

BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 4-2023



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



GÁNH NẶNG KHÁNG CHOLINERGIC: TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH	1
SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI: CẬP NHẬT VỀ CÁC BỘ CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ TRÊN THẾ GIỚI	5
TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2023	14
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	22

Chịu trách nhiệm xuất bản: GS. TS. Nguyễn Hải Nam
Chịu trách nhiệm nội dung: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
Ban biên tập và trị sự: ThS. Nguyễn Mai Hoa
ThS. Đặng Bích Việt

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
Email: di.pvcenter@gmail.com

GÁNH NẶNG KHÁNG CHOLINERGIC: TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH

Đặng Minh Đức, Nguyễn Nhật Trang, Trần Phương Thảo,
Trần Thị Thùy Linh, Nguyễn Mai Hoa (lược dịch)

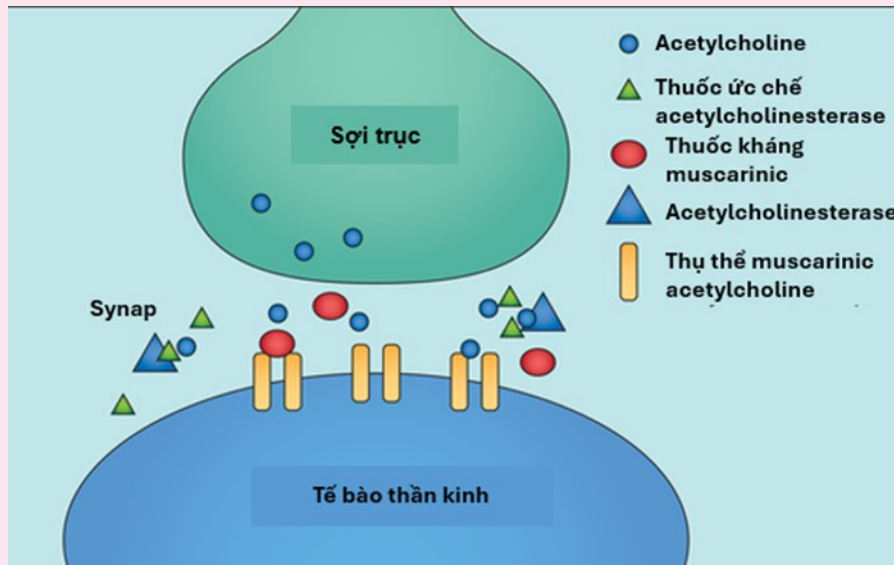
Nguồn: *Australia Prescriber*. 2022; 45 (4); *Prescriber*. 2021;

Thuốc có đặc tính kháng cholinergic có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như khô miệng, táo bón, bí tiểu. Ở người cao tuổi, sử dụng các thuốc này còn có thể góp phần gây suy giảm nhận thức và mất khả năng hoạt động sinh hoạt hàng ngày. Nhiều thuốc không thuộc nhóm kháng cholinergic nhưng vẫn có đặc tính kháng cholinergic, trong đó có thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần và thuốc kháng histamin. Sử dụng đồng thời nhiều thuốc có đặc tính kháng cholinergic sẽ dẫn đến gánh nặng kháng cholinergic. Vì vậy, dựa vào các công cụ đánh giá gánh nặng kháng cholinergic, bác sĩ lâm sàng có thể xác định bệnh nhân nào có nguy cơ khi sử dụng nhóm thuốc này. Ngoài ra, bác sĩ lâm sàng có thể dùng sử dụng các công cụ trên để đánh giá nguy cơ về mặt dược lý và quyết định tiếp tục hay ngừng thuốc có đặc tính kháng cholinergic. Ngừng kê đơn thuốc có đặc tính kháng cholinergic mang lại nhiều lợi ích tiềm tàng đối với người cao tuổi. Ngoài việc hạn chế tác dụng không mong muốn, ngừng thuốc có thể ngăn chặn các vấn đề như té ngã.

Đại cương về thuốc có đặc tính kháng cholinergic

Các thuốc có đặc tính kháng cholinergic ức chế thụ thể acetylcholin tại các mô thần kinh trung ương và ngoại vi (Hình 1). Đối kháng cholinergic này có thể mang lại tác dụng điều trị hoặc tác dụng không mong muốn. Ngoài các thuốc trong nhóm kháng cholinergic, nhiều thuốc

khác cũng có tác dụng kháng cholinergic, trong đó có thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần và thuốc kháng histamin. Các thuốc này thường được sử dụng để điều trị một số bệnh lý như Parkinson, trầm cảm, tiểu tiện không tự chủ, dị ứng và giảm đau ở người cao tuổi. Một số bằng chứng cho thấy có khoảng 20 - 50% người cao tuổi được kê đơn thuốc có đặc tính kháng cholinergic.



Hình 1: Tác động của thuốc kháng cholinergic trên thụ thể muscarinic acetylcholin

Sử dụng đồng thời nhiều thuốc ức chế thụ thể acetylcholin có thể gây ra tác dụng hiệp đồng dẫn đến gánh nặng kháng cholinergic cho bệnh nhân. Gánh nặng kháng cholinergic đang có xu hướng ngày càng gia tăng. Một nghiên cứu tại Anh cho thấy, gánh nặng kháng cholinergic tăng tới 9 lần trong 25 năm cùng với việc gia tăng số lượng kê đơn các thuốc kháng cholinergic và việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc ngày càng phổ biến.

Phản ứng có hại của thuốc

Thuốc có đặc tính kháng cholinergic gây ra nhiều phản ứng có hại tác động đáng kể đến cuộc sống bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường gặp bao gồm: khô miệng, bí tiểu, táo bón, suy giảm nhận thức và mất khả năng thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày. Phản ứng có hại này đặc biệt phức tạp ở những bệnh nhân cao tuổi do sự thay đổi dược động học - dược lực học theo tuổi, tình trạng mắc nhiều bệnh lý, sử dụng đồng thời nhiều thuốc và các vấn đề lão khoa như suy nhược cơ thể. Một nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi sử dụng thuốc kháng cholinergic cho thấy 58% gặp tình trạng khô miệng và 42% mắc táo bón.

Đánh giá gánh nặng kháng cholinergic

Hiện tại, chưa có phương pháp đánh giá gánh nặng cholinergic chung để áp dụng trong thực hành lâm sàng. Một số công cụ được phát triển để ước tính ảnh hưởng tích lũy của các thuốc này trên từng bệnh nhân. Các công cụ này được xây dựng dựa trên đồng thuận ý kiến chuyên gia, hoạt tính kháng cholinergic trong huyết thanh hoặc các nguyên tắc dược lý. Một số thang điểm phổ biến được trình bày trong Bảng 1. Sự thống nhất giữa các phương pháp đánh giá gánh nặng kháng cholinergic còn thấp do mỗi công cụ xác định các loại thuốc có đặc tính kháng cholinergic khác nhau, đặt các trọng số khác nhau cũng như sử dụng các tiêu chí khác nhau.

Sử dụng phù hợp các thuốc có đặc tính kháng cholinergic

Đánh giá gánh nặng kháng cholinergic giúp các bác sĩ lâm sàng cân nhắc nguy cơ tích lũy tác dụng không mong muốn của thuốc. Bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục sử dụng thuốc cho từng bệnh nhân. Nếu có quyết định tiếp tục cho bệnh nhân điều trị bằng thuốc có đặc tính kháng cholinergic, cần cân nhắc một số nguyên tắc sau:

1. Hạn chế sử dụng thuốc kháng cholinergic:

Tối ưu hoá các biện pháp điều trị không dùng thuốc cho bệnh nhân;

Tối ưu hoá các biện pháp điều trị không dùng thuốc có đặc tính kháng cholinergic;

Sử dụng thuốc kháng cholinergic với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất để kiểm soát tình trạng của bệnh nhân.

2. Chủ động phòng tránh các phản ứng có hại của thuốc kháng cholinergic. Ví dụ: áp dụng các bài tập thể dục để giảm nguy cơ té ngã và suy nhược.

3. Hạn chế sử dụng các loại thuốc góp phần tăng gánh nặng kháng cholinergic. Khai thác tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân, bao gồm cả các thuốc không kê đơn như thuốc kháng histamin.

4. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ (và hướng dẫn bệnh nhân tự theo dõi) để đảm bảo an toàn và hiệu quả. Tham khảo các biện pháp điều trị khác không có tác dụng kháng cholinergic. Thường xuyên đánh giá lại việc sử dụng các thuốc.

5. Nếu cần sử dụng các thuốc có đặc tính kháng cholinergic, tham khảo các mục 1-4 để giảm thiểu các phản ứng có hại cho bệnh nhân.

Ngừng kê đơn thuốc kháng cholinergic

Các thang điểm đánh giá gánh nặng kháng cholinergic là cơ sở để

Bảng 1: Đặc điểm của các thang điểm gánh nặng kháng cholinergic

Thang đánh giá	Có xem xét liều dùng	Cơ sở đánh giá gánh nặng kháng cholinergic	Nguồn gốc
AAS	Không	Tỷ lệ gắn với thụ thể acetylcholin/ hoạt tính kháng cholinergic huyết thanh, ý kiến chuyên gia	Na Uy
ABC	Không	Tỷ lệ gắn với thụ thể acetylcholin/ hoạt tính kháng cholinergic huyết thanh, ý kiến chuyên gia	Pháp
ACB	Không	Tỷ lệ gắn với thụ thể acetylcholin/ hoạt tính kháng cholinergic huyết thanh, tác dụng kháng cholinergic, ý kiến chuyên gia	Mỹ
ADS	Có	Tác dụng kháng cholinergic	Mỹ
AEC	Không	Mức độ chọn lọc thụ thể acetylcholin, hiệu lực kháng muscarinic, khả năng thẩm qua hàng rào máu não, báo cáo về tác dụng không mong	Anh
ALS	Không	Tỷ lệ gắn với thụ thể acetylcholin/ hoạt tính kháng cholinergic huyết thanh, ý kiến chuyên gia	Úc
ARS	Có	Tác dụng kháng cholinergic và ý kiến chuyên gia	Mỹ
CAB	Có	Tỷ lệ gắn với thụ thể muscarinic acetylcholin/ hoạt tính kháng cholinergic huyết thanh, tác dụng kháng cholinergic và ý kiến chuyên gia	Mỹ
DBI	Có	Tham khảo sách Mosby's Drug Consult and Physician's Desk Reference	Mỹ

quyết định kê đơn hoặc ngừng kê đơn các thuốc có nguy cơ trên. Thứ tự ưu tiên ngừng thuốc phụ thuộc vào lựa chọn điều trị, cân bằng lợi ích - nguy cơ và mức độ phức tạp của hội chứng cai thuốc. Khi xem xét các tiêu chí này, nếu có thể, cần ưu tiên ngừng kê đơn thuốc chống loạn thần trong trường hợp được sử dụng để kiểm soát triệu chứng hành vi và tâm lý của bệnh sa sút trí tuệ.

