

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN THẾ CHUNG

**PHÂN TÍCH SỰ HÌNH THÀNH
TÍN HIỆU PHẢN VỆ TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU
BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN
TẠI VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2017-2022**

LUẬN VĂN DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II

HÀ NỘI, NĂM 2024

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

NGUYỄN THẾ CHUNG

**PHÂN TÍCH SỰ HÌNH THÀNH
TÍN HIỆU PHẢN VỆ TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU
BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN
TẠI VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2017-2022**

**CHUYÊN ĐỀ DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II
CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ- DƯỢC LÂM SÀNG
MÃ SỐ: CK 62720405**

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Vũ Đình Hòa

HÀ NỘI, NĂM 2024

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tổng quan về phản vệ.....	3
1.1.1. Định nghĩa của phản vệ	3
1.1.2. Gánh nặng y tế và kinh tế của phản vệ do thuốc	4
1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ.....	5
1.1.4. Các thuốc/nhóm thuốc gây phản vệ thường gặp.....	6
1.1.5. Dự phòng và xử trí phản vệ	9
1.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện	12
1.2.1. Hệ thống báo cáo ADR tự nguyện.....	12
1.2.2. Nghiên cứu về tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện	15
1.2.3. Các nghiên cứu về tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện trên thế giới và tại Việt Nam	19
1.3. Ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 lên hoạt động báo cáo ADR trên thế giới.....	23
1.4. Việc ghi nhận báo cáo tự nguyện về phản vệ tại Việt Nam trong giai đoạn 2017-2022.....	25
1.4.1. Các văn bản pháp quy, hướng dẫn chuyên môn về phản vệ.....	25
1.4.2. Tác động của đại dịch COVID-19 tại Việt Nam.....	25
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU/NGUYÊN VẬT LIỆU, TRANG THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	27
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	27
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	27
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	27
2.2.2. Chọn mẫu và xử lý mẫu sơ bộ.....	27
2.2.3. Quy trình phân loại case, non-case	28
2.2.4. Xây dựng tiêu chí lựa chọn case phản vệ.....	28
2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	32

2.3.1. Mục tiêu 1.....	32
2.3.2. Mục tiêu 2.....	34
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	35
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	36
3.1. Khảo sát tình hình báo cáo phản vệ được ghi nhận trong hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017 – 2022.....	36
3.1.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ qua từng năm	36
3.1.2. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2022.....	37
3.1.3. Đặc điểm bệnh nhân ghi nhận từ các báo cáo phản vệ	38
3.1.4. Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ	39
3.1.5. Đặc điểm của phản ứng phản vệ được ghi nhận trong báo cáo	43
3.1.6. Đặc điểm về xử trí phản vệ	45
3.2. Phân tích đặc điểm tín hiệu phản vệ được hình thành trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017 – 2022.....	47
3.2.1. Các tín hiệu phản vệ mới xuất hiện trong giai đoạn 2020-2022.....	47
3.2.2. Tín hiệu phản vệ của một số nhóm thuốc gây phản vệ nhiều nhất.....	48
3.2.3. Các hoạt chất hình thành tín hiệu trong cả 6 năm.....	50
Chương 4: BÀN LUẬN.....	53
4.1. Khảo sát tình hình báo cáo phản vệ được ghi nhận trong hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017 – 2022.....	54
4.1.1. Số lượng, tỷ lệ và xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2022.....	54
4.1.2. Đặc điểm bệnh nhân ghi nhận trong báo cáo phản vệ	55
4.1.3. Đặc điểm của phản ứng phản vệ	56
4.1.4. Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ	57
4.1.5. Đặc điểm về xử trí phản vệ	62
4.2. Tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017-2022.....	64
4.2.1. Các tín hiệu phản vệ mới xuất hiện trong giai đoạn 2020-2022.....	64
4.2.2. Tín hiệu của các nhóm thuốc duy trì theo thời gian.....	67

4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.....	71
KẾT LUẬN	74
ĐỀ XUẤT	76



LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận văn về đề tài “Phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2017-2022” là công trình nghiên cứu của tôi trong thời gian qua. Mọi số liệu sử dụng phân tích trong luận văn và kết quả nghiên cứu là do tôi tìm hiểu, phân tích một cách khách quan và chưa được công bố dưới bất kỳ hình thức nào. Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm hoàn toàn nếu có sự không trung thực trong thông tin sử dụng trong công trình nghiên cứu này.



LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Vũ Đình Hòa** - Phó Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên cao cấp Khoa Dược lý - Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo, đồng hành cùng tôi từ những định hướng đầu tiên cho đến khi hoàn thiện luận văn. Thầy đã luôn sát sao, quan tâm, động viên và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh** - Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên cao cấp Khoa Dược lý - Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội, người đã định hướng và cho tôi những nhận xét quý báu trong quá trình thực hiện luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn **Ban Giám đốc Bệnh viện Da liễu Hà Nội, Khoa Dược Bệnh viện Da liễu Hà Nội** - nơi tôi đã gắn bó, công tác trong nhiều năm và **Ban Lãnh đạo Viện Dược liệu, Khoa Công nghệ chiết xuất và Trung tâm Ứng dụng công nghệ Dược liệu - Viện Dược liệu** đã luôn ủng hộ, tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận văn.

Tôi gửi lời cảm ơn đến các viên chức của Trung tâm DI&ADR Quốc gia (đặc biệt là **ThS. DS. Cao Thị Thu Huyền**) đã luôn nhiệt tình giúp đỡ, lắng nghe và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận văn. Tôi cũng xin cảm ơn **DS. Đỗ Hồng Ngọc** và các học viên, sinh viên sinh hoạt khoa học tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia đã hỗ trợ, sát cánh bên tôi trong quá trình thực hiện luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến **Ban Giám hiệu Trường Đại học Dược Hà Nội, Khoa Dược lý - Dược lâm sàng, Phòng Quản lý Đào tạo**, các đơn vị liên quan và các Thầy/Cô trong đã chỉ dạy, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tích lũy kiến thức tại Nhà trường.

Cuối cùng, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới **gia đình, đồng nghiệp và bạn bè** đã hết lòng yêu thương, động viên và là điểm tựa vững chắc về tinh thần cho tôi trong học tập và cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 10 tháng 4 năm 2024

Học viên

Nguyễn Thế Chung

DANH MỤC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu, chữ viết tắt	Thuật ngữ Tiếng Anh	Thuật ngữ Tiếng Việt
ADR	Adverse Drug Reaction	Phản ứng có hại của thuốc
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy	Hội Dị ứng và Miễn dịch Lâm sàng Úc
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network	
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
COX-1	Cyclooxygenase-1	
CSDL		Cơ sở dữ liệu
EAACI	European Academy of Allergy & Clinical Immunology	Viện Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng Châu Âu
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	Hệ thống giám sát Phản vệ và Dị ứng thức ăn của Hoa Kỳ
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ
FDA	Food and Drug Administration	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
GFR	Glomerular Filtration Rate	Mức lọc cầu thận
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của Nhật Bản
ICU	Intensive Care Unit	Đơn vị điều trị tích cực
LDL	Low Density Lipoprotein	Lipoprotein tỉ trọng thấp
MGPS	Multi - item Gamma Poisson Shrinker	

NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Thuốc chống viêm không steroid
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PRR	Proportional Reporting Ratio	
ROR	Reporting Odds Ratio	Tỷ suất chênh báo cáo
Trung tâm DI&ADR Quốc gia	The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reactions monitoring	Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc
UMC	Uppsala Monitoring Centre	Trung tâm Giám sát thuốc toàn cầu Uppsala
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của vaccin của Hoa Kỳ
WAO	World Allergy Organization	Tổ chức Dị ứng Thế giới
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC HÌNH ẢNH, BIỂU ĐỒ

Hình 1.1. Xu hướng ghi nhận báo cáo ADR tại Nhật Bản và Đài Loan trước và sau khi đại dịch COVID-19 diễn ra.....	24
Hình 2.1. Quy trình phân loại case, non-case.....	28
Hình 3.1. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2022 (trước và sau làn sóng thứ 1 của đại dịch COVID-19).....	37



DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Ưu điểm và hạn chế của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện [48], [50] ...	15
Bảng 1.2. Các phương pháp phát hiện tín hiệu an toàn thuốc [52].....	16
Bảng 1.3. Quan hệ giữa ADR và thuốc.....	18
Bảng 1.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của ROR theo số lượng cáo gắp ADR của thuốc nghi ngờ [53].....	19
Bảng 1.5. Kết quả của một số nghiên cứu về phản vệ trong.....	20
Bảng 2.1. Tiêu chí trên các hệ cơ quan.....	31
Bảng 2.2. Bảng 2x2 về quan hệ giữa thuốc – phản vệ.....	34
Bảng 3.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ theo từng năm.....	36
Bảng 3.2. Đặc điểm về tuổi, giới tính.....	38
Bảng 3.3. Tiền sử dị ứng của bệnh nhân.....	39
Bảng 3.4. Các nhóm dược lý nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất.....	40
Bảng 3.5. Các hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất.....	41
Bảng 3.6. Các thuốc nghi ngờ có số lượng và.....	42
Bảng 3.7. Thời gian tiềm tàng của phản ứng phản vệ.....	43
Bảng 3.8. Biểu hiện phản vệ trên các hệ cơ quan.....	44
Bảng 3.9. Mức độ nặng và mức độ nghiêm trọng của phản vệ.....	45
Bảng 3.10. Các biện pháp xử trí phản vệ.....	46
Bảng 3.11. Đường dùng của adrenalin trong xử trí phản vệ.....	46
Bảng 3.12. Kết quả sau khi xử trí phản vệ.....	47
Bảng 3.13. Các tín hiệu phản vệ mới xuất hiện trong giai đoạn 2020-2022.....	48
Bảng 3.14. Tín hiệu phản vệ của một số nhóm thuốc gây phản vệ nhiều nhất.....	49
Bảng 3.15. Các hoạt chất hình thành tín hiệu trong cả 6 năm.....	50

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả có thể được xem là mục tiêu quan trọng nhất của hệ thống y tế của mỗi quốc gia. Bên cạnh các thuốc đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng, việc nghiên cứu, phát triển và cho ra đời thuốc mới đem lại rất nhiều tác động tích cực giúp người dân kiểm soát bệnh tật [1]. Tuy nhiên, hệ quả kèm theo là những vấn đề liên quan đến thuốc, đặc biệt là phản ứng có hại của thuốc (ADR), đang trở thành mối quan tâm của toàn cầu. Trong đó, phản vệ là một trong những ADR nghiêm trọng trong thực hành lâm sàng do có thời gian khởi phát nhanh, không thể dự đoán trước, và có thể dẫn đến tử vong nếu không được xử trí kịp thời.

Trên thế giới, các nghiên cứu về phản vệ gây ra do thuốc đã giúp đánh giá nguyên nhân, hậu quả, yếu tố nguy cơ cũng như đưa ra các cảnh báo kịp thời, hướng dẫn xử trí và dự phòng nhằm giảm thiểu nguy cơ trong sử dụng thuốc. Theo Tổ chức Dị ứng Thế giới (2020), tỷ lệ phản vệ chung trên thế giới là 50-112 trường hợp/100000 người, trong khi tỷ lệ này ở Châu Âu thấp hơn, ước tính khoảng 1,5-7,9 trường hợp/100000 người [2], [3]. Tỷ lệ này có sự khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc vào định nghĩa được sử dụng, phương pháp nghiên cứu và khu vực địa lý [2]. Xu hướng nhập viện do sốc phản vệ do thuốc ngày càng tăng và tỷ lệ dao động khoảng 0,5-51/100000 người [4], [5]. Vì vậy, hoạt động giám sát phản vệ do thuốc là một trong những nhiệm vụ cần được đặt lên hàng đầu khi sử dụng thuốc trên lâm sàng.

Trong các phương pháp phát hiện và giám sát ADR nói chung và phản vệ nói riêng, nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện là phương pháp đơn giản, ít tốn kém, được áp dụng phổ biến tại tất cả các quốc gia và ghi nhận nhiều kết quả đáng chú ý. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu về sốc phản vệ cũng đã được tiến hành từ năm 2010 và kết quả cho thấy phản vệ đã nổi lên như một mối quan tâm mới và yêu cầu cấp thiết là phải ghi lại dữ liệu liên quan đến phản vệ nhằm mục đích tăng cường cảnh báo với nhân viên y tế khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Năm 2019, nghiên cứu của Trương Thị Mẫn và cộng sự cho thấy trong giai đoạn 2010 – 2019, trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam ghi nhận 10.027 báo cáo phản vệ, chiếm 14,0% tổng số báo cáo [6]. Các nghiên cứu trước đó của Lê Thị Thùy Linh giai đoạn 2010

– 2014 và nghiên cứu của Nguyễn Khắc Dũng giai đoạn 2010 – 2016 cũng ghi nhận tỷ lệ tương tự [7], [8].

