



BỆNH VIỆN
AN SINH

THÔNG TIN THUỐC

Drug Information Bulletin

Số 2 -2023



**DRUG
INFORMATION**

KHOA DƯỢC – BỆNH VIỆN AN SINH

Mục lục



**ĐỘ AN TOÀN CỦA CÁC VITAMIN VÀ
KHOÁNG CHẤT THƯỜNG DÙNG** 1

**NGUY CƠ SUY THẬN CẤP DO
SỎI THẬN SAU KHÍ SỬ DỤNG
CEFTRIAxon** 3

**TĂNG THÂN NHIỆT CẤP TÍNH
DO THUỐC** 6

**HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA
KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON
ĐƯỜNG TOÀN THÂN TRÊN TRẺ EM** 10

**TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO
ADR 6 THÁNG CUỐI NĂM 2023** 15

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC 16

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Chịu trách nhiệm nội dung:
Ban biên tập và trị sự:

DS. CKI. Phạm Thị Mỹ Linh
DS. Nguyễn Thị Hồng Loan
DSCKI. Nguyễn Mạnh Hà
DS. Thạch Phân
DS. Phạm Thị Ngọc Cẩm

ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC BỆNH VIỆN ĐA KHOA AN SINH
Địa chỉ: số 10 Trần Huy Liệu, phường 11, quận Phú Nhuận
Điện thoại: (028) 38457777 - 525

Bản tin được đăng tải trên trang THÔNG TIN THUỐC mạng nội bộ bệnh viện An Sinh

ĐỘ AN TOÀN CỦA CÁC VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT THƯỜNG DÙNG

Phạm Thị Mỹ Linh, Nguyễn Mạnh Hà, Phạm Thị Ngọc Cẩm, Nguyễn Thị Hồng Loan

Chế phẩm bổ sung, trong đó, phổ biến nhất là vitamin và khoáng chất, được sử dụng rất rộng rãi do tâm lý người sử dụng nghĩ các chế phẩm này an toàn. Thông tin quảng cáo vitamin và khoáng chất cũng thường nhắc đến lợi ích trong khi rất ít khi đề cập đến nguy cơ tiềm ẩn. Tuy nhiên, tương tự như thuốc, các vitamin và khoáng chất có thể tiềm tàng các nguy cơ như phản ứng có hại, tương tác thuốc, tốn kém chi phí, trì hoãn điều trị bằng phương pháp hiệu quả hơn, gây ảo tưởng về hiệu quả và tăng gánh nặng sử dụng thuốc. Một số thành phần trong chế phẩm bổ sung đã được ghi nhận có thể gây ra tác dụng bất lợi, đặc biệt là khi dùng với liều cao, ví dụ liều cao vitamin A và selen.

Tại các cơ sở y tế, một số vitamin và khoáng chất được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng thiếu hụt các yếu tố vi lượng và một số bệnh lý khác. Ví dụ, vitamin B3 được sử dụng trong rối loạn lipid máu hay acid folic được sử dụng trong thai kỳ để ngăn ngừa dị tật bẩm sinh. Liều của một hoạt chất thường căn cứ trên nghiên cứu chứng minh ở mức liều đó, lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Vì vậy, liều lượng chính là yếu tố quan trọng trong việc sử dụng an toàn các vitamin và khoáng chất. Tuy nhiên, khi tự mua các chế phẩm chứa vitamin và khoáng chất trên thị trường, bệnh nhân hiếm khi cân nhắc đến liều hiệu quả hoặc an toàn. Trên thực tế, nguy cơ quá liều khi dùng nhiều chế phẩm cùng có một thành phần (ví dụ pyridoxin hoặc vitamin A) thường bị bỏ qua. Khi khai thác tiền sử, nhân viên y tế nên hỏi thêm bệnh nhân về các vitamin

và khoáng chất mà họ đang sử dụng để đánh giá được cả hiệu quả và an toàn cũng như nguy cơ quá liều tích lũy từ nhiều chế phẩm khác nhau.

Dưới đây là thông tin tổng hợp về độ an toàn của các vitamin và khoáng chất thường gặp:

Vitamin A

Vitamin A, còn được gọi là retinol, có thể gây ngộ độc cấp tính và mạn tính. Ngộ độc cấp tính xảy ra chủ yếu là do vô tình uống ≥ 300.000 IU vitamin A. Dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc bao gồm đau đầu, mờ mắt, chóng mặt, buồn nôn, nôn và giảm phối hợp vận động thứ phát do tăng áp lực nội sọ.

Ngộ độc vitamin A có thể xảy ra khi thường xuyên uống >10.000 IU mỗi ngày (có thể bao gồm cả retinoid tổng hợp). Triệu chứng thừa vitamin A mạn tính bao gồm bong da, suy gan, mất thị lực và tăng áp lực nội sọ nghiêm trọng.

Sử dụng vitamin A ở phụ nữ mang thai có thể liên quan đến dị tật bẩm sinh. Uống vitamin A liều cao (>15.000 IU/ngày từ chế độ ăn kết hợp với chế phẩm bổ sung hoặc >10.000 IU/ngày chỉ từ chế phẩm bổ sung) có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ mắc dị tật sọ mặt cũng như hệ thần kinh trung ương, tim và bất thường chi.

Vitamin B3

Sử dụng liều trung bình đến cao của vitamin B3 (niacin/acid nicotinic) (≥ 500 mg/ngày) thường liên quan đến tác dụng giãn mạch ngoại vi gây ra đỏ bừng da, cảm giác nóng rát, ngứa toàn thân và hạ huyết áp, triệu chứng kéo dài khoảng 20-

30 phút và giảm dần về mức độ và tần suất theo thời gian. Niacin cũng gây ra giãn mạch ở mắt, có thể dẫn đến phù hoàng điểm dạng nang có thể phục hồi, với tỷ lệ 0,67% bệnh nhân sử dụng liều 3-4,5 g niacin mỗi ngày. Sử dụng niacin liều $\geq 3\text{g/ngày}$ gây mờ mắt, phù mí mắt, giảm thị lực do nhiễm độc, lồi mắt, rụng lông mi, lông mày và viêm giác mạc chấm nông.

Vitamin B6

Vitamin B6 (pyridoxin) có liên quan đến bệnh thần kinh ngoại vi nghiêm trọng, thường xảy ra ở liều $> 200\text{ mg/ngày}$.

Vitamin C

Acid hóa nước tiểu do bổ sung vitamin C (acid ascorbic) với liều thấp 250 mg/ngày có liên quan đến tạo sỏi thận cystein, urat hoặc oxalat, đặc biệt là ở nam giới và người có nguy cơ bị sỏi thận.