Trên thực tế, tác dụng của thuốc kháng cholinergic rất khó để phân biệt với ảnh hưởng của lão hóa và bệnh lý. Tuy nhiên, có thể phân biệt được phản ứng có hại của thuốc dựa trên đặc điểm đa số các triệu chứng sẽ cải thiện khi ngừng thuốc.

Có thể ngừng kê đơn thuốc kháng

cholinergic, tuy nhiên, cần giảm liều từ từ để ngăn ngừa các phản ứng khi cai thuốc. Hội chứng cai thuốc xuất hiện khi ngừng đột ngột thuốc có đặc tính kháng cholinergic, bao gồm các triệu chứng buồn nôn, vã mồ hôi, bí tiểu, tụt huyết áp tư thế đứng, nhịp tim nhanh, lo lắng và mất ngủ.

Khi cân nhắc việc ngừng kê đơn thuốc kháng cholinergic, cần cân nhắc nguy cơ với lợi ích của bệnh nhân. Đa số phản ứng có hại của thuốc kháng cholinergic là các hội chứng có nhiều yếu tố ảnh hưởng, ví dụ như té ngã, suy giảm chức năng, lú lẫn, táo bón, khô miệng và bí tiểu. Thuốc là một yếu tố góp phần gây ra các hội chứng này và là yếu tố dễ đảo ngược nhất. Chỉ cần đảo ngược một yếu tố có thể giúp

Bảng 2. Ví dụ thang điểm gánh nặng kháng cholinergic lên nhận thức (thang điểm ACB)

$$\text{Tổng điểm ACB} = \frac{\Sigma(\text{thuốc A, số ngày dùng thuốc} \times \text{điểm ACB}) + (\text{thuốc B, số ngày dùng thuốc} \times \text{điểm ACB}) + (\text{thuốc X...})}{\text{Tổng số ngày cả đợt điều trị}}$$

Điểm ACB của một số thuốc thường gặp:

(*danh sách này chỉ liệt kê một số thuốc và không đầy đủ các thuốc có đặc tính kháng cholinergic)

Điểm ACB = 1	Điểm ACB = 2	Điểm ACB = 3
Captopril	Carbamazepin	Amitryptilin
Cetirizin	Nefopam	Atropin
Codein		Clorpheniramin
Colchicin		Clorpromazin
Digoxin		Clozapin
Furosemid		Diphenhydramin
Nifedipin		Hydroxyzin
Tramadol		Olanzapin

Tổng điểm ACB trên 3 có thể tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, suy giảm hoạt động sinh hoạt hàng ngày, té ngã và tử vong ở người cao tuổi (> 50 - 65 tuổi).

cải thiện tình trạng của bệnh nhân. Khai thác tiền sử dùng thuốc và tạm ngừng thuốc có thể giúp cải thiện được các tình trạng trên.

Kết luận

Nhiều loại thuốc thường được kê đơn có tác dụng kháng cholinergic. Nguy cơ chịu gánh nặng kháng cholinergic cao có thể gặp ở bệnh nhân sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có đặc tính này. Ở người cao tuổi điều này có thể dẫn đến

suy giảm chức năng và các tai nạn như té ngã. Một số công cụ để đánh giá gánh nặng kháng cholinergic, có thể hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong việc thay đổi phương pháp điều trị cho bệnh nhân. Giảm gánh nặng kháng cholinergic thông qua thoái đơn (deprescribing) có thể mang lại một số lợi ích nhất định cho bệnh nhân.

SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI: CẬP NHẬT VỀ CÁC BỘ CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ TRÊN THẾ GIỚI

Trần Quỳnh Nga, Trần Thị Thùy Linh, Cao Thị Thu Huyền

Tối ưu hóa điều trị đóng vai trò quan trọng trong chăm sóc người bệnh cao tuổi [1]. Tuy nhiên, sử dụng thuốc không phù hợp lại là tình trạng phổ biến ở người cao tuổi. Theo một phân tích meta công bố năm 2023 đã tổng hợp dữ liệu của 94 nghiên cứu với hơn 371 triệu người cao tuổi tại 17 quốc gia, tỷ suất gộp về thuốc có khả năng không phù hợp (PIM) là 36,7%. Nghiên cứu cũng chỉ ra tình trạng sử dụng thuốc không hợp lý phổ biến nhất ở những khu vực thu nhập thấp và đã tăng lên trong vòng 20 năm trở lại đây [1], [2].

Kê đơn thuốc không hợp lý có thể dẫn đến hậu quả là các biến cố bất lợi (AE) có thể phòng tránh được. Do đó, cần lưu ý về khả năng xảy ra AE khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi, bất kỳ triệu chứng nào mới xuất hiện cũng cần được cân nhắc về mối liên quan đến thuốc cho đến khi được xác định do nguyên nhân khác [1].

Việc kê đơn cho người cao tuổi là một thách thức lớn bởi nhiều lý do khác nhau. Nguyên nhân đầu tiên là bởi các thử nghiệm lâm sàng thường không được thực hiện trên người cao tuổi và liệu thuốc được khuyến cáo có thể không phù hợp cho nhóm đối tượng này. Bên cạnh đó, nhiều loại thuốc cần được sử dụng hết sức thận trọng bởi những thay đổi về dược động học và dược lực học liên quan đến quá trình lão hóa, làm thay đổi khả năng dung nạp thuốc và tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi ở người cao tuổi. Ngoài ra, vấn đề sử dụng cùng lúc nhiều thuốc gây ảnh hưởng lớn đến người cao tuổi (nguy cơ biến cố bất lợi cao hơn, tương tác thuốc - thuốc tiềm tàng, khó tuân thủ điều trị...) [1]. Vì vậy, việc thoai đơn đối với các loại thuốc không phù hợp là một trong những ưu tiên nhằm

cải thiện chất lượng kê đơn trên người cao tuổi [1], [3].

Trên thế giới, các công cụ sàng lọc khác nhau để đánh giá việc kê đơn thuốc ở người cao tuổi đã được xây dựng, được chia thành 2 nhóm là "công cụ đóng" và "công cụ mở". Các công cụ mở dựa trên những đánh giá lâm sàng, thường là bộ câu hỏi về các vấn đề kê đơn thuốc để đánh giá từng thuốc riêng lẻ trên từng bệnh nhân cụ thể. Ngược lại, công cụ đóng là những bộ công cụ dựa trên tiêu chuẩn hướng theo thuốc hay bệnh lý nhất định, bao gồm danh sách các thuốc hoặc nhóm thuốc, tương tác thuốc - thuốc, tương tác thuốc - bệnh... Hầu hết các công cụ đóng đều đánh giá vấn đề kê đơn quá mức và kê đơn sai, ngoài ra, một số các công cụ đóng cũng xem xét đánh giá kê đơn dưới mức [4], [5]. Bảng 1 tổng hợp những bộ công cụ đóng đã được công bố trên thế giới để đánh giá về sự phù hợp của việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi hiện nay.

Tiêu chuẩn Beers, bắt đầu được ban hành vào năm 1991, là bộ công cụ được áp dụng rộng rãi nhất để đánh giá việc kê đơn thuốc không phù hợp. Bộ tiêu chuẩn là danh sách các thuốc có khả năng được sử dụng không phù hợp ở người cao tuổi, chủ yếu liên quan đến các nguy cơ cao về biến cố bất lợi và được phân chia thành 5 nhóm: thuốc có khả năng không phù hợp trên hầu hết người cao tuổi, thuốc nên tránh trên những nhóm đối tượng bệnh nhân nhất định, thuốc cần thận trọng do phản ứng có hại, tương tác thuốc-thuốc và hiệu chỉnh liều dựa trên chức năng thận [1], [6].

Năm 2023, Tiêu chuẩn Beers đã được Hiệp hội Lão khoa Hoa Kỳ (AGS) tiếp tục cập nhật và có một số thay đổi so với phiên bản năm 2019. Trong đó,

Bảng 1. Bộ công cụ đóng dùng trong đánh giá sử dụng thuốc trên người cao tuổi [3], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]

Tên bộ công cụ	Năm công bố	Quốc gia/vùng lãnh thổ	Đối tượng áp dụng	Phương pháp xây dựng	Đặc điểm chính	Ưu điểm	Hạn chế
IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool)	2000	Canada	≥ 65 tuổi	Không có thông tin	14 tiêu chí: 10 tương tác thuốc - bệnh, 2 nhóm thuốc không phù hợp, 2 khuyến cáo về thời gian điều trị	Công cụ xác định nhanh về PIM	- Chủ yếu bao gồm các loại thuốc hướng thần và tim mạch, bỏ qua nhiều đơn thuốc không phù hợp; do đó, việc áp dụng còn hạn chế.
Đồng thuận của Pháp	2007	Pháp	≥ 75 tuổi	Delphi (2 vòng)	34 tiêu chí: 29 thuốc hoặc nhóm thuốc nên tránh, 5 tương tác thuốc - bệnh.	- Giải thích ngắn gọn về sự không phù hợp. - Bao gồm việc dùng thuốc trùng lặp. - Đề xuất các liệu pháp thay thế an toàn hơn.	- Các hướng dẫn dựa trên các thuốc ở Pháp, có ít nghiên cứu đánh giá bộ tiêu chí này; do đó, việc áp dụng còn hạn chế.
Bộ tiêu chí của Thái Lan	2008	Thái Lan	Bệnh nhân cao tuổi	Delphi (3 vòng)	77 tiêu chí: 33 thuốc cơ cao và ADR, 32 tương tác thuốc - bệnh, 12 tương tác thuốc - thuốc.	- Có phân loại các tiêu chí theo mức độ khác nhau. - Đề cập đến mọi khía cạnh về hậu quả bất lợi liên quan đến các thuốc nguy cơ cao.	- Tập trung vào việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi tại Thái Lan, không rõ về khả năng áp dụng trên thực tế.