Trong những năm trở lại đây, đã có nhiều sự thay đổi trong hoạt động y tế tại nước ta như sự mở rộng của các chương trình y tế quốc gia và sự ra đời của nhiều văn bản pháp quy và hướng dẫn chuyên môn khẳng định sự cần thiết và tầm quan trọng của hoạt động Cảnh giác Dược, giám sát an toàn của thuốc trong thực hành lâm sàng [1]. Điều này dẫn tới việc sử dụng thuốc để chẩn đoán, điều trị, dự phòng cho bệnh nhân cũng có sự thay đổi đáng kể so với các giai đoạn trước đó và có thể ảnh hưởng tới hình ảnh của phản vệ trong giai đoạn này. Đặc biệt, đại dịch COVID-19 xuất hiện từ cuối năm 2019 đã gây ra ảnh hưởng lớn đến hoạt động y tế nói chung và việc ghi nhận báo cáo ADR nói riêng của toàn thế giới. Nghiên cứu của Manfred Hauben trên cơ sở dữ liệu nội bộ của Pfizer đã cho thấy tổng số báo cáo ADR toàn cầu đã giảm bắt đầu từ tuần 8 năm 2020 và giảm mạnh vào tuần 15 năm 2020 (sau khi đại dịch COVID-19 diễn ra) [9]. Trong bối cảnh ấy, hình ảnh về ADR của thuốc được ghi nhận tại Việt Nam có thể có sự thay đổi. Vì vậy, hoạt động định kỳ tổng kết báo cáo ADR tự nguyện và tiến hành nghiên cứu tín hiệu an toàn thuốc (trong đó có tín hiệu về phản vệ) là cần thiết, từ đó giúp tăng cường cảnh báo với nhân viên y tế và góp phần thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý trên lâm sàng.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện đề tài **“Phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017 - 2022”** với hai mục tiêu sau:

1, Khảo sát tình hình các báo cáo phản vệ được ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017 - 2022.

2, Phân tích đặc điểm tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017 - 2022.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm của báo cáo phản vệ và phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ trên dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2017 – 2022, kết quả thu được như sau:

Về đặc điểm các báo cáo phản vệ ghi nhận từ dữ liệu báo cáo ADR:

+ Số lượng báo cáo phản vệ tăng trong giai đoạn 2017-2019 và có xu hướng giảm trong giai đoạn 2020-2022, tỷ lệ báo cáo phản vệ giữ ổn định quanh giá trị trung bình là 14,8%. Điều này cho thấy tác động của đại dịch COVID-19 lên xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ ở giai đoạn này.

+ 86,0% báo cáo được khai thác tiền sử dị ứng, Có 312 bệnh nhân (2,8%) có tiền sử dị ứng với thuốc nghi ngờ hoặc thuốc cùng nhóm với thuốc nghi ngờ.

+ Các biểu hiện phản vệ phân loại theo hệ cơ quan gồm có hệ tuần hoàn (75,6%), hệ hô hấp (75,9%), da/niêm mạc (60,8%), hệ tiêu hóa (24,7%).

+ Các nhóm được lý nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất gồm: kháng sinh cephalosporin và carbapenem, kháng sinh penicillin, thuốc cản quang, NSAIDs, kháng sinh quinolon, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch, thuốc gây mê, gây tê, chất thay thế máu và dịch truyền và đặc biệt ở giai đoạn 2020-2022, có sự xuất hiện của nhóm vaccin (0,9% lên 4,0%, $p < 0,001$)

+ Cefotaxim, ceftriaxon và ceftazidim là 3 hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất trong giai đoạn 2017-2019, còn trong giai đoạn 2020-2022, thứ tự của bộ 3 này là: ceftriaxon, cefotaxim và cefoperazon, Ngoài ra, các vaccin COVID-19 chiếm 3,1% tỷ lệ thuốc nghi ngờ gây phản vệ trong giai đoạn 2020-2022

+ Adrenalin được sử dụng phổ biến trong xử trí phản vệ và tỷ lệ đã tăng đáng kể (74,2% lên 81,9%, $p < 0,001$) và được sử dụng chủ yếu qua đường tiêm bắp.

