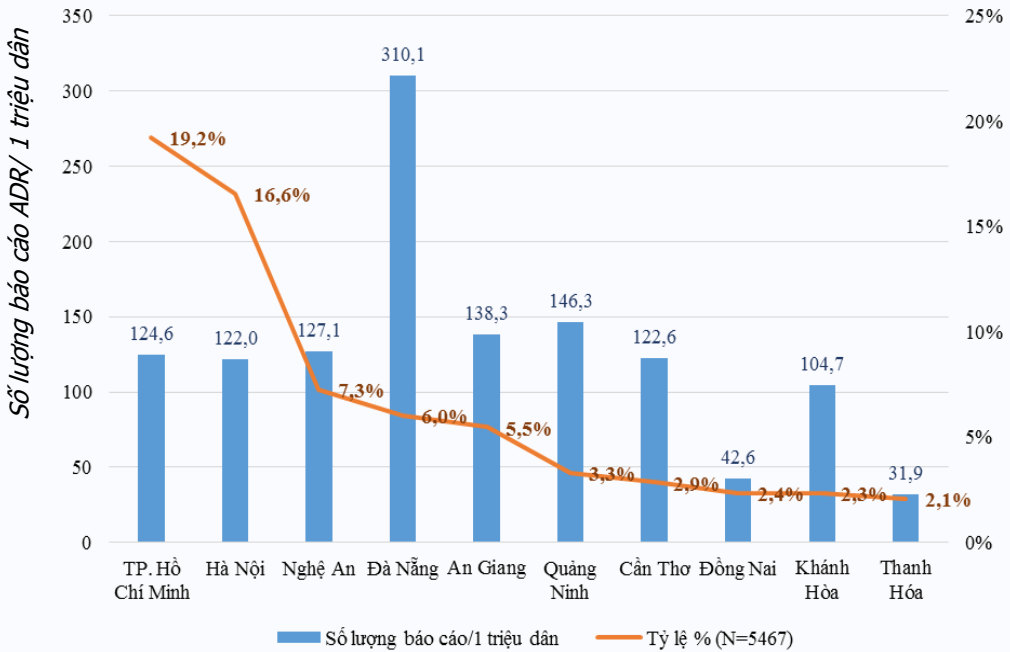
Báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh

640 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đồng bằng sông Hồng; Bắc Trung Bộ và Duyên hải miền Trung; và Đông Nam Bộ, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa

khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (hình 2). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 19,2% và 16,6% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). Thành phố Đà Nẵng là những địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (310,1 báo cáo/1 triệu dân)



Hình 2: Phân loại báo cáo ADR theo vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo



Hình 3: 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

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

(hình 3). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch và Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Nghệ An là hai đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm tương ứng 2,7% và 2,5% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 1).

Cán bộ y tế tham gia gửi báo cáo chủ yếu

là dược sĩ (42,5%), bác sĩ - y sĩ (25,8%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (23,9%) (hình 4).

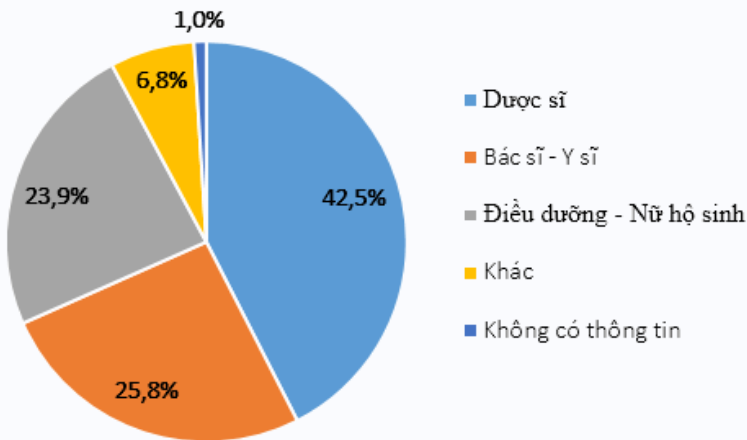
Trong số 5467 báo cáo, có 33 báo cáo về chất lượng thuốc và 01 báo cáo loại khác. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 5433 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 6456 thuốc (tỷ lệ vẫn duy trì 1,19 thuốc/1 báo cáo). Phản ứng có

hại xảy ra chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường tiêm/truyền tĩnh mạch (49,7%). Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo thuộc 3 nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, ceftazidim, amoxicilin/chất ức chế betalactamase và

vancomycin), các thuốc điều trị lao (rifampicin/isoniazid/pyrazinamid và ethambutol), và thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac, paracetamol). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 9,6% (bảng 2).

