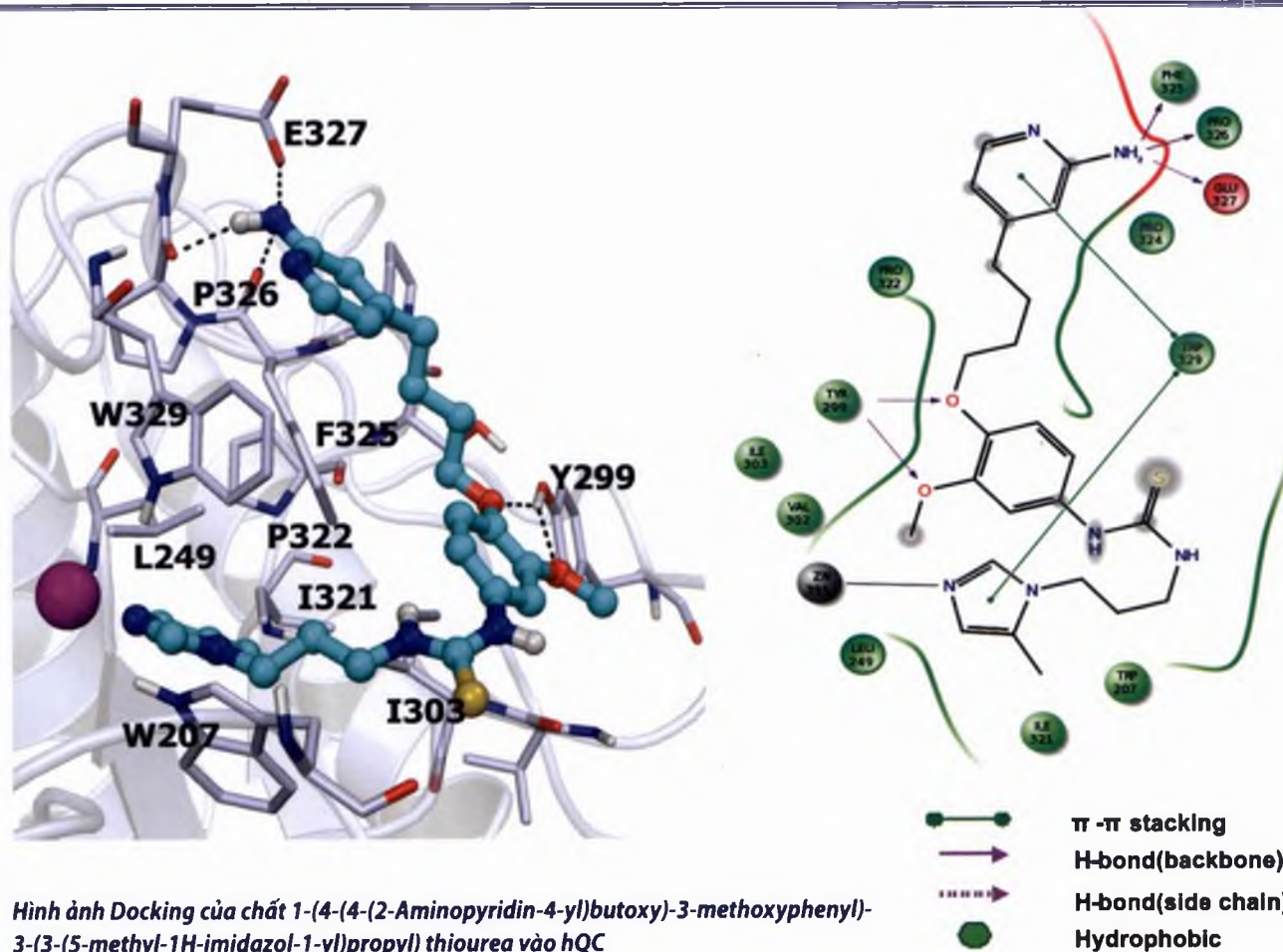


Tạp chí

Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION



Hình ảnh Docking của chất 1-(4-(4-(2-Aminopyridin-4-yl)butoxy)-3-methoxyphenyl)-3-(3-(5-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl) thiourea vào hQC



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội
Website: <http://hup.edu.vn>

