

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



**LÊ THỊ THẢO**

**KHẢO SÁT TÌNH HÌNH DI ỨNG  
THUỐC THÔNG QUA GHI NHẬN TẠI  
TRUNG TÂM DI ỨNG – MIỄN DỊCH  
LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN BẠCH MAI  
VÀ CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO  
TỰ NGUYỆN CỦA VIỆT NAM**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

**HÀ NỘI-2014**

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

**LÊ THỊ THẢO**

**KHẢO SÁT TÌNH HÌNH DỊCH ỨNG  
THUỐC THÔNG QUA GHI NHẬN TẠI  
TRUNG TÂM DỊCH ỨNG – MIỄN DỊCH  
LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN BẠCH MAI  
VÀ CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO  
TỰ NGUYỆN CỦA VIỆT NAM**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

**Người hướng dẫn:**

- 1. PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn*
- 2. DS. Nguyễn Mai Hoa*

**Nơi thực hiện:**

- 1. Trung tâm Dịch ứng - Miễn dịch  
Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai*
- 2. Trung tâm DI & ADR Quốc gia*

**HÀ NỘI-2014**

## LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn đến **PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn – Giám đốc Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, Trưởng Bộ môn Dự ứng Trường Đại học Y Hà Nội**, người đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện khóa luận này.

Tôi xin chân thành cảm ơn **TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giảng viên Bộ môn Dược lực, Phó giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, thầy là một tấm gương sáng về niềm đam mê và cống hiến cho khoa học, một người thầy luôn tận tụy với sinh viên đã cho tôi nhiều kiến thức quý báu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **DS. Nguyễn Mai Hoa – Cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia**. Chị đã nhiệt tình chỉ bảo tôi ngay từ những bước đi đầu tiên, dành thời gian cho tôi dù cho công việc bận rộn. Những đóng góp của chị trong khóa luận của tôi là rất lớn, với tôi, chị thực sự là một người chị đáng kính.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn tới **ThS. Bùi Văn Dân – Giảng viên Bộ môn Dự ứng và Miễn dịch lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội cùng tập thể Cán bộ y tế tại Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, DSCKII. Nguyễn Thị Hồng Thủy – Trưởng Khoa Dược, DS. Nguyễn Thị Huệ, ThS. Nguyễn Thị Lệ Minh – Cán bộ Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai và tập thể cán bộ công tác tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, đặc biệt tới **DS. Trần Thúy Ngân, DS. Trần Thị Thu Hằng, DS. Trần Ngân Hà, DS. Nguyễn Hoàng Anh** đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành được khóa luận.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến **gia đình và bạn bè tôi**, những người đã luôn sát cánh bên tôi, động viên và khích lệ tôi vượt qua những lúc khó khăn trong cuộc sống và công việc học tập.

Hà Nội, tháng 5 năm 2014

Sinh viên

**Lê Thị Thảo**

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Sơ lược về dị ứng thuốc .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1. Định nghĩa về dị ứng thuốc .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.2. Phân loại dị ứng thuốc .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3. Tình hình dị ứng thuốc trên thế giới và tại Việt Nam .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.4. Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến dị ứng thuốc .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.5. Một số hội chứng lâm sàng dị ứng thuốc .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. Quản lý và điều trị dị ứng thuốc .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.1. Chẩn đoán dị ứng thuốc .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.2. Điều trị dị ứng thuốc .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Các thuốc có nguy cơ cao gây dị ứng .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.1. Nhóm thuốc kháng sinh .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.2. Nhóm thuốc NSAIDs .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.3. Nhóm thuốc chống lao .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.4. Nhóm thuốc chống động kinh .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.5. Nhóm thuốc điều trị bệnh gout đặc hiệu .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4. Vài nét về Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng .....</b>	<b>15</b>
<b>1.5. Vài nét về allopurinol .....</b>	<b>16</b>
<b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Đối tượng nghiên cứu .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Phương pháp nghiên cứu .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu .....</b>	<b>21</b>
<b>2.4. Xử lý dữ liệu .....</b>	<b>23</b>

<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1. Khảo sát tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013</b> .....	<b>25</b>
3.1.1. Số lượng báo cáo thu nhận được .....	25
3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân .....	26
3.1.3. Thông tin về phản ứng dị ứng thuốc .....	27
3.1.4. Thông tin về thuốc nghi ngờ .....	30
<b>3.2. Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&amp;ADR Quốc gia</b> .....	<b>38</b>
3.2.1. Số lượng báo cáo dị ứng thuốc của allopurinol.....	38
3.2.2. Đặc điểm bệnh nhân dị ứng với allopurinol.....	39
3.2.3. Thông tin về allopurinol.....	40
3.2.4. Thông tin về phản ứng dị ứng với allopurinol .....	422
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1. Tình hình dị ứng thuốc ghi nhận tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai</b> .....	<b>49</b>
<b>4.2. Khảo sát phản ứng dị ứng thuốc của allopurinol trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại</b> .....	<b>56</b>
<b>KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT</b> .....	<b>61</b>
1. KẾT LUẬN.....	61
2. ĐỀ XUẤT.....	62
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	.....
<b>PHỤ LỤC 1: Biểu mẫu báo cáo của Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng</b> .....	.....
<b>PHỤ LỤC 2: Phiếu thu thập thông tin về allopurinol</b> .....	.....
<b>PHỤ LỤC 3: Danh sách các thuốc nghi ngờ và các ADR do thuốc gây ra</b> .....	.....
<b>PHỤ LỤC 4: Danh sách ADR được báo cáo và thuốc liên quan</b> .....	.....

## DANH MỤC KÍ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
AHFS	AHFS Drug Information 2013
WAO	Tổ chức Dị ứng thế giới (World Allergy Organization)
ICD-10	Bảng phân loại quốc tế bệnh tật lần thứ 10 (International Classification of Diseases-10)
Trung tâm DI & ADR Quốc gia	Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc
ATC	Hệ thống phân loại thuốc dựa trên cơ quan giải phẫu, tác dụng điều trị, tính chất hóa học ( Anatomical Therapeutic Chemical)
WHO-ART	Thuật ngữ phản ứng có hại theo WHO (WHO-Adverse Reaction Terminology )
DRESS	Hội chứng quá mẫn do thuốc (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
AGEP	Ban mụn mủ cấp toàn thân (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
SJS	Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome)
TEN	Hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome)
NSAIDs	Thuốc giảm đau chống viêm không có cấu trúc steroid (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
PRR	Proportional Reporting Ratio

## DANH MỤC BẢNG

STT	Tên bảng	Trang
1	<i>Bảng 2.1. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng trên da và toàn thân theo WHO</i>	21
2	<i>Bảng 2.2. Xác định các thành phần tính trong công thức PRR</i>	24
3	<i>Bảng 3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu</i>	26
4	<i>Bảng 3.2. Phân loại chẩn đoán dị ứng thuốc</i>	28
5	<i>Bảng 3.3. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng</i>	29
6	<i>Bảng 3.4. Phân loại thời gian xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc sau khi dùng thuốc nghi ngờ</i>	29
7	<i>Bảng 3.5. Tổng hợp kết quả sau xử trí ADR</i>	30
8	<i>Bảng 3.6. Phân loại các nhóm thuốc nghi ngờ theo mã ATC</i>	31
9	<i>Bảng 3.7. Phân loại thuốc nghi ngờ gây theo đường dùng</i>	32
10	<i>Bảng 3.8. Các họ dược lý được báo cáo nhiều nhất</i>	32
11	<i>Bảng 3.9. Các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất</i>	33
12	<i>Bảng 3.10. Các cặp thuốc và ADR được báo cáo nhiều nhất</i>	34
13	<i>Bảng 3.11. ADR được báo cáo và thuốc liên quan nhiều nhất</i>	36
14	<i>Bảng 3.12. Một số đặc điểm của bệnh nhân dị ứng với allopurinol</i>	39
15	<i>Bảng 3.13. Thông tin về liều dùng của allopurinol</i>	40
16	<i>Bảng 3.14. Đánh giá về sự phù hợp chỉ định của allopurinol</i>	41
17	<i>Bảng 3.15. Chỉ định không phù hợp và không đánh giá được của allopurinol</i>	42
18	<i>Bảng 3.16. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản ứng dị ứng do allopurinol</i>	43
19	<i>Bảng 3.17. Biểu hiện lâm sàng của phản ứng dị ứng allopurinol trên các hệ cơ quan</i>	43

20	<i>Bảng 3.18. Các loại phản ứng dị ứng thuốc trên da và niêm mạc do allopurinol được báo cáo</i>	44
21	<i>Bảng 3.19. Phân loại mức độ nặng của phản ứng dị ứng do allopurinol</i>	45
22	<i>Bảng 3.20. Phác đồ nội khoa xử trí phản ứng dị ứng do allopurinol</i>	45
23	<i>Bảng 3.21. Kết quả sau xử trí phản ứng dị ứng allopurinol</i>	46
24	<i>Bảng 3.22. Đánh giá hình thành tín hiệu phản ứng da nghiêm trọng với allopurinol</i>	47
25	<i>Bảng 3.23. Thẩm định mối liên quan allopurinol-ADR</i>	47

### **DANH MỤC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ**

<b>STT</b>	<b>Tên hình vẽ</b>	<b>Trang</b>
1	<i>Hình 3.1. Số lượng báo cáo và lũy tiến theo từng tháng của Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng và của Bệnh viện Bạch Mai</i>	25
2	<i>Hình 3.2. Số lượng báo cáo ADR về phản ứng dị ứng thuốc do allopurinol</i>	38



## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Dị ứng thuốc là phản ứng quá mức, bất thường, có hại cho bệnh nhân khi dùng hoặc tiếp xúc với thuốc [2]. Khoảng 1/3 trong tổng số phản ứng có hại của thuốc xảy ra ở bệnh nhân nằm viện là dị ứng thuốc hoặc giả dị ứng [56], [57]. Các phản ứng dị ứng xảy ra ở nhiều mức độ khác nhau, từ mức độ nhẹ như ngứa, phát ban trên da cho đến các trường hợp nặng, có thể đe dọa tính mạng như sốc phản vệ hoặc các phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc... Vì vậy, việc giám sát và xử trí kịp thời các phản ứng dị ứng thuốc đóng một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện là một công cụ quan trọng để phát hiện tín hiệu liên quan đến an toàn thuốc nói chung và dị ứng thuốc nói riêng. Theo tổng kết báo cáo ADR của Trung tâm DI & ADR Quốc gia năm 2010, phản ứng dị ứng thuốc chiếm tỷ lệ khá lớn, tuy nhiên đa số là phản ứng nhẹ dễ phát hiện (ngứa, phát ban trên da, mày đay...), các phản ứng nghiêm trọng ít khi được ghi nhận. Trong khi đó, Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai là đơn vị đầu ngành, tuyến cuối của cả nước về các bệnh dị ứng và bệnh tự miễn. Hàng năm Trung tâm tiếp nhận hàng trăm bệnh nhân nhập viện điều trị do xuất hiện dị ứng thuốc nặng. Để thúc đẩy hoạt động báo cáo phản ứng dị ứng thuốc tại Trung tâm, Trung tâm DI & ADR Quốc gia phối hợp cùng Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng và Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai triển khai hoạt động theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng. Từ thực tế tình hình dị ứng thuốc ghi nhận được, chúng tôi lựa chọn một thuốc tiêu biểu để tìm hiểu sâu hơn về phản ứng dị ứng của thuốc này trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện đề tài “**Khảo sát tình hình dị ứng thuốc ghi nhận tại Trung tâm dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai và Cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện của Việt Nam**”. Với 2 mục tiêu sau:

1. *Khảo sát tình hình dị ứng thuốc ghi nhận tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013.*
2. *Tổng kết về các phản ứng dị ứng của một thuốc tiêu biểu được lựa chọn từ kết quả khảo sát trên trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2006 - 2013.*

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Sơ lược về dị ứng thuốc

#### 1.1.1. Định nghĩa về dị ứng thuốc

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (World Allergy Organization – WHO) (2002), phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction – ADR) là một phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý của cơ thể. Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng xảy ra do dùng sai thuốc, dùng thuốc ở liều cao vô tình hoặc có chủ đích [70], [72].

Phản ứng có hại của thuốc thường được phân ra hai loại cơ bản là ADR typ A và ADR typ B. Trong đó, ADR typ A tiên lượng được và thường phụ thuộc liều dùng, ngược lại, ADR typ B không đoán trước được và không liên quan đến đặc tính dược lý đã biết của thuốc [60], [62]. Bên cạnh typ A và typ B, còn có ADR typ C (liên quan đến liều dùng và thời gian sử dụng thuốc), ADR typ D (phản ứng xuất hiện muộn), ADR typ E (liên quan đến ngừng sử dụng thuốc, phản ứng cai thuốc) và ADR typ F (thất bại trong điều trị) [42], [59].

Dị ứng thuốc là ví dụ điển hình cho ADR typ B. Theo định nghĩa của Từ điển Bách khoa Dược học (1999), dị ứng thuốc là một loại phản ứng phụ của thuốc xảy ra thông qua hệ miễn dịch của cơ thể [12]. Cơ chế dị ứng thuốc có thể thông qua trung gian IgE (phản ứng tức thì) hoặc không qua trung gian IgE (phản ứng muộn) [41], [77]. Dị ứng thuốc không phụ thuộc vào liều lượng thuốc, có tính miễn cảm chéo và có một số triệu chứng và hội chứng lâm sàng đặc trưng, thường có biểu hiện ngoài da và rất ngứa. Nếu dùng lại thuốc đã gây dị ứng hoặc họ hàng với thuốc này thì phản ứng dị ứng sẽ xảy ra nặng hơn, có thể gây tử vong [2].

#### 1.1.2. Phân loại dị ứng thuốc

Dị ứng thuốc có thể phân loại theo diễn biến lâm sàng của phản ứng hoặc theo cơ chế miễn dịch.

### 1.1.2.1. Phân loại dị ứng thuốc theo lâm sàng

Căn cứ trên diễn biến lâm sàng, dị ứng thuốc cũng có nhiều cách phân loại khác nhau như dựa trên tốc độ xuất hiện và diễn biến của phản ứng hoặc dựa trên tổn thương cơ quan đích và thời gian xảy ra phản ứng dị ứng.

- **Căn cứ trên tốc độ xuất hiện và diễn biến của phản ứng:** Ado phân loại dị ứng thuốc thành 3 nhóm:

- *Phản ứng dị ứng cấp tính:* các phản ứng phát triển trong vòng 1 giờ sau khi uống hoặc tiêm thuốc vào cơ thể. Kiểu phản ứng gồm: sốc phản vệ, mày đay cấp, phù Quincke, cơn hen phế quản, thiếu máu tan huyết cấp, giảm bạch cầu hạt.

- *Phản ứng dị ứng bán cấp:* các phản ứng phát sinh trong ngày đầu sau khi uống hoặc tiêm thuốc. Kiểu phản ứng dị ứng này gồm: chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

- *Phản ứng dị ứng muộn:* các phản ứng phát triển trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi dùng thuốc. Kiểu phản ứng này gồm: viêm mạch dị ứng và ban xuất huyết, các quá trình viêm khớp và hạch bạch huyết, nội tạng khác (viêm gan dị ứng, viêm thận...) (trích theo [9], [16]).

- **Căn cứ trên tổn thương cơ quan đích và thời gian xảy ra phản ứng dị ứng.** Perin phân loại dị ứng thuốc thành 4 nhóm sau: phản ứng quá mẫn loại hình sốc phản vệ, phản ứng độc tế bào, phản ứng nửa muộn và các phản ứng muộn [16], [75].

- *Phản ứng quá mẫn loại hình sốc phản vệ:* kiểu phản ứng này gồm: ban đỏ, bọng nước dẫn tới dạng tinh hồng nhiệt, mày đay toàn thân, phù Quincke, tuy lạnh tím nhưng có thể trở nên nguy hiểm khi kèm theo phù thanh môn, biểu hiện dạng hen.

- *Phản ứng độc tế bào:* kiểu phản ứng này liên quan chủ yếu đến các tai biến dị ứng-miễn dịch trên máu.

- *Phản ứng nửa muộn:* kiểu phản ứng này gồm các tai biến dị ứng-miễn dịch xảy ra trên ống thận-kê thận, có thể chỉ có protein niệu hoặc đái máu nhưng cũng có thể phát triển thành vô niệu, nhiều khi bệnh rất nặng.

- *Phản ứng muộn*: kiểu phản ứng này là biểu hiện của miễn dịch trung gian tế bào và trên lâm sàng, chủ yếu thể hiện ở viêm da tiếp xúc (trích theo [16]).

### 1.1.2.2. Phân loại theo cơ chế của quá trình miễn dịch

Căn cứ trên cơ chế miễn dịch, Gell và Coombs phân loại dị ứng thuốc thành 4 typ:

- *Typ I: Phản ứng quá mẫn tức thì*: là loại phản ứng nhanh, xảy ra tức thì ngay sau khi tiếp xúc với kháng nguyên gây ra do trung gian IgE kích hoạt các tế bào mast và bạch cầu ưa bazơ. Phản ứng có thể xuất hiện ở đường tiêu hóa (viêm miệng, lưỡi, tiêu chảy), trên đường hô hấp (viêm mũi, hen), da (mày đay, viêm da tróc vảy, ngứa sần), trên mạch máu (choáng phản vệ, trụy mạch). Các thuốc có thể gây dị ứng typ I bao gồm: kháng sinh nhóm beta-lactam, rifampicin...

- *Typ II: Phản ứng kháng thể gây độc tế bào*: là những phản ứng muộn, xảy ra qua trung gian kháng thể IgG và IgM, phức hợp kháng nguyên-kháng thể gây hoạt hóa hệ thống bổ thể và làm vỡ tế bào. Mô đích là các tế bào máu, thiếu máu do tan máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt. Các thuốc có thể gây dị ứng: primaquin, quinidin, co-trimoxazol...

- *Typ III: Phản ứng phức hợp miễn dịch*: là những phản ứng muộn, xảy ra qua trung gian kháng thể IgG. Phức hợp miễn dịch lắng đọng ở nội mô mạch máu và gây các biểu hiện lâm sàng tùy theo vị trí tổn thương như viêm màng tim, viêm màng phổi... Các thuốc có thể gây dị ứng như kháng sinh nhóm beta-lactam, các dẫn chất sulfonamid, streptomycin...

- *Typ IV: Phản ứng muộn qua trung gian tế bào*: là những phản ứng muộn, xảy ra qua trung gian tế bào lympho T. Lympho bào T đã được cảm ứng tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu, tạo ra tổn thương miễn dịch. Biểu hiện lâm sàng: viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, sần ngứa. Thuốc gây dị ứng thường gặp: dẫn chất phenothiazin, các tetracyclin [9], [32]. Tùy thuộc vào loại tế bào T được hoạt hóa và các loại tế bào khác tham gia, typ IV có thể chia thành các phân nhóm gồm IVa, IVb, IVc, IVd [42], [68].

Ngoài phân loại của Gell và Coombs, còn có phân loại của Paupe, Ponvent, bao gồm 5 typ. Trong đó, typ I, II, III, IV tương tự phân loại của Gell và Coombs, typ V là phản ứng dị ứng thuốc chưa rõ cơ chế hoặc chưa xác định [16], [75].