Bảng 1: 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=2870)
1	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	146	2,7
2	Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Nghệ An	Nghệ An	139	2,5
3	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	124	2,3
4	Bệnh viện Vinmec Times City	Hà Nội	115	2,1
5	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	111	2,0
6	Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng	Đà Nẵng	106	1,9
7	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	106	1,9
8	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	106	1,9
9	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	88	1,6
10	Bệnh viện Phụ Sản Trung ương	Hà Nội	79	1,4



Hình 4: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

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

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=2851)
1	Cefotaxim	522	9,6
2	Diclofenac	396	7,3
3	Ceftriaxon	294	5,4
4	Ciprofloxacin	291	5,4
5	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	250	4,6
6	Ethambutol	223	4,1
7	Ceftazidim	171	3,1
8	Amoxicilin/chất ức chế betalactamase	169	3,1
9	Vancomycin	158	2,9
10	Paracetamol	136	2,5

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

Trong giai đoạn từ tháng 11/2018 đến tháng 4/2019, 26 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ca bệnh ADR và 32 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 639 báo cáo, trong đó có 288 báo cáo nghiêm trọng (chiếm 45,1%). Ngoài ra, các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất bao gồm erlotinib (14,4%), sorafenib (9,1%), dung dịch thẩm phân màng bụng (8,3%) và imatinib (6,0%).

Báo cáo SAE từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2018 đến hết tháng 4/2019, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 892 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong 64 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được gửi đến từ 43 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Kết luận

Như vậy, số lượng báo cáo ADR trong khoảng thời gian 6 tháng (từ tháng 11/2018 đến tháng 4/2019) vẫn có xu hướng tăng so với cùng kỳ năm 2018, tuy nhiên cơ cấu báo cáo ADR vẫn tương tự so với giai đoạn trước đó. Cụ thể, số lượng báo cáo không đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện; dược sĩ là đối tượng chính tham gia báo cáo ADR. 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

Võ Thị Thùy, Đỗ Thu Thanh, Nguyễn Thị Tuyền, Vũ Đức Hoàn, Dương Khánh Linh
Nguyễn Phương Thúy, Lương Anh Tùng

Magnesi sulfat và nguy cơ tác dụng không mong muốn trên xương ở trẻ sơ sinh sau khi thai phụ dùng thuốc kéo dài hoặc lặp lại trong thai kỳ: Cảnh báo từ MHRA

Thời gian sử dụng magnesi sulfat trong thai kỳ dài hơn 5-7 ngày có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên xương, giảm calci máu và tăng magnesi máu ở trẻ sơ sinh. Nếu phải dùng magnesi sulfat kéo dài hoặc lặp lại trong thai kỳ, cần chú ý theo dõi để phát hiện bất thường về nồng độ calci, magnesi và tác dụng không mong muốn trên xương ở trẻ sơ sinh.

Thông tin chung

Magnesi sulfat được phê duyệt để dự phòng các cơn co giật tiếp theo liên quan đến sản giật (eclampsia) trong thai kỳ và điều trị

thiếu magnesi ở bệnh nhân thiếu magnesi.

Hướng dẫn điều trị về sinh non của NICE (NG25) khuyến cáo nên tiêm tĩnh mạch magnesi sulfat cho phụ nữ chuyển dạ sớm hoặc có kế hoạch sinh non trong vòng 24 giờ từ tuần thứ 24 đến tuần 29 và 6 ngày của thai kỳ để bảo vệ thần kinh thai nhi. Hướng dẫn cũng khuyến cáo cần xem xét việc sử dụng thuốc này cho phụ nữ chuyển dạ sớm hoặc có kế hoạch sinh non từ tuần thứ 30 đến tuần 33 và 6 ngày của thai kỳ.