Bảng 1. Bộ công cụ đóng dùng trong đánh giá sử dụng thuốc trên người cao tuổi [3], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]

Tên bộ công cụ	Năm công bố	Quốc gia/vùng lãnh	Đối tượng áp dụng	Phương pháp xây dựng	Đặc điểm chính	Ưu điểm	Hạn chế
NORGEP (The Norwegian General Practice Criteria)	2009	Na Uy	≥ 70 tuổi	Delphi sửa đổi (3 vòng)	36 tiêu chí: 21 PIM dựa trên thuốc và liều dùng, 15 PIM về phối hợp thuốc.	<ul style="list-style-type: none"> - Bao gồm thoái đơn. - Có thể áp dụng mà không có thông tin lâm sàng. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bao gồm một số loại thuốc ít được sử dụng trên lâm sàng, nên việc áp dụng còn hạn chế. - Không đề cập tương tác thuốc - bệnh.
APAC (Australian Prescribing Appropriateness Criteria)	2012	Úc	≥ 65 tuổi	RAND/ UCL (Delphi sửa đổi - 2 vòng)	41 tiêu chí về tương tác thuốc - bệnh, kê đơn dưới mức, thuốc cần theo dõi, tương tác thuốc - thuốc, vấn đề thay đổi thuốc, sử dụng thuốc lá và tiêm chủng theo mùa.	<ul style="list-style-type: none"> - Có tiêu chí về việc kê đơn trùng lặp và kê đơn dưới mức - Có tiêu chí về tiêm chủng và sử dụng thuốc lá, đây là những vấn đề ít được đề cập trong các bộ tiêu chí khác. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cơ sở bằng chứng phần lớn từ dữ liệu của Úc, nên việc áp dụng ở các quốc gia khác còn hạn chế.
EURO-FORTA (Fit for The Aged) phiên bản 2	2023	Châu Âu	≥ 65 tuổi	Delphi (2 vòng)	267 thuốc/nhóm thuốc trong 27 chỉ định (dựa trên chẩn đoán hoặc triệu chứng lâm sàng) được xếp loại thành 4 mức A, B, C, D từ có lợi ích và an toàn đến cần tránh khi sử dụng trên người cao tuổi.	<ul style="list-style-type: none"> - Công cụ rà soát nhanh hỗ trợ trong thực hành. - Có bằng chứng RCT về lợi ích lâm sàng: giảm kê đơn dưới mức, giảm kê đơn quá mức, giảm ADR và cải thiện điểm chức năng. 	<ul style="list-style-type: none"> - Chưa được áp dụng rộng rãi. - Cơ sở phân loại thuốc chưa được giải thích. - Không đề cập tương tác thuốc - thuốc, thuốc - bệnh.

Bảng 1. Bộ công cụ đóng dùng trong đánh giá sử dụng thuốc trên người cao tuổi [3], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]

Tên bộ công cụ	Năm công bố	Quốc gia/vùng lãnh thổ	Đôi tượng áp dụng	Phương pháp xây dựng	Đặc điểm chính	Ưu điểm	Hạn chế
Tiêu chuẩn Beers 2023	2023	Hoa Kỳ	≥ 65 tuổi	Delphi sửa đổi (2 vòng)	<p>Phân loại thành 5 danh mục:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Các PIM với người cao tuổi nói chung - Các PIM với những nhóm bệnh nhân nhất định (tương tác thuốc - bệnh) - Các thuốc cần thận trọng (do ADR) trên người cao tuổi - Các tương tác thuốc - thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên người cao tuổi - Các thuốc cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận. 	<ul style="list-style-type: none"> - Được áp dụng rộng rãi bởi bác sĩ điều trị, các nhà nghiên cứu, nhà giáo dục và nhà quản lý y tế. - Súc tích, cung cấp khuyến nghị cụ thể và có đánh giá mức độ bằng chứng. - Đòi hỏi ít dữ liệu lâm sàng. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tập trung vào các thuốc được sử dụng phổ biến ở Hoa Kỳ nên được áp dụng phù hợp nhất cho Hoa Kỳ. - Không xác định được tất cả các trường hợp do thiếu điều chỉnh đối với các yếu tố lâm sàng. - Ít đề xuất thuốc thay thế cụ thể. - Không áp dụng trong đơn vị chăm sóc giảm nhẹ và chăm sóc cuối đời.

Bảng 1. Bộ công cụ đóng dùng trong đánh giá sử dụng thuốc trên người cao tuổi [3], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]

Tên bộ công cụ	Năm công bố	Quốc gia/vùng lãnh thổ	Đối tượng áp dụng	Phương pháp xây dựng	Đặc điểm chính	Ưu điểm	Hạn chế
STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/ Screening Tool to Alert Treatment) phiên bản 3	2023	Châu Âu	≥ 65 tuổi	Delphi (4 vòng)	<ul style="list-style-type: none"> 190 tiêu chí: - 133 tiêu chí STOPP (công cụ sàng lọc kê đơn trên người cao tuổi) cảnh báo về các PIM. - 57 tiêu chí START (công cụ sàng lọc để cảnh báo bác sĩ trong điều trị đúng) đánh giá về vấn đề kê đơn dưới mức. 	<ul style="list-style-type: none"> - Áp dụng ở hầu hết các đơn vị lâm sàng khác nhau ở Châu Âu. - Sắp xếp hệ thống theo nhóm được lý, phù hợp với cách tiếp cận của các bác sĩ lâm sàng cũng như rà soát tổng quát. - Có bằng chứng RCT về lợi ích lâm sàng: giảm PIM, ADR, số lượng thuốc và chi phí điều trị. 	<ul style="list-style-type: none"> - Không đề xuất thuốc thay thế. - Cần thêm các thử nghiệm tiền cứu đủ lớn để đánh giá việc áp dụng nghiêm ngặt bộ tiêu chí của STOPP/START có mang lại lợi ích lâm sàng rõ ràng.

Chú thích: PIM (potentially inappropriate medication): thuốc có khả năng không phù hợp, ADR (Adverse Drug Reaction): phản ứng có hại của thuốc, RCT (randomized controlled clinical trial): Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng

Tiêu chuẩn Beers năm 2023

Bảng 2. Một số cập nhật đáng chú ý của Tiêu chuẩn Beers năm 2023 [1], [6], [13]

Thuốc/nhóm thuốc	Khuyến cáo
Hệ tim mạch	
Warfarin	Tránh sử dụng trong điều trị ban đầu ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim hoặc huyết khối tĩnh mạch (VTE) do tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Khuyến cáo điều trị thay thế bằng các thuốc khác (ví dụ: nhóm DOAC). Tránh phối hợp với các thuốc SSRI do tăng nguy cơ xuất huyết. Giám sát chặt chẽ chỉ số INR nếu không có thuốc thay thế.
Rivaroxaban	Tránh sử dụng kéo dài trong điều trị rung nhĩ không do bệnh van tim hoặc huyết khối tĩnh mạch (VTE) do tăng nguy cơ xuất huyết. Khuyến cáo điều trị thay thế bằng thuốc khác (ví dụ: apixaban). Giảm liều trên bệnh nhân có ClCr < 50 ml/phút dựa trên khuyến cáo của nhà sản xuất.
Apixaban	Sử dụng an toàn trên bệnh nhân có ClCr < 25 ml/phút. Giám sát chặt chẽ các biến cố bất lợi như xuất huyết.
Aspirin	Tránh sử dụng aspirin để dự phòng bệnh tim mạch tiên phát ở người cao tuổi. Việc chỉ định/ngừng thuốc được dựa trên đánh giá lợi ích - nguy cơ theo độ tuổi, mức độ bệnh tim mạch và nguy cơ chảy máu khi dùng.
Hệ nội tiết	
Các sulfonylurea	Tránh sử dụng như phác đồ đơn trị liệu đầu tay hoặc hàng 2, hoặc liệu pháp bổ sung, trừ khi không có lựa chọn thay thế an toàn và hiệu quả hơn. Nếu bắt buộc dùng, nên chọn thuốc tác dụng ngắn (như glipizid).
Thuốc ức chế SGLT-2	Thận trọng ở người cao tuổi do tăng nguy cơ nhiễm trùng tiết niệu và nhiễm toan ceton do đái tháo đường.
Các estrogen	Không chỉ định estrogen tác dụng toàn thân (ví dụ: viên uống hoặc miếng dán qua da). Cần nhắc ngừng kê đơn ở những phụ nữ lớn tuổi đang sử dụng các thuốc này.
Hệ thần kinh trung ương	
Thuốc kháng cholinergic	Khuyến cáo về giảm gánh nặng về thuốc kháng cholinergic do việc dùng đồng thời nhiều loại thuốc này trên người cao tuổi có liên quan đến gia tăng nguy cơ té ngã, gãy xương, mê sảng và sa sút trí tuệ.
Thuốc kích thích thần kinh trung ương	Tránh phối hợp ≥ 3 loại thuốc kích thích thần kinh trung ương. Bổ sung thêm các thuốc gabapentinoid và thuốc giãn cơ vào danh sách các thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương cần tránh kết hợp do tăng nguy cơ ngã và gãy xương.
Các opioid	Sử dụng các opioid trên người cao tuổi làm tăng nguy cơ xuất hiện chứng mê sảng. Giảm thiểu tối đa việc dùng opioid bằng không dùng thuốc và các thuốc không opioid.
Thuốc chống trầm cảm	Dữ liệu mới cho thấy việc sử dụng các thuốc SNRI có thể làm tăng nguy cơ té ngã. Cần đánh giá hiệu quả ở người cao tuổi, giảm dần liều rồi ngừng nếu lợi ích không rõ ràng.
Baclofen	Tránh sử dụng trong trường hợp eGFR < 60 ml/phút. Nếu không có lựa chọn thay thế, dùng liều thấp nhất có thể và giám sát các biểu hiện độc tính thần kinh trung ương.
Thuốc khác	
PPI	Tránh sử dụng > 8 tuần do nguy cơ viêm phổi và ung thư đường tiêu hóa, trừ bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc thuốc kháng histamin H2 không hiệu quả.

các thuốc ít được sử dụng hoặc không còn lưu hành trên thị trường Hoa Kỳ đã được loại bỏ bao gồm: flurazepam, quazepam, ranitidin, methyldopa, dexchlorpheniramin, các NSAID như fenoprofen, ketoprofen, meclofenamat và acid mefenamic... [6]. Một số khuyến cáo mới đáng chú ý trong Beers 2023 được trình bày ở Bảng 2.