### **1.1.3. Tình hình dị ứng thuốc trên thế giới và tại Việt Nam**

Dị ứng thuốc thường gặp trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu được thực hiện tại một số bệnh viện của Pháp, dị ứng thuốc chiếm 14,7% các trường hợp cần nhập viện điều trị nội trú. Trong một nghiên cứu khác tiến hành tại Anh, 5% số bệnh nhân đến khám do dị ứng thuốc và dị ứng thuốc xảy ra ở 10-20% bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện (trích theo [16]). Nghiên cứu hồi cứu trên các báo cáo ADR tự nguyện tại Trung tâm Cảnh giác dược Italy giai đoạn 1988-2006 cho thấy 11,6% trong tổng số các ADR được phân tích là phản ứng dị ứng thuốc [41]. Trên thế giới, ước tính khoảng 10-12% dân số mẫn cảm với một hay nhiều loại thuốc khác nhau [32].

Tại Việt Nam, tỷ lệ dị ứng thuốc cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, chủ yếu được thực hiện tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu của Lê Văn Khang tổng kết tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm trong 10 năm (1981-1990) cho thấy, trong số 241 bệnh nhân được khám và điều trị ở đây, có 64,53% bệnh nhân dị ứng do kháng sinh [11]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn và Nguyễn Năng An. Trong 25 năm (1981-2005), Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Bạch Mai tiếp nhận 2067 bệnh nhân dị ứng thuốc, trong đó, kháng sinh luôn là nguyên nhân chính (75,71%). Trong 28 nhóm thuốc gây dị ứng, kháng sinh nhóm beta-lactam chiếm tỷ lệ cao nhất (63,58%). Các biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc rất đa dạng, gặp nhiều nhất là ban đỏ có ngứa. Hai hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome – SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome – TEN) ghi nhận được chiếm tỷ lệ không nhỏ (10,35%), với tỷ lệ tử vong là 6,07% (trích theo [16]).

Những năm gần đây, số lượng thuốc lưu hành trên thị trường ngày càng gia tăng cùng với việc người dân tự ý dùng thuốc phổ biến trong cộng đồng, dẫn đến tình hình dị ứng thuốc ngày càng gia tăng. Tỷ lệ dị ứng thuốc từ 2% dân số năm 1982, đến năm 1997, ở nhiều nơi tỷ lệ này đã tăng lên 5-6% dân số. Nghiên cứu của Bộ môn Dị ứng, trường Đại học Y Hà Nội (2000-2003) cho thấy tỷ lệ dị ứng thuốc chung của cả nước là 7,84% [75].

#### **1.1.4. Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến dị ứng thuốc**

Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến dị ứng thuốc được chia làm 2 nhóm yếu tố: yếu tố thuộc về thuốc (bao gồm: bản chất của thuốc, mức độ tiếp xúc, mẫn cảm chéo, đường dùng thuốc) và yếu tố thuộc về bệnh nhân (bao gồm: tuổi, giới tính, các yếu tố di truyền, các bệnh lý mắc kèm, tiền sử dị ứng thuốc) [16], [41], [42], [64], [77] .

##### **1.1.4.1. Các yếu tố thuộc về thuốc**

###### ***a- Bản chất của thuốc***

Khi thuốc có bản chất là protein sẽ có nhiều khả năng gây quá mẫn [42], [64]. Tuy nhiên, nhiều thuốc gây dị ứng lại không liên quan chặt chẽ về mặt hóa học [77]. Hầu hết các thuốc đều là hapten, khi vào cơ thể có thể kết hợp với protein huyết thanh hoặc mô trở thành dị nguyên hoàn chỉnh, kích thích cơ thể tạo kháng thể gây nên dị ứng thuốc [16]. Nhiều trường hợp các sản phẩm chuyển hóa của thuốc cũng có tính phản ứng, gây quá mẫn trên lâm sàng [16], [77].

###### ***b- Mức độ tiếp xúc (liều lượng, thời gian dùng, tần suất)***

Việc thường xuyên tiếp xúc với thuốc làm tăng nguy cơ gặp dị ứng thuốc [64] [77]. Một nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Bạch Mai (2005) cho thấy tỷ lệ dị ứng thuốc xuất hiện ở nhân viên y tế bệnh viện cao hơn nhiều so với nhóm người không thuộc khối ngành Y-Dược [26]. Trên bệnh nhân, một số bằng chứng cho thấy nguy cơ gây phản ứng quá mẫn cao hơn khi dùng thuốc liều cao, kéo dài, tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng yếu tố này dường như không thực sự quan trọng. Việc dùng thuốc gián đoạn

với một liều cơ bản làm tăng nguy cơ gây phản ứng quá mẫn hơn so với điều trị kéo dài liên tục [42], [77].

***c- Đường dùng thuốc***

Các đường đưa thuốc vào cơ thể đều có khả năng gây dị ứng [33]. Đường uống về cơ bản thường an toàn hơn tất cả các đường tiêm [42], [77]. Tiêm bắp có nguy cơ quá mẫn cao hơn tiêm dưới da [42]. Đường tĩnh mạch có lẽ là đường dùng thuốc ít gây quá mẫn nhất, nhưng nếu gặp sốc phản vệ khi sử dụng đường dùng này rất nguy hiểm [77].

***d- Hiện tượng mẫn cảm chéo***

Khi bệnh nhân bị dị ứng với một loại thuốc nào đó, có thể bị dị ứng với các loại thuốc khác có thành phần hóa học hoặc các sản phẩm chuyển hóa gần tương tự liên quan đến loại thuốc này [37], [42]. Khả năng có mẫn cảm chéo thay đổi rất lớn tùy theo từng cá thể và rất khó dự đoán [77].

**1.1.4.2. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân**

***a- Tuổi và giới***

Phản ứng dị ứng thuốc ít gặp ở trẻ em và người cao tuổi và thường xảy ra hơn ở người trưởng thành [42], [64]. Phụ nữ có khả năng gặp dị ứng thuốc cao hơn nam giới [37], [42]. Tuy nhiên, không có khác biệt về biểu hiện lâm sàng và tỷ lệ tử vong giữa hai giới [41].

***b- Các yếu tố di truyền (typ HLA, tốc độ acetyl hóa)***

Mối liên quan giữa các yếu tố di truyền và khả năng gặp dị ứng thuốc đã được khẳng định, tuy nhiên mối quan hệ này rất phức tạp liên quan tới nhiều gen và yếu tố môi trường cùng tác động [41], [42]. Điển hình trong số đó là gen HLA- B\*5801, HLA-B\*1502, lần lượt liên quan đến SJS và TEN gây ra do allopurinol và carbamazepin [41], [45].

***c- Các bệnh lý mắc kèm (nhiễm virus EBV, HHV, HIV)***



Tình trạng bệnh lý có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển của các phản ứng dị ứng thuốc do làm thay đổi quá trình chuyển hóa và gây cảm ứng các đáp ứng miễn dịch. Một số bệnh nhiễm khuẩn làm tăng nguy cơ quá mẫn với thuốc như nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) [41], [77] virus Herpes người (HHV) [41], [42]. Nhiễm HIV là một trong những yếu tố nguy cơ làm tăng tần suất xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc, đặc biệt là với một số loại thuốc như co-trimoxazol, abacavir [42], [44].

#### ***d- Tiền sử dị ứng thuốc***

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc có nguy cơ dị ứng với các thuốc mới khác cao hơn so với người không có tiền sử dị ứng [42], [64]. Trong gia đình (bố, mẹ, anh chị em ruột, con cái) đã từng bị dị ứng thuốc hoặc có bệnh dị ứng (viêm mũi dị ứng, dị ứng thức ăn...) cũng là yếu tố nguy cơ gây dị ứng thuốc [37].

### **1.1.5. Một số hội chứng lâm sàng dị ứng thuốc**

#### **1.1.5.1. Mày đay**

Mày đay là biểu hiện phổ biến và thường là biểu hiện ban đầu của các trường hợp dị ứng thuốc khác. Tổn thương cơ bản bao gồm sẩn, phù và ngứa. Mày đay được chia ra làm 2 loại, mày đay cấp: các đợt mày đay diễn ra trong vòng 6 tuần, mày đay mạn tính: mày đay tái phát hàng ngày thời gian trên 6 tuần. Hội chứng mày đay cấp hay gặp nhất trong dị ứng thuốc [2], [37]. Rất nhiều thuốc có thể gây mày đay, trong đó, họ kháng sinh beta-lactam là nguyên nhân chủ yếu gây mày đay cấp [16], [37].

#### **1.1.5.2. Phù Quincke**

Phù Quincke xuất hiện sau khi dùng thuốc vài phút đến vài giờ, chậm hơn so với mày đay. Phù Quincke có biểu hiện trong da và tổ chức dưới da là từng đám sưng nề, đường kính từ 2-10 cm, thường xuất hiện ở những vùng da có tổ chức lỏng lẻo và có thể xuất hiện ở những vị trí đặc biệt khác [2], [37]. Một số thuốc thường gây phù Quincke bao gồm các kháng sinh (penicilin, ampicilin, tetracyclin..), thuốc giảm đau chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAIDs) (aspirin, acid salicylic, paracetamol...) hoặc các thuốc khác như heparin, insulin [16], [37].

### **1.1.5.3. Sốc phản vệ**

Biểu hiện lâm sàng của sốc phản vệ rất đa dạng, xảy ra rất nhanh sau khi dùng thuốc từ vài giây đến 20-30 phút. Khởi đầu bằng cảm giác lạ thường (bồn chồn, vã mồ hôi, hoảng hốt...), sau đó là sự xuất hiện nhanh các triệu chứng ở một hoặc nhiều cơ quan như da, tim mạch, hô hấp, tiêu hóa...với các biểu hiện ngứa ran khắp người, mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt, khó thở, đau quặn bụng...Thở tối cấp bệnh nhân hôn mê, nghẹt thở, rối loạn tim mạch, ngừng tim và tử vong sau ít phút [2], [37]. Các loại nhóm thuốc phổ biến gây sốc phản vệ bao gồm: kháng sinh (họ beta-lactam, nhất là penicilin), thuốc gây tê, gây mê, thuốc cản quang...[16], [37].

### **1.1.5.4. Đỏ da toàn thân**

Đỏ da toàn thân là tình trạng đỏ da diện rộng hoặc toàn thân, gồm 2 giai đoạn: đỏ da và bong vảy trắng [2], [37]. Bệnh xuất hiện sau khi dùng thuốc 2-3 ngày, trung bình 6-7 ngày, đôi khi 2-3 tuần lễ. Bệnh nhân sốt cao, ngứa khắp người, nổi ban đỏ và tiến triển nhanh chóng thành đỏ da toàn thân. Đỏ da toàn thân thường xảy ra do thuốc như penicilin, ampicilin, các thuốc an thần, giảm đau, hạ sốt...[16], [37].

### **1.1.5.5. Hồng ban nhiễm sắc cố định**

Hồng ban nhiễm sắc cố định xuất hiện sau vài giờ hoặc vài ngày sau dùng thuốc. Bệnh nhân sốt nhẹ, mệt mỏi, trên da xuất hiện nhiều ban lúc đầu đỏ, sau sẫm dần, ở môi, tứ chi, thân mình. Bệnh sẽ xuất hiện ở chính vị trí đó nếu những lần sau lại dùng thuốc đó hoặc các thuốc giống thuốc đã gây dị ứng [2], [16]. Thuốc có thể gây hồng ban nhiễm sắc cố định bao gồm các loại kháng sinh nhóm cyclin (tetracyclin), macrolid, sulfamid (sulfamethoxazol, sulfadiazin), các thuốc khác như aspirin, các thuốc dẫn xuất của acid barbituric [16].

### **1.1.5.6. Hồng ban đa dạng**

Sau dùng thuốc, bệnh nhân mệt mỏi, sốt và xuất hiện nhiều dạng tổn thương da: ban đỏ, sần, mụn nước, bọng nước, thường có ban hình bia bắn, tiến triển cấp tính toàn

thân [2], [16]. Hồng ban đa dạng có thể gây ra do các thuốc như: sulfamid, tetracyclin, antipyrin, acid salicylic [37].

#### **1.1.5.7. Hội chứng Stevens-Johnson**

Đặc trưng của hội chứng này là loét các hốc tự nhiên (trên 2 hốc hay gặp ở mắt và miệng) và có nhiều dạng tổn thương da: bong nước, diện tích da tổn thương <10% diện tích da cơ thể, có thể kèm theo tổn thương gan, thận, nặng có thể tử vong [2], [37]. Các thuốc có thể gây hội chứng này như: kháng sinh như penicilin, streptomycin, thuốc an thần, thuốc chống lao, thuốc chống co giật... Những thuốc có thời gian bán hủy dài dễ gây ra SJS và TEN [16].

#### **1.1.5.8. Hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc**

Hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) là tình trạng nhiễm độc hoại tử da nghiêm trọng nhất, đặc trưng bởi dấu hiệu Nikolsky dương tính (dễ tuột da), có tỷ lệ tử vong cao. Bệnh nhân mệt mỏi, sốt cao, trên da xuất hiện các mảng đỏ hoặc chấm xuất huyết, sau đó lớp thượng bì tách khỏi da, dễ trợt ra từng mảng. Diện tích da tổn thương > 30% da cơ thể, có thể viêm gan, thận, tình trạng bệnh nhân rất nặng, nhanh dẫn tới tử vong [2], [37]. Các thuốc có thể gây ra TEN như: carbamazepin, allopurinol, paracetamol, co-trimoxazol... [16].

#### **1.1.5.9. Hội chứng quá mẫn do thuốc**

Hội chứng quá mẫn do thuốc (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS) là biểu hiện nặng của phản ứng dị ứng thuốc có tỷ lệ tử vong cao. Bệnh thường xuất hiện sau 1 đến 8 tuần sau khi tiếp xúc với thuốc với các triệu chứng: mệt mỏi, sốt cao 39<sup>0</sup>-40<sup>0</sup>C, viêm họng, sưng hạch. Khoảng 50% bệnh nhân có biểu hiện viêm gan, 30% bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan. Nhiều thuốc có thể gây ra DRESS bao gồm: sulfonamid, phenobarbital, carbamazepin, allopurinol, sulfasalazin [16].

### **1.1.5.10. Ban mụn mủ cấp toàn thân**

Ban mụn mủ cấp toàn thân (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – AGEP) là bệnh thường xảy ra sau vài ngày dùng thuốc, khởi đầu là mệt mỏi, sốt song thường không cao, ban đỏ, ngứa, sau đó xuất hiện nhiều và nhanh mụn mủ nhỏ vô khuẩn toàn thân. Có thể còn có nhiều dạng tổn thương khác trên da như sẩn, mụn nước, hồng ban đa dạng và ít khi có loét niêm mạc. Nguyên nhân của hội chứng này chủ yếu là do các thuốc kháng sinh (sulfonamid, quinolon, ampicilin), diltiazem [16].

## **1.2. Quản lý và điều trị dị ứng thuốc**

### **1.2.1. Chẩn đoán dị ứng thuốc**

Dị ứng thuốc được chẩn đoán dựa trên quá trình dị ứng thuốc (phản ứng dị ứng xảy ra sau dùng thuốc), dựa trên các triệu chứng, hội chứng của dị ứng thuốc (ngứa là dấu hiệu quan trọng), dựa trên tiền sử dị ứng (tiền sử dị ứng thuốc hoặc dị ứng cá nhân, gia đình) và dựa trên các xét nghiệm: có một xét nghiệm (+) trở lên tùy theo thể lâm sàng hoặc loại phản ứng (phản ứng thoát hạt tế bào mast, tiêu bạch cầu đặc hiệu, test chuyên dạng lympho bào...) [2], [37].

### **1.2.2. Điều trị dị ứng thuốc**

#### **1.2.2.1. Điều trị đặc hiệu (giải mẫn cảm)**

Giải mẫn cảm đặc hiệu là phương pháp đưa tác nhân gây dị ứng (dị nguyên) với liều tăng dần vào cơ thể bệnh nhân (bị dị ứng với dị nguyên đó mà vẫn phải tiếp xúc với dị nguyên trong tương lai) theo đường dưới da hoặc dưới lưỡi cho đến khi đạt được một liều lượng nhất định trong một thời gian vài ngày, vài tuần hoặc vài tháng. Ở mức liều này, các lần tiêm định kỳ suốt năm sau đó sẽ ngăn chặn được tình trạng dị ứng bất kỳ lúc nào gặp phải dị nguyên. Quá trình giải mẫn cảm đặc hiệu thường mất thời gian từ 2 đến 3 năm. Giải mẫn cảm khẩn cấp có thể cần thiết nếu sự mẫn cảm đã xuất hiện và nếu việc điều trị bằng thuốc gây dị ứng là thiết yếu và không có thuốc khác thay thế. Các kháng sinh đã được giải mẫn cảm thành công bao gồm penicilin, cephalosporin, vancomycin, các thuốc kháng lao...[16], [61].

### 1.2.2.2. Điều trị không đặc hiệu

#### ❖ Nguyên tắc chung

- Không để bệnh nhân tiếp xúc với thuốc đã gây dị ứng, hạn chế việc sử dụng thuốc với những bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

- Sử dụng các thuốc chống dị ứng kháng histamin H1. Trường hợp dị ứng thuốc nặng hơn, có thể kết hợp dùng corticoid tiêm truyền, phối hợp với thuốc điều trị triệu chứng.

- Bù nước và điện giải (khi có chỉ định), trong một số trường hợp có thể cần sử dụng thuốc lợi tiểu.

- Sử dụng thuốc chống bội nhiễm (nếu có): lựa chọn kháng sinh thích hợp đảm bảo sử dụng hợp lý, an toàn.

- Nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân (cung cấp dinh dưỡng, bảo đảm thân nhiệt, vệ sinh cá nhân) [9], [37].

### 1.3. Các thuốc có nguy cơ cao gây dị ứng

Tất cả các thuốc đều có khả năng gây dị ứng [64], [77]. Tuy nhiên, một số thuốc có khả năng gây phản ứng dị ứng hơn thuốc khác. Theo Tổ chức Dị ứng Thế giới (WAO), các thuốc có nguy cơ cao gây dị ứng bao gồm: kháng sinh beta-lactam, sulfonamid, thuốc kháng lao, aspirin và các NSAIDs khác, thuốc chống co giật, allopurinol...[77]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự về tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 1981-2008 cũng cho kết quả tương tự. Trong đó, các nhóm thuốc gây dị ứng với tỷ lệ cao lần lượt là kháng sinh (77,8%), NSAIDs (5,28%), thuốc điều trị lao (3,78%), thuốc chống động kinh (3,04%), thuốc điều trị bệnh gout (1,5%) [16].

#### 1.3.1. Nhóm thuốc kháng sinh

Kháng sinh luôn là nhóm thuốc có nguy cơ gây dị ứng cao nhất. Kết quả nghiên cứu trên của Nguyễn Văn Đoàn đã chỉ ra, trong nhóm kháng sinh, nhóm beta-lactam

gây dị ứng nhiều nhất (45,91%), sau đó là nhóm aminoglycosid (8,33%), nhóm cyclin (7,23%), nhóm phenicol (3,96%) và macrolid (3,69%) [16].

Trong nhóm beta-lactam, penicilin và ampicilin là những đại diện gây dị ứng thuốc hàng đầu ở những người bị dị ứng với kháng sinh [16]. Kháng sinh họ beta-lactam có thể gây ra cả bốn loại phản ứng quá mẫn, typ I (như nổi mề đay, phù mạch, hen suyễn, sốc phản vệ); typ II (như thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu); typ III (như bệnh huyết thanh, viêm mạch) và typ IV (như viêm da, phát ban) [42].