ISSN 1859-364X

Tập 8 - Tr: 1-40

Số 5/2017

MỤC LỤC

Số 5, 2017

CONTENTS

No5, 2017

BAI NGHIEN CUU

RESEARCH

-
- 2** Tổng hợp và thử tác dụng ức chế enzym glutaminyl cydase của một số dẫn chất piperazin của *N*-(5-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl-*N'*-(3-methoxy-4-ethoxyphenyl)thiourea
Trần Phương Thảo, Trần Thị Thu Hiền
Synthesis and human glutaminyl cydase inhibition activity of some new piperazine derivatives of *N*-(5-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl-*N'*-(3-methoxy-4-ethoxyphenyl)thiourea
Tran Phuong Thao, Tran Thi Thu Hien
-
- 8** Phân tích thực trạng sử dụng và chỉ định kháng sinh cho trẻ em dưới 5 tuổi ở huyện Ba Vì, Hà Nội
Nguyễn Quỳnh Hoa, Nguyễn Thị Kim Chúc
Analysis of the actual use of antibiotics and pediatric indications of antibiotics for children under age of 5 in Ba Vi district, Hanoi
Nguyen Quynh Hoa, Nguyen Thi Kim Chuc
-
- 14** Chi phí y tế trực tiếp các gãy xương liên quan đến loãng xương
Phạm Nữ Hạnh Vân, Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Thị Kiều Oanh, Hà Thu Huyền, Vũ Thị Thu Hương, Nguyễn Văn Tuấn
Analysis of direct medical costs of osteoporotic fracture
Pham Nu Hanh Van, Nguyen Thanh Binh, Nguyen Thi Kieu Oanh, Ha Thu Huyen, Vu Thi Thu Huong, Nguyen Van Tuan
-
- 19** Phân vệ với kháng sinh: tiếp cận từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2010 - 2015
Đặng Bích Việt, Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Hoàng Anh, Trần Thúy Ngân, Võ Thị Thu Thủy, Phạm Phương Liên
Analysis of antibiotic-associated anaphylaxis in Vietnam in the period of 2010 - 2015
Dang Bich Viet, Nguyen Thanh Binh, Nguyen Hoang Anh, Tran Thuy Ngan, Vo Thi Thu Thuy, Pham Phuong Lien
-
- 25** Đánh giá tác dụng kích thích tăng sinh nguyên bào sợi 142-BR của thân rễ cây Ráy (*Alocasia odora* (Roxb.) Koch.) *in vitro*
Peter J. Hylands, Lê Việt Dũng
In vitro proliferation activity of the rhizomes *Alocasia odora* (Roxb.) Koch. on human normal skin fibroblasts 142-BR
Peter J. Hylands, Le Viet Dung
-
- 29** Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ dùng thuốc trên bệnh nhân tăng huyết áp điều trị ngoại trú tại bệnh viện Tím Hà Nội
Nguyễn Hữu Duy, Nguyễn Thành Hải
Analysis of factors affecting medication adherence in hypertensive outpatients at Hanoi Heart Hospital
Nguyen Huu Duy, Nguyen Thanh Hai
-
- 35** **ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC - CẢNH GIÁC DƯỢC**
DRUG INFORMATION & PHARMACOVIGILANCE HIGHLIGHTS
-
- 40** **ĐIỂM TIN HOẠT ĐỘNG**
NEWS POINT



Phản vệ với kháng sinh: tiếp cận từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2010 - 2015

Đặng Bích Việt¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Nguyễn Hoàng Anh¹,
Trần Thúy Ngân¹, Võ Thị Thu Thủy¹, Phạm Phương Liên²
¹Trường Đại học Dược Hà Nội, ²Trường Đại học Y tế công cộng
(Ngày gửi đăng: 01/9/2017 - Ngày duyệt đăng: 04/01/2018)

SUMMARY

Antibiotics-related anaphylaxis cases during 2010 - 2015 in pharmacovigilance database were characterized by retrospective and descriptive study. Of 29,054 spontaneous reports, 13,699 were related to antibiotics, including 2,089 cases of antibiotic-associated anaphylaxis (15.25%) and the rest 11,610 noncases (84.75%). Of these cases, the median age was 42 years with 24.70% under 18 and 27.14% over 60. 40.74% patients had information related to allergy history, in which 25 cases (1.19%) were related to suspected antibiotics and 46 cases (2.20%) had allergy to drugs of same group. As for anaphylactic symptoms, the percentages of cardiovascular, respiratory, skin/mucosal and gastrointestinal ones recorded were 80.76%, 75.39%, 57.83% and 23.79%, respectively. Also, anaphylactic signals were detected with the following two groups of antibiotics: Beta-lactam antibacterials and amphenicol. Regarding specific antibiotics, in accordance with other scientific reports, the association of anaphylaxis with cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime and cefoperazone was evidently highlighted. The other observed signals, including cefepime-, cefadroxil- and chloramphenicol- associated anaphylaxis, were weak due to low number of reports and unsteady instability over time. In conclusion, systematic and routinely screening for anaphylactic signals related to antibiotics proved helpful to risk communication and management in clinical practices and suggested further pharmacoepidemiological studies to confirm signals.