Một trong những trọng tâm của Tiêu chuẩn Beers là những cập nhật liên quan đến các thuốc điều trị bệnh tim mạch [13]. Theo đó, Beers 2023 khuyến nghị tránh sử dụng warfarin trong điều trị ban đầu rung nhĩ không do bệnh van tim hoặc huyết khối tĩnh mạch ở người cao tuổi, bởi những bằng chứng cho thấy khi so sánh với các thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC), warfarin có nguy cơ gây xuất huyết cao hơn trong khi lại có hiệu quả tương tự hoặc thấp hơn. Rivaroxaban được khuyến cáo tránh sử dụng kéo dài trong điều trị rung nhĩ không do bệnh van tim hoặc huyết khối tĩnh mạch do nguy cơ xuất huyết cao hơn so với apixaban hoặc dabigatran. Beers 2023 cũng khuyến cáo tránh phối hợp warfarin và thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) cho người cao tuổi do nguy cơ tương tác thuốc bất lợi. Bên cạnh đó, hướng dẫn hiệu chỉnh liều DOAC theo chức năng thận cũng được cập nhật. Cụ thể, khuyến cáo tránh sử dụng apixaban khi độ thanh thải creatinin < 25 mL/phút đã được loại bỏ. Ngoài ra, Beers 2023 khuyến nghị tránh sử dụng aspirin dự phòng tiên phát bệnh tim mạch ở người cao tuổi. Cần lưu ý, aspirin vẫn được chỉ định trong dự phòng thứ phát và dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết nội sọ và đột quy do xuất huyết không vượt trội hơn lợi ích mà aspirin liều thấp mang lại trong dự phòng các biến cố tim mạch [6], [13].

Một cập nhật về việc sử dụng các thuốc sulfonyleurea ở bệnh nhân cao tuổi đã được bổ sung trong Beers 2023. Trong phiên bản trước, chỉ các sulfonyleurea tác dụng dài (ví dụ: glibenclamid và glimepirid) được khuyến nghị tránh sử dụng cho người lớn tuổi do nguy cơ hạ đường huyết

kéo dài. Khuyến cáo năm 2023 đã đề cập cả thuốc sulfonyleurea tác dụng ngắn (ví dụ: glipizid) và tác dụng kéo dài ở người lớn tuổi do gia tăng nguy cơ về biến cố tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân và hạ đường huyết. Trong khi đó, lựa chọn thay thế phổ biến cho sulfonyleurea là các thuốc ức chế SGLT-2 cũng nên được sử dụng thận trọng do nguy cơ nhiễm trùng đường niệu (đặc biệt ở phụ nữ) trong tháng đầu điều trị và nguy cơ tiến triển bệnh nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường [6], [13].

Khuyến nghị tránh sử dụng estrogen có hoặc không có progestin không phải là mới trong Tiêu chuẩn Beers, nhưng bản cập nhật đã nhấn mạnh việc tránh kê các thuốc estrogen tác dụng toàn thân (ví dụ: viên uống hoặc miếng dán thẩm thấu qua da) và cân nhắc ngừng estrogen ở những phụ nữ lớn tuổi đang sử dụng các loại thuốc này [6], [13]. Estrogen tại chỗ (ví dụ: kem bôi hoặc viên đặt âm đạo) vẫn phù hợp trong điều trị teo âm đạo có triệu chứng hoặc dự phòng nhiễm trùng đường niệu [1], [6].

Beers 2023 tiếp tục cảnh báo nguy cơ mê sảng, té ngã và gãy xương liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng cholinergic, thuốc an thần, opioid và thuốc chống trầm cảm [13]. Mặc dù các rủi ro liên quan đến thuốc kháng cholinergic đã được đề cập trong những phiên bản trước, bản cập nhật bổ sung khuyến cáo về sự gia tăng của nguy cơ mê sảng, té ngã và gãy xương trong tác động tích lũy của việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc cùng có đặc tính kháng cholinergic [6], [13]. Các thuốc gabapentinoid và thuốc giãn cơ cũng được thêm vào danh sách các chất có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương cần tránh phối hợp do làm tăng nguy cơ về té ngã và gãy xương [13]. Dựa trên các dữ liệu mới, opioid đã được thêm vào danh sách thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng mê sảng ở người cao tuổi. Baclofen được đưa vào danh sách các thuốc cần tránh kê đơn khi eGFR < 60 mL/phút do nguy cơ về bệnh não gan cần nhập viện ở người cao tuổi [6].

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) đã

nằm trong danh sách PIM của Tiêu chuẩn Beers 2015 do tăng nguy cơ nhiễm *Clostridioides difficile*, mất xương và gãy xương khi sử dụng kéo dài hơn 8 tuần. Trong bản cập nhật 2023, dữ liệu mới đã dẫn đến việc bổ sung viêm phổi và ung thư đường tiêu hóa vào danh mục nguy cơ có thể xảy ra khi sử dụng các PPI [13].

Tiêu chuẩn STOPP/START phiên bản 3

Tiêu chuẩn STOPP/START cũng là một bộ công cụ đóng phổ biến trên thế giới để đánh giá về kê đơn không phù hợp, được giới thiệu lần đầu vào năm 2008 và cập nhật gần nhất vào năm 2023 [1].

Trước khi các tiêu chí được đưa vào đánh giá cho phiên bản mới nhất, có 3 tiêu chí trong bản trước đó đã được loại bỏ do được cho là không còn phù hợp, bao gồm:

STOPP C2: Aspirin trên bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng mà không dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton (nguy cơ tái phát loét dạ dày tá tràng);

STOPP H7: Các NSAID chọn lọc trên COX-2 trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch (tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ);

START B1: Thuốc chủ vận β -2 dạng hít hoặc giãn phế quản kháng muscarinic (vd: ipratropium, tiotropium) đối với bệnh nhân hen phế quản hoặc mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) từ thể nhẹ đến trung bình [7].

Trải qua 4 vòng thẩm định, đã có 190 tiêu chí được lựa chọn cho bộ công cụ STOPP/START phiên bản 3, nhiều hơn đáng kể so với phiên bản 2 (114 tiêu chí) [7].

Tiêu chuẩn STOPP/START cung cấp một góc nhìn cân bằng trong việc kê đơn thuốc cho người cao tuổi, bao gồm cả các thuốc nên và không nên chỉ định. Khoảng 2/3 trong danh mục tiêu chí của STOPP/START là các thuốc cần ngừng sử dụng. Theo đó, trong số 133 tiêu chí STOPP, có 53 tiêu chí mới với những bổ sung đáng chú ý như thuốc ức chế SGLT2 cho người bệnh bị hạ huyết áp có triệu chứng, aspirin trong dự phòng tiên phát bệnh tim

mạch và levothyroxin trong suy giáp cận lâm sàng [14].

Phiên bản 3 cũng đưa ra danh sách 57 thuốc được coi là cần được kê đơn (tương ứng với 57 tiêu chí START) - tăng 23 thuốc so với bản trước đó, nhấn mạnh sự bất lợi cho người cao tuổi nếu không được cân nhắc những liệu pháp điều trị tối ưu. Những bổ sung đáng chú ý dựa trên bằng chứng mới của START 2023 là vaccin SARS-CoV-2 và thuốc nhuận tràng thẩm thấu cho bệnh táo bón mạn tính vô căn hoặc thứ phát lành tính [14].

Các tiêu chí bổ sung trong STOPP/START phiên bản 3 phản ánh nhiều hơn các tương tác thuốc - thuốc và thuốc - bệnh thường gặp và quan trọng trong thực hành lâm sàng hiện nay. Số lượng tiêu chí tăng lên trong phiên bản 3 có thể giúp hỗ trợ tốt hơn việc phát hiện và dự phòng các tương tác bất lợi trong quá trình đánh giá định kỳ về sử dụng thuốc so với các phiên bản trước của STOPP/START [7].

Kết luận

Các bộ công cụ đánh giá khác nhau đã được xây dựng nhằm xác định những thuốc không nên kê đơn hoặc cần được sử dụng thận trọng trên người cao tuổi. Để đảm bảo được giá trị về lâm sàng, những tiêu chuẩn này sẽ luôn cần được cập nhật thường xuyên và mở rộng với sự bổ sung không ngừng về các đánh giá dựa trên bằng chứng y khoa và sự phát triển của các thuốc mới [4]. Tuy nhiên, những tiêu chuẩn trên không thay thế cho các đánh giá lâm sàng của bác sĩ, các chuyên gia y tế khác hay mong muốn của người bệnh mà chỉ đóng vai trò định hướng các nhà lâm sàng trong các quyết định kê đơn hoặc thoái đơn, cũng như làm nền tảng cho những nghiên cứu và can thiệp lâm sàng trong tương lai để nâng cao chất lượng kê đơn trên người cao tuổi [1], [6], [7]. Hơn nữa, do sự khác nhau về danh mục thuốc, mô hình bệnh tật và hướng dẫn điều trị tại mỗi quốc gia, việc áp dụng các bộ công cụ đánh giá sử dụng thuốc trên người cao tuổi có thể chưa hoàn toàn phù hợp với bối cảnh tại Việt Nam. Vì vậy, khi áp dụng

các bộ công cụ trên, cần lựa chọn và điều chỉnh tiêu chí đánh giá phù hợp với điều kiện thực tế. Với các dược sĩ, bên cạnh việc xem xét kỹ lưỡng và hiểu rõ cơ sở lý luận cũng như các khuyến nghị cho từng loại thuốc, có thể kết hợp với các công cụ mở nhằm đánh giá về tình trạng lâm sàng, nhu cầu và mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân để tư vấn những thông tin chính xác nhất cho bác sĩ điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Paula A Rochon, Kenneth E Schmader, Jane Givens (2023), "Drug prescribing for older adults", *Uptodate*.
2. Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X (2023), "Prevalence of Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis", *JAMA Netw Open*, 6 (8):e2326910.
3. Sharmin S. Bala, Timothy F. Chen, and Prasad S. Nishtala (2019), "Reducing Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: A Way Forward", *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*, 38(4), pp. 419–433.
4. Marie N. O'Connor, Paul Gallagher and Denis O'Mahony (2012), "Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention", *Drugs Aging*, 29(6), pp. 437-52.
5. Denis Curtin, Paul F. Gallagher and Denis O'Mahony (2019), "Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences", *Ther Adv Drug Saf*, 10, pp. 1-10.
6. Society American Geriatrics (2023), "AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults", *J Am Geriatr Soc*, 71 (7), pp. 2052-2081.
7. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D (2023), "STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3", *Eur Geriatr Med*, 14(4), pp. 625–632.
8. Farhad Pazan et al (2023), "The EURO FORTA (Fit fOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults", *Drugs & Aging*, (40), pp. 417-426.
9. Marie-Laure Laroche, Jean-Pierre Charmes, Louis Merle (2007), "Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list", *Eur J Clin Pharmacol*, (63), pp. 725-731.
10. Sture Rognstad et al (2009), "The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients", *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, (27), pp. 153-159.
11. W. Winit-Watjana et al (2008), "Criteria for high-risk medication use in Thai older patients", *Archives of Gerontology and Geriatrics*, (47), pp. 35-51.
12. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ (2012), "Validation of prescribing appropriateness criteria for older Australians using the RAND/UCLA appropriateness method", *BMJ Open*, (2):e001431.
13. Katie Meyer and Hailey Mook (2023), "What's on tap: 2023 Beers Criteria update", *PharmacyToday*, pp. 48-58.
14. Paula A. Rochon, Nathan M. Stall, Christina Reppas Rindlisbacher, Jerry H. Gurwitz (2023), "STOPP/START version 3: even better with age", *European Geriatric Medicine*, (14), pp. 635–637.

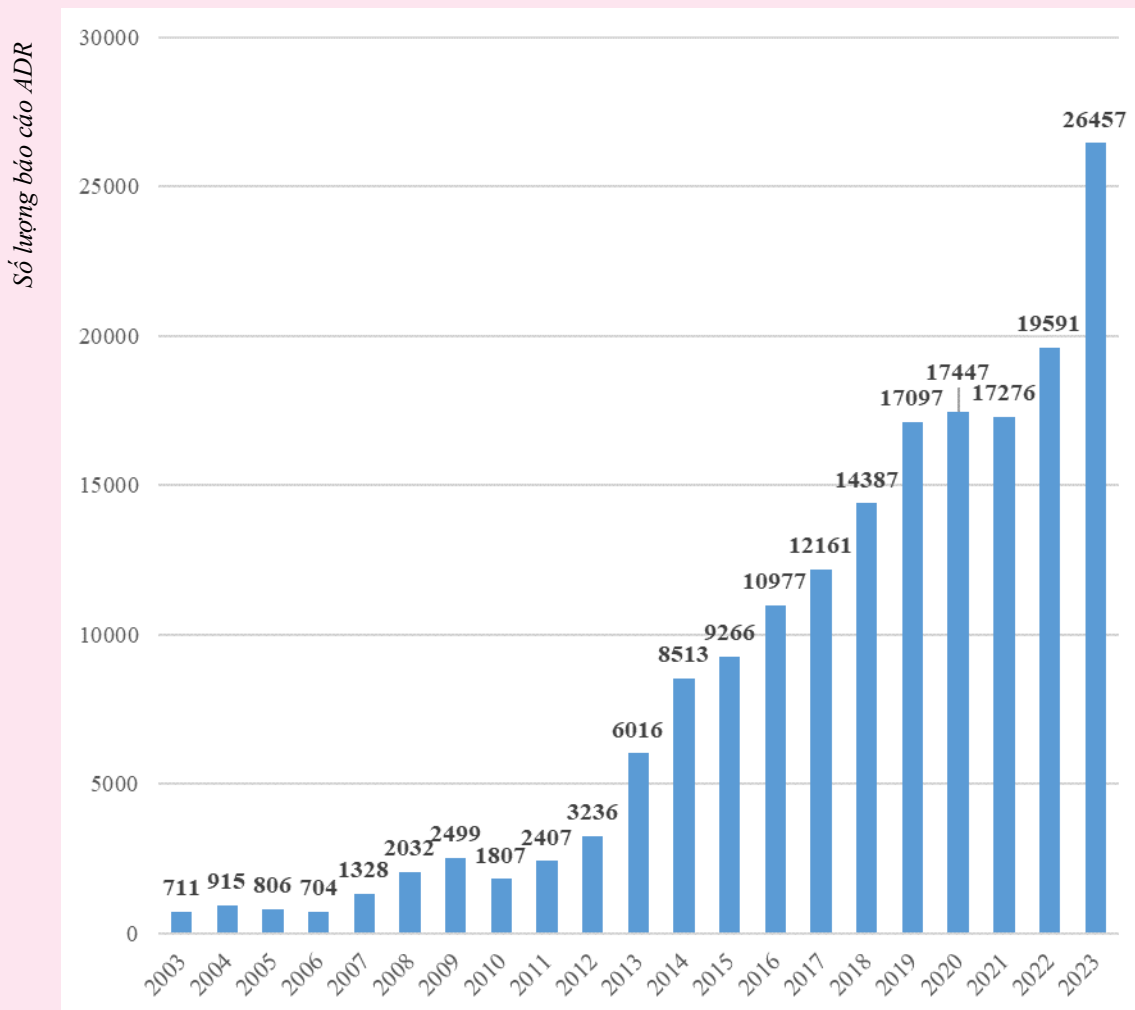
TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2023

Trần Ngân Hà

Năm 2023, Trung tâm DI&ADR Quốc gia và Trung tâm DI&ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 26457 báo cáo (đạt 266 báo cáo/1 triệu dân). Trong đó, 22190 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh; 2716 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (30

báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh); và 1581 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam.

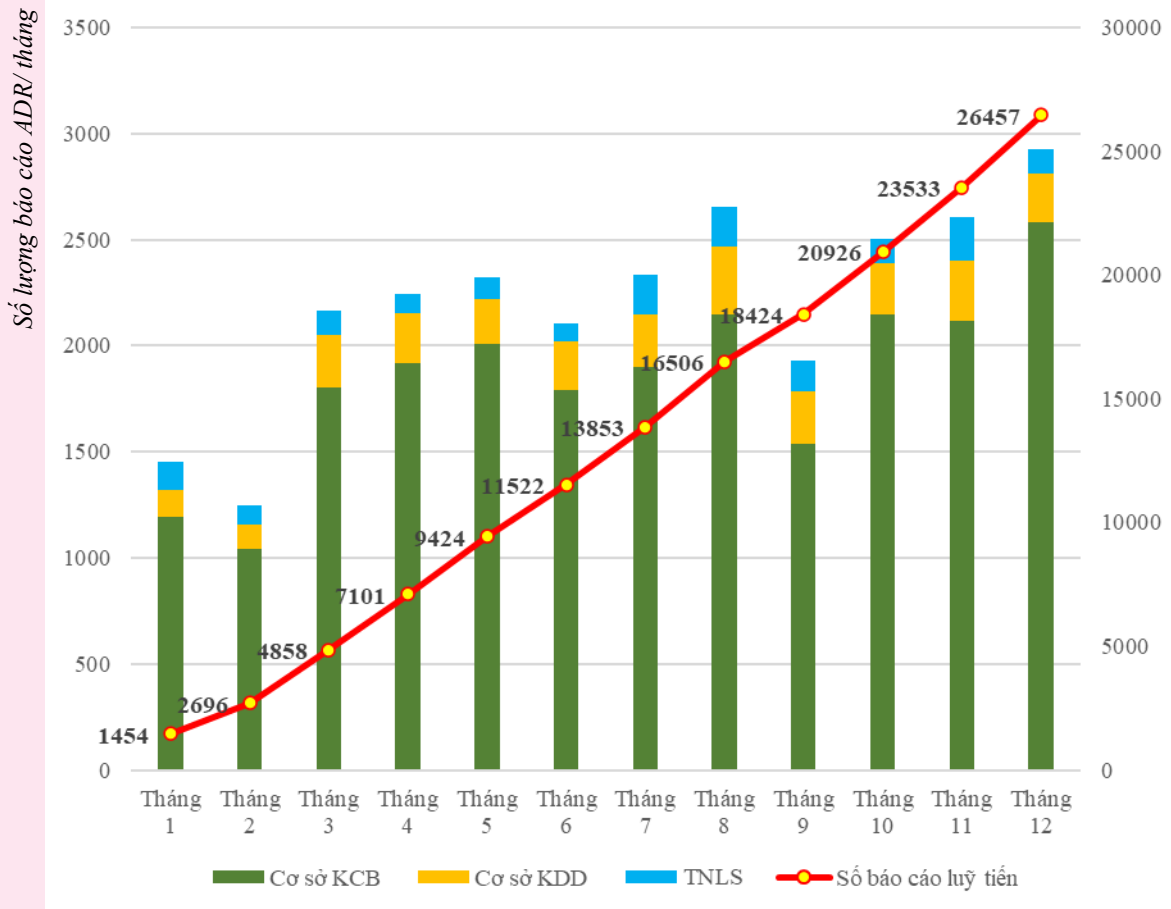
Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến năm 2023 được trình bày trong *hình 1*.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR hàng năm trong giai đoạn 2003 - 2023

Trong số các báo cáo đã tiếp nhận, có 26137 (98,8%) báo cáo về biến cố bất lợi của thuốc, 115 (0,4%) báo cáo về chất lượng thuốc, 20 (0,1%) báo cáo về sai sót trong sử dụng thuốc và 215 (0,8%) báo cáo về các vấn đề

khác (báo cáo liên quan đến thiết bị y tế, 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 2023 được trình bày trong hình 2.



Hình 2: Số lượng báo cáo năm 2023 theo từng tháng

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

1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

Năm 2023, 991 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR (tăng 17% so với năm 2022). Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở Đông Nam bộ và vùng đồng bằng sông Hồng, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối các bệnh viện 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 35,8% và

12,9% tổng số báo cáo của tất cả các cơ sở khám, chữa bệnh. Các tỉnh/thành phố có số báo cáo/1 triệu dân cao hơn 200 báo cáo/1 triệu dân bao gồm thành phố Đà Nẵng, thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Cần Thơ, thành phố Hà Nội, tỉnh An Giang, tỉnh Nghệ An, tỉnh Bắc Giang, tỉnh Quảng Ninh, tỉnh Thừa Thiên Huế, tỉnh Thái Nguyên, tỉnh Bạc Liêu, thành phố Hải Phòng, tỉnh Bến Tre, tỉnh Hà Tĩnh và tỉnh Khánh Hòa. Trong đó, thành phố Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với 879,4 báo cáo/1 triệu dân (hình 4 và hình 5). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh, trong đó

bệnh viện đa khoa Tâm Anh là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 2,6% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 1).

