

**BỘ Y TẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



**NGUYỄN TUẤN SƠN**

**PHÂN TÍCH CÁC TRƯỜNG HỢP  
PHẢN VỆ GHI NHẬN TỪ  
BÁO CÁO ADR TẠI VIỆT NAM  
GIAI ĐOẠN 2010-2013**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

**HÀ NỘI 2015**

**BỘ Y TẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**NGUYỄN TUẤN SƠN**

**PHÂN TÍCH CÁC TRƯỜNG HỢP  
PHẢN VỆ GHI NHẬN TỪ  
BÁO CÁO ADR TẠI VIỆT NAM  
GIAI ĐOẠN 2010-2013**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

**Người hướng dẫn :**

- 1. TS. Nguyễn Hoàng Anh*
- 2. DS. Lê Thị Thùy Linh*

**Nơi thực hiện:**

*Trung tâm DI&ADR quốc gia*

**HÀ NỘI 2015**

## LỜI CẢM ƠN

Trước hết tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới **TS. Nguyễn Hoàng Anh – Phó Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, giảng viên bộ môn Dược lý trường ĐH Dược Hà Nội**. Đối với tôi, thầy luôn là tấm gương sáng về tinh thần trách nhiệm cũng như sự đam mê, nghiêm túc trong công việc.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc đến **DS Lê Thị Thùy Linh – Giảng viên trường ĐH Y Dược Hải Phòng**, chị là người đã tận tâm dìu dắt và hướng dẫn tôi. Chị đã dành rất nhiều thời gian và tâm huyết hỗ trợ và lắng nghe, giúp tôi giải quyết từ những vấn đề nhỏ nhất.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **Th.S Trần Thu Thủy, cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, chị là người đã nhiệt tình chỉ bảo và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện khóa luận.

Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới **DS. Nguyễn Hoàng Anh - cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia**. Anh là người luôn giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi hoàn thành khóa luận này

Tôi xin cảm ơn các anh chị cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi. Nơi đây luôn tạo cho tôi cảm giác gần gũi, thân thiện và gắn bó với tôi trong suốt thời gian thực hiện khóa luận. Xin cảm ơn các thầy cô giáo bộ môn Dược Lý đã hỗ trợ em thực hiện khóa luận. Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới gia đình và bạn bè tôi, những người đã luôn ở bên, động viên và khích lệ giúp tôi vượt qua những lúc khó khăn và mệt mỏi nhất trong thời gian học tập và làm việc.

Hà Nội, ngày 12 tháng 5 năm 2015

Sinh viên

Nguyễn Tuấn Sơn

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	2
1.1. TỔNG QUAN VỀ PHẢN VỆ.....	2
1.1.1. Khái niệm phản vệ.....	2
1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ.....	4
1.1.3. Tác nhân gây phản vệ .....	6
1.1.4. Dự phòng và xử trí các trường hợp phản vệ.....	8
1.1.4.1. Dự phòng phản vệ.....	8
1.1.4.2. Xử trí bằng adrenalin và các biện pháp khác.....	10
1.2. HỆ THỐNG BÁO CÁO TỰ NGUYỆN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC.....	11
1.2.1. Hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc .....	11
1.2.2. Sự hình thành tín hiệu phản vệ từ cơ sở dữ liệu về báo cáo tự nguyện ....	12
1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ CÁC TRƯỜNG HỢP PHẢN VỆ TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO TỰ NGUYỆN .....	13
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	15
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	15
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu .....	15
2.1.2. Tiêu chuẩn xác định báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ.. .....	15
2.1.3. Quy trình lựa chọn báo cáo liên quan đến các trường hợp phản vệ và báo cáo không liên quan đến các trường hợp phản vệ.....	15
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	17
2.2.1. Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ. 17	
2.2.2. Đánh giá sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ với một số thuốc cụ thể dựa trên báo cáo case và non-case.....	18
2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	19
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ.....	20
3.1. ĐẶC ĐIỂM BÁO CÁO LIÊN QUAN ĐẾN CÁC TRƯỜNG HỢP PHẢN VỆ GHI NHẬN TỪ HỆ THỐNG BÁO CÁO ADR CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2010 – 2013.....	20
3.1.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ .....	21

3.1.2.	Thông tin về bệnh nhân.....	21
3.1.2.1.	Thông tin về tuổi, giới .....	21
3.1.2.2.	Thông tin về tiền sử dị ứng .....	22
3.1.2.3.	Thông tin về bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng của bệnh nhân .....	24
3.1.3.	Thông tin về thuốc nghi ngờ.....	24
3.1.3.1.	Thông tin về đường dùng của thuốc nghi ngờ.....	24
3.1.3.2.	Thông tin về nhóm thuốc nghi ngờ gây phản vệ .....	25
3.1.3.3.	10 hoạt chất nghi ngờ nhiều nhất.....	28
3.1.4.	Thông tin về phản vệ.....	29
3.1.4.1.	Thông tin về thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ .....	29
3.1.4.2.	Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan .....	29
3.1.4.3.	Mức độ nghiêm trọng.....	31
3.1.4.4.	Đánh giá mức quy kết ADR là trường hợp phản vệ .....	31
3.1.5.	Thông tin về xử trí phản vệ.....	32
3.1.5.1.	Cách xử trí.....	32
3.1.5.2.	Kết quả sau xử trí.....	33
3.2.	ĐÁNH GIÁ SỰ HÌNH THÀNH TÍN HIỆU CỦA CÁC TRƯỜNG HỢP PHẢN VỆ VỚI MỘT SỐ THUỐC CỤ THỂ DỰA TRÊN CƠ SỞ DỮ LIỆU.....	33
3.2.1.	Đặc điểm bệnh nhân của nhóm case so với nhóm non-case.....	33
3.2.2.	Tín hiệu của các trường hợp phản vệ của một số hoạt chất trên cơ sở dữ liệu .....	34
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....		38
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....		46
KẾT LUẬN.....		46
ĐỀ XUẤT.....		47

## DANH MỤC KÍ HIỆU VÀ CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADR	Adverse drug reactions – Phản ứng có hại của thuốc
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical – Hệ thống phân loại thuốc dựa trên cơ quan giải phẫu, tác dụng điều trị, tính chất hóa học
PEF	Peak expiratory flow – Lưu lượng đỉnh thở ra
WAO	World Allergy Organization - Tổ chức dị ứng thế giới
UMC	Uppsala Monitoring Centre - Trung tâm theo dõi Uppsala
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs - Thuốc chống viêm không steroid
NIAID/FAAN	Viện Quốc Gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ và Hệ thống giám sát Phản vệ và Dị ứng thức ăn
ROR	Reporting odds ratio - Tỷ suất chênh báo cáo
CI <sub>95%</sub>	Khoảng tin cậy 95%
SpO <sub>2</sub>	Độ bão hòa oxi trong máu
WHO	World Health Organization-Tổ chức Y tế Thế Giới

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Một số định nghĩa liên quan đến phản vệ	Trang 3
Bảng 1.2: Tiêu chuẩn chẩn đoán các trường hợp phản vệ	Trang 5
Bảng 3.1: Thông tin về tiền sử dị ứng của bệnh nhân	Trang 22
Bảng 3.2: Thông tin về thuốc đã từng gây dị ứng và thuốc nghi ngờ cùng nhóm trong báo cáo phản vệ	Trang 23
Bảng 3.3: Thông tin về bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng	Trang 24
Bảng 3.4: Đường dùng của thuốc nghi ngờ	Trang 25
Bảng 3.5: Thông tin về nhóm thuốc nghi ngờ gây phản vệ	Trang 26
Bảng 3.6: 10 hoạt chất nghi ngờ nhiều nhất	Trang 28
Bảng 3.7 :Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ	Trang 29
Bảng 3.8: Biểu hiện phản vệ trên bệnh nhân	Trang 30
Bảng 3.9: Biểu hiện nghiêm trọng ghi nhận từ báo cáo phản vệ	Trang 31
Bảng 3.10: Cách xử trí ghi nhận từ báo cáo phản vệ	Trang 32
Bảng 3.11: Đặc điểm bệnh nhân giữa nhóm case và non-case	Trang 34
Bảng 3.12: ROR hiệu chỉnh của những thuốc hình thành tín hiệu phản vệ	Trang 35

## DANH MỤC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 2.1: Quy trình lựa chọn báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ	Trang 16
Hình 3.1: Kết quả quy trình lựa chọn báo cáo case và non-case	Trang 20
Hình 3.2: Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ theo từng năm	Trang 21



## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Phản vệ là một là phản ứng dị ứng nghiêm trọng, khởi phát nhanh và có thể gây tử vong [52]. Đây được coi là một trong những trường hợp nguy hiểm nhất trên lâm sàng do diễn biến nhanh, có thể gây tử vong và không thể dự đoán được. Trên thế giới, tỷ lệ các trường hợp phản vệ được báo cáo hàng năm vào khoảng 3,2-49,8/100.000 dân. Hiện nay, việc sử dụng rộng rãi các thuốc trong điều trị, số trường hợp phản vệ do thuốc ngày càng tăng và gây ra nhiều hậu quả đáng tiếc [48].

Tại nhiều quốc gia, các nghiên cứu về các trường hợp phản vệ dựa trên dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện đã được thực hiện. Đây là nguồn dữ liệu quan trọng để đánh giá việc hình thành tín hiệu và đưa ra những cảnh báo kịp thời liên quan đến an toàn trong sử dụng thuốc. Tại Việt Nam, theo tổng kết của Trung tâm DI & ADR Quốc gia, trong năm 2012 đã có 374 báo cáo phản vệ được tiếp nhận chiếm 11,55% toàn bộ báo cáo ADR [8]. Đây là một con số lớn và đáng quan tâm về tình hình phản vệ ở Việt Nam. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá chi tiết về báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam.

Xuất phát từ thực tế trên, với mục đích cung cấp thông tin giúp thực hành dự phòng, phát hiện và xử trí phản vệ hợp lý, chúng tôi thực hiện đề tài “Phân tích các trường hợp phản vệ ghi nhận từ báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2010-2013” với hai mục tiêu sau:

1. Khảo sát đặc điểm các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR của Việt Nam giai đoạn 2010 - 2013.
2. Đánh giá sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ với một số thuốc cụ thể dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR.

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Tổng quan về phản vệ

#### 1.1.1. Khái niệm phản vệ

Vào năm 1901, thuật ngữ “phản vệ - anaphylaxis” lần đầu tiên được sử dụng bởi Charles Richet và Paul để mô tả hiện tượng quan sát được khi tiêm dung dịch glycerin chiết xuất từ sợi xúc tu một loài sứa biển vào vịt, thỏ và sau đó là chó. Ý định ban đầu của thí nghiệm là tạo miễn dịch với độc tố của loài sứa biển cho các vật nuôi này. Tuy nhiên, khi thực hiện họ đã thấy có một hiện tượng khác xảy ra. Sau lần tiêm thứ nhất nhằm “tạo miễn dịch”, những con chó nhạy cảm hơn với độc tố ở lần tiêm thứ hai, chúng mê mẫn và chết nhanh chóng. Phản ứng xảy ra ở liều thấp hơn liều tạo miễn dịch rất nhiều, hơn nữa hình thức tử vong cũng khác với khi dùng liều độc. Điều này diễn ra trái ngược với ý định tạo miễn dịch ban đầu và họ gọi hiện tượng này là phản vệ - anaphylaxis ("ana" trong tiếng Hy Lạp có nghĩa là "chống lại" còn "phylaxis" nghĩa là "bảo vệ"). Phát hiện này đã giúp Charles Richet đoạt giải Nobel năm 1913 [34].

Khái niệm này nhanh chóng được công nhận trên lâm sàng. Đến năm 1925, Arthur Coca đã viết một chương về phản vệ trong cuốn sách về miễn dịch của ông. Tuy nhiên, vào thời điểm đó, hiểu biết về hiện tượng này mới chỉ dừng lại trên một số mô hình động vật, và cũng chưa ghi nhận được ca tử vong nào do tăng nhạy cảm trên người, mặc dù có rất nhiều bệnh nhân phải tiêm thuốc trong khoảng thời gian dài. Vì thế một câu hỏi được đặt ra là: liệu con người có thuộc nhóm động vật miễn nhiễm với phản vệ? [34].

Đến khi thuốc được sử dụng rộng rãi hơn, đã có những bằng chứng cho thấy con người cũng có nguy cơ gặp phản vệ và đến năm 1945, hiện tượng này đã được Robert Cooke định nghĩa là một tuýp miễn dịch đặc biệt của protein cảm ứng (hapten) nhạy cảm trong cơ thể người hoặc động vật và có thể coi phản vệ như một loại dị ứng [34].

Cùng với sự gia tăng chóng mặt các loại thuốc mới và việc kê đơn nhiều thuốc một lúc, thì số lượng các trường hợp phản vệ cũng tăng lên tương ứng, phần nhiều trong số đó xảy ra qua trung gian miễn dịch IgE. Do đó, vào năm 1970, phản vệ (anaphylaxis) được định nghĩa là "một phản ứng dị ứng toàn thân khởi phát nhanh

do sự giải phóng IgE của các chất trung gian từ tế bào mast và basophil". Tuy nhiên đã có những trường hợp ghi nhận được, phản ứng xảy ra theo một cơ chế khác mà không liên quan đến trung gian miễn dịch IgE. Vì vậy, thuật ngữ "anaphylactoid reaction" đã được ra đời để mô tả những biến cố có biểu hiện lâm sàng tương tự nhưng không qua trung gian miễn dịch IgE [34].

Kể từ khi xuất hiện, đã có nhiều tranh luận về thuật ngữ này, năm 2003, Tổ chức Dị ứng Thế giới (WAO) đã đề nghị không sử dụng thuật ngữ "anaphylactoid" và tất cả các biến cố trên, bất kể thông qua cơ chế nào cũng đều gọi chung là phản vệ (anaphylaxis). Trong đó, phản vệ được phân loại theo cơ chế thông qua miễn dịch hoặc không thông qua miễn dịch. Các trường hợp phản vệ không thông qua miễn dịch được coi là tương tự thuật ngữ "anaphylactoid", và các trường hợp thông qua miễn dịch tiếp tục được phân thành nhóm qua trung gian IgE và không qua IgE [19, 20]. Tuy nhiên, cho đến nay thuật ngữ "anaphylactoid" vẫn được nhiều nghiên cứu sử dụng. Sự khác biệt giữa việc sử dụng các thuật ngữ "anaphylaxis" và "anaphylactoid" của WAO so với cách định nghĩa trước đây được trình bày trong bảng 1.1

**Bảng 1.1 Một số định nghĩa liên quan đến phản vệ [34]**

<b>Định nghĩa</b>	<b>Định nghĩa theo WAO</b>	<b>Định nghĩa trước đây</b>
Phản vệ - anaphylaxis	Có thể có hoặc không thông qua cơ chế miễn dịch	Chỉ sử dụng cho các trường hợp phản vệ thông qua trung gian IgE
Anaphylactoid	Không sử dụng	Chỉ sử dụng cho các trường hợp phản vệ không thông qua trung gian IgE
Ví dụ về phản vệ - Phản ứng xảy ra khi truyền máu liên quan tới IgG hoặc IgM  - Phản vệ do chất cản quang (giải phóng trực tiếp histamin)  - Phản vệ do dị ứng tôm	- Phản vệ thông qua miễn dịch, không qua trung gian IgE  - Phản vệ không thông qua miễn dịch  - Phản vệ thông qua miễn dịch, qua trung gian IgE	- Anaphylactoid reaction  - Anaphylactoid reaction  - Anaphylaxis

Các cuộc tranh luận này vẫn tiếp diễn với nỗ lực đưa ra một định nghĩa được chấp nhận rộng rãi. Tháng 7 năm 2005, Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ phối hợp với Hệ thống giám sát Phản vệ và Dị ứng thức ăn đã triệu tập cuộc họp thứ hai về phản vệ, với đại diện từ 16 tổ chức và các cơ quan chính phủ khác nhau đến từ Bắc Mỹ, Châu Âu, và Úc. Tại đây, các chuyên gia đã thống nhất đưa ra một định nghĩa rộng về phản vệ như sau: "phản vệ là một phản ứng dị ứng nghiêm trọng, khởi phát nhanh và có thể gây tử vong". Định nghĩa này nhằm phản ánh diễn biến và mức độ nghiêm trọng của phản vệ và có thể sử dụng cho cả giới y khoa và trong cộng đồng [48].

### **1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ**

Biểu hiện lâm sàng của phản vệ có thể xuất hiện trên bất kỳ hệ cơ quan nào, nhưng chủ yếu gặp trên da, hệ hô hấp, hệ tiêu hóa và hệ tim mạch. Các dấu hiệu và triệu chứng rất đa dạng bao gồm: mày đay, phù mạch, khó thở, thở khò khè, phù nề đường hô hấp trên, chóng mặt, hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, đỏ da, nhức đầu và đau ngực [52].