Từ khóa: kháng sinh, phản vệ, phát hiện tín hiệu, ADR, báo cáo tự nguyện, cảnh giác dược.

Đặt vấn đề

Gần đây, hàng loạt các trường hợp phản vệ do kháng sinh để lại hậu quả nghiêm trọng xảy ra tại các bệnh viện trên cả nước đã gây ra nhiều quan ngại đối với cả cán bộ y tế và cộng đồng. Báo cáo phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR) là nguồn dữ liệu quan trọng để phát hiện các tín hiệu an toàn thuốc, từ đó đưa ra cảnh báo và can thiệp kịp thời góp phần giảm thiểu nguy cơ cũng như hậu quả trên người bệnh của ADR. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát đặc điểm các trường hợp phản vệ liên quan đến kháng sinh và phát hiện tín hiệu kháng sinh - phản vệ dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR lưu giữ tại Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của

thuốc (Trung tâm DI &ADR Quốc gia) giai đoạn 2010 - 2015.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu tất cả báo cáo ADR có thuốc nghi ngờ là kháng sinh được gửi về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI &ADR Quốc gia) giai đoạn 2010 - 2015. Các trường hợp phản vệ trong báo cáo được lựa chọn dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán các trường hợp phản vệ của Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ [9], có điều chỉnh cho phù hợp với cơ sở dữ liệu báo cáo ADR lưu trữ tại Trung tâm DI &ADR Quốc gia. Theo đó, báo cáo ADR được xác định là phản vệ (báo cáo phản vệ) nếu thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau: (1) được cán

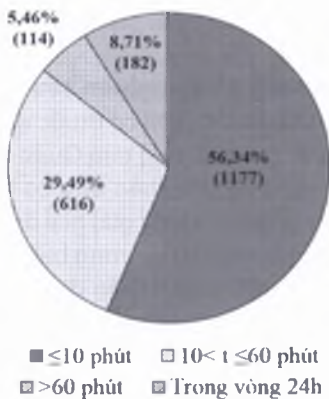


bộ y tế mô tả là sốc phản vệ hoặc phản ứng phản vệ; (2) ADR xuất hiện trong vòng 24 giờ tính từ lần dùng thuốc cuối cùng đồng thời có biểu hiện ít nhất trên 2 trong 4 hệ cơ quan da/niêm mạc - hô hấp - tiêu hóa - tim mạch hoặc có biểu hiện hạ huyết áp nghiêm trọng.

Tín hiệu kháng sinh - phản vệ được xác định thông qua tỷ suất chênh báo cáo ROR (Reporting Odds Ratio). Về nguyên tắc, ROR được tính như tỷ số chênh trong nghiên cứu bệnh chứng. Cụ thể, giá trị $ROR = (a/c) : (b/d)$ với a, b, c, d lần lượt là số ca dùng thuốc X và gặp phản ứng phản vệ, số ca dùng thuốc X và không gặp phản ứng phản vệ, số ca không dùng thuốc X nhưng vẫn gặp phản ứng phản vệ, số ca không dùng thuốc X và không gặp phản ứng phản vệ. Tín hiệu được coi là hình thành trong một giai đoạn nhất định khi thỏa mãn cả 2 điều kiện (1) có ít nhất 2 báo cáo phản vệ liên quan tới kháng sinh/nhóm kháng sinh đó trong khoảng thời gian đánh giá; và (2) cận dưới khoảng tin cậy 95% của ROR lớn hơn 1 ($CI_{95\%} > 1$). Giá trị ROR tương ứng với từng nhóm thuốc kháng sinh/thuốc kháng sinh và khoảng tin cậy 95% được tính toán trong từng giai đoạn, hiệu chỉnh theo tuổi, giới bằng công cụ phân tích hồi quy logistic của phần mềm SPSS 22.

Kết quả nghiên cứu

Từ 29.054 báo cáo ADR giai đoạn 2010-2015, nghiên cứu đã xác định được 13.699 báo cáo liên quan đến kháng sinh, trong đó bao gồm 2.089 báo cáo phản vệ và 11.610 báo cáo không phải phản vệ.