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

Trong 22190 báo cáo có 99 báo cáo về chất lượng thuốc và 12 báo cáo loại khác (mỹ phẩm, sữa, rượu,...), do đó thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 22079 báo cáo, tương ứng với 17820 thuốc nghi ngờ (tỷ lệ 1,2 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: kháng sinh (ceftriaxon, cefotaxim, ciprofloxacin, vancomycin, levofloxacin, cefoperazon, cefazolin), nhóm thuốc điều trị lao (rifampicin/ isoniazid/ pyrazinamid, ethambutol) và nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm (diclofenac). Ceftriaxon là thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 8,8%.

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

Trong năm 2023, 58 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ, 78 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ (PSUR, PBRER...) và 78 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo an toàn (2A, 2B) 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 cơ sở kinh doanh dược ghi nhận là 2716. Trong đó, công ty Hoffmann La Roche Ltd. có số lượng báo cáo nhiều nhất (20,5%). Các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất từ các cơ sở kinh doanh dược thuộc 3 nhóm chính: nhóm kháng thể đơn dòng, phức hợp thuốc-kháng thể (pembrolizumab, trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, rituximab); nhóm ức chế protein kinase (regorafenib, lenvatinib) và thuốc cản quang (iohexol). Trong đó, regorafenib là thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 11,3%.

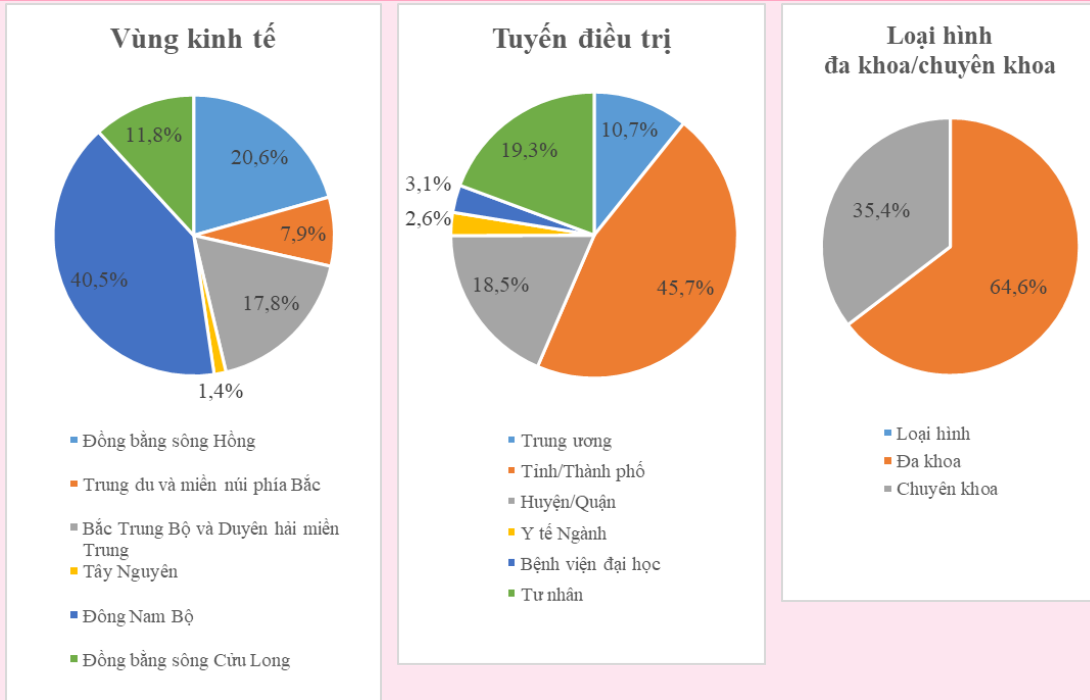
III. BÁO CÁO ADR TỪ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Năm 2023, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 1581 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (giảm 19,1% so với năm 2022) xảy ra trong 74 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, từ 52 đơn vị nhận thử nghiệm lâm sàng.

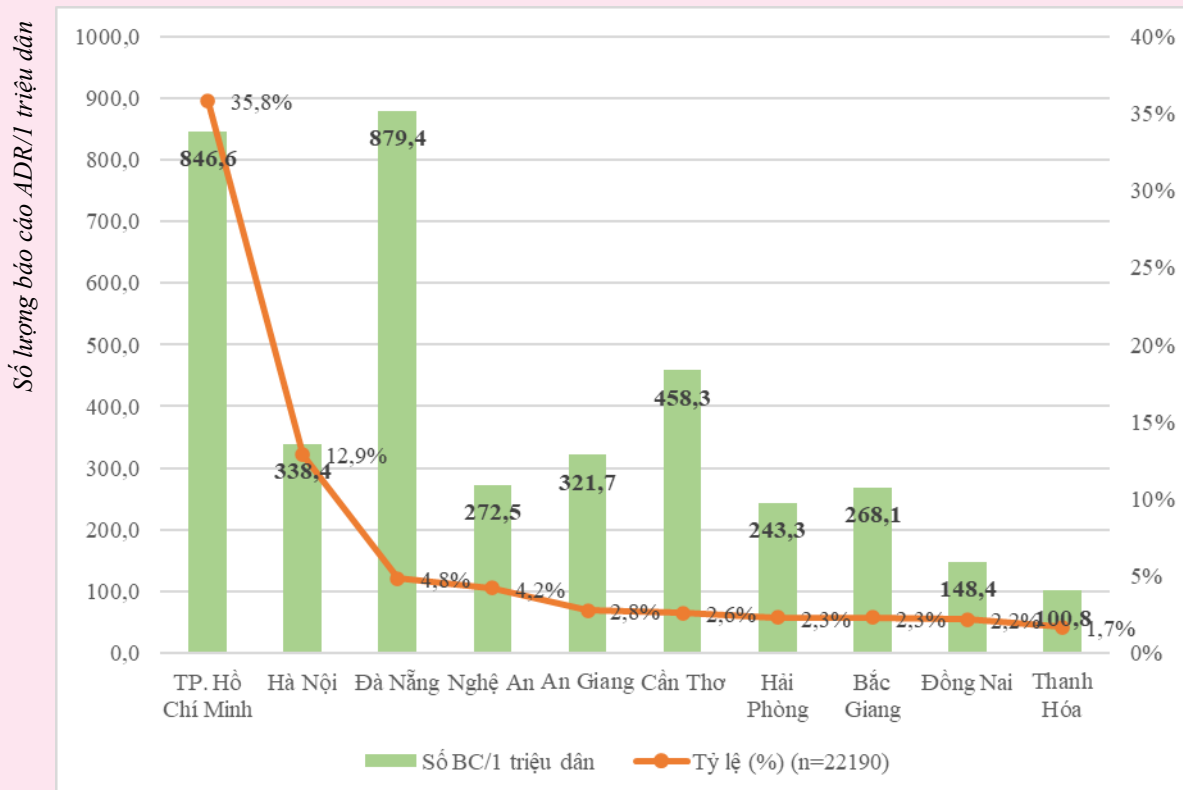
IV. CÁC TRƯỜNG HỢP KHẨN LIÊN QUAN ĐẾN AN TOÀN THUỐC

Trong năm 2023, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã xử lý 71 trường hợp phản hồi khẩn liên quan tới an toàn thuốc. Trong đó, 48 trường hợp là báo cáo ADR khẩn phản hồi cho cán bộ y tế và đơn vị gửi báo cáo ADR và 23 trường hợp công văn cung cấp thông tin về an toàn thuốc cho các cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Trong các trường hợp báo cáo ADR khẩn, 44 trường hợp tử vong, 1 trường hợp chưa hồi phục và 5 trường hợp chuỗi báo cáo mà phản ứng có hại xảy ra với cùng một lô thuốc trong một thời gian ngắn (bao gồm các chế phẩm Amphot, Ceftriaxone 1000, Heparin Sodium Panpharma 5000 IU/ml, Nirpid 10%, vắc xin DPT-VGB-Hib (SII) và OPV). Song song với công tác phản hồi khẩn cho cá nhân, đơn vị gửi báo cáo ADR, Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng cập nhật các thông tin về an toàn thuốc gửi cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Một số trường hợp như sau:

- Tổng hợp thông tin về hiệu quả, an toàn và tình hình lưu hành của thuốc Evusheld.
- Cung cấp thông tin về nguy cơ u màng não liên quan đến các thuốc chứa progestin.
- Cung cấp thông tin liên quan đến thuốc l-ornithin l-aspartat đường tiêm.
- Cung cấp thông tin liên quan đến thuốc chứa cefoxitin.
- Rà soát lại hướng dẫn sử dụng thuốc đóng gói liều cefdiner hàm lượng 125mg và thuốc phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic hàm lượng 250mg/62,5mg.
- Cảnh báo nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh và gây dị tật bẩm sinh ở



Hình 3: Phân loại báo cáo ADR theo vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo

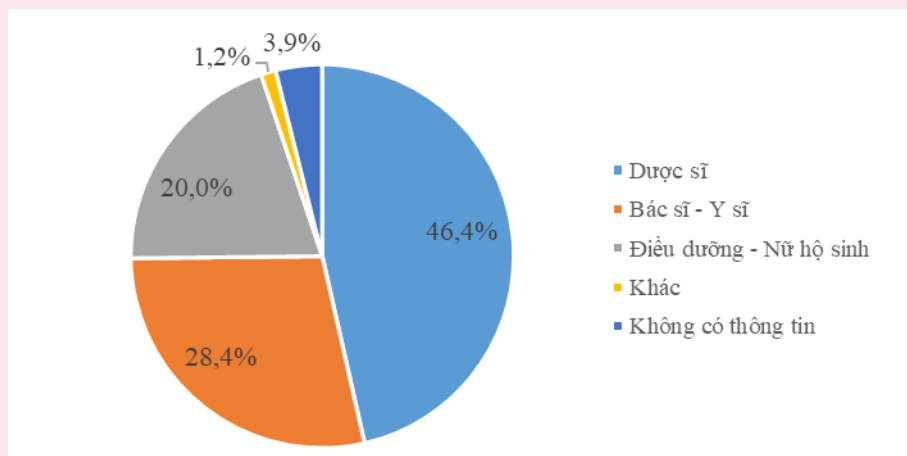


* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2022
Hình 4: 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất

Bảng 1: Danh sách 10 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/ Thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) N=22190
1	Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh	TP. Hồ Chí Minh	579	2,6
2	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	554	2,5
3	Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	492	2,2
4	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	439	2,0
5	Bệnh viện Thống Nhất	TP. Hồ Chí Minh	424	1,9
6	Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	431	1,9
7	Bệnh viện Bình Dân	TP. Hồ Chí Minh	413	1,9
8	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	389	1,8
9	Bệnh viện Lao và bệnh Phổi Bắc Giang	Bắc Giang	342	1,5
10	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	325	1,5

Cán bộ y tế gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (46,4%), bác sĩ - y sĩ (28,4%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (20,0%) (hình 6).