Về tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2017-2022:

+ Trong toàn bộ cơ sở dữ liệu, có 117 thuốc hình thành tín hiệu phản vệ trong ít nhất một giai đoạn

+ Có sự hình thành và duy trì theo thời gian về tín hiệu phản vệ của một số nhóm thuốc được coi là tác nhân phổ biến của phản vệ trong y văn như kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch

+ Ngoài ra, các thuốc có sự hình thành tín hiệu mới trong giai đoạn 2020-2022 bao gồm: omeprazol, famotidin, butylscopolamin, sắt dextran, cefamandol, gentamicin, amoxicilin, piperacilin, ticarcilin/acid clavulanic, acid mefenamic, vaccin COVID-19 và fluorescein.



ĐỀ XUẤT

Với những kết quả thu được trong nghiên cứu này, chúng tôi xin đưa ra một số đề xuất như sau:

+ Tiếp tục theo dõi, phân tích định kỳ các tín hiệu liên quan đến phản vệ để có những thông báo khuyến cáo kịp thời cho các cơ sở khám chữa bệnh và cơ quan quản lý.

+ Các cơ sở khám, chữa bệnh cần tăng cường tập huấn, đào tạo, cập nhật cho cán bộ y tế những kiến thức liên quan đến phát hiện, xử trí và dự phòng phản vệ, đặc biệt là các thông tin cập nhật mới của Thông tư 51/2017/TT-BYT về việc sử dụng adrenalin cũng như xử trí phản vệ trong một số trường hợp đặc biệt, Hơn nữa, cần đặc biệt lưu ý đảm bảo khai thác kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi sử dụng thuốc.

+ Các cơ sở khám chữa bệnh cần lưu ý trong quá trình sử dụng các thuốc được ghi nhận có nguy cơ cao gặp phản vệ như kháng sinh, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê và đặc biệt là các chế phẩm dùng theo đường tĩnh mạch. Ngoài ra, các đơn vị điều trị cần xây dựng và ban hành các hướng dẫn trong thực hành lâm sàng để đảm bảo giảm thiểu nguy cơ phản vệ khi sử dụng các nhóm thuốc có nguy cơ cao này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2021), *Quyết định 122/QĐ-BYT: Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược*.
2. Panesar S. S., Javad S., *et al.* (2013), "The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review", *Allergy*, 68(11), pp. 1353-1361.
3. Cardona Victoria, Ansoteguib Ignacio J., *et al.* (2020), *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020*.
4. J.A. Ignacio, S.B. Mario (2016), "Current Trends in Prevalence and Mortality of Anaphylaxis", *Current Treatment Options in Allergy*, 3, pp. 205-211.
5. J.T. Paul, E.C. Dianne (2020), "Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 8(4), pp. 1169-1176.
6. Trương Thị Mẫn (2019), *Phân tích tác động của Thông tư 51/2017/TT-BYT tới đặc điểm và sự hình thành tín hiệu phản vệ liên quan đến thuốc từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2010-2019*, Luận văn thạc sĩ dược học, Đại học Dược Hà Nội.
7. Lê Thị Thùy Linh (2015), *Đánh giá sự hình thành tín hiệu và cách xử trí các trường hợp phản vệ từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, trường Đại học Dược Hà Nội.
8. Nguyen Khac-Dung, Nguyen Hoang-Anh, *et al.* (2018), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Safety*, pp.
9. Hauben Manfred (2021), "Effects of the COVID-19 Pandemic on Spontaneous Reporting: Global and National Time-series Analyses", *Clin Ther*, 43(2), pp. 360–368.
10. Castells Mariana C. (2010), *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*.
11. Manivannan Veena, Decker Wyatt W., *et al.* (2009), "Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis", *Int J Emerg Med*, 2(1), pp. 3-5.
12. Bộ Y tế (1999), *Thông tư 08/1999/TT-BYT: Hướng dẫn phòng và cấp cứu sốc phản vệ*.
13. Bộ Y tế (2017), *Thông tư 51/2017/TT-BYT: Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ*.
14. Frederico S. Regateiro, Maria Luís Marques, *et al.* (2020), "Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors", *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(7), pp. 481–487.
15. P.J. Turner, M.H. Gowland, *et al.* (2015), "Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data", *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), pp. 956.