Hình 1. Thời gian xuất hiện phản vệ tính từ lần cuối cùng dùng thuốc

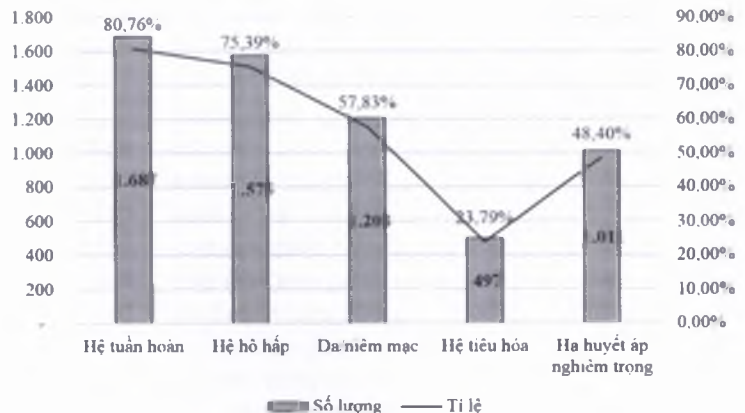
Số lượng báo cáo phản vệ liên quan đến kháng sinh

Tỉ lệ trung bình báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo liên quan tới kháng sinh trong giai đoạn 2010 – 2015 là 15,25%. Cụ thể, năm 2010, có 109 báo cáo phản vệ, chiếm 13,61% trên tổng số báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh. Số lượng và tỉ lệ tương ứng trong các năm 2011, 2012, 2013, 2014 và 2015 lần lượt là 155 (12,85%), 182 (14,97%), 367 (14,60%), 564 (17,14%) và 712 (15,24%).

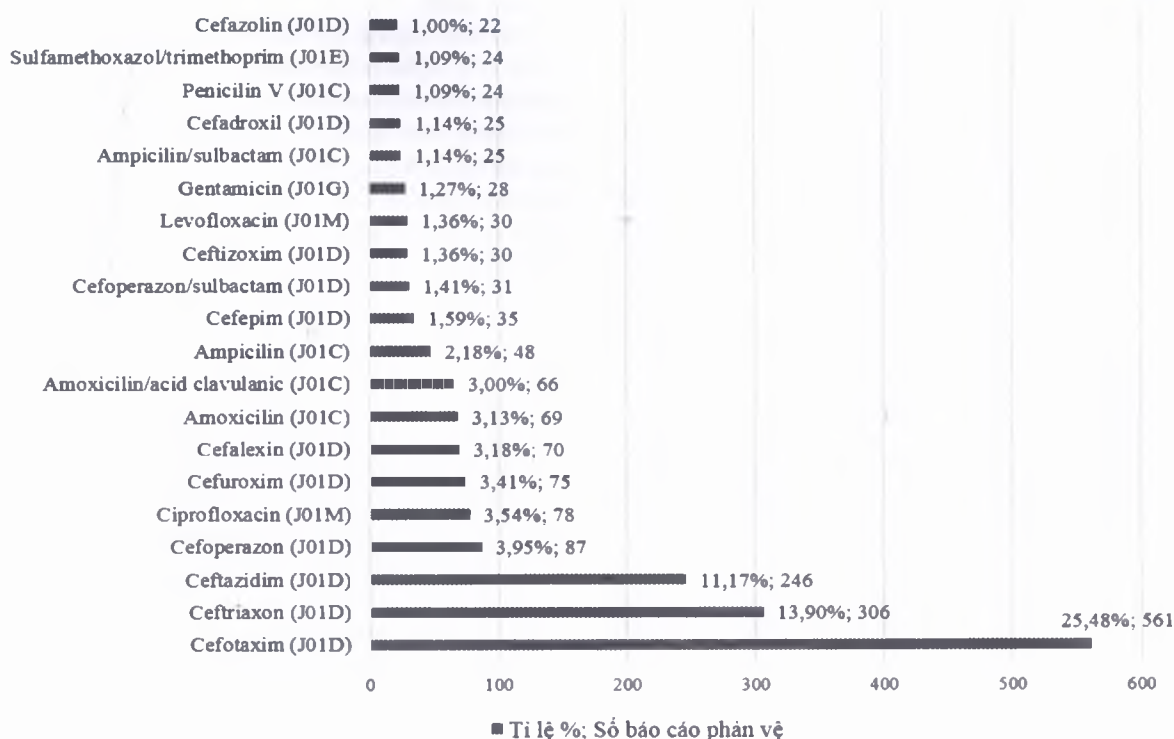
Đặc điểm bệnh nhân trong các báo cáo phản vệ liên quan đến kháng sinh

Tuổi của bệnh nhân trong các báo cáo phản vệ có giá vị trung vị là 42 (khoảng phân vị Q1-Q3: 19-62). Nhóm tuổi phổ biến nhất là nhóm bệnh nhân từ 18 đến 60 tuổi (chiếm 48,15%), sau đó là nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi (chiếm 27,14%) và bệnh nhân dưới 18 tuổi (24,70%). Tỷ lệ nam - nữ chênh lệch không nhiều với 48,87% nam.