Để xác định các trường hợp phản vệ thì không có tiêu chuẩn vàng mà đều dựa vào các triệu chứng trên lâm sàng và đã có nhiều bộ tiêu chí đã được đề xuất như tiêu chí của Viện Quốc gia về Dị ứng và bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ [48], của Hội hội sức Anh [52] và của Ruggeberg và cộng sự [45]. Trong đó, tiêu chuẩn xác định của Viện Quốc gia về Dị ứng và bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ là bộ tiêu chí được áp dụng trong hầu hết các nghiên cứu cũng như hướng dẫn của các hội chuyên môn về phản vệ. Kết quả từ một nghiên cứu so sánh giữa bộ tiêu chí này với bộ tiêu chí của Ruggeberg và cộng sự áp dụng trong chẩn đoán các trường hợp phản vệ đã cho kết quả tương đồng [17]. Tiêu chuẩn này được xây dựng với mục tiêu giúp cho việc chẩn đoán đơn giản, nhanh chóng. Bộ tiêu chí cụ thể này được trình bày trong bảng 1.2 dưới đây

**Bảng 1.2: Tiêu chuẩn chẩn đoán các trường hợp phản vệ [48]**

Bệnh nhân sẽ được chẩn đoán là phản vệ khi thỏa mãn một trong ba tiêu chí sau:
<p><u>Tiêu chí 1.</u> Khởi phát cấp tính, có tổn thương của da/niêm mạc, hoặc cả hai (ví dụ, ban mề đay, ngứa hoặc ban đỏ giãn mạch, sưng môi-lưỡi-lưỡi gà)</p> <p><b>VÀ ÍT NHẤT MỘT TRONG CÁC TRIỆU CHỨNG SAU</b></p> <p>a. Tổn thương đường hô hấp (ví dụ khó thở, thở khò khè, co thắt phế quản, thở rít, giảm PEF, giảm oxy máu)</p> <p>b. Hạ huyết áp, hoặc có triệu chứng liên quan (ví dụ ngất, tiểu không tự chủ)</p> <p><u>Tiêu chí 2.</u> Hai hoặc nhiều triệu chứng sau đây xảy ra nhanh chóng sau khi tiếp xúc với một dị nguyên có khả năng gây dị ứng:</p> <p>a. Tổn thương trên da/niêm mạc (như ban mề đay, ngứa hoặc ban đỏ giãn mạch, sưng môi-lưỡi-lưỡi gà)</p> <p>b. Tổn thương đường hô hấp (như khó thở, thở khò khè, co thắt phế quản, thở rít, giảm PEF, giảm oxy máu)</p> <p>c. Hạ huyết áp hoặc các triệu chứng liên quan (như ngất, tiểu không tự chủ)</p> <p>d. Triệu chứng tiêu hóa dai dẳng (như đau quặn bụng, nôn)</p> <p><u>Tiêu chí 3.</u> Hạ huyết áp xảy ra nhanh chóng sau khi tiếp xúc với chất gây dị ứng đã được biết đến:</p> <p>a. Trẻ sơ sinh và trẻ em: huyết áp tâm thu thấp (tùy theo độ tuổi) hoặc giảm hơn 30% huyết áp tâm thu *</p> <p>b. Người lớn: huyết áp tâm thu &lt; 90 mmHg hoặc giảm hơn 30% so với huyết áp bình thường</p>

\* Huyết áp tâm thu thấp ở trẻ em được định nghĩa là nhỏ hơn 70 mmHg với trẻ em 1 tháng đến 1 năm; nhỏ hơn  $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{số tuổi}])$  với trẻ em 1 đến 10 tuổi và nhỏ hơn 90 mmHg với trẻ 11-17 tuổi.

Các tiêu chuẩn này tuy không bao quát được 100% nhưng được tin tưởng có khả năng giúp chẩn đoán được ít nhất 95% các trường hợp phản vệ. Do phần lớn các trường hợp phản vệ đều có triệu chứng trên da và đã được ghi nhận trong hơn

80% trường hợp khi đánh giá nên có trên 80% trường hợp phản vệ được xác định bởi tiêu chí 1, ngay cả khi không biết nguyên nhân và tình trạng dị ứng của bệnh nhân [48]. Tuy nhiên, triệu chứng trên da vẫn có thể không xuất hiện trong 20% các trường hợp phản vệ, đặc biệt trong trường hợp trẻ em dị ứng với thức ăn hoặc nọc độc của côn trùng [11, 47]. Do đó, ở những bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng hoặc có khả năng phơi nhiễm với dị nguyên, tiêu chí 2 sẽ là cơ sở để chẩn đoán phản vệ. Triệu chứng trên tiêu hóa được coi như một đích phản ứng bởi nó liên quan đến mức độ nghiêm trọng của phản vệ [13]. Còn tiêu chí cuối cùng (hạ huyết áp quá mức sau khi tiếp xúc với một nguyên nhân gây dị ứng đã được biết đến) ít gặp hơn [41].

### **1.1.3. Tác nhân gây phản vệ**

Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy những tác nhân gây phản vệ chủ yếu là thức ăn, nọc độc côn trùng và thuốc [49]. Nguy cơ gây phản vệ của các tác nhân phụ thuộc tuổi, vùng, mức độ phơi nhiễm, nhưng cũng phụ thuộc nhiều vào nguồn dữ liệu. Trong một nghiên cứu từ các bác sĩ thực tập ở Đức, các học viên nói chung và bác sĩ da liễu coi nọc độc là nguyên nhân phổ biến nhất của phản vệ, trong khi các bác sĩ X quang và bác sĩ ung thư lại cho rằng thuốc mới là nguyên nhân hay gặp nhất [64].

#### **Thức ăn**

Phản vệ do thực phẩm là nguyên nhân hàng đầu của các ca cấp cứu tại Mỹ, đặc biệt với trẻ em [26]. Thực phẩm hay gây dị ứng khác nhau giữa các quốc gia và phụ thuộc vào thói quen ăn uống của từng nơi. Ở Mỹ, thực phẩm gây dị ứng nhiều nhất là đậu, trong khi ở Hồng Kông và Nam Âu lại là hải sản. Hầu hết các trường hợp phản vệ xảy ra khi sử dụng thức ăn qua đường thực quản, tuy nhiên, cũng đã có những bệnh nhân bị phản vệ do hít phải chất gây dị ứng từ cá, động vật có vỏ, đậu nành, ngũ cốc, trứng, sữa... trong không khí khi nấu hoặc chế biến thực phẩm [34].

#### **Nọc độc côn trùng**

Kết quả phân tích các nghiên cứu gần đây về phản vệ cho thấy phản vệ do côn trùng chiếm 7,3-59% tổng số các trường hợp được báo cáo. Ở Đức mỗi năm có khoảng 20 người chết vì phản vệ do côn trùng đốt. Nọc độc gây phản vệ hoặc các phản ứng dị ứng khác có nguồn gốc chủ yếu từ bộ Cánh màng (Hymenoptera), hay gặp nhất là ong mật, đôi khi là những loài ong khác hoặc kiến. Vết đốt của côn trùng khác như muỗi, rệp, bọ chét, muỗi vằn tuy hiếm nhưng cũng có thể gây ra các phản ứng dị ứng toàn thân [49].

### **Thuốc**

Kết quả từ một nghiên cứu tại Úc của Liew và Williamson cho thấy thuốc là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do phản vệ [31]. Theo hướng dẫn của WAO, các nhóm được lý thường gây phản vệ là, kháng virus, kháng nấm và NSAIDs [51]. Trong một nghiên cứu tại Thụy Sĩ về các trường hợp phản vệ nghiêm trọng với triệu chứng trên tuần hoàn, số ca phản vệ do thuốc gần gấp đôi số ca do thức ăn, trong đó, NSAIDs là nhóm thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất sau đó là thuốc kháng sinh [49]. Tuy nhiên đối với các vùng khác nhau trên thế giới thì tỷ lệ thuốc nghi ngờ gây phản vệ khác nhau do dịch tễ và thói quen sử dụng thuốc của bác sĩ và cộng đồng.

#### *Kháng sinh*

Phản vệ là một phản ứng nguy hiểm có thể xảy ra khi dùng kháng sinh, phản ứng này thường qua trung gian miễn dịch IgE. Vì vậy các triệu chứng xảy ra rầm rộ do sự giải phóng histamin và các chất gây nên quá trình viêm ngay sau khi hapten và kháng thể tương tác với nhau [34].

#### *NSAIDs*

Phản vệ khi dùng NSAID có thể thông qua trung gian miễn dịch IgE nhưng cũng có một số ít bệnh nhân phản vệ không thông qua trung gian miễn dịch IgE mà theo con đường COX-1 [34].

#### *Thuốc gây mê và thuốc gây tê*

Phản vệ trong quá trình gây mê là phản ứng nghiêm trọng và rất dễ gây tử vong. Trong quá trình gây mê, bệnh nhân phải dùng rất nhiều thuốc, tuy nhiên,

nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nguyên nhân hàng đầu gây phản vệ trong quá trình gây mê là thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ (NMBA) [10],[49].

Thuốc gây tê là tác nhân thường gặp gây ra các phản ứng dị ứng kiểu phản vệ. Cơ chế phản ứng dị ứng do thuốc gây tê vẫn chưa được làm rõ, phản vệ do thuốc gây tê thường được cho là không qua trung gian miễn dịch. Nếu phản vệ trong quá trình gây mê thông qua trung gian miễn dịch IgE sẽ đặc biệt nghiêm trọng [49].

#### *Chất cản quang*

Việc sử dụng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính càng ngày càng tăng thì chất cản quang được sử dụng ngày càng nhiều. Mặc dù từ khi chất cản quang không ion hóa nồng độ thấp được sử dụng thay cho chất cản quang ion hóa nồng độ cao thì nguy cơ bị dị ứng giảm mạnh, nhưng theo ước tính vẫn có 1-3 trường hợp tử vong do phản vệ xảy ra trên 100.000-1.000.000 lượt dùng nhóm này [27]. Phản ứng dị ứng sau khi dùng chất cản quang thường xảy ra ngay lập tức (trong vòng 1 giờ) với cơ chế dị ứng thông qua trung gian miễn dịch IgE [49].

### **1.1.4. Dự phòng và xử trí các trường hợp phản vệ**

Với mục tiêu giảm thiểu các tai biến, tử vong do các trường hợp phản vệ gây ra, các hội chuyên môn trên thế giới đã đưa ra những hướng dẫn rất đầy đủ về cách dự phòng và xử trí các trường hợp phản vệ. Tại Việt Nam, ngày 4/5/1999, Bộ Y tế cũng ban hành thông tư 08/1999/TT-BYT để hướng dẫn các thầy thuốc tại các cơ sở khám chữa bệnh trong cả nước về cách dự phòng và xử trí [3].

#### **1.1.4.1. Dự phòng phản vệ**

Theo thông tư 08, Bộ Y tế yêu cầu các cơ sở khám chữa bệnh phải thực hiện đầy đủ các biện pháp dự phòng phản vệ cho bệnh nhân bằng cách khai thác kỹ tiền sử dị ứng. Bên cạnh đó, riêng với penicillin và streptomycin trước khi tiêm phải làm test thử phản ứng cho bệnh nhân [3].

#### *Khai thác tiền sử dị ứng*



Khai thác tiền sử dị ứng thuốc đã được nhiều tác giả nhấn mạnh vai trò trong các bệnh dị ứng nói chung và dị ứng thuốc nói riêng. Đã có một số bằng chứng cho rằng các bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc có thể làm tăng nguy cơ dị ứng với các thuốc khác. Bình thường rủi ro xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng với các thuốc sulfonamid hoặc thuốc chống co giật chỉ vào khoảng 1/5000, nhưng nếu trong gia đình có một thành viên bị dị ứng với thuốc đó thì nguy cơ ấy tăng lên đáng kể đến 1/4. Do đó, việc sử dụng thuốc trên các bệnh nhân đã từng có tiền sử dị ứng đều cần phải lưu ý. Như vậy dù có liên quan ít hay nhiều với thuốc đã gây dị ứng trước đây thì cũng rất cần được cảnh báo về hiện tượng phản ứng chéo khi dùng thuốc [4].

Trước khi vào viện, bệnh nhân cần được khai thác triệt để tiền sử dị ứng theo trình tự đã được ghi rõ trong thông tư 08 của Bộ Y tế. Các thông tin khai thác được sẽ được ghi vào sổ bệnh án hoặc sổ khám bệnh. Khi phát hiện người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc sốc phản vệ với một loại thuốc gì, thì bác sỹ phải cấp cho người bệnh một phiếu ghi rõ các thuốc gây dị ứng và nhắc người bệnh đưa phiếu này cho thầy thuốc mỗi khi khám chữa bệnh [3].

### ***Test da***

Test da (test lấy da, test trong da) là những thủ thuật quan trọng trên lâm sàng với mục đích xác định nguyên nhân gây phản ứng quá mẫn và đảm bảo an toàn khi sử dụng thuốc. Nguyên tắc test da là dựa trên cơ chế bệnh sinh của phản ứng dị ứng thuốc gây phản vệ [12]. Test lấy da được chỉ định trên các bệnh nhân có cơ địa dị ứng nhưng bắt buộc phải tiêm thuốc có nguy cơ cao gây dị ứng hoặc bệnh nhân phải tiêm thuốc có thể bị dị ứng chéo với thuốc đã từng dị ứng. Test này được cân nhắc để sàng lọc khởi đầu do đơn giản, nhanh, chi phí thấp và có tính đặc hiệu cao. Test trong da thực hiện bằng cách tiêm dung dịch vô khuẩn pha loãng dị nguyên bề mặt vào hạ bì, và đọc kết quả sau 20 phút [12]. Test này được chỉ định cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng và test lấy da âm tính [4]. Độ nhạy, tính đặc hiệu hay độ chính xác khi âm tính phụ thuộc loại thuốc nghi ngờ. Một số thuốc có độ nhạy cao như kháng sinh penicillin, cephalosporin, nhưng cũng có thuốc độ nhạy chỉ ở mức trung bình hoặc thấp như sulfonamid, quinolon, macrolid và các thuốc kháng khuẩn

khác. Tỷ lệ dương tính đúng hiếm khi được kiểm tra vì lý do đạo đức. Những test này tuân theo quy trình chuẩn và được thực hiện bởi những người đã qua đào tạo, tuy nhiên nồng độ dị nguyên đối với từng thuốc và công cụ test chuẩn lại chưa rõ ràng. Hơn nữa đối với những thuốc ở dạng tiền chất và có thể tạo miễn dịch thì chỉ có test kích thích mới xác định được có phải nguyên nhân gây phản vệ hay không [34].

### ***Test kích thích***

Test kích thích đã trở thành tiêu chuẩn vàng để xác định một loại thuốc gây phản vệ trong trường hợp dùng nhiều thuốc. Test kích thích có độ nhạy cao nhất, nhưng chỉ có thể được thực hiện trong những điều kiện được giám sát chặt chẽ và tại các trung tâm chuyên trách nhất định với điều kiện chăm sóc đặc biệt [34]. Những test này đặc biệt cần thiết với những kháng sinh không thuộc nhóm beta-lactam, hoặc kháng sinh beta-lactam nhưng test da cho kết quả âm tính. Test này nên được thực hiện sau một khoảng thời gian nhất định từ khi xảy ra phản ứng dị ứng (ít nhất là 1 tháng) bằng cách sử dụng lại thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Đường dùng khi thực hiện test phụ thuộc vào loại thuốc bị nghi ngờ. Hiện tại phương pháp này chưa phổ biến ở Việt Nam [4],[34].

### **1.1.4.2. Xử trí bằng adrenalin và các biện pháp khác**

#### ***Sử dụng adrenalin hợp lý***

Adrenalin là thuốc quan trọng nhất và không có chống chỉ định tuyệt đối trong cấp cứu phản vệ. Ngoài adrenalin, không có loại thuốc nào khác có thể tác động lên nhiều hệ cơ quan, bao gồm cả việc dự phòng và cấp cứu trong trường hợp tắc nghẽn đường thở khi bệnh nhân bị sốc. Adrenalin hiệu quả nhất khi dùng ngay sau khi khởi phát triệu chứng và nếu không được sử dụng kịp thời sẽ làm tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân [49].

Mặc dù đều coi adrenalin là thuốc đầu tay trong phản vệ nhưng liều dùng và đường dùng trong hướng dẫn năm 1999 của Bộ Y tế và các hướng dẫn gần đây trên thế giới lại có những điểm khác biệt. Liều tiêm adrenalin được khuyến cáo là 0,01

mg/kg cho cả trẻ em lẫn người lớn, tối đa 0,3 mg với trẻ em. Tuy nhiên, liều của người lớn trong hướng dẫn của Bộ Y tế là 0,5-1mg khác với các hướng dẫn còn lại (tối đa 0,5 mg) [3]. Bên cạnh đó, trong khi tất cả các hướng dẫn khác đều khuyên nên sử dụng đường tiêm bắp cho lần tiêm đầu tiên thì hướng dẫn của Bộ y tế chỉ có đường tiêm dưới da. Sau liều tiêm đầu tiên, adrenalin sẽ được tiêm nhắc lại sau từ 5-15 phút (tùy hướng dẫn) nếu cần. Nếu sau 1-2 liều nhắc lại, huyết áp bệnh nhân vẫn không ổn định thì việc thiết lập một đường truyền tĩnh mạch và theo dõi chặt chẽ huyết áp là cần thiết [3, 16, 38, 51, 52].

### ***Các biện pháp khác***

Bên cạnh adrenalin, tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân, điều kiện trang thiết bị và trình độ chuyên môn của từng bệnh viện, có thể cân nhắc dùng thêm thuốc hoặc biện pháp can thiệp khác bao gồm đảm bảo oxy, truyền dịch, sử dụng thuốc kích thích beta-2 đường hít tác dụng ngắn, kháng histamin H<sub>1</sub>, kháng histamin H<sub>2</sub>, corticoid đường toàn thân, thuốc co mạch và truyền dịch như những chỉ định hàng hai và hàng ba. Sau khi huyết áp ổn định cần theo dõi bệnh nhân ít nhất 24 giờ [3, 16, 38, 51, 52].

## **1.2. Hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc**

### **1.2.1. Hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc**

Hệ thống báo cáo tự nguyện về ADR được định nghĩa là “hệ thống thu thập các báo cáo về phản ứng có hại của thuốc, được các cán bộ y tế cũng như các công ty sản xuất kinh doanh dược phẩm báo cáo một cách tự nguyện về cơ quan có thẩm quyền quản lý về các phản ứng có hại của thuốc” [61].

Mục đích chính của hệ thống này là phát hiện kịp thời các tín hiệu về an toàn thuốc, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về các đối tượng và yếu tố nguy cơ. Sau đó, tín hiệu sẽ được đánh giá và phân tích sâu hơn để đưa ra các can thiệp quản lý kịp thời. Báo cáo ADR tự nguyện sẽ đặc biệt có ích khi phát hiện những phản ứng hiếm gặp và xảy ra muộn, bởi vì hệ thống có khả năng theo dõi trong suốt vòng đời của thuốc [42], [61].

Trên thế giới, hầu hết các nước đều có trung tâm hoặc đơn vị Cảnh giác dược quốc gia để theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Nhiệm vụ chủ yếu của các trung tâm này là thu thập báo cáo ADR tự nguyện, sau đó tiến hành thẩm định phản hồi đến người báo cáo và cơ quan quản lý ở quốc gia mình. Những báo cáo này sau đó được gửi về Trung tâm theo dõi ADR tại Uppsala, Thụy Điển (Trung tâm WHO–UMC). Tại đây, thông tin về báo cáo ADR từ nhiều quốc gia sẽ được tổng hợp vào hệ thống, được theo dõi và đánh giá sâu hơn bằng các kỹ thuật khai phá dữ liệu. Các tín hiệu, cảnh báo về ADR nghiêm trọng của trung tâm này sẽ được phản hồi về cho các trung tâm Cảnh giác dược quốc gia [33], [61].

Ở Việt Nam, hệ thống báo cáo ADR tự nguyện đã được triển khai từ năm 1994 với sự ra đời của 2 trung tâm theo dõi ADR phía Bắc và phía Nam. Năm 2009, Trung tâm DI & ADR Quốc gia được Bộ Y tế thành lập với mong muốn hoạt động của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện sẽ ngày càng có hiệu quả [66].

### **1.2.2. Sự hình thành tín hiệu phản vệ từ cơ sở dữ liệu về báo cáo tự nguyện**

Chức năng quan trọng nhất của hệ thống báo cáo tự nguyện là khả năng phát hiện tín hiệu và đưa ra cảnh báo sớm về mối liên quan giữa một biến cố bất lợi với một thuốc cụ thể, ngay cả với những phản ứng không định trước như phản vệ [14], [22].

Theo Tổ chức Y tế thế giới, tín hiệu được định nghĩa là thông tin ghi nhận được về mối quan hệ nhân quả tiềm tàng giữa một biến cố bất lợi nào đó với việc sử dụng thuốc. Thông tin này có thể chưa được mô tả hoặc mô tả chưa đầy đủ trong y văn trước đó [35].

Đối với cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện, phương pháp phát hiện tín hiệu được nhiều trung tâm Cảnh giác dược các nước sử dụng hiện nay là phương pháp phát hiện tỷ lệ không cân xứng (measure of disproportionality) bằng cách thống kê toàn bộ dữ liệu có được [58]. Phương pháp này có thể áp dụng để phát hiện và đánh giá tín hiệu về mối quan hệ giữa ADR và thuốc và mối quan hệ giữa các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân.

Người ta sử dụng một trong các cách ước tính tỷ lệ: ROR (Reporting Odds Ratio), PRR (Proportional Reporting Ratio) hoặc chỉ số Yule's Q kết hợp với một số thông số bổ sung như kiểm định  $X^2$ , giới hạn dưới khoảng tin cậy 95%. Để lựa chọn được phương pháp phát hiện tín hiệu hợp lý còn phụ thuộc vào cơ sở dữ liệu cụ thể và mục tiêu sàng lọc dữ liệu [37]. Các phương pháp trên có độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau và đều có nguy cơ mắc các sai số như: sai số do lan truyền thông tin, sai số khả năng và chưa có phương pháp nào được coi là chuẩn vàng cho việc phát hiện và đánh giá tín hiệu [39], [59]. Tuy nhiên việc phát hiện tín hiệu vẫn có vai trò quan trọng trong Cảnh giác dược vì đó là bằng chứng rõ ràng nhất để gửi tới các cơ quan quản lý để từ đó đưa ra những quyết định và khuyến cáo kịp thời với mục tiêu an toàn sử dụng thuốc.

### **1.3. Một số nghiên cứu về các trường hợp phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện**

Trên thế giới, tỷ lệ các trường hợp phản vệ được báo cáo hàng năm vào khoảng 3,2-49,8/100.000 dân, tỷ lệ này dường như có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây [15, 21, 30, 50, 53]. Trong số nguyên nhân gây phản vệ, thuốc là một trong những nguyên nhân chính được ghi nhận trong hầu hết các nghiên cứu [56]. Một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu của Bồ Đào Nha cũng đưa ra tỷ lệ các trường hợp phản vệ do thuốc được báo cáo tại nước này trong vòng 10 năm là 0,79 trường hợp trên 100.000 dân [44]. Tuy nhiên, cần phải chú ý rằng chỉ có 5-10% các trường hợp ADR trên thực tế được báo cáo cho hệ thống Cảnh giác dược thậm chí với cả những ADR nghiêm trọng [9, 25, 53]. Kết quả cũng cho thấy xu hướng tăng đối với báo cáo liên quan đến trường hợp phản vệ ở cả người lớn và trẻ em trong thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, xu hướng này có lẽ là do sự gia tăng tổng thể trong báo cáo ADR và tỷ lệ giữa báo cáo liên quan đến phản vệ trên tổng số các báo cáo ADR không thay đổi đáng kể (dao động trong khoảng 5-7% theo từng năm) [44]. Tại Pháp, kết quả từ cơ sở dữ liệu cho thấy trong vòng 9 năm (2002-2010) đã có 333 trường hợp phản vệ được báo cáo tới hệ thống Cảnh giác dược. Trong đó tỷ lệ phản vệ là 76,6%, các phản ứng toàn thân nghiêm trọng là 10,5%, trường hợp phù

thanh quản cấp tính là 9%, co thắt phế quản nghiêm trọng chiếm 2,1%, và đặc biệt có 6 trường hợp tử vong (1,8%) đã được ghi nhận [43]. Còn tại Hà Lan, theo kết quả một nghiên cứu trong vòng 20 năm (1974-1994) đã ghi nhận được 992 báo cáo liên quan đến các trường hợp phản vệ [57]. Hai nghiên cứu này, tuy không đưa ra một tỷ lệ về báo cáo phản vệ trong toàn bộ báo cáo ADR, nhưng những con số không hề nhỏ như trên rất đáng quan tâm.

Phản ứng phản vệ là phản ứng không dự đoán được và có thể xảy ra khi sử dụng bất kỳ loại thuốc nào. Trong nghiên cứu tại Pháp, đã có 48 thuốc được quy kết là nguyên nhân gây ra các trường hợp phản vệ được báo cáo. Trong đó kháng sinh (49,6%), đặc biệt là kháng sinh  $\beta$ -lactam được báo cáo nhiều nhất, thuốc giãn cơ với 23% báo cáo cũng là nguyên nhân phổ biến. Kết quả từ nghiên cứu cũng cho thấy xu hướng tăng số lượng các trường hợp phản vệ liên quan đến các dẫn xuất gadolinium [43]. Tại Hà Lan các thuốc được báo cáo trong tổng số 992 báo cáo phản vệ cũng rất đa dạng và bao gồm: glafenin (326 báo cáo), các chế phẩm phối hợp với (propy) phenazon hay propyphenazon/phenacetin (39), diclofenac (30), dextran (20), ibuprofen (14), floctafenin (12), sulfamethoxazol kết hợp với trimethoprim (12), và trimethoprim (11) [57]. Trong các báo cáo ADR, phản vệ do kháng sinh, các thuốc NSAID và thuốc gây mê là những nhóm nguyên nhân có tỷ lệ cao và được quan tâm nhất [10,30, 36, 46].

Theo Trung tâm DI &ADR Quốc gia, chỉ trong 6 tháng đầu năm 2013 đã có 18 báo cáo phản vệ với thuốc nghi ngờ là kháng sinh ceftazidim trong đó 2 trường hợp đã tử vong [6]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá chi tiết về các báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

## CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc do cán bộ y tế gửi về (báo cáo ADR) trên phạm vi cả nước giai đoạn 2010 - 2013. Mỗi bản báo cáo ADR bao gồm các thông tin về: bệnh nhân, thuốc nghi ngờ, thuốc dùng đồng thời, biểu hiện phản ứng, cách xử trí và người báo cáo.

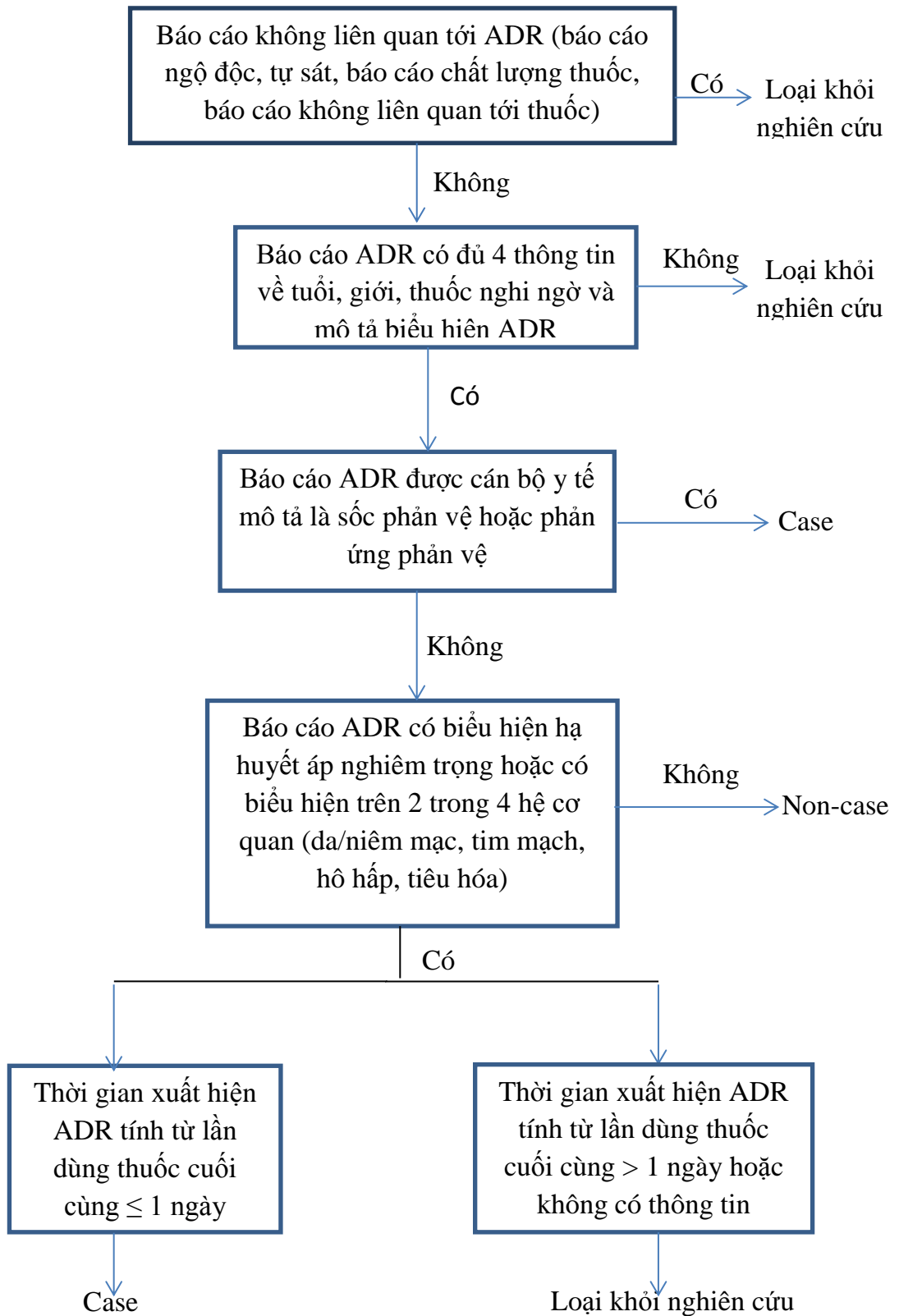
#### 2.1.2. Tiêu chuẩn xác định báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ

Nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán các trường hợp phản vệ của Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ [48] để xác định các trường hợp phản vệ (tham khảo tại mục 1.2). Áp dụng vào nghiên cứu, các trường hợp phản vệ được lựa chọn nếu thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau:

- Được cán bộ y tế mô tả là sốc phản vệ hoặc phản ứng phản vệ
- ADR xuất hiện trong vòng 1 ngày tính từ lần dùng thuốc cuối cùng và có ít nhất 1 biểu hiện trên 2 trong 4 hệ cơ quan da/niêm mạc - hô hấp - tiêu hóa – tim mạch (các biểu hiện trên từng hệ cơ quan được đối chiếu theo bảng 1 Phụ lục 1) hoặc có biểu hiện hạ huyết áp nghiêm trọng.

#### 2.1.3. Quy trình lựa chọn báo cáo liên quan đến các trường hợp phản vệ và báo cáo không liên quan đến các trường hợp phản vệ

Báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ (báo cáo phản vệ - case) và báo cáo không liên quan đến các trường hợp phản vệ (non-case) được sàng lọc từ các báo cáo ADR theo quy trình sau:



**Hình 2.1: Quy trình lựa chọn báo cáo case và non-case**



Quy trình này gồm các bước:

- **Bước 1:** Loại khỏi nghiên cứu những báo cáo không liên quan đến ADR (báo cáo chất lượng, báo cáo ngộ độc tự sát, báo cáo không liên quan đến thuốc) và báo cáo thiếu một trong các thông tin tuổi, giới, thuốc nghi ngờ và mô tả biểu hiện ADR.
- **Bước 2:** Xác định báo cáo case (báo cáo phản vệ) theo các trường hợp đã trình bày tại mục 2.1.2.
- **Bước 3:** Loại khỏi nghiên cứu những báo cáo ADR có biểu hiện giống phản vệ nhưng có thời gian xuất hiện ADR tính từ lần dùng thuốc cuối cùng trên 1 ngày hoặc không có thông tin.
- Các báo cáo ADR còn lại, được xếp vào non-case.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ**

Mô tả hồi cứu dữ liệu từ các báo cáo phản vệ giai đoạn 2010-2013. Các chỉ tiêu mô tả bao gồm:

- Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo ADR
- Thông tin về bệnh nhân
  - Tuổi, giới tính
  - Tiền sử dị ứng (dị ứng thời tiết, thuốc, phấn hoa, côn trùng)
  - Thông tin về các bệnh mắc kèm liên quan tới tình trạng dị ứng
- Thông tin về thuốc nghi ngờ
  - Số lượng báo cáo theo hoạt chất (nhóm thuốc, thuốc cụ thể). Trong đó, nhóm thuốc được phân loại dựa trên cơ sở phân loại mã ATC. Trong hệ thống phân loại ATC các thuốc được chia thành nhóm khác nhau dựa vào

cơ quan giải phẫu hay hệ thống mà chúng tác động, đồng thời dựa vào các đặc tính hóa học, dược lý và tác dụng điều trị của thuốc [1], [63].

- Thông tin về đường dùng của thuốc nghi ngờ
- Thông tin về phản vệ
  - Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR kể từ lần dùng thuốc cuối cùng. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ là khoảng thời gian tính từ lần cuối cùng dùng thuốc nghi ngờ đến khi xuất hiện biểu hiện của phản vệ
  - Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan
  - Phân loại mức quy kết ADR là trường hợp phản vệ theo Van de Klauw [57] (xem Phụ lục 1)
  - Mức độ nghiêm trọng của các trường hợp phản vệ theo Brown [13] (xem Phụ lục 1)
- Cách xử trí và kết quả sau xử trí
  - Cách xử trí: tỷ lệ báo cáo dùng adrenalin/thở oxy hoặc thông khí nhân tạo/bù thể tích tuần hoàn/corticoid/ kháng histamin H<sub>1</sub>/kháng histamin H<sub>2</sub> để xử trí trên tổng số báo cáo phản vệ
  - Tỷ lệ tử vong do trên tổng số báo cáo phản vệ.