Bên cạnh penicilin, sulfonamid cũng là nhóm thường gây ra phản ứng dị ứng thuốc [44], [63]. Dị ứng nhóm thuốc này thường xảy ra muộn [27], [63]. Nghiên cứu 56 người bị dị ứng các thuốc nhóm sulfamid được điều trị nội trú tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng cho thấy trong 10 loại thuốc gây dị ứng thuộc nhóm này, cotrimoxazol là thuốc gây dị ứng nhiều nhất (48,21%). Thể lâm sàng chủ yếu là đỏ da toàn thân, SJS và TEN [27].

### **1.3.2. Nhóm thuốc NSAIDs**

Tại Hoa Kỳ, ước tính hơn 30 triệu người sử dụng NSAIDs mỗi ngày và 111 triệu đơn kê hàng năm. ADR liên quan đến nhóm thuốc NSAIDs chiếm 21-25% tổng số ADR được báo cáo [42]. Tại Việt Nam, việc sử dụng thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm cũng rất phổ biến nên tình trạng dị ứng với nhóm thuốc xảy ra thường xuyên [16]. Aspirin và các NSAIDs có thể gây ra chuỗi các phản ứng dị ứng như mề đay, phù mạch, sốc phản vệ và hiếm gặp như viêm phổi, viêm màng não [44].

### **1.3.3. Nhóm thuốc chống lao**

Phản ứng có hại nói chung và dị ứng thuốc nói riêng là một trong những vấn đề quan trọng ảnh hưởng đến việc điều trị lao. Các nghiên cứu đều cho thấy phản ứng dị ứng trên da khi sử dụng thuốc chống lao rất thường gặp. Trong một nghiên cứu tiến hành tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (2012), có đến 47,3% bệnh nhân nhập viện do xuất hiện các phản ứng da ở mức độ khác nhau như mẩn ngứa, đỏ da toàn thân, mề đay, phù mạch, cho đến SJS [14]. Một nghiên cứu khác tại Bệnh viện Phổi Trung ương

(2005) chỉ ra rằng, 7 triệu chứng lâm sàng thường gặp trong dị ứng thuốc chống lao bao gồm: sẩn ngứa, ban đỏ, sốt, sẩn phù, bong vảy trắng, loét miệng, bọng nước, trong đó gặp nhiều nhất là sẩn ngứa và ban đỏ [18].

#### **1.3.4. Nhóm thuốc chống động kinh**

Dị ứng là một phản ứng có hại thường gặp của thuốc chống động kinh. Năm 2002, hệ thống theo dõi dị ứng thuốc điện tử tại một bệnh viện đa khoa ở Singapore đã ghi nhận, thuốc chống động kinh là một trong hai nhóm thuốc gây dị ứng nhiều nhất, cùng với thuốc kháng sinh [41]. Một nghiên cứu về phản ứng phát ban khi sử dụng thuốc chống động kinh của nhóm tác giả Pelekanos và cộng sự (1991) cũng cho thấy các thuốc chống động kinh là thuốc gây dị ứng phổ biến bao gồm: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, ethosuximid, trong đó số phản ứng do carbamazepin chiếm tỷ lệ chủ yếu. Các phản ứng dị ứng đa số là phát ban trên da, viêm da tróc vảy, SJS chiếm tỷ lệ nhỏ [58].

#### **1.3.5. Nhóm thuốc điều trị bệnh gout đặc hiệu**

Bệnh gout ngày càng gia tăng kéo theo số ca ghi nhận dị ứng thuốc trong quá trình điều trị bệnh ngày càng gia tăng trở thành một trong những khó khăn chính khi điều trị gout. Nghiên cứu dị ứng thuốc điều trị gout đặc hiệu trên 21 bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai cho thấy cho thấy, tỷ lệ số ca dị ứng với allopurinol chiếm 28,57%, colchicin chiếm 14,29%. Tần suất dị ứng ở bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc còn cao hơn (57,14%). Thở lâm sàng chủ yếu là đỏ da toàn thân với thương tổn nhiều cơ quan nội tạng [19]. Allopurinol là thuốc thường gây ra các phản ứng dị ứng da nặng như hồng ban nhiễm sắc cố định, DRESS, SJS và TEN [43].

### **1.4. Vài nét về Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng**

Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng trực thuộc Bệnh viện Bạch Mai, là một trung tâm đầu ngành của cả nước về các bệnh dị ứng và bệnh tự miễn. Tiền thân của Trung tâm là Khoa Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng được thành lập theo quyết định số

481 BYT/QĐ ngày 18/6/1980 của Bộ Y tế. Ngày 26/01/2010, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ra quyết định số 258/QĐ-BYT đổi tên thành Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng để có thể đáp ứng được đầy đủ, toàn diện hơn nhu cầu khám chữa bệnh cho nhân dân trong bối cảnh hiện nay, tỷ lệ mắc các bệnh dị ứng và tự miễn ngày càng tăng cao.

Hàng ngày, Trung tâm tiếp nhận một lượng lớn bệnh nhân dị ứng thuốc đến khám và điều trị. Bên cạnh các bệnh nhân gặp các phản ứng da thông thường, được xử trí tại chỗ, nơi đây còn tiếp nhận một số lượng lớn bệnh nhân gặp phản ứng dị ứng nghiêm trọng như SJS và TEN... cần phải nhập viện và điều trị nội trú. Hàng trăm bệnh nhân nặng do dị ứng thuốc đã được cứu sống tại đây [75].

## **1.5. Vài nét về allopurinol**

### **1.5.1. Chỉ định**

- Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gout mạn tính.
- Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gout).
- Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.
- Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư [1].

### **1.5.2. Chống chỉ định**

- Gout cấp (nếu có đợt gout cấp xảy ra trong khi đang dùng allopurinol, vẫn tiếp tục dùng allopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).
- Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.
- Mẫn cảm với allopurinol [1].

### **1.5.3. Liều dùng**

❖ **Cách dùng:** Allopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi bệnh nhân không dung nạp được bằng đường



uống. Liều dùng của allopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và được điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân.

#### ❖ **Liều lượng**

- *Bệnh gout:* liều khởi đầu 100 mg/ngày, tăng dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/l (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200-300 mg/ngày, gout có sạn urat (tophi) trung bình là 400-600 mg/ngày. Liều đến 300 mg/lần/ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100-200 mg/ngày.

- *Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư:* phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng allopurinol 600-800 mg/ngày, trong 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của allopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân.

- *Sỏi thận calci oxalat tái phát:* Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200-300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.

- *Bệnh nhân suy thận:* Phải giảm liều allopurinol theo độ thanh thải creatinin.

- *Trẻ em dưới 15 tuổi:* mỗi ngày uống 10-20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân.

#### **1.5.4. Phản ứng có hại của allopurinol**

ADR thông thường nhất của allopurinol là nổi ban trên da [1], [67] xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân sử dụng thuốc, phản ứng này thường gặp hơn ở bệnh nhân có bệnh thận và bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, có liên quan chặt chẽ với nồng độ cao của oxypurinol trong huyết thanh [39]. Các ban thường gặp nhất là ban dát sần

kèm theo ngứa, thỉnh thoảng gặp ban xuất huyết [1], [67]. Phát ban, mày đay, ngứa có thể là chỉ là dấu hiệu của quá mẫn hoặc có thể là một phần của phản ứng toàn thân [39]. Các phản ứng mẫn cảm nghiêm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm viêm da tróc vảy, SJS và TEN [1], [38]. Các triệu chứng khác của quá mẫn bao gồm sốt và ớn lạnh, hạch to, giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu eosin, đau khớp [38], [67] viêm mạch dẫn đến tổn thương thận và gan [67]. Phản ứng quá mẫn của allopurinol có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận [1], [67].

Ngoài phản ứng trên da, allopurinol còn có thể gây các ADR khác biểu hiện trên nhiều hệ cơ quan trong cơ thể: máu, thần kinh, tiêu hóa, mắt, tiết niệu, gan,...[1], [38], [39], [67]. Các ADR này cũng có báo cáo nhưng hiếm gặp như: dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, rụng tóc, rối loạn vị giác, rối loạn thị giác, đau bụng, tiêu chảy... [38], [39], [67]. Bệnh nhân gout có thể bị tăng các đợt gout cấp khi bắt đầu điều trị bằng allopurinol và thường giảm sau vài tháng [1], [39].

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

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

#### **2.1.1. Nội dung 1: Khảo sát tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013**

Tất cả các báo cáo phản ứng dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013.

#### **2.1.2. Nội dung 2: Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia**

Kết quả khảo sát về tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng trong 6 tháng cho thấy allopurinol là thuốc dẫn đầu gây ra các phản ứng dị ứng, kể cả những phản ứng nghiêm trọng. Trên cơ sở đó, chúng tôi lựa chọn allopurinol để tổng kết các thông tin liên quan đến phản ứng dị ứng thuốc trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các báo cáo ADR được lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ 1/2006 đến 12/2013. Mỗi báo cáo ADR được đưa vào nghiên cứu thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn lựa chọn sau đây:

- Thuốc nghi ngờ hoặc thuốc dùng đồng thời được mô tả trong các báo cáo là allopurinol.
- ADR trong báo cáo thuộc loại dị ứng thuốc.
- Mối liên quan giữa việc sử dụng allopurinol và phản ứng dị ứng trong báo cáo được nhóm chuyên gia của Trung tâm DI & ADR Quốc gia đánh giá ở một trong ba mức: “chắc chắn”, “có khả năng” hoặc “có thể” theo thang phân loại phản ứng có hại của WHO [4], [74].

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.1. Nội dung 1: Khảo sát tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013**

Nhóm chuyên môn bao gồm các bác sĩ, dược sĩ trực thuộc Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc gia được thành lập nhằm xây dựng đề cương triển khai hoạt động theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, xây dựng biểu mẫu báo cáo phản ứng dị ứng (phụ lục 1) và hướng dẫn thu thập thông tin bệnh nhân. Các cán bộ y tế tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng triển khai hoạt động theo dõi và điền vào biểu mẫu báo cáo đã được xây dựng dưới sự hỗ trợ của nhóm chuyên môn.

Nhóm chuyên môn rà soát và đối chiếu thông tin trên báo cáo với thông tin trong bệnh án và phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân. Trong trường hợp thiếu thông tin, nhóm chuyên môn đề nghị cán bộ y tế điền báo cáo bổ sung các thông tin cần thiết. Các báo cáo được tập hợp, làm sạch dữ liệu, nhập liệu, xử lý dữ liệu và tổng kết kết quả thu được định kỳ 1 lần/tuần.

Toàn bộ dữ liệu báo cáo trong 6 tháng được tổng hợp và đưa vào nghiên cứu của chúng tôi để khảo sát, phân tích tình hình dị ứng thuốc chung ghi nhận tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng.

### **2.2.2. Nội dung 2: Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia**

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia theo phương pháp mô tả hồi cứu dữ liệu. Thông tin từ các báo cáo ADR đã được lựa chọn dựa vào các tiêu chuẩn trên được thu thập vào mẫu phiếu khảo sát (phụ lục 2).

Báo cáo ADR được sàng lọc sơ bộ là báo cáo phản ứng dị ứng thuốc khi biểu hiện ADR là đơn thuần ngoài da hoặc vừa có tổn thương da, thương tổn toàn thân, tổn thương nội tạng [32]. Mỗi trường hợp này sẽ được xem xét, quy kết là phản ứng dị ứng thuốc bởi 1 bác sĩ chuyên khoa Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng.

### 2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

#### 2.3.1. Nội dung 1: Khảo sát tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013

- *Thông tin về số lượng báo cáo dị ứng thuốc*  
Số lượng báo cáo của từng tháng, so sánh với số lượng báo cáo ADR của toàn bộ Bệnh viện Bạch Mai trong tháng tương ứng.
- *Thông tin về đặc điểm bệnh nhân*
  - Phân loại bệnh nhân theo loại hình điều trị nội trú, ngoại trú.
  - Tuổi, giới tính.
  - Tiền sử dị ứng, bệnh mắc kèm.
  - Chẩn đoán bệnh chính: sử dụng phân loại bệnh tật quốc tế lần thứ 10 (ICD – 10) của WHO [5].
- *Thông tin về phản ứng dị ứng thuốc*
  - Chẩn đoán phản ứng dị ứng thuốc
  - Mức độ nặng của phản ứng dị ứng thuốc: sử dụng thang đánh giá mức độ nặng của phản ứng có hại của WHO [69]. Cụ thể, mức độ nặng của phản ứng dị ứng trên da và toàn thân được đánh giá theo 4 mức độ như sau:

**Bảng 2.1. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng trên da và toàn thân theo WHO**

<b>Loại phản ứng</b>	<b>Phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính</b>	<b>Phản ứng trên da</b>
<b>Mức độ 1</b>	Ngứa nhưng không nổi ban	Ban da, ngứa
<b>Mức độ 2</b>	Mày đay khu trú	Ngứa, ban da lan rộng, bong vảy khô
<b>Mức độ 3</b>	Mày đay toàn thân, phù Quincke	Mụn nước, bong vảy ướt, loét
<b>Mức độ 4</b>	Sốc phản vệ	Viêm da tróc vảy hoặc, hồng ban đa dạng, liên quan đến niêm mạc, hoặc SJS, TEN

- Thời gian xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc: được tính từ lần cuối cùng dùng thuốc nghi ngờ đến khi xuất hiện biểu hiện dị ứng thuốc đầu tiên.
- Kết quả sau xử trí ADR.
- *Thông tin về thuốc nghi ngờ gây phản ứng dị ứng*
  - Tổng hợp các đường dùng thuốc nghi ngờ được báo cáo.
  - Tổng hợp các nhóm thuốc nghi ngờ theo hệ thống phân loại ATC.
  - Các họ dược lý (theo hệ thống phân loại ATC) được báo cáo nhiều nhất [76].
  - Các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất.
  - Tổng hợp thuốc nghi ngờ và các ADR tương ứng gây ra do thuốc.
  - Tổng hợp các ADR được báo cáo và các thuốc liên quan tương ứng .

### **2.3.2. Nội dung 2: Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia**

- *Thông tin về số lượng báo cáo dị ứng thuốc của allopurinol theo từng năm từ năm 2006 đến năm 2013.*
- *Thông tin về đặc điểm bệnh nhân*
  - Tuổi, giới tính.
  - Bệnh mắc kèm và thuốc dùng đồng thời.
- *Thông tin về phản ứng dị ứng*
  - Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản ứng dị ứng do allopurinol: được tính từ lúc bắt đầu dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng.
  - Biểu hiện lâm sàng của các phản ứng dị ứng do allopurinol xếp theo hệ cơ quan chịu ảnh hưởng dựa vào thuật ngữ phản ứng có hại theo WHO (WHO-Adverse Reaction Terminology – WHO-ART) [71] .
  - Các loại phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc.
  - Mức độ nặng của phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc: sử dụng thang phân loại của WHO về mức độ nặng của biến cố có hại [69] (Bảng 2.1).
  - Xử trí ADR và kết quả sau xử trí.

- Thẩm định mối liên quan allopurinol-ADR

- *Thông tin về allopurinol*

- Liều dùng: Liều dùng 1 lần, tổng liều dùng trong ngày.

- Chỉ định và đánh giá sự phù hợp về chỉ định: căn cứ vào thông tin trong mục “Lý do dùng thuốc” và các thông tin liên quan trong mục “Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng” trong mẫu báo cáo ADR, đánh giá sự phù hợp của chỉ định allopurinol theo Dược thư Quốc gia Việt Nam 2012 [1].

- *Đánh giá hình thành tín hiệu phản ứng dị ứng da nghiêm trọng của allopurinol từ cơ sở dữ liệu của Việt Nam*

Sử dụng phương pháp PRR (Proportional reporting ratio) trên cơ sở kết nối dữ liệu về báo cáo allopurinol liên quan tới phản ứng dị ứng da nghiêm trọng với toàn bộ dữ liệu về báo cáo ADR ở Việt Nam.

Tín hiệu sẽ được hình thành dựa trên 2 tiêu chí: cận dưới của khoảng tin cậy 95%  $\geq 1$  và số lượng báo cáo được đánh giá  $\geq 3$  [46].

#### 2.4. Xử lý dữ liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng chương trình Microsoft Excel 2007 và phần mềm SPSS 16.0.

Mẫu được đại diện bằng số lượng và tỷ lệ %.

Chỉ số PRR được tính theo công thức  $PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$  và công thức tính khoảng tin cậy với độ chính xác 95% (CI 95%) tương ứng là:

$$CI = PRR * \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/c - 1/(a+b) - 1/(c+d))}).$$

Với a, b, c, d được định nghĩa trong bảng 2x2 sau [46].

**Bảng 2.2. Xác định các thành phần tính trong công thức PRR**

	<b>Số báo cáo có ADR là phản ứng da nghiêm trọng</b>	<b>Số báo cáo có ADR không phải phản ứng dị ứng da nghiêm trọng</b>	<b>Tổng số báo cáo ADR</b>
<b>Thuốc nghi ngờ là Allopurinol</b>	a	b	a+b
<b>Thuốc nghi ngờ không phải allopurinol</b>	c	d	c+d
<b>Tổng</b>	a+c	b+d	a+b+c+d

Báo cáo về phản ứng da nghiêm trọng được xác định là các báo cáo về ADR thuộc một trong các hội chứng sau SJS, TEN, AGEP, DRESS (theo định nghĩa của Tổ chức ghi nhận phản ứng da nghiêm trọng của châu Âu (RegiSCAR)) [78]. Đồng thời, mối liên quan giữa việc sử dụng allopurinol và phản ứng trên được Hội đồng chuyên gia của Trung tâm DI & ADR Quốc gia đánh giá ở một trong ba mức: “chắc chắn”, “có khả năng” hoặc “có thể” theo thang phân loại phản ứng có hại của WHO [4], [74].

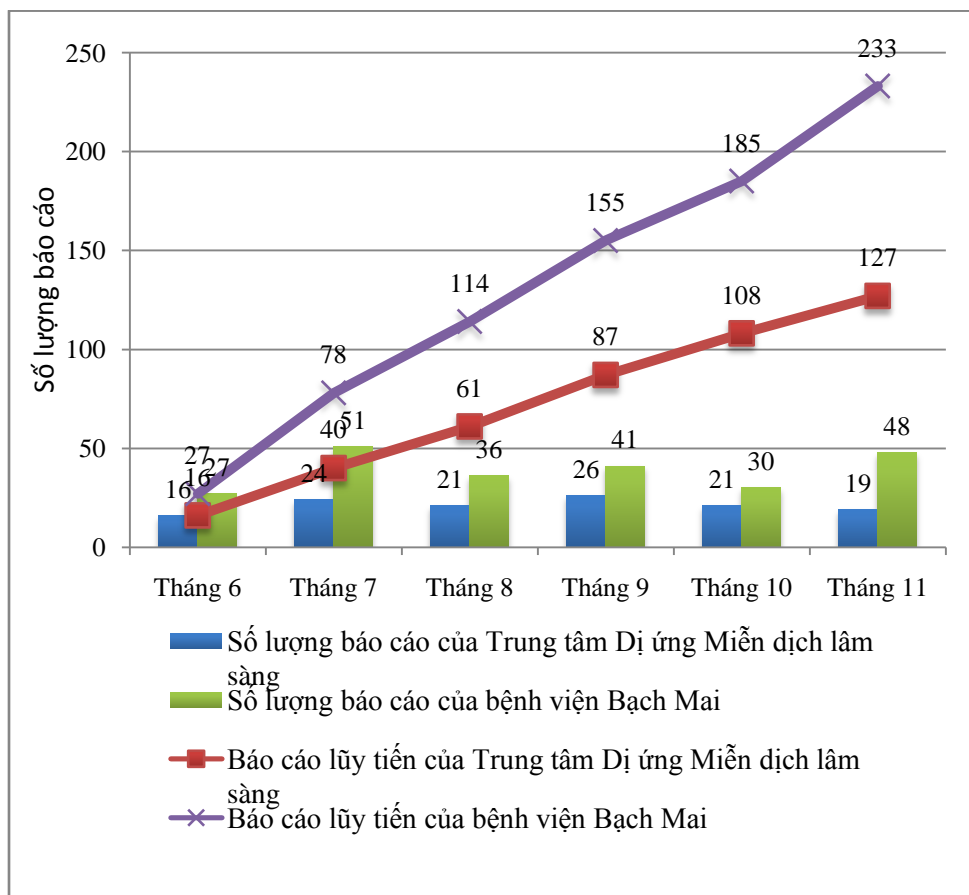


## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Khảo sát tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013

#### 3.1.1. Số lượng báo cáo thu nhận được

Tiến hành thu thập báo cáo về phản ứng dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2013, chúng tôi thu nhận được tổng số 127 báo cáo. Số lượng báo cáo của từng tháng và so sánh với số lượng báo cáo ADR của toàn Bệnh viện Bạch Mai trong tháng tương ứng được thể hiện trong hình 3.1.