16. Barbara Cardoso, Teresa Moscoso (2022), "Economic burden of drug-induced anaphylaxis: what can we do better?", *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 22, pp. 234–241.
17. Shaker Marcus, Wallace Dana (2019), "Simulation of Health and Economic Benefits of Extended Observation of Resolved Anaphylaxis", *JAMA*, 2(10), pp.
18. Parliament of Australia (2019), "Overview of allergies and anaphylaxis in Australia", Retrieved 24/11/2023, from https://www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/House/Health_Aged_Care_and_Sport/Allergiesandanaphylaxis/Report/section?id=committees%2Freportrep%2F024422%2F72559.
19. J. Soar R. Pumphrey (2008), "Emergency treatment of anaphylactic reactions guidelines for healthcare providers", *Resuscitation*, 77(2), pp. 157-169.
20. J. Ruggeberg (2007), "Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data", *Vaccine*, 25(31), pp. 5675-5684.
21. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, *ASCIA Guidelines: Acute Management of Anaphylaxis*. 2021.
22. Muraro Antonella, Worm Margitta, *et al.* (2021), *EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update)*.
23. Iwona Poziomkowska-Gęsicka (2020), "Clinical Manifestations and Causes of Anaphylaxis. Analysis of 382 Cases from the Anaphylaxis Registry in West Pomerania Province in Poland", *Int J Environ Res Public Health*, pp.
24. Turner Paul J., Ansotegui Ignacio J. (2021), "COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee", *World Allergy Organization Journal*, pp.
25. F.E Simons (2008), "9. Anaphylaxis", *J Allergy Clin Immunol*, pp. 544–552.
26. J.M. Renaudin (2013), "Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010", *Allergy*, 68(7), pp. 929-937.
27. L. Roberto, C. Anita, *et al.* (2005), "Drug-Induced Anaphylaxis: Case/Non-Case Study Based on an Italian Pharmacovigilance Database", *Drug Saf*, 28(6), pp. pp.
28. Maria Isabel Montañez, Cristobalina Mayorga (2017), "Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis", *Front Immunol*, 8, pp. 614.
29. Maria José Torres, Adriana Ariza, *et al.* (2010), "Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions", *J Allergy Clin Immunol*, 125(2), pp. 502-505.

30. Aun Marcelo Vivolo, Blanca Miguel (2014), "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs are Major Causes of Drug-Induced Anaphylaxis", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(4), pp. 414-420.
31. P. Dewachter, L. Savic (2019), "Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management", *BJA Education*, 19(10), pp. 313-320.
32. P.H.M. Sadleir, R.C. Clarke, *et al.* (2013), "Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011", *BJA* 110(6), pp. 981–987.
33. Linsey E. Christie (2014), "Local anaesthetic systemic toxicity", *BJA Education*, 15(3), 136 – 142, pp.
34. D. Laroche, I. Aimone-Gastin (2019), "Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material.", *Radiology*, 209, pp.
35. Kim Min-Hye, Lee Suh-Young (2014), "Anaphylaxis to Iodinated Contrast Media: Clinical Characteristics Related with Development of Anaphylactic Shock", *PLoS One*, pp.
36. Galateanu Bianca, Ioana Alexandra (2023), "Allergy in Cancer Care: Antineoplastic Therapy-Induced Hypersensitivity Reactions", *Int. J. Mol. Sci*, 24(4), pp. 3886.
37. E.L. Stella (2017), "Management of Anaphylaxis", *Otolaryngol Clin North Am*, 50(6), pp. 1175-1184.
38. P.M. Sanz ML Gamboa, B.E. Garcia-Figueroa, *et al.* (2010), *Anaphylaxis Chemical Immunology and Allergy*.
39. D.A Hess, M.J Rieder (1997), "The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions", *Ann Pharmacother*, 31(11), pp. 1378-1387.
40. H.A Sampson (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. 391-397.
41. P. Perel, I. Roberts (2012), "Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients", *Cochrane Database Syst* pp.
42. S Worm M Hompes, Vogel N Kirschbaum J (2008), "Care of anaphylaxis among practising doctors", *Allergy*, pp. 1562-1563.
43. S. Olsson (1998), "The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts", *Drug Saf*, 19(1), pp. 1-10.
44. R.A. Kamtane, V. Jayawardhani (2012), "Knowledge, attitude and perception of physicians towards adverse drug reaction (ADR) reporting: A pharmacoepidemiological study", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3), pp. 210-214.