### **2.2.2. Đánh giá sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ với một số thuốc cụ thể dựa trên báo cáo case và non-case**

Thuốc được lựa chọn để đánh giá sự hình thành tín hiệu với các trường hợp phản vệ là những thuốc có tần suất báo cáo phản vệ cao nhất dựa trên thông tin về thuốc nghi ngờ ghi nhận từ báo cáo phản vệ. Sự hình thành tín hiệu với các trường hợp phản vệ thông qua tỷ suất chênh báo cáo (ROR) hiệu chỉnh theo phương pháp case/non-case trên cơ sở kết nối dữ liệu về báo cáo của thuốc được lựa chọn với toàn bộ dữ liệu về báo cáo ADR nói chung ở Việt Nam [23]. Thông tin về đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân, năm gửi báo cáo và thông tin về các thuốc được lựa chọn

sẽ được thống kê theo 2 nhóm case và non-case qua các năm, trị số ROR sẽ được hiệu chỉnh theo các thông số trên [28].

Trong đó:

- a là số case của thuốc được lựa chọn
- b là số case của tất cả các thuốc còn lại trong cơ sở dữ liệu
- c là số non-case của thuốc được lựa chọn
- d là số non-case của tất cả các thuốc còn lại trong cơ sở dữ liệu.

Sự hình thành tín hiệu về các trường hợp phản vệ đối với các thuốc trong cơ sở dữ liệu và trong các năm được xác định thông qua giá trị ROR. Tín hiệu được hình thành đối với một thuốc trong một khoảng thời gian nhất định khi thoả mãn cả 2 điều kiện sau:

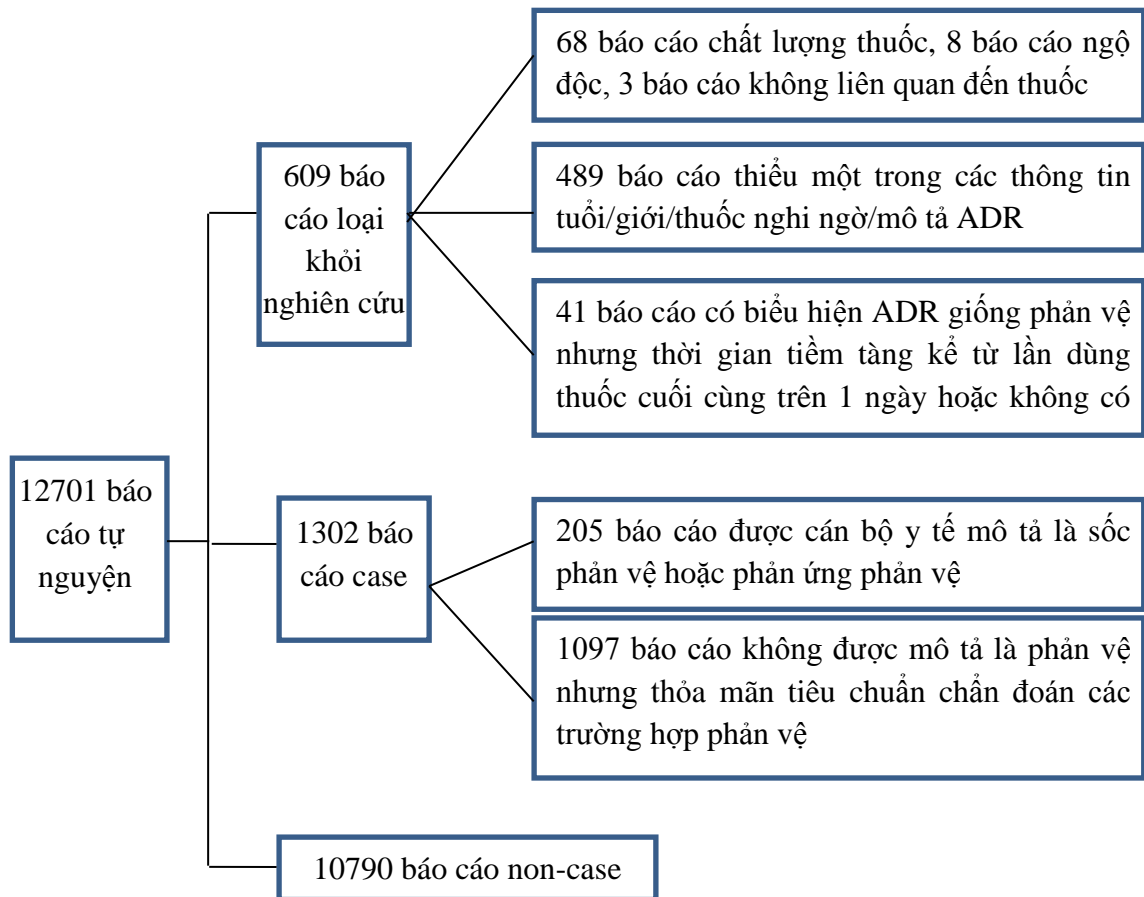
- Có ít nhất 3 báo cáo các trường hợp phản vệ liên quan tới thuốc đó
- Cận dưới khoảng tin cậy 95% của ROR lớn hơn 1 ( $CI_{95\%} > 1$ ) [23], [59].

### **2.3. Phương pháp xử lý số liệu**

Toàn bộ dữ liệu được nhập, xử lý trên phần mềm Microsoft Office Excel 2010 và SPSS 16.0. Các biến không liên tục được thống kê theo tần suất và tỷ lệ phần trăm. Các biến liên tục được đặc trưng bởi giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Kiểm định Mann-Whitney U được sử dụng với 2 biến liên tục không theo phân phối chuẩn, kiểm định  $X^2$  với được sử dụng để so sánh tỷ lệ. Giá trị ROR tương ứng với từng thuốc và khoảng tin cậy 95% được tính toán và hiệu chỉnh theo tuổi, giới và năm báo cáo tính trên nguyên tắc tính tỷ suất chênh OR bằng mô hình phân tích hồi quy logistic trong SPSS 16.0.

### CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

Sau khi áp dụng quy trình lựa chọn báo cáo case và non-case đã trình bày trên hình 2.1, kết quả thu được như sau:



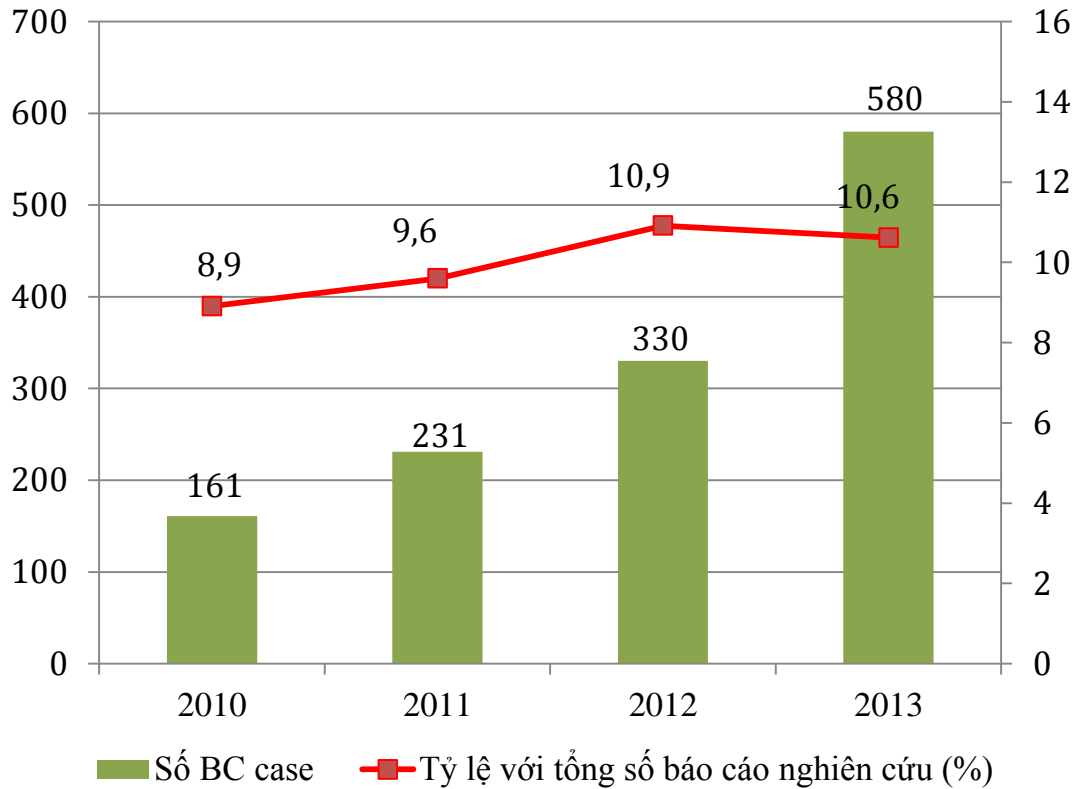
**Hình 3.1: Kết quả quy trình lựa chọn báo cáo case và non-case trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR**

Từ 12701 báo cáo tự nguyện lưu trữ tại trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2010-2013, sau khi loại 609 báo cáo, đã có 1302 báo cáo case (báo cáo phản vệ) và 10790 báo cáo non-case được đưa vào nghiên cứu.

#### **3.1. Đặc điểm báo cáo liên quan đến các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR của Việt Nam giai đoạn 2010 - 2013**

### 3.1.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ

Sự thay đổi về số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ qua các năm trong giai đoạn nghiên cứu được thể hiện trong hình sau:



*Hình 3.2: Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ theo từng năm*

#### Nhận xét:

Số lượng báo cáo phản vệ tăng dần qua các năm từ 161 báo cáo (năm 2010) lên 213 báo cáo (năm 2011) và 330 báo cáo (năm 2012), đến năm 2013 số lượng báo cáo phản vệ tăng gần gấp đôi (330 lên 580 báo cáo). Tuy số lượng tăng nhưng tỷ lệ báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo ADR của từng năm vẫn giữ ở mức ổn định và dao động trong khoảng 8,9 - 10,9% quanh giá trị trung bình là 10,3%.

### 3.1.2. Thông tin về bệnh nhân

#### 3.1.2.1. Thông tin về tuổi, giới

Tuổi của bệnh nhân trong các báo cáo phản vệ trải từ trẻ mới sinh (dưới 1 tháng), đến trẻ sơ sinh (1 tháng đến 1 tuổi), trẻ nhỏ (2-6 tuổi), trẻ lớn (6-12 tuổi), trẻ vị thành niên (12-18 tuổi), người trưởng thành (18-60 tuổi) và người cao tuổi (trên 60 tuổi). Về giới, tỷ lệ phản vệ ở nữ chiếm 54,5% và cao hơn ở nam. Thông tin cụ thể về tuổi và giới của bệnh nhân ghi nhận từ báo cáo phản vệ sẽ được trình bày chi tiết tại bảng 3.11 mục 3.2.

### 3.1.2.2. Thông tin về tiền sử dị ứng

Trong 1302 báo cáo phản vệ có 749 báo cáo có khai thác tiền sử dị ứng của bệnh nhân, 10 trường hợp không khai thác và 543 báo cáo (chiếm 41,7%) không có thông tin về việc khai thác tiền sử dị ứng. Thông tin về tiền sử dị ứng của bệnh nhân trong 749 báo cáo trên được mô tả trong bảng 3.1

**Bảng 3.1: Thông tin về tiền sử dị ứng**

<b>Tiền sử dị ứng</b>	<b>Số lượng báo cáo (n=1302)</b>
Có tiền sử dị ứng thuốc gây phản vệ	18 (1,4%)
Có tiền sử dị ứng thuốc cùng nhóm với thuốc gây phản vệ	17 (1,3%)
Dị ứng thuốc khác hoặc thuốc không rõ loại	79 (6,1%)
Dị ứng khác (phấn hoa, côn trùng, thời tiết..).	17 (1,3%)
Dị ứng không rõ loại	21 (1,6 %)
Không có tiền sử dị ứng	579 (44,5%)
Không thu được thông tin	18 (1,4%)

#### **Nhận xét:**

Đáng chú ý là có 18 bệnh nhân (chiếm 1,4%) có tiền sử dị ứng với chính thuốc nghi ngờ gây phản vệ và 17 bệnh nhân (1,3%) có tiền sử dị ứng với thuốc cùng nhóm với thuốc nghi ngờ gây phản vệ.

18 báo cáo phản vệ mà bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với chính thuốc nghi ngờ gây phản vệ liên quan đến những thuốc sau: amoxicillin (3 trường hợp),

penicillin (2 trường hợp), cotrimoxazol (2 trường hợp), huyết thanh kháng độc uốn ván – SAT (2 trường hợp), paracetamol (2 trường hợp), ampicillin (1 trường hợp), ceftriaxon (1 trường hợp), cefadroxyl (1 trường hợp), cefalexin (1 trường hợp), cefuroxim (1 trường hợp), vancomycin (1 trường hợp), tramadol (1 trường hợp). Trong đó có 2 báo cáo tương ứng với ceftriaxon và SAT, bệnh nhân đã từng gặp phản vệ với những thuốc này trước đó.

Với 17 báo cáo phản vệ mà thuốc nghi ngờ gây phản vệ cùng nhóm với thuốc đã từng gây dị ứng cho bệnh nhân, thông tin về thuốc nghi ngờ và thuốc có tiền sử dị ứng sẽ được trình bày cụ thể trong bảng dưới đây

**Bảng 3.2: Thông tin về thuốc đã từng gây dị ứng và thuốc nghi ngờ cùng nhóm trong báo cáo phản vệ**

<b>Thuốc có tiền sử dị ứng</b>	<b>Thuốc nghi ngờ gây phản vệ</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>
cefotaxim	ceftriaxon	3
	ceftazidim	1
cefuroxim	cefotaxim	1
ampicillin	amoxicillin/acid clavulanic	1
	amoxicillin	1
Kháng sinh penicillin*	ampicillin/sulbactam	1
	amoxicillin	1
	cefotaxim	1
Kháng sinh cephalosporin*	Cefalexin	1
Kháng sinh beta-lactam*	amoxicillin	1
	cefadroxil	1
ibuprofen	diclofenac	1
NSAIDs*	diclofenac	1
	floctafenin	1
meloxicam	celecoxib	1

\*: Không rõ thuốc cụ thể

### 3.1.2.3. Thông tin về bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng của bệnh nhân

Thông tin về bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng (hen phế quản, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, eczema) ghi nhận được từ báo cáo phản vệ được trình bày trong bảng sau:

**Bảng 3.3: Thông tin về bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng**

Bệnh mắc kèm	Số lượng báo cáo (n=1302)
Có bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng	30 (2,3%)
Không có bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng	273 (21,0%)
Không có thông tin	999 (76,7%)

**Nhận xét:**

Số lượng báo cáo không có thông tin về bệnh mắc kèm chiếm tỷ lệ lớn (76,7%). Trong số báo cáo có thông tin còn lại có 21% bệnh nhân không có bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng và 30 báo cáo (chiếm 2,3%) bệnh nhân có bệnh mắc kèm liên quan đến tình trạng dị ứng, trong đó bao gồm: 28 bệnh nhân hen phế quản, 1 bệnh nhân viêm mũi dị ứng và 1 bệnh nhân viêm da dị ứng.

### 3.1.3. Thông tin về thuốc nghi ngờ

#### 3.1.3.1. Thông tin về đường dùng của thuốc nghi ngờ

1302 báo cáo phản vệ ghi nhận được tương ứng với 1559 lượt thuốc nghi ngờ được sử dụng. Thông tin về đường dùng của những thuốc này được thống kê tại bảng 3.4 dưới đây



**Bảng 3.4: Đường dùng của thuốc nghi ngờ**

<b>Đường dùng</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tỷ lệ (%) (n=1559)</b>
Tĩnh mạch	932	59,8
Uống	295	18,9
Tiêm bắp	137	8,8
Test da	29	1,9
Tiêm dưới da	15	1
Gây tê	14	0,9
Đặt hậu môn	7	0,4
Khí dung	2	0,1
Ngậm dưới lưỡi	1	0,1
Động mạch	1	0,1
Bơm vào tử cung	1	0,1
Thủy châm	1	0,1
Không có thông tin	124	8

**Nhận xét:**

Đường dùng phổ biến nhất của thuốc nghi ngờ trong các báo cáo phản vệ là đường tĩnh mạch với 932 lượt dùng (chiếm 59,8%), đường uống với 295 lượt dùng (18,9%) và đường tiêm bắp với 137 lượt dùng (8,8%). Đáng chú ý đã có 29 trường hợp phản vệ xuất hiện ngay khi thực hiện test thử phản ứng. Ngoài ra, phản vệ cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc với bất kỳ đường dùng nào như gây tê, tiêm dưới da, đặt hậu môn, khí dung, ngậm dưới lưỡi, đường động mạch, bơm vào tử cung và thủy châm.