Liều khuyến cáo của NICE là 28 g magnesi sulfat trong 24 giờ, tương đương liều tối thiểu thông thường trong sản giật. Tuy nhiên, khuyến cáo mới nên xem xét đến trường hợp có sự không chắc chắn về thời gian sinh chính xác dẫn đến dùng thuốc lặp lại.

Những lo ngại trước đây về độ an toàn khi sử dụng magnesi sulfat kéo dài trong thai kỳ

Năm 2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) khuyến cáo không nên sử dụng magnesi sulfat lâu hơn 5-7 ngày để giảm co tử cung (tocolytic) (đây không phải là chỉ định được cấp phép ở Anh). Việc phơi nhiễm lâu dài với thuốc có thể dẫn đến liều tích lũy cao hơn đáng kể so với những người mới sử dụng magnesi sulfat để điều trị sản giật hoặc bảo vệ thần kinh thai nhi.

Cảnh báo của FDA Hoa Kỳ dựa trên 4 báo cáo về gãy xương và 35 báo cáo về thiếu xương (osteopenia) hoặc bất thường trong ảnh chụp X quang xương ở trẻ sơ sinh, trong đó một số báo cáo cũng mô tả về giảm calci huyết và tăng magnesi huyết ở trẻ sơ sinh. Ý nghĩa lâm sàng trong thời gian dài của thuốc ảnh hưởng đến xương và sinh hóa chưa được biết rõ do các bằng chứng sẵn có chỉ cho thấy tác dụng thoáng qua.

Nhìn chung, hầu hết các trường hợp trên lâm sàng quan sát được sau khi dùng magnesi sulfat liều cao trong thời gian dài, tuy nhiên vẫn có một số báo cáo về mất cân

bằng điện giải ở trẻ sơ sinh sau khi dùng liều thấp hơn hoặc thời gian điều trị dưới 5 ngày (ví dụ: Giảm calci máu có ý nghĩa lâm sàng ở trẻ sơ sinh sau khi dùng liều tích lũy khoảng 100 g magnesi sulfat).

Đánh giá quốc gia về nguy cơ khi sử dụng kéo dài

MHRA chưa nhận được bất kỳ báo cáo nào ở Anh về tác dụng không mong muốn trên xương hoặc sinh hóa ở trẻ sơ sinh sau khi sử dụng magnesi sulfat cho mẹ để bảo vệ thần kinh thai nhi. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy việc sử dụng đang gia tăng ở Anh. Do đó, cán bộ y tế cần thận trọng đối với bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trong thời kỳ sơ sinh nếu trẻ đã phơi nhiễm lâu dài với magnesi sulfat trong tử cung.

Ủy ban Thuốc sử dụng trên người (CHM) và nhóm chuyên gia về sử dụng thuốc ở phụ nữ và trẻ em của cơ quan này đã rà soát dữ liệu về việc sử dụng magnesi sulfat ở Anh. Dựa trên các khuyến cáo của cơ quan này, thông tin sản phẩm của các thuốc chứa magnesi sulfat sẽ được cập nhật để cảnh báo về các tác dụng không mong muốn trên xương ghi nhận được khi thời gian sử dụng trong thai kỳ kéo dài hơn 5-7 ngày.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Việc người mẹ sử dụng magnesi sulfat trong thai kỳ kéo dài hơn 5-7 ngày có thể liên quan đến tác dụng không mong muốn trên thai nhi, bao gồm giảm calci máu, khử khoáng xương, thiếu xương và các tác dụng không mong muốn khác trên xương.
- Cán bộ y tế cần theo dõi trẻ sơ sinh về nồng độ calci và magnesi bất thường và tác dụng không mong muốn trên xương nếu mẹ sử dụng magnesi sulfat kéo dài hoặc lặp lại trong thai kỳ (ví dụ: Dùng nhiều liều trình hoặc kéo dài thời gian sử dụng lâu hơn 24 giờ).