**Hình 3.1. Số lượng báo cáo và lũy tiến theo từng tháng của Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng và của Bệnh viện Bạch Mai**

**Nhân xét:**

Trong 6 tháng, tháng 9 có số lượng báo cáo cao nhất (20,5%), thấp nhất là tháng 6 (12,6%). Tuy nhiên, số lượng báo cáo giữa các tháng không có quá nhiều sự khác biệt. Trung bình mỗi tháng thu nhận được  $21,2 \pm 3,5$  (báo cáo) trong khi số lượng báo cáo trung bình của toàn bệnh viện Bạch Mai mỗi tháng là  $38,8 \pm 9,6$  (báo cáo). Số lượng báo cáo của Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng chiếm 54,6% số lượng báo cáo của toàn bộ Bệnh viện Bạch Mai.

**3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân**

Đặc điểm bệnh nhân về loại hình điều trị, giới tính, tuổi, tiền sử dị ứng, bệnh mắc kèm, lý do sử dụng thuốc chính theo mã ICD-10 được tóm tắt trong bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Phân nhóm: số bệnh nhân (tỷ lệ %)</b>			
<b>Loại điều trị</b>	<i>Nội trú: 98 (77,2%)</i>		<i>Ngoại trú: 29 (22,8%)</i>	
<b>Giới tính</b>	<i>Nam: 78 (61,4%)</i>		<i>Nữ: 49 (38,6%)</i>	
<b>Tuổi*</b>	<i>&lt; 12 tuổi</i> 8 (6,3%)	<i>12-18 tuổi</i> 10 (7,9%)	<i>18-60 tuổi</i> 83(65,4%)	<i>&gt; 60 tuổi</i> 25 (19,7%)
	Tuổi trung bình (năm): $41,3 \pm 20,0$ Tuổi thấp nhất (năm): 3 Tuổi cao nhất (năm): 88			
<b>Tiền sử dị ứng</b>	<i>Có tiền sử dị ứng</i> 34 (26,8%)		<i>Không có tiền sử dị ứng</i> 93 (73,2%)	
	<i>Dị ứng do thuốc :</i> 24 (18,9%)	<i>Dị ứng không do thuốc: 7 (5,5%)</i>	<i>Dị ứng chưa rõ Nguyên nhân: 3 (2,4%)</i>	
<b>Bệnh mắc kèm</b>	<i>Có bệnh mắc kèm</i> 21 (16,5%)		<i>Không có bệnh mắc kèm</i> 106 (83,5%)	
<b>Chẩn đoán Chính (theo ICD-10)</b>	<i>R00-R99</i> 28 (22,0%)	<i>M00-M99</i> 18 (14,2%)	<i>J00-J99</i> 17 (13,4%)	<i>Khác</i> 64 (50,4%)

(\*) ( không có thông tin về tuổi của 01 bệnh nhân)

**Nhân xét:**

Trong 127 bệnh nhân được khám và điều trị tại Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng do xảy ra phản ứng dị ứng thuốc, bệnh nhân điều trị nội trú (77,2%) chiếm tỷ lệ vượt trội so với bệnh nhân điều trị ngoại trú (22,8%). Các trường hợp dị ứng thuốc được báo cáo thường gặp nhất ở nhóm đối tượng từ 18-60 tuổi (chiếm 65,4%). Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $41,3 \pm 20,0$ . Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (61,4%) gấp gần 2 lần so với nữ giới (38,6%). Số bệnh nhân có tiền sử dị ứng chiếm tỷ lệ không nhỏ (26,8%), trong đó, phần lớn là dị ứng do thuốc.

Bệnh nhân gặp phải dị ứng thuốc đa số không có bệnh mắc kèm (83,5%). Sử dụng thuốc nghi ngờ với lý do “các triệu chứng, dấu hiệu và những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bất thường, không phân loại ở phần khác” (R00-R99) chiếm tỷ lệ lớn nhất (22%). Đứng thứ hai là bệnh hệ cơ-xương-khớp và mô liên kết (M00-M99) (14,2%) và bệnh về hệ hô hấp (J00-J99) đứng thứ 3 (13,4%). Số lượng báo cáo dùng thuốc với các lý do khác chiếm tỷ lệ nhỏ.

**3.1.3. Thông tin về phản ứng dị ứng thuốc****3.1.3.1. Phân loại chẩn đoán dị ứng thuốc**

Dị ứng thuốc có nhiều thể, từ thể nhẹ như: mày đay, đến thể nặng hơn, đe dọa đến tính mạng như sốc phản vệ. Kết quả phân loại chẩn đoán dị ứng thuốc được trình bày trong bảng 3.2.

**Bảng 3.2. Phân loại chẩn đoán dị ứng thuốc**

<b>Chẩn đoán</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Mày đay	48	36,4
Hội chứng quá mẫn do thuốc	29	22,0
Phù Quincke	21	15,9
Sốc phản vệ	10	7,6
Hội chứng Stevens – Johnson	9	6,8
Hồng ban nhiễm sắc cố định	6	4,5
Hồng ban đa dạng	4	3,0
Ban mụn mủ cấp toàn thân	2	1,5
Hoại tử thượng bì nhiễm độc	1	0,8
Khác*	2	1,5
<b>Tổng</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>

(\*)(bao gồm: 1 trường hợp ban đỏ mụn mủ, 1 trường hợp loét miệng họng)

### **Nhận xét:**

Mày đay là thể dị ứng thuốc thường gặp nhất (36,4%) theo sau là hội chứng quá mẫn do thuốc (DRESS) (22,0%) và phù Quincke (15,9%). Những phản ứng nghiêm trọng như hội chứng Steven – Jonhson (SJS), ban mụn mủ cấp toàn thân (AGEP), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)... đều có báo cáo, tuy nhiên chiếm tỷ lệ thấp.

### **3.1.3.2. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng**

Kết quả đánh giá mức độ nặng của phản ứng dị ứng xảy ra trên 127 bệnh nhân theo thang phân loại mức độ nặng của phản ứng có hại của WHO được trình bày trong bảng 3.3.

**Bảng 3.3. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng**

<b>Mức độ nặng</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Mức độ 2 hoặc 3*	44	34,6
Mức độ 3	29	22,8
Mức độ 4	54	42,5
<b>Tổng</b>	<b>127</b>	<b>100,0</b>

(\*)(44 trường hợp báo cáo chỉ ghi “mày đay” không rõ mày đay khu trú hay toàn thân nên không thể phân loại được cụ thể mức độ 2 hoặc 3)

**Nhận xét:**

Số phản ứng dị ứng ở mức độ nặng cao nhất (mức 4) chiếm tỷ lệ nhiều nhất là điều đáng chú ý (42,5%). Các phản ứng ở mức độ 3 cũng chiếm tỷ lệ không nhỏ (22,8%). Tình trạng mày đay (khu trú hoặc toàn thân) được đánh giá ở mức độ 2 hoặc 3 chiếm khoảng 1/3 tổng số báo cáo.

**3.1.3.3. Thời gian xuất hiện phản ứng**

Thời gian xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc được tính từ lần cuối cùng dùng thuốc nghi ngờ đến khi xuất hiện biểu hiện dị ứng thuốc đầu tiên. Phân loại thời gian xuất hiện phản ứng thuốc theo Ado và cộng sự (1970) (trích theo [16]). Kết quả phân loại thời gian xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc sau khi dùng thuốc trình bày trong bảng 3.4.

**Bảng 3.4. Phân loại thời gian xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc sau khi dùng thuốc nghi ngờ**

<b>Thời gian xuất hiện phản ứng sau khi dùng thuốc</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Trong vòng 1 giờ	32	25,2
Trong vòng 1 ngày	42	33,1
Trong vòng vài ngày hoặc vài tuần	53	41,7
<b>Tổng</b>	<b>127</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Các phản ứng dị ứng thuốc được báo cáo chủ yếu xuất hiện sau khi dùng thuốc trong vài ngày hoặc vài tuần (41,7%). Số phản ứng dị ứng thuốc cấp tính (xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc) chiếm tỷ lệ nhỏ nhất (25,2%).

**3.1.3.4. Kết quả sau xử trí ADR**

Sau khi xử trí ADR, bệnh nhân gặp phản ứng dị ứng thuốc có thể hồi phục hoàn toàn nhưng cũng có những trường hợp để lại di chứng, thậm chí có thể gây tử vong. Tổng hợp kết quả sau xử trí ADR cho bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.5.

***Bảng 3.5. Tổng hợp kết quả sau xử trí ADR***

<b>Kết quả sau xử trí ADR</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Hồi phục không có di chứng	97	76,4
Đang hồi phục	17	13,4
Hồi phục có di chứng	11	8,7
Không rõ	2	1,6
<b>Tổng</b>	<b>127</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Sau khi được xử trí dị ứng thuốc, đa số bệnh nhân hồi phục không có di chứng (76,4%). Đáng chú ý, có 11 bệnh nhân (8,7%) hồi phục để lại di chứng.

**3.1.4. Thông tin về thuốc nghi ngờ****3.1.4.1. Phân loại các nhóm thuốc nghi ngờ theo mã ATC**

Kết quả phân loại các nhóm thuốc nghi ngờ gây phản ứng dị ứng thuốc theo mã ATC được trình bày trong bảng 3.6.

**Bảng 3.6. Phân loại các nhóm thuốc nghi ngờ theo mã ATC**

<b>Mã phân loại</b>	<b>Nhóm thuốc</b>	<b>Tổng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
J	Kháng khuẩn tác dụng toàn thân	106	57,0
M	Hệ cơ – xương	32	17,2
N	Hệ thần kinh	27	14,5
A	Đường tiêu hóa và chuyển hóa	4	2,2
B	Máu và cơ quan tạo máu	3	1,6
R	Hệ hô hấp	3	1,6
H	Các chế phẩm hormon dùng đường toàn thân, trừ hormon sinh sản và insulin	2	1,1
S	Cơ quan thụ cảm	1	0,5
	Không có mã ATC	7	3,8
	Không rõ thuốc nghi ngờ	1	0,5
	<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Nhóm thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân là nguyên nhân chủ yếu gây ra các phản ứng dị ứng (57%), sau đó là các nhóm thuốc tác dụng trên hệ cơ-xương (17,2%) và nhóm thuốc tác dụng trên hệ thần kinh (14,5%). Các nhóm thuốc còn lại cũng được báo cáo nhưng với tỷ lệ nhỏ.

**3.1.4.2. Phân loại thuốc nghi ngờ theo đường dùng thuốc**

Kết quả phân loại thuốc nghi ngờ gây phản ứng dị ứng thuốc theo đường dùng được trình bày trong bảng 3.7.

**Bảng 3.7. Phân loại thuốc nghi ngờ gây theo đường dùng**

<b>Đường dùng</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Uống	162	87,1
Tiêm, truyền tĩnh mạch	12	6,5
Tiêm bắp	8	4,3
Ngậm	1	0,5
Bôi ngoài da	1	0,5
Không rõ	2	1,1
<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Đường uống là đường dùng thuốc gây dị ứng nhiều nhất (87,1%). Tiếp theo đó là đường tiêm, truyền tĩnh mạch (6,5%), đường tiêm bắp (4,3%). Các đường dùng khác được ghi nhận không đáng kể.

**3.1.4.3. Họ dược lý được báo cáo nhiều nhất**

Dựa vào phân loại theo mã ATC của thuốc, các họ dược lý được báo cáo nhiều nhất được thống kê trong bảng 3.8.

**Bảng 3.8. Các họ dược lý được báo cáo nhiều nhất**

<b>Mã phân loại</b>	<b>Nhóm thuốc</b>	<b>Tổng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
J04A	Thuốc điều trị lao	31	16,7
J01D	Kháng khuẩn beta-lactam khác	26	14,0
M04A	Thuốc điều trị gout	22	11,8
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác	14	7,5
J01C	Kháng khuẩn nhóm beta-lactam, các penicilin	12	6,5
N03A	Thuốc chống động kinh	11	5,9
M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp không có cấu trúc steroid	10	5,4

(Tỷ lệ % tính trên tổng 186 thuốc được sử dụng trên bệnh nhân)



**Nhân xét:**

Nhóm thuốc điều trị lao (gồm các thuốc: ethambutol, pyrazinamid, isoniazid, rifampicin) là họ dược lý được báo cáo nhiều nhất (16,7%). Sau đó là nhóm thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác (14%) và thuốc điều trị gout (allopurinol, colchicin) (11,8%). Nhóm thuốc giảm đau và hạ sốt khác (bao gồm các thuốc giảm đau hạ sốt đa thành phần, trong đó đều có chứa paracetamol) (7,5%) và nhóm thuốc chống viêm, chống thấp khớp không có cấu trúc steroid (5,4%) cũng có số báo cáo đáng chú ý.

**3.1.4.4. Thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất**

Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng dị ứng thuốc được báo cáo nhiều nhất được trình bày trong bảng 3.9.

***Bảng 3.9. Các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất***

<b>STT</b>	<b>Tên thuốc</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
1	Allopurinol	21	11,3
2	Carbamazepin	8	4,3
3	Pyrazinamid	8	4,3
4	Ethambutol	8	4,3
5	Streptomycin	7	3,8
6	Paracetamol	7	3,8
7	Isoniazid	7	3,8
8	Rifampicin	7	3,8
9	Cefixim	6	3,2
10	Amoxicilin	5	2,7
11	Ibuprofen	5	2,7

*(Tỷ lệ % tính trên tổng 186 thuốc được sử dụng trên bệnh nhân)*

**Nhân xét:**

Allopurinol dẫn đầu về các thuốc nghi ngờ gây phản ứng dị ứng thuốc được báo cáo. Trong 11 thuốc thường gặp này có tới 5 thuốc là các thuốc dùng điều trị lao (pyrazinamid, ethambutol, streptomycin, isoniazid, rifampicin). Thuốc điều trị động kinh có một đại diện tương ứng là carbamazepin cũng có mặt trong danh sách này.

**3.1.4.5. Cặp thuốc và ADR được báo cáo**

Chi tiết danh sách các thuốc nghi ngờ và các ADR do những thuốc này gây ra được trình bày ở phụ lục 3. Bảng 3.10 tóm tắt các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất và ADR liên quan.

**Bảng 3.10. Các cặp thuốc và ADR được báo cáo nhiều nhất**

<b>Tên thuốc</b>	<b>Số lượng báo cáo liên quan đến thuốc</b>	<b>ADR gặp phải</b>	<b>Số lượng ADR tương ứng</b>
Allopurinol	21	Hội chứng quá mẫn do thuốc	15
		Hội chứng Stevens-Johnson	4
		Hồng ban đa dạng	1
		Ban mụn mủ cấp toàn thân	1
Carbamazepin	8	Hội chứng Stevens-Johnson	5
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
		Hồng ban đa dạng	1
Ethambutol	8	Mày đay	6
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
Pyrazinamid	8	Mày đay	5
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	3

Isoniazid	7	Mày đay	4
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	3
Paracetamol	7	Mày đay	3
		Mày đay + phù Quincke	1
		Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
		Sốc phản vệ	1
Rifampicin	7	Mày đay	4
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	3
Streptomycin	7	Mày đay	5
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
Cefixim	6	Mày đay	4
		Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
		Phù Quincke	1
Amoxicilin	5	Mày đay	4
		Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
Ibuprofen	5	Phù Quincke	5

**Nhận xét:**

Có 66 loại thuốc nghi ngờ gây dị ứng được thống kê. Các cặp thuốc-ADR được báo cáo rất đa dạng. Trong đó, allopurinol, carbamazepin thường được báo cáo với DRESS và SJS. Các thuốc chống lao thường được ghi nhận với biểu hiện mày đay và DRESS. Các kháng sinh gây ra nhiều thể dị ứng khác nhau. Tất cả trường hợp dị ứng nghi ngờ do ibuprofen đều là phù Quincke. Paracetamol thường được báo cáo ADR với nhiều biểu hiện từ nhẹ là chủ yếu như mày đay đến nặng hơn như phù Quincke, DRESS, hồng ban nhiễm sắc cố định, kể cả sốc phản vệ. Đáng chú ý trong danh sách

trên có thuốc nam cũng đã ghi nhận hai ADR nghiêm trọng là DRESS và TEN. Đặc biệt, corticoid cũng được báo cáo gây dị ứng (betamethason, methylprednisolon).

#### **3.1.4.6. Tổng hợp các ADR được báo cáo**

Tổng hợp các ADR được báo cáo nhiều nhất và thuốc liên quan được thể hiện trong bảng 3.11. Chi tiết các ADR được báo cáo và thuốc liên quan trình bày trong phụ lục 4.