Hình 6: Tỷ lệ cán bộ y tế gửi báo cáo ADR

Bảng 2: Các nhóm dược lý được báo cáo nhiều nhất

Mã phân loại ATC	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=22079)
J01D	Kháng sinh beta-lactam khác (bao gồm cephalosporin thế hệ từ 1 đến 4, carbapenem)	7023	31,8
J04A	Thuốc điều trị lao	2167	9,8
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	1915	8,7
M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp	1864	8,4
J01C	Kháng sinh họ beta-lactam, nhóm penicillin	1463	6,6
J01X	Kháng sinh nhóm khác (bao gồm kháng sinh nhóm glycopeptid, các polymyxin, dẫn chất 5 nitro-imidazol, ...)	1346	6,1
V08A	Thuốc cản quang chứa iod	871	3,9
L01X	Thuốc điều trị ung thư khác	749	3,4
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác	604	2,7
N05A	Thuốc chống loạn thần	374	1,7

Bảng 3: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất

STT	Tên thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=22079)
1	Ceftriaxon	1939	8,8
2	Cefotaxim	1330	6,0
3	Diclofenac	1280	5,8
4	Ciprofloxacin	981	4,4
5	Vancomycin	903	4,1
6	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	765	3,5
7	Levofloxacin	688	3,1
8	Ethambutol	667	3,0
9	Cefoperazon	619	2,8
10	Cefazolin	610	2,8

thai nhi khi bà mẹ sử dụng topiramat trong thai kỳ.

- Cập nhật thông tin kê đơn thuốc giảm đau opioid.

- Cung cấp thông tin thống nhất cách dùng đối với thuốc chứa alpha-chymotrysin.

- Cung cấp thông tin tình trạng cấp phép lưu hành đối với các thuốc thuộc 14 phối hợp hoạt chất bị thu hồi tại Ấn Độ.

- Cung cấp thông tin liên quan đến phản ứng có hại của thuốc Methotrexat Biddiphar 50mg/2ml, SĐK: QLĐB-638-17.

- Cảnh báo nguy cơ suy hô hấp và sốc nhiễm trùng liên quan đến Teropressin.

- Cảnh báo nguy cơ cao mắc dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở trẻ phơi nhiễm với hydrochloroquin trong thai kỳ.

- Cung cấp thông tin về báo cáo biến cố bất lợi liên quan đến vắc xin DPT-VGB-Hib (SII); vắc xin OPV và vắc xin IPV.

- Cung cấp thông tin về chuỗi báo cáo biến cố bất lợi liên quan đến chế phẩm Heparine Sodique Panpharmmo 5000 UI/ml.

- Cung cấp thông tin liên quan đến phản ứng có hại của thuốc Nirpid 10%.
- Cập nhật nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng khi sử dụng thuốc chứa pseudoephedrin.

V. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Trong năm 2023, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận tăng 35% so với năm 2022, tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. Do đó, hoạt động 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 và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm, nhân viên 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 khi gửi 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 hoặc gửi thư điện tử) bên cạnh hình thức gửi qua đường bưu điện về Trung tâm. Năm 2024, Trung tâm tiếp tục duy trì 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 hoặc thay đổi cán bộ đầu mối, đề nghị các đơn vị gửi công văn tới Trung tâm DI&ADR Quốc gia, đề xuất cử 01 cán bộ đầu mối 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

Vũ Thị Ngọc Mai, Trần Thị Quỳnh Anh, Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Duy Thanh Hương, Hoàng Hải Linh, Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Mai Hoa

NGUY CƠ GẶP PHẢN ỨNG DỊ ỨNG NGHIÊM TRỌNG KHI SỬ DỤNG CLORHEXIDIN: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM Y TẾ PHÁP (ANSM)

Clorhexidin được sử dụng trong nhiều chế phẩm dùng ngoài hoặc nước súc miệng, dung dịch xịt miệng, viên ngậm, thuốc nhỏ mắt hoặc gel sát trùng đường niệu, với vai trò chất sát khuẩn. Ngoài ra, clorhexidin còn có mặt trong các sản phẩm khác như kem đánh răng và trong một số loại mỹ phẩm, với vai trò chất bảo quản.

Gần đây, ANSM ghi nhận sự gia tăng đều đặn số lượng báo cáo phản ứng dị ứng nghiêm trọng liên quan đến clorhexidin. Phản ứng dị ứng sau khi sử dụng clohexidin hiếm gặp và thường xảy ra trong vòng một giờ, với các triệu chứng như mày đay, phù mắt, khó thở hoặc thậm chí sốc phản vệ. ANSM đã đưa ra một số biện pháp dự phòng để giảm thiểu nguy cơ gặp phản ứng dị ứng tức thì, nghiêm trọng khi sử dụng clohexidin.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

Nếu nghi ngờ hoặc đã xác định bệnh nhân dị ứng với clorhexidin, khuyến cáo sử dụng các chế phẩm khác thay thế.

Tùy thuộc vào mục đích sử dụng, có thể lựa chọn povidon-iod, dẫn chất clor (natri hypochlorid) và cồn sát khuẩn thay thế clorhexidin. Ví dụ:

+ Trong các can thiệp ngoại khoa, có thể sử dụng povidon-iod hoặc natri hypochlorid;

+ Khi thực hiện các kỹ thuật tiêm truyền hoặc lấy mẫu máu, sử dụng cồn sát khuẩn;

+ Khi làm sạch vết thương ngoài da, khuyến bệnh nhân sử dụng xà phòng và nước.

Lưu ý rằng, việc sử dụng các chất sát khuẩn này cũng có liên quan đến nguy cơ dị ứng.

Trong trường hợp xuất hiện phản ứng dị ứng sau các can thiệp ngoại khoa, clorhexidin cũng có thể là nguyên nhân và nên đưa vào thử test để xác định nguyên nhân gây dị ứng.

SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH TRONG THAI KỲ VÀ NGUY CƠ ĐỐI VỚI THAI NHI: THÔNG TIN TỪ ANSM

Sau báo cáo ban đầu được công bố vào năm 2019, ANSM mới đây đã tiến hành một đánh giá mới về nguy cơ gây ảnh hưởng lên thai nhi của các thuốc chống động kinh sử dụng trong thai kỳ.

Valproat và các dẫn chất valpromid, divalproat: loại thuốc chống động kinh có nguy cơ cao nhất khi sử dụng trong thai kỳ

Khi người mẹ sử dụng thuốc trong thai kỳ, valproat và các dẫn chất có nguy cơ gây dị tật cao nhất cho trẻ, với nguy cơ tăng gấp 4 - 5 lần (11%) so với khi không sử dụng thuốc. Thuốc cũng gây nguy cơ cao gây rối loạn phát triển thần kinh, với tần suất khoảng 30 - 40% trẻ có phơi nhiễm thuốc trong tử cung. Theo khuyến cáo của ANSM, valproat và các dẫn chất bị chống chỉ định tuyệt đối trên phụ nữ có thai với mục đích điều trị rối loạn lưỡng cực và tránh sử dụng cho phụ nữ có thai mắc bệnh động kinh, trừ khi không có biện pháp điều trị thay thế.

Ngoài ra, nguy cơ tiềm ẩn về rối loạn phát triển thần kinh còn liên quan đến việc người cha sử dụng valproat trong vòng ba tháng trước thụ thai. Nguy cơ này mới đây cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đánh giá và cảnh báo.

TÊN HOẠT CHẤT	NGUY CƠ DỊ TẬT BẨM SINH NGHIÊM TRỌNG	NGUY CƠ RỐI LOẠN PHÁT TRIỂN THẦN KINH
Lamotrigin	≡ Không có nguy cơ được xác định	≡ Không có nguy cơ được xác định
Levetiracetam	≡ Không có nguy cơ được xác định	≡ Không có nguy cơ được xác định
Vigabatrin	? Thông tin chưa đầy đủ	? Thông tin chưa đầy đủ
Felbamaf	? Thông tin chưa đầy đủ	? Thông tin chưa đầy đủ
Zonisamid	? Thông tin chưa đầy đủ	? Thông tin chưa đầy đủ
Gabapentin	? Thông tin chưa đầy đủ	? Thông tin chưa đầy đủ
Oxcarbazepin	? Thông tin chưa đầy đủ	? Thông tin chưa đầy đủ
Pregabalin	⚠ Nguy cơ gia tăng	? Thông tin chưa đầy đủ
(Fos)Phenytoin	⚠ Nguy cơ gia tăng	? Thông tin chưa đầy đủ
Phenobarbital Primidon	⚠ Nguy cơ gia tăng	? Thông tin chưa đầy đủ
Carbamazepin	⚠ Nguy cơ gia tăng	⚠ Nguy cơ gia tăng
Topiramat	⚠ Nguy cơ gia tăng	⚠ Nguy cơ gia tăng
Valproat	⚠ Nguy cơ gia tăng	⚠ Nguy cơ gia tăng

Topiramat: nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh được xác nhận

Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm topiramat trong thai kỳ tăng gấp 2 - 3 lần (nguy cơ rối loạn phổ tự kỷ lên đến 6% và nguy cơ mắc bệnh tâm thần lên đến 8%) so với trẻ sinh ra từ mẹ mắc động kinh không sử dụng thuốc chống động kinh. Trước đó, nguy cơ dị tật nghiêm trọng khi sử dụng topiramat tăng gấp 3 lần so với khi không sử dụng thuốc, cũng đã được cảnh báo.

ANSM đã đề xuất Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đánh giá lại những dữ liệu mới về nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh sau khi trẻ phơi nhiễm với topiramat từ giai đoạn phát triển trong tử cung. Trên cơ sở đó, vào tháng 10/2023, EMA đã đưa ra khuyến cáo chống chỉ định sử dụng topiramat trong thai kỳ để điều trị động kinh ngoại trừ trường hợp không có thuốc khác thay thế. Topiramat cũng bị chống chỉ định để dự phòng đau nửa đầu và kiểm soát cân nặng. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai buộc phải ngừng dùng thuốc. Bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản cần sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao tối thiểu 4 tuần trước khi ngừng sử dụng topiramat.