Về tiền sử dị ứng, trong 2.089 báo cáo phản vệ, có 1.238 trường hợp (chiếm 59,26%) không ghi nhận thông tin về tiền sử dị ứng của bệnh nhân. Trong những báo cáo còn lại, đáng chú ý có 46 bệnh nhân (chiếm 2,20%) có tiền sử dị ứng với kháng sinh cùng nhóm với thuốc nghi ngờ gây phản vệ (nhóm beta-lactam) và 25 bệnh nhân (chiếm 1,19%) có tiền sử dị ứng với chính kháng sinh nghi ngờ gây phản vệ (bao gồm: 10 báo cáo với amoxicilin, 4 báo cáo với cotrimoxazol, 3 báo cáo với cefalexin, 3 báo cáo với phenoxymethylpenicilin, 2 báo cáo với vancomycin,



Hình 2. Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan



Hình 3. Danh sách 20 kháng sinh nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất

1 báo cáo với ceftriaxon, 1 báo cáo với ceftazidim và 1 báo cáo với cefadroxil).

Thông tin về phản vệ trong các báo cáo phản vệ liên quan đến kháng sinh

Hơn một nửa các trường hợp phản vệ (56,34%) xảy ra trong vòng 10 phút tính từ lần dùng thuốc cuối cùng (Hình 1). Biểu hiện hay gặp nhất là trên tuần hoàn với 80,76% báo cáo, sau đó là hô hấp (75,39%), biểu hiện trên da/niêm mạc (57,83%), biểu hiện trên hệ tiêu hóa ít gặp hơn (23,79%), có 48,40% trường hợp phản vệ có biểu hiện hạ huyết áp nghiêm trọng (Hình 2). 54 trường hợp tử vong đã được ghi nhận trong các báo cáo phản vệ liên quan đến kháng sinh (2,58%).

Thông tin về kháng sinh nghi ngờ trong báo cáo phản vệ

2.089 báo cáo phản vệ trong mẫu nghiên cứu tương ứng với 2.202 lượt sử dụng kháng sinh, được chia thành 9 nhóm theo mã ATC, được mô tả trong Bảng 1. Trong đó, nhóm beta-lactam khác (J01D) được ghi nhận nhiều nhất với 1.600 báo cáo (chiếm

72,66%), xếp thứ hai là nhóm penicilin (J01C) với 286 báo cáo (chiếm 12,99%).

Có 86 kháng sinh khác nhau là thuốc nghi ngờ trong các báo cáo phản vệ. Danh sách 20 kháng sinh gây phản vệ nhiều nhất được mô tả trong Hình 3.

Trong 20 kháng sinh có tần suất gây phản vệ cao nhất có đến 16 kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm 12 kháng sinh cephalosporin và 4 kháng sinh penicilin). Ba kháng sinh có tần suất báo cáo cao vượt trội là cefotaxim (25,48%), ceftriaxon (13,90%) và ceftazidim (11,17%). Ba kháng sinh này đều thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Phát hiện tín hiệu kháng sinh - phản vệ

Tín hiệu phản vệ với kháng sinh giai đoạn 2010-2015 được phát hiện ở 2 nhóm kháng sinh là nhóm beta-lactam khác (J01D) với ROR = 1,98 [1,78-2,21] và nhóm amphenicol (J01B) với ROR = 2,38 [1,23-4,59].

Tất cả các thuốc thuộc 2 nhóm có tín hiệu trên tiếp tục được đưa vào phát hiện tín hiệu thuốc kháng sinh - phản vệ và đánh giá sự hình thành tín hiệu



Bảng 1. Thông tin về nhóm kháng sinh nghi ngờ gây phản vệ và giá trị ROR hiệu chỉnh của các nhóm kháng sinh với phản vệ giai đoạn 2010-2015

Nhóm kháng sinh (Mã ATC)	Số lượt	Tỷ lệ % (n=2.202)	Số báo cáo phản vệ	Số báo cáo không phải phản vệ	ROR* [CI95%]
Kháng sinh beta-lactam khác (cephalosporin, carbapenem) (J01D)	1.600	72,66	1.597	7.324	1,98 [1,78-2,21]
Nhóm beta-lactam, các penicilin (J01C)	286	12,99	283	1.659	0,95 [0,83-1,09]
Nhóm quinolon (J01M)	125	5,68	125	1.511	0,38 [0,31-0,46]
Nhóm aminoglycosid (J01G)	68	3,09	68	668	0,52 [0,40-0,67]
Nhóm sulfonamid và trimethoprim (J01E)	38	1,73	37	235	0,86 [0,60-1,22]
Nhóm macrolid và lincosamid (J01F)	20	0,91	20	349	0,33 [0,21-0,52]
Nhóm amphenicol (J01B)	13	0,59	13	30	2,38 [1,24-4,59]
Kháng sinh phối hợp (J01R)	2	0,09	2	19	0,54 [0,12-2,31]
Các kháng sinh khác (J01X)	50	2,27	50	461	0,61 [0,45-0,82]

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới

theo từng giai đoạn tích lũy. Kết quả cho thấy có 8 hoạt chất được phát hiện tín hiệu với phản vệ ít nhất trong một giai đoạn tính toán là cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, cefepim, cefadroxil và cloramphenicol. Giá trị ROR hiệu chỉnh của những kháng sinh có sự hình thành tín hiệu tại ít nhất 1 giai đoạn được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. ROR hiệu chỉnh của các kháng sinh có hình thành tín hiệu tại ít nhất 1 giai đoạn tích lũy

Hoạt chất	ROR hiệu chỉnh [CI95%]					
	2010-2015	2010-2014	2010-2013	2010-2012	2010-2011	2010
cefotaxim	1,40 [1,26-1,56]	1,37 [1,2-1,56]	1,51 [1,28-1,78]	1,39 [1,11-1,75]	1,33 [0,99-1,79]	1,22 [0,74-1,99]
ceftriaxon	1,44 [1,25-1,64]	1,30 [1,1-1,54]	1,19 [0,97-1,47]	1,10 [0,83-1,45]	0,97 [0,68-1,39]	1,63 [1,00-2,66]
ceftazidim	1,45 [1,25-1,68]	1,73 [1,45-2,06]	1,85 [1,47-2,32]	2,16 [1,6-2,92]	3,06 [2,1-4,47]	1,71 [0,81-3,58]
cefoperazon	1,47 [1,19-1,82]	1,44 [1,11-1,86]	1,45 [1,04-2,01]	1,29 [0,81-2,06]	1,20 [0,66-2,17]	0,85 [0,29-2,49]
cefepim	1,68 [1,14-2,47]	1,25 [0,76-2,05]	1,13 [0,56-2,25]	1,41 [0,52-3,83]	---	---
cefadroxil	1,76 [1,11-2,76]	1,60 [0,89-2,85]	1,99 [0,96-4,1]	3,09 [1,23-7,79]	4,94 [1,48-16,48]	+++
cefactor	1,19 [0,62-2,29]	0,91 [0,38-2,18]	1,17 [0,44-3,11]	1,46 [0,48-4,44]	1,80 [0,49-6,58]	9,69 [1,54-60,79]
cloramphenicol	2,38 [1,24-4,60]	1,50 [0,6-3,73]	---	---	---	---

+++ : Có báo cáo phản vệ liên quan tới thuốc tính ROR nhưng không có báo cáo không phải phản vệ liên quan đến thuốc đó trong giai đoạn tính ROR

--- : Có ít hơn 2 báo cáo phản vệ liên quan đến thuốc đó trong giai đoạn tính ROR.

Bàn luận

Dựa trên nguồn dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010-2015, nghiên cứu mong muốn cung cấp một hình ảnh toàn diện về tất cả báo cáo phản vệ liên quan đến kháng sinh, đồng thời đưa ra những nhận định ban đầu về mối quan hệ nhân quả giữa kháng sinh - phản vệ thông qua việc phát hiện và theo dõi sự hình thành tín hiệu. Tỷ lệ trung bình báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo liên quan đến kháng sinh là 15,25%.

Khai thác tiền sử dị ứng của bệnh nhân có vai trò rất quan trọng trong việc dự phòng nhằm giảm thiểu các tai biến do phản vệ. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy có đến 59,26% báo cáo không có thông tin này. Đáng chú ý, có 25 trường hợp khai đã có tiền sử dị ứng với chính kháng sinh nghi ngờ gây phản vệ và 46 trường hợp từng dị ứng với kháng sinh cùng nhóm. Trên thực tế, công tác khai thác triệt để tiền sử dị ứng của bệnh nhân chưa được cán bộ y tế thực sự chú trọng.

Hai nhóm kháng sinh được ghi nhận nhiều nhất trong các báo cáo phản vệ là nhóm beta-lactam khác (J01D) và nhóm penicilin (J01C). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu thực hiện tại Bồ Đào Nha trên hệ thống Cảnh báo phản vệ quốc gia trong 4 năm (2007-2010) [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm beta-lactam khác (chủ yếu là kháng sinh cephalosporin) được ghi nhận với tỷ lệ xảy ra phản vệ cao (72,66% báo cáo) gấp hơn 5 lần so với nhóm penicilin (12,99%). Bên cạnh đó, 3 kháng sinh được thống kê có tần suất cao nhất trong các báo cáo phản vệ đều là các cephalosporin (bao gồm cefotaxim, ceftriaxon và ceftazidim). Trong khi đó, nhiều tài liệu lại chỉ ra kháng sinh penicilin luôn được ghi nhận là thuốc có tỷ lệ phản vệ cao nhất [4, 5, 7]. Tham khảo nghiên cứu về tình hình sử dụng kháng sinh thực hiện tại một số bệnh viện tại Việt Nam [1], chúng tôi nhận thấy kháng sinh beta-lactam, đặc biệt là nhóm cephalosporin là nhóm kháng sinh sử dụng nhiều nhất tại bệnh viện. Nguyên nhân có lẽ là do xu hướng sử dụng kháng sinh đã thay đổi, nhóm cephalosporin được dùng phổ biến hơn đối với các bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn nặng [2] khiến tỷ lệ ghi nhận ADR, trong đó có các trường hợp phản vệ với nhóm này theo đó cũng tăng lên.

Nhằm đưa ra những nhận định ban đầu về nguy cơ gặp phản vệ khi sử dụng các nhóm kháng sinh/kháng sinh khác nhau, nghiên cứu đã sử dụng



phương pháp tính tỷ suất chênh báo cáo (ROR) được hiệu chỉnh theo tuổi, giới. Kết quả cho thấy có sự hình thành tín hiệu với phản vệ ở 2 nhóm kháng sinh trong giai đoạn nghiên cứu, cụ thể là nhóm beta-lactam khác (bao gồm nhóm cephalosporin và carbapenem - J01D) với ROR = 1,98 [1,78-2,21] và nhóm amphenicol (J01B) với ROR = 2,38 [1,24-4,59]. Kết quả này cho thấy nguy cơ gặp phản vệ có thể tăng gấp 1,98 lần khi sử dụng nhóm kháng sinh beta-lactam khác và tăng gấp 2,38 lần khi sử dụng nhóm amphenicol so với khi sử dụng những kháng sinh còn lại.

Tín hiệu với phản vệ của kháng sinh cephalosporin cũng được phát hiện trong một nghiên cứu trên báo cáo tự nguyện tại Italia với ROR là 2,36 [1,76 – 3,17] [5]. Khi tiếp tục xác định giá trị ROR với từng hoạt chất trong nhóm kháng sinh này theo nguồn báo cáo ADR tích lũy theo từng năm, chúng tôi đã phát hiện được tín hiệu với phản vệ ở 4 kháng sinh có số báo cáo phản vệ nhiều nhất (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim và cefoperazon) với sự hình thành tín hiệu ít nhất trong 2 giai đoạn liên tiếp và duy trì đến hết giai đoạn 2015. Ngoài ra, 2 kháng sinh cephalosporin khác cũng được phát hiện tín hiệu với phản vệ là cefepim và cefadroxil tuy nhiên khoảng tin cậy khá rộng, tín hiệu trong những giai đoạn gần nhất chưa ổn định (tín hiệu xuất hiện vào năm 2015 nhưng giai đoạn 2014 và 2013 không hình thành) và số lượng báo cáo phản vệ chưa thực sự nhiều (35 báo cáo với cefepim và 25 báo cáo với cefadroxil). Do đó, các tín hiệu này cần được tiếp tục theo dõi và đánh giá trong các giai đoạn tiếp theo. Khi tín hiệu đủ mạnh, sẽ là cơ sở cho việc tiến hành những nghiên cứu dịch tễ sâu hơn để kiểm chứng.

Cloramphenicol là hoạt chất duy nhất thuộc nhóm amphenicol được ghi nhận trong các báo cáo phản vệ. Tín hiệu với phản vệ của thuốc này hình thành trong giai đoạn 2010-2015 với ROR = 2,38 [1,24-4,59]. Thông tin về phản vệ liên quan đến cloramphenicol trong các nghiên cứu khác còn hạn chế và mới chỉ dừng lại ở các báo cáo đơn lẻ từng trường hợp, tín hiệu với phản vệ của hoạt chất này trong các cơ sở dữ liệu khác cũng chưa được phát hiện [3, 6]. Kết quả này gợi ý cho việc tiếp tục theo dõi tín hiệu với phản vệ của cloramphenicol trong các giai đoạn tiếp theo, đặc biệt trong bối cảnh hiện nay, kháng sinh này được sử dụng tương đối hạn chế

do độc tính trên huyết học và tỷ lệ kháng thuốc tương đối cao.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự hình thành tín hiệu phản vệ với nhóm beta-lactam, các penicilin (J01C) và kháng sinh quinolon (J01M) cho dù đây là những nhóm kháng sinh đã được ghi nhận có khả năng gây phản vệ và đã được phát hiện tín hiệu trong nghiên cứu tại Italia [5] với penicilin và một nghiên cứu tại Đức [8] với levofloxacin. Điều này có thể giải thích do sự khác biệt về cơ sở dữ liệu sử dụng giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu thực hiện dựa trên hệ thống báo cáo ADR tự nguyện nên không thể tránh khỏi những hạn chế của cơ sở dữ liệu này. Cụ thể như hiện tượng báo cáo dưới mức thực tế, việc ưu tiên báo cáo phản vệ hay sốc phản vệ do tính chất nghiêm trọng của phản ứng, thông tin báo cáo không đầy đủ, thiếu chính xác, cán bộ y tế nhận định quá mức mức độ nghiêm trọng của phản ứng dị ứng hoặc ước lượng quá mức số báo cáo phản vệ. Ngoài ra một số yếu tố có thể liên quan đến phản vệ như đơn vị sản xuất, dạng bào chế của thuốc... không đủ thông tin để xét đến trong phạm vi nghiên cứu. Nhưng với sự gia tăng nhanh chóng về mặt số lượng, hệ thống báo cáo tự nguyện đã khẳng định được vai trò trong thống kê phân tích và đánh giá hình thành tín hiệu liên quan đến ADR. Phương pháp nghiên cứu được sử dụng trong nghiên cứu này có ưu điểm nổi trội là tương đối dễ thực hiện và chi phí thấp. Việc sử dụng tỷ suất chênh báo cáo ROR để phát hiện tín hiệu liên quan đến phản vệ do kháng sinh cho phép hiệu chỉnh theo tuổi và giới, do đó, tăng tính chính xác của kết quả thu được.

Kết luận

Phản vệ khi sử dụng kháng sinh là một ADR cần được đặc biệt chú ý trong thực hành lâm sàng do tính chất cấp tính, nghiêm trọng và nguy cơ gây tử vong cao. Để giảm thiểu tối đa các trường hợp phản vệ có thể phòng tránh được, cán bộ y tế cần tuân thủ chặt chẽ các quy định về khai thác tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi kê đơn. Trong nghiên cứu, tín hiệu phản vệ với kháng sinh nhóm cephalosporin và chloramphenicol đã được phát hiện. Bên cạnh tín hiệu đã từng được biết tới thì tín hiệu với những kháng sinh có số báo cáo thấp, tín hiệu chưa ổn định (cefepim, cefadroxil và chloramphenicol) cần được tiếp tục theo dõi và đánh giá trong các giai đoạn tiếp theo.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Liên Hương (2014), "Nghiên cứu tình hình sử dụng kháng sinh tại một số bệnh viện Việt Nam", Tài liệu Hội nghị Tổng kết công tác Cảnh giác dược giai đoạn 2012 – 2013, tr. 20-28.
2. Nhóm Nghiên cứu Quốc gia của GARP-Việt Nam (2010), "Phân tích thực trạng: Sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam".
3. Drexel, H., Kirchmair, W., and Dienstl, F. (1981), "Anaphylactic shock after intravenous chloramphenicol", *MMW Munch Med Wochenschr*, 123(18), p. 756.
4. Faria, E. and al, et (2014), "Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments", *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(1), pp. 40-8.
5. Leone, R. and al, et (2005), "Drug-induced anaphylaxis: case/non-case study based on an Italian pharmacovigilance database", *Drug Saf*, 28(6), pp. 547-56.
6. Palchick BA, Funk EA, McEntire JE, Hamory BH (1984), "Anaphylaxis due to chloramphenicol", *Am J Med Sci*, 288(1), pp. 43-5.
7. Patel, T. K., et al. (2014), "Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review", *Indian J Crit Care Med*, 18(12), pp. 796-806.
8. Sachs, B. and al, et (2006), "Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use", *Drug Saf*, 29(11), pp. 1087-100.
9. Sampson, H. A. and al, et (2006), "Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium", *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), pp. 391-7.