**Bảng 3.11. ADR được báo cáo và thuốc liên quan nhiều nhất**

<b>Loại ADR</b>	<b>Số lượng trường hợp (tỉ lệ%)</b>	<b>Thuốc liên quan</b>	<b>Số lượng</b>
Mày đay	75 (38,9%)	Ethambutol	6
		Pyrazinamid	5
		Streptomycin	5
		Rifampicin	4
		Isoniazid	4
		Amoxicilin	4
		Amoxicilin /acid clavunalic	4
		Paracetamol	4
		Khác	39
Hội chứng quá mẫn do thuốc	41 (21,2%)	Allopurinol	15
		Isoniazid	3
		Pyrazinamid	3
		Rifampicin	3
		Khác	17
Phù quincke	29 (15,0%)	Ibuprofen	5
		Paracetamol/Ibuprofen	4

		Khác	20
Sốc phản vệ	16 (8,3%)	Metronidazol	2
		Spiramycin/Metronidazol	2
		Terpin hydrat/Codein	1
		Acetazolamid	1
		Cephalexin	1
		Ceftazidim	1
		Cefuroxim	1
		Esomeprazol	1
		Methylprednisolon	1
		Ciprofloxacin	1
		Paracetamol	1
		Penicilin	1
		Salbutamol	1
Dextromethorphan	1		
Hội chứng Stevens-Johnson	14 (7,3%)	Carbamazepin	5
		Allopurinol	4
		Khác	5

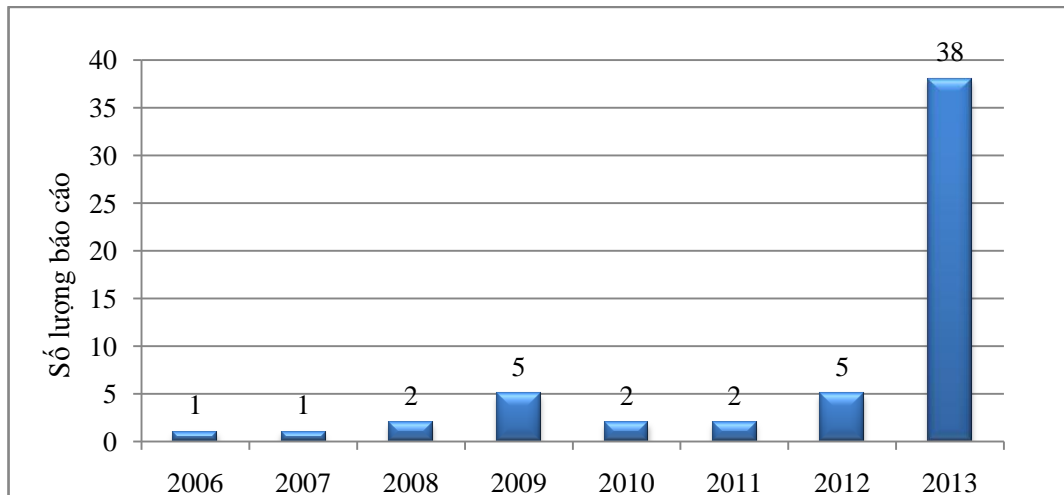
**Nhận xét:**

Các phản ứng dị ứng thuốc gặp phải có mức độ từ nhẹ đến nặng, do nhiều thuốc khác nhau gây ra, chủ yếu biểu hiện ngoài da. Đứng đầu là mày đay (38,9%), với nguyên nhân hay gặp là thuốc chống lao và kháng sinh. Sau đó là DRESS (21,2%), trong đó, số báo cáo do allopurinol chiếm tỷ lệ vượt trội. Phù Quincke có tần suất gặp khá cao (15%) thường được báo cáo do paracetamol, ibuprofen và kháng sinh. Sốc phản vệ (8,3%) có thể do nhiều loại thuốc gây ra, kể cả methylprednisolon cũng là một thuốc nghi ngờ. SJS (7,3%) phần lớn do allopurinol và carbamazepin gây ra.

### 3.2. Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia

#### 3.2.1. Số lượng báo cáo dị ứng thuốc của allopurinol

Kết quả khảo sát về tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng trong 6 tháng cho thấy allopurinol là thuốc dẫn đầu gây ra các phản ứng dị ứng, kể cả những phản ứng nghiêm trọng. Trên cơ sở đó, chúng tôi lựa chọn allopurinol để tổng kết các thông tin liên quan đến phản ứng dị ứng thuốc trong cơ sở dữ liệu quốc gia về phản ứng có hại. Từ năm 2006 đến hết năm 2013, có tổng 62 báo cáo về phản ứng có hại của allopurinol, trong đó có 58 báo cáo về dị ứng thuốc. 56/58 báo cáo này được thẩm định có mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và phản ứng xảy ra. Dữ liệu được tính toán trên 56 báo cáo trên. Kết quả số lượng báo cáo theo từng năm được trình bày trong hình 3.2.



**Hình 3.2. Số lượng báo cáo ADR về phản ứng dị ứng thuốc do allopurinol**

#### **Nhận xét:**

Trong 8 năm, tổng số báo cáo ADR về allopurinol không nhiều. Trong đó, ADR được báo cáo chủ yếu là phản ứng dị ứng thuốc. Năm 2013, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận được số lượng báo cáo về allopurinol nhiều nhất, chiếm tỷ lệ vượt trội so với các năm từ 2006-2012 (67,9%).

### 3.2.2. Đặc điểm bệnh nhân dị ứng với allopurinol

Allopurinol được chỉ định trên bệnh nhân gout mạn tính. Bệnh gout gia tăng theo độ tuổi và xảy ra thường xuyên hơn ở nam giới so với nữ giới, do đó tuổi và giới tính có thể liên quan đến khả năng xuất hiện ADR. Các tình trạng bệnh lý có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển của các phản ứng dị ứng thuốc do làm thay đổi quá trình chuyển hóa và gây cảm ứng các đáp ứng miễn dịch với thuốc. Tiến hành thu thập thông tin trên bệnh nhân cho kết quả trong bảng 3.12.

**Bảng 3.12. Một số đặc điểm của bệnh nhân dị ứng với allopurinol**

<b>Giới</b>	<b>Số lượng (tỷ lệ %)</b>
Nam	46 (82,1)
Nữ	10 (17,9)
<b>Tổng</b>	<b>56 (100,0)</b>
<b>Tuổi</b>	
Tuổi trung bình (năm)	59,8 ± 15,2
Tuổi thấp nhất (năm)	17
Tuổi cao nhất (năm)	90
<b>Bệnh mắc kèm*</b>	<b>Số lượng (tỷ lệ %)</b>
Tăng huyết áp	12 (36,4)
Đái tháo đường	6(18,2)
Rối loạn lipid máu	3(9,1)
Suy thận	2 (6,1)
Khác	10 (30,3)
<b>Tổng</b>	<b>33 (100,0)</b>
<b>Thuốc dùng đồng thời**</b>	<b>Số lượng (tỷ lệ %)</b>
Thuốc điều trị tăng huyết áp	13 (16,9)
Colchicin	9 (11,7)
Thuốc điều trị rối loạn lipid máu	4 (5,2)
Khác	51 (66,2)
<b>Tổng</b>	<b>77 (100,0)</b>

(\*) Có 24/56(42,9%) bệnh nhân có bệnh mắc kèm, mỗi bệnh nhân có thể mắc đồng thời nhiều bệnh. (\*\*) Có 27/56 (48,2%) bệnh nhân sử dụng thuốc đồng thời, trong

đó 1 bệnh nhân dùng nhiều thuốc không rõ loại, tổng số thuốc ghi nhận được trên 26 bệnh nhân là 77 thuốc.

**Nhân xét:**

Trong 56 bệnh nhân, bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ chủ yếu (82,1%). Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $59,8 \pm 15,2$  (năm). Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu là các bệnh lý mắc kèm thường gặp ở bệnh nhân gặp phản ứng dị ứng do allopurinol. Thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị rối loạn lipid máu, colchicin là những thuốc dùng đồng thời phổ biến với allopurinol.

**3.2.3. Thông tin về allopurinol**

**3.2.3.1. Liều dùng**

Liều dùng có thể là một trong những yếu tố nguy cơ gây xuất hiện phản ứng dị ứng thuốc. Tổng hợp thông tin về liều dùng trong các báo cáo được thống kê trong bảng 3.13.

**Bảng 3.13. Thông tin về liều dùng của allopurinol**

<b>Liều dùng 1 lần</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>	<b>Tổng liều dùng trong ngày</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
150 mg	1	2,3	150 mg	1	2,4
200 mg	1	2,3	200 mg	1	2,4
300 mg	39	88,6	300 mg	30	73,2
600 mg	3	6,8	600 mg	7	17,1
<b>Tổng</b>	<b>44*</b>	<b>100,0</b>	900 mg	1	2,4
			1200 mg	1	2,4
			<b>Tổng</b>	<b>41**</b>	<b>100,0</b>

(\*)(12/56 (21,4%) báo cáo không rõ thông tin về liều dùng 1 lần, tỷ lệ % được tính trên các báo cáo có thông tin). (\*\*)(15/56 (26,8%) báo cáo không rõ thông tin về tổng liều dùng trong ngày, tỷ lệ % được tính trên các báo cáo có thông tin).



**Nhận xét:**

Đa số các bệnh nhân được dùng allopurinol ở mức liều 300 mg/lần (88,6%), Đáng chú ý có 3/44 (6,8%) bệnh nhân dùng liều 600 mg/lần. Số trường hợp thông tin về liều dùng của allopurinol chưa được đề cập trong báo cáo ADR chiếm tỷ lệ không nhỏ (21,4%). Tổng liều dùng allopurinol trong ngày phổ biến là 300 mg (73,2%). Có bệnh nhân được dùng tổng liều trong ngày lên đến 900 mg hoặc 1200 mg/ngày. Thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận không được mô tả trong các báo cáo.

**3.2.3.2. Chỉ định và đánh giá sự phù hợp về chỉ định**

Lạm dụng thuốc hoặc dùng thuốc không đúng chỉ định làm tăng khả năng gặp ADR nói chung và dị ứng thuốc nói riêng. Kết quả đánh giá sự phù hợp của chỉ định dùng thuốc với allopurinol theo Dược thư Quốc gia Việt Nam (2012) được tóm tắt trong bảng 3.14.

**Bảng 3.14. Đánh giá về sự phù hợp chỉ định của allopurinol**

<b>Đánh giá chỉ định</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phù hợp	30	53,6
Không phù hợp	24	42,9
Không đánh giá được	2	3,6
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Tỷ lệ chỉ định allopurinol phù hợp (53,6%) theo Dược thư Quốc gia Việt Nam 2012 cao hơn so với không phù hợp (42,9%) nhưng sự chênh lệch giữa hai mức độ này không nhiều. Một số trường hợp không đánh giá được do thông tin ghi nhận trong báo cáo ADR không đầy đủ. Các chỉ định không phù hợp và không đánh giá được trình bày trong bảng 3.15.

**Bảng 3.15. Chỉ định không phù hợp và không đánh giá được của allopurinol**

	<b>Chỉ định</b>	<b>Số lượng</b>	
<b>Không phù hợp</b>	Tăng acid uric đơn thuần không triệu chứng	23	24
	Lao hạch	1	
<b>Không đánh giá được</b>	Sởi thận/sốt (không có kết quả xét nghiệm acid uric máu)	1	2
	Không rõ (lý do sử dụng thuốc chưa được đề cập trong báo cáo)	1	

**Nhận xét:**

Phần lớn các chỉ định không phù hợp là điều trị tăng acid uric không kèm theo triệu chứng. Phần lý do sử dụng thuốc và các xét nghiệm có liên quan đến phản ứng trong 2 báo cáo ADR chưa được điền đầy đủ thông tin để đánh giá chỉ định của allopurinol.

**3.2.4. Thông tin về phản ứng dị ứng với allopurinol****3.2.4.1. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản ứng dị ứng do allopurinol**

Phản ứng dị ứng có thể xảy ra ngay lập tức sau khi sử dụng thuốc, cũng có thể diễn biến chậm hơn, sau một thời gian mới xuất hiện. Thông tin về thời gian từ lúc bắt đầu dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng trên những báo cáo ghi rõ thông tin được thể hiện trong bảng 3.16.

**Bảng 3.16. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản ứng dị ứng do allopurinol**

<b>Thời gian tiềm tàng</b>	<b>Số lượng báo cáo</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
< 1 tuần	17	38,6
1 tuần-1 tháng	21	47,7
>1 tháng	6	13,6
<b>Tổng</b>	<b>44*</b>	<b>100,0</b>
Thời gian ngắn nhất (ngày)	1	
Thời gian dài nhất (ngày)	62	
Thời gian trung bình (ngày)	15,3±16,3	

(\*) (12/56 (21,4%) báo cáo không ghi rõ thông tin)

**Nhận xét:**

Phản ứng dị ứng do allopurinol xuất hiện trong khoảng 9 tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc và chủ yếu gặp trong 1 tháng đầu sau khi sử dụng.

**3.2.4.2. Biểu hiện lâm sàng của các phản ứng dị ứng do allopurinol**

Kết quả thống kê biểu hiện lâm sàng của các phản ứng dị ứng theo các hệ cơ quan được trình bày trong bảng 3.17.

**Bảng 3.17. Biểu hiện lâm sàng của phản ứng dị ứng allopurinol trên các hệ cơ quan**

<b>Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng</b>	<b>Số lượng</b>
Da, niêm mạc	50
Da, niêm mạc/Toàn thân	2
Da, niêm mạc/Tiêu hóa	1
Da, niêm mạc/Mắt	1
Da, niêm mạc/Mắt/Tim mạch/Hô hấp	1
Da, niêm mạc /Tim mạch/Thần kinh ngoại vi	1
<b>Tổng</b>	<b>56</b>

**Nhận xét:**

Dị ứng thuốc do allopurinol có thể biểu hiện trên nhiều cơ quan khác nhau. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có biểu hiện dị ứng trên da và niêm mạc.

### 3.2.4.3. Các loại phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc với allopurinol

Biểu hiện trên da và niêm mạc chiếm tỷ lệ chủ yếu trong các biểu hiện lâm sàng của dị ứng do allopurinol. Các loại phản ứng dị ứng thuốc trên da được tổng kết trong bảng 3.18.

*Bảng 3.18. Các loại phản ứng dị ứng thuốc trên da và niêm mạc do allopurinol được báo cáo*

<b>Biểu hiện trên da</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Ngứa	17	23,3
Ban da	16	21,9
Hội chứng quá mẫn do thuốc	15	20,5
Hội chứng Stevens-Johnson	13	17,8
Mày đay	4	5,5
Viêm da tróc vảy	3	4,1
Hồng ban đa dạng	1	1,4
Ban mụn mủ cấp toàn thân	1	1,4
Hội chứng TEN	1	1,4
Loét miệng	1	1,4
Bọng nước	1	1,4
<b>Tổng</b>	<b>73</b>	<b>100,0</b>

#### **Nhận xét:**

Xét riêng phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc, ngứa (23,3%) và ban da (21,9%) là hai triệu chứng thường gặp nhất. Hai phản ứng trên da nghiêm trọng là DRESS và SJS chiếm tỷ lệ cao, tương ứng là 20,5% và 17,8%. Các biểu hiện còn lại có tần suất không nhiều. Đáng chú ý có những ADR hiếm và nghiêm trọng như AGEP, TEN cũng đã được báo cáo.

### 3.2.4.4. Mức độ nặng của phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc

Kết quả đánh giá mức độ nặng của phản ứng dị ứng thuốc do allopurinol theo thang phân của WHO được tổng hợp trong bảng 3.19.

**Bảng 3.19. Phân loại mức độ nặng của phản ứng dị ứng do allopurinol**

Mức độ nặng	Số lượng	Tỉ lệ %
Mức độ 1	3	5,4
Mức độ 2 hoặc 3*	1	1,8
Mức độ 2	15	26,8
Mức độ 3	3	5,4
Mức độ 4	34	60,7
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

(\*) (“mày đay” không rõ khu trú hay toàn thân không thể phân loại được cụ thể mức độ 2 hoặc 3)

#### **Nhận xét:**

Phản ứng dị ứng do allopurinol đa dạng, có thể ở mức độ nhẹ (mức độ 1) đến nặng (mức độ 4). Đặc biệt, phản ứng ở mức độ 4 chiếm tỷ lệ cao nhất (60,7%), tiếp đó là mức độ 2 (26,8%).

### 3.2.4.5. Xử trí ADR và kết quả sau xử trí

Tổng hợp các hướng xử trí phản ứng dị ứng do allopurinol được chỉ ra trong bảng 3.20.

**Bảng 3.20. Phác đồ nội khoa xử trí phản ứng dị ứng do allopurinol**

Xử trí	Số trường hợp (tỷ lệ %)
Corticoid	45/56 (80,4%)
Kháng histamin H1	45/56 (80,4%)
Truyền dịch	12/56 (21,4%)
Kháng sinh	4/56 (7,1%)
Điều trị tại chỗ	4/56 (7,1%)
Vitamin C	3/56 (5,4%)
Khác	4/56 (7,8%)

**Nhận xét:**

Điều trị với corticoid và kháng histamin là hướng xử trí phổ biến khi bệnh nhân gặp phản ứng dị ứng do allopurinol. Truyền dịch nâng cao thể trạng cho bệnh nhân cũng thường được sử dụng. Đa số các bệnh nhân được điều trị phối hợp nhiều biện pháp, tùy theo mức độ và biểu hiện lâm sàng của tổn thương.

Sau xử trí, kết quả về tình trạng của các bệnh nhân được thể hiện trong bảng 3.21.

**Bảng 3.21. Kết quả sau xử trí phản ứng dị ứng allopurinol**

<b>Kết quả sau xử trí ADR</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Hồi phục	42	75,0
Chưa hồi phục	4	7,1
Hồi phục có di chứng	1	1,8
Không rõ	9	16,1
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Đa số bệnh nhân hồi phục hoàn toàn (75,0%) sau khi được xử trí phản ứng dị ứng và có 1 trường hợp (1,8%) bệnh nhân hồi phục nhưng để lại di chứng.

**3.2.4.6. Đánh giá hình thành tín hiệu phản ứng dị ứng da nghiêm trọng của allopurinol từ cơ sở dữ liệu của Việt Nam**

Kết quả chỉ số PRR lũy tiến qua các năm được trình bày trong bảng 3.22.

**Bảng 3.22. Đánh giá hình thành tín hiệu phản ứng da nghiêm trọng với allopurinol**

Năm	Số lượng báo cáo phản ứng da nghiêm trọng do allopurinol	PRR	Khoảng tin cậy 95%
2006	1	43,9	27,1-71,3
2006-2007	1	33,8	8,1-141,5
2006-2008	2	35,6	12,9-98,1
2006-2009	3	24,5	9,5-63,3
2006-2010	3	20,5	7,7-54,9
2006-2011	4	25,5	11,1-58,6
2006-2012	4	20,7	8,6-50,0
2006-2013	30	45,3	33,9-60,6

**Nhận xét :**

Trong giai đoạn 2006-2009 trở đi cho đến 2006-2013, kết quả đã thỏa mãn đủ các tiêu chí của phương pháp PRR (bao gồm cận dưới của khoảng tin cậy  $\geq 1$  và số lượng báo cáo đánh giá  $\geq 3$ ). Như vậy, trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Việt Nam, tín hiệu về phản ứng da nghiêm trọng do allopurinol trong giai đoạn 2006-2009 trở đi cho đến 2006-2013 đã được hình thành.

**3.2.4.7. Thăm định mối liên quan allopurinol-ADR**

Kết quả thăm định mối liên quan giữa allopurinol-ADR được trình bày trong bảng 3.23.

**Bảng 3.23. Thăm định mối liên quan allopurinol-ADR**

Mối liên hệ Allopurinol-ADR	Số lượng	Tỉ lệ %
Chắc chắn	11	19,6
Có khả năng	33	58,9
Có thể	12	21,5
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:**

Trong nghiên cứu, phần lớn các báo cáo dị ứng với allopurinol được thẩm định ở mức “có khả năng” tương ứng 58,9%. Các báo cáo được thẩm định ở mức “chắc chắn” chiếm khoảng 1/5 tổng số báo cáo.



## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Tình hình dị ứng thuốc ghi nhận tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai

Báo cáo ADR đóng vai trò quan trọng trong hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc tại các cơ sở khám chữa bệnh. Báo cáo ADR tự nguyện là biện pháp đơn giản, chi phí thấp nên được ứng dụng rộng rãi nhất hiện nay. Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo ADR được ghi nhận so với thực tế còn thấp. Một nghiên cứu đã cho thấy số ADR được báo cáo chỉ chiếm khoảng 6% tổng số ADR xảy ra trên lâm sàng [49]. Tăng số lượng báo cáo ADR là một mục tiêu được kỳ vọng trong công tác báo cáo ADR. Có nhiều yếu tố cản trở tới việc báo cáo ADR, trong đó, với cán bộ y tế, thiếu thời gian điền vào báo cáo là một trong những nguyên nhân phổ biến [49]. Do đó, đơn giản hóa mẫu báo cáo, cụ thể hóa các triệu chứng, phản ứng thường gặp tại một khoa lâm sàng cụ thể để thuận tiện hơn cho cán bộ y tế trong việc hoàn thành báo cáo ADR góp phần cải thiện số lượng và tăng chất lượng báo cáo ADR. Hoạt động phối hợp giữa Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc Gia trong theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng là một mô hình mới được thử nghiệm. Mô hình được xây dựng với mục đích tạo ra mạng lưới liên kết, nâng cao sự phối hợp giữa các bên liên quan nhằm thúc đẩy hoạt động báo cáo, hoàn thiện quy trình báo cáo và góp phần nâng cao nhận thức của nhân viên y tế trong việc báo cáo ADR. Đây cũng là cơ sở để nhân rộng tại các khoa điều trị khác trong bệnh viện.

Sau 6 tháng triển khai, hoạt động này đã thu được kết quả đáng chú ý. Tổng số lượng báo cáo ghi nhận được là 127 báo cáo. Tỷ lệ giữa số lượng báo cáo dị ứng thuốc nhận được mỗi tháng tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng so với số lượng báo cáo của toàn Bệnh viện Bạch Mai cùng thời điểm là khá cao, trung bình chiếm 54,6%.

Theo tổng kết của Nguyễn Minh Thành (2010) [13], Trần Nhân Thắng (2013) [36], Đỗ Ngọc Trâm (2013) [8], Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng trong các năm 2006, 2007, 2008, 2011, 2012 luôn nằm trong danh sách những đơn vị dẫn đầu về số lượng báo cáo ADR, trong đó, cao nhất là năm 2007 (có 140 báo cáo, chiếm 36,4% tổng số báo cáo của bệnh viện Bạch Mai). Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng là trung tâm đầu ngành Dị ứng – Miễn dịch của cả nước. Hàng năm, Trung tâm tiếp nhận và điều trị cho một lượng lớn bệnh nhân dị ứng thuốc, có biểu hiện đa dạng từ mày đay, ban đỏ cho đến các hội chứng nghiêm trọng như SJS, TEN... Do đó, số lượng báo cáo ADR của Trung tâm luôn chiếm tỷ lệ lớn trong tổng số báo cáo của Bệnh viện Bạch Mai là điều dễ hiểu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tổng kết của các tác giả trên. Tuy nhiên, đáng chú ý, trong nửa cuối năm 2013, tỷ lệ giữa số báo cáo của Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng so với tổng số lượng báo cáo của toàn bệnh viện cao vượt trội (chiếm khoảng trên 50%). Thêm vào đó, so với các năm trước, số lượng báo cáo của Trung tâm cũng như tổng số báo cáo của toàn Bệnh viện Bạch Mai cũng tăng lên đáng kể. Điều này cho thấy, ngoài lý do đặc thù của trung tâm nêu trên, mô hình mới được áp dụng tại Trung tâm đã phát huy hiệu quả.

So với quy trình báo cáo ADR chung của Bệnh viện Bạch Mai kể từ năm 2012, mô hình triển khai hoạt động theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc được áp dụng tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng cũng có sự tham gia của khoa lâm sàng, Khoa Dược và Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Tuy nhiên, việc phối hợp xây dựng đề cương triển khai hoạt động, mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân (mẫu báo cáo dị ứng thuốc) phù hợp hơn với đặc điểm đặc thù tại Trung tâm, đã tạo điều kiện thuận tiện cho cán bộ y tế trong việc báo cáo ADR. Thêm vào đó, việc tăng cường thu thập thông tin bệnh nhân thông qua rà soát và đối chiếu thông tin trên mẫu phiếu với thông tin trong bệnh án, phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân và đề nghị cán bộ y tế bổ sung các thông tin cần thiết (1 lần/tuần) làm tăng tối đa lượng cũng như tính chính xác của thông tin. Từ đó, hoạt động này góp phần tạo thái độ tích cực cho cán bộ y tế trong báo cáo ADR.

Mặt khác, khi tập hợp các phiếu thu thập thông tin bệnh nhân, việc làm sạch dữ liệu, nhập liệu, xử lý dữ liệu và tổng kết kết quả được thực hiện hàng tháng. Hoạt động này giúp dữ liệu được cập nhật nhanh chóng hơn so với quy trình thường quy 3 tháng/lần kiểm tra và gửi báo cáo ADR về Trung tâm DI & ADR đang được thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai. Những ưu điểm này có thể giải thích cho sự tăng lên về số lượng báo cáo ADR thu được tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng sau khi triển khai hoạt động phối hợp trên. Vì vậy, có thể nhân rộng mô hình được áp dụng tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng cho các khoa điều trị khác trong bệnh viện để tăng cường công tác theo dõi và báo cáo ADR.

Cùng với việc xây dựng một mô hình báo cáo ADR hiệu quả, nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận được các kết quả đáng chú ý từ hoạt động theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các họ dược lý được báo nhiều nhất gồm kháng sinh nhóm beta-lactam (20,5%), thuốc chống lao (16,7%), thuốc điều trị gout (11,8%). Bên cạnh đó, các thuốc giảm đau và hạ sốt đa thành phần trong đó có chứa paracetamol, thuốc chống động kinh, NSAIDs cũng là những nhóm được báo cáo với tỷ lệ đáng kể. Kết quả trên tương tự nhiều nghiên cứu tiến hành tại Trung tâm Miễn dịch – Miễn dịch lâm sàng [15], [16], [23], cũng như nghiên cứu của Phạm Hoàng Khâm tại Khoa Da liễu – Bệnh viện 103 (2011) [30]. Trong đó, kháng sinh, NSAIDs, thuốc điều trị gout, thuốc chống động kinh, thuốc chống lao đều nằm trong danh sách các thuốc gây dị ứng với tỷ lệ cao nhất.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng với các kết quả trong nghiên cứu của Phạm Văn Thức, Nguyễn Thị Bích Yến tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng (1993) [34], Nguyễn Năng An (1998) [3], Nguyễn Văn Đoàn (2004) [23], đều khẳng định kháng sinh là thuốc gây dị ứng thường gặp nhất, trong đó, nhóm beta-lactam là nguyên nhân hàng đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kháng sinh có thể gây ra nhiều thể lâm sàng dị ứng thuốc từ mày đay, phù Quincke, hồng ban nhiễm sắc cố định, hồng

ban đa dạng, cho đến DRESS, AGEP, sốc phản vệ. Nhiều nghiên cứu khi thực hiện trên từng thể lâm sàng như: mày đay, phù Quinke [20], [22] viêm da do dị ứng thuốc [31], hội chứng hồng ban nhiễm sắc cố định [28], SJS và TEN [21] cũng đều cho thấy kháng sinh là nguyên nhân phổ biến của các thể lâm sàng này. Việc sử dụng không hợp lý, quá rộng rãi, không có kiểm soát kháng sinh có thể góp phần làm tăng nguy cơ dị ứng với những thuốc này.

Trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Trung tâm DI & ADR Quốc gia, thuốc chống lao luôn là một trong các họ dược lý được báo cáo nhiều nhất, trong đó ADR trên da chiếm tỷ lệ vượt trội [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc chống lao là nhóm thuốc đứng hàng thứ hai về số lượng báo cáo. Trong đó, phản ứng dị ứng được ghi nhận với cả năm thuốc chống lao cơ bản: pyrazinamid, ethambutol, streptomycin, isoniazid và rifampicin. Mày đay và DRESS là hai thể lâm sàng dị ứng thuốc xảy ra với thuốc chống lao ghi nhận được trong nghiên cứu. Nghiên cứu của Phan Quang Đoàn (1998) cũng cho thấy mày đay, mẩn ngứa là các biểu hiện thường gặp nhất ở bệnh nhân dị ứng thuốc chống lao [35].

Theo nhiều nghiên cứu, NSAIDs nằm trong các nhóm thuốc gây dị ứng nhiều nhất [24], [30], [36]. Chúng tôi ghi nhận được phản ứng dị ứng của các thuốc nhóm NSAIDs trong nghiên cứu bao gồm ibuprofen, meloxicam, diclofenac, nimesulid và etoricoxib. Đại đa số phản ứng dị ứng xảy ra với các thuốc này đều là phù Quinke, tương đồng với kết quả của Inomata (2012), trong đó, NSAIDs là một nhóm thuốc gây phù Quinke phổ biến [52]. Đáng chú ý, trong các thuốc nhóm NSAIDs trên, chúng tôi ghi nhận được trường hợp sử dụng etoricoxib, một thuốc NSAIDs mới có tác dụng ức chế COX-2 gặp ban đỏ mụn mủ. Etoricoxib được đánh giá có tỷ lệ xảy ra các phản ứng dị ứng trên da và các phản ứng dị ứng toàn thân thấp hơn so với các thuốc ức chế COX-2 trước đây. Tuy nhiên, những phản ứng dị ứng trên da nghiêm trọng bao gồm hồng ban nhiễm sắc cố định, SJS và TEN đều đã được báo cáo với etoricoxib [79]. Khác với các thuốc trong nhóm NSAIDs, trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài phù

Quincke, biểu hiện dị ứng thuốc của paracetamol rất đa dạng, từ nhẹ là chủ yếu như mày đay đến nặng hơn như DRESS, hồng ban nhiễm sắc cố định, sốc phản vệ. Paracetamol đứng thứ 6 trong danh sách các thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Xuất phát từ kết quả đánh giá những trường hợp gặp phản ứng trên da nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng paracetamol được ghi nhận trong y văn và cơ sở dữ liệu của Hệ thống báo cáo các biến cố có hại của FDA (FAERS), tháng 08/2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cảnh báo về nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại trên da tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng liên quan đến việc sử dụng paracetamol. Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 687/QLD-ĐK, ngày 14/01/2014 cảnh báo nguy cơ và yêu cầu các công ty đăng ký, nhà sản xuất thực hiện bổ sung nhãn thông tin sản phẩm về phản ứng phụ nghiêm trọng trên da của thuốc chứa hoạt chất paracetamol [6]. Bên cạnh vai trò của cán bộ y tế, việc tuyên truyền nâng cao hiểu biết cho người dân về sử dụng thuốc paracetamol cũng như các thuốc chống viêm giảm đau hạ sốt khác để giảm thiểu dị ứng thuốc cần được thực hiện.

Đáng chú ý, trong nghiên cứu của chúng tôi, còn có 2 trường hợp dùng thuốc nam bị dị ứng nghiêm trọng. Một trường hợp gặp DRESS, trường hợp còn lại bệnh nhân bị TEN. Thuốc có nguồn gốc dược liệu vốn được người dân coi là an toàn, tuy nhiên, dữ liệu về phản ứng có hại của loại thuốc này rất đang lưu tâm. Theo tổng kết báo cáo ADR về thuốc có nguồn gốc dược liệu của Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2010-2012, số báo cáo ADR liên quan đến nhóm thuốc này chiếm 1,18% tổng số báo cáo ADR, những biểu hiện dị ứng da nặng và phản ứng phản vệ được ghi nhận với tỷ lệ đáng kể (13,9%). Khảo sát của Nguyễn Thị Vân (2004) [15], Nguyễn Văn Đoàn (2002) [24] tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai đều cho kết quả thuốc đông y đứng thứ 3 trong các nhóm thuốc gây dị ứng. Đồng thời, loại thuốc này cũng giữ vị trí thứ 3 trong các nhóm thuốc gây hội chứng dị ứng thuốc có bọt nước (hồng ban đa dạng, SJS, TEN) [17]. Rất khó xác định vị thuốc

hoặc hoạt chất nào trong từng vị, trong từng thang thuốc gây dị ứng, hơn nữa, hóa chất dùng bảo quản thuốc nam hoặc nấm mốc xuất hiện trong quá trình bảo quản cũng có khả năng gây dị ứng. Do đó cần tăng cường công tác thay đổi nhận thức cho cán bộ y tế và người dân về thuốc và cách sử dụng, đồng thời cần theo dõi và báo cáo đầy đủ các biến cố có hại khi dùng nhóm thuốc này.

Đặc biệt, chúng tôi cũng ghi nhận được những báo cáo dị ứng thuốc do corticoid (betamethason, methylprednisolon). Trong khuôn khổ đề tài cấp bộ (1997-1998), nghiên cứu của Bộ môn Dị ứng – trường Đại học Y Hà Nội cho thấy các thuốc kháng histamin và corticoid cũng gây dị ứng, với tỷ lệ 3,41% [3]. Nhóm thuốc kháng histamin và corticoid là hai nhóm thuốc đặc hiệu để điều trị dị ứng thuốc, vì vậy, ở những bệnh nhân này, việc điều trị phản ứng dị ứng có phần khó khăn hơn.

Cùng với các nhóm thuốc có tỷ lệ gây dị ứng cao như trên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hai thuốc riêng lẻ có số lượng báo cáo nhiều nhất là allopurinol và carbamazepin. Thể lâm sàng dị ứng xảy ra với các thuốc này thường là các hội chứng nặng, chủ yếu là DRESS và SJS.

Phản ứng có hại trên da liên quan đến allopurinol gặp phổ biến, ảnh hưởng tới 2% số người được kê đơn thuốc này [54]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Đài Loan (2012) về các phản ứng dị ứng da nghiêm trọng do thuốc cũng chỉ ra allopurinol là thuốc phổ biến liên quan đến DRESS và SJS [43]. Theo một nghiên cứu ở Hoa Kỳ, ước tính phản ứng da nghiêm trọng xuất hiện trên những bệnh nhân dùng allopurinol với tỷ lệ 0,69/1.000 người-năm [53].

Dị ứng với thuốc chống động kinh là khá thường gặp và để lại hậu quả nghiêm trọng. Kết quả nghiên cứu dị ứng thuốc carbamazepin tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai (1999) cho thấy SJS là thể lâm sàng dị ứng hay gặp nhất do carbamazepin [25]. Tại một bệnh viện ở Trung Quốc (2011), carbamazepin là thuốc đứng đầu liên quan đến các phản ứng da nghiêm trọng với thời gian tiềm tàng xuất hiện phản ứng sau dùng thuốc là  $14,3 \pm 5,8$  ngày [50]. Nghiên cứu khác tại

Malaysia (2010) [45] và khảo sát của Sharma và cộng sự tại Chandigarh, Ấn Độ (2001) [65] cũng chỉ ra, các thuốc chống động kinh: phenytoin, phenobarbital và nhất là carbamazepin là nguyên nhân của các phản ứng da nghiêm trọng, chỉ đứng sau kháng sinh. Xét riêng SJS/TEN, carbamazepin chiếm tỷ lệ cao nhất, với DRESS, phenytoin đứng hàng thứ hai sau allopurinol [45].

Bên cạnh việc tổng kết về các thuốc và nhóm thuốc gây dị ứng, chúng tôi cũng đã tổng hợp được một số kết quả đáng chú ý về các phản ứng dị ứng thuốc. Dị ứng thuốc có nhiều thể, từ thể nhẹ như: mày đay, đến thể nặng hơn, đe dọa đến tính mạng như sốc phản vệ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong các thể lâm sàng dị ứng thuốc, mày đay là thể dị ứng thuốc thường gặp nhất (36,4%) theo sau là DRESS (22,0%) và phù Quincke (15,9%). Sốc phản vệ là thể dị ứng nặng nhất, nguy cơ tử vong cao, có thể gây ra bởi nhiều thuốc, phổ biến do kháng sinh [16] cũng xuất hiện với tỷ lệ đáng kể. Tuy chiếm tỷ lệ ít hơn nhưng những phản ứng dị ứng nghiêm trọng như SJS, TEN, AGEP đều được ghi nhận.

Kết quả nghiên cứu tại Việt Nam của Nguyễn Văn Đoàn (2004) [23], Phạm Công Chính (2008) [29], Lê Văn Khang (1993) [11], Phạm Hoàng Khâm (2011) [30] cũng chỉ ra mày đay và phù Quincke là hai thể lâm sàng phổ biến trên các bệnh nhân gặp dị ứng thuốc, nhất là mày đay. SJS, TEN trong những nghiên cứu trên và trong nghiên cứu về dị ứng trên da tại một bệnh viện ở Trung Quốc (2011) cũng gặp phải với tần suất tương đương mà chúng tôi tổng kết được [50]. DRESS trong các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam rất ít được báo cáo, cũng chưa có một nghiên cứu toàn diện nào về hội chứng này tại nước ta. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi gặp phải với tỷ lệ khá cao, điều này có thể do thông tin về báo cáo ADR trước đây còn nhiều thiếu sót, việc mô tả các triệu chứng lâm sàng chưa đầy đủ để có thể quy kết thành hội chứng cụ thể. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được nhiều hơn số trường hợp DRESS, cũng như thể lâm sàng dị ứng hiếm gặp là AGEP trước hết là do nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, trung tâm đầu ngành, tuyến cuối cả nước

về về dị ứng-miễn dịch, bệnh nhân gặp dị ứng thuốc với nhiều loại hình đa dạng. Đồng thời, hiệu quả của mô hình phối hợp khoa lâm sàng – khoa Dược – Trung tâm DI & ADR quốc giúp ghi nhận được những hội chứng dị ứng hiếm gặp.

#### **4.2. Khảo sát phản ứng dị ứng thuốc của allopurinol trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại**

Allopurinol đứng đầu danh sách 66 thuốc gây dị ứng theo kết quả khảo sát tại trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6 đến tháng 11/2013. Hồi cứu lại Cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia về dị ứng thuốc do allopurinol, chúng tôi thu được 58 báo cáo. 56/58 báo cáo này được thẩm định có mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và phản ứng xảy ra. Trong đó, năm 2013, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận được số lượng báo cáo về allopurinol nhiều nhất, chiếm tỷ lệ vượt trội so với các năm từ 2006-2012 (67,9%). Trong các báo cáo 2013, có một số lượng lớn các báo cáo đến từ trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai sau khi triển khai hoạt động phối hợp với Khoa Dược bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc gia kể từ tháng 6/2013. Ngày 11/9/2013, Cục Quản lý Khám, chữa bệnh đã có công văn số 789/KCB-NV cảnh báo về phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do dùng thuốc allopurinol [7]. Đây là những yếu tố góp phần làm cho số báo cáo dị ứng do allopurinol năm 2013 tăng đột biến so với những năm trước đó.

Trong 56 trường hợp dị ứng với allopurinol, do ảnh hưởng của đặc điểm bệnh gout nên bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ chủ yếu (82,1%) và độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $59,8 \pm 15,2$  (năm). Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu là các bệnh lý mắc kèm thường gặp ở bệnh nhân gặp phản ứng dị ứng do allopurinol. Kéo theo đó, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị rối loạn lipid máu, colchicin là những thuốc dùng đồng thời phổ biến với allopurinol. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một nhóm tác giả khi tổng quan hệ thống lại những trường hợp quá mẫn do allopurinol được công bố trong giai đoạn 1952-2012 [66].



Dị ứng thuốc do allopurinol có thể biểu hiện trên nhiều cơ quan khác nhau, hầu hết đều có biểu hiện trên da và niêm mạc. Phản ứng dị ứng trên da và niêm mạc do allopurinol gây ra rất đa dạng, có thể từ mức nhẹ như ngứa, ban da rất thường gặp đến nặng hơn như loét miệng, bọng nước trên da, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, kể cả những hội chứng nghiêm trọng như SJS, TEN, DRESS, AGEP. Những thể lâm sàng này cũng được ghi nhận khi theo dõi tại khoa da liễu ở miền nam Sardinia (Ý) (2012) trong 10 năm với allopurinol là nguyên nhân gây phản ứng ở 84/780 bệnh nhân gặp phản ứng có hại trên da [40].

