



TẦM SOÁT BIẾN CỐ BẤT LỢI THÔNG QUA KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Vũ Đình Hòa

Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc
và theo dõi Phản ứng có hại của thuốc

Nghiên cứu theo dõi biến cố thuần tập trên bệnh nhân lao đa kháng

Các AE được ghi nhận trong nghiên cứu

AE dựa trên theo dõi lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Đau khớp	229	34,7%
Nôn, buồn nôn	210	31,9%
Chán ăn	188	28,5%
Phản ứng tại vị trí tiêm	156	23,7%
Hoa mắt, chóng mặt	151	22,9%
Đau đầu	127	19,3%
Phản ứng quá mẫn trên da	119	18,1%
Rối loạn tiền đình-thính giác	100	15,2%
Rối loạn tâm thần	94	14,3%
Mệt	92	14,0%
Rối loạn thị giác	69	10,5%
Bệnh thần kinh ngoại vi	52	7,9%
Đau bụng	47	7,1%
Tiêu chảy	20	3,0%
Co giật, động kinh	10	1,5%
Suy kiệt	5	0,8%
Phản vệ	4	0,6%
Run	2	0,3%

AE dựa trên theo dõi cận lâm sàng kết hợp biểu hiện lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Độc tính trên gan	212	32,2%
Viêm dạ dày	116	17,6%
Độc tính trên thận	85	12,9%
Suy giáp	15	2,3%
AE dựa trên theo dõi cận lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Tăng uric máu	193	29,3%
Hạ kali máu	60	9,1%
Tăng đường huyết	42	6,4%
Rối loạn huyết học	23	3,5%
Tăng bạch cầu	17	2,6%

Báo cáo nghiên cứu B6.3

Luận văn cao học: Cao Thị Thu Huyền - 2017

Nghiên cứu theo dõi biến cố thuần tập trên bệnh nhân lao đa kháng

Biến cố tăng acid uric

Phác đồ điều trị lao đa kháng (20 tháng)

Pyrazinamid

Ethambutol

Kanamycin (6 tháng)

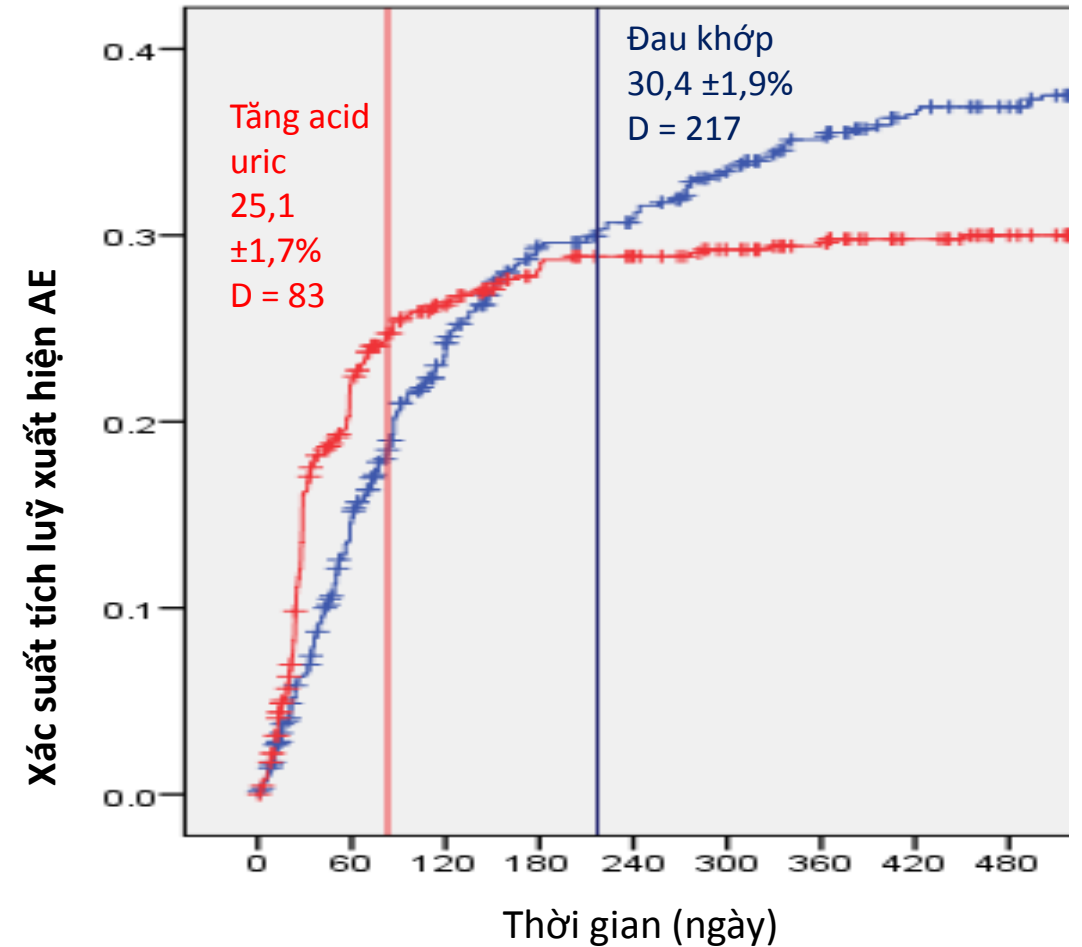
Levofloxacin

Prothionamid

Cycloserin

Tăng acid uric gặp ở khoảng 40% bệnh nhân điều trị bằng pyrazinamid

Pyrazinamid là tác nhân tăng giữ urat mạnh (giảm ~ 80% thải trừ urat qua thận);
Chất chuyển hóa của pyrazinamide được chuyển hóa qua xanthin oxidase



D: Thời gian đến khi xác suất tích lũy đạt 80% so với thời điểm kết thúc theo dõi.

Báo cáo nghiên cứu B6.3

Luận văn cao học: Cao Thị Thu Huyền - 2017

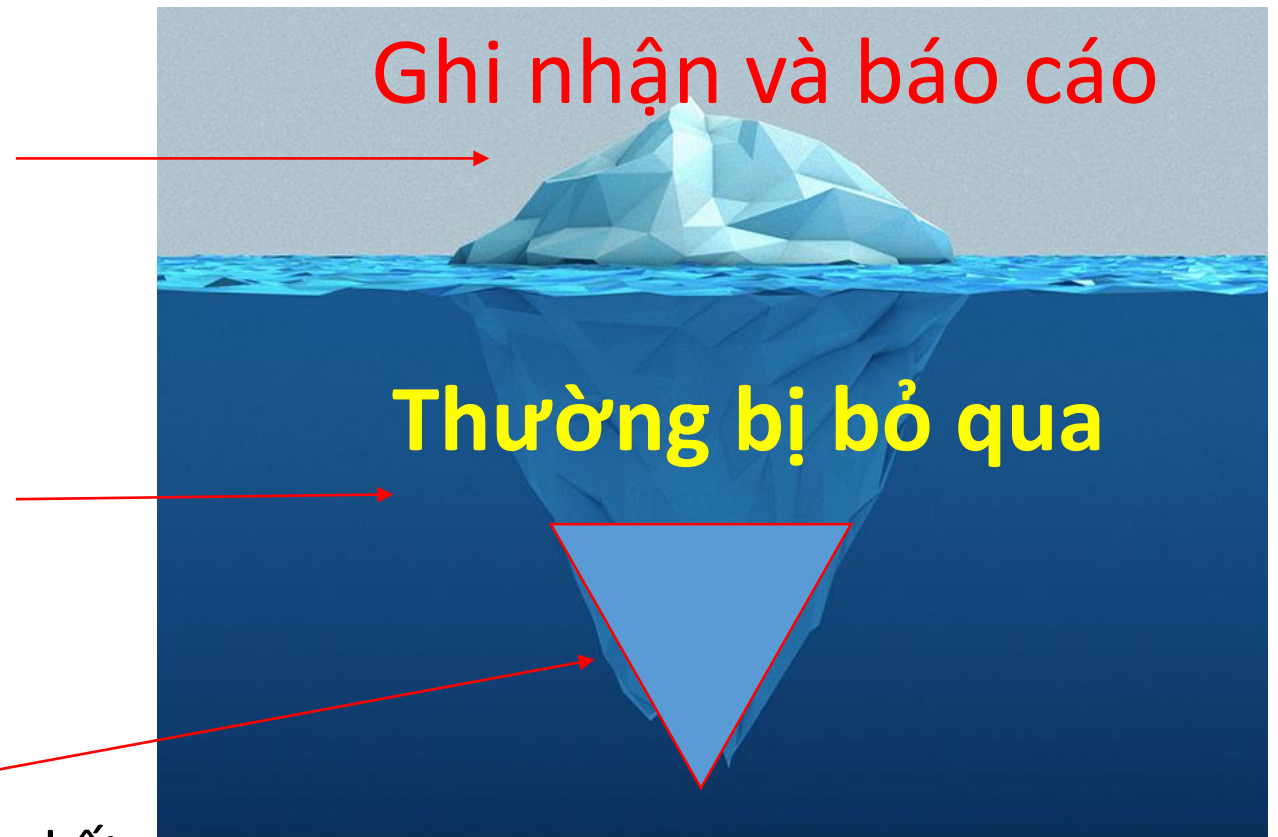
Phát hiện biến cố bất lợi trong sử dụng thuốc

1. Các triệu chứng lâm sàng;
phỏng vấn bệnh nhân; bệnh
nhân tự khai...

2. Kiểm tra chỉ số cận lâm sàng
(không gây triệu chứng lâm
sàng), liên quan đến **2/3** các ADR

Bác sĩ chỉ nhận ra **1/3** các ADR từ các kết
quả xét nghiệm bất thường [1]

Vai trò của hệ thống cơ sở dữ liệu kết quả xét nghiệm?



**TẦM SOÁT BIẾN CỐ TRÊN THẬN
DO THUỐC CẢN QUANG QUA XÉT NGHIỆM CẬN LÂM
SÀNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI
VÀ GIAO THÔNG VẬN TẢI**

Độc tính trên thận của thuốc cản quang

Contrast induced nephropathy (CIN)

Clinical Queries: Nephrology 0101 (2012) 34-41



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Queries: Nephrology

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/cqn>

Contrast-induced acute kidney injury

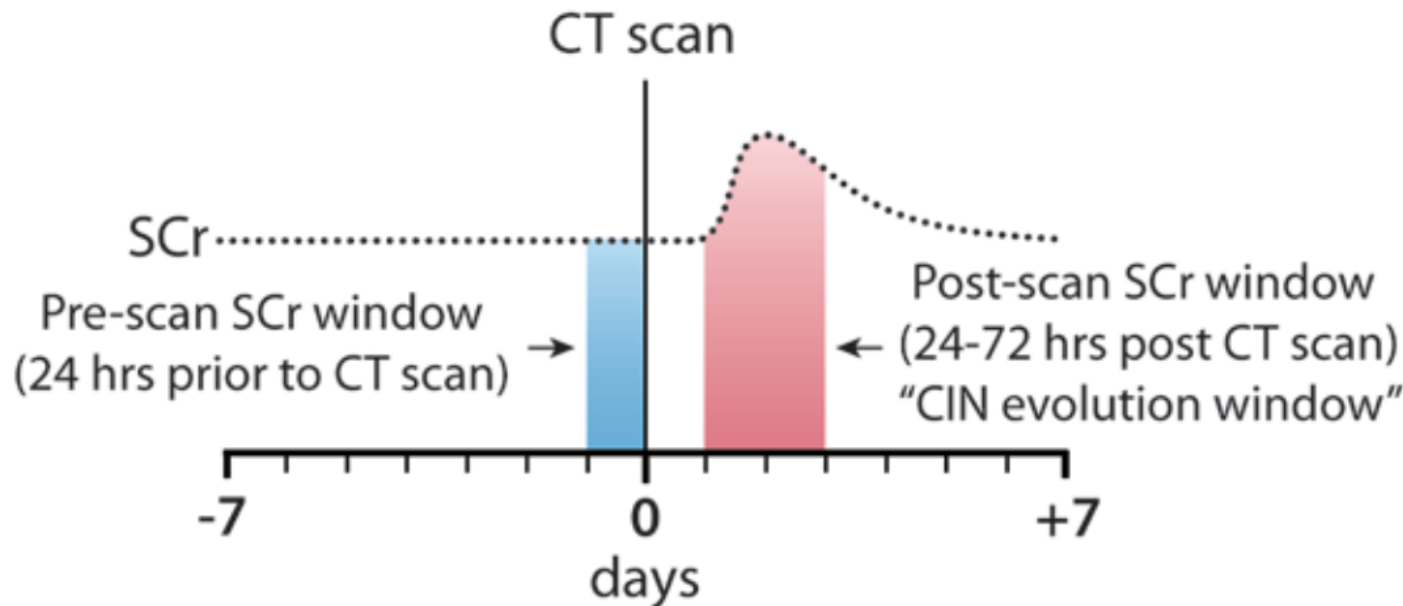
Anupama Kaul*

*Assistant Professor, Department of Nephrology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Rabareilli Road, Lucknow.