Vitamin D

Vitamin D (cholecalciferol) với liều 1000-2000 IU/ngày có thể dung nạp tốt. Tuy nhiên, báo cáo về ngộ độc vitamin D có xu hướng tăng lên, có thể liên quan đến sai sót trong sản xuất, kê đơn và tăng sử dụng các chế phẩm vitamin D liều cao. Ngộ độc vitamin D biểu hiện bởi tăng nồng độ calci huyết và các triệu chứng khác nhau như khát nước, đa niệu đến co giật, hôn mê và tử vong. Vitamin D liều cao từ 300.000-500.000 IU tiêm bắp hàng năm để điều trị loãng xương có liên quan đến việc tăng nguy cơ gãy xương. Liều 4.000-10.000 IU/ngày liên quan đến giảm mật độ xương.

Vitamin E

Vitamin E có liên quan đến tác dụng kháng tiểu cầu. Hai thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy tăng nguy cơ đột quỵ xuất huyết não ở những người sử dụng alpha-tocopherol. Hai phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cũng đặt ra câu hỏi về sự an toàn của việc sử

dụng vitamin E liều cao hằng ngày $\geq 400\text{ IU}$ trong hơn một năm. Các phân tích cho thấy có sự liên quan giữa việc bổ sung vitamin E với sự gia tăng nhỏ nhưng có ý nghĩa thống kê tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Calci

Việc bổ sung calci, đặc biệt là ở dạng muối carbonat, có thể gây trào ngược dạ dày và táo bón. Calci liều cao có thể gây vôi hóa mạch máu và mô mềm, tăng calci niệu, sỏi thận và suy tuyến cận giáp thứ phát. Calci cũng gây cản trở việc hấp thu magie, sắt và kẽm trong trường hợp sử dụng đồng thời.

Magie

Magie liều cao từ các chế phẩm bổ sung hoặc chế phẩm thuốc thường gây tiêu chảy, buồn nôn và đau quặn bụng do tác dụng thẩm thấu của các muối không được hấp thu ở ruột. Các loại muối có khả năng cao gây tiêu chảy bao gồm muối magie carbonat, clorid, gluconat và oxyd. Các triệu chứng tăng magie máu thường xuất hiện khi nồng độ magie huyết thanh vượt quá 1,74 - 2,61 mmol/L kèm theo các triệu chứng hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, đỏ bừng mặt, bí tiểu, tắc ruột, trầm cảm và mệt mỏi. Các triệu chứng có thể diễn tiến thành yếu cơ, khó thở, tụt hạ huyết áp, loạn nhịp tim và ngừng tim.

Kẽm

Kẽm, kể cả với liều lượng nhỏ, cũng có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên vị giác và khứu giác. Sử dụng kẽm liều cao ngăn ngày ($>40\text{ mg/ngày}$) có thể gây buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, tiêu chảy và đau đầu. Đã có bằng chứng rõ ràng về việc sử dụng kẽm liều cao kéo dài có thể gây ra tình trạng thiếu đồng. Trong nghiên cứu Bệnh về mắt liên quan đến tuổi (AREDS), việc sử dụng kẽm oxyd liều 80 mg/ngày trong trung bình 6,3 năm có liên quan đến việc tăng đáng kể tỷ lệ nhập viện do các nguyên nhân nội - sinh dục. Sử dụng

kẽm liều cao kéo dài cũng gây ảnh hưởng xấu đến tuyến tiền liệt.

Selen

Ngộ độc selen có thể xảy ra khi sử dụng liều cao ngắn ngày hoặc dài ngày. Các dấu hiệu sớm của việc sử dụng quá liều selen là hơi thở có mùi tỏi và miệng có vị kim loại. Dấu hiệu của nhiễm độc selen mạn tính bao gồm rụng tóc, gãy móng, giòn móng, tổn thương da và hệ thần kinh, buồn nôn, tiêu chảy, phát ban, răng lốm đốm, mệt mỏi và dễ cáu gắt.

Muối sắt

Tác dụng không mong muốn của các chế phẩm bổ sung sắt đường uống phụ thuộc liều. Do đó, điều quan trọng để dự đoán độc tính là xác định lượng sắt nguyên tố đang sử dụng. Một số sản phẩm bổ sung sắt chỉ chứa liều lượng nhỏ (10-20 mg sắt/đơn vị) giúp làm giảm nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nhưng cũng làm giảm lợi ích. Tác dụng không mong muốn điển hình của sắt ở liều điều trị (100-200 mg/ngày) bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy và đi ngoài phân đen. Các chế phẩm sắt dạng lỏng còn có thể gây đen răng.

Acid folic

Acid folic được dung nạp tốt từ các chế phẩm bổ sung với lên đến 1 mg/ngày khi sử dụng theo chỉ định. Liều từ 5 -15 mg/ngày có liên quan đến một số tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa bao gồm đau quặn bụng, tiêu chảy, buồn nôn, đầy hơi và miệng có vị đắng. Do có tác dụng đối kháng, acid folic làm giảm tác dụng phụ của methotrexat sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên, acid folic có thể làm giảm hiệu quả của methotrexat trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và bệnh vẩy nến. Thừa folat hoặc acid folic có thể che giấu tình trạng thiếu hụt vitamin B12.

Kết luận

Các chế phẩm bổ sung chỉ có ít lợi ích trong khi tiềm ẩn nhiều nguy cơ. Cần lưu ý, không cần sử dụng vitamin hoặc các chế phẩm bổ sung cho những người bình thường khỏe mạnh, không mang thai hoặc cho con bú và người có chế độ ăn uống cân bằng. Bệnh nhân nên cân nhắc lợi ích - nguy cơ trước khi đưa ra sử dụng các chế phẩm bổ sung. Các nhà sản xuất cũng nên làm rõ các thông tin về nguy cơ để người sử dụng có thể hiểu và đưa ra quyết định sử dụng phù hợp.

NGUY CƠ SUY THẬN CẤP DO SỎI THẬN SAU KHI SỬ DỤNG CEFTRIAXON

Thạch Phận, Nguyễn Mạnh Hà

Ceftriaxon được sử dụng rất phổ biến trên lâm sàng do có ưu điểm như không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và có thời gian bán thải kéo dài nên chỉ cần sử dụng 1 lần trong ngày. Mặc dù không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhưng ceftriaxon vẫn có nguy cơ gây suy thận cấp theo cơ chế khác biệt. Trong khi độc tính trên thận của các kháng sinh cephalosporin thường liên

quan đến viêm thận kẽ, các trường hợp suy thận cấp do ceftriaxon lại thường bị nghi ngờ do sỏi thận [7]. Nhiều trường hợp sỏi thận sau khi sử dụng ceftriaxon đã được báo cáo trên thế giới [2], [3]. Tại Việt Nam, mặc dù chưa có thống kê đầy đủ, một số ca suy thận cấp, trong đó có phát hiện sỏi, liên quan đến ceftriaxon ở bệnh nhân nhi cũng đã được Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận.

Bệnh nhân K., 5 tuổi, 29 kg được chỉ định ceftriaxon với liều 2g/lần x 1 lần/ngày để điều trị viêm amygdal cấp, nhiễm trùng huyết.

Ngày 4/6/2023, bệnh nhân bắt đầu được truyền tĩnh mạch ceftriaxon. Kết quả siêu âm ổ bụng ngày 4/6 của bệnh nhân không có sỏi mật.

Ngày 6/6, bệnh nhân xuất hiện đau bụng quanh rốn.

Ngày 7/6, bệnh nhân siêu âm lại ổ bụng và thấy xuất hiện sỏi bùn túi mật. Bệnh nhân xuất hiện tiểu hơi cận, tiểu ít, đi tiểu đau nhiều có máu. Đến 19h51 ngày 7/6, bệnh nhân mi mắt hơi nề, chưa đi tiểu được.

Ngày 8/6 siêu âm bàng quang ít nước tiểu, trẻ vẫn chưa đi tiểu được. 6h22 ngày 8/6, bệnh nhân đau quặn bụng nhiều, sau đó, được chuyển lên điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tại đây, bệnh nhân được chẩn đoán suy thận sau thận do lắng đọng canxi.

Khoảng 50 - 60% ceftriaxon ở dạng nguyên vẹn được thải trừ qua nước tiểu [1]. Kết quả thử nghiệm với nước tiểu nhân tạo cho thấy, ceftriaxon ở nồng độ điều trị có thể kết tinh với calci tự do trong nước tiểu. Các tinh thể này có thể bám chặt vào bề mặt tế bào ống thận [4]. Thêm vào đó, một nghiên cứu khác khảo sát nồng độ calci/creatinin trong nước tiểu ở 83 bệnh nhi còn cho thấy, ceftriaxon làm tăng rõ rệt bài tiết calci qua nước tiểu [6]. Chính sự tăng bài tiết calci và hình thành sỏi do kết tinh với calci đã gây lắng ở ống thận và dẫn đến suy thận cấp sau thận.

Tủa ceftriaxon - calci thường được ghi nhận xảy ra trong túi mật và gây giả sỏi mật (biliary pseudolithiasis), đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân nhi và sử dụng liều ≥ 1 g/ngày [1], [5]. Tủa ceftriaxon - calci gây sỏi ở đường tiết niệu ít gặp hơn, với tỷ lệ được báo cáo ở trẻ em khoảng 1,4% [8]. Trong một nghiên cứu trên 156 trẻ

sử dụng ceftriaxon với nhiều chế độ liều khác nhau, 27 trẻ (17%) phát hiện sỏi trong đường mật so với chỉ 1 trẻ (0,6%) phát hiện sỏi trong đường tiết niệu [5].

Trong một tổng kết trên 31 trẻ suy thận sau khi sử dụng ceftriaxon, trong đó 11 trẻ xuất hiện sỏi niệu quản, các triệu chứng chính thường gặp ngoài vô niệu bao gồm đau mạn sườn (với trẻ trên 3 tuổi), khóc nhiều (với trẻ dưới 3 tuổi) và nôn [7]. Tuy nhiên, cũng có những trường hợp phát hiện sỏi sau khi sử dụng ceftriaxon nhưng không xuất hiện triệu chứng bất thường trong thời gian sử dụng thuốc. Các kết quả xét nghiệm creatinin, ure và calci trước và sau điều trị cũng đều nằm trong khoảng giá trị bình thường [2].

Siêu âm thường được khuyến cáo ở bệnh nhân có triệu chứng bất thường nhằm phát hiện sỏi thận [1]. Qua siêu âm 31 trẻ suy thận cấp sau khi sử dụng ceftriaxon, phát hiện 11 trẻ có sỏi niệu quản, với kích thước trung bình là 3 mm. Bằng phân tích khối phổ song song, ceftriaxon được xác định là thành phần chính của sỏi ở 4 trẻ [7]. Trong một nghiên cứu khác, kích thước sỏi được phát hiện sau khi dùng ceftriaxon cũng tương đối nhỏ, với trung bình khoảng 2 mm [2]. Thời gian phát hiện sỏi trong khoảng 10 - 20 ngày nhưng cũng có sự khác nhau khá nhiều giữa các nghiên cứu [2], [8].

Về điều trị, hiện không có điều trị đặc hiệu trong các trường hợp này, chủ yếu là điều trị hỗ trợ bao gồm sử dụng thuốc làm giãn niệu quản, giảm co thắt, giảm phù nề ở khung chậu thận và và niệu quản, đồng thời, phòng ngừa các biến chứng như nhiễm toan và nhiễm trùng đường tiết niệu [7]. Sau khi ngừng thuốc, sỏi có thể tự tan hoặc bị tống đẩy ra ngoài. Các sỏi kích thước nhỏ có thể được thải trừ dễ dàng qua đường tiết niệu ngay trong tuần đầu sau khi ngừng thuốc nhưng với các sỏi có kích thước lớn

hơn, có thể mất hàng tháng để sỏi thải ra ngoài [8]. Trong trường hợp sỏi cứng chắc và gây tắc đường tiết niệu, không đáp ứng với thuốc, có thể đặt ống thông niệu quản ngược dòng một bên hoặc hai bên [7].

Sự hình thành sỏi sau khi dùng ceftriaxon chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nguy cơ như ứ đọng nước tiểu, tiền sử gia đình, các bất thường về chuyển hóa (như tăng calci máu), pH nước tiểu bất thường, nhiễm trùng, nhiệt độ cao, lưu lượng nước tiểu thấp, sử dụng thuốc liều cao và kéo dài, tỷ lệ thuốc bài tiết qua nước tiểu lớn và các thuốc dùng đồng thời [8]. Một số báo cáo ca cho rằng liều cao ceftriaxon làm tăng nguy cơ xuất hiện sỏi nhưng có nghiên cứu lại cho thấy sỏi thận được hình thành ở cả bệnh nhân dùng chế độ liều thường dùng và liều cao của ceftriaxon [2]. Độ tuổi cũng có thể được cân nhắc là một yếu tố liên quan. Đa số các nghiên cứu và báo cáo ca về sỏi đường tiết niệu sau khi dùng ceftriaxon tập trung vào đối tượng trẻ em, tuy nhiên, biến cố này cũng đã được ghi nhận trên cả người lớn [3]. Trong một tổng quan hệ thống mới công bố gần đây, nửa số trẻ em phát hiện sỏi đường tiết niệu sau khi dùng ceftriaxon có độ tuổi dưới 3 [8].

Tóm lại, suy thận cấp nghi ngờ do sự hình thành sỏi trong đường tiết niệu đã được ghi nhận sau khi sử dụng ceftriaxon, nhất là ở bệnh nhân nhi. Các bệnh nhân có tiền sử sỏi thận hoặc tăng calci niệu nên được đánh giá nguy cơ - lợi ích cẩn thận trước khi sử dụng ceftriaxon [1]. Những bệnh nhân sử dụng liều cao, kéo dài ceftriaxon nên được giám sát chặt chẽ các xét nghiệm chức năng thận và siêu âm, ít nhất trong cuối tuần đầu tiên điều trị bằng thuốc này [2]. Ngoài ra, một số tác giả gợi ý, ở những đối tượng nguy cơ cao hình thành sỏi hoặc tổn thương thận do ceftriaxon, việc theo dõi nồng độ calci/creatinin nước tiểu có thể đem lại lợi ích [6]. Trong trường hợp có hình thành sỏi,

việc ngừng ceftriaxon cũng có thể giúp người bệnh phục hồi do xử trí kịp thời có thể giúp sỏi tự tan [8].

Tài liệu tham khảo

1. Roche Products Limited, "Rocephin 1g Powder for Solution for Injection or Infusion", Retrieved, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7933/smpc>.
2. Avci Z., Koktener A., et al. (2004), "Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children", *Arch Dis Child*, 89(11), pp. 1069-72.
3. Azarkar G., Birjand M. M., et al. (2018), "Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and gallstone in adults", *Drug Healthc Patient Saf*, 10, pp. 103-108.
4. Chutipongtanate S., Thongboonkerd V. (2011), "Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation", *Biochem Biophys Res Commun*, 406(3), pp. 396-402.
5. Cuzzolin L., Oggiano A. M., et al. (2021), "Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough?", *Fundam Clin Pharmacol*, 35(1), pp. 40-52.
6. Kimata T., Kaneko K., et al. (2012), "Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis", *Pediatr Nephrol*, 27(4), pp. 605-9.
7. Li N., Zhou X., et al. (2014), "Ceftriaxone and acute renal failure in children", *Pediatrics*, 133(4), pp. e917-22.
8. Louta A., Kanellopoulou A., et al. (2023), "Ceftriaxone Administration Associated with Lithiasis in Children: Guilty or Not? A Systematic Review", *J Pers Med*, 13(4), pp.

TĂNG THÂN NHIỆT CẤP TÍNH DO THUỐC

Phạm Thị Mỹ Linh, Thạch Phận

Lược dịch từ: *Australian Prescriber*, 42 (1): February 2019.

Tóm tắt

Thuốc có thể gây rối loạn điều hoà trực dưới đồi-tuyến yên-thượng thận và dẫn đến tăng thân nhiệt trung tâm. Tình trạng tăng thân nhiệt này không đáp ứng với thuốc hạ sốt và có thể đi kèm các biến chứng như tiêu cơ vân, suy đa tạng và đông máu rải rác trong lòng mạch.

Cần loại trừ các nguyên nhân thường gây sốt như nhiễm khuẩn. Các triệu chứng thường gặp khi sốt do thuốc bao gồm hội chứng an thần kinh ác tính, tác dụng kháng cholinergic, cường giao cảm và hội chứng serotonin.

Việc phân biệt giữa hội chứng an thần kinh ác tính và hội chứng serotonin phụ thuộc vào nhóm thuốc gây phản ứng và mối tương quan giữa phản ứng và thời gian bắt đầu hoặc ngừng sử dụng thuốc.

Bệnh nhân gặp các phản ứng này cần được nhập viện điều trị nội trú ngay lập tức. Biện pháp xử trí quan trọng nhất là ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ tại khoa Hồi sức tích cực.

Các thuốc thường liên quan đến tăng thân nhiệt

Thuốc tác động lên các chất dẫn truyền thần kinh noradrenalin (norepinephrin), dopamin và serotonin có thể ảnh hưởng đến chức năng điều hoà thân nhiệt của trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận. Trong phản ứng tăng thân nhiệt do thuốc, nhiệt độ trung tâm luôn cao trên 38,3°C. Tăng thân nhiệt quá mức có thể dẫn đến các biến chứng đe dọa tính mạng như tiêu cơ vân và tăng kali máu thứ cấp, nhiễm toan chuyển hóa, suy đa tạng, và đông máu rải rác trong lòng mạch.

Các thuốc thường gặp ảnh hưởng đến điều hoà thân nhiệt bao gồm thuốc chống loạn thần, thuốc tác động lên hệ serotonergic (đặc biệt khi sử dụng phối hợp), thuốc cường giao cảm, thuốc gây mê và thuốc có tác dụng kháng cholinergic (**Bảng 1**).

Các nguyên nhân gây tăng thân nhiệt không do thuốc

Có nhiều nguyên nhân khiến thân nhiệt tăng cao phức tạp nhưng không phải do sử dụng thuốc (**Bảng 2**). Cần cân nhắc và loại trừ các nguyên nhân không do thuốc. Việc chẩn đoán nên dựa trên tiền sử và bối cảnh lâm sàng. Nhiễm độc tuyến giáp và u tủy thượng thận nên được cân nhắc trong khi chẩn đoán phân biệt tăng thân nhiệt. Tuy nhiên, các tình trạng này ít khi đi kèm với co cứng cơ.

Đặc điểm lâm sàng của các tình trạng tăng thân nhiệt và tăng chuyển hóa do thuốc

Chẩn đoán phân biệt các tình trạng liên quan đến tăng thân nhiệt do thuốc có thể khó khăn, tuy nhiên có thể tìm hiểu diễn biến của các triệu chứng lâm sàng (**Bảng 3**). Nhân viên y tế cũng cần khai thác tiền sử sử dụng thuốc để tìm hiểu nguyên nhân.

Bảng 1: Một số thuốc thường liên quan đến tăng thân nhiệt và co cứng cơ

Hội chứng gây ra do thuốc	Thuốc liên quan
Hội chứng an thần kinh ác tính	Thuốc chống loạn thần (haloperidol, olanzapin), một số thuốc chống nôn (metoclopramid), hội chứng cai thuốc điều trị Parkinson
Hội chứng serotonin	Thuốc ức chế thu hồi serotonin, thuốc ức chế monoamine oxidase (dextromethorphan, tramadol, tapentadol, linezolid, St. John's wort). Độc tính thường xảy ra khi sử dụng phối hợp thuốc.
Hội chứng kháng cholinergic	Thuốc chống co thắt cơ, thuốc kháng cholinergic, alkaloid thực vật (như belladonna <i>Brugmansia</i>) và nấm (<i>Amanita</i>)
Hội chứng cường giao cảm	Các phenethylamin như amphetamin, methaphetamin (MDMA), cocain, thuốc ức chế monoamine oxidase
Tăng thân nhiệt ác tính	Thuốc gây mê đường hô hấp và thuốc giãn cơ khử cực (suxamethonium)
Gián đoạn phản ứng phosphoryl hóa oxy hóa	Dẫn chất salicylat (quá liều), dinitrophenol

Bảng 2: Nguyên nhân tăng thân nhiệt và co cứng cơ không do thuốc

Nguyên nhân không do thuốc	Đặc điểm lâm sàng
Hội chứng tăng trương lực nghiêm trọng	Co cứng cơ nghiêm trọng đi kèm với loạn thần, rối loạn cảm xúc nghiêm trọng, lơ mơ
Sốc nhiệt	Mất nước nghiêm trọng, vận động hoặc stress trong môi trường nóng ẩm, đặc biệt ở bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu
Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương	Mệt mỏi, suy giảm nhận thức, kích thích màng não
Uốn ván	Dấu hiệu trismus, co cứng cơ từ cổ trở xuống, vã mồ hôi, tăng co cứng khi có kích thích
Nhiễm độc tuyến giáp	Nhịp tim nhanh, run, tăng huyết áp
U tùy thượng thận	Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, run, vã mồ hôi, kích thích

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính, hội chứng serotonin, hội chứng kháng cholinergic và hội chứng kích thích giao cảm

	Hội chứng an thần kinh ác tính	Hội chứng serotonin*	Hội chứng kháng cholinergic	Hội chứng kích thích giao cảm
Khởi phát	Chậm (1-3 ngày)	Nhanh (vài phút-giờ)	Nhanh	Nhanh
Hệ thần kinh thực vật: †				
Không ổn định	◆◆◆	◆	–	–
Tăng huyết áp	Biến thiên (HA tâm thu >30 mmHg so với ban đầu)	◆	◆◆	◆◆
Nhịp tim nhanh	Biến thiên (>30 lần/phút so với ban đầu)	◆◆◆	◆◆	◆◆◆
Đổ mồ hôi	◆◆◆	◆◆	–	◆◆
Tăng thân nhiệt	◆◆◆	◆◆	◆◆◆ ‡	◆◆
Tình trạng tâm thần				
Mê sảng	◆◆◆	◆ (giai đoạn muộn)	◆◆◆	◆
Kích động	Đứng ngồi không yên	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
Hôn mê	◆◆	–	◆	–
Hệ vận động				
Vận động chậm	◆◆	–	–	–
Run rẩy	◆	◆◆◆	–	◆◆◆
Co cứng	◆◆	◆	–	–
Tăng trương lực	–	◆◆	◆	–
Tăng phản xạ	–	◆◆◆	◆	◆◆◆
Clonus (cổ chân/mắt)	–	◆◆◆ (chỉ dưới nhiều hơn chỉ trên)	–	◆
Giật cơ	–	◆	–	–
Co giật	–	◆ (hiếm gặp)	–	◆◆
Khác	Khác	Khác	Khác	Khác
Tiêu cơ vân	◆◆◆	◆◆	–	◆◆
Giãn đồng tử	–	◆◆◆	◆◆	◆◆
<p><i>Chú thích bảng 3:</i> – Không ảnh hưởng ◆ nhẹ ◆◆ trung bình ◆◆◆ nghiêm trọng HA huyết áp * Cơ chế do dư thừa serotonin † Các đặc điểm này không điển hình và không có giá trị phân biệt giữa các hội chứng ‡ Cơ chế là không đổ mồ hôi được và dopamin trung ương không kiểm soát dẫn đến rối loạn</p>				

Xử trí

Trong tất cả các trường hợp tăng thân nhiệt do thuốc kèm theo co cứng cơ, biện pháp xử trí cơ bản là ngay lập tức ngừng thuốc nghi ngờ gây phản ứng và điều trị triệu chứng tại bệnh viện. Các biện pháp cụ thể bao gồm tích cực làm mát bệnh nhân trong phòng hồi sức, điều chỉnh rối loạn điện giải, truyền dịch tĩnh mạch, dự phòng huyết khối và theo dõi hô hấp. Triệu chứng co cứng cơ và kích thích thường đáp ứng với dẫn chất benzodiazepin. Thuốc hạ sốt không có hiệu quả điều trị tăng thân nhiệt do thuốc do cơ chế kiểm soát thân nhiệt qua trung ương không hoạt động bình thường.

Đối với hội chứng an thần kinh ác tính, chỉ điều trị bằng thuốc trong trường hợp phức tạp, co cứng cơ tương đối mạnh kèm theo tăng thân nhiệt. Dựa trên các bằng chứng từ báo cáo ca, thuốc chủ vận dopamin (bromocriptin) có thể đem lại hiệu quả. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện tác dụng không mong muốn của thuốc trên, bao gồm viêm gan và ức chế hô hấp. Cần thận trọng khi tái sử dụng một thuốc chống loạn thần khác sau 2 tuần khi đã hết triệu chứng. Tuy nhiên, phản ứng tái xuất hiện trong khoảng một phần ba số trường hợp.

Hội chứng serotonin thường được xử trí bằng điều trị hỗ trợ, do các triệu chứng thường giảm dần khi thuốc được thải trừ. Các triệu chứng thường hết trong vòng 24-72 giờ sau ngừng thuốc. Trong trường hợp nghiêm trọng, xử trí bằng thuốc an thần benzodiazepin, gây tê liệt và đặt nội khí quản để giảm hoạt động cơ và làm mát cơ thể. Các biện pháp này cần được thực hiện trước khi tình trạng bệnh nhân diễn tiến xấu. Clorpromazin và cyproheptadin (thuốc đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2a}) được khuyến cáo trong các trường hợp độc tính trung bình đến nghiêm trọng.

Hội chứng kháng cholinergic trung bình đến nghiêm trọng cần xử trí bằng thuốc tùy vào các triệu chứng. Có thể đảo ngược độc tính bằng cách sử dụng physostigmin để tăng nồng độ acetylcholin. Việc sử dụng thuốc cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa Chống độc và cần chú ý tác dụng không mong muốn của thuốc là hạ nhịp tim và co giật. Có thể sử dụng droperidol trong trường hợp bệnh nhân kích động mạnh.

Kết luận

Tăng thân nhiệt do thuốc kèm co cứng cơ có thể là tình huống cấp cứu và thường cần nhập viện điều trị. Quá trình đánh giá lâm sàng và chẩn đoán phân biệt cần loại trừ các nguyên nhân khác. Để xử trí phản ứng, ngừng thuốc nghi ngờ và điều trị hỗ trợ. Các trường hợp nghiêm trọng cần điều trị bằng thuốc. Hầu hết các trường hợp sẽ cần sự tham vấn của bác sĩ chuyên khoa Chống độc.

HIFIU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON ĐƯỜNG TOÀN THÂN TRÊN TRẺ EM

Nguyễn Mạnh Hà, Nguyễn Thị Hồng Loan, Phạm Thị Ngọc Cẩm

Kháng sinh fluoroquinolon (FQ) có ưu điểm phổ kháng khuẩn rộng, bao phủ được cả vi khuẩn điển hình lẫn không điển hình, vi khuẩn Gram dương lẫn Gram âm. Tuy nhiên, quan ngại về tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, đặc biệt trên hệ cơ xương khớp đang trong giai đoạn phát triển đã dẫn đến giới hạn việc sử dụng kháng sinh này ở trẻ em. Mặc dù vậy, đây vẫn là một nhóm thuốc quan trọng có thể được cân nhắc trong một số nhiễm khuẩn nặng ở đối tượng nhi khoa khi các kháng sinh lựa chọn đầu tay không phù hợp. Bài viết này sẽ tổng kết lại các chỉ định của kháng sinh FQ đường toàn thân được cấp phép cũng như khuyến cáo về việc sử dụng các kháng sinh này cho bệnh nhân nhi trong các hướng dẫn điều trị trên thế giới và tại Việt Nam. Đồng thời, độ an toàn của nhóm thuốc này trên trẻ em cũng sẽ được khái quát lại qua tổng quan các bằng chứng lâm sàng.

1. Chỉ định của kháng sinh fluoroquinolon được cấp phép trên trẻ em

Mặc dù chỉ định của kháng sinh FQ trên thế giới tương đối hạn chế, tuy nhiên quan điểm của các nước cũng có sự khác biệt nhất định.

Tại Hoa Kỳ, hai kháng sinh fluoroquinolon có chỉ định được cấp phép sử dụng ở trẻ em là ciprofloxacin và levofloxacin, với chỉ định dự phòng bệnh than đường hô hấp và điều trị bệnh dịch hạch [1], [2]. Riêng ciprofloxacin có thêm chỉ định điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp và viêm thận - bể thận gây ra bởi *Escherichia coli* nhưng được nhấn mạnh không phải chỉ định đầu tay đối với

nhiễm khuẩn này do tác dụng không mong muốn trên khớp và/hoặc các mô liên kết xung quanh [1]. Các kháng sinh FQ khác đang lưu hành tại Hoa Kỳ gồm ofloxacin và moxifloxacin không có chỉ định sử dụng đường toàn thân trên trẻ em và cũng không có chống chỉ định trên đối tượng này [3], [4].

Khác với Hoa Kỳ, thông tin sản phẩm của levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin và pefloxacin được cấp phép ở Anh và Pháp ghi rõ chống chỉ định trên trẻ em và trẻ vị thành niên [5], [6], [7], [8]. Riêng ciprofloxacin có chỉ định trên trẻ em và thanh thiếu niên trong điều trị nhiễm khuẩn phế quản phổi gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ mắc bệnh xơ nang, bệnh than đường hô hấp (dự phòng sau phơi nhiễm và điều trị triệt căn), nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, viêm thận - bể thận cấp, và điều trị các nhiễm khuẩn nặng trong trường hợp thực sự cần thiết [9].

Tại Việt Nam, trong Dược thư Quốc gia Việt Nam III, chuyên luận levofloxacin, moxifloxacin và pefloxacin có chống chỉ định trên trẻ em. Norfloxacin và ofloxacin không có chống chỉ định trên trẻ em, tuy nhiên, khuyến cáo không nên dùng trên trẻ em dưới 18 tuổi trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Ciprofloxacin là kháng sinh fluoroquinolon duy nhất có chỉ định trên trẻ em, bao gồm điều trị viêm đường hô hấp dưới ở trẻ bị xơ nang, bệnh than do hít, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng và nhiễm khuẩn tiêu hóa nặng [10].

2. Khuyến cáo về việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong các hướng dẫn điều trị trên thế giới và tại Việt Nam

Nhiễm khuẩn tai mũi họng

Levofloxacin đường uống với liều 10-20 mg/kg/ngày được Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) năm 2012 khuyến cáo là kháng sinh thay thế trong phác đồ kinh nghiệm điều trị viêm mũi xoang cấp tính do vi khuẩn ở trẻ có tiền sử quá mẫn typ 1 với kháng sinh β -lactam hoặc có nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc hoặc thất bại với phác đồ ban đầu. Levofloxacin đường tĩnh mạch, với liều tương tự, có thể sử dụng ở bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng cần nhập viện [11]. Hướng dẫn điều trị viêm xoang cấp do vi khuẩn ở trẻ em từ 1 đến 18 tuổi của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP) năm 2013 cũng cho rằng levofloxacin là kháng sinh thay thế có thể kê đơn nếu có nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc [12]. Trong hướng dẫn điều trị viêm tai giữa cấp tính của AAP năm 2013, levofloxacin cũng có thể chỉ định trong trường hợp có nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc [13].

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng

Trong hướng dẫn điều trị viêm phổi cộng đồng cho trẻ sơ sinh và trẻ từ 3 tuổi trở lên của Hiệp hội Truyền nhiễm Nhi khoa (PIDS) và IDSA năm 2011, levofloxacin là kháng sinh được khuyến cáo cho bệnh nhi đã trưởng thành hoặc không dung nạp với kháng sinh macrolid trong điều trị viêm phổi do vi khuẩn không điển hình điều trị nội trú. Levofloxacin là kháng sinh thay thế cho ceftriaxon hoặc cefotaxim trong điều trị viêm phổi nghi ngờ do vi khuẩn điển hình điều trị nội trú ở trẻ chưa tiêm phòng *Haemophilus influenzae* typ B và *Streptococcus pneumoniae* đầy đủ và ở vùng có tỷ lệ phế cầu đề kháng với penicilin ở mức độ cao. Cũng theo hướng dẫn này, levofloxacin đường

uống là kháng sinh ưu tiên trong điều trị viêm phổi do phế cầu đề kháng với penicilin có MIC ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ngoài ra, levofloxacin, ciprofloxacin và moxifloxacin là các lựa chọn thay thế trong phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch và đường uống để điều trị viêm phổi đã xác định được căn nguyên do *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* hoặc *Chlamydophila pneumoniae* [14].

Tại Việt Nam, hướng dẫn điều trị bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ Y tế năm 2015 khuyến cáo levofloxacin liều 20 mg/kg/ngày là lựa chọn thay thế nhóm macrolid trong điều trị viêm phổi không điển hình [15]. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em cập nhật năm 2020 của Bệnh viện Nhi Trung ương cũng khuyến cáo tương tự, với bệnh nhân viêm phổi nặng do vi khuẩn không điển hình hoặc viêm phổi do vi khuẩn không điển hình thất bại với nhóm macrolid (bệnh nhân không hết sốt sau 48h, và/hoặc suy hô hấp nặng, và/hoặc tổn thương phổi nặng), kháng sinh FQ là một lựa chọn thay thế, với liều 20 mg/kg/ngày chia 2 lần với trẻ dưới 5 tuổi và 10 mg/kg x 1 lần/ngày với trẻ trên 5 tuổi [16].

Lao phổi

Levofloxacin và moxifloxacin được khuyến cáo trong cả phác đồ dài hạn và phác đồ ngắn hạn điều trị lao kháng thuốc của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022 và Bộ Y tế năm 2021 và không có giới hạn về độ tuổi sử dụng hai thuốc này [17], [18]. Levofloxacin còn được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng trong vòng 6 tháng, kết hợp với các thuốc chống lao khác trong phác đồ dự phòng lao kháng đa thuốc (MDR-TB) ở trẻ em có tiếp xúc với bệnh nhân MDR-TB [18].

Nhiễm khuẩn tiêu hóa nặng

Trong Hướng dẫn điều trị các bệnh lý thường gặp ở trẻ em của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2013, có chỉ định của ciprofloxacin đường uống trong điều trị các nhiễm khuẩn tiêu hóa bao gồm: (1) Điều trị tả do trực khuẩn tả (*V.cholerae*) trên trẻ từ 2 tuổi trở lên, có triệu chứng mất nước nghiêm trọng hoặc sốc với liều 10-20 mg/kg x 2 lần/ngày trong vòng 5 ngày (liều tối đa 500mg/lần); (2) Điều trị tiêu chảy do ly trực trùng (*Shigella*) với liều 15mg/kg x 2 lần/ngày trong vòng 3 ngày nếu không rõ tình hình kháng thuốc của vi khuẩn; (3) Điều trị sốt thương hàn với liều 15 mg/kg x 2 lần/ngày hoặc các kháng sinh FQ khác (gatifloxacin, ofloxacin, pefloxacin) (lựa chọn đầu tay) trong 7 - 10 ngày [19].

Tại Việt Nam, hướng dẫn điều trị bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ Y tế năm 2015 cũng khuyến cáo ciprofloxacin 15 mg/kg/lần x 2 lần/ngày x 3 ngày là kháng sinh ưu tiên trong điều trị tiêu chảy do ly trực trùng.

Nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp

AAP khuyến cáo fluoroquinolon là kháng sinh thay thế được lựa chọn đầu tiên trong điều trị viêm thận - bể thận hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp khi các kháng sinh được ưu tiên kê đơn khác không phù hợp dựa trên dữ liệu độ nhạy cảm của vi khuẩn, tiền sử dị ứng hoặc tiền sử gặp phản ứng có hại của bệnh nhân. AAP cũng tiếp tục ủng hộ việc sử dụng ciprofloxacin đường uống trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm thận - bể thận gây ra bởi hoặc vi khuẩn Gram âm đa kháng trên trẻ em từ 1 đến 17 tuổi [20].

Hướng dẫn điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu trên trẻ em của Hiệp hội Tiết niệu châu Âu (EAU)/Hiệp hội Tiết niệu Nhi khoa châu Âu (ESPU) năm 2013 đề cập ciprofloxacin là kháng sinh dự trữ trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức

tạp ở trẻ em [21]. Tuy nhiên, từ sau phiên bản năm 2021, EAU/ESPU chỉ khuyến cáo phác đồ ban đầu cho nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp là kháng sinh phổ rộng và có khả năng thấm vào mô tốt mà không đề cập các kháng sinh cụ thể [22], [23]. Thời gian điều trị khoảng 3 tuần, bắt đầu bằng kháng sinh đường tĩnh mạch và chuyển sang đường uống phù hợp với căn nguyên vi khuẩn [22].

Tại Việt Nam, hướng dẫn điều trị các bệnh thận - tiết niệu của Bộ Y tế năm 2015 khuyến cáo không sử dụng kháng sinh FQ cho trẻ em dưới 15 tuổi [24], [25].

3. Độ an toàn của kháng sinh fluoroquinolon trên trẻ em

Mối quan ngại lớn nhất của việc sử dụng kháng sinh FQ trên trẻ em chính là ảnh hưởng bất lợi của thuốc lên hệ cơ xương khớp ở trẻ em. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy các thuốc này tác động đến sụn khớp đang phát triển của các động vật còn nhỏ, gây viêm và tổn thương vĩnh viễn các khớp chịu lực của cơ thể. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng khác nhau rất nhiều giữa các thuốc cũng như giữa các động vật thí nghiệm [26]. Trên người, đã có rất nhiều nghiên cứu khác nhau đánh giá độ an toàn của FQ nhằm ước đoán tỷ lệ thực sự xuất hiện các biến cố trên cơ xương khớp ở trẻ em. Kết quả tổng hợp dữ liệu của 16.184 bệnh nhi có sử dụng ciprofloxacin từ 105 nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi trên cơ xương khớp khoảng 1,6%. Đau khớp là biến cố cơ xương khớp thường gặp nhất (chiếm hơn 50%) ở trẻ từ 7 tháng đến 17 tuổi. Tất cả các biến cố này đều cải thiện hoặc phục hồi, trong đó, một số cần ngừng thuốc và không có trường hợp nào ghi nhận sự ức chế phát triển xương [27].

Khi kéo dài thời gian theo dõi, một nghiên cứu trên 2233 trẻ được theo dõi trong 1 năm sau khi bắt đầu dùng thuốc

đã ghi nhận tỷ lệ xuất hiện ít nhất một rối loạn cơ xương khớp (đau khớp, viêm khớp, bệnh gân hoặc có dáng đi bất thường) ở nhóm sử dụng kháng sinh FQ (cụ thể là levofloxacin) cao hơn so với không sử dụng kháng sinh nhóm này ở thời điểm 2 tháng (2,1% so với 0,9%; $p = 0,04$) và 12 tháng (3,4% so với 1,8%; $p = 0,03$) sau khi dùng liều đầu levofloxacin. Phần lớn các biến cố được báo cáo ở hai nhóm đều là đau khớp ở các khớp chịu lực [28]. Để đánh giá thêm về ảnh hưởng lâu dài của việc sử dụng FQ, một nghiên cứu tiếp nối đã thu thập 207 trẻ đã xuất hiện hoặc có nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi trên cơ xương khớp trong nghiên cứu trước đó để tiếp tục theo dõi thêm 4 năm. Kết quả là, mỗi nhóm sử dụng và không sử dụng kháng sinh FQ đều ghi nhận một trường hợp có thể liên quan đến thuốc nhưng đến cuối giai đoạn theo dõi 5 năm, không trường hợp nào được xác nhận [29]. Một tổng quan hệ thống mới công bố gần đây về độ an toàn của quinolon trên trẻ em ước tính tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi nói chung ở trẻ em sử dụng kháng sinh nhóm này là 5,39%. Các biến cố trên cơ xương khớp ở trẻ em không phổ biến (0,76%). Trẻ em trong khoảng 13 - 18 tuổi có nguy cơ gặp các độc tính trên cơ xương khớp của quinolon cao hơn các độ tuổi khác. Các tác dụng trên cơ xương khớp thường ngắn hạn và đều phục hồi. Không có trường hợp nào tổn thương cơ xương khớp nghiêm trọng được báo cáo ở trẻ em [30].

Viêm gân, đứt gân là một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khác của kháng sinh fluoroquinolon. Tuy nhiên, tỷ lệ viêm gân, đứt gân ở trẻ em thực sự rất hiếm gặp. Theo một phân tích 7,6 triệu đơn kê kháng sinh cho 4,4 triệu trẻ trong độ tuổi 12 - 18 tuổi tại Hoa Kỳ, tỷ lệ đứt gân trong 90 ngày được ước tính khoảng 13,6/100.000 trẻ điều trị bằng FQ so với 11,6/100.000 trẻ sử dụng kháng sinh khác; tỷ lệ tương ứng lần lượt đối với viêm gân được

ước tính là 200,8/100.000 so với 178,1/100.000. Mặc dù sử dụng FQ có liên quan đến sự tăng nhẹ nguy cơ đứt gân và viêm gân nhưng không có ý nghĩa lâm sàng [31].

Biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy..) là tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng kháng sinh FQ. Một nghiên cứu trên 2000 trẻ nhi sử dụng ciprofloxacin cho thấy tỷ lệ xuất hiện các biến cố này khoảng 4,9% [32]. Tổng quan hệ thống năm 2022 cũng cho thấy biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa thường gặp nhất, với tỷ lệ 2,02% [30]. Kết quả này tương đồng với một phân tích bất đối xứng về độ an toàn của kháng sinh quinolon ở trẻ em trong bộ cơ sở dữ liệu báo cáo biến cố bất lợi của Hoa Kỳ (FAERS) từ 2004 đến 2022. Theo đó, phản ứng có hại trên tiêu hóa là biến cố liên quan đến sử dụng kháng sinh FQ thường gặp nhất [33]. Theo khuyến cáo của AAP, kháng sinh FQ cùng với clindamycin và cephalosporin đường uống là các kháng sinh có liên quan đến sự tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile* [20].

Ngoài các phản ứng có hại nêu trên, biến cố trên thần kinh trung ương (co giật, đau đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, ảo giác) và viêm dây thần kinh ngoại vi cũng là các tác dụng không mong muốn điển hình của nhóm kháng sinh FQ, tuy nhiên, các tác dụng bất lợi này rất ít gặp ở trẻ em [20]. Các tác dụng không mong muốn khác đã ghi nhận trên trẻ em sử dụng ciprofloxacin bao gồm: phản ứng quá mẫn trên da (phát ban, ngứa, mày đay: 3,3%), tăng enzym gan (1,7%) và phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (0,4%) [32].

Kết luận

Ở trẻ em, kháng sinh FQ vẫn có vai trò nhất định trên lâm sàng trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn đa kháng thuốc hoặc đóng vai trò là kháng sinh thay thế khi các kháng sinh được ưu tiên kê đơn khác không phù hợp dựa trên

dữ liệu độ nhạy cảm của vi khuẩn, tiền sử dị ứng hoặc tiền sử gặp phản ứng có hại của bệnh nhân. Mặc dù mối quan ngại lớn nhất liên quan đến độ an toàn của kháng sinh FQ là biến cố bất lợi trên cơ xương khớp ở trẻ em nhưng hiện tại, đa số các nghiên cứu đều không cho thấy hậu quả nặng nề của biến cố này ở đối tượng bệnh nhân nhi. Các biến cố cơ xương khớp xảy ra ở trẻ em thường gặp nhất là đau khớp thoáng qua và thường tự hết sau khi ngừng thuốc. Lo ngại về nguy cơ tác dụng không mong muốn đã giới hạn việc sử dụng nhóm kháng sinh này trên bệnh nhi. Tuy nhiên, trong trường hợp lạm dụng hoặc sử dụng khi không thực sự cần thiết có thể dẫn tới nguy cơ bùng phát đề kháng kháng sinh FQ. Để hạn chế nguy cơ này, việc kiểm soát chặt chẽ tính phù hợp của việc sử dụng kháng sinh FQ trên trẻ em đóng vai trò quan trọng. Trong trường hợp cần thiết kê đơn kháng sinh FQ, cán bộ y tế nên hiểu rõ các nguy cơ biến cố bất lợi có thể xảy ra như tiêu chảy, phát ban, biến cố trên cơ xương khớp hoặc thần kinh để có biện pháp theo dõi và xử trí kịp thời.

Tài liệu tham khảo

1. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., "CIPRO® (ciprofloxacin hydrochloride) tablet, for oral use", Retrieved 20/8/2023, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019537s093,020780s049lbl.pdf.
2. Janssen Pharmaceuticals Inc., "LEVAQUIN® (levofloxacin) tablets, for oral use", Retrieved 20/08/2023, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020634s073lbl.pdf.
3. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., "AVELOX (moxifloxacin) tablets, for oral use", Retrieved 20/8/2023, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021277Orig1s062,021085Orig1s066lbl.pdf.
4. Janssen Pharmaceuticals Inc., "FLOXIN® Tablets (ofloxacin tablets)", Retrieved 20/8/2023, from <https://>

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019735s061lbl.pdf.

5. Baxter Healthcare Ltd., "Levofloxacin 5mg/ml Solution for infusion", Retrieved 20/8/2023, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11556/smpc>.
6. Bayer plc, "Avelox 400 mg film-coated tablets", Retrieved 20/8/2023, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6771/smpc#gref>.
7. EG LABO - EUROGENERICS LABORATORIES, "NORFLOXACINE EG 400 mg, comprimé pelliculé", Retrieved 28/08/2023, from <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68557867&typedoc=R>.
8. SANOFI-AVENTIS FRANCE, "PEFