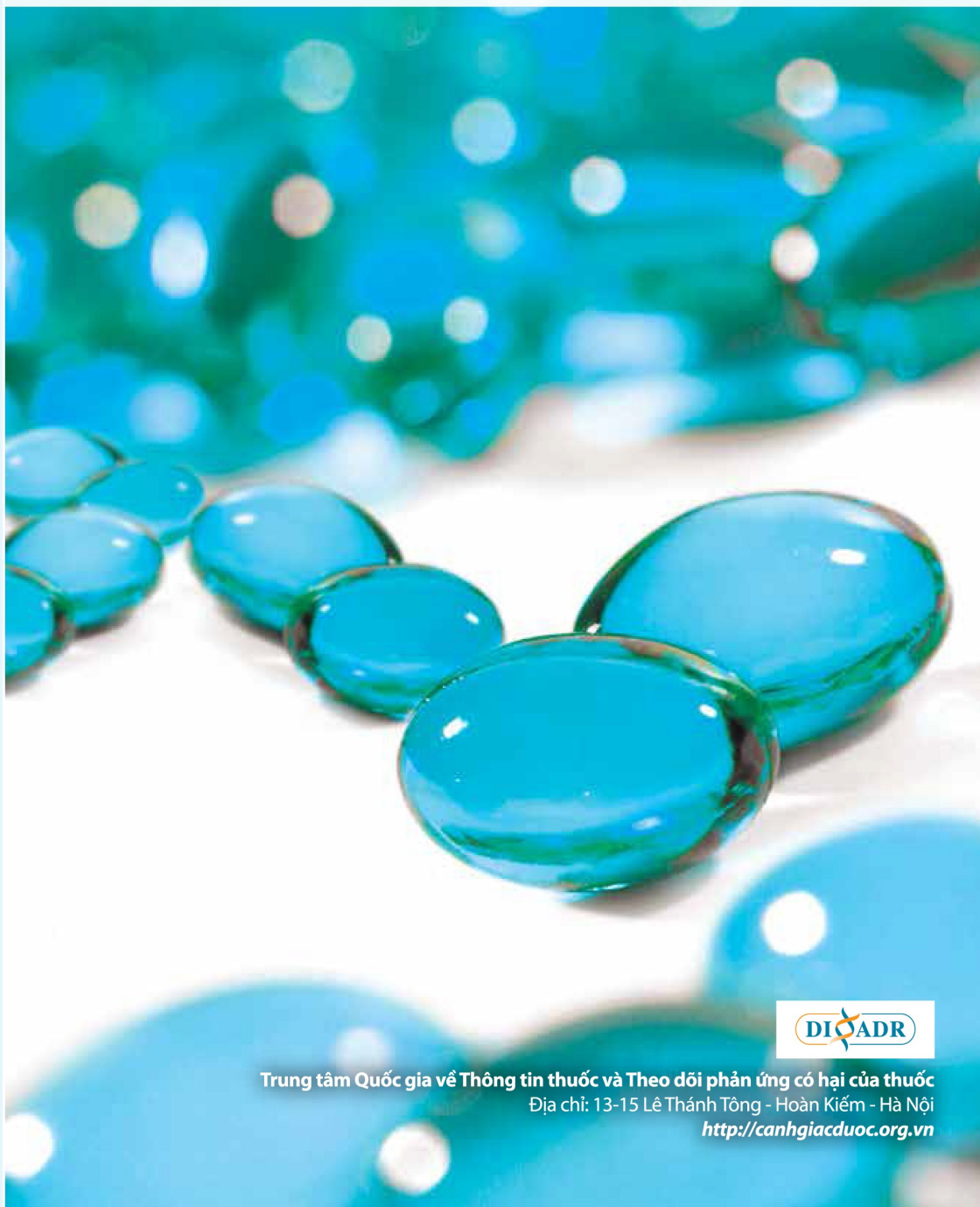


BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

SỐ 2-2020



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



LỰA CHỌN ĐƯỜNG DÙNG KHÁNG SINH HỢP LÝ: ĐƯỜNG UỐNG VÀ ĐƯỜNG TĨNH MẠCH	1
PHẢN ỨNG 2 PHA: MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý TRONG THỰC HÀNH	6
TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2019 - THÁNG 4/2020)	9
ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC	13

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

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

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

LỰA CHỌN ĐƯỜNG DÙNG KHÁNG SINH HỢP LÝ: ĐƯỜNG UỐNG VÀ ĐƯỜNG TĨNH MẠCH

Nguồn: *Aust Prescr* 2020;43:45-8

Người dịch: Võ Thị Thùy, Nguyễn Phương Thúy, Lương Anh Tùng

Tóm tắt:

- Kháng sinh đường tĩnh mạch hiện đang được sử dụng phổ biến và có thể bị lạm dụng tại các bệnh viện trong khi nhiều loại nhiễm khuẩn có thể điều trị bằng kháng sinh đường uống.
- Sử dụng kháng sinh đường uống giúp hạn chế các tác dụng bất lợi của kháng sinh đường tĩnh mạch. Bên cạnh đó, điều trị bằng kháng sinh đường uống thường có chi phí thấp hơn.
- Sau một thời gian ngắn điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch, có thể cân nhắc chuyển sang kháng sinh đường uống nếu phù hợp. Hiện đã có các hướng dẫn hỗ trợ bác sĩ về thời gian chuyển đổi nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị khi chuyển từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống.
- Một số loại nhiễm khuẩn có thể phù hợp với điều trị ngắn hạn bằng kháng sinh đường tĩnh mạch bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, một số nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram (-), đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhiễm khuẩn da và mô mềm.
- Nhiễm khuẩn xương khớp và nhiễm khuẩn nội tâm mạc hiện được điều trị dài ngày bằng kháng sinh đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, tính khả thi của việc chuyển đổi sớm sang kháng sinh đường uống trong các loại nhiễm khuẩn này đang được nghiên cứu.

Giới thiệu

Lựa chọn đường dùng tối ưu là một khía cạnh quan trọng trong sử dụng thuốc hợp lý. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cần được điều trị bằng kháng sinh, đường uống là lựa chọn tối ưu cho nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên, trên thực tế, bệnh nhân nội trú thường được chỉ định kháng sinh đường tĩnh mạch. Trong khi đó, với một số nhiễm trùng được chỉ định kháng sinh đường tĩnh mạch, liệu pháp kháng sinh đường uống có thể đem lại hiệu quả tương đương.

Kháng sinh đường tĩnh mạch

Phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch được khuyến cáo trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng đe dọa tính mạng và nhiễm khuẩn ở vị trí sâu do lo ngại về nguy cơ không đạt nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn khi dùng đường uống. Bệnh nhân không dung nạp thuốc hoặc không

thể sử dụng thuốc đường uống (ví dụ: nôn) sẽ được chỉ định phác đồ đường tĩnh mạch. Phác đồ đường tĩnh mạch cũng được khuyến cáo trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch do suy giảm cơ chế phòng ngự chống nhiễm khuẩn.

Theo nghiên cứu, lượng kháng sinh sử dụng ngoài cộng đồng và trong bệnh viện tại Úc cao hơn một số nước. Tại Úc, theo Khảo sát Kế đơn Kháng sinh Quốc gia (NAPS) năm 2017, gần 1/3 (32,7%) trong 21.034 đơn thuốc (bao gồm cả đường uống và đường tĩnh mạch) không tuân thủ hướng dẫn điều trị của bệnh viện hoặc Hướng dẫn Điều trị Quốc gia (eTG). Một nghiên cứu tiến cứu trên tất cả các kháng sinh đường tĩnh mạch được sử dụng tại một bệnh viện đại học cho thấy khoảng 1/3 trên gần 2000 ngày sử dụng kháng sinh là không cần thiết.