Contrast-induced nephropathy

John H. Rundback, MD,^a Daniel Nahl, MS,^b and Vanessa Yoo, MS,^b Teaneck, NJ; and New York, NY

Contrast-induced nephropathy (CIN) has been extensively studied since the 1950s due, in part, to its devastating adverse events. The intellectual push for additional investigation into pathogenesis and prevention has heightened in recent years due to increased utilization of contrast enhanced imaging studies. Lack of a universal CIN definition and varied glomerular filtration rate markers have resulted in a varied reported incidence. Risk assessment and risk reduction strategies have evolved over the past several years. Current evidence supports volume supplementation before the administration of intravascular contrast to reduce the hazard of CIN. Other strategies to reduce the risk of CIN, including low osmolar contrast media, N-acetylcysteine, and intrarenal fenoldopam therapy, have variable levels of evidence, and further randomized trials are necessary. (J Vasc Surg 2011;54:575-9.)



Incidence of Nonconfounded Post-Computed Tomography Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Stable Renal Function Receiving Intravenous Iodinated Contrast Material

Andreea Moore, MD,^a Elliot Dickerson, MD,^a Jonathan R. Dillman, MD,^a Dharshan Vummidi, MD,^a David B. Kershaw, MD,^b Shokoufeh Khalatbari, MS,^c and Matthew S. Davenport, MD^a

Curr Probl Diagn Radiol, Month 2014

Độc tính trên thận của thuốc cản quang

Nghiên cứu tại BV Bạch Mai



Mẫu thuận tiện:
Bệnh nhân tại
hai phòng chụp
CT và can thiệp
tim mạch

Sàng lọc kết
quả Scr tại
khoa Hóa sinh

Theo dõi xét
nghiệm tại
khoa hóa sinh

Ghi nhận
thông tin từ
Bệnh án tại
các khoa

TẠP CHÍ DƯỢC HỌC

ISSN 0866 - 7861

11/2015 (SỐ 475 NĂM 55)

Phân tích đặc điểm bệnh thận
do thuốc cản quang chứa iod
sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh
tại Bệnh viện Bạch Mai

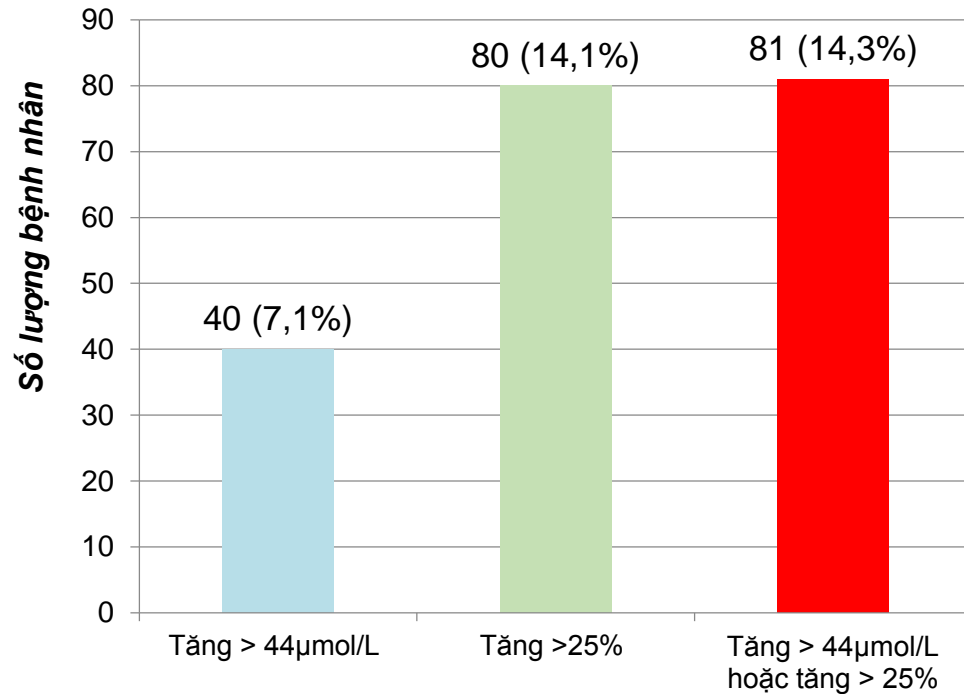
Bùi Thị Ngọc Thực¹, Vũ Đình Hòa², Phạm Minh Thông¹
Trần Nhân Thắng¹, Dương Đức Hùng¹, Cầm Tuyết Nga¹
Nguyễn Thu Minh¹, Nguyễn Hoàng Anh²

¹ Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai

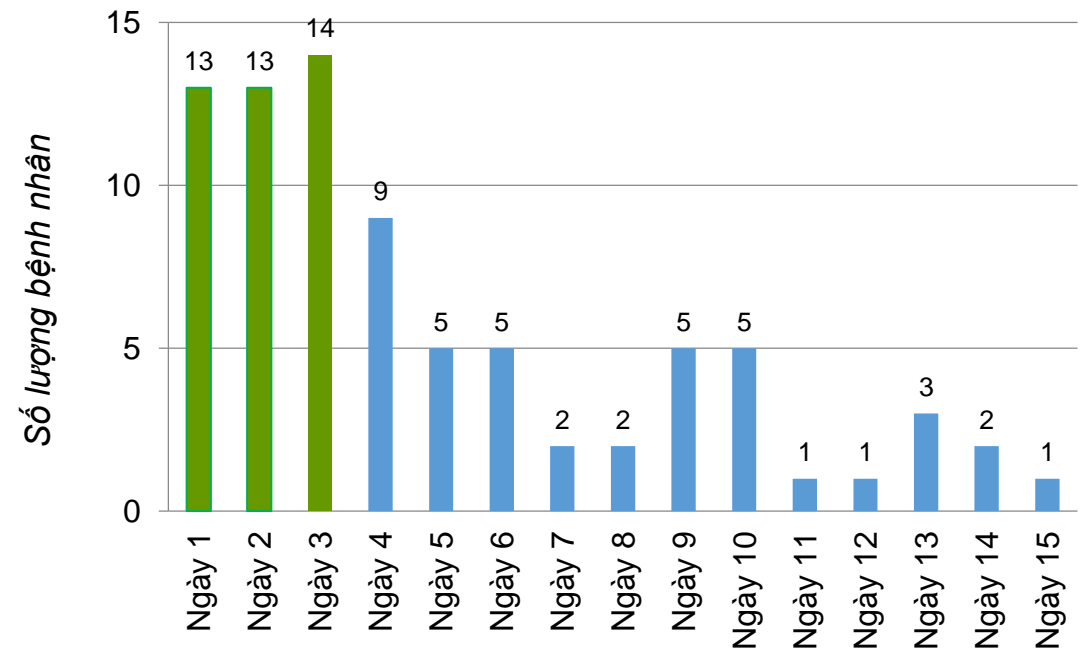
² Trường Đại học Dược Hà Nội

*E-mail: thuchn7981@yahoo.com

TỶ LỆ BN XUẤT HIỆN BIẾN CỐ TRÊN THẬN TRONG THỜI GIAN NẪM VIỆN



Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện biến cố trên thận: creatinin huyết thanh tăng trên 25% hoặc 44μmol/l trong thời gian nằm viện



Số lượng bệnh nhân xuất hiện biến cố theo ngày: Có 40 BN xuất hiện CIN trong vòng 3 ngày đầu sau khi tiêm thuốc.

TỶ LỆ BN CIN PHÂN LOẠI RIFLE

Thang phân loại	Số BN	Tỷ lệ % so với số Bn xuất hiện CIN (n=40)	Tỷ lệ % so với toàn mẫu NC (n=566)
<i>Phân loại RIFLE (Sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh)</i>			
Có nguy cơ: 1,5 – dưới 2 lần	10	25%	1,8%
Tổn thương: 2 – dưới 3 lần	4	10%	0,6%
Suy thận: >3 lần	2	5%	0,4%
Tổng:	16	40%	2,8%

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG XUẤT HIỆN CIN

Biến độc lập	Đơn biến		Đa biến	
	p	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)
Tuổi trên 70	0,004	2,26 (1,37 – 5,01)	0,024	2,28 (1,11 – 4,68)
Đái tháo đường	0,05	2,13 (1,00 – 4,55)		
Suy tim	0,746	1,17 (0,44 – 3,12)		
Nhồi máu cơ tim sớm (<24h)	0,200	2,29 (0,64 – 8,12)		
eGFR ban đầu (ml/phút/1,73m ²)				
45 ≤ eGFR < 60	0,369	1,46 (0,64 – 3,37)	1,000	1,00 (0,41 – 2,42)
30 ≤ eGFR < 45	0,866	0,88 (0,20 – 3,87)	0,499	0,59 (0,13 – 2,70)
eGFR < 30	0,000	10,86 (3,57 – 33,02)	0,000	7,97 (2,49 – 25,57)
NSAIDs	0,207	1,51 (0,79 – 2,88)		
Aminosid	0,677	0,64 (0,08 – 4,96)		
Nhóm Trùng hợp, ion hóa vs Đơn phân tử, không ion hóa	0,648	1,17 (0,59 – 2,33)		
Thể tích TCQ (ml)				
≤ 100	0,015		0,067	
101 – 200	0,051	2,08 (0,99 – 4,34)	0,180	1,7 (0,78 – 3,69)
> 200	0,011	3,57 (1,35 – 9,48)	0,029	3,12 (1,12 – 8,68)

Độc tính trên thận của thuốc cản quang

Contrast induced nephropathy (CIN)

Câu hỏi:

Số bệnh nhân ghi nhận độc tính trên thận sau khi dùng thuốc cản quang là khoảng 10%. Tuy nhiên, có nhiều yếu tố có thể cũng gây thay đổi độ SCr (tình trạng bệnh, thuốc dùng kèm...).

Việc tiêm thuốc cản quang có phải là một yếu tố độc lập dự đoán CIN hay không?

Intravenous Contrast

Material–induced Nephropathy:

Causal or Coincident Phenomenon?¹

radiology.rsna.org ■ **Radiology**: Volume 267: Number 1—April 2013

Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality¹

Radiology: Volume 271: Number 1—April 2014 ■ *radiology.rsna.org*

Intravenous Contrast Medium–induced Nephrotoxicity:

Is the Medical Risk Really as Great as We Have Come to Believe?¹

Radiology: Volume 256: Number 1—July 2010 ■ *radiology.rsna.org*

Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure

Jennifer S. McDonald, PhD; Robert J. McDonald, MD, PhD; John C. Lieske, MD; Rickey E. Carter, PhD; Richard W. Katzberg, MD; Eric E. Williamson, MD; and David E. Kallmes, MD

Mayo Clin Proc. ■ August 2015;90(8):1046-1053

Độc tính trên thận của thuốc cản quang (BV Giao thông)

Nguy cơ gặp bệnh thận trên bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang trong chẩn đoán hình ảnh: nghiên cứu **thuần tập ghép cặp** theo điểm xác suất

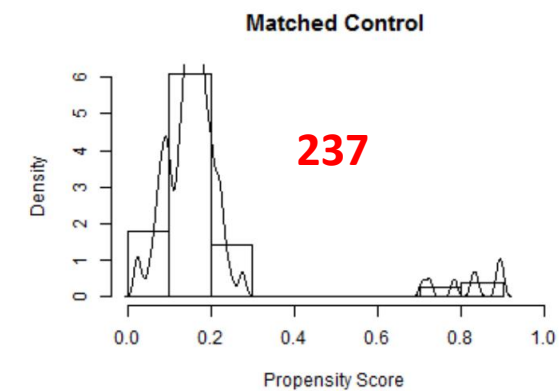
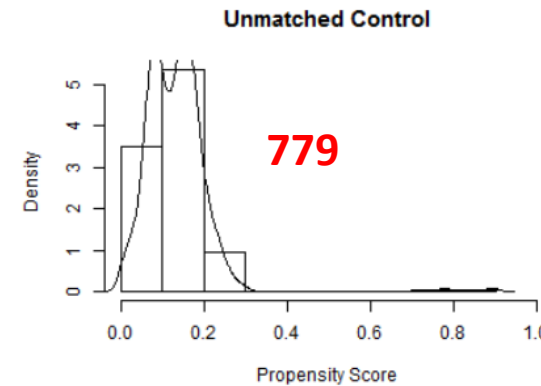
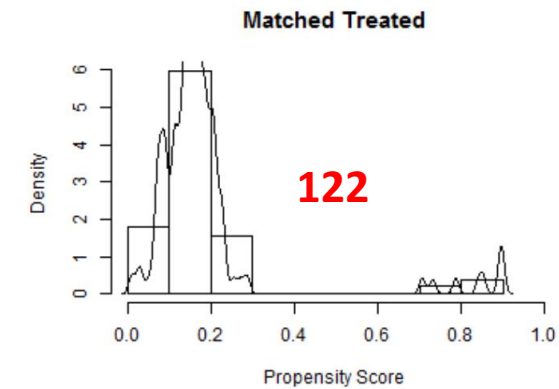
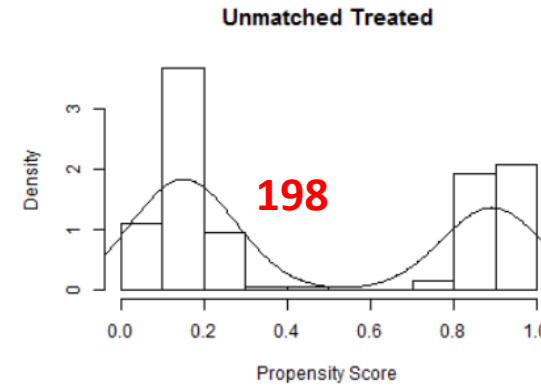
Bệnh nhân Xquang, CT, MRI
Có/Không dùng TCQ (1503/12771)

Loại:

- Không có SCr trước chụp
- Không có SCr sau chụp
- Lọc máu
- Không tiếp cận được bệnh án

Rà soát và sàng lọc trên dữ liệu xét nghiệm

Bệnh nhân đưa vào phân tích
Có/Không dùng TCQ (**198/779**)



Điểm xác suất (propensity score) được tính dựa vào:

Tuổi, giới tính, điểm Charlson, SCr ban đầu, eGFR ban đầu, hẹp-tắc đường tiết niệu, cao huyết áp, đái tháo đường, suy thận cấp, suy thận mãn

Độc tính trên thận của thuốc cản quang (BV Giao thông)

Nguy cơ gặp bệnh thận trên bệnh nhân sử dụng thuốc cản quang trong chẩn đoán hình ảnh: nghiên cứu **thuần tập ghép cặp** theo điểm xác suất

	CM (n=198)	N-CM (n=779)	OR [CI 95%]	p
Chưa hiệu chỉnh PSM	12	20	1,95 [1,24 - 3,07]	0,003
PSM 10 biến	6	8	1,48 [0,50 - 4,37]	0,475

Hiệu chỉnh PSM theo 10 biến số:

Tuổi, giới tính, điểm Charlson, SCr ban đầu, eGFR ban đầu, **hẹp-tắc đường tiết niệu**, cao huyết áp, đái tháo đường, suy thận cấp, suy thận mãn

PSM 5 biến	OR [CI 95%]	p
TCQ	1,974 [0,560 - 6,961]	0,290
Hẹp-tắc đường tiết niệu	1,208 [1,015 - 1,437]	0,033
Tăng huyết áp	1,009 [0,911 - 1,117]	0,869
Đái tháo đường	0,948 [0,817 - 1,101]	0,485
TCQx Hẹp-tắc đường tiết niệu	1,227 [1,067 - 1,411]	0,004

Hiệu chỉnh PSM theo 5 biến số:

Tuổi, giới tính, điểm Charlson, SCr ban đầu, eGFR ban đầu,

Hẹp tắc đường niệu có nguy cơ gặp độc tính trên thận cao hơn

Bệnh nhân dùng thuốc cản quang có nguy cơ làm tăng độc tính trên thận ở các bệnh nhân hẹp tắc đường niệu

Thuốc cản quang **KHÔNG** phải là yếu tố độc lập liên quan đến độc tính trên thận

TẦM SOÁT TỔN THƯƠNG GAN
DO THUỐC THÔNG QUA KẾT QUẢ XÉT
NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG
TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Tổn thương gan do thuốc (DILI)



4%-10% trên tổng số ADR

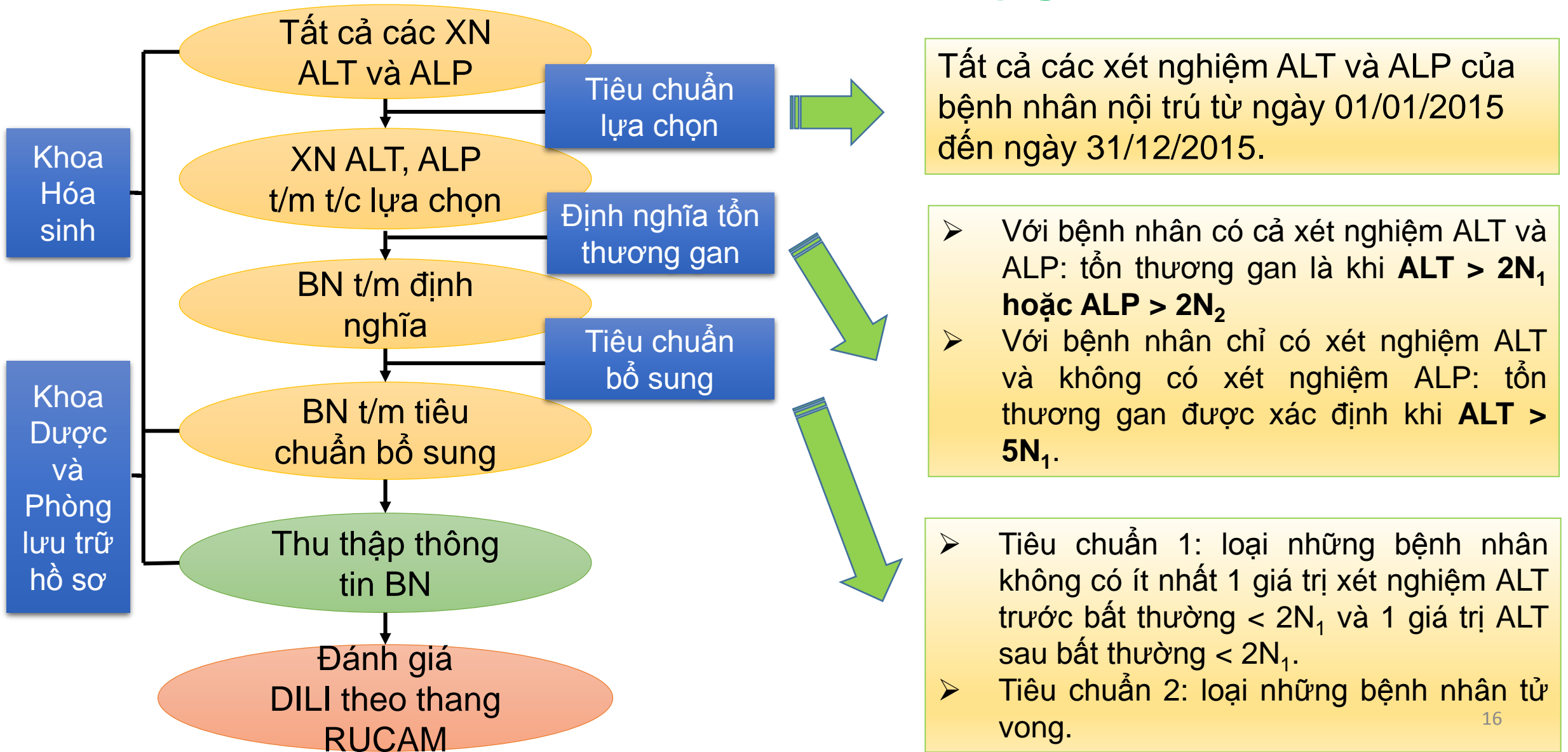
Gặp ở 1/100 bệnh nhân nằm viện

Rút số đăng ký và đình chỉ lưu hành thuốc

Withdrawn	Warning	Others Associated
Bromfenac	Acetaminophen	Acarbose
Flutamide	Acitretin	Allopurinol
Nefazodone	Atomoxetine	Amoxicillin-clavulanate
Troglitazone	Bosentan ^o	Chlorpromazine
Ximelagatran	Darunavir	Disulfiram
	Dantrolene	Halothane
	Deferasirox	Hydralazine
	Dronedarone	Isoniazid
	Duloxetine	Isotretinoin
	Eltrombopag	Ketoconazole
	Erlotinib	Labetalol
	Ezetemide	Methyldopa
	Felbamate ^o	Minocycline
	Infliximab	Nitrofurantoin
	Interferon- β	Phenytoin
	Lapatinib	Sulindac
	Leflunomide	Zileuton
	Maraviroc	
	Natalizumab	
	Nevirapine	
	Orlistat	
	Pazopanib	
	Pemoline ^o	
	Propylthiouracil	
	Pyrazinamide/rifampicin ^o	
	Ritonavir	
	Rituximab (HBV)	
	Saquinavir	
	Sunitinib	
	Telithromycin ^o	
	Terbinafine	
	Tipranavir	
	Trovafloxacin ^o	
	Valproic acid	

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Quá trình tầm soát tổn thương gan do thuốc



Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đánh giá tổn thương gan do thuốc

➤ Sử dụng thang RUCAM cập nhật năm 2015 để đánh giá tổn thương gan do thuốc với 7 tiêu chí:

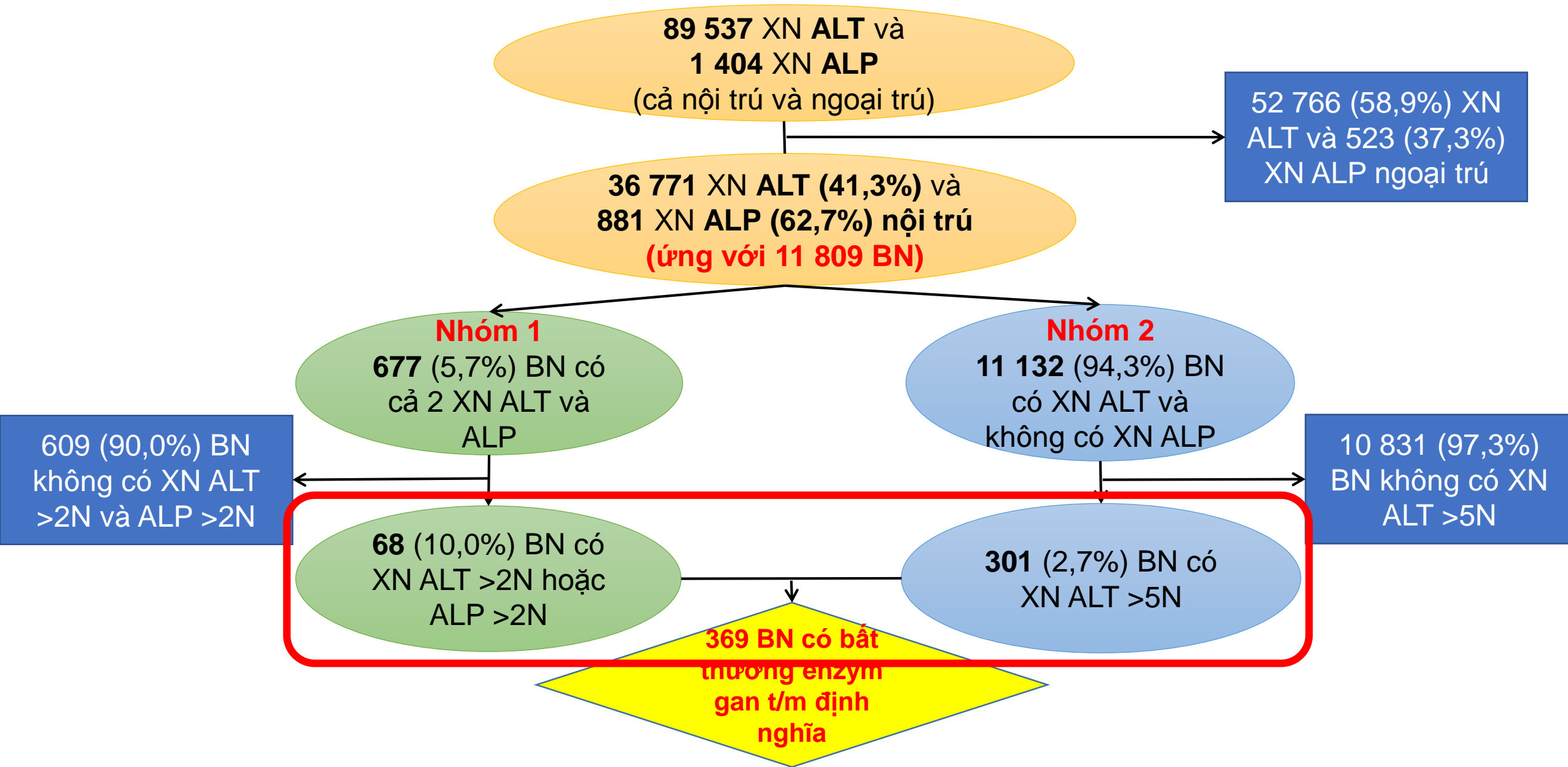
- Thời gian khởi phát từ khi bắt đầu dùng thuốc/thảo dược
- ALT/ALP sau khi ngừng thuốc/thảo dược
- Yếu tố nguy cơ
- Thuốc/thảo dược dùng đồng thời
- Tìm kiếm nguyên nhân không phải thuốc/thảo dược
- Thông tin trước đó về tổn thương gan của thuốc/thảo dược
- Diễn biến tổn thương gan khi vô tình tái sử dụng

➤ Kết quả đánh giá được chia thành 5 mức:

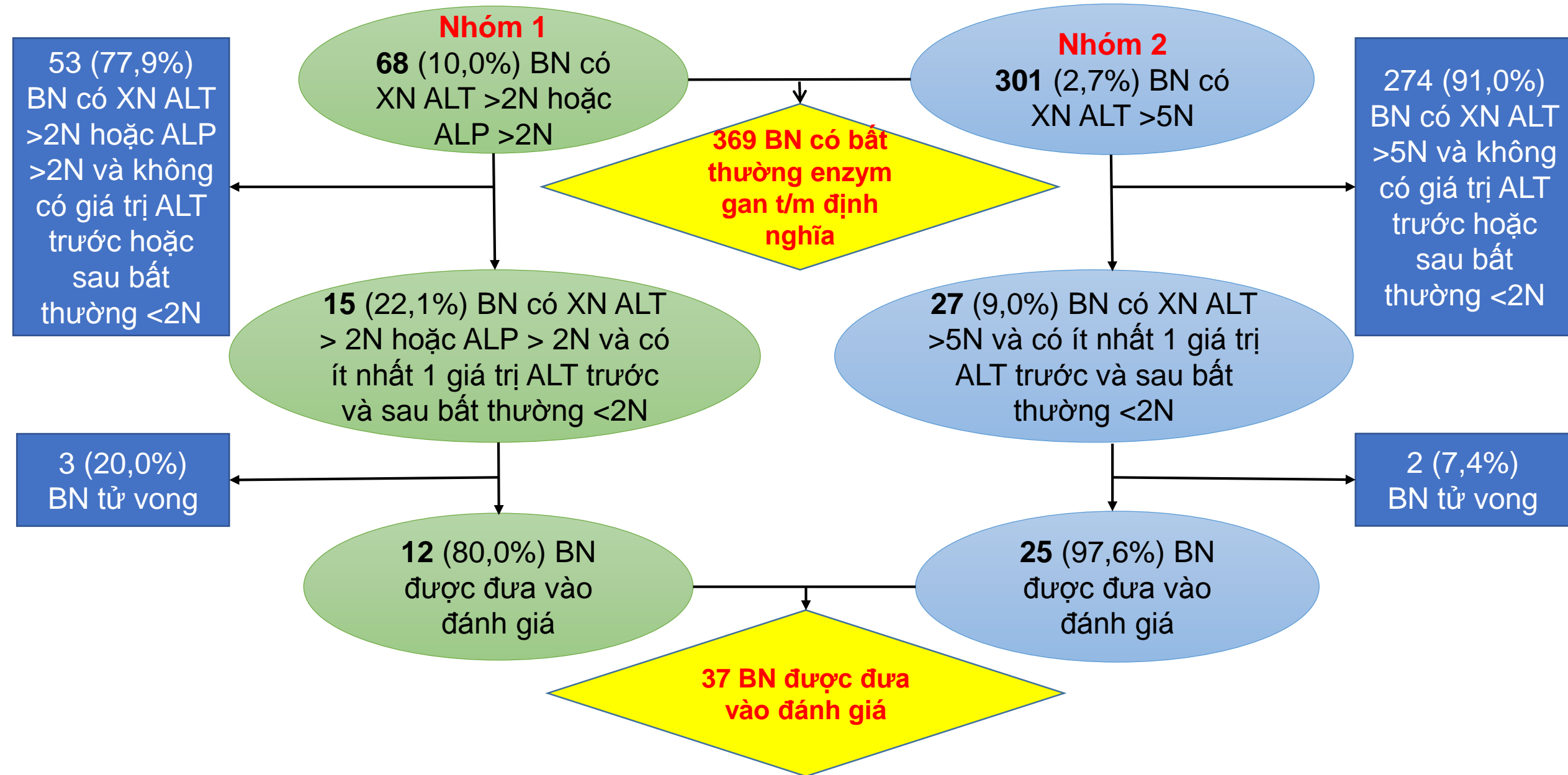
≤ 0 điểm	Loại trừ
1 - 2 điểm	Không nghĩ đến DILI
3 - 5 điểm	Có thể là DILI
6 - 8 điểm	Có khả năng là DILI
≥ 9 điểm	Chắc chắn là DILI

RUCAM; Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Quy trình sàng lọc và đánh giá.



KẾT QUẢ - BÀN LUẬN



KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan

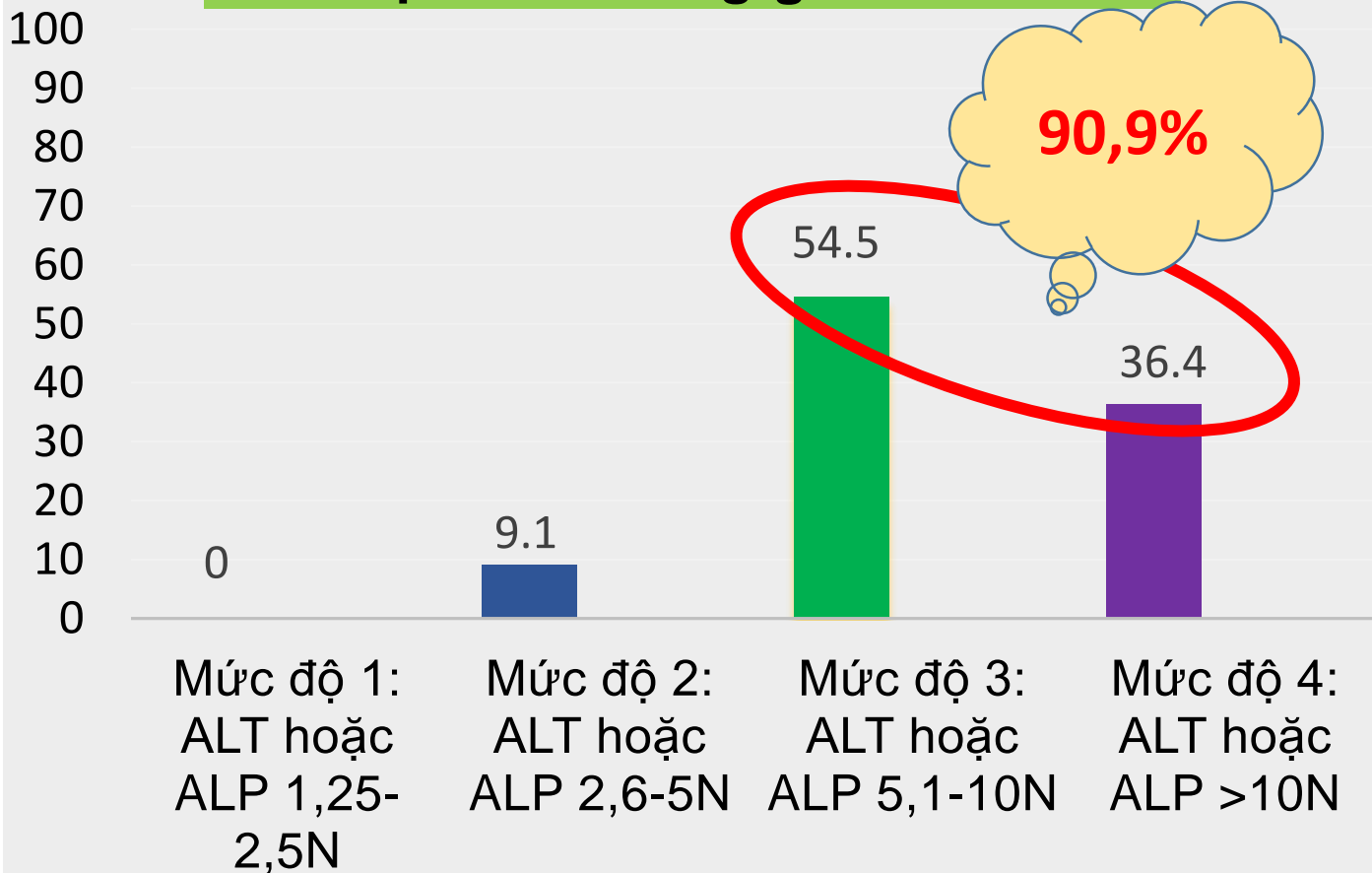
Kết quả đánh giá theo thang RUCAM

Điểm	Mức đánh giá	Số cặp thuốc – tổn thương gan (n=108)	Tỉ lệ (%)
≤0 điểm	Loại trừ	32	29.6
1-2 điểm	Không nghĩ đến DILI	45	41.7
3-5 điểm	Có thể là DILI	31	28.7
6-8 điểm	Có khả năng là DILI	0	0
≥9 điểm	Chắc chắn là DILI	0	0

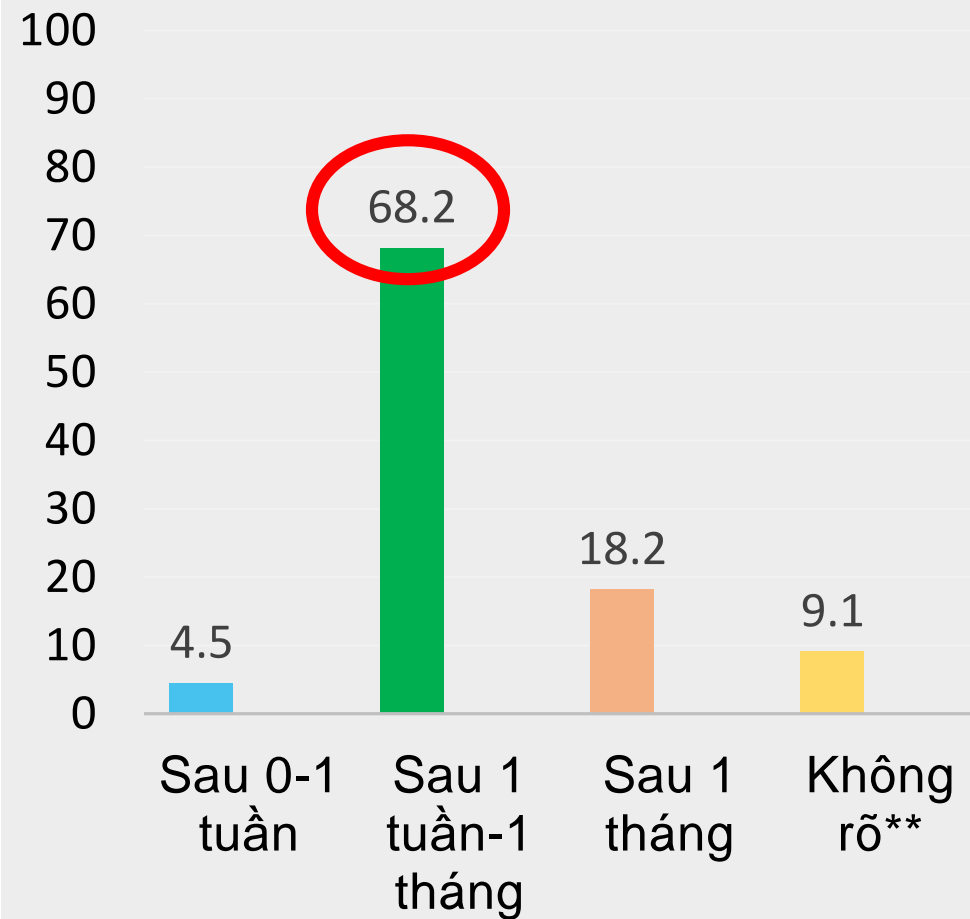
KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc

Mức độ tổn thương gan theo WHO



Thời gian hồi phục



KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Đặc điểm thuốc nghi ngờ có thể gây tổn thương gan

Mã ATC	Nhóm thuốc	Số cặp thuốc – tổn thương gan (n=31)	Tỷ lệ (%)
J01M	Kháng khuẩn nhóm quinolon	5	16.1
J01D	Kháng khuẩn nhóm betalactam khác (cephalosporin, carbapenem)	4	9.7
J01C	Kháng khuẩn betalactam, nhóm penicilin	2	6.5
J01F	Kháng khuẩn nhóm macrolid	2	6.5
J01X	Các thuốc kháng khuẩn khác	2	6.5
N05B	Thuốc giải lo âu	3	9.7
N02B	Thuốc giảm đau, hạ sốt	3	9.7
B01A	Thuốc chống huyết khối	2	6.5
L01X	Các hóa chất chống ung thư khác	2	6.5
	Các nhóm khác	9	29.0

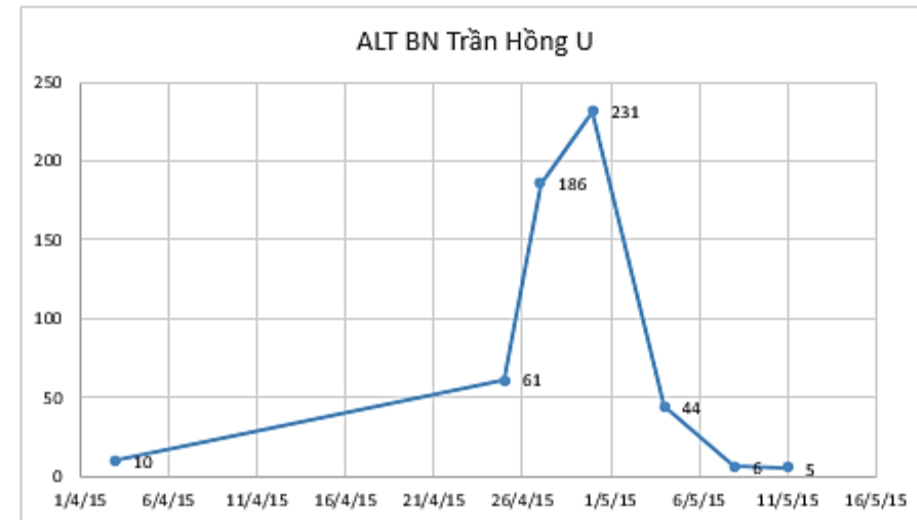
45,2%

KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Báo cáo ca tổn thương gan có thể do thuốc

Diễn biến sử dụng thuốc và kết quả XN ALT

- BN nam, 77 tuổi, vào viện ngày 27/03/2015, chẩn đoán viêm phổi. Điều trị kháng sinh ciprofloxacin, cefoperazon nhưng không đỡ. Ngày 13/04/2015, BN được chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn tiết niệu và viêm phế quản. BN được đổi sang amoxicilin/clavulanat, clarithromycin, sau đó là fosfomicin, imipenem/cilastatin.
- ALT ngày 27/04 là 186 U/L, ALT đạt đỉnh 231 U/L ngày 30/04.
- BN sốt từ ngày 25/04 đến 08/05, không có phát ban hay sẩn ngứa, vàng da.
- XN viêm gan virus ngày 22/05/2015 cho kết quả HBsAg (-), Anti HCV (-).
- Tiền sử: ĐTĐ, THA, sỏi niệu quản, suy thận. BN không có tiền sử bệnh gan, không uống rượu.



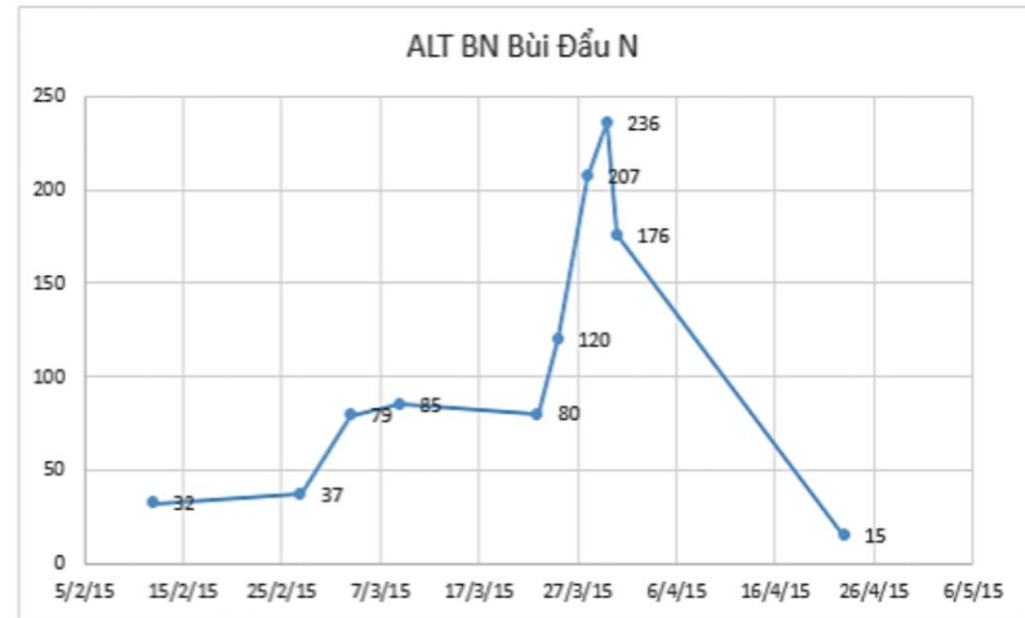
Thuốc nghi ngờ	Điểm đánh giá
-Fosfomicin	4
-Ciprofloxacin	2
-Ivabradin	0
-Cefoperazon	2
-Clarithromycin	2
-Amoxicillin/ clavulanat	2
-Imipenem/ Cilastatin	
-Sulfamethoxazol /trimethoprim	
-Acetylcystein, -Carbamazepin, -Phenobarbital	
-Arginin (euformin)	

KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Báo cáo ca tổn thương gan có thể do thuốc

- BN nam, 85 tuổi, vào viện ngày 26/01/2015 do xuất hiện ợ chua, ợ nóng nhiều kèm nấc nghẹn. Ngày 11/03/2015, BN được chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu/COPD.
- BN có 2 lần tăng enzym gan: ngày 09/03 ALT tăng nhẹ (85 U/L), ngày 28/03 ALT tăng trên 5N (207 U/L).
- BN không sốt, không phát ban hay sẩn ngứa, vàng da.
- Siêu âm ổ bụng: ngày 27/01 - không thấy gì bất thường, ngày 06/03 - nhu mô gan không đồng nhất, ngày 23/04 – không thấy gì bất thường.
- Tiền sử: tăng huyết áp, viêm loét hang vị. BN không có tiền sử bệnh gan, không uống rượu.

Diễn biến sử dụng thuốc và kết quả XN ALT



Thuốc nghi ngờ	Điểm đánh giá
Ciprofloxacin	5
Cefuzoxim	2
Clarithromycin	0
Piperacillin/ Tazobactam	
Furosemid	
Diazepam	

KẾT LUẬN - KIẾN NGHỊ

Thuốc nghi ngờ có thể gây tổn thương gan:

- Có 31 cặp thuốc – tổn thương gan, tương ứng với **22 bệnh nhân**
- Nhóm thuốc thường gây tổn thương gan là **nhóm kháng sinh**

Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc sàng lọc được:

- ✓ Mức độ tổn thương gan chủ yếu là **mức độ nặng và đe dọa tính mạng (90,9%)**.
 - ✓ Thời gian tiềm tàng thường ngắn: **khoảng 50% từ vài ngày đến 1 tuần**.
 - ✓ Thời gian hồi phục kéo dài trong khoảng **từ 1 tuần đến 1 tháng**.
-
- ✓ **Cần thường xuyên làm các xét nghiệm chức năng gan** để có thể phát hiện sớm và có những can thiệp kịp thời đối với các tổn thương gan do thuốc gây ra (như hai tình huống lâm sàng)

THEO DÕI BIẾN CỐ TRÊN GAN Ở BỆNH NHÂN
HIV DỰ PHÒNG LAO BẰNG ISONIAZID (IPT)
TẠI KHOA TRUYỀN NHIỄM BẠCH MAI

Theo dõi biến cố trên gan ở bệnh nhân HIV dự phòng lao bằng isoniazid (IPT)

Isoniazid-associated Hepatitis and Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Prophylaxis in HIV-infected Adults in Botswana

Zegabriel Tedla¹, Samba Nyirenda¹, Crandall Peeler¹, Tefera Agizew¹, Thabisa Sibanda¹, Oaitse Motsamai², Andrew Vernon³, Charles D. Wells³, and Taraz Samandari^{1,3}

CASE REPORT □

Isoniazid-induced Acute Liver Failure during Preventive Therapy for Latent Tuberculosis Infection

Shoichi Miyazawa, Shunichi Matsuoka, Suguru Hamana, Shintaro Nagai, Hitomi Nakamura, Kazushige Nirei and Mitsuhiro Moriyama

INT J TUBERC LUNG DIS 16(7):871–879
© 2012 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0447>
E-published ahead of print 7 March 2012

REVIEW ARTICLE

Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review

H. A. A. Al-Darraj^{*}, A. Kamarulzaman^{*}, F. L. Altice^{**}

^{*}Centre of Excellence for Research in AIDS, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; [†]AIDS Program, Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

Isoniazid-Associated Hepatitis in Adults Infected With HIV Receiving 36 Months of Isoniazid Prophylaxis in Botswana

Zegabriel Tedla, MD; Minh-Ly Nguyen, MD; Thabisa Sibanda, MBChB; Samba Nyirenda, MD; Tefera B. Agizew, MPhil, MD; Sonali Girde, MD; Charles E. Rose, PhD; and Taraz Samandari, MD, PhD

Độc tính trên gan ở bệnh nhân nhiễm HIV có điều trị dự phòng lao bằng isoniazid tại phòng khám ngoại trú HIV/AIDS - Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai

Nguyễn Thị Nga¹, Đỗ Duy Cường², Vũ Đình Hòa^{1*}, Nguyễn Hoàng Anh¹

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Khoa Truyền nhiễm – Bệnh viện Bạch Mai

*E-mail: vudinhhoa@gmail.com

Nghiên cứu tầm soát độc tính trên gan của phác độ dự phòng isoniazid

Tiêu chuẩn lựa chọn

- trên 18 tuổi
- 01/05/2014 đến 31/12/2014

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có XN men gan trong 90 ngày trước dự phòng lao
- Men gan trước dự phòng lao lớn hơn ba lần giới hạn trên bình thường
- Không có XN men gan trong khi dự phòng lao

Tiêu chuẩn đánh giá độc tính^{1,2,3,4}

- ✓ AST hoặc ALT tăng trên 5 lần giới hạn trên bình thường có hoặc không kết hợp triệu chứng (chán ăn, nôn, buồn nôn, nước tiểu sẫm màu, vàng da)
- ✓ AST hoặc ALT tăng trên ba lần giới hạn trên bình thường kết hợp thêm triệu chứng

1. Bliven E. E., Podewils L. J. (2009),, *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(9), pp. 1054-1060
2. Codecasa L. R., Murgia N. (2013), *Int J Tuberc Lung Dis*, 17(7), pp. 903-908
3. Nyirenda S., Tedla Z. (2010), *Am J Respir Crit Care Med*, 182(2), pp. 278-285
4. Tedla Z., Nyirenda S. (2015), *Chest*, 147(5), pp. 1376-1384

KẾT QUẢ SÀNG LỌC

Số bệnh nhân được dự phòng lao
N=990



Số bệnh nhân được dự phòng lao từ 1/5 đến 31/12/2014
(9 tháng theo dõi)
N=913



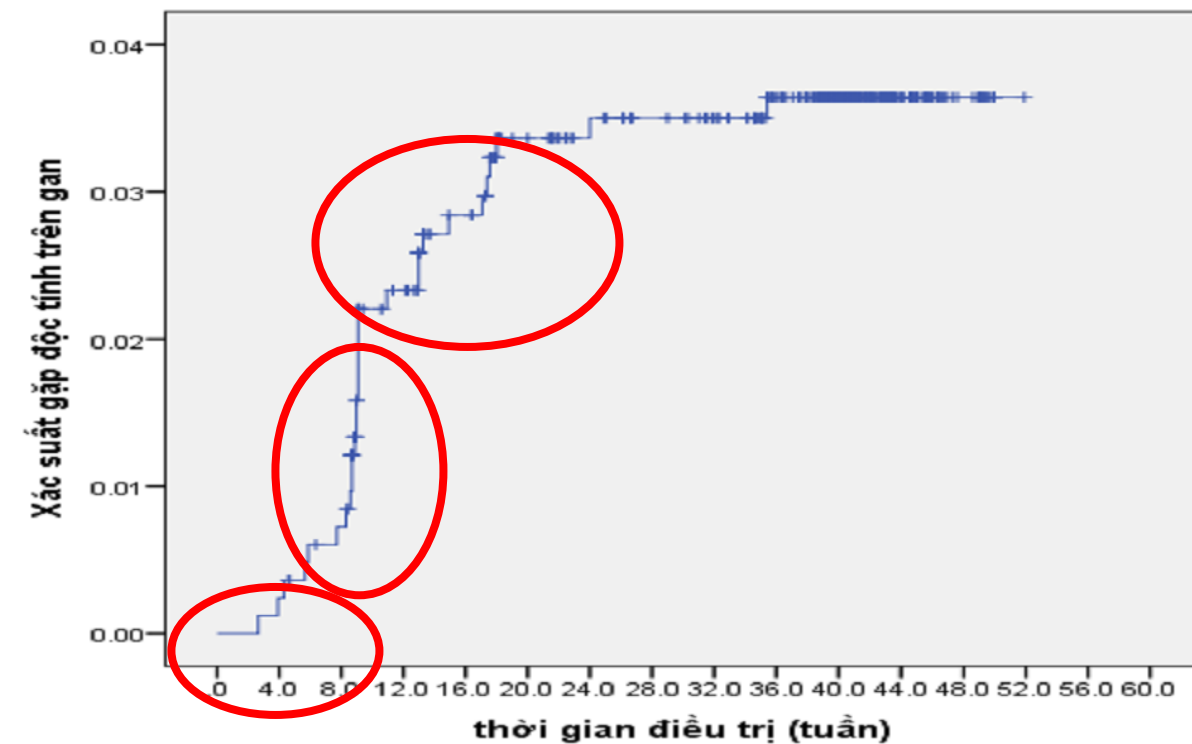
Số bệnh nhân phù hợp
N=833

80 bệnh nhân bị loại

- 1 BN dưới 18 tuổi
- 14 BN không có xét nghiệm men gan trước IPT
- 19 BN không có xét nghiệm men gan sau DPL
- 46 BN có men gan trước DPL tăng trên ba lần giới hạn trên bình thường

ĐẶC ĐIỂM ĐỘC TÍNH TRÊN GAN

Đặc điểm		Số lượng (%)
Tỷ lệ bệnh nhân gặp độc tính (n=833)		29 (3,5)
Thời gian trung bình ghi nhận độc tính (tuần)		11,4 ± 9,4
Tỷ lệ ghi nhận độc tính theo các khoảng thời gian theo dõi	0-12 tuần	19 (65,5)
	12-24 tuần	9 (31,1)
	24 -36 tuần	1 (3,4)



tuần	0	12	24	36	48
n	833	792	738	698	25

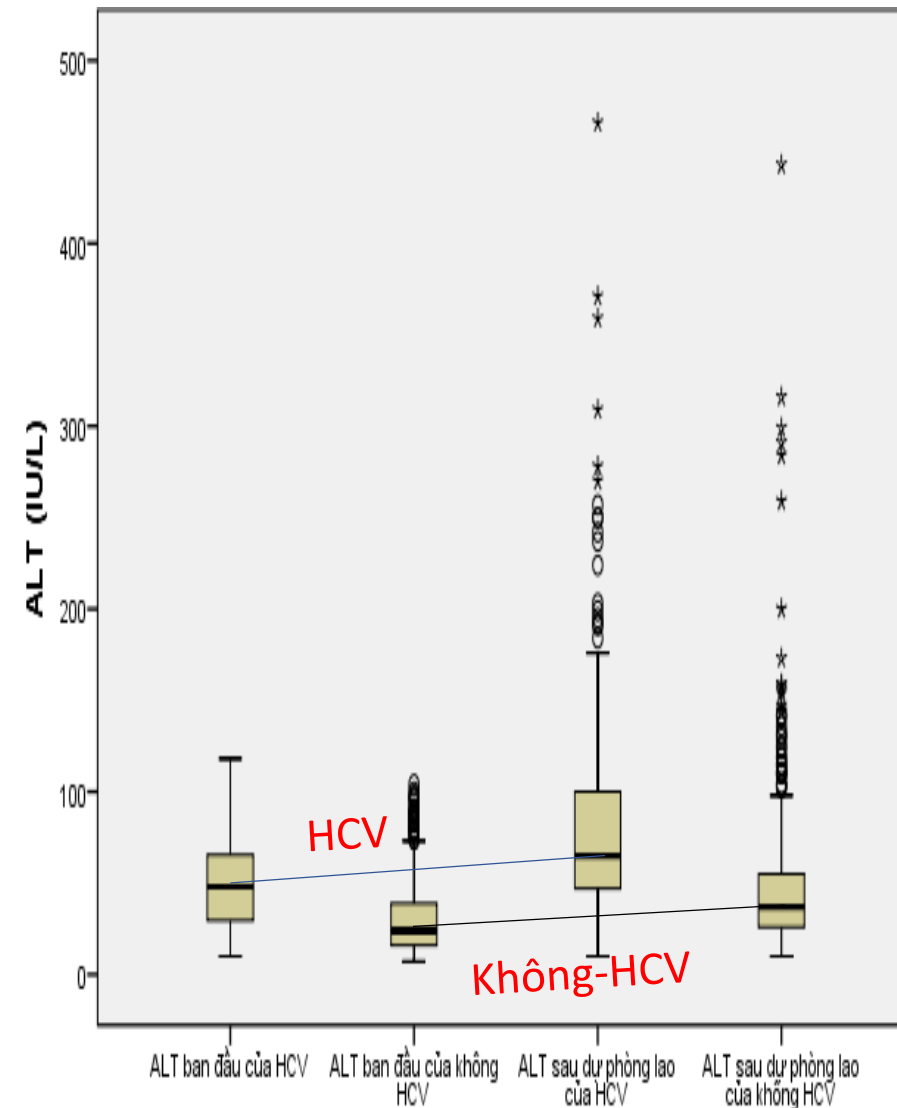
Xác suất gặp độc tính trên gan theo thời gian điều trị trên bệnh nhân nhiễm HIV được dự phòng lao bằng isoniazid