**3.1.3.2. Thông tin về nhóm thuốc nghi ngờ gây phản vệ**

Thuốc nghi ngờ trong các báo cáo phản vệ được phân loại theo cơ quan giải phẫu mà thuốc tác động và các họ dược lý trên cơ sở mã ATC. Thông tin thu được được trình bày trong bảng 3.5 dưới đây:

**Bảng 3.5: Thông tin về nhóm thuốc nghi ngờ gây phản vệ**

<b>Nhóm thuốc - mã ATC</b>		<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ % (n=1302)</b>
<b>Hệ cơ quan</b>	<b>Họ dược lý</b>		
Kháng khuẩn tác dụng toàn thân – J	J01C – kháng khuẩn nhóm beta-lactam, các penicillin	120	9,22
	J01D - kháng khuẩn beta-lactam khác *	685	52,61
	J01G - kháng khuẩn nhóm aminoglycosid	44	3,38
	J01M - kháng khuẩn nhóm quinolon	42	3,23
	J01X - các thuốc kháng khuẩn khác	28	2,15
	J06 - huyết thanh miễn dịch và các immunoglobulin	21	1,61
	J01E - sulfonamid và trimethoprim	14	1,08
	J07 - các vaccin	14	1,08
	J04A - các thuốc điều trị lao	12	0,92
	J01B - các amphenicol	10	0,77
	J01F - macrolid và lincosamid	6	0,46
J05 - thuốc chống virut toàn thân	1	0,08	
Hệ thần kinh (N)	N02 - thuốc giảm đau	68	5,22
	N01 - thuốc gây mê và gây tê	38	2,92
	N05 - thuốc an thần	10	0,77
	N06 - thuốc hưng thần	3	0,23
	N03 - thuốc chống động kinh	2	0,15
	N07 - thuốc khác về hệ thần kinh	5	0,38
Máu và cơ quan tạo máu (B)	B05 - các chất thay thế máu và dịch truyền	61	4,69
	B02 - thuốc cầm máu	6	0,46
	B01 - thuốc chống huyết khối	4	0,31

<b>Hệ cơ quan</b>	<b>Họ dược lý</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ % (n=1302)</b>
Hệ cơ – xương (M)	M01A -NSAIDs	55	4,22
	M03 - thuốc giãn cơ	19	1,46
Đường tiêu hóa và chuyển hóa (A)	A07 - thuốc điều trị tiêu chảy, viêm ruột/chống nhiễm khuẩn	22	1,69
	A02 – các kháng acid, thuốc điều trị loét dạ dày tá tràng và đầy hơi	20	1,54
	A03 - thuốc chống co thắt, kháng cholinergic và điều hòa nhu động ruột	13	1
	A11 - vitamin	11	0,84
	A16 - các thuốc khác	6	0,46
Hệ tim mạch (C)	C01 - thuốc điều trị tim	44	3,38
	C03, C08, C09 - Các thuốc khác (lợi tiểu, giãn mạch, chẹn kênh calci, tác dụng trên hệ renin- angiotensin)	10	0,77
Các chế phẩm hormon dùng đường toàn thân, trừ hormon sinh dục và insulin (H)		23	1,77
Thuốc tác dụng trên các giác quan (S)		21	1,61
Thuốc chống ung thư và tác nhân điều hoà miễn dịch (L)		14	1,08
Thuốc tác dụng trên hệ hô hấp (R)		12	0,92
Thuốc tác dụng trên hệ sinh dục tiết niệu và các hormon sinh dục (G)		7	0,54
Thuốc chống kí sinh trùng và côn trùng (P)		3	0,23
Các nhóm khác	V08 – chất cản quang	51	3,92
	Thuốc đông dục	6	0,46
	Các thuốc khác	15	1,15
Không rõ		13	1

\*: Bao gồm nhóm kháng sinh cephalosporin và nhóm carbapenem

**Nhận xét:**

Phản vệ được ghi nhận với hầu hết các nhóm thuốc theo phân loại mã ATC dựa trên hệ cơ quan mà thuốc tác dụng vào như: nhóm thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân, nhóm thuốc tác dụng trên hệ thần kinh, máu và cơ quan tạo máu, hệ cơ-xương-khớp, hệ tiêu hóa và chuyển hóa, hệ tim mạch.

Những họ dược lý hay gặp trong các báo cáo phản vệ bao gồm: kháng khuẩn nhóm cephalosporin và carbapenem (685 báo cáo, chiếm 52,61% tổng số báo cáo phản vệ), kháng khuẩn nhóm penicillin (120 báo cáo, 9,22%), thuốc giảm đau tác dụng trên thần kinh trung ương (68 báo cáo, 5,22%), các chất thay thế máu và dịch truyền (61 báo cáo, 4,69%), các NSAIDs (55 báo cáo, 4,22%) và chất cản quang (51 báo cáo, 3,92%). Một số thuốc không có bản chất dị nguyên và thường được cho là an toàn cũng được ghi nhận trong các báo cáo phản vệ như các dung dịch bù nước, điện giải (thuộc nhóm các chất thay thế máu và dịch truyền – B05) với 36 báo cáo chiếm 3,00%, các vitamin (11 báo cáo, 0,84%).

### ***3.1.3.3. 10 hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất***

Có 231 hoạt chất khác nhau đã được ghi nhận trong các báo cáo phản vệ. Bảng 3.5 dưới đây là danh sách 10 hoạt chất bị nghi ngờ nhiều nhất:

***Bảng 3.6: 10 hoạt chất nghi ngờ nhiều nhất***

<b>STT</b>	<b>Tên thuốc</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tỷ lệ (%) (n=1302)</b>
1	Cefotaxim	252	19,4
2	Ceftriaxon	129	9,9
3	Ceftazidim	116	8,9
4	Cefoperazon	50	3,8
5	Amoxicillin	46	3,5
6	Ampicillin	39	3,0
7	Cefalexin	32	2,5
8	Diclofenac	31	2,4
9	Lidocain	26	1,8
10	Cefuroxim	26	1,8

**Nhận xét:**

Trong 10 thuốc nghi ngờ có tần suất gây phản vệ cao nhất có 8 thuốc thuộc kháng sinh beta-lactam (trong đó 6 thuốc là kháng sinh nhóm cephalosporin), 2 thuốc còn lại là diclofenac và lidocain. Ba thuốc có tần suất báo cáo cao nhất là cefotaxim với 252 báo cáo chiếm 19,4% tổng số báo cáo phản vệ, ceftriaxon (129 báo cáo chiếm 9,9%) và ceftazidim (116 báo cáo chiếm 8,9%).

**3.1.4. Thông tin về phản vệ****3.1.4.1. Thông tin về thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ*****Bảng 3.7: Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ***

<b>Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ</b>	<b>Số lượng báo cáo (n= 1302)</b>
≤10 phút	726 (55,8%)
10<t≤60 phút	364 (28%)
>60 phút	78 (6%)
Xảy ra trong ngày (không khai thác được thời gian chính xác)	134 (10,3%)

**Nhận xét:**

Kết quả cho thấy phản ứng phản vệ xảy ra nhanh sau khi sử dụng thuốc. Hơn một nửa báo cáo phản vệ (55,8%) có thời gian tiềm tàng dưới 10 phút, 28% xảy ra trong vòng 1 giờ, và chỉ có 6% các trường hợp xảy ra sau 1 giờ. Có 10,3% báo cáo không ghi rõ thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ.

**3.1.4.2. Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan**

Theo quy trình đã mô tả ở trên, việc lựa chọn báo cáo phản vệ sẽ dựa trên biểu hiện ADR trên 4 hệ cơ quan (hệ tuần hoàn, hệ hô hấp, hệ tiêu hóa, các biểu hiện trên da/niêm mạc) và tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng (nếu có) của bệnh nhân.

**Bảng 3.8: Biểu hiện phản vệ trên bệnh nhân**

<b>Biểu hiện ADR</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ (%) (n=1302)</b>
<b>Hệ tuần hoàn:</b> hạ huyết áp, mạch nhanh, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, mạch chậm không bắt được, đại tiểu tiện không tự chủ, ngất	1098	84,3
<b>Hệ hô hấp:</b> suy hô hấp, hó thở, co thắt phế quản, thở khè, thở rít, thanh quản sung, phù đường hô hấp, ho khan kéo dài, khàn giọng	929	71,4
<b>Da/niêm mạc:</b> ban đỏ, mề đay, phù mạch, ngứa da, đỏ và ngứa mắt	712	54,7
<b>Hệ tiêu hóa:</b> đau thượng vị, tiêu chảy, nôn liên tục, đau bụng dữ dội	226	17,4
Hạ huyết áp nghiêm trọng	675	51,8
<b>Biểu hiện khác:</b> vật vã, vã mồ hôi, suy đa tạng, rét run, sốt cao, hoa mắt, chóng mặt		

**Nhận xét:**

Trong đa số các trường hợp phản vệ, bệnh nhân có biểu hiện trên hệ tuần hoàn với 1098 báo cáo chiếm 84,3% và biểu hiện trên hệ hô hấp (929 báo cáo,

71,7%). Triệu chứng trên da hoặc niêm mạc được ghi nhận trên 712 báo cáo chiếm 54,7%. Biểu hiện trên hệ tiêu hóa xuất hiện với tỷ lệ thấp nhất (17,4% báo cáo).

### **3.1.4.3. Mức độ nghiêm trọng**

Kết quả đánh giá mức độ nghiêm trọng của phản vệ xảy ra trên báo cáo được phân loại theo 2 mức độ theo “Thang đánh giá mức độ nghiêm trọng của các trường hợp phản vệ” trình bày tại phụ lục 1.

Kết quả thu được cho thấy có 916 báo cáo (chiếm 70,35%) nghiêm trọng mức 1; 380 báo cáo (chiếm 29,19%) nghiêm trọng mức 2 và có 6 báo cáo (0,46%) không xác định được mức độ nghiêm trọng do không mô tả cụ thể biểu hiện. Thông tin về các biểu hiện nghiêm trọng trong 916 báo cáo được phân loại mức 1 được trình bày trong bảng sau:

**Bảng 3.9: Biểu hiện nghiêm trọng mức 1 ghi nhận từ báo cáo phản vệ**

<b>Biểu hiện nghiêm trọng mức 1</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ (%) (n=1302)</b>
Hạ huyết áp nghiêm trọng	675	51,8
Biểu hiện thiếu oxy máu	349	26,8
Biểu hiện trên hệ thần kinh trung ương	177	13,6

### **3.1.4.4. Đánh giá mức quy kết ADR là trường hợp phản vệ**

Mức quy kết ADR là một trường hợp phản vệ được đánh giá dựa theo “Phân loại mức quy kết ADR là trường hợp phản vệ” trình bày tại phụ lục 1.

Trong 1302 báo cáo phản vệ có 964 báo cáo ở mức “chắc chắn” (chiếm 74%) và 338 báo cáo ở mức “có thể” (26%). 338 báo cáo được phân loại ở mức có thể do 120 báo cáo tuy có thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ trong vòng 1 giờ nhưng

không có biểu hiện trên da/niêm mạc và hô hấp và 218 báo cáo có thời gian tiềm tàng không rõ hoặc trên 1 giờ.

### 3.1.5. Thông tin về xử trí phản vệ

#### 3.1.5.1. Cách xử trí

Trong các báo cáo phản vệ, có 14 báo cáo không có thông tin về xử trí phản vệ và 5 báo cáo ghi xử trí theo phác đồ xử trí sốc phản vệ của Bộ Y tế nhưng không mô tả cụ thể. Ngoài ra, thông tin về cách xử trí trong những báo cáo còn lại được thống kê trong bảng dưới đây:

**Bảng 3.10: Cách xử trí ghi nhận từ báo cáo phản vệ**

<b>Biện pháp</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ % (n = 1302)</b>
Adrenalin	754	57,9
Thở oxy	557	42,8
Truyền dịch bù tuần hoàn	224	17,2
Corticoid	800	61,4
Kháng histamin H <sub>1</sub>	350	26,9
Kháng histamin H <sub>2</sub>	19	1,5

#### **Nhận xét:**

Sử dụng adrenalin: Adrenalin được sử dụng trên 57,9 % các trường hợp phản vệ. Tỷ lệ này tăng từ 39,8% (năm 2010) lên 66,8% (năm 2013). Trong đó:



- Có 594 trên 964 báo cáo được quy kết chắc chắn là phản vệ (62%) có dùng adrenalin và 160 trên 338 báo cáo được quy kết có thể là phản vệ (47%) dùng adrenalin.
- Có 607 trên 916 báo cáo nghiêm trọng mức 1 (66%) có sử dụng adrenalin và 145 trên 380 báo cáo nghiêm trọng mức 2 (38%) sử dụng adrenalin.

Ngoài adrenalin, bệnh nhân cũng được xử trí với những biện pháp khác, bao gồm:

- Thở oxy hoặc thông khí nhân tạo trên 42,8 % bệnh nhân, tỷ lệ này cũng tăng từ 13,0% (năm 2010) lên 54,0% (năm 2013)
- Bù dịch tuần hoàn với 17,2% bệnh nhân và tăng từ 18,0% (năm 2010) lên 38,3% (năm 2013)
- Sử dụng corticoid trên 61,4% bệnh nhân, tỷ lệ này tăng từ 46,0 % (năm 2010) lên 69,3% (năm 2013).
- Ngoài ra, có 26,9% bệnh nhân được xử trí với kháng histamin H1 và 1,5% bệnh nhân được dùng kháng histamin H2.

### **3.1.5.2. Kết quả sau xử trí**

Sau khi xử trí có 25 trường hợp tử vong (chiếm 2%) và 1056 trường hợp hồi phục không có di chứng (81%). 221 trường hợp còn lại (17%) không khai thác được thông tin về tình trạng bệnh nhân sau khi xử trí.

## **3.2. Đánh giá sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ với một số thuốc cụ thể dựa trên cơ sở dữ liệu**

### **3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân của nhóm case so với nhóm non-case**

Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân được so sánh giữa nhóm case và non-case, kết quả thể hiện trong bảng dưới đây:

**Bảng 3.11: Đặc điểm bệnh nhân giữa nhóm case và non-case**

	<b>Case</b> (n=1302)	<b>Non-case</b> (n=10790)	<i>p</i>
<b>Nhóm tuổi</b>			
<1 tháng	30(2,3%)	290(2,7%)	0,000
1-24 tháng	72(5,5%)	512(4,8%)	
2 - 6 tuổi	63(4,8%)	471(4,4%)	
6 - 12 tuổi	35(2,7%)	395(3,7%)	
12 - 18 tuổi	40(3,1%)	422(3,9%)	
18 - 60 tuổi	725(55,7%)	6678(61,8%)	
> 60 tuổi	337(25,9%)	2022(18,7%)	
<b>Giới tính</b>			
Nữ (n,%)	721(55,4%)	6092(56,5%)	0,460
Nam (n,%)	581(44,6%)	4698(43,5%)	

**Nhận xét:**

Độ tuổi của bệnh nhân ở nhóm case và non-case tuy khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,000$ ) nhưng đều trải đều trên mọi độ tuổi khác nhau. Về giới, tỷ lệ báo cáo nữ cao hơn nam ở cả 2 nhóm và kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ) giữa nhóm case và non-case.

**3.2.2. Tín hiệu của các trường hợp phản vệ của một số hoạt chất trên cơ sở dữ liệu**

Sự hình thành tín hiệu của một thuốc cụ thể với các trường hợp phản vệ được đánh giá thông qua tỷ suất chênh báo cáo (ROR) hiệu chỉnh được tích lũy qua các năm. Các hoạt chất được lựa để tính ROR là những hoạt chất có ít nhất 10 báo cáo phản vệ trong 4 năm (từ năm 2010 - 2013). Từ kết quả thống kê cho thấy có 30 hoạt chất thỏa mãn tiêu chí trên, kết quả ROR hiệu chỉnh của tất cả các hoạt chất này sẽ được trình bày chi tiết tại bảng 2 phụ lục 2. Bảng 3.12 dưới đây là ROR hiệu chỉnh của những thuốc có ít nhất một giá trị ROR cho thấy có sự hình thành tín hiệu

**Bảng 3.12: ROR hiệu chỉnh của các thuốc hình thành tín hiệu phản vệ qua phân tích cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010-2013**

Hoạt chất		2010	2010 - 2011	2010 – 2012	2010 - 2013
<b>Kháng khuẩn cephalosporin</b>	Cefotaxim	1,89 [1,19-3,02]	1,89 [1,43-2,49]	1,89 [1,53-2,32]	2,03 [1,74-2,36]
	Ceftriaxon	2,57 [1,61-4,08]	1,45 [1,02-2,05]	1,69 [1,30-2,18]	1,75 [1,43-2,13]
	Ceftazidim	2,71 [1,31-5,58]	4,22 [2,93-6,09]	3,16 [2,39-4,19]	2,68 [2,16-3,31]
	Cefoperazon	1,29 [0,45-3,72]	1,76 [0,98-3,15]	1,93 [1,23-3,04]	2,19 [1,6-3,02]
	Cefadroxil	+++*	7,33 [2,22-4,22]	4,99[2,08-12]	3,06 [1,53-6,12]
<b>Kháng khuẩn nhóm penicillin</b>	Ampicillin	3,02 [1,4-6,51]	1,81 [1,01-3,24]	1,48 [0,95-2,33]	1,61 [1,14-2,3]
	Benzylpenicillin	+++*	2,49 [0,82-7,49]	2,03[0,89-4,65]	2,22 [1,2-4,12]
<b>Kháng khuẩn nhóm amphenicol</b>	Chloramphenicol	4,45[1,52-13,03]	2,06 [0,77-5,48]	2,68[1,25-5,71]	1,91 [0,95-3,82]

Hoạt chất		2010	2010 - 2011	2010 – 2012	2010 - 2013
<b>Chất cản quang</b>	Iobitridol	0**	2,76[0,74-10,3]	1,24[0,43-3,59]	<b>2,2 [1,3-3,76]</b>
	Iopromid	+++*	<b>3,81[1,31-11,06]</b>	2,14 [0,79-5,8]	<b>3,4 [1,87-6,17]</b>
	Acid ioxitalamic	<b>9,88 [1,38-70,88]</b>	<b>12,48 [3,94-39,61]</b>	<b>2,73[1,22-6,11]</b>	<b>2,64 [1,43-4,99]</b>
<b>Dịch truyền tĩnh mạch</b>	Dịch truyền acid amin	<b>4,34 [1,06-17,72]</b>	<b>3,48 [1,44-8,42]</b>	<b>3,02[1,4-6,52]</b>	1,86 [0,93-3,73]
<b>Thuốc khác về huyết học</b>	Chymotrypsin	3,66 [0,952-14,1]	1,99 [0,75-5,32]	<b>2,27[1,22-4,25]</b>	<b>1,89 [1,14-3,13]</b>
<b>Hormon thù sau tuyến yên</b>	Oxytocin	0**	1,8 [0,52-6,22]	2,2[0,91-5,36]	<b>2,6 [1,32-5,04]</b>
<b>Thuốc gây tê tại chỗ</b>	Lidocain	3,38 [0,9-12,69]	<b>2,71 [1,09-6,8]</b>	<b>4,04 [2,26-7,21]</b>	<b>4,55 [2,99-6,92]</b>
<b>Thuốc chống tiêu fibrin</b>	Acid tranexamic	8,94 [0,54-14,84]	<b>8,59 [1,71-43,03]</b>	<b>11,48[3,63-36,58]</b>	<b>11,73 [4,4-31,04]</b>

\*Tất cả báo cáo liên quan tới thuốc nghi ngờ đều là báo cáo phản vệ

\*\*Không có báo cáo phản vệ liên quan tới thuốc nghi ngờ trong giai đoạn tính ROR

Sự hình thành tín hiệu phản vệ bắt đầu từ năm 2010 với 9 thuốc: cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxone, cefadroxil, amoxicillin, benzylpenicillin, iopromid, acid ioxitalamic và cloramphenicol. Trong năm 2010, tất cả báo cáo có thuốc nghi ngờ là cefadroxil, benzylpenicillin và iopromid đều là báo cáo phản vệ.