45. R.D. Mann, Andrews E.B. (2007), "Pharmacovigilance", in *JohnWiley & Son 2nd edition*, pp.
46. Trung tâm DI&ADR Quốc gia (2021), *Tài liệu hội nghị tổng kết công tác cảnh giác dược năm 2021*, pp.
47. Vigibase (2022), "About VigiBase", Retrieved 24/11/2023, from <https://who-umc.org/vigibase/>.
48. P.C. Waller., W. Harrison (2017), *An introduction to pharmacovigilance*, John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK.
49. R Edwards I. (1999), "Spontaneous reporting-of what? Clinical concerns about drugs", *Br J Clin Pharmacol*, 48(2), pp. 138-141.
50. M. Rabbur R., S. Emmerton (2005), "An introduction to adverse drug reaction reporting systems in different countries", *International Journal of Pharmacy Practice*, 13(1), pp. 91-100.
51. Meyboom R. H, Lindquist M. (2002), "Signal selection and follow-up in pharmacovigilance", *Drug Saf*, 25(6), pp. 459-465.
52. H. Meyboom R., C.G. Egbert Antoine (1997), "Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance", *Drug Saf*, 16(6), pp. 355-365.
53. Eugene P. van Puijenbroek, Andrew Bate (2002), "A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 11, pp. 3-10.
54. Faillie Jean-Luc (2019), "Case, non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation", *Therapie*, 74, pp. 225—232.
55. Zhao Ying, Sun Shusen (2018), "Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database", *Int J Clin Pharm*, 40(5), pp. 1349-1358.
56. J.Y. Roger, S.K. Matthew, *et al.* (2020), "Emerging Causes of Drug–Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis– Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, pp. pp.
57. I. Ribeiro-Vaz, J Marques (2013), "Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority", *Eur J Clin Pharmacol*, 69(3), pp. 673-681.
58. Sugizaki Chizuko, Sato Sakura (2023), "Analysis of drug-induced anaphylaxis cases using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database – secondary publication", *Allergology International*, pp.
59. Butranova Olga, Zyryanov Sergey, *et al.* (2024), "Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis", *Pharmaceuticals*, 17(1), pp. 90.

60. Trần Hoàng Hưng (2021), *Phân tích tín hiệu phản vệ của thuốc cản quang chứa iod giai đoạn 2015-2019 tại Việt Nam*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, trường Đại học Dược Hà Nội.
61. Đặng Bích Việt (2017), Khảo sát đặc điểm các ca phản vệ với thuốc kháng sinh và phát hiện tín hiệu thuốc – phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010 – 2015, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ dược học, Trường Đại học y tế công cộng.
62. Nguyễn Vân, Hải Yến (2022), "Toàn cảnh Đại dịch COVID-19 trên thế giới: 3 năm nhìn lại", Retrieved, from <https://suckhoedoisong.vn/toan-canhh-dai-dich-covid-19-tren-the-gioi-3-nam-nhin-lai-169221215110811898.htm>.
63. Rossi Claudia, Ruggiero Rosanna (2022), "Did the COVID-19 Pandemic Affect Contrast Media-Induced Adverse Drug Reaction's Reporting? A Pharmacovigilance Study in Southern Italy", *J. Clin. Med.*, 11(7), pp. 5104.
64. Bộ Y tế (2022), *Quyết định 29/QĐ-BYT: Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*.
65. Webb Erin, Cristina Hernández-Quevedo (2020), "Restarting more routine hospital activities during COVID-19: approaches from six countries", *Eurohealth*, 26(2), pp. 68-72.
66. A.K. Wagner, S.B. Soumerai (2002), "Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research", *J Clin Pharm Ther*, 27(4), pp. 299-309.
67. K. Patel Tejas, B Patel Parvati (2014), "Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review", *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 18(2), pp.
68. Mustafa S Shahzad (2024), "Anaphylaxis Clinical Presentation", Retrieved, from <https://emedicine.medscape.com/article/135065-clinical?form=fpf>.
69. Shrikant Mali (Anaphylaxis during the perioperative period), "2012", *Anesth Essays Res*, 6(2), pp. 124-133.
70. Bock S Allan (2024), "Fatal anaphylaxis", Retrieved, from <https://www.uptodate.com/contents/fatal-anaphylaxis>.
71. World Health Organization (2021), *WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*.
72. Cục Quản lý Dược (2016), *Công văn số 3447/QLD-TT: V/v cung cấp thông tin liên quan đến ADR của các thuốc chứa Cefotaxim*.
73. Carrara Fabiola, Gaspari Flavio (2018), "GFR measured by iohexol: the best choice from a laboratory perspective", *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 3, pp.
74. Hascoë E., Mahé J., *et al.* (2021), "Anaphylactic reactions to local anesthetics in dental practice: a nationwide French retrospective study", *Clinical Oral Investigations*, 26, pp. 1667–1676.

75. Nguyễn Thành Tấn, Võ Phạm Minh Thư (2023), "Đặc điểm lâm sàng phản ứng phụ xuất hiện 24 giờ sau tiêm mũi thứ nhất vắc xin phòng Covid-19 tại bệnh viện trường Đại học Y dược Cần Thơ", *Tạp chí Y học Việt Nam*, pp.
76. C.M. Helena, A. Cleo (2022), "Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines", *Vaccine*, 40(2), pp. 180-186.
77. Fotini Boufidou, Sophia Hatziantoniou (2023), "Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data", *Vaccine*, 11(3), pp.
78. Grabenhenrich L. (2012), "Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study", *PLoS One*, 7(5), pp. 3577-3578.
79. Aleena Banerji, Susan Rudders (2014), "Retrospective study of druginduced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-u", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), pp. 46-51.
80. Bộ Y tế (2023), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*.
81. Cục Quản lý Dược (2017), "Tờ thông tin sản phẩm A.T Esomeprazol 20 inj", Retrieved, from <https://drugbank.vn/thuoc/A-T-Esomeprazol-20-inj&VD-26744-17>.
82. Bộ Y tế (2023), "Thông tư 20/2022/TT-BYT: Ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế", pp.
83. S. Welting, T. Buddingh (2020), "The BUSCOPAN study: a randomizedcontrolled non-inferiority trial of a continuous butylscopolamine infusion versus placebo in patients with a renal colic not responding to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *World Journal of Urology*, 39, pp. 2747–2752.
84. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2017), "Hyoscine butylbromide (Buscopan) injection: risk of serious adverse effects in patients with underlying cardiac disease", *Drug Safety Update*, 10(7), pp.
85. European Medicines Agency (2013), *Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products*.
86. C. Wang, D.J. Graham (2015), "Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products", *JAMA*, 314(19), pp. 2062-2068.
87. Nguyễn Phương Thúy (2016), *Phản ứng dị ứng liên quan đến các thuốc chứa sắt sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch*.
88. Alessandra Handisurya, Katharina Barbara Moritz (2011), "Fixed drug eruption caused by mefenamic acid: a case series and diagnostic algorithms", *JDDG*, 9(5), pp. 374-378.

89. Weiss Doris, Kinaciyar Tamar (2019), "Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by mefenamic acid", *JAAD Case Rep*, 5(1), pp. 89-90.
90. M. Couto, C. Duarte (2010), "Anaphylaxis to mefenamic acid in a patient with new onset of systemic lupus erythematosus", *Allergol Immunopathol (Madr)*, 38(4), pp. 224-226.
91. Bearely Srilaxmi, Rao Supriya (2009), "Anaphylaxis following intravenous fluorescein angiography in a vitreoretinal clinic: report of 4 cases", *Can J Ophthalmol*, 44(4), pp. 444-445.
92. C.M. Helena, A. Cleo (2022), "Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines", *Vaccine*, 40(2), pp. 180-186.
93. Nguyen Khac Dung, Nguyen Hoang Anh (2019), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Saf*, 42(5), pp. 671-682.
94. ESUR (2018), *ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0*.
95. Trung tâm DI&ADR Quốc gia (2014), *Thông tin về các chuỗi báo cáo ADR nghiêm trọng năm 2014*.
96. Mariana Castells (2017), "Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations", *Frontiers in Immunology*, 8, pp. 1472.
97. Bộ Y tế (2017), *Công văn số: 22098/QLD-ĐK: V/v thống nhất thông tin chỉ định đối với thuốc chứa Alphachymotrypsin dùng đường uống, ngậm dưới lưỡi*.