DRESS, SJS chiếm tỷ lệ cao đáng kể là 20,5%, 17,8% trong các trường hợp gặp dị ứng chúng tôi ghi nhận được. Theo thang phân loại mức độ nặng của biến cố có hại của WHO, 60,7% phản ứng dị ứng do allopurinol trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức độ 4 (mức độ nặng nhất). Đây là vấn đề đáng chú ý và cũng đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu ở các nước khác nhau. Nghiên cứu EuroSCAR ho Halevy và cộng sự tiến hành ở 6 nước châu Âu (2008) (Áo, Đức, Hà Lan, Israel, Pháp và Ý) trong thời gian từ tháng 4/1997 đến tháng 12/2001 đã kết luận rằng allopurinol là thuốc có nguy cơ gây SJS và TEN cao nhất (17,4% số bệnh nhân bị các hội chứng này) [48]. Một nghiên cứu được thực hiện tại Singapore đưa ra kết luận tương tự với tỷ lệ bị SJS, TEN do allopurinol là 15,3% [51]. Một nghiên cứu khác (2008) cũng ở nước này tổng hợp được 28 trường hợp DRESS có liên quan đến allopurinol trong hơn 4 năm [54]. Như vậy, rõ ràng allopurinol là một thuốc có khả năng gây ra những phản ứng da nghiêm trọng với tỷ lệ cao. Nhiều công trình nghiên cứu ở các nước khác nhau như Singapore, Malaysia, Trung Quốc đã kết luận điều này với tỷ lệ phản ứng da nghiêm trọng do allopurinol dao động trong khoảng 8,2%-34,62%, tùy từng nghiên cứu [45], [50], [55].

Trong cơ sở dữ liệu của Việt Nam 2006-2013, số trường hợp phản ứng da nghiêm trọng (SJS, TEN, AGEP và DRESS) chiếm tỷ lệ cao (48,4%). Để đánh giá việc hình thành tín hiệu về độ an toàn của thuốc, phương pháp được sử dụng phổ biến là chỉ

số PRR (Proportional reporting ratio). Tín hiệu về phản ứng da nghiêm trọng liên quan đến allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Việt Nam đã được hình thành, với PRR = 45,3 khẳng định thêm rằng allopurinol thực sự là nhóm thuốc có nguy cơ cao gây phản ứng da nghiêm trọng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phản ứng dị ứng do allopurinol xuất hiện trong khoảng 9 tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc và chủ yếu gặp trong 1 tháng đầu sau khi sử dụng, với số ngày trung bình là  $15,3 \pm 16,3$  ngày, dao động từ 1 đến 62 ngày. Theo tổng kết của Ramasamy và cộng sự (2013), 90% bệnh nhân trong nghiên cứu của họ có phản ứng quá mẫn với allopurinol xảy ra trong 60 ngày sau khi bắt đầu sử dụng. Bên cạnh đó, nguy cơ phát triển SJS, TEN cao hơn đáng kể khi thời gian điều trị allopurinol là  $\leq 8$  tuần so với thời gian dài hơn [66]. Thời gian trung bình xuất hiện quá mẫn với allopurinol là  $47 \pm 109$  ngày, dao động từ 1 đến 728 ngày là ghi nhận từ một tổng quan khác (1993) [47]. Thời gian tiềm tàng giữa các nghiên cứu tuy khác nhau nhưng trong vài tháng đầu kể từ khi bắt đầu điều trị với allopurinol vẫn là khoảng thời gian cần chú ý đề phòng nguy cơ xuất hiện dị ứng thuốc.

Allopurinol không được khuyến cáo cho điều trị tăng acid uric đơn thuần không có triệu chứng hoặc gout cấp [1], [38]. Trong các báo cáo dị ứng thuốc mà chúng tôi nghiên cứu, tỷ lệ chỉ định allopurinol phù hợp (53,6%) (đều là điều trị gout mạn tính) cao hơn so với không phù hợp (42,9%) (phần lớn là điều trị tăng acid uric không kèm theo triệu chứng). Có quan điểm cho rằng việc điều trị tăng acid uric nên được bắt đầu khi nồng độ acid uric huyết thanh vượt quá 9 mg/dL vì nồng độ đó thường gắn liền với những thay đổi và các biến chứng thận [38]. Tuy nhiên, quan điểm này chưa được công nhận chính thức rộng rãi, hơn nữa những báo cáo trên không ghi rõ hoặc không có kết quả xét nghiệm nồng độ acid uric huyết thanh, vì vậy chúng tôi vẫn đánh giá là không phù hợp. Arellano và Sacristan (1993) thống kê có 75% (76/101) bệnh nhân quá mẫn với allopurinol được dùng allopurinol trong điều trị tăng acid uric không kèm theo triệu chứng [47]. Nghiên cứu tương tự chỉ ra 45% bệnh nhân dùng thuốc với lý do trên và

3% dùng điều trị gout cấp tính [66]. Như vậy, dùng allopurinol không đúng chỉ định là yếu tố góp phần khiến cho tình hình dị ứng allopurinol tăng lên.

Liều cao được đề xuất là một yếu tố nguy cơ gây quá mẫn [66]. Tuy nhiên, liều allopurinol chỉ định cho bệnh nhân còn những điểm chưa hợp lý. Trong nghiên cứu này, có bệnh nhân được dùng tổng liều lên đến 900 mg/ngày, thậm chí 1200 mg/ngày điều trị bệnh gout, vượt quá liều tối đa khuyến cáo là 800 mg/ngày, hoặc 3 bệnh nhân được dùng 600 mg/lần mà không chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng da dày là không phù hợp theo hướng dẫn [1]. Bên cạnh đó có một tỷ lệ không nhỏ các báo cáo thiếu thông tin về liều dùng. Trên bệnh nhân suy thận, liều allopurinol cần được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin [1], nhưng thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận không được mô tả trong các báo cáo ADR được nghiên cứu. Ở những bệnh nhân có suy thận mắc kèm, sự tích lũy oxypurinol – chất chuyển hóa còn hoạt tính của allopurinol là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự phát triển phản ứng quá mẫn [66]. Liều khởi đầu cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng, tuy nhiên, chúng tôi không thể đánh giá do nghiên cứu của chúng tôi chỉ hồi cứu dựa trên báo cáo ADR. Nghiên cứu EuroSCAR cho thấy nguy cơ mắc SJS, TEN cao hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng allopurinol liều hàng ngày từ 200 mg trở lên so với nhóm bệnh nhân dùng liều thấp hơn 200 mg/ngày [48], [66]. Mức liều allopurinol 300 mg/lần (88,6%) được dùng phổ biến trên các bệnh nhân chúng tôi khảo sát. Đây có thể là một trong số các nguyên nhân dẫn đến số lượng bệnh nhân mắc SJS, TEN không hề nhỏ (14/56 trường hợp).

Trước tình hình ghi nhận phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do sử dụng allopurinol, ngày 25/2/2013, Cơ quan Quản lý dược phẩm Pháp (ANSM) có thông báo gửi đến các cán bộ y tế. Theo đó 60% các trường hợp nhiễm độc da nghiêm trọng liên quan đến allopurinol là có thể phòng tránh được nếu tuân thủ đúng chỉ định dùng thuốc. ANMS yêu cầu các cán bộ y tế cần kê đơn allopurinol theo đúng chỉ định phê duyệt và liều theo khuyến cáo, đồng thời theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, phát hiện sớm

và có biện pháp xử trí kịp thời khi bệnh nhân phát ban hoặc có các phản ứng quá mẫn khác [73] . Những thông tin này cho thấy sự cần thiết phải kê đơn cũng như sử dụng thuốc hợp lý góp phần giảm thiểu những rủi ro do thuốc có thể gây ra cho bệnh nhân. Tại Việt Nam, ngày 11/9/2013, Cục Quản lý Khám chữa bệnh đã có công văn số 789/KCB-NV ngày 11/09/2013 cảnh báo về phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do allopurinol và khuyến cáo cán bộ y tế tuân thủ đúng chỉ định của allopurinol được nêu trong Dược thư Quốc gia Việt Nam [7].

Như vậy, với mô hình hợp tác giữa Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc Gia đã phát huy được hiệu quả trong theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị. Thuốc có tỷ lệ gây dị ứng cao nhất là allopurinol được hồi cứu lại dữ liệu trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia về phản ứng có hại để phát hiện tín hiệu. Trong nghiên cứu này, việc đánh giá tín hiệu bước đầu liên quan đến allopurinol vẫn còn một số hạn chế như thông tin trong báo cáo ADR không đầy đủ, đặc biệt trong thông tin về biểu hiện ADR được mô tả trong báo cáo còn nghèo nàn khiến việc quy kết phản ứng dị ứng da nghiêm trọng còn gặp nhiều khó khăn. Thêm vào đó, hạn chế về nhận thức của cán bộ y tế với công tác báo cáo làm cho số lượng báo cáo ADR ghi nhận được chưa phản ánh được tình hình sử dụng thuốc trên thực tế. Tuy vậy, kết quả ghi nhận được qua việc khảo sát phản ứng dị ứng thuốc do allopurinol trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam rất đáng lưu ý và hữu ích trong công tác điều trị trên lâm sàng.

## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### 1. KẾT LUẬN

Hoạt động phối hợp giữa Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm DI & ADR Quốc Gia trong theo dõi và báo cáo phản ứng dị ứng thuốc ghi nhận trên bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng đã đem lại hiệu quả nhất định thể hiện ở việc tăng số lượng báo cáo ADR thu được so với số lượng báo cáo ADR của toàn Bệnh viện Bạch Mai trong cùng thời điểm cũng như so với các năm trước đó. Thêm vào đó, hoạt động này giúp Trung tâm DI & ADR Quốc Gia ghi nhận được các thể lâm sàng dị ứng thuốc đặc trưng, nặng và hiếm gặp, ít được ghi nhận trong các báo cáo ADR thông thường từ các bệnh viện khác.

*1. Với 6 tháng triển khai hoạt động, chúng tôi đã khảo sát được tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai và rút ra được các kết luận như sau:*

- Về đặc điểm bệnh nhân: bệnh nhân điều trị nội trú (77,2%) chiếm tỷ lệ vượt trội, phần lớn ở độ tuổi 18-60 tuổi (65,4%), đa số là nam giới (61,4%), ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng phần lớn là dị ứng thuốc.
- Về phản ứng dị ứng thuốc: phản ứng dị ứng thuốc đa dạng, chủ yếu xuất hiện sau khi dùng thuốc vài ngày hoặc vài tuần (41,7%). Mày đay thường gặp nhất (36,4%) tiếp đó là DRESS (22,0%) và phù Quincke (15,9%). Tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng SJS, TEN, AGEP... đều có báo cáo. Số phản ứng dị ứng ở mức độ nặng cao nhất chiếm tỷ lệ nhiều nhất (42,5%).
- Về thuốc nghi ngờ gây dị ứng: nhóm thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân chiếm tỷ lệ cao nhất (57%). Các họ dược lý được báo nhiều nhất gồm kháng khuẩn beta-lactam (20,5%), thuốc điều trị lao (16,7%), thuốc điều trị gout (11,8%), thuốc giảm đau và hạ sốt khác (7,5%), thuốc chống động kinh (5,9%), NSAIDs (5,4%). Có

66 loại thuốc nghi ngờ gây dị ứng, chủ yếu dùng đường uống (87,1%), đứng đầu là allopurinol (11,3%).

2. *Tổng kết về các phản ứng dị ứng của allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn 2006-2013 chúng tôi đưa ra các kết luận:*

- Dị ứng do allopurinol có thể biểu hiện trên nhiều cơ quan khác nhau, xuất hiện chủ yếu trong vòng 1 tháng sau khi dùng thuốc, hầu hết đều có biểu hiện dị ứng trên da và niêm mạc, đa số đều ở mức độ nặng. Ngứa (23,3%) và ban da (21,9%) là hai triệu chứng thường gặp nhất, DRESS và SJS chiếm tỷ lệ cao, tương ứng là 20,5% và 17,8%.

- Bệnh nhân dị ứng với allopurinol phần lớn dùng thuốc với mức liều 300 mg/lần và tổng liều dùng đa số là 300 mg/ngày với chỉ định phù hợp. Tuy nhiên có những bệnh nhân được dùng liều chưa hợp lý và tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định không phù hợp là khá cao (42,9%). Tín hiệu về phản ứng da nghiêm trọng liên quan đến allopurinol trong cơ sở dữ liệu của Việt Nam đã được hình thành với PRR = 45,3 (2006-2013) khẳng định thêm rằng allopurinol thực sự là nhóm thuốc có nguy cơ cao gây phản ứng da nghiêm trọng.

## 2. ĐỀ XUẤT

- Nhân rộng mô hình phối hợp khoa lâm sàng, Khoa Dược Bệnh viện và Trung tâm DI & ADR Quốc Gia trong theo dõi và báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại các khoa điều trị trong bệnh viện nhằm thu được nhiều hơn số lượng báo cáo ADR, đặc biệt đối với những ADR hiếm gặp, nghiêm trọng, đồng thời góp phần nâng cao nhận thức của nhân viên y tế trong việc báo cáo phản ứng có hại của thuốc.

- Thường xuyên cập nhật trong Cơ sở dữ liệu mức độ nghiêm trọng của ADR xảy ra với mỗi loại thuốc, từ đó đưa ra tín hiệu cảnh báo về an toàn thuốc.

- Các cán bộ y tế cần phải tuân thủ đúng theo quy định của Dược thư Quốc gia Việt Nam về liều dùng, chỉ định, thận trọng khi sử dụng allopurinol cho bệnh nhân. Theo dõi, giám sát, phát hiện, xử trí và báo cáo kịp thời về Trung tâm DI & ADR Quốc gia các ADR xảy ra trên bệnh nhân, nhất là các ADR nghiêm trọng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y Tế (2012), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, tr. 65-69.
2. Bộ Y Tế, Bệnh viện Bạch Mai (2012), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*, NXB Y học, tr. 769-774.
3. Bộ môn Dị ứng, Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn (1998), Tình hình dị ứng do thuốc và hóa chất ở Hà Nội, Hà Tây, Đề xuất những biện pháp có hiệu quả để phát hiện sớm và hạn chế hậu quả, Đề tài cấp bộ, Trường Đại học Y Hà Nội
4. Bộ Y Tế (2013), "Hướng dẫn hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Ban hành kèm theo Quyết định 1088 của Bộ trưởng Bộ Y tế", tr. 1-13.
5. Bộ Y Tế (2001), *Bảng phân loại quốc tế bệnh tật ICD-10*, NXB Y Học.
6. Bộ Y Tế, Cục Quản lý Dược (2014), "Công văn số 687/QLD-ĐK cập nhật cảnh báo nguy cơ phản ứng phụ nghiêm trọng trên da của thuốc chứa hoạt chất paracetamol".
7. Bộ Y Tế, Cục Quản lý, Khám chữa bệnh (2013), "Công văn số 789/KCB-NV cảnh báo về phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do dùng thuốc allopurinol".
8. Đỗ Ngọc Trâm (2013), Khảo sát tình hình báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2011 – 2012, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
9. Hoàng Kim Huyền (chủ biên) (2011), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr. 87-102, 105-115.
10. Lê Thị Thùy Linh (2013), Báo cáo tự nguyện phản ứng có hại của thuốc kháng lao ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn từ 2009 – 2011, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội.

11. Lê Văn Khang , Phan Quang Đoàn (1993), "Tình hình dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1981-1990)", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 170(4), tr. 25-26.
12. Nguyễn Duy Cương, Nguyễn Hữu Quỳnh (chủ nhiệm công trình) (1999), *Từ điển bách khoa Dược học*, NXB từ điển bách khoa, tr. 181-182.
13. Nguyễn Minh Thành (2010), Tổng hợp và đánh giá tình hình báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2006-2008, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
14. Nguyễn Thị Bích Yến, Nguyễn Hữu Lâm (2012), "Phản ứng với thuốc chống lao: nghiên cứu hồi cứu tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch", *Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*, 16(4), tr. 215-221.
15. Nguyễn Thị Vân (2004), "Tìm hiểu tình hình dị ứng thuốc của bệnh nhân nằm điều trị tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai năm 1999", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 302(9), tr. 17-20.
16. Nguyễn Văn Đoàn (2011), *Dị ứng thuốc*, NXB Y học, pp. 24-135, 157-195.
17. Nguyễn Văn Đoàn (2006), "Một số thể dị ứng thuốc có bọt nước: đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và mô bệnh học", *Tạp chí Y học thực hành*, 524(5), tr. 21-23.
18. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu dị ứng thuốc chống lao trên bệnh nhân lao điều trị nội trú tại Viện Lao và bệnh phổi TW (1998-2003)", *Tạp chí nghiên cứu Y học*, (4), tr. 52-57.
19. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu dị ứng thuốc điều trị bệnh Gút đặc hiệu tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 36(3), tr. 33-38.
20. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu hội chứng mày đay cấp do dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng-Miễn Dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai (2001-2005)", *Tạp chí thông tin Y Dược*, (11), tr. 30-34.



21. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu hội chứng Stevens-Johnson và Lyell do dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai (1997-2002)", *Tạp chí nghiên cứu Y học*, (1), tr. 57-63.
22. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu mày đay-phù Quincke do dị ứng thuốc", *Tạp chí Y học thực hành*, (3), tr. 69-72.
23. Nguyễn Văn Đoàn (2004), "Tìm hiểu nguyên nhân và đặc điểm lâm sàng dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y học thực hành*, (6), tr. 25-28.
24. Nguyễn Văn Đoàn (2002), "Tình hình dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai trong 20 năm (1981-2000)", *Tạp chí thông tin Y Dược*, (2), tr. 17-19.
25. Nguyễn Văn Đoàn (1999), "Một số kết quả nghiên cứu dị ứng thuốc chống động kinh carbamazepin tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai 1991-1998", *Tạp chí thông tin Y Dược*, (9), tr. 32-35.
26. Nguyễn Văn Đoàn, Hồ Kim Thanh (2005), "Nghiên cứu dị ứng thuốc ở nhân viên bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí nghiên cứu Y học*, (4), tr. 28-33.
27. Nguyễn Văn Đoàn, Lê Huyền My, Hoàng Thị Thúy, Đỗ Thị Phương Chung (2001), "Bước đầu nghiên cứu dị ứng thuốc nhóm sufamid", *Tạp chí Y học thực hành*, (12), tr. 27-30.
28. Nguyễn Văn Đoàn, Phạm Kim Dung (2010), "Nghiên cứu hội chứng hồng ban nhiễm sắc cố định do dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai (1998-2007)", *Tạp chí Y học lâm sàng*, (50), tr. 54-68.
29. Phạm Công Chính (2008), "Một số nhận xét về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai và Viện Da liễu Quốc gia", *Tạp chí Y học thực hành*, 608+609(5), tr. 124-127.

30. Phạm Hoàng Khâm (2011), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh dị ứng thuốc tại khoa da liễu bệnh viện 103 (1998-2007)", *Tạp chí Y học Việt Nam*, (2), tr. 8-11.
31. Phạm Mạnh Cường, Nguyễn Văn Đoàn, Ngô Diễm Ngọc, Phạm Thị Phương Thảo, Nguyễn Biên Thùy (2002), "Nghiên cứu viêm da do dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai (1994-2001)", *Tạp chí Y học thực hành*, (10), tr. 41-43.
32. Phạm Văn Hiến (2011), *Da liễu học*, NXB Giáo dục, tr. 47-56.
33. Phạm Văn Song, Nguyễn Hữu Quỳnh (2008), *Bách khoa thư bệnh học, tập 1, tập 4*, NXB Giáo Dục, tr. 52, 79-81,130-133,141-144
34. Phạm Văn Thúc, Nguyễn Thị Bích Yến (1993), "Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và tính chất dị ứng thuốc trong 5 năm (1986-1990) tại bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 170(4), tr. 16-21.
35. Phan Quang Đoàn (1998), "Dị ứng thuốc chống lao ở những bệnh nhân đang điều trị", *Tạp chí Y học thực hành*, 347(4), tr. 16-18.
36. Trần Nhân Thắng (2013), "Tổng hợp và phân tích các báo cáo ADR của Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2006-2011", *Tạp chí Y học thực hành*, (7), tr. 5-9.
37. Trường Đại học Y Hà Nội (2012), *Dị ứng*, tr. 51-81.