Trong nhóm kháng khuẩn cephalosporin, cefotaxim có giá trị ROR ổn định từ năm 2010 đến hết năm 2011 và 2012 (1,89) và tăng nhẹ vào năm 2013 (2,03). ROR của ceftriaxon, ceftazidim và cefadroxil có xu hướng giảm theo thời gian từ năm 2010 đến 2013, tuy nhiên vẫn ở mức hình thành tín hiệu. Tín hiệu của cefadroxil mạnh nhất trong 3 kháng sinh trên. Đối với cefoperazon, ROR tăng theo từng giai đoạn từ không hình thành tín hiệu vào 2010 và 2011 đến hình thành tín hiệu năm 2012 (ROR = 1,93[1,23-3,04]) và tín hiệu tăng vào năm 2013 (2,19 [1,6-3,02]).

Với nhóm kháng penicillin: tín hiệu của ampicillin hình thành từ 2010 duy trì đến 2011, mất tín hiệu vào năm 2012 và được hình thành lại vào 2013. Tín hiệu của benzylpenicillin hình thành từ 2010, tuy nhiên đến 2011 và 2012 mất tín hiệu và xuất hiện lại vào 2013.

Với nhóm chất cản quang: ROR của iopromid và acid ioxitalamic có xu hướng giảm theo thời gian, tuy nhiên vẫn duy trì tín hiệu qua các năm (trừ iopromid bị mất tín hiệu vào năm 2012). Còn với iobitridol, tín hiệu chỉ xuất hiện vào năm 2013 với ROR = 2,2 [1,3-3,76].

Với 3 thuốc lidocain, oxytocin, và acid tranexamic, ROR tăng theo thời gian từ không hình thành tín hiệu đến năm 2010 (với acid tranexamic và lidocain), 2012 (oxytocin) cho đến hình thành duy trì tín hiệu với ROR tăng dần ở những giai đoạn sau. Ngoài ra, tín hiệu cũng được hình thành với cloramphenicol (giai đoạn 2010 và đến 2012), dịch truyền acid amin trong từ 2010 đến hết giai đoạn 2012 nhưng bị mất tín hiệu vào năm 2013 và chymotrypsin vào năm 2012 và duy trì tín hiệu đến 2013.

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Trong thời gian gần đây, số trường hợp phản vệ do thuốc xảy ra ở các cơ sở khám chữa bệnh trong cả nước có xu hướng gia tăng khiến nhiều cán bộ y tế ngại khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, báo cáo ADR lại là nguồn cơ sở dữ liệu chủ yếu hỗ trợ hoạt động giám sát và phát hiện tín hiệu về các phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam nhằm hỗ trợ cán bộ y tế trong việc đảm bảo an toàn khi sử dụng thuốc. Từ tháng 01/2010, theo quy định của Bộ Y tế, Trung tâm DI & ADR Quốc gia là đầu mối thu nhận, xử lý, thẩm định và lưu trữ tất cả các báo cáo ADR tự nguyện được gửi về từ các cơ sở điều trị trên phạm vi toàn quốc. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện trên dữ liệu báo cáo ADR trong 4 năm liên tiếp (2010-2013) với mong muốn cung cấp một cái nhìn toàn diện về tất cả báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ.

Số lượng báo cáo phản vệ tăng tỷ lệ thuận với tổng số báo cáo ADR theo từng năm từ 161 báo cáo (năm 2010) lên 231 báo cáo (năm 2011) và 330 báo cáo (năm 2012), đến năm 2013 số lượng tăng gần gấp đôi (580 báo cáo) và có xu hướng tiếp tục tăng trong năm 2014 [7]. Phản vệ do thuốc là một phản ứng hiếm gặp tuy nhiên tỷ lệ các báo cáo này trong cơ sở dữ liệu luôn cao (chỉ sau các báo cáo về các phản ứng dị ứng trên da) và khá ổn định dao động từ 9-11% tổng số báo cáo nhận được. Điều này cho thấy sự quan tâm đặc biệt của các cán bộ y tế đến những phản ứng này do mức độ nghiêm trọng của phản vệ trên lâm sàng.

Phản vệ là một phản ứng dị ứng cấp tính, khởi phát nhanh, hầu hết các báo cáo đều xảy ra trong vòng 1 giờ và có hơn một nửa báo cáo xảy ra trong vòng 10 phút sau khi dùng thuốc. Do đó, chẩn đoán nhanh chóng và chính xác các trường hợp phản vệ dựa trên các biểu hiện lâm sàng quyết định rất nhiều đến tình trạng bệnh nhân. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ, phản vệ sẽ được xác định khi bệnh nhân có biểu hiện đặc trưng trên 2 trong 4 hệ cơ quan tuần hoàn, tiêu hoá, hô hấp và da/niêm mạc. Nghiên cứu của

chúng tôi cho thấy, biểu hiện trên tuần hoàn xảy ra nhiều nhất (84,3% báo cáo) sau đó đến biểu hiện trên hô hấp (71,4% báo cáo) và trên da/niêm mạc (54,7% báo cáo), biểu hiện trên tiêu hóa ít gặp hơn (chỉ chiếm 17,4% báo cáo phản vệ). Một nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Ấn Độ cũng cho kết quả khá tương đồng, mặc dù tỷ lệ xuất hiện các biểu hiện trên nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một chút và có thể lý giải do tính không đầy đủ thông tin của báo cáo ADR, với 98,15% trường hợp có biểu hiện trên tuần hoàn, 81,48% trên hô hấp, 72,2% trên da và 9,26% trên tiêu hóa [40]. Ngoài ra, theo tiêu chuẩn trên, nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp nghiêm trọng ngay sau khi tiếp xúc với thuốc thì cũng được xác định là phản vệ. Trong báo cáo phản vệ có hơn một nửa số bệnh nhân gặp phải tình trạng này. Như vậy, theo dõi biểu hiện lâm sàng sau khi dùng thuốc là cần thiết để phát hiện kịp thời các trường hợp phản vệ.

Phản vệ là một phản ứng dị ứng nguy hiểm nhất trên lâm sàng và có thể gây tử vong. Đặc biệt, khi bệnh nhân có một trong các biểu hiện thiếu oxy máu, hạ huyết áp quá mức và rối loạn ý thức (tương ứng với báo cáo nghiêm trọng mức 1 trong nghiên cứu) thì tình trạng của bệnh nhân càng trở nên nguy kịch. Theo kết quả của chúng tôi thì có tới 70,35% báo cáo phản vệ mà được xếp vào mức độ này. Hơn nữa trong nghiên cứu cũng ghi nhận được 25 báo cáo tử vong do phản vệ chiếm 2%, con số này có thể nhỏ hơn nhiều so với thực tế do cán bộ y tế có xu hướng ngần ngại khi báo cáo những trường hợp tử vong. Tuy vậy, 25 báo cáo này cũng cho thấy những hậu quả rất đáng tiếc của phản vệ nếu không được dự phòng và xử trí hợp lý.

Kết quả từ nghiên cứu cho thấy phản vệ có thể xảy ra với bất kỳ thuốc nào, tuy nhiên có những nhóm thuốc có tần suất cao đáng chú ý, bao gồm: kháng khuẩn nhóm cephalosporin và carbapenem, kháng khuẩn nhóm penicillin, thuốc giảm đau trung ương, các NSAIDs, chất cản quang, chế phẩm thay thế máu và đảm bảo tưới máu, thuốc gây mê/gây tê. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của một nghiên cứu gần đây thực hiện tại Bồ Đào Nha trên hệ thống Cảnh báo phản vệ quốc gia trong 4 năm (2007-2010). Theo đó 4 nhóm thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất là

NSAIDs, kháng khuẩn nhóm penicillin, kháng khuẩn nhóm cephalosporin và thuốc gây mê/gây tê [18]. Ngoài ra, các nhóm có tần suất gây phản vệ cao trong các nghiên cứu khác bao gồm thuốc chống ung thư và tác nhân điều hoà miễn dịch, chất cản quang, các chế phẩm hormon tác dụng toàn thân [44], [62]. Tần suất báo cáo mặc dù cung cấp được một hình ảnh khá tổng quát về thuốc nghi ngờ trong các báo cáo phản vệ, tuy nhiên kết quả này chịu ảnh hưởng nhiều bởi việc sử dụng thuốc của bệnh nhân. Do đó, nhằm đưa ra một kết quả có thể gợi ý về mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và phản vệ, chúng tôi đã tính tỷ suất chênh báo cáo (ROR) của các thuốc được báo cáo với tần suất cao.

Kháng sinh là nguyên nhân gây phản vệ nhiều nhất trong các báo cáo ghi nhận tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Trong đó nhóm cephalosporin và carbapenem (chủ yếu là kháng sinh cephalosporin) chiếm tỷ lệ cao hơn (52,61% báo cáo) so với nhóm beta-lactam họ penicillin (9,22% báo cáo). Điều này khác biệt với nhiều y văn, khi mà kháng khuẩn họ penicillin luôn được ghi nhận là thuốc có tỷ lệ phản vệ cao nhất [18, 28, 40]. Có lẽ lí do chính là do xu hướng sử dụng kháng sinh đã thay đổi, nhóm cephalosporin được dùng phổ biến hơn đối với các bệnh có triệu chứng nặng [5] trong khi penicillin đã được cảnh báo về phản vệ quá nhiều nên cán bộ y tế đã cảnh giác hơn khi dùng.

Nghiên cứu cũng cho thấy 3 thuốc có tần suất gây phản vệ cao nhất là cefotaxim (19,4%), ceftriaxon (9,9%), ceftazidim (8,9%) đều thuộc nhóm kháng khuẩn cephalosporin. Đây cũng là 3 thuốc hình thành tín hiệu với phản vệ ngay từ năm 2010, tín hiệu phản vệ đối với các thuốc này tuy không mạnh nhưng luôn được duy trì đến năm 2013. Cefoperazon có tần suất gây phản vệ nhiều thứ 4 với tỷ lệ 3,8% với ROR tăng qua các năm và có sự hình thành tín hiệu vào năm 2012 và 2013. Ampicillin và benzylpenicillin là 2 kháng sinh thuốc nhóm kháng khuẩn beta-lactam họ penicillin hình thành tín hiệu qua các năm tuy nhiên tín hiệu 2 kháng sinh này đều biến mất vào năm 2012 sau đó xuất hiện lại năm 2013.



Tại Việt Nam, sau nhóm kháng sinh thì NSAIDs cũng là nhóm thuốc được sử dụng tương đối phổ biến. Từ báo cáo ADR, chúng tôi thu được 4,22% số báo cáo phản vệ có thuốc nghi ngờ phản vệ là NSAIDs. Tuy nhiên con số này tương đối thấp so với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu trên dữ liệu trung tâm Cảnh giác Dược ở Italia vào năm 2003 với 12,2% báo cáo phản vệ liên quan tới NSAIDs [28] và 47,9% ở nghiên cứu tại các Trung tâm Dị ứng ở Bồ Đào Nha năm 2013 [18]. Điều này có thể giải thích do thói quen sử dụng kháng sinh tại Việt Nam dẫn tới tỷ lệ gặp và báo cáo phản vệ ở nhóm này cao và vượt trội hơn so với các nhóm thuốc khác. Kết quả nghiên cứu cho thấy diclofenac là thuốc NSAID có tần suất gây phản vệ cao nhất trong nhóm dược lý này, giống như kết quả nghiên cứu thu được của Puijenbroek năm 2002 [60], và nghiên cứu của Patel tại Ấn Độ năm 2014 [40]. Tuy nhiên khác với các nghiên cứu trên, diclofenac không hình thành tín hiệu phản vệ (ROR = 0,68 [0,49-0,94] năm 2013).

Thuốc gây tê, gây mê cũng là nhóm thuốc được báo cáo với số lượng nhiều với 2,38% báo cáo phản vệ và có sự hình thành tín hiệu với lidocain từ năm 2011 đến năm 2013. Tuy nhiên, trong quá trình gây tê, gây mê, thường thường phối hợp nhiều thuốc cùng một lúc như propofol, fetanyl, atracurium... Do đó, khó xác định chính xác nguyên nhân gây phản vệ, điều này có thể làm tăng số báo cáo phản vệ liên quan tới các thuốc này trong nghiên cứu và ảnh hưởng tới tín hiệu. Thêm vào đó, số báo cáo phản vệ của những thuốc trong nhóm này đều ít hơn 10 do đó cần một cơ sở dữ liệu lớn hơn để tiếp tục đánh giá. Chúng tôi cũng tham khảo kết quả từ các nghiên cứu về phản vệ với thuốc gây mê trên thế giới, kết quả cho thấy chưa phát hiện tín hiệu phản vệ mà chỉ thống kê được những thuốc có tần suất gây phản vệ cao nhất trong quá trình gây mê đó là thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và kháng sinh [29, 32, 65].

Đối với nhóm vaccin/huyết thanh chúng tôi nhận thấy huyết thanh chống uốn ván (SAT) có tần suất gây phản vệ cao nhất, huyết thanh kháng nọc rắn các loại và

vaccin cũng đã có báo cáo phản vệ nhưng đều không hình thành tín hiệu. Tuy nhiên, riêng với nhóm vaccin, bên cạnh hệ thống báo cáo tự nguyện, còn có một hệ thống báo cáo tai biến nặng sau tiêm chủng hoạt động hoàn toàn độc lập. Việc không kết nối được dữ liệu giữa hai nguồn thông tin này cũng gây ảnh hưởng đến việc đánh giá của các thuốc từ dữ liệu báo cáo ADR [2].

Một kết quả đáng chú là sự hình thành tín hiệu với chymotrypsin và acid tranexamic từ năm 2010 đến 2013, trong đó acid tranexamic có ROR rất lớn (11,83 [4,47-31,4]) mặc dù chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu nào liên quan đến phản vệ của hai thuốc này, trừ một số nghiên cứu ca đơn lẻ hoặc một vài ca phản vệ với chymotrypsin. Nguyên nhân có thể do đây là hai hoạt chất được sử dụng khá thường xuyên tại Việt Nam nhưng không được sử dụng rộng rãi trên thế giới. Theo cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới về Phản ứng có hại (Vigibase) từ năm 2010 tới năm 2014 đã có 105 báo cáo về chymotrypsin trong đó có 27 báo cáo phản vệ và 795 báo cáo về acid tranexamic với 17 báo cáo phản vệ [67]. Tín hiệu này cho thấy có nguy cơ tiềm ẩn với phản vệ đối với 2 thuốc này, vì vậy cán bộ y tế cần cân nhắc và thận trọng khi sử dụng. Việc phát hiện được những tín hiệu với những ADR ít hoặc chưa được biết tới có ý nghĩa rất lớn với Cảnh giác dược, tuy nhiên cũng phải lưu ý rằng trong giai đoạn 2010-2013 số lượng báo cáo case và non case liên quan tới acid tranexamic còn ít (10 báo cáo case và 7 báo cáo non-case). Ngoài ra, có thể do tính chất nghiêm trọng của phản vệ trên lâm sàng nên các cán bộ y tế chú trọng làm tỷ lệ báo cáo case tăng cao hơn thực tế. Do đó, với các tín hiệu đã xuất hiện thì cần tiếp tục đánh giá trong những giai đoạn tiếp theo. Số lượng báo cáo tăng lên cũng đồng nghĩa với việc phản ánh chính xác hơn thực tế lâm sàng và đến khi tín hiệu đủ mạnh, đó sẽ là cơ sở cho việc tiến hành những nghiên cứu dịch tễ sâu hơn để kiểm chứng các tín hiệu đã hình thành.