ĐẶC ĐIỂM ĐỘC TÍNH TRÊN GAN

Đặc điểm		Số lượng (%)
Xử trí khi gặp độc tính (n=29)	Dùng thuốc	25 (86,2)
	Tiếp tục dùng thuốc	4 (13,8)
Kết quả của xử trí		
Men gan của bệnh nhân	Giảm về bình thường (AST, ALT ≤ ULN)	9 (31,3)
	Giảm về giai đoạn 1 (ULN < AST, ALT ≤ 3xULN)	18 (62,0)
	Giảm về giai đoạn 2 (3xULN < AST, ALT ≤ 5xULN)	2 (6,7)
Triệu chứng lâm sàng	Mất đi trong quá trình theo dõi	29 (100)
	Không mất đi	0 (0)

Yếu tố liên quan đến việc xuất hiện độc tính trên gan

Yếu tố	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
ALT ban đầu	1,02 (1,00 – 1,03)	0,043
Viêm gan C	3,82 (1,59 – 9,18)	0,003



TẦM SOÁT BIẾN CỐ TĂNG KALI MÁU THÔNG
QUA KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG
TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Chronic Diseases

TĂNG KALI MÁU
HYPERKALEMIA
1,1% – 10% [1]



Trên thế giới

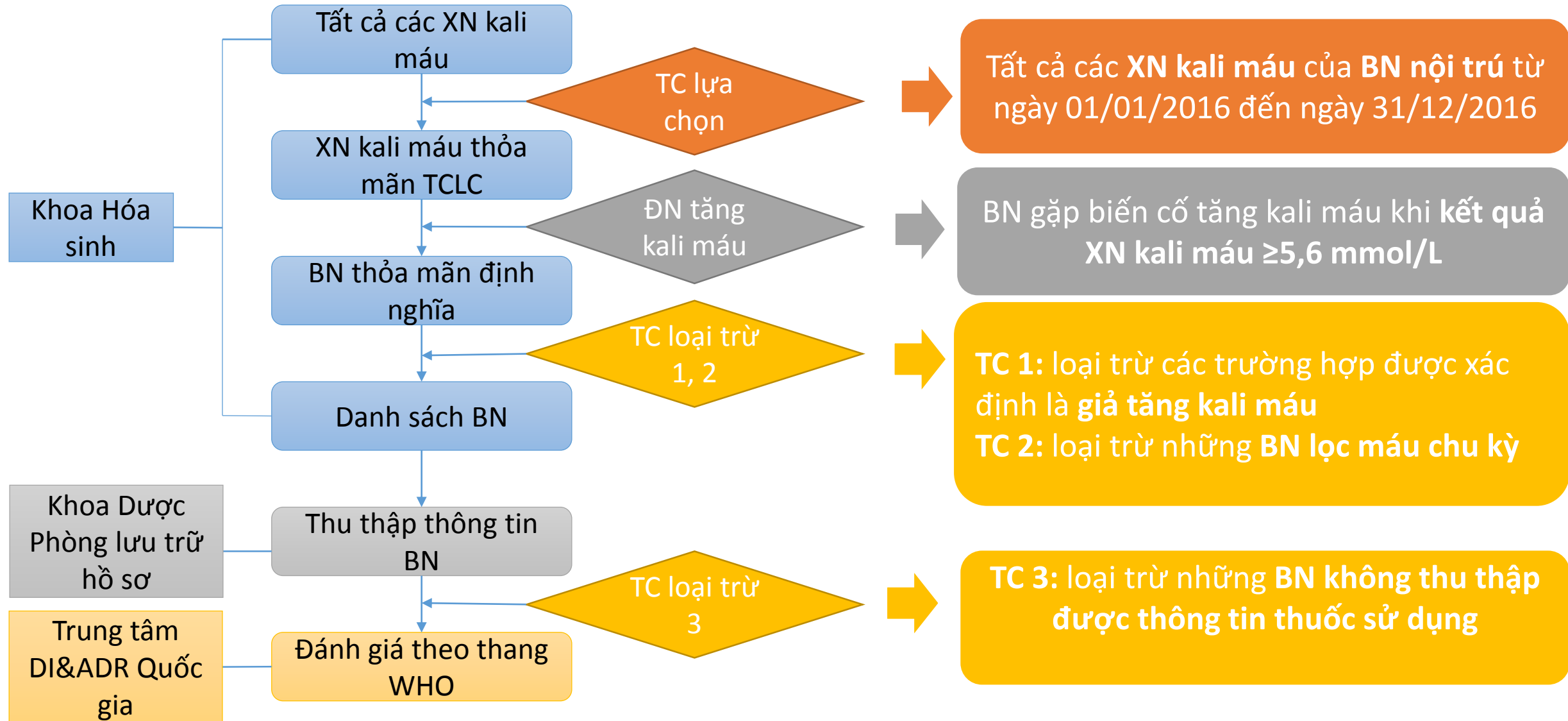
NC tại nhiều nước: Pháp, Tây Ban Nha, Thụy Sĩ...

Tại Việt Nam

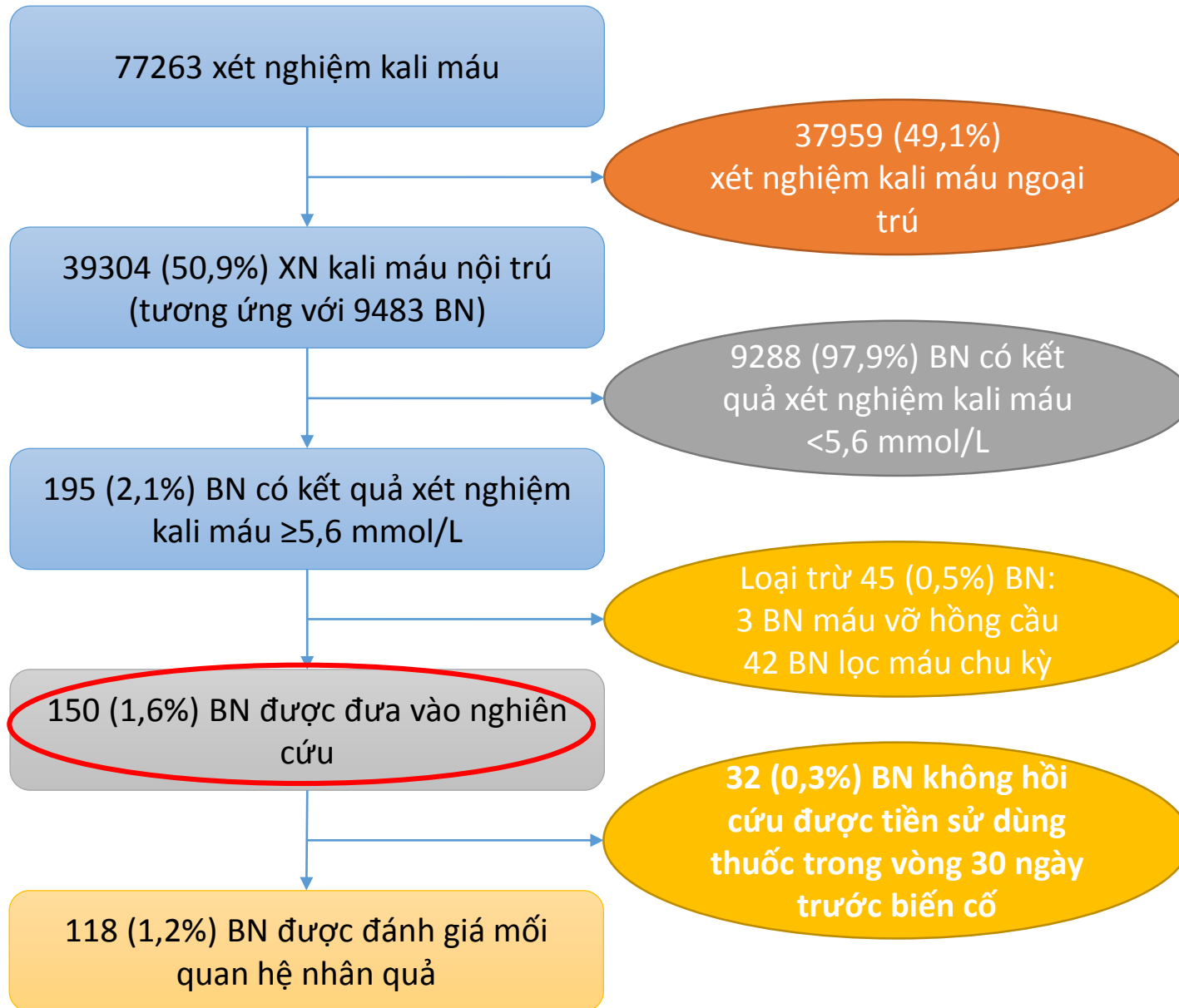
- Dữ liệu còn hạn chế
- Chưa thực sự được CBYT quan tâm (0/9266 báo cáo ADR năm 2015)

1. Nyirenda M. J., Tang J. I., et al. (2009), "Hyperkalaemia".

Quá trình tầm soát và đánh giá biến cố tăng Kali máu



Quá trình tầm soát và đánh giá biến cố tăng Kali máu



Mối quan hệ nhân quả giữa thuốc sử dụng và biến cố tăng kali máu

Sử dụng thang WHO gồm 6 mức độ:

- Chắc chắn
- Có khả năng
- Có thể
- Không chắc chắn
- Chưa phân loại được
- Không thể phân loại được

Đặc điểm liên quan đến biến cố tăng kali máu

Chức năng thận	Số lượng BN (n = 150)	Tỷ lệ (%)
Bình thường (≥ 90 mL/phút/ $1,73\text{m}^2$)	4	2,7
Giảm mức độ nhẹ ($60 - 89$ mL/phút/ $1,73\text{m}^2$)	14	9,3
Giảm mức độ trung bình ($30 - 59$ mL/phút/ $1,73\text{m}^2$)	47	31,3
Giảm mức độ nặng ($15 - 29$ mL/phút/ $1,73\text{m}^2$)	46	30,7
Suy thận (<15 mL/phút/ $1,73\text{m}^2$)	38	25,3
Không rõ	1	0,7

**131 BN
(87,3%)**

Đặc điểm biến cố tăng kali máu

Đặc điểm	Số lượng BN (n = 150)	Tỷ lệ (%)
<i>Thời điểm ghi nhận biến cố</i>		
Tại thời điểm nhập viện	59	39,3
Trong thời gian nằm viện	91	60,7
<i>Mức độ nặng của biến cố theo thang WHO</i>		
Nhẹ (5,6 – 6,0 mmol/L)	86	57,3
Trung bình (6,1 – 6,5 mmol/L)	33	22,0
Nặng (6,6 – 7,0 mmol/L)	23	15,3
Đe dọa tính mạng (>7,0 mmol/L)	8	5,3

Đặc điểm biện pháp xử trí biến cố tăng kali máu

- 132/150 BN **được xử trí biến cố**, chiếm 88,0%
- 18 BN được coi là **không được xử trí biến cố**:
 - 10 BN tử vong trước khi có kết quả XN kali máu
 - 1 BN ra viện trước khi có kết quả XN kali máu
 - 1 BN ra viện 1 ngày sau khi có kết quả XN mà không được XN lại
 - 6 BN được XN lại sau đó và kết quả kali máu <5,6 mmol/L

Các thuốc có liên quan tới tăng kali máu

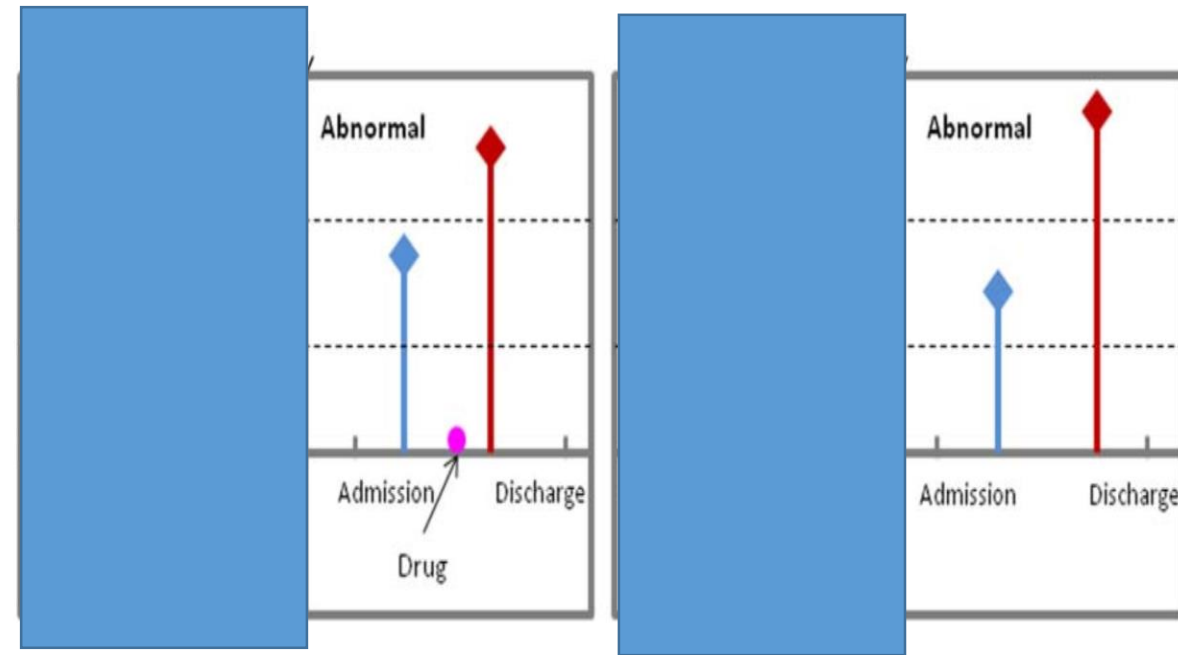
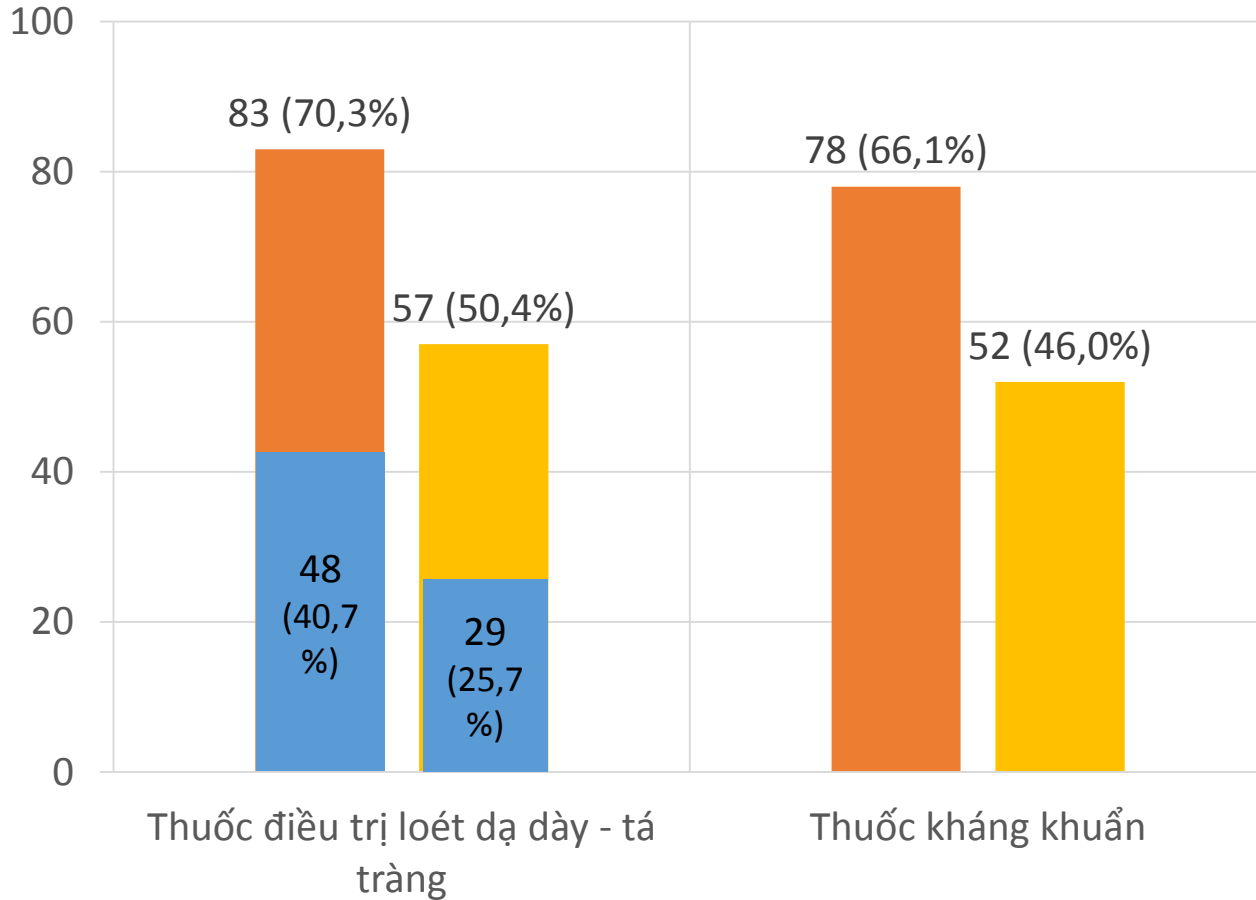
Mã ATC	Nhóm thuốc	Số cặp thuốc – biến cố (n = 556)	Tỷ lệ (%)
A02B	Thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng	67	12,1
J01D	Thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác	43	7,7
B01A	Thuốc chống huyết khối	34	6,1
B05B	Dịch truyền tĩnh mạch	30	5,4
J01M	Thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon	28	5,0
A12B	Kali	27	4,9
C03D	Thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton)	20	3,6
C08C	Thuốc chẹn kênh calci	20	3,6
C09A	Thuốc ức chế enzym chuyển	19	3,4
B05X	Dịch truyền tĩnh mạch bổ sung	17	3,1
J01X	Các thuốc kháng khuẩn khác	11	2,0
C07A	Thuốc chẹn beta	8	1,4
C09C	Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (telmisartan)	8	1,4
M01A	Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid	7	1,3
	Các nhóm khác	86	15,5

Các thuốc có liên quan tới tăng kali máu ?

Số lượng BN

■ Sử dụng Omeprazol

■ Nghi ngờ gây tăng kali máu



Đặc điểm tương tác thuốc liên quan đến biến cố

30/113 (26,5%) BN gặp tương tác thuốc liên quan đến biến cố

Cặp tương tác	Mức độ	Số lượng
Spironolacton – Kali chlorid	1	8
Telmisartan – Kali chlorid	2	8
Captopril – Kali chlorid	1	3
Lisinopril – Kali chlorid	1	3
Lisinopril – Spironolacton	1	3
Perindopril – Kali chlorid	1	3
Perindopril – Spironolacton	1	3
Spironolacton – Aspirin	1	2
Enalapril – Spironolacton	1	2
Enalapril – Kali chlorid	1	1

Nhóm tương tác	Số lượng	(%)
Thuốc ức chế RAAS ¹ – Chế phẩm bổ sung kali ²	18	15,9
Thuốc lợi tiểu giữ kali ³ – Chế phẩm bổ sung kali	8	7,1
Thuốc ức chế RAAS – Thuốc lợi tiểu giữ kali	8	7,1
Khác ⁴	2	1,8

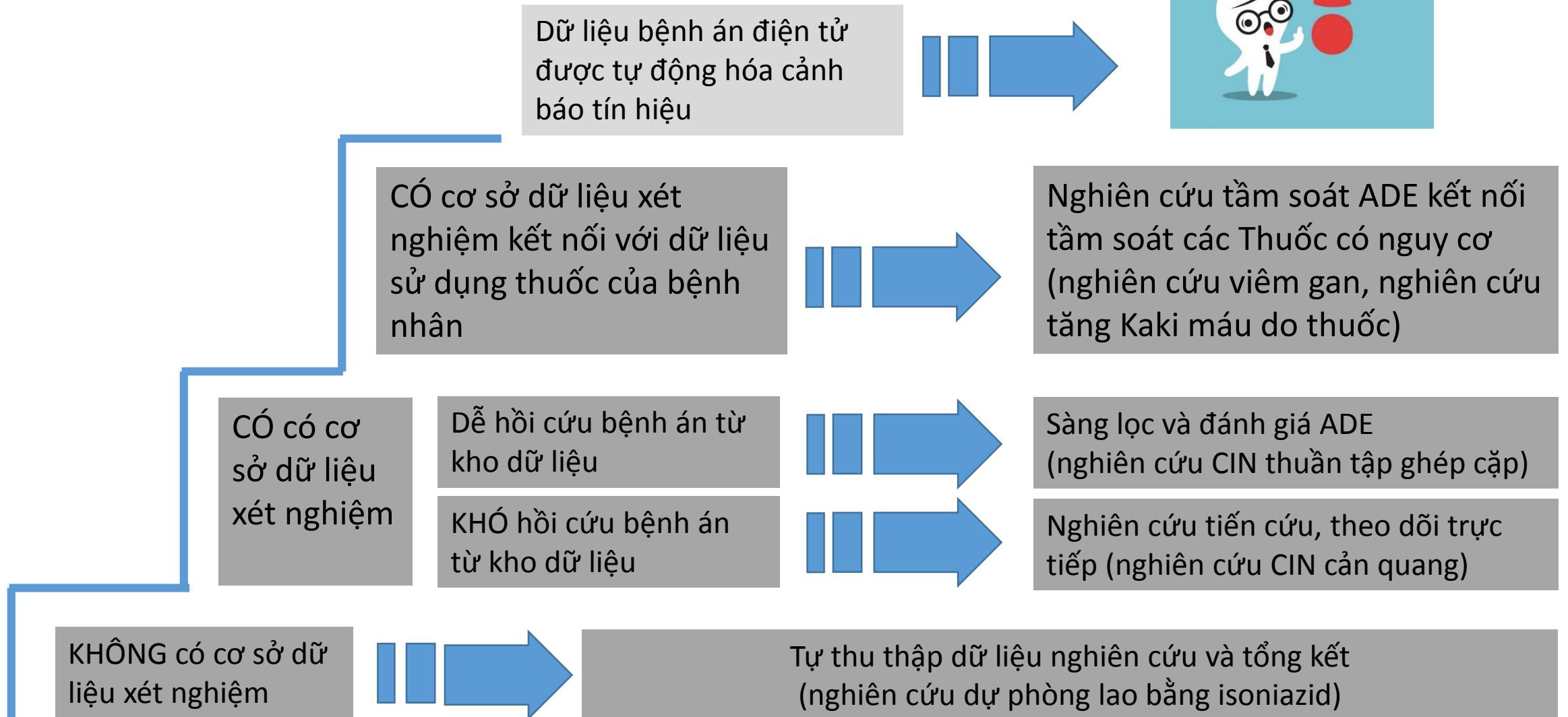
¹ – Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril và Telmisartan

² – Kali chlorid (dạng đơn chất hoặc trong các dịch truyền điện giải)

³ – Spironolacton

⁴ – Cặp tương tác giữa Spironolacton và Aspirin.

Tầm soát ADE từ kết quả xét nghiệm: Khả thi ở nhiều điều kiện



Thank You