Esomeprazol và phản ứng nữ hóa tuyến vú ở nam giới trưởng thành béo phì: Thông tin từ WHO Pharmaceuticals Newsletter

Theo WHO Pharmaceuticals Newsletter tháng 2/2019, nữ hóa tuyến vú (gynaecomastia) là tình trạng tuyến vú sưng bất thường ở nam giới, có thể do nguyên nhân về sinh lý, chuyển hóa, tự phát, tác dụng dược lý hoặc do quá trình khám và điều trị bệnh gây ra. Ngoài ra, có nhiều trường hợp không xác định được nguyên nhân.

Trong chứng nữ hóa tuyến vú, mô tuyến vú tăng sinh được kích thích sinh lý bởi

estrogen và bị ức chế bởi androgen. Nữ hóa tuyến vú thường là hệ quả của sự gia tăng tỷ lệ estrogen/androgen tự do hoặc những biến đổi về tác động của chúng trên những receptor đáp ứng nội bào trong mô tuyến vú.

Phần lớn các trường hợp nữ hóa tuyến vú có nguyên nhân sinh lý (nữ hóa tuyến vú sơ sinh, tuổi dậy thì hoặc tuổi cao). Khoảng 1/4 các trường hợp có thể có nguyên nhân tự phát hoặc thứ phát do các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ hormon sinh dục trong máu (như u tinh hoàn hoặc u tuyến thượng thận, xơ gan, cường giáp, suy sinh dục, béo phì, hội chứng tái dưỡng). Khoảng 20% các

trường hợp nữ hóa tuyến vú liên quan đến việc sử dụng thuốc, như bổ sung hormone hoặc do tác dụng không mong muốn của thuốc.

Một số thuốc có nguy cơ gây nữ hóa tuyến vú gồm estrogen ngoại sinh, thuốc kháng androgen, thuốc ức chế 5-alpha-reductase, spironolacton và thuốc chống loét dạ dày - tá tràng (cimetidin, thuốc ức chế bơm proton).

Esomeprazol là một thuốc ức chế bơm proton được sử dụng để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản (GERD), phối hợp với kháng sinh để điều trị loét do vi khuẩn *Helicobacter pylori*, cũng như để điều trị và phòng ngừa loét do NSAID. Esomeprazol ức chế enzym H⁺K⁺-ATPase, từ đó gây ức chế quá trình tiết acid dạ dày.

Tổng hợp các trường hợp nữ hóa tuyến vú trong cơ sở dữ liệu ADR toàn cầu (Vigibase)

Khi tiến hành rà soát cơ sở dữ liệu Vigibase - cơ sở dữ liệu toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về các báo cáo an toàn thuốc, Trung tâm giám sát thuốc toàn cầu Uppsala đã phát hiện tín hiệu nguy cơ về tình trạng nữ hóa tuyến vú liên quan đến esomeprazol trên đối tượng nam giới trưởng thành béo phì (BMI>30).

Rà soát y văn và thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Nữ hóa tuyến vú là một phản ứng bất lợi đối của esomeprazol và đã được đề cập trên các tờ hướng dẫn sử dụng thuốc được phê duyệt tại Anh và Hoa Kỳ. Tuy nhiên, thông tin riêng cho nhóm đối tượng bệnh nhân béo phì chưa được mô tả đầy đủ trên các nhãn thuốc này.

Trong Vigibase, mối liên quan giữa nữ hóa tuyến vú và thuốc ức chế bơm proton (lansoprazol và omeprazol) cũng bắt đầu được hình thành. Hơn nữa, mối liên quan của esomeprazol và nữ hóa tuyến vú tỏ ra có ý nghĩa, thể hiện qua kết quả thống kê dữ liệu cảnh giác được gần đây tại Hoa Kỳ.

Kết luận

Nữ hóa tuyến vú là một phản ứng có hại đã được ghi nhận với esomeprazol và đã được đề cập trong nhãn thuốc. Esomeprazol thúc đẩy quá trình oxy hóa estradiol, do đó làm tăng nồng độ estradiol trong máu và đây

là tác dụng phụ thuộc mạnh vào liều.

Béo phì thường liên quan đến gia tăng estrogen do tăng chuyển đổi androgen ở ngoài tuyến sinh dục bởi aromatase ở mô, dẫn đến làm tăng nồng độ estrogen máu.

Do esomeprazol có thể gây nữ hóa tuyến vú, cơ chế vừa đề cập liên quan đến béo phì có thể có tác dụng cộng hợp gây ra hội chứng này và khiến bệnh nhân khó hồi phục hơn. Tuy nhiên, dữ liệu về phản ứng có hại này của esomeprazol còn hạn chế và cần có những nghiên cứu và đánh giá sâu hơn để tìm hiểu rõ hơn về phản ứng này.

Ergotamin và nguy cơ viêm tụy: Khuyến cáo từ Medsafe

Hệ thống theo dõi báo cáo phản ứng có hại New Zealand gần đây đã nhận được báo cáo một trường hợp bệnh nhân bị viêm tụy cấp. Bệnh nhân đã dùng một số loại thuốc, trong đó có Cafergot (cafein, ergotamin).

Cafergot được chỉ định để điều trị chứng đau nửa đầu. Tuy nhiên, đây không phải là lựa chọn ưu tiên và loại thuốc này không có mặt trên thị trường dược phẩm ở nhiều quốc gia. Xem xét trường hợp của báo cáo nêu trên, Medsafe cho rằng MARC cần đánh giá lại độ an toàn của Cafergot (và các sản phẩm có chứa ergotamin khác).

Thảo luận

MARC đã xem xét hiệu quả của Cafergot đối với chứng đau nửa đầu. Ủy ban này lưu ý rằng không có thử nghiệm lâm sàng nào chứng minh hiệu quả của các loại thuốc này. Do tiền lệ để lại mà các thuốc chứa ergotamin không có đánh giá hiệu quả ban đầu trước khi được cấp số đăng ký lưu hành.

MARC đã xem xét nguy cơ gây tác dụng không mong muốn từ Cafergot. Ủy ban này lưu ý rằng có bằng chứng đáng kể về tác hại mà không có bằng chứng nào về hiệu quả. Nguy cơ viêm tụy liên quan đến Cafergot vẫn còn cần xem xét thêm vì đây là trường hợp duy nhất được báo cáo ở New Zealand và bệnh nhân sử dụng nhiều loại thuốc đồng thời.

MARC đã xem xét việc sử dụng Cafergot bên ngoài New Zealand và nhận thấy hầu hết các quốc gia đã rút Cafergot và các sản phẩm có chứa ergotamin khác ra khỏi thị trường do cân bằng nguy cơ - lợi ích không được đánh giá ở mức tích cực. MARC đặt câu

hỏi liệu có nên duy trì Cafergot trên thị trường New Zealand hay không.

MARC khuyến cáo Medsafe cần tiến hành đánh giá lợi ích - nguy cơ của Cafergot theo quy định hiện hành ở New Zealand.

Đình chỉ lưu hành Decontractyl (mephenesin) ở Pháp bắt đầu từ ngày 28/6/2019

Ngày 28/6/2019, ANSM đã đưa tin về việc đình chỉ lưu hành thuốc giãn cơ Decontractyl (dạng viên nén và thuốc mỡ), quyết định có hiệu lực kể từ ngày ra công bố.

Quyết định này bắt nguồn từ kết quả đánh giá lại các chế phẩm có chứa mephenesin do ANSM khởi xướng. Đánh giá đưa đến kết luận rằng lợi ích không vượt trội nguy cơ khi cân nhắc về các tác dụng phụ và nguy cơ lạm dụng cũng như lệ thuộc thuốc ở bệnh nhân trong khi dữ liệu về hiệu quả còn chưa đầy đủ đối với việc sử dụng Decontractyl.

Do đó, viên nén Decontractyl 500 mg và thuốc mỡ Decontractyl Baume sẽ ngừng lưu hành tại Pháp từ ngày 28/6/2019 và các lô thuốc chưa sử dụng tại các nhà thuốc sẽ bị thu hồi.

Bên cạnh đó, ANSM khuyến cáo các nhân viên y tế không kê đơn cũng như cấp phát biệt dược Decontractyl. Người bệnh được khuyến cáo không tiếp tục sử dụng Decontractyl mà mang trả lại cho các nhà thuốc.