Sử dụng kháng sinh đường uống thay cho đường tĩnh mạch

Các ưu điểm chính của việc sử dụng thuốc đường uống so với đường tĩnh mạch bao gồm tránh được các nhiễm khuẩn hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối liên quan đến tiêm truyền, giá thành thuốc thấp hơn, giảm khối lượng công việc dành cho nhân viên y tế và thiết bị phục vụ việc tiêm truyền tĩnh mạch. Phác đồ đường uống có thể tạo điều kiện cho bệnh nhân xuất viện sớm hơn. Ví dụ, một liều duy nhất kháng sinh đường tĩnh mạch trên bệnh nhi nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp không làm giảm tỷ lệ tái phát hoặc tái

nhập viện. Điều này cho thấy hầu hết các bệnh nhi có nhiễm khuẩn đường tiết niệu có thể điều trị bằng kháng sinh đường uống.

Vấn đề quan trọng cần được xem xét là sinh khả dụng của kháng sinh đường uống, thường khác biệt so với đường tĩnh mạch (*bảng 1* và *bảng 2*). Một số kháng sinh đường uống có sinh khả dụng tương đương khi dùng qua đường tĩnh mạch. Tùy thuộc tình trạng nhiễm khuẩn và vị trí cần hấp thu thuốc, có thể cân nhắc thay thế kháng sinh đường tĩnh mạch bằng các thuốc này.

Bảng 1: Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống với kháng sinh có sinh khả dụng trên 90%

Kháng sinh đường tĩnh mạch	Lựa chọn kháng sinh đường uống	Dạng bào chế đường uống
Lincomycin hoặc clindamycin	Clindamycin	Hỗn dịch (có thể có vị khó chịu) và viên nang
Fluconazol	Fluconazol	Hỗn dịch và viên nang
Metronidazol	Metronidazol	Hỗn dịch và viên nang
Sulfamethoxazol/ trimethoprim	Sulfamethoxazol/ trimethoprim	Hỗn dịch và viên nén
Doxycyclin	Doxycyclin	Viên nén và viên nang

Bảng 2: Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống với kháng sinh có sinh khả dụng từ 50%-90%

Kháng sinh đường tĩnh mạch	Lựa chọn kháng sinh đường uống	Dạng bào chế đường uống
Ampicilin hoặc amoxicilin	Amoxicilin	Hỗn dịch và viên nang
Benzylpenicilin	Amoxicilin	Hỗn dịch và viên nang
Azithromycin	Azithromycin	Hỗn dịch và viên nén
Amoxicilin/clavulanat	Amoxicilin/clavulanat	Hỗn dịch và viên nén
Flucloxacilin	Flucloxacilin	Hỗn dịch (có thể có vị khó chịu) và viên nang
	Hoặc: Cefalexin	Hỗn dịch và viên nang
Cefazolin	Cefalexin	Hỗn dịch và viên nang
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin	Viên nén

Trong một nghiên cứu tiến cứu ở quy mô nhỏ, các bệnh nhân viêm mô tế bào mức độ trung bình được ngẫu nhiên chỉ định cefalexin đường uống hoặc cefazolin đường tĩnh mạch. Việc dùng thuốc qua đường tĩnh mạch được chuyển đổi sang đường uống khi viêm mô tế bào ngừng tiến triển và bệnh nhân đã cắt sốt. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, tuy nhiên chỉ có khoảng 20 bệnh nhân trong mỗi nhóm. Cần tiến hành những nghiên cứu lớn hơn nhằm xác minh kết quả này.

Điều trị đợt ngắn kháng sinh đường tĩnh mạch

Các nghiên cứu đang đánh giá về khả năng xử trí các nhiễm khuẩn thường được điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch dài ngày bằng phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch ngắn hạn. Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng đã được kiểm soát đầy đủ nguồn gây nhiễm khuẩn, đã được thực hiện so sánh tiêu chí gộp của nhiễm khuẩn vết mổ, tái phát nhiễm khuẩn ổ bụng hoặc tử vong trong 30 ngày cho thấy kết quả tương đương ở nhóm bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch 3-5 ngày và nhóm bệnh nhân được chỉ định phác đồ kéo dài hơn sau khi các triệu chứng và xét nghiệm cận lâm sàng trở về bình thường. Điều này cho thấy sau khi kiểm soát đầy đủ nguồn gây nhiễm khuẩn, lợi ích của kháng sinh đường tĩnh mạch chỉ giới hạn trong vài ngày đầu của đợt điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý không có nhiều bệnh nhân suy giảm miễn dịch được đưa vào nghiên cứu này.

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng đã nghiên cứu về các loại nhiễm khuẩn khác và độ dài của đợt điều trị. Đợt điều trị ngắn có thể đem lại hiệu quả tương đương với điều trị dài ngày trong các trường hợp: viêm phổi mắc phải tại cộng đồng hoặc viêm phổi liên quan đến thở máy, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram (-), đợt cấp bệnh phổi mạn tính, hoặc nhiễm khuẩn da

và mô mềm.

Chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống

Nhằm phát triển các hướng dẫn điều trị, một nghiên cứu về việc chuyển đổi kháng sinh sang phác đồ đường uống sau 48-72 giờ dùng đường tĩnh mạch đã được tiến hành. Các loại nhiễm khuẩn chính được nghiên cứu bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm đường mật, áp xe ổ bụng và viêm quầng. Trong 6 tuần sau khi kết thúc phác đồ kháng sinh, không ghi nhận trường hợp nào tái phát nhiễm khuẩn hoặc tái nhập viện do tái nhiễm khuẩn. Việc chuyển đổi phác đồ sang đường uống được ước tính làm giảm hơn 6000 liều kháng sinh đường tĩnh mạch.

Một nghiên cứu hồi cứu về nhiễm khuẩn da và mô mềm do *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA) đã đánh giá việc điều trị bệnh nhân nội trú tại 12 nước châu Âu. Theo kết quả ước tính, hơn 1/3 số bệnh nhân có thể chuyển đổi từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống sớm hơn thời điểm được chuyển đổi trên thực tế.

Nghiên cứu tại một bệnh viện đã sử dụng một bảng kiểm với mục đích khuyến khích việc chuyển đổi từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống vào ngày điều trị thứ 3 trên các bệnh nhân có nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn ổ bụng. Trong số các bệnh nhân phù hợp để chuyển đổi sang kháng sinh đường uống, 61,4% bệnh nhân được đã chuyển đổi nhờ đáp ứng các tiêu chí trong bảng kiểm. Không ghi nhận sự gia tăng biến chứng trên nhóm bệnh nhân này.

Các nhà nghiên cứu đã tiến hành một tổng quan hệ thống các bằng chứng về thời gian điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch tối thiểu và tổng thời gian điều trị kháng sinh tối thiểu ở bệnh nhân dưới 18 tuổi có nhiễm khuẩn. Tổng quan này đã so sánh các đợt điều trị ngắn với các đợt điều trị dài ngày thường được áp dụng. Trong một số trường hợp như nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm

khuẩn tiết niệu - sinh dục, điều trị kéo dài bằng kháng sinh đường tĩnh mạch có thể không cần thiết và có thể chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống sớm hơn.