## **TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

38. American Society of Health-system Pharmacist (2013), *AHFS Drug Information*, 92:16, pp. 3621-3625.
39. Aronson JK. (2006), *Meyer's side effect 15th*, Elsevier Science, pp. 80-81.
40. Atzori L. et al (2012), "Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department –Cagliari University (Italy)", *JEADV*, (26), pp. 1424–1430.
41. Bernard Y-H. Thong, Teck-Choon Tan (2011), "Epidemiology and risk factors for drug allergy", *BJCP*, 71(5), pp. 684-695.

42. Brian A., Nghia H. (2013), *Drug Allergy Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*, Springer, pp. 3, 8, 9, 24, 25, 131, 320.
43. Chun-Yu Wei et al. (2012), "A recently update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions.", *Drug Metab. Pharmacokinet*, 27(1), pp. 132-134.
44. David A. Khan, Roland Solensky (2010), "Drug allergy", *J Allergy clin immunol* 125(2), pp. S126,131-135.
45. Ding WY1, Lee CK, Choon SE. (2010), "Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia.", *Int J Dermatol*, 49(7), pp. 834-841.
46. European Medicines Agency (2006), *Guidelines on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system*, pp. 5-7.
47. Felix Arellano, Jose A. Sacristan (1993), "Allopurinol hypersensitivity syndrome review", *The Annals of Pharmacotherapy*, (27), pp. 337-341.
48. Halevy et al . (2008), "Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel", *J Am Acad Dermatol*, 58(1), pp. 25-32.
49. Hazell L., Shakir S. A. (2006), "Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review", *Drug saf*, 29(5), pp. 385-96.
50. Huang H. Y., Luo X. Q., Chan L. S., Cao Z. H., Sun X. F., Xu J. H. (2011), "Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population", *Clin Exp Dermatol*, 36(2), pp. 135-41.
51. Hy lee (2008), "Allopurinol-induced StevensesJohnson syndrome and toxic epidermal necrolysis", *J Am Acad Dermatol*, 59(2), pp. 352, 353.
52. Inomata N. (2012), "Recent advances in drug-induced angioedema.", *Allergol Int*, 61(4), pp. 545-557.

53. Kim S. C., Newcomb C., Margolis D., Roy J., Hennessy S. (2013), "Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study", *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(4), pp. 578-84.
54. Lee H Y (2008), "Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction?", *Singapore Med*, 49(5), pp. 384.
55. Lee H. Y., Tay L. K., Thirumoorthy T., Pang S. M. (2010), "Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients", *Singapore Med J*, 51(10), pp. 767-774.
56. Mirakian R (2008), "BSACI guidelines for the management of drug allergy", *Clinical and experimental Allergy*, 39, pp. 44-57.
57. Pascal Demoly, Jean Bousquet (2001), "Epidemiology of drug allergy", *Allergy and Clinical Immunology*, 1, pp. 305-309.
58. Pelekanos J (1991), "Allergic rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management", *Epilepsia*, 32(4), pp. 554-559.
59. Ralph I Edwards, Jeffrey K Aronson (2000), "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management", *The Lancet*, 356, pp. 1255-1259.
60. Rawlins MD (1981), "Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs", *BMJ*, 282, pp. 974-976.
61. Rebecca Gruchalla (2000), "Understanding drug allergies", *J Allergy clin immunol* 105(6), pp. S638- 642.
62. Rebecca S Gruchalla (2000), "Adverse drug reactions: clinical assessment of drug induced disease", *the Lancet*, 356, pp. 1505-1506.
63. Richard Warrington , Fanny Silviu-Dan (2011), "Drug allergy", *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, available from, (<http://www.aacijournal.com/content/7/S1/S10>), 7, pp. S1-S10.
64. Roland Solensky, Khan David A. (2010), "Drug allergy: an updated practice parameter", *Annals of allergy, asthma & immunology*, 105, pp. 273.e16-49.

65. Sharma V. K., Sethuraman G., Kumar B. (2001), "Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India", *J Postgrad Med*, 47(2), pp. 95-99.
66. Sheena N. Ramasamy et al. (2013), "Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of all pulished cases 1950-2012", *Drug saf*, (35), pp. 953-969.
67. Sweetman Sean C (2009), *Martindal*, Pharmaceutical Press, pp. 552-553.
68. Werner J Pichler (2014), "Drug allergy: Classification and clinical features", *uptodate.com*, *Wolters Kluwer*.
69. WHO (2013), *Appendices to Monitoring and Reporting Adverse Events*, pp. 135.
70. WHO (2013), *Glossary of terms used in Pharmacovigilance*, p. 1.
71. WHO (2012), *WHO Adverse Reaction Terminology*.
72. WHO (2004), *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*, Geneva, p. 7.

#### **TRANG WEB**

73. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Allopurinol-et-risque-de-survenue-de-toxidermies-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Truy cập ngày 07/05/1014.
74. <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/phanungcohai.aspx>. Truy cập ngày 26/04/2014.
75. [http://diungmiendich.com.vn/diung/serviceView\\_269\\_473.html](http://diungmiendich.com.vn/diung/serviceView_269_473.html). Truy cập ngày 23/04/2014.
76. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Truy cập ngày 14/04/2014.
77. [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/drugallergy/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/drugallergy/). Truy cập ngày 17/04/2014.
78. <http://regiscar.uni-freiburg.de/>. Truy cập ngày 25/04/2014.

79. [http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8734/SPC/Arcoxia+30mg%2c+60+m%2c+90+mg+%26+120+mg+Film-coated+Tablets/#undesirable\\_effects](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8734/SPC/Arcoxia+30mg%2c+60+m%2c+90+mg+%26+120+mg+Film-coated+Tablets/#undesirable_effects). Truy cập ngày 09/05/2014.

## PHỤ LỤC 1: Biểu mẫu báo cáo của Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng

### **BÁO CÁO PHẢN ỨNG DỊ ỨNG THUỐC**

*Thông tin về người báo cáo, bệnh nhân và đơn vị báo cáo sẽ được bảo mật*

Nơi báo cáo: TT DƯ-MDLS, BV Bạch Mai	
Mã bệnh án:	Ngày vào / Ngày ra
Mã do Trung tâm Quốc gia quản lý	

Tình trạng báo cáo:     Điền form                       Theo dõi                       Hoàn thành

THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN							
1. Họ tên:		2. Tuổi:		3. Giới: <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ		4. Cân nặng:    kg	
THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG DỊ ỨNG CỦA THUỐC							
5. Ngày xuất hiện phản ứng:				6. Phản ứng xuất hiện sau lần cuối cùng dùng thuốc bao lâu?			
7. Mô tả phản ứng: <input type="checkbox"/> Ban đỏ không bong da <input type="checkbox"/> Mụn mủ <input type="checkbox"/> Ban đỏ bong da <input type="checkbox"/> Hoại tử da <input type="checkbox"/> Ban đỏ nhạy cảm với ánh sáng <input type="checkbox"/> Ban sẩn không xác định <input type="checkbox"/> Mụn nước bong nước <input type="checkbox"/> Loét < 2 hốc tự nhiên <input type="checkbox"/> Ban dạng xuất huyết <input type="checkbox"/> Loét ≥ 2 hốc tự nhiên <input type="checkbox"/> Mày đay <input type="checkbox"/> Sốt <input type="checkbox"/> Phù Quincke <input type="checkbox"/> Gan, lách, hạch to <input type="checkbox"/> Biểu hiện hô hấp..... <input type="checkbox"/> Biểu hiện tiêu hóa..... <input type="checkbox"/> Biểu hiện tuần hoàn.....				8. Chẩn đoán thể lâm sàng dị ứng thuốc: <input type="checkbox"/> Mày đay <input type="checkbox"/> Phù Quincke <input type="checkbox"/> Viêm mạch <input type="checkbox"/> Sốc phản vệ <input type="checkbox"/> Co thắt phế quản <input type="checkbox"/> Hồng ban đa dạng <input type="checkbox"/> Ban mụn mủ cấp toàn thân <input type="checkbox"/> Hội chứng quá mẫn do thuốc (DIHS/DRESS) <input type="checkbox"/> Hồng ban nhiễm sắc cố định <input type="checkbox"/> Hội chứng Stevens - Johnson <input type="checkbox"/> Hoại tử thượng bì nhiễm độc <input type="checkbox"/> Khác.....			
9. Tiền sử:				10. Xét nghiệm liên quan			
11. Mức độ nghiêm trọng: <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Để lại dị tật <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng			12. Xử trí phản ứng:		13. Kết quả sau xử trí: <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng		
THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY PHẢN ỨNG DỊ ỨNG							
STT	14. Thuốc nghi ngờ	Đường dùng	Liều dùng 1 lần	Số lần dùng trong ngày	Ngày điều trị		Lý do dùng thuốc
					Bắt đầu	Kết thúc	
1							
2							
3							
15. Ngừng giảm liều thuốc, phản ứng dị ứng có cải thiện không? Thuốc 1: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không ngừng/giảm liều Thuốc 2: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không ngừng/giảm liều Thuốc 3: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không ngừng/giảm liều				16. Tái sử dụng thuốc, phản ứng dị ứng có xuất hiện lại không? Thuốc 1: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không tái sử dụng Thuốc 2: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không tái sử dụng Thuốc 3: <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Không tái sử dụng			
17. Chi phí điều trị dị ứng thuốc:							
THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO							
18. Họ tên:				Nghề nghiệp/chức vụ:			
Điện thoại:				Ngày báo cáo:			
Email:							





PHỤ LỤC 3: Danh sách các thuốc nghi ngờ và các ADR do thuốc gây ra

STT	Tên thuốc	Số lượng báo cáo liên quan đến thuốc	ADR gặp phải	Số lượng ADR tương ứng
1	Allopurinol	21	Hội chứng quá mẫn do thuốc	15
			Hội chứng Stevens-Johnson	4
			Hồng ban đa dạng	1
			Ban mụn mủ cấp toàn thân	1
2	Carbamazepin	8	Hội chứng Stevens-Johnson	5
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
			Hồng ban đa dạng	1
3	Ethambutol	8	Mày đay	6
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
4	Pyrazinamid	8	Mày đay	5
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	3
5	Isoniazid	7	Mày đay	4
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	3
6	Paracetamol	7	Mày đay	3
			Mày đay + phù Quincke	1
			Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
			Sốc phản vệ	1
7	Rifampicin	7	Mày đay	4
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	3
8	Streptomycin	7	Mày đay	5
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	2
9	Cefixim	6	Mày đay	4
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
			Phù Quincke	1
10	Amoxicilin	5	Mày đay	4
			Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
11	Ibuprofen	5	Phù Quincke	5

12	Amoxicilin/ Acid clavunalic	4	Mày đay	4
13	Ceftazidim	4	Mày đay	2
			Sốc phản vệ	1
			Phù Quincke	1
14	Ciprofloxacin	4	Mày đay + phù Quincke	1
			Sốc phản vệ	1
			Phù quincke	1
			Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
15	Cloramphenicol	4	Mày đay	1
			Mày đay + phù Quincke	1
			Phù Quincke	1
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
16	Paracetamol/ Ibuprofen	4	Phù Quincke	4
17	Spiramycin/ Metronidazol	4	Mày đay + phù Quincke	1
			Sốc phản vệ	2
			Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
18	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	3	Hồng ban nhiễm sắc cố định	2
			Phù Quincke	1
19	Cephalexin	3	Mày đay	2
			Sốc phản vệ	1
20	Metronidazol	3	Sốc phản vệ	2
			Phù quincke	1
21	Ceftriaxon	3	Mày đay	2
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
22	Alpha chymotrypsin	3	Mày đay	1
			Phù Quincke	1
			Hội chứng Stevens-Johnson	1
23	Penicilin	2	Sốc phản vệ	1
			Mày đay	1
24	Azithromycin	2	Mày đay	2
25	Paracetamol/ Phenylephrin/	2	Mày đay + phù Quincke	1
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1

	Clorpheniramin maleat			
26	Cefetamet	2	Mày đay	1
			Loét miệng họng	1
27	Cefpodoxim	2	Phù Quinke	1
			Loét miệng họng	1
28	Cefuroxim	2	Sốc phản vệ	1
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
29	Erythromycin	2	Mày đay	2
30	Esomeprazol	2	Mày đay	1
			Sốc phản vệ	1
31	Nimesulid	2	Mày đay + phù Quinke	1
			Phù Quinke	1
32	Ofloxacin	2	Mày đay	2
33	Terpin hydrat/ Codein	2	Sốc phản vệ	1
			Mày đay	1
34	Thuốc nam	2	Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
			Hoại tử thượng bì nhiễm độc	1
35	Valproat	2	Mày đay	1
			Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
36	Cefdinir	2	Mày đay	2
37	UC-II	1	Ban đỏ mụn mủ	1
38	Trimethoprim	1	Hồng ban nhiễm sắc cố định	1
39	Tyrothricin	1	Mày đay	1
40	Spiramycin	1	Mày đay	1
41	Salbutamol	1	Sốc phản vệ	1
42	Rowatinex	1	Hội chứng Stevens-Johnson	1
43	Quinolon (không rõ thuốc)	1	Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
44	Moxifloxacin	1	Hồng ban đa dạng + ban mụn mủ cấp toàn thân	1
45	Methylprednisolon	1	Sốc phản vệ	1
46	Meropenem	1	Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
47	Meloxicam	1	Phù Quinke	1
48	Loxoprofen	1	Phù Quinke	1
49	Lincomycin	1	Mày đay	1
50	Levomepromazin	1	Hội chứng Stevens-Johnson	1

51	Lamotrigin	1	Hội chứng quá mẫn do thuốc	1
52	Isoniazid/ Rifampicin/ Pyrazinamid	1	Mày đay	1
53	Imipenem/ Cilastatin natri	1	Mày đay	1
54	Etoricoxib	1	Ban đỏ mụn mủ	1
55	Diclofenac	1	Phù Quincke	1
56	Dextromethorphan	1	Sốc phản vệ	1
57	Choline/salicylat/ Benzalkonium chlorid	1	Phù Quincke	1
58	Colchicin	1	Hội chứng Stevens-Johnson	1
59	Codein camphosulfonat/ Sulfoguaiacol/Cao mềm grindelia	1	Mày đay	1
60	Clorpheniramin/ Paracetamol	1	Mày đay	1
61	Clarithromycin	1	Mày đay	1
62	Bisacodyl	1	Phù Quincke	1
63	Betamethason	1	Mày đay	1
64	Ampicilin	1	Hồng ban đa dạng	1
65	Alverin citrat	1	Hội chứng Stevens-Johnson	1
66	Acetazolamid	1	Sốc phản vệ	1
				<b>Tổng= 186</b>

PHỤ LỤC 4: Danh sách ADR được báo cáo và thuốc liên quan

Loại ADR	Số lượng trường hợp (tỷ lệ%)	Thuốc liên quan	Số lượng
Mày đay	75 (38,9%)	Ethambutol	6
		Pyrazinamid	5
		Streptomycin	5
		Rifampicin	4
		Isoniazid	4
		Amoxicilin	4
		Amoxicilin /Acid clavunalic	4
		Cefixim	3
		Paracetamol	4
		Azithromycin	2
		Cephalexin	2
		Ceftazidim	2
		Ceftriaxon	2
		Erythromycin	2
		Ofloxacin	2
		Cefdinir	2
		Cloramphenicol	2
		Alpha chymotrypsin	1
		Betamethason	1
		Cefetamet	1
		Cefixim	1
		Clarithromycin	1
Clorpheniramin/paracetamol	1		
Codein	1		
Camphosulfonat/Sulfoguaiacol/cao mềm grindelia			
Paracetamol/Phenylephrin/ Clorpheniramin maleat	1		

		Nimesulid	1
		Spiramycin/Metronidazol	1
		Ciprofloxacin	1
		Esomeprazol	1
		Imipenem/Cilastatin natri	1
		Isoniazid/Rifampicin/Pyrazinamid	1
		Lincomycin	1
		Penicilin	1
		Spiramycin	1
		Terpin hydrat/Codein	1
		Tyrothricin	1
		Valproat	1
Hội chứng quá mẫn do thuốc	41 (21,2%)	Allopurinol	15
		Isoniazid	3
		Pyrazinamid	3
		Rifampicin	3
		Streptomycin	2
		Carbamazepin	2
		Ethambutol	2
		Paracetamol/Phenylephrin/ Clorpheniramin maleat	1
		Cefixim	1
		Cefuroxim	1
		Cloramphenicol	1
		Lamotrigin	1
		Ceftriaxon	1
		Meropenem	1
		Paracetamol	1
		Kháng sinh quinolon ( không rõ thuốc)	1
		Thuốc nam	1
		Valproat	1
Phù quincke	29 (15,0%)	Ibuprofen	5
		Paracetamol/Ibuprofen	4
		Nimesulid	2
		Ciprofloxacin	2
		Choramphenicol	2
		Alpha chymotrypsin	1

		Bisacodyl	1
		Cefixim	1
		Cefpodoxim	1
		Ceftazidim	1
		Choline salicylate/Benzalkonium chlorid	1
		Diclofenac	1
		Loxoprofen	1
		Meloxicam	1
		Metronidazol	1
		Sulfamethoxazol/Trimethoprim	1
		Paracetamol/Phenylephrin/ Clorpheniramin maleat	1
		Paracetamol	1
		Spiramycin/Metronidazol	1
Sốc phản vệ	16 (8,3%)	Metronidazol	2
		Spiramycin/Metronidazol	2
		Terpin hydrat/Codein	1
		Acetazolamid	1
		Cephalexin	1
		Ceftazidim	1
		Cefuroxim	1
		Esomeprazol	1
		Methylprednisolon	1
		Ciprofloxacin	1
		Paracetamol	1
		Penicilin	1
		Salbutamol	1
Dextromethorphan	1		
Hội chứng Stevens-Johnson	14 (7,3%)	Carbamazepin	5
		Allopurinol	4
		Alverin citrat	1
		Colchicin	1
		Alpha chymotrypsin	1
		Levomepromazin	1

		Rowatinex	1
Hồng ban nhiễm sắc cố định	7 (3,6%)	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	2
		Paracetamol	1
		Spiramycin/Metronidazol	1
		Trimethoprim	1
		Ciprofloxacin	1
		Amoxicilin	1
Hồng ban đa dạng	4 (2,1%)	Allopurinol	1
		Carbamazepin	1
		Ampicilin	1
		Moxifloxacin	1
Ban đỏ mụn mủ	2 (1,0%)	Etoricoxib	1
		UC-II	1
Loét miệng họng	2 (1,0%)	Cefetamet	1
		Cefpodoxim	1
Ban mụn mủ cấp toàn thân	2 (1,0%)	Allopurinol	1
		Moxifloxacin	1
Hoại tử thượng bì nhiễm độc	1 (0,6%)	Thuốc nam	1
	<b>Tổng = 193</b>		<b>Tổng = 193</b>