Viên nén Decontractyl 500 mg là thuốc giãn cơ có tác dụng trên thần kinh trung ương, được phát triển từ năm 1949 và bắt đầu lưu hành tại Pháp từ năm 1998. Thuốc được chỉ định trong đau do co thắt cơ, sử dụng với liều 1-2 viên/lần, dùng 3 lần/ngày.

Thuốc mỡ Decontractyl Baume là phối hợp gồm mephenesin và methyl nicotinat. Đây là dạng thuốc dùng ngoài cho giảm đau tại chỗ, được nghiên cứu từ năm 1955 và được cấp phép lưu hành năm 1996. Thuốc được chỉ định trong điều trị tại chỗ hỗ trợ giảm đau có nguồn gốc từ cơ ở người lớn.

Cả hai sản phẩm đều trong danh mục thuốc không kê đơn (PMF) và có thể được cấp phát không cần đơn và không được bảo hiểm chi trả.

Lợi ích của thuốc không vượt trội hơn so với nguy cơ

Từ khi bắt đầu được lưu hành, các chế phẩm Decontractyl đường uống và dùng tại chỗ đã là đối tượng của các báo cáo về cảnh giác dược (chi tiết xem thêm Báo cáo cuộc họp của Ủy ban giám sát về thăng bằng lợi ích - nguy cơ của các sản phẩm y tế, ngày 19/12/2017). Do đó, ANSM đã bắt đầu đánh giá lại cân bằng lợi ích-nguy cơ của các chế phẩm này, đặc biệt:

- Với viên nén Decontractyl: các ca về lạm dụng và phụ thuộc thuốc, tăng liều, khó chịu, chóng mặt và phản ứng phản vệ.
- Với thuốc mỡ Decontractyl Baume: phản ứng trên da tại vị trí bôi thuốc như nóng bừng và đỏ da (một số biến cố đã xảy ra ở trẻ em khi có sự tiếp xúc da với người lớn sử dụng thuốc mỡ).

Trên cơ sở dữ liệu hiện có trong đánh giá lại này, ANSM cho rằng lợi ích mà các chế phẩm này đem lại không vượt trội so với nguy cơ, do hiệu quả hạn chế trong khi nguy cơ gặp các phản ứng có hại cao và có nhiều lựa chọn thay thế điều trị bằng các thuốc hoặc các biện pháp không dùng thuốc khác.

Trong bản điểm tin ngày 21/6/2019, ANSM đã chỉ ra rằng việc ngừng điều trị bằng Decontractyl không làm gia tăng nguy cơ và bệnh nhân có thể áp dụng các biện pháp thay thế không dùng thuốc (như tập thể thao, thư giãn, vật lý trị liệu).

Do đó, trong trường hợp có đau kéo dài, ANSM khuyến cáo bệnh nhân sử dụng các thuốc giảm đau nhóm 1 (paracetamol, NSAID) tùy thuộc vào các đặc điểm thuộc về cá thể người bệnh. Bệnh nhân cũng nên gặp được sỹ hoặc bác sỹ để được tư vấn.

Tổn thương gan liên quan đến Actemra (tocilizumab): Khuyến cáo từ Health Canada và Medsafe

Tháng 5/2019, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Canada (Health Canada) thông báo đã ghi nhận một số báo cáo về phản ứng có hại trên gan liên quan đến tocilizumab. Đây là phản ứng hiếm gặp nhưng có thể để lại hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân. Health Canada đang phối hợp với nhà sản xuất để đưa thông tin an toàn mới này vào tờ hướng dẫn sử dụng thuốc tại Canada.

Khuyến cáo của Health Canada:

- Không khuyến cáo sử dụng Actemra ở bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động hoặc suy gan.
- Không khởi đầu điều trị bằng Actemra ở những bệnh nhân có nồng độ men gan trong máu cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường.
- Ngừng sử dụng Actemra ở những bệnh nhân có nồng độ men gan trong máu cao hơn 5 lần so với giới hạn trên bình thường.
- Thận trọng khi xem xét bắt đầu điều trị Actemra ở bệnh nhân có nồng độ men gan trên 1,5 lần so với giới hạn trên bình thường.
- Theo dõi các xét nghiệm chức năng gan ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và viêm động mạch tế bào khổng lồ mỗi 4 đến 8 tuần trong 6 tháng điều trị đầu tiên, sau đó cần theo dõi xét nghiệm mỗi 12 tuần.
- Theo dõi các xét nghiệm chức năng gan ở bệnh nhân viêm khớp thiếu niên tự phát thể đa khớp và viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống trước khi bắt đầu điều trị, tại thời điểm điều trị Actemra lần thứ 2, và mỗi 2 đến 4 tuần sau đó.
- Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm đã được phê duyệt về khuyến cáo hiệu chỉnh liều (giảm, tạm ngừng hoặc ngừng thuốc) ở bệnh nhân tăng men gan.
- Tư vấn bệnh nhân liên hệ với cán bộ y tế nếu họ gặp phải các dấu hiệu tổn thương gan như chán ăn, buồn nôn và nôn, mệt mỏi, ngứa, nước tiểu sẫm màu, vàng da và mắt, sưng bụng và/hoặc đau ở vùng bụng trên bên phải.

Đình chỉ việc chỉ định domperidon cho trẻ em dưới 12 tuổi và cân nặng dưới 35 kg: Khuyến cáo từ ANSM

Theo tin ngày 01/7/2019, Pháp đã có quyết định đình chỉ chỉ định domperidon cho trẻ em. Từ nay, các thuốc có chứa domperidon (biệt dược Motilium và các thuốc generic) chỉ được sử dụng ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên và cân nặng từ 35 kg trở lên. Quyết định này được đưa ra dựa trên dữ liệu an toàn của domperidon và đặc biệt là nguy cơ xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng trên tim mạch, cũng như kết quả của một nghiên cứu về hiệu

quả trong nhi khoa cho thấy không có sự khác biệt giữa domperidon và giả dược. Tóm lại, lợi ích khi sử dụng domperidon trong nhi khoa được cho là không vượt trội hơn so với nguy cơ.

Song song với việc hạn chế chỉ định này, chế phẩm hỗn dịch uống Motilium sẽ không còn được cung cấp kèm theo ống xylanh hỗ trợ sử dụng đường uống cho trẻ nhỏ.

Trước đó, việc sử dụng domperidon trong nhi khoa tại Pháp đã không còn được bảo hiểm chi trả từ năm 2017 do thiếu bằng chứng về hiệu quả.

Chỉ định và các dạng bào chế của domperidon lưu hành tại Pháp

- Domperidon được chỉ định trong làm giảm các triệu chứng như buồn nôn và nôn.
- Thuốc hiện có 3 dạng bào chế được lưu hành tại Pháp: Viên nén bao phim 10 mg; viên sủi 10 mg; hỗn dịch uống 1 mg/mL.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Pháp (ANSM) nhắc lại về các khuyến cáo sử dụng hợp lý thuốc chống nôn này trên người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

- Mức liều giới hạn 10 mg/lần, tối đa dùng 3 lần/ngày, với liều tối đa là 30 mg/ngày.
- Điều trị trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể, với thời gian điều trị tối đa thường không vượt quá 1 tuần.
- Chống chỉ định các thuốc có chứa domperidon trong các trường hợp sau:
 - ◊ Suy gan mức độ trung bình đến nặng.
 - ◊ Có tiền sử kéo dài khoảng thời gian dẫn truyền tim bao gồm kéo dài khoảng QT, rối loạn điện giải nghiêm trọng, hoặc bệnh tim tiềm ẩn như suy tim sung huyết.
 - ◊ Sử dụng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và các thuốc gây kéo dài khoảng QT, ngoại trừ apomorphin do lợi ích vượt trội nguy cơ, và chú ý tuân thủ các thận trọng được ghi rõ trong tờ thông tin sản phẩm của apomorphin.

D. PHÂN 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"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng	<input type="checkbox"/> Thuốc cũ <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia
			5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<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"/> 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>