Khi cân nhắc chuyển sang phác đồ đường uống, việc đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng. Các tiêu chí đánh giá bao gồm khả năng đáp ứng điều trị, tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, các bệnh lý nền mắc kèm, tiền sử dị ứng, khả năng hấp thu và dung nạp với thuốc đường uống. Việc xác định tác nhân gây bệnh, kiểu kháng thuốc và kết quả xét nghiệm vi sinh của bệnh nhân (nếu có) cũng cần thiết. Khi lựa chọn kháng sinh, cần cân nhắc các yếu tố bao gồm phổ tác dụng, sinh khả dụng, khả năng xâm nhập vào vị trí nhiễm khuẩn và các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Hướng dẫn điều trị của Úc

eTG có hướng dẫn về việc chuyển đổi

kháng sinh đúng thời điểm từ dạng dùng qua đường tĩnh mạch sang đường uống. Thời điểm chuyển đổi được cân nhắc khi bệnh nhân có cải thiện về lâm sàng, hết sốt và không có bất thường về huyết động chưa giải thích được nguyên nhân (bảng 3).

Các nhà nghiên cứu về bệnh nhiễm khuẩn trên bệnh nhi Úc đã tiến hành một tổng quan hệ thống các bằng chứng về việc chuyển đổi từ phác đồ đường tĩnh mạch sang đường uống đối với 36 loại nhiễm khuẩn ở trẻ em. Mục đích của tổng quan là cung cấp các bằng chứng tin cậy giúp bác sĩ đưa ra quyết định về việc chuyển đổi sang kháng sinh đường uống trên bệnh nhi và cho phép bệnh nhi xuất viện sớm hơn. Kết quả tổng quan cho thấy đối với một số bệnh nhiễm khuẩn, việc chuyển đổi có thể được tiến hành sớm hơn thời điểm được khuyến cáo trước đó.

Bảng 3: Hướng dẫn chuyển đổi kháng sinh từ đường tĩnh mạch sang đường uống

Việc chuyển đổi kháng sinh từ đường tĩnh mạch sang đường uống thường tỏ ra phù hợp trong trường hợp đáp ứng tất cả các tiêu chí sau*:

- Bệnh nhân có cải thiện về mặt lâm sàng;
- Bệnh nhân hết sốt hoặc đỡ sốt;
- Bệnh nhân không có bất thường về huyết động chưa giải thích được nguyên nhân;
- Bệnh nhân dung nạp thuốc đường uống và không có lo ngại về khả năng kém hấp thu;
- Kháng sinh đường uống thay thế có phổ tác dụng trùng hoặc tương tự thuốc dùng đường tĩnh mạch, hoặc có sẵn dạng bào chế đường uống của thuốc dùng qua đường tĩnh mạch. Với bệnh nhi, cần có sẵn dạng bào chế phù hợp cho trẻ em.

Lưu ý: * Không bao gồm các loại nhiễm khuẩn cần đạt được nồng độ kháng sinh cao tại mô hoặc điều trị kéo dài bằng phác đồ đường tĩnh mạch (như viêm màng não, viêm nội tâm mạc).

Phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch kéo dài

Một số tình trạng như nhiễm khuẩn xương khớp, viêm nội tâm mạc, thường được điều trị bằng phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch kéo dài. Bằng chứng về độ dài đợt điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch và khả năng sử dụng kháng sinh đường uống còn hạn chế.

Nhiễm khuẩn xương khớp

Thử nghiệm so sánh kháng sinh đường

uống với kháng sinh đường tĩnh mạch trong nhiễm khuẩn xương khớp (OVIVA) đã được tiến hành đa trung tâm ở Anh. Nghiên cứu này so sánh việc chuyển đổi sớm (trong vòng 1 tuần) từ kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống với việc tiếp tục phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch trong ít nhất 6 tuần. Nghiên cứu thu nhận tất cả bệnh nhân người lớn nghi ngờ nhiễm khuẩn xương khớp được lên kế hoạch điều trị bằng kháng sinh trong ít nhất 6 tuần, không phụ thuộc vào chỉ định

can thiệp phẫu thuật hay các kháng sinh được sử dụng. So sánh các kết quả trong vòng một năm cho thấy hiệu quả của phác đồ kháng sinh đường uống được lựa chọn hợp lý không thua kém so với phác đồ đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, cần lưu ý:

- Nghiên cứu này không đủ hiệu lực thống kê đánh giá kết cục giữa các loại nhiễm khuẩn khác nhau;
- Nhiễm khuẩn do Gram (-) chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ;
- Đa số bệnh nhân được phẫu thuật để kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn;
- Rifampicin được sử dụng trong phác đồ kháng sinh ở khoảng 1/3 số bệnh nhân trong nghiên cứu;
- Bác sĩ điều trị cho bệnh nhân là các chuyên gia đầu ngành.

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (có thể liên quan đến kháng sinh) được ghi nhận ở khoảng 1/4 số bệnh nhân trong nghiên cứu. Điều này cho thấy việc tiếp tục theo dõi bệnh nhân là cần thiết, kể cả với kháng sinh đường uống. Cần tiến hành những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá một cách chặt chẽ về các loại nhiễm khuẩn và các phác đồ kháng sinh khác nhau trong các hệ thống y tế sát với thực hành lâm sàng tại cơ sở điều trị.

Viêm nội tâm mạc

Nghiên cứu kết hợp kháng sinh đường uống đã được tiến hành trong viêm nội tâm mạc (POET) đối với viêm nội tâm mạc trái do liên cầu (*Streptococci*), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* hoặc tụ cầu không sinh men coagulase (coagulase-negative staphylococci). Bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên kháng sinh qua đường tĩnh mạch trong suốt đợt điều trị hoặc trong ít nhất 10 ngày, sau đó sử dụng thuốc đường uống. Các bệnh nhân đều ổn định về mặt lâm sàng trước khi chuyển đổi và được siêu âm tim qua thực quản để theo dõi đáp ứng điều trị. Phác đồ đường uống được thiết kế bao gồm ít nhất hai thuốc với cơ chế tác dụng khác nhau, có thể có tác dụng hiệp đồng và làm giảm nguy cơ

kháng thuốc dựa trên kết quả phân tích PK/PD.

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt trên tiêu chí gộp bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, cần phẫu thuật tim không theo chương trình, biến cố tắc mạch hoặc tái phát nhiễm khuẩn huyết do căn nguyên đã phân lập được ban đầu. Phân tích tiếp theo sau 3,5 năm cũng ghi nhận các kết quả tương tự.

Cần lưu ý, nghiên cứu này có hạn chế liên quan đến thiếu tính đồng nhất giữa 2 nhóm điều trị về tác nhân vi khuẩn, phác đồ phối hợp kháng sinh được sử dụng và chưa có mặt các nhiễm khuẩn do căn nguyên vi khuẩn đa kháng. Rất ít các bệnh nhân được thu dung được đặt thiết bị trên tim hoặc là đối tượng nghiện chích thuốc qua đường tiêm. Nghiên cứu này cũng được thực hiện tại các trung tâm chuyên khoa tim.

Tình trạng kháng kháng sinh

Việc lạm dụng kháng sinh dẫn đến sự xuất hiện và lan rộng của các tác nhân kháng thuốc trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Giảm sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch và rút ngắn độ dài đợt điều trị giúp làm giảm lượng kháng sinh tiêu thụ, từ đó hạn chế gia tăng kháng thuốc. Việc sử dụng hợp lý các kháng sinh đường uống, đặc biệt với thuốc có sinh khả dụng cao, là cần thiết để duy trì hiệu quả của kháng sinh.

Kết luận

Trong nhiều nhiễm khuẩn, kháng sinh đường uống có thể có hiệu quả tương đương kháng sinh đường tĩnh mạch. Cần nhắc rút ngắn thời gian điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch và chuyển đổi sang phác đồ đường uống là vấn đề cần được chú ý khi điều trị cho bệnh nhân, giúp cải thiện kết quả điều trị, phòng tránh các tác dụng bất lợi khi dùng qua đường tĩnh mạch và tạo điều kiện cho bệnh nhân xuất viện sớm hơn.

PHẢN VỆ 2 PHA: MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý TRONG THỰC HÀNH

Lương Anh Tùng

Tháng 5/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được báo cáo ADR về một trường hợp sốc phản vệ xảy ra trên bệnh nhân nữ, 43 tuổi, được nghi ngờ là phản ứng 2 pha.

Theo thông tin trong báo cáo, lúc 7 giờ 50 phút sáng ngày 13/5/2020, bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch chậm cefotaxim 1 g để điều trị bứt rứt bã lưng bội nhiễm. Sau tiêm 10 phút, bệnh nhân mệt, da nổi mẩn đỏ, ngứa, vã mồ hôi, mạch nhẹ, huyết áp 60/40 mmHg. Sau khi xử trí bằng phác đồ chống sốc phản vệ, phản ứng được cải thiện và bệnh nhân tỉnh táo, ổn định lúc 9 giờ cùng ngày. Tuy nhiên, một giờ sau, tình trạng bệnh nhân bắt đầu xấu dần với các triệu chứng mệt, vã mồ hôi, chân tay lạnh, huyết áp 60/40 mmHg, sau đó hôn mê, mạch và huyết áp không đo được, tiên lượng nặng.

Mặc dù phản vệ là phản ứng dị ứng đã được ghi nhận nhiều trong y văn và thực hành lâm sàng, nhưng trường hợp phản vệ 2 pha tương tự trường hợp nêu trên ít được ghi nhận. Do đó, chúng tôi đã tiến hành tra cứu một số tài liệu để tìm hiểu rõ hơn về loại phản ứng này.

Theo Uptodate [1], có 3 loại phản vệ đã được ghi nhận, bao gồm phản vệ một pha (uniphasic), phản vệ 2 pha (biphasic) và phản vệ trơ (protracted). Trong đó:

- Phản vệ một pha là dạng phản vệ phổ biến nhất, chiếm khoảng 80%-90% các trường hợp phản vệ. Phản vệ một pha thường đạt đỉnh trong một vài giờ sau khi xuất hiện triệu chứng. Sau đó, một số trường hợp có thể tự hồi phục hoặc hồi phục sau khi xử trí, thường trong vòng vài giờ.
- Phản vệ trơ kém đáp ứng với xử trí có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày mà không có biểu hiện hồi phục hoàn toàn và rõ ràng. Phản vệ trơ to ra hiếm gặp, mặc dù tỷ lệ chính xác chưa được xác

định rõ.

- Phản vệ 2 pha được đặc trưng bởi một phản ứng ban đầu, sau đó là giai đoạn không triệu chứng kéo dài từ 1 giờ hoặc lâu hơn, tiếp đó các triệu chứng tiếp tục xuất hiện mà không có phơi nhiễm với kháng nguyên. Phản ứng 2 pha đã được ghi nhận liên quan đến nhiều tác nhân, bao gồm cả thuốc được dùng qua đường uống, đường tiêm, hoặc trường hợp phản vệ không rõ nguyên nhân.

Tỷ lệ phản ứng 2 pha [1]

Tỷ lệ phản ứng 2 pha trong các nghiên cứu tiền cứu và hồi cứu dao động trong khoảng 0,4%-23% tất cả các trường hợp phản vệ. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở khoa cấp cứu. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp đưa ra kết quả ước tính với tỷ lệ phản ứng khoảng 5% và thời gian trung bình từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng là 11 giờ. Tổng quan này ghi nhận các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ban đầu là hạ huyết áp, hoặc bệnh nhân gặp phản ứng với một tác nhân chưa xác định, có nguy cơ gặp phản ứng 2 pha tăng lên. Một số ca tử vong cũng đã được ghi nhận. Một tổng quan y văn sau đó phân tích các trường hợp xảy ra tại khoa cấp cứu phát hiện tỷ lệ phản ứng thấp hơn so với các báo cáo trước đó, và nhiều phản ứng 2 pha không có ý nghĩa lâm sàng.

Một số nghiên cứu khác đánh giá tỷ lệ phản vệ 2 pha trong một số cơ sở điều trị và đưa ra kết quả:

- Phản ứng 2 pha xuất hiện ở khoảng 10%-23% các trường hợp trong 2 nghiên cứu trên các bệnh nhân được sử dụng liệu pháp miễn dịch. Các nghiên cứu được tiến hành trên cả đối tượng người lớn và trẻ em.
- Tỷ lệ phản vệ 2 pha thấp hơn nhiều trong một nghiên cứu về thử thức ăn

qua đường miệng trên trẻ em (1,5%-2%).

- Các biến cố 2 pha xuất hiện ở 10,3% các trường hợp trong một nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang.

Độ nặng của các triệu chứng tái phát [1]

Trong phản ứng 2 pha, không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát, và các triệu chứng ở pha thứ 2 không nhất thiết giống như pha đầu tiên. Đa số các nghiên cứu phát hiện rằng các triệu chứng tái phát thường ít nghiêm trọng như triệu chứng ban đầu. Mày đay tỏ ra đặc biệt phổ biến ở pha thứ 2 và thường là triệu chứng duy nhất. Tuy nhiên, pha thứ 2 của một trường hợp phản vệ có thể có mức độ nặng hơn, thậm chí gây tử vong.

Thời gian xuất hiện triệu chứng tái phát [1]

Có sự dao động lớn về khoảng thời gian giữa thời điểm hồi phục các triệu chứng ban đầu và thời điểm xuất hiện các triệu chứng tái phát. Trong một nghiên cứu trên 103 bệnh nhân được liên lạc trong vòng 72 giờ sau khi nhập viện khoa cấp cứu do phản vệ, thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng tái phát là 10 giờ. Tuy nhiên, 40% bệnh nhân trong các trường hợp này có các triệu chứng tái phát xuất hiện hơn 10 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu. Một số nghiên cứu khác cũng phát hiện khoảng thời gian không triệu chứng kéo dài từ 1-30 giờ. Có một nghiên cứu mô tả một ca phản ứng 2 pha xuất hiện 72 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu và đây được coi là một trường hợp ngoại lệ.

Nguyên nhân

Nguyên nhân của phản vệ 2 pha còn chưa được biết rõ, mặc dù có một số cơ chế đã được gợi ý, bao gồm [1]:

- Sự tập trung của các tế bào viêm;
- Đợt thoát bọng thứ 2 của tế bào mast;
- Tổng hợp muộn yếu tố hoạt hóa bạch cầu;

- Tác dụng của các biện pháp xử trí "biến mất dần";
- Hấp thu kháng nguyên không đồng đều.

Phản vệ 2 pha có thể xuất hiện với nhiều tác nhân khác nhau, bao gồm thuốc (như thuốc cản quang [2], thuốc chống viêm không steroid [3], kháng sinh [4]), thức ăn, côn trùng cắn hoặc nọc độc [5]. Phản ứng này có thể xuất hiện trên cả đối tượng trẻ em và người lớn [6].

Yếu tố nguy cơ [1]

Dựa trên dữ liệu hiện có, không thể dự đoán chắc chắn các bệnh nhân nào sẽ xuất hiện phản ứng 2 pha. Một tổng quan hệ thống tạo nền tảng cho bản cập nhật chỉ số thực hành năm 2020 về phản vệ tại Hoa Kỳ đã xác định được 32 nghiên cứu, hầu hết là nghiên cứu quan sát hoặc hồi cứu, đánh giá các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha. Kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha bao gồm:

- Các triệu chứng ban đầu nặng: tổng quan trên phát hiện nhu cầu sử dụng >1 liều adrenalin (OR 4,82; 95% CI 2,70-8,58) và các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp) (OR 2,11; 95% CI 1,23-3,61) là các yếu tố nguy cơ của phản ứng 2 pha.
- Sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ: sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ có liên quan đến các biến cố 2 pha.
 - + Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 430 lần thăm khám tại khoa cấp cứu do phản vệ, khoảng 5% bệnh nhân có phản ứng 2 pha có ý nghĩa lâm sàng. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện phản vệ đến thời điểm lần đầu sử dụng adrenalin ở bệnh nhân gặp phản vệ 2 pha dài hơn so với ở bệnh nhân gặp phản ứng một pha (78 phút so với 45 phút).
 - + Trong tổng quan hệ thống năm 2020 nêu trên, khoảng thời gian >60 phút tính đến liều adrenalin đầu tiên được sử dụng cũng được phát hiện có liên quan đến phản vệ 2 pha. Kết quả

này được rút ra từ 8 nghiên cứu hồi cứu (mức độ bằng chứng rất thấp).

Dự phòng

Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được coi là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha [1]. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế [7].

Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, không cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát [1].

Theo dõi và nhập viện [1]

Các nguy cơ không rõ ràng của phản vệ 2 pha dẫn đến khó khăn trong thực hành lâm sàng. Bản cập nhật năm 2020 của các chỉ số thực hành Hoa Kỳ gợi ý rằng bệnh nhân có các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp), hoặc cần sử dụng nhiều hơn một liều adrenalin để xử trí các triệu chứng ban đầu, nên được theo dõi lâu hơn do có thể tăng nguy cơ gặp phản ứng 2 pha. Tuy nhiên, độ dài khoảng thời gian theo dõi chưa được nêu cụ thể. Nên cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi và bệnh nhân thường được nằm viện ít nhất 24 giờ, mặc dù thời gian theo dõi có thể thay đổi dựa trên các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân và khoảng cách đến khoa cấp cứu. Nếu có thể, bệnh nhân nên được cấp phát bút tiêm adrenalin tự động khi xuất viện.

Hiện chưa có đồng thuận về khoảng thời gian theo dõi tối ưu sau khi xử trí thành công phản vệ. Một số nghiên cứu gợi ý rằng cần theo dõi bệnh nhân trong vòng 12 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu.

Chăm sóc khi xuất viện [1]

Nếu có thể, khi bệnh nhân được xuất viện sau khi gặp phản vệ, cần cấp phát cho bệnh nhân bút tiêm adrenalin tự động và đảm bảo bệnh nhân hiểu được cách sử dụng và thời điểm cần sử dụng bút tiêm này.

Bệnh nhân cần được tư vấn rằng các

triệu chứng có thể xuất hiện lại trong vòng 3 ngày sau khi xuất viện lần đầu. Trong một số trường hợp, các triệu chứng tái phát có thể nặng hơn các triệu chứng ban đầu.

Kết luận

- Có 3 loại phản vệ đã được ghi nhận, bao gồm phản vệ một pha, phản vệ 2 pha và phản vệ trở. Hầu hết bệnh nhân gặp phản ứng một pha, trong khi ít gặp phản ứng 2 pha và hiếm gặp phản ứng trở.
- Thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng tái phát là 11 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu.
- Không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát trong phản vệ 2 pha. Ở một số ít bệnh nhân, triệu chứng tái phát có mức độ nặng, thậm chí gây tử vong.
- Bằng chứng hiện có gợi ý rằng các triệu chứng ban đầu ở mức độ nặng (như hạ huyết áp), và sự cần thiết phải dùng >1 liều adrenalin để xử trí, có thể là các yếu tố nguyên nhân gây phản ứng 2 pha. Nên cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi.
- Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được cho là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế [7]. Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, chưa cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát.
- Với bệnh nhân được xuất viện sau khi gặp phản vệ, bệnh nhân cần được tư vấn rằng các triệu chứng có thể xuất hiện lại trong vòng 3 ngày sau khi xuất viện các triệu chứng ban đầu. Trong một số trường hợp, triệu chứng tái phát có thể nặng hơn triệu chứng ban đầu. Nếu có thể, nên cấp phát cho bệnh nhân bút

tiêm adrenalin tự động và đảm bảo bệnh nhân hiểu được cách sử dụng và khi nào cần sử dụng bút tiêm này.

Tài liệu tham khảo:

1. Phillip L Lieberman (2020). Biphasic and protracted anaphylaxis. *Uptodate*. Retrieved 13 August 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis>.

2. Tae-Hyung Kim et al (2018). Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated

contrast media. *Eur Radiol.* 28(3): 1242-1252.

3. Kevin W Chamberlin, Adam R Silverman (2009). Celecoxib-associated anaphylaxis. *Ann Pharmacother.* 43(4): 777-81.

4. G Zisa et al (2009). A case of protracted hypotension as unique symptom of a biphasic anaphylaxis to amoxicillin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 41(2):60-1.

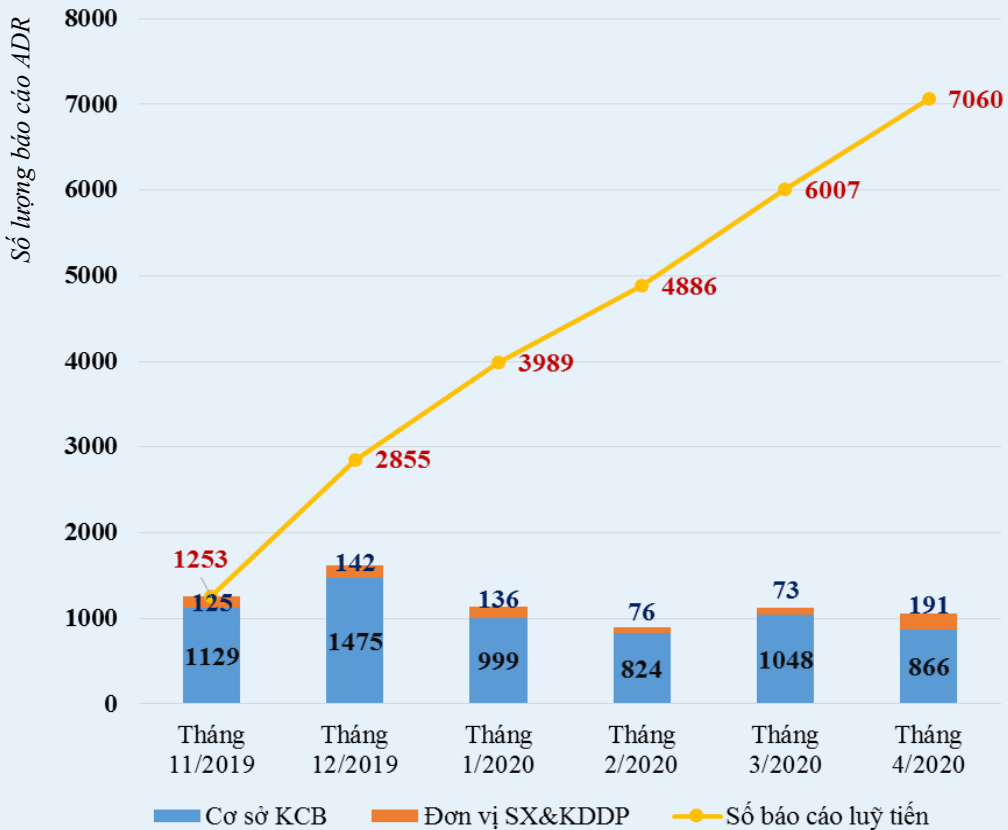
(Xem tiếp trang 12)

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (THÁNG 11/2019 - THÁNG 4/2020)

Trần Ngân Hà

Trong khoảng thời gian từ tháng 11/2019 đến hết tháng 4/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 7060 báo cáo ADR (tăng 15,9% so với cùng kỳ năm 2019). Trong đó, 6341 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và

743 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (trong đó có 24 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.

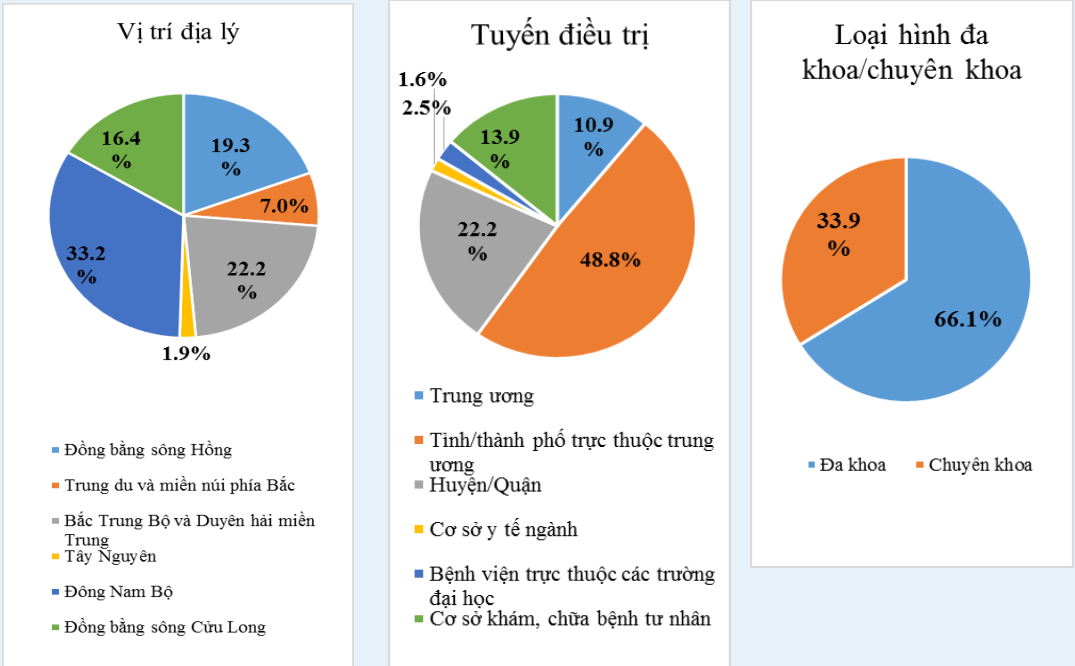


Hình 1: Số lượng báo cáo ADR từ tháng 11/2019 đến tháng 4/2020

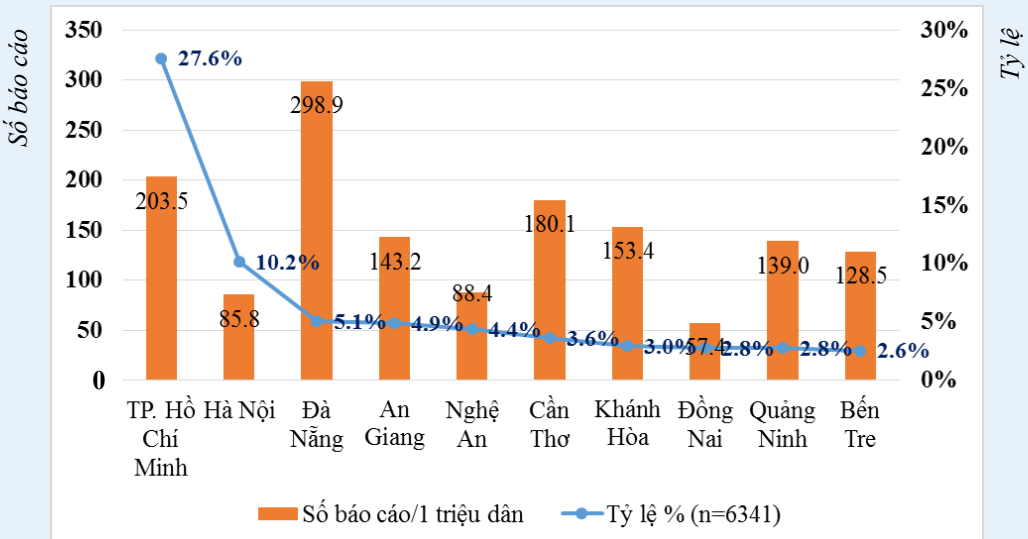
Báo cáo ADR từ các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh

Tính đến hết ngày 30/4/2020, 680 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR (tăng 6,25% so với cùng kỳ năm 2019). Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đông Nam Bộ, sau đó là Bắc Trung Bộ và Duyên hải miền Trung, đồng bằng sông Hồng và đồng bằng sông Cửu Long. Bên cạnh đó, báo cáo được gửi chủ yếu 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 27,6% và 10,2% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). TP. Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (298,9 báo cáo/1 triệu dân) (*hình 3*). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Từ Dũ là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 3,5% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (*bảng 1*).



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



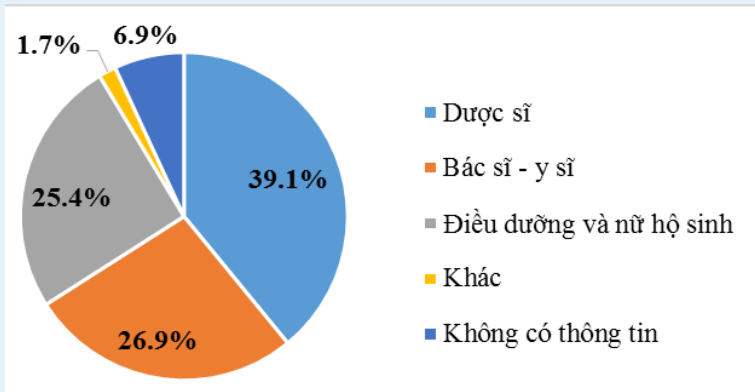
* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2018

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

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= 6341)
1	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	221	3,5
2	Bệnh viện Hùng Vương	TP. Hồ Chí Minh	135	2,1
3	Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu	Bến Tre	130	2,1
4	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	114	1,8
5	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	96	1,5
6	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	93	1,5
7	Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	Quảng Ninh	92	1,5
8	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	82	1,3
9	Bệnh viện Phụ Sản Mê Kông	TP. Hồ Chí Minh	81	1,3
10	Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang	An Giang	80	1,3

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (39,1%), bác sĩ - y sĩ (26,9%), tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (25,4%) (hình 4).



Hình 4: Nhân viên y tế gửi báo cáo ADR

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

Trong giai đoạn 11/2019-04/2020, 30 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ và 48 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 743 (trong đó có 24 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Các đơn vị sản xuất, kinh doanh

dược phẩm có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất được tổng hợp trong *bảng 2*.

Báo cáo ADR từ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

Từ tháng 11/2019 đến hết tháng 4/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 799 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong 58 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được ghi nhận tại 33 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

Bảng 2: Danh sách các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất

STT	Đơn vị báo cáo	Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=743)
1	VPĐD Hoffmann La Roche Ltd	185	24,9
2	VPĐD Bayer (South East Asia) Pte Ltd	178	24,0
3	VPĐD Novartis Pharma Services AG	130	17,5
4	VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH	33	4,4
5	VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd	25	3,4
6	VPĐD Baxter Healthcare (Asia) Pte Ltd	24	3,2
7	VPĐD Janssen - Cilag Ltd	21	2,8
8	VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd	17	2,3
9	Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam	17	2,3
10	VPĐD AstraZeneca Singapore Pte Ltd	13	1,7

Kết luận

Trong giai đoạn từ tháng 11/2019 đến tháng 4/2020, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận là 7060 báo cáo. Số lượng báo cáo ghi nhận vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. Do đó, công tác báo cáo ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Dược sĩ là đối tượng chính tham

gia báo cáo ADR và cần tiếp tục phát huy hơn nữa vai trò của mình trong công tác đảm bảo an toàn thuốc nói chung và hoạt động theo dõi, báo cáo ADR nói riêng.

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.

(Tiếp theo trang 9)

5. Tae-Hyung Kim et al (2019). Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 179 (1):31-36.

6. Karen S. Farbman and Kenneth A. Michelson (2016). Anaphylaxis in Children. *Curr Opin Pediatr.* 28(3): 294-297.

7. Bộ Y tế (2017). Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 về việc hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Từ Phạm Hiền Trang, Đỗ Khánh Linh, Đồng Thị Thanh Huế,
Vũ Đức Hoàn, Nguyễn Thị Tuyền

Aciclovir, valaciclovir: nguy cơ viêm thận kẽ

Theo Bản tin WHO Pharmaceutical Newsletter số 3/2020, Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi Nhật Bản (MHLW), Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thiết bị y tế Nhật bản (PMDA) thông báo tờ thông tin sản phẩm của aciclovir và valaciclovir sẽ được bổ sung phản ứng có hại viêm thận kẽ.

Aciclovir và valaciclovir được chỉ định để điều trị các tình trạng nhiễm virus *Herpes simplex* và *Herpes zoster*.

Có 6 trường hợp viêm thận kẽ đã được ghi nhận ở các bệnh nhân sử dụng valaciclovir tại Nhật Bản trong 3 năm vừa qua. Trong đó, có 3 trường hợp không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả giữa thuốc với biến cố bất lợi và không có trường hợp nào tử vong. MHLW và PMDA đã kết luận việc sửa đổi tờ thông tin sản phẩm của valaciclovir là cần thiết.

Chưa có trường hợp viêm thận kẽ nào được báo cáo liên quan đến sử dụng aciclovir. Tuy nhiên, valaciclovir là tiền thuốc của aciclovir, do đó tờ thông tin sản phẩm của aciclovir cũng sẽ được sửa đổi.

Pegfilgrastim: tăng nguy cơ giảm tiểu cầu

Theo Bản tin WHO Pharmaceutical Newsletter số 3/2020, MHLW và PMDA thông báo tờ thông tin sản phẩm của pegfilgrastim sẽ được bổ sung thận trọng về gia tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

Pegfilgrastim được chỉ định để ngăn ngừa sốt giảm bạch cầu do hóa trị liệu.

Trong 3 năm gần đây, có 30 trường

hợp liên quan đến giảm tiểu cầu trên các bệnh nhân sử dụng pegfilgrastim đã được ghi nhận tại Nhật Bản. Trong đó, có một trường hợp không thể loại trừ được mối quan hệ nhân quả giữa thuốc với biến cố bất lợi. Không có trường hợp tử vong nào được báo cáo.

Một nghiên cứu dịch tễ về mối liên quan giữa pegfilgrastim và giảm tiểu cầu đã được thực hiện tại Nhật Bản. Kết quả cho thấy nguy cơ tương đối giảm tiểu cầu đáng kể có ý nghĩa thống kê ở các bệnh nhân sử dụng pegfilgrastim.

MHLW và PMDA kết luận cần sửa đổi tờ thông tin sản phẩm của pegfilgrastim để bổ sung thận trọng về nguy cơ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân.

Thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển trong tăng huyết áp: vai trò luôn được khẳng định

Theo Bản tin BIP tháng 6/2020, mặc dù thuốc hạ huyết áp đã được biết đến với tác dụng ngăn ngừa các biến cố tim mạch, việc so sánh hiệu quả giữa các nhóm thuốc khác nhau trên thực tế còn chưa rõ ràng. Một nhóm tác giả Hoa Kỳ đã tiếp cận chủ đề này thông qua thực hiện tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu được công bố từ năm 1990 đến năm 2017. Các tác giả lựa chọn các nghiên cứu với ít nhất 6 tháng theo dõi, bao gồm tất cả các nhóm chính của thuốc hạ huyết áp (ngoại trừ thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương và thuốc chẹn alpha hoặc beta giao cảm).

46 thử nghiệm lâm sàng được lựa chọn với gần 250.000 bệnh nhân có tuổi trung bình 66 tuổi với 53% là nam giới. So với giả dược, các thuốc ức chế

men chuyển, thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin và thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm các biến cố tim mạch nói chung (25%), tử vong do tim mạch (20%) và đột quỵ (35%). Thuốc ức chế men chuyển làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim nhiều nhất (28%). Trong 5 tiêu chí được nghiên cứu, thuốc lợi tiểu là nhóm duy nhất làm giảm tất cả các tiêu chí; thuốc lợi tiểu cũng làm giảm tái thông mạch máu bên cạnh giảm tử vong do nguyên nhân tim mạch, nguy cơ nhồi máu, đột quỵ và biến cố tim mạch nói chung. Các nhóm thuốc khác cho thấy hiệu quả kém hơn. Trong đó, thuốc chẹn beta chưa cho thấy hiệu quả đối với tử vong do nguyên nhân tim mạch hoặc tái thông mạch vành, và các thuốc chẹn thụ thể AT1 nhóm "sartan" cũng thiếu hiệu quả đối với nhồi máu cơ tim hoặc tái thông mạch vành.

Những dữ liệu này cung cấp kết quả quan trọng cho thực hành "chỉ kê đơn" thuốc hạ huyết áp vượt lên trên tiêu chí trung gian đơn giản (giá trị của huyết áp động mạch). Do đó, các nhóm thuốc chính được ưu tiên giữ lại là thuốc lợi tiểu thiazid, sau đó là ACEI ("pril") và dihydropyridin (thuốc chẹn kênh calci có đuôi "dipin"). Hơn nữa, các thuốc hydrochlorothiazid có chi phí điều trị không quá cao.

Colchicin: dữ liệu mới trên tim mạch

Theo Bản tin BIP tháng 6/2020, colchicin là một thuốc ức chế metaphase có đặc tính kháng khuẩn và chống viêm, được sử dụng để điều trị gút và mới được sử dụng trong viêm màng ngoài tim. Dựa trên vai trò của viêm trong các quá trình xơ vữa động mạch và biến chứng, các nghiên cứu viên thuộc Viện Tim mạch Montreal (Hoa Kỳ) đã thử nghiệm liều thấp colchicin (0,5 mg/ngày) trong nhồi

máu cơ tim.

Hơn 4.700 bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trong vòng 30 ngày được đưa vào thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi so sánh colchicin liều thấp với giả dược. Colchicin liều thấp giúp giảm nguy cơ gặp tác dụng phụ nghiêm trọng của colchicin: tiêu chảy, mất bạch cầu hạt, ... Tiêu chí chính là tiêu chí gộp của tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim được hồi sức, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não hoặc nhập viện cấp cứu do đau thắt ngực cần tái thông mạch vành.

Tiêu chí hiệu quả chính xuất hiện ở 5,5% bệnh nhân dùng colchicin so với 7,1% ở nhóm giả dược: HR = +0,77 (0,61-0,96). HR không có ý nghĩa thống kê khi phân tích riêng tiêu chí tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim được hồi sức hoặc nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với tiêu chí tai biến mạch máu não và nhập viện do đau thắt ngực cần tái thông mạch vành.

Về tác dụng không mong muốn, 9,7% bệnh nhân dùng colchicin gặp tiêu chảy so với 8,9% ở nhóm giả dược (khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Tuy nhiên, nhóm sử dụng colchicin mắc viêm phổi nhiều hơn đáng kể so với nhóm còn lại (0,9% so với 0,4%; P=0,03). Các tác giả kết luận những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim sử dụng colchicin liều thấp có nguy cơ gặp biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ thấp hơn so với giả dược (NEJM 2019, 381.2497).

Đây là một ví dụ điển hình cho thấy lợi ích của việc sử dụng thận trọng đặc tính dược lý đã biết của các thuốc cũ. Tuy nhiên thử nghiệm cần được kiểm chứng bởi một nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

Giới hạn sử dụng kháng sinh fosfomycin: Khuyến cáo từ EMA

Ngày 27/3/2020, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) khuyến cáo chỉ nên sử dụng các thuốc chứa fosfomycin truyền tĩnh mạch (nhỏ giọt) để điều trị nhiễm khuẩn nặng trong trường hợp không phù hợp để sử dụng các kháng sinh khác. Có thể tiếp tục sử dụng các thuốc chứa fosfomycin đường uống trong điều trị nhiễm khuẩn bàng quang không phức tạp ở phụ nữ và trẻ em gái độ tuổi vị thành niên. Các thuốc này cũng được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn khi sinh thiết tuyến tiền liệt ở nam giới.

EMA cũng khuyến cáo không nên sử dụng fosfomycin dạng uống cho trẻ dưới 12 tuổi và dạng tiêm bắp do chưa có đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả điều trị.

Các khuyến cáo này dựa trên đánh giá của Ủy ban các sản phẩm thuốc dùng trên người (CHMP) thuộc EMA về an toàn và hiệu quả của các thuốc chứa fosfomycin.

Fosfomycin được phát minh vào những năm 1960, tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh này nhanh chóng giảm đi do xuất hiện các kháng sinh thay thế có ít tác dụng không mong muốn hơn. Một phần do hạn chế sử dụng, fosfomycin hiện vẫn còn giữ lại được hoạt tính trên một số vi khuẩn đa kháng, đã đề kháng với các kháng sinh thường dùng khác. Điều này dẫn đến sự gia tăng sử dụng fosfomycin trong

những năm gần đây trên bệnh nhân có ít sự lựa chọn điều trị nhiễm khuẩn.

Đánh giá của CHMP nhằm xác định vị trí của fosfomycin trong các phác đồ điều trị nhiễm khuẩn, dựa trên bằng chứng mới nhất, và đưa ra kết luận:

- Hiện nay, fosfomycin đường tĩnh mạch chỉ nên được sử dụng trong điều trị một số nhiễm khuẩn nghiêm trọng như viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện bao gồm viêm phổi thở máy, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não do vi khuẩn hoặc nhiễm khuẩn khó điều trị như nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn xương, khớp, nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng.

- Có thể tiếp tục sử dụng fosfomycin đường uống để điều trị viêm bàng quang không phức tạp ở phụ nữ và trẻ em gái vị thành niên. Cốm fosfomycin (chứa fosfomycin trometamol) cũng có thể tiếp tục sử dụng dự phòng nhiễm khuẩn khi sinh thiết tuyến tiền liệt ở nam giới. EMA yêu cầu các công ty cung cấp thêm dữ liệu củng cố cơ sở cho phép tiếp tục sử dụng các thuốc chứa fosfomycin trometamol và calci fosfomycin đường uống.

- Ngừng lưu hành fosfomycin đường tiêm bắp và cốm fosfomycin cho trẻ em (2 g) do không có bằng chứng rõ ràng về hiệu quả của thuốc cho chỉ định hiện tại.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

EMA khuyến cáo về cách sử dụng kháng sinh fosfomycin theo các dạng dùng khác nhau như sau:

Fosfomycin đường tĩnh mạch:

Hiện nay, fosfomycin đường tĩnh mạch chỉ nên được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng trong trường hợp không phù hợp để

sử dụng các kháng sinh khác, bao gồm viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện bao gồm viêm phổi thở máy, viêm màng não do vi khuẩn hoặc nhiễm khuẩn khó điều trị như nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn xương, khớp, nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến các nhiễm khuẩn kể trên.

Fosfomycin đường uống:

Cốm pha hỗn dịch fosfomycin trometamol 3 g và viên nang chứa calci fosfomycin đường uống có thể tiếp tục được sử dụng để điều trị viêm bàng quang cấp, không biến chứng ở phụ nữ và trẻ em gái vị thành niên. Để các chế phẩm chứa calci fosfomycin tiếp tục được lưu hành, EMA yêu cầu công ty cung cấp thêm bằng chứng về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng các chế phẩm này. Fosfomycin trometamol cũng có thể tiếp tục được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn trong trường hợp sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường trực tràng ở nam giới. EMA cũng yêu cầu cung cấp thêm thông tin để hỗ trợ đưa ra khuyến cáo về liều cho chỉ định này.

Fosfomycin không còn được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở trẻ em và dạng chế phẩm cốm 2 g dành cho trẻ em cũng sẽ bị ngừng lưu hành trên thị trường.

Fosfomycin tiêm bắp:

Các chế phẩm fosfomycin dạng tiêm bắp sẽ bị ngừng lưu hành do không có đủ bằng chứng chứng minh hiệu quả của thuốc.

Tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa fosfomycin sẽ được cập nhật để bác sĩ điều trị cân nhắc các khuyến cáo khi sử dụng thuốc.

Thông tin dành cho bệnh nhân:

- Hiện nay, kháng sinh fosfomycin tiêm tĩnh mạch chỉ được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng khi các kháng sinh khác không còn hiệu quả, bao gồm nhiễm khuẩn viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện bao gồm viêm phổi thở máy, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não do vi khuẩn hoặc nhiễm khuẩn khó điều trị như nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn xương, khớp, nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng.

- Fosfomycin dạng cốm dùng đường uống sẽ tiếp tục được sử dụng để điều trị viêm bàng quang không phức tạp ở phụ nữ và trẻ em gái vị thành niên và sử dụng dự phòng nhiễm khuẩn khi sinh thiết tuyến tiền liệt cho nam giới.

- Một số chế phẩm chứa fosfomycin (dạng tiêm bắp và dạng cốm cho trẻ em) sẽ sớm không còn được lưu hành do không có đủ bằng chứng về hiệu quả của thuốc.

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

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

Phiên bản trực tuyến của Bản tin Cảnh giác dược và các thông tin về an toàn trong sử dụng thuốc thường xuyên được cập nhật trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>