Dự phòng là biện pháp quan trọng nhằm giảm thiểu các tai biến, tử vong do phản vệ gây ra. Với mục đích này, Bộ Y tế đã yêu cầu tất cả các thầy thuốc tại các cơ sở khám chữa bệnh trong cả nước phải khai thác triệt để tiền sử dị ứng của bệnh

nhân [3]. Tuy nhiên thông tin thu được từ báo cáo phản vệ lại cho thấy chỉ có 749 báo cáo (chiếm 73,5 %) bác sĩ có khai thác. Khai thác tiền sử dị ứng có vai trò rất quan trọng trong việc dự phòng dị ứng thuốc vì qua tiền sử dị ứng có thể xác định được thuốc hoặc nhóm thuốc gây dị ứng cho bệnh nhân. Thường thì dị ứng thuốc lần sau sẽ nặng hơn lần trước nếu tiếp xúc lại với thuốc đã gây dị ứng và riêng với sóc phản vệ, dường như kháng thể được giữ lại lâu hơn [4]. Do đó, bộ Y tế cũng đưa ra hướng dẫn không được dùng các thuốc đã gây dị ứng và phản vệ cho bệnh nhân. Trong hợp đặc biệt cần dùng các thuốc này thì phải hội chẩn để thống nhất chỉ định và được sự đồng ý của người bệnh, gia đình người bệnh bằng văn bản và có biện pháp tích cực để phòng ngừa phản vệ [3]. Nhưng theo kết quả chúng tôi ghi nhận được từ 749 báo cáo trên đã có 18 trường hợp bệnh nhân bị phản vệ khi dùng lại thuốc đã từng gây dị ứng và 17 trường hợp gặp phản vệ khi dùng lại thuốc cùng nhóm (cùng nhóm beta-lactam hoặc NSAIDs) với thuốc đã gây dị ứng. Đặc biệt, có 2 bệnh nhân đã bị phản vệ khi dùng ceftriaxone và SAT và lại tiếp tục bị phản vệ khi tái sử dụng. Phản vệ tuy là phản ứng dị ứng khó dự đoán nhưng trong nhiều trường hợp vẫn có thể phòng tránh được nếu tìm hiểu kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân nhưng trên thực tế, cán bộ y tế vẫn chưa chú trọng đến điều này.

Hơn nữa, kết quả từ nghiên cứu này và nhiều nghiên cứu khác đã cho thấy phản vệ có thể xảy ra với tất cả các thuốc ở mọi đường dùng (ngay cả khi thử test) [28] và có thể gặp trên cả nam và nữ và với mọi lứa tuổi bao gồm cả một số đối tượng đặc biệt như trẻ nhỏ và người cao tuổi [34], [40]. Do đó, tại các cơ sở điều trị, luôn phải có sẵn một hộp thuốc chống phản vệ trong khi điều trị cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, các bác sĩ, y tá (điều dưỡng), nữ hộ sinh đều cần nắm vững kiến thức và thực hành cấp cứu phản vệ.

Dự phòng giúp bệnh nhân phòng tránh phản vệ nhưng một khi đã xảy ra phản vệ thì việc xử lý nhanh chóng hợp lý là việc quan trọng nhất giúp bệnh nhân thoát khỏi tình trạng nguy hiểm, đe dọa tính mạng. Thông tin từ báo cáo cho thấy, việc xử

trí các trường hợp phản vệ là sự phối hợp của nhiều biện pháp bao gồm: sử dụng adrenalin, thở oxy hoặc thông khí nhân tạo, truyền dịch, sử dụng corticoid và thuốc kháng histamin. Trong đó, adrenalin được coi là thuốc cơ bản và không có chống chỉ định tuyệt đối trong phản vệ. Adrenalin có thể làm thay đổi ngay tức khắc các dấu hiệu nặng như co thắt phế quản và tụt huyết áp giúp bệnh nhân thoát khỏi tình trạng nguy kịch. Tuy nhiên theo kết quả chúng tôi ghi nhận được thì chỉ có gần 60% bệnh nhân được xử trí bằng adrenalin mặc dù tỷ lệ này có xu hướng tăng từ 39,75% trong năm 2010 lên 66,84% trong năm 2013. Một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu về Cảnh giác dược tại Pháp cũng cho thấy chỉ có 57,9% trường hợp phản vệ được sử dụng adrenalin [43]. Theo một nghiên cứu khác tại Hà Lan thì trên tổng số 850 báo cáo các trường hợp phản vệ chỉ có 89 báo cáo (10%) có sử dụng adrenalin [57]. Chúng tôi cũng tham khảo kết quả từ các nghiên cứu thực hiện tại các bệnh viện, kết quả cho thấy chỉ có 50% trường hợp phản vệ ở một bệnh viên quân đội tại Hoa Kỳ được dùng adrenalin và chỉ có 20% các bác sỹ tại một bệnh viện ở New Zealand xử trí đúng liều và đường dùng adrenalin khi có phản vệ [24], [55]. Điều này cho thấy mặc dù đã được mô tả đầy đủ và rõ ràng trong nhiều hướng dẫn, nhưng nhiều cán bộ y tế vẫn không xử trí đúng khi bệnh nhân gặp phản vệ. Nguyên nhân có thể do các cán bộ y tế chưa phát hiện ra các trường hợp phản vệ, bên cạnh đó là tâm lý e ngại các tai biến khi sử dụng adrenalin. Vì vậy để giảm thiểu những hậu quả đáng tiếc liên quan đến phản vệ thì việc hướng dẫn xử trí đúng và kịp thời là rất quan trọng.

***Hạn chế của nghiên cứu:*** Nghiên cứu thực hiện hoàn toàn trên hệ thống báo cáo ADR tự nguyện nên không thể tránh khỏi những hạn chế của cơ sở dữ liệu này. Hiện tượng báo cáo dưới mức thực tế (under-reporting) khiến nghiên cứu mới dừng ở mức phát hiện tín hiệu liên quan đến ADR, việc kiểm chứng các giả thiết này cần thực hiện bằng những nghiên cứu sâu hơn. Bên cạnh đó, các vấn đề liên quan đến chất lượng báo cáo (báo cáo thiếu thông tin, thông tin không đầy đủ hoặc không

chính xác và sự thay đổi mẫu báo cáo qua các năm) cũng gây khó khăn cho việc xác định báo cáo phản vệ và phân tích các đặc điểm trong báo cáo. Và nghiên cứu với phương pháp hồi cứu dữ liệu nên các sai số như sai số do nhớ lại, sai số do phân loại nhầm cũng có thể xảy ra.

Mặc dù còn tồn tại nhiều hạn chế nhưng với sự gia tăng nhanh chóng về mặt số lượng, hệ thống báo cáo tự nguyện đã khẳng định được vai trò trong thống kê phân tích và đánh giá hình thành tín hiệu liên quan đến ADR. Với dữ liệu báo cáo bốn năm liên tiếp (2010-2013), nghiên cứu đã phát hiện được những kết quả đáng chú ý về mối liên quan giữa thuốc và nguy cơ gây phản vệ. Bên cạnh đó, cũng đã phân nào phản ánh được thực tế về việc phát hiện, dự phòng và xử trí các trường hợp phản vệ tại các cơ sở khám chữa bệnh. Kết quả thu được cũng cho thấy việc tổng hợp phân tích thường xuyên cơ sở dữ liệu này là cần thiết để tạo cơ sở cho việc xác định nguy cơ và đưa ra những thay đổi trong quản lý cũng như trong thực hành lâm sàng hướng đến sử dụng thuốc an toàn.

## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### Kết luận

Nghiên cứu đã phân tích đặc điểm và đánh giá sự hình thành tín hiệu trên cơ sở báo cáo phản ứng có hại liên quan đến các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn từ 2010 đến 2013 và ghi nhận được những kết quả sau:

#### **Về đặc điểm các trường hợp phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR của Việt Nam giai đoạn 2010 - 2013.**

- Số lượng báo cáo phản vệ tăng theo từng năm, tỷ lệ báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo ADR của từng năm vẫn giữ ở mức ổn định và dao động trong khoảng 8,9 - 10,9%.
- Bệnh nhân trong báo cáo bao gồm mọi lứa tuổi từ trẻ nhỏ dưới 1 tháng cho đến người cao tuổi (trên 65 tuổi). Số trường hợp phản vệ ở nữ chiếm 55,4% và nhiều hơn so với nam. Có 58,3% bệnh nhân được khai thác tiền sử dị ứng, trong đó có 35 bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thuốc nghi ngờ hoặc thuốc cùng nhóm với thuốc nghi ngờ gây phản vệ.
- Phản ứng chủ yếu xuất hiện trong vòng 10 phút sau khi dùng thuốc (55,8% báo cáo). Thường gặp nhất là các triệu chứng trên tuần hoàn (84,3% báo cáo), hô hấp (71,4%), da/niêm mạc (54,7%), biểu hiện trên tiêu hóa ít gặp hơn (17,4%). Số báo cáo có biểu hiện nghiêm trọng ở mức 1 (mức cao nhất) chiếm 70,4%.
- 6 họ dược lý hay gặp trong các báo cáo phản vệ bao gồm: kháng khuẩn cephalosporin và carbapenem (685 báo cáo, chiếm 52,61% tổng số báo cáo phản vệ), kháng khuẩn penicillin (120 báo cáo, 9,22%), thuốc giảm đau tác dụng trên thần kinh trung ương (68 báo cáo, 5,22%), các chất thay thế máu và dịch truyền (61 báo cáo, 4,69%), NSAIDs (55 báo cáo, 4,22%) và chất cản quang (51 báo cáo, 3,92%). Cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim là 3 hoạt chất nghi ngờ nhiều nhất với tần suất gặp trong báo cáo lần lượt là 19,4%, 9,9% và 8,9%.

- Adrenalin được sử dụng trên 57,9% trường hợp phản vệ. Ngoài adrenalin, bệnh nhân cũng được xử trí bằng thở oxy (42,8%), bù dịch tuần hoàn (17,2%) sử dụng corticoid (61,44%). Sau xử trí, có 25 trường hợp tử vong (1,92%), 1056 trường hợp hồi phục không để lại di chứng (81%).

### **Về tín hiệu của các trường hợp phản vệ với một số thuốc cụ thể dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR**

Các thuốc đã phát hiện được tín hiệu là:

- Nhóm kháng khuẩn beta-lactam khác: cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, cefalexin, cefadroxil
- Nhóm kháng khuẩn penicillin: ampicillin, benzylpenicillin
- Nhóm chất cản quang: iobitridol, iopromid, acid ioxitalamic
- Các thuốc khác: kháng sinh cloramphenicol, oxytocin, dịch truyền acid amin

Ngoài những thuốc đã được ghi nhận nhiều về ADR liên quan đến phản vệ trong các y văn, nghiên cứu cũng đã thấy có sự hình thành tín hiệu với chymotrypsin và acid tranexamic.

### **Đề xuất**

- Định kỳ tổng kết hệ thống báo cáo tự nguyện, đánh giá sự hình thành tín hiệu giữa thuốc và ADR. Đối với các ADR chưa được ghi nhận nhiều như phản vệ với acid tranexamic hoặc chymotrypsin, cần thêm dữ liệu để tiếp tục đánh giá. Nếu tín hiệu đủ mạnh, các nghiên cứu dịch tễ sâu hơn có thể sẽ cần thực hiện để kiểm định giả thiết.

- Tăng cường tập huấn, đào tạo cho cán bộ y tế các kiến thức chuyên môn về phát hiện – xử trí – dự phòng phản vệ. Giáo dục truyền thông về tầm quan trọng của việc phát hiện chính xác, dự phòng đầy đủ, xử trí đúng theo hướng dẫn của Bộ Y tế trên lâm sàng. Xây dựng một hướng dẫn rõ ràng, cập nhật, phù hợp nhằm giảm thiểu tối đa tai biến do phản vệ tại các cơ sở khám chữa bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tài liệu tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc Gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, pp 1198.
2. Bộ Y tế (2014), *Quyết định số 1830/QĐ-BYT về việc ban hành "Hướng dẫn giám sát, điều tra, phân tích, đánh giá nguyên nhân phản ứng sau tiêm chủng"*.
3. Bộ Y tế (1999), *Hướng dẫn phòng và cấp cứu sốc phản vệ*.
4. Nguyễn Văn Đoàn (2011), *Dị ứng thuốc*, NXB Y học, pp. 162-169.
5. Nhóm Nghiên cứu Quốc gia của GARP-Việt Nam (2010), *Phân tích thực trạng: Sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam*, p. 26-28.
6. Trần Thu Thủy (2014), *Sốc phản vệ liên quan đến ceftazidim*, *Bản tin Cảnh giác Dược*.
7. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2015), *Tổng kết công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) năm 2014*.
8. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2013), *Tổng kết công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) năm 2012*.

### Tài liệu tiếng Anh

9. Backstrom M., Mjorndal T., Dahlgvist R. (2004), "Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 13(7), pp. 483-7.
10. Bhananker SM., O'Donnell JT., Salemi JR., Bishop MJ. (2005), "The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events.", *Anesth Analg*, 101(3), pp. 819-22.



11. Braganza S. C., Acworth J. P., McKinnon D. R., Peake J. E., Brown A. F. (2006), "Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults", *Arch Dis Child*, 91(2), pp. 159-63.
12. Brockow K., Romano A., Blanca M., Ring J., Pichler W., Demoly P. (2002), "General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity", *Allergy*, 57(1), pp. 45-51.
13. Brown S. G. (2004), "Clinical features and severity grading of anaphylaxis", *J Allergy Clin Immunol*, 114(2), pp. 371-6.
14. Clarke A., Deeks J. J., Shakir S. A. (2006), "An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets", *Drug Saf*, 29(2), pp. 175-81.
15. Decker W. W., Campbell R. L., Manivannan V., Luke A., St Sauver J. L., Weaver A., Bellolio M. F., Bergstralh E. J., Stead L. G., Li J. T. (2008), "The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project", *J Allergy Clin Immunol*, 122(6), pp. 1161-5.
16. Drain K. L., Volcheck G. W. (2001), "Preventing and managing drug-induced anaphylaxis", *Drug Saf*, 24(11), pp. 843-53.
17. Erlewyn-Lajeunesse M., Dymond S., Slade I., Mansfield H. L., Fish R., Jones O., Benger J. R. (2010), "Diagnostic utility of two case definitions for anaphylaxis: a comparison using a retrospective case notes analysis in the UK", *Drug Saf*, 33(1), pp. 57-64.
18. Faria E., Rodrigues-Cernadas J., Gaspar A., Botelho C., Castro E., Lopes A., Gomes E., Malheiro D., Cadinha S., Campina-Costa S., Neto M., Sousa N., Rodrigues-Alves R., Romeira A., Caiado J., Morais-Almeida M. (2014), "Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments", *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(1), pp. 40-8.

19. Golden D. B. (2005), "Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery", *J Allergy Clin Immunol*, 115(3), pp. 439-447; quiz 448.
20. Greenberger P. A. (2007), "Idiopathic anaphylaxis", *Immunol Allergy Clin North Am*, 27(2), pp. 273-293, vii-viii.
21. Gupta R., Sheikh A., Strachan D. P., Anderson H. R. (2007), "Time trends in allergic disorders in the UK", *Thorax*, 62(1), pp. 91-6.
22. Harmark L., van Grootheest A. C. (2008), "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives", *Eur J Clin Pharmacol*, 64(8), pp. 743-52.
23. Hauben M., Madigan D., Gerrits C. M., Walsh L., Van Puijenbroek E. P. (2005), "The role of data mining in pharmacovigilance", *Expert Opin Drug Saf*, 4(5), pp. 929-48.
24. Haymore B. R., Carr W. W., Frank W. T. (2005), "Anaphylaxis and epinephrine prescribing patterns in a military hospital: underutilization of the intramuscular route", *Allergy Asthma Proc*, 26(5), pp. 361-5.
25. Herdeiro M. T., Figueiras A., Polonia J., Gestal-Otero J. J. (2006), "Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal", *Drug Saf*, 29(4), pp. 331-40.
26. Keet C. A., Wood R. A. (2007), "Food allergy and anaphylaxis", *Immunol Allergy Clin North Am*, 27(2), pp. 193-212, vi.
27. Kim M. H., Lee S. Y., Lee S. E., Yang M. S., Jung J. W., Park C. M., Lee W., Cho S. H., Kang H. R. (2014), "Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock", *PLoS One*, 9(6), pp. e100154.
28. Leone R., Conforti A., Venegoni M., Motola D., Moretti U., Meneghelli I., Cocci A., Sangiorgi Cellini G., Scotto S., Montanaro N., Velo G. (2005), "Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database", *Drug Saf*, 28(6), pp. 547-56.

29. Lieberman P. (2002), "Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures", *J Allergy Clin Immunol*, 110(2 Suppl), pp. S64-9.
30. Sadleir, P. H., Clarke, R. C., Bunning, D. L., Platt, P. R. (2013), "Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011", *Br J Anaesth*, pp.981-7.
31. Liew W. K., Williamson E., Tang M. L. (2009), "Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia", *J Allergy Clin Immunol*, 123(2), pp. 434-42.
32. Lobera T., Audicana M. T., Pozo M. D., Blasco A., Fernandez E., Canada P., Gastaminza G., Martinez-Albelda I., Gonzalez-Mahave I., Munoz D. (2008), "Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain", *J Investig Allergol Clin Immunol*, 18(5), pp. 350-6.
33. Mann Ron, Andrews Elizabeth (2007), "Pharmacovigilance, 2nd edition", *Wiley*, pp. 3-11.
34. Mariana C. Castells (2010), *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*, pp.vii, 1-3, 107-9, 146-65, 171-75.
35. Medicines. WHO Policy Perspectives on (Oct 2004), "Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines", pp. No. 009.
36. Mertes P. M., Alla F., Trechot P., Auroy Y., Jouglu E. (2011), "Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey", *J Allergy Clin Immunol*, 128(2), pp. 366-73.
37. Montastruc J. L., Sommet A., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M. (2011), "Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database", *Br J Clin Pharmacol*, 72(6), pp. 905-8.
38. Muraro A., Roberts G., Worm M., Biló M. B., Brockow K., Fernandez Rivas M., Santos A. F., Zolkipli Z. Q., Bellou A., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Clark A. T., Demoly P., Dubois A. E., DunnGalvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Rueff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B. J., Werfel T., Dhimi S.,

- Panesar S., Akdis C. A., Sheikh A. (2014), "Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology", *Allergy*, 69(8), pp. 1026-45.
39. Pariente A., Didailler M., Avillach P., Miremont-Salame G., Fourrier-Reglat A., Haramburu F., Moore N. (2010), "A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19(11), pp. 1166-71.
40. Patel T. K., Patel P. B., Barvaliya M. J., Tripathi C. B. (2014), "Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review", *Indian J Crit Care Med*, 18(12), pp. 796-806.
41. Pumphrey R. S., Stanworth S. J. (1996), "The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England", *Clin Exp Allergy*, 26(12), pp. 1364-70.
42. Rawlins M. D. (1986), "Spontaneous reporting of adverse drug reactions", *Journal of Medicine*, 59(230), pp. 531-534.
43. Renaudin J. M., Beaudouin E., Ponvert C., Demoly P., Moneret-Vautrin D. A. (2013), "Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010", *Allergy*, 68(7), pp. 929-37.
44. Ribeiro-Vaz I., Marques J., Demoly P., Polonia J., Gomes E. R. (2013), "Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority", *Eur J Clin Pharmacol*, 69(3), pp. 673-81.
45. Ruggeberg J. U., Gold M. S., Bayas J. M., Blum M. D., Bonhoeffer J., Friedlander S., de Souza Brito G., Heininger U., Imoukhuede B., Khamesipour A., Erlewyn-Lajeunesse M., Martin S., Makela M., Nell P., Pool V., Simpson N. (2007), "Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data", *Vaccine*, 25(31), pp. 5675-84.
46. Sachs B., Riegel S., Seebeck J., Beier R., Schichler D., Barger A., Merk H. F., Erdmann S. (2006), "Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in

spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use", *Drug Saf*, 29(11), pp. 1087-100.

47. Sampson H. A., Mendelson L., Rosen J. P. (1992), "Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents", *N Engl J Med*, 327(6), pp. 380-4.
48. Sampson H. A., Munoz-Furlong A., Campbell R. L., Adkinson N. F., Jr., Bock S. A., Branum A., Brown S. G., Camargo C. A., Jr., Cydulka R., Galli S. J., Gidudu J., Gruchalla R. S., Harlor A. D., Jr., Hepner D. L., Lewis L. M., Lieberman P. L., Metcalfe D. D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F. E., Thomas S., Wood J. P., Decker W. W. (2006), "Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium", *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), pp. 391-7.
49. Sanz ML Gamboa PM, Garcia-Figueroa BE, Ferrer M, (2010), *Anaphylaxis Chemical Immunology and Allergy*, Kager, pp. 180-185.
50. Sheikh A., Alves B. (2000), "Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study", *BMJ*, 320(7247), pp. 1441.
51. Simons F. E., Arduoso L. R., Bilo M. B., El-Gamal Y. M., Ledford D. K., Ring J., Sanchez-Borges M., Senna G. E., Sheikh A., Thong B. Y. (2011), "World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis", *World Allergy Organ J*, 4(2), pp. 13-37.
52. Soar J., Pumphrey R., Cant A., Clarke S., Corbett A., Dawson P., Ewan P., Foex B., Gabbott D., Griffiths M., Hall J., Harper N., Jewkes F., Maconochie I., Mitchell S., Nasser S., Nolan J., Rylance G., Sheikh A., Unsworth D. J., Warrell D. (2008), "Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers", *Resuscitation*, 77(2), pp. 157-69.

53. Tang M. L., Osborne N., Allen K. (2009), "Epidemiology of anaphylaxis", *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 9(4), pp. 351-6.
54. Techapornroong M., Akrawinthawong K., Cheungpasitporn W., Ruxrungtham K. (2010), "Anaphylaxis: a ten years inpatient retrospective study", *Asian Pac J Allergy Immunol*, 28(4), pp. 262-9.
55. Thain S., Rubython J. (2007), "Treatment of anaphylaxis in adults: results of a survey of doctors at Dunedin Hospital, New Zealand", *N Z Med J*, 120(1252), pp. U2492.
56. van der Klauw M. M., Stricker B. H., Herings R. M., Cost W. S., Valkenburg H. A., Wilson J. H. (1993), "A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis", *Br J Clin Pharmacol*, 35(4), pp. 400-8.
57. van der Klauw MM., Wilson JH., Stricker BH. (1996), "Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature.", *Clin Exp Allergy*, 26(12), pp. 1355-63.
58. van Puijenbroek E., Diemont W., van Grootheest K. (2003), "Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions", *Drug Saf*, 26(5), pp. 293-301.
59. van Puijenbroek E. P., Bate A., Leufkens H. G., Lindquist M., Orre R., Egberts A. C. (2002), "A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 11(1), pp. 3-10.
60. van Puijenbroek E. P., Egberts A. C., Meyboom R. H., Leufkens H. G. (2002), "Different risks for NSAID-induced anaphylaxis", *Ann Pharmacother*, 36(1), pp. 24-9.
61. Waller P.C. (2010), "An introduction to Pharmacovigilance", *Wiley – Black Well, West Sussex*, pp.
62. Wang D. Y., Forslund C., Persson U., Wiholm B. E. (1998), "Drug-attributed anaphylaxis", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 7(4), pp. 269-74.

63. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2015), *Guideline for ATC classification and DDD assignment*, pp.
64. Worm M Hompes S, Vogel N, Kirschbaum J, Zuberbier T, (2008), "Care of anaphylaxis among practising doctors", *Allergy*, pp. 63:1562-1563.
65. Mertes P. M., Laxenaire M. C. (2004), "Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)", *Ann Fr Anesth Reanim*, 23(12), pp. 1133-43.

#### **Trang web**

66. Cổng thông tin của Trung tâm DI & ADR Quốc gia,  
<http://canhgiacduoc.org.vn/GioiThieuChung.aspx>.
67. Cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới về phản ứng có hại (Vigibase),  
<http://www.vigiaccess.org/>.

## Phụ lục 1

**Bảng 1: Biểu hiện của các trường hợp phản vệ trên các hệ cơ quan**

<b>Biểu hiện trên tuần hoàn - tim mạch</b>	Hạ huyết áp (chung) Mạch nhanh/nhịp tim nhanh ( $\geq 100$ lần/phút) Mạch chậm/ không bắt được Loạn nhịp Tiểu không tự chủ, đại tiện không tự chủ Ngất
<b>Biểu hiện trên da/niêm mạc</b>	Ban đỏ Mề đay Phù mạch Ngứa da có tổn thương Đỏ và ngứa mắt
<b>Biểu hiện trên hô hấp</b>	Suy hô hấp (thở nhanh, co lõm thành ngực, tím tái, thở rên) Khó thở Co thắt phế quản/Khò khè Thở rít thanh quản Sung phù đường hô hấp trên Ho khan kéo dài ( Ho không có đờm, liên tục không dứt) Khàn giọng
<b>Biểu hiện trên tiêu hóa</b>	Đau thượng vị Tiêu chảy Nôn liên tục Đau bụng dữ dội
<b>Biểu hiện thiếu oxy máu</b>	Tím môi, tím đầu chi SpO <sub>2</sub> <90%
<b>Biểu hiện trên thần kinh trung ương</b>	Đau đầu chóng mặt, vật vã, kích thích, rối loạn ý thức



- **Phân loại mức quy kết ADR là một trường hợp phản vệ**

Mức quy kết ADR là một trường hợp phản vệ sẽ được phân loại ở mức “chắc chắn” và “có thể”. Trong đó, báo cáo được quy kết ở mức “có thể” nếu có 1 trong 2 tiêu chí sau:

- Thời gian khởi phát không rõ hoặc hơn 1 giờ.
- Không có biểu hiện trên da/niêm mạc hoặc trên hệ hô hấp

Các báo cáo còn lại được quy kết “chắc chắn” là một trường hợp phản vệ.

- **Thang đánh giá mức độ nghiêm trọng của các trường hợp phản vệ**

Mức độ nghiêm trọng của các trường hợp phản vệ được phân thành 2 trường hợp: nghiêm trọng mức 1 và nghiêm trọng mức 2. Các báo cáo được phân loại nghiêm trọng mức 1 nếu có một trong những biểu hiện sau:

- Thiếu oxy máu (biểu hiện: tím tái hoặc  $SpO_2 \leq 92\%$  tại bất kỳ thời điểm nào)
- Hạ huyết áp quá mức
- Biểu hiện trên thần kinh (rối loạn ý thức, ngất, tiểu không tự chủ)

Các báo cáo còn lại được phân loại vào nghiêm trọng mức 2.

## Phụ lục 2

### Thu thập các thông tin đánh giá phản vệ

**Bảng 2: Một số biệt dược hay dùng để xử trí các trường hợp phản vệ**

Hoạt chất		Biệt dược
Adrenalin/epinephrin		Adrenalin
		EpiPen
Aminophyllin		Aminophylline
		Diaphyllin
Terbutalin (truyền tĩnh mạch)		Bricanyl
Salbutamol		Ventolin
Glucocorticoid	Methyprednisolon	Solu Medrol/Soli-medon
	Mazipredon	Depersolon
	Hydrocortisone hemisuccinate	Hydrocortisone hemisuccinate
Diphenhydramine		Dimedrol
Telfast		Fexofenadine

### Phụ lục 3

Bảng 3 : Tín hiệu phản vệ tích lũy của các thuốc qua phân tích cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010-2013 (thuốc có số lần nghi ngờ gây phản vệ  $\geq 10$  )

Nhóm thuốc		2010	2010-2011	2010-2012	2010-2013	Non-case (n=10790)	Case (n=1302)
<b>Kháng khuẩn nhóm Cephalosporin</b>	Cefotaxim	1,89 [1,19-3,02]	1,89 [1,43-2,49]	1,89 [1,53-2,32]	2,03 [1,74-2,36]	1221	252
	Ceftriaxon	2,57 [1,61-4,08]	1,45 [1,02-2,05]	1,69 [1,30-2,18]	1,75 [1,43-2,13]	640	129
	Ceftazidim	2,71 [1,31-5,58]	4,22 [2,93-6,09]	3,16 [2,39-4,19]	2,68 [2,16-3,31]	371	116
	Cefoperazon	1,29 [0,45-3,72]	1,76 [0,98-3,15]	1,93 [1,23-3,04]	2,19 [1,6-3,02]	171	50
	Cefalexin	171 [0,75-3,89]	0,93 [0,46-1,87]	1,05 [0,64-1,72]	1,32 [0,91-1,92]	198	31
	Cefuroxim	0,5 [0,12-2,09]	0,64[0,31-1,32]	0,72[0,43-1,21]	0,7 [0,47-1,04]	331	27
	Cefadroxil	+++*	7,33 [2,22-4,22]	4,99[2,08-12]	3,06 [1,53-6,12]	27	11
	Cefepim	0**	0**	2,01[0,75-5,4]	1,61 [0,81-3,2]	49	10
<b>Kháng khuẩn nhóm Penicillin</b>	Amoxicillin	0,25 [0,06-1,03]	0,26 [0,11-0,64]	0,67 [0,43-1,04]	0,82 [0,6-1,12]	474	46
	Ampicillin	3,02 [1,4-6,51]	1,81 [1,01-3,24]	1,48 [0,95-2,33]	1,61 [1,14-2,3]	202	39
	Benzympenicillin	+++*	2,49 [0,82-7,49]	2,03[0,89-4,65]	2,22 [1,2-4,12]	48	13
<b>Kháng khuẩn nhóm Aminoglycosid</b>	Streptomycin	0**	0**	0,11 [0,06-0,21]	0,12 [0,07-0,2]	686	15

Nhóm thuốc		2010	2010-2011	2010-2012	2010-2013	Non-case (n=10790)	Case (n=1302)
Kháng khuẩn nhóm Quinolon	Ciprofloxacin	0,53 [0,13-2,22]	0,77[0,37-1,6]	0,72[0,42-1,25]	0,6 [0,4-0,91]	274	21
	Co-trimoxazol	0,8 [0,19-3,41]	0,96 [0,34-2,7]	1,03[0,49-2,17]	1,1 [0,63-1,93]	108	14
Kháng khuẩn sulfonamid và trimethoprim	Metronidazol	1,39 [0,31-6,14]	1,65[0,77-3,52]	1,39[0,75-2,56]	1,4 [0,91-2,17]	146	24
Kháng khuẩn imidazol	Chloramphenicol	<b>4,45[1,52-13,03]</b>	2,06 [0,77-5,48]	<b>2,68[1,25-5,71]</b>	1,89 [0,94-3,78]	41	10
Chất cản quang	Iobitridol	0**	2,76 [0,74-10,3]	1,24[0,43-3,59]	<b>2,2 [1,3-3,76]</b>	60	18
	Iopromid	+++*	<b>3,81 [1,31-11,06]</b>	2,14 [0,79-5,8]	<b>3,4 [1,87-6,17]</b>	35	16
	Ioxitalamic acid	<b>9,88 [1,38-70,88]</b>	<b>12,48 [3,94-39,61]</b>	<b>2,73[1,22-6,11]</b>	<b>2,64 [1,43-4,99]</b>	38	13
Dịch truyền	Acid amin	<b>4,34 [1,06-17,72]</b>	<b>3,48 [1,44-8,42]</b>	<b>3,02[1,4-6,52]</b>	1,86 [0,93-3,73]	42	10
	NaCl	0,553 [0,72-4,25]	0,64 [0,15-2,71]	0,88[0,31-2,5]	1,22 [0,62-2,4]	60	10
	Glucose	1,05 [0,24-4,59]	2,07 [0,85-5,04]	1,34[0,6-3]	1,52 [0,82-2,84]	62	12

Nhóm thuốc		2010	2010-2011	2010-2012	2010-2013	Non-case (n=10790)	Case (n=1302)
<b>Kháng khuẩn nhóm Glycopeptide</b>	Vancomycin	0**	0**	0,19[0,05-0,78]	0,6 [0,33-1,12]	141	10
<b>NSAIDs</b>	Diclofenac	0,87 [0,31-2,46]	0,76 [0,39-1,46]	0,97 [0,65-1,46]	0,67 [0,48-0,93]	452	31
<b>Thuốc giảm đau hạ nhiệt</b>	Paracetamol	0,39 [0,12-1,25]	0,41 [0,22-0,78]	0,68 [0,46-1,01]	0,76 [0,57-1,03]	326	22
<b>Thuốc khác về huyết học</b>	Chymotrypsin	3,66 [0,952-14,1]	<b>1,99 [0,75-5,32]</b>	<b>2,27[1,22-4,25]</b>	<b>1,89 [1,14-3,13]</b>	80	18
<b>Hormon thù sau tuyến yên</b>	Oxytocin	0**	1,8 [0,52-6,22]	2,2[0,91-5,36]	<b>2,6 [1,32-5,04]</b>	41	11
<b>Các vaccin</b>	Tetanus antitoxin	0,77[0,1-5,98]	0,9 [0,27-2,95]	1,24[0,56-2,75]	1 [0,54-1,81]	91	10
<b>Thuốc gây tê tại chỗ</b>	Lidocain	3,38 [0,9-12,69]	<b>2,71 [1,09-6,8]</b>	<b>4,04 [2,26-7,21]</b>	<b>4,55 [2,99-6,92]</b>	50	31
<b>Thuốc chống tiêu fibrin</b>	Acid Tranexamic	<b>8,94 [0,54-14,84]</b>	<b>8,59 [1,71-43,03]</b>	<b>11,48[3,63-36,58]</b>	<b>11,73 [4,43-31,04]</b>	7	10

\*Tất cả báo cáo liên quan tới thuốc nghi ngờ đều là báo cáo phản vệ

\*\*Không có báo cáo phản vệ liên quan tới thuốc nghi ngờ trong giai đoạn tính ROR