Carbamazepin: nguy cơ gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh

Theo các dữ liệu mới hiện có, nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có thể tăng khi phơi nhiễm với

carbamazepin trong thai kỳ so với trẻ không phơi nhiễm với thuốc này trước đó. Nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng của carbamazepin hiện đã được xác định cao gấp 2 - 3 lần so với quần thể chung.

Để đảm bảo cung cấp thông tin đầy đủ cho bệnh nhân và giảm số lượng phụ nữ có thai sử dụng carbamazepin còn quá lớn tại Pháp, từ năm 2024, bệnh nhân và bác sĩ kê đơn sẽ phải ký vào giấy xác nhận thông tin và gửi cho dược sĩ trước khi có quyết định cấp phát thuốc.

Pregabalin: nguy cơ dị tật đã được xác định

Dữ liệu mới hiện có xác nhận nguy cơ dị tật nghiêm trọng ở trẻ em liên quan đến phơi nhiễm pregabalin trong thai kỳ. Nguy cơ này cao gấp gần 1,5 lần so với nhóm trẻ chưa từng phơi nhiễm với thuốc này. Nguy cơ trên mới chỉ được đề cập trong báo cáo năm 2019 của ANSM.

Oxcarbazepin: đang đánh giá về khả năng tăng nguy cơ dị tật

Nguy cơ ảnh hưởng trên thai nhi của oxcarbazepin vẫn đang tiếp tục được đánh giá và cần có thêm các nghiên cứu trước khi đưa ra kết luận về nguy cơ gây dị tật của thuốc.

Các thuốc chống động kinh khác: không thay đổi kết luận năm 2019

Đối với lamotrigin và levetiracetam, các dữ liệu hiện có không đưa ra được

bằng chứng về khả năng gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc rối loạn phát triển thần kinh liên quan đến hai thuốc này.

Liên quan đến vigabatrin, felbamat, zonisamid và gabapentin, thông tin hiện không đầy đủ để kết luận về sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc rối loạn phát triển thần kinh.

Liên quan đến (fos)phenytoin, phenobarbital và primidon, việc phối nhiệm với các thuốc này trong thai kỳ có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Liên quan đến nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh, các thông tin hiện có chưa đầy đủ để đưa ra kết luận.

Cuối cùng, đối với một số thuốc khác bao gồm: brivaracetam, cannabidiol, cenobamat, eslicarbazepin, ethosuximid, fenfluramin, lacosamid, perampamil, rufinamid và tiagabin, hiện không có thông tin để kết luận về nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh của các thuốc này.

Cần lưu ý, việc thiếu dữ liệu không đồng nghĩa với không có nguy cơ. Thông tin hiện chưa rõ ràng ở thời điểm hiện tại.

CẢNH BÁO VỀ HỘI CHỨNG DRESS KHI SỬ DỤNG LEVETIRACETAM: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THUỐC VÀ THỰC PHẨM (FDA) HOA KỲ

Ngày 28/11/2023, FDA Hoa Kỳ đã đưa ra cảnh báo về thuốc chống động kinh levetiracetam có thể gây ra hội chứng DRESS (phản ứng hiếm gặp nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng, với các triệu chứng gồm sốt, phát ban, **sưng** hạch bạch huyết, hoặc tổn thương các cơ quan như: gan, thận, phổi, tim hoặc tuyến tụy). Nhân viên y tế cần tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng DRESS và ngừng sử dụng thuốc, thăm khám ngay nếu nghi ngờ gặp hội chứng DRESS trong quá trình sử dụng levetiracetam. Triệu chứng ban đầu của hội chứng DRESS là phát ban nhưng có thể tiến triển nhanh chóng tới tổn thương cơ quan cần nhập viện

và thậm chí tử vong. Do đó, FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung cảnh báo về nguy cơ trên vào Thông tin kê đơn và Hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân đối với thuốc chứa hoạt chất này.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

Nhân viên y tế cần nhận thức được tầm quan trọng của việc chẩn đoán và điều trị kịp thời hội chứng DRESS nhằm cải thiện tình trạng lâm sàng và giảm tỷ lệ tử vong. Chẩn đoán hội chứng này thường gặp khó khăn do những dấu hiệu và triệu chứng ban đầu như sốt và sưng hạch bạch huyết có thể xuất hiện không đi kèm với phát ban.

Hội chứng DRESS có thể tiến triển trong vòng 2 - 8 tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc, các triệu chứng và mức độ nghiêm trọng có thể rất khác nhau trên từng bệnh nhân.

Hội chứng DRESS có thể bị nhầm lẫn với những phản ứng trên da nghiêm trọng khác như hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN).

Cần tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng DRESS và ngừng sử dụng thuốc, đi khám ngay nếu nghi ngờ gặp hội chứng DRESS trong quá trình sử dụng levetiracetam.

KHUYẾN CÁO VỀ BIỆN PHÁP GIẢM THIỂU TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG THUỐC CHỨA PSEUDOEPHEDRIN: THÔNG TIN TỪ EMA VÀ ANSM

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu

Ngày 01/12/2023, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của EMA đã đưa ra khuyến cáo về việc áp dụng các biện pháp mới nhằm giảm thiểu nguy cơ gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng khi sử dụng thuốc chứa pseudoephedrin, bao gồm hội chứng bệnh não sau có hồi phục (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES) và hội chứng co thắt mạch não có hồi phục (reversible cerebral vasoconstriction syndrome - RCVS).

PRES và RCVS là các hội chứng hiếm gặp, có thể làm giảm lưu thông máu lên não và gây ra biến chứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Bệnh nhân gặp PRES hoặc RCVS có thể hồi phục sau khi được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

PRAC khuyến cáo không sử dụng thuốc chứa pseudoephedrin trên bệnh nhân tăng huyết áp nghiêm trọng hoặc không kiểm soát được (không điều trị bằng thuốc hoặc kháng trị), hoặc bệnh nhân mắc bệnh thận cấp tính/mạn tính. PRAC cũng khuyến cáo nhân viên y tế cần tư vấn bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc và trao đổi với bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng của PRES hoặc RCVS, bao gồm nhức đầu dữ dội khởi phát đột ngột, buồn nôn, nôn, lú lẫn, co giật và rối loạn thị giác.

Khuyến cáo trên được đưa ra sau khi PRAC rà soát toàn bộ bằng chứng y văn hiện có, bao gồm dữ liệu an toàn hậu mãi, cho thấy mối liên quan của pseudoephedrin với nguy cơ gặp PRES và RCVS. Đánh giá của PRAC dựa trên ý kiến của các bác sĩ đa khoa, bác sĩ chuyên khoa tai mũi họng, bác sĩ chuyên khoa dị ứng, đại diện của bệnh nhân và cân nhắc các ý kiến từ đại diện của nhân viên y tế.

Thông tin sản phẩm của tất cả thuốc chứa pseudoephedrin sẽ được cập nhật bổ sung về nguy cơ gặp PRES và RCVS và các biện pháp cần thực hiện. Hiện đã có hạn chế chỉ định và cảnh báo thận trọng trong tờ thông tin sản phẩm của những thuốc trên nhằm giảm thiểu nguy cơ thiếu máu tim mạch cục bộ và thiếu máu não.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Pháp

Đánh giá trên của PRAC được thực hiện theo đề xuất của ANSM, sau khi có các dữ liệu an toàn mới của thuốc co mạch đường uống chứa pseudoephedrin. Tuy nhiên, ANSM đánh giá khuyến cáo từ PRAC là chưa đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ gặp phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên bệnh nhân. Quan điểm của ANSM dựa trên nguy cơ tim mạch đã biết (đột quy, nhồi máu cơ tim, v.v) và nguy cơ mới bao gồm PRES và RCVS

trên những bệnh nhân không có tiền sử hoặc yếu tố nguy cơ, mặc dù đã có biện pháp giảm thiểu những nguy cơ này tại Pháp. Do vậy, ANSM tiếp tục duy trì khuyến cáo mới nhất từ tháng 10/2023, yêu cầu không sử dụng thuốc co mạch đường uống chứa pseudoephedrin để làm giảm triệu chứng cảm cúm.

NGUY CƠ RUNG NHĨ LIÊN QUAN ĐẾN ACID BÉO OMEGA-3 DẠNG ETHYL ESTER: THÔNG TIN TỪ EMA

Acid béo omega-3 dạng ethyl ester được chỉ định để điều trị tăng triglycerid khi việc điều chỉnh chế độ ăn và thay đổi lối sống đơn thuần không làm giảm triglycerid trong máu. Tăng triglycerid máu cũng là một trong những yếu tố nguy cơ mắc bệnh động mạch vành. Bệnh nhân sử dụng thuốc này thường mắc kèm những bệnh lý khác như bệnh tim mạch và đái tháo đường.

EMA đã tiến hành tổng quan hệ thống và phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, với trên 80.000 bệnh nhân có bệnh lý tim mạch nền hoặc có nguy cơ tim mạch. Kết quả cho thấy nguy cơ rung nhĩ tăng phụ thuộc liều ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ tim mạch khi sử dụng acid béo omega-3 dạng ethyl ester so với giả dược. Nguy cơ rung nhĩ cao nhất được ghi nhận khi sử dụng thuốc với liều 4g/ngày. Nếu xuất hiện tình trạng rung nhĩ, bệnh nhân nên dừng thuốc vĩnh viễn. Dựa trên những bằng chứng này, EMA khuyến cáo bổ sung tác dụng không mong muốn rung nhĩ trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc chứa acid béo omega-3 dạng ethyl ester, với tần suất thường gặp.

Nhân viên y tế cần tư vấn bệnh nhân đến gặp bác sĩ nếu xuất hiện triệu chứng rung nhĩ, bao gồm choáng váng, mệt mỏi, tim đập nhanh hoặc khó thở. Trong trường hợp có rung nhĩ, cần lập tức ngừng thuốc.

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



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

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



Fax: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



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

Email: di.pvcenter@gmail.com

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

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi:/...../.....	8. Gửi báo cáo cho UMC
		<input type="checkbox"/>	Ngày gửi:/...../.....
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Có khả năng <input type="checkbox"/> Chưa phân loại <input type="checkbox"/> Có thể <input type="checkbox"/> Không thể phân loại		<input type="checkbox"/> Khác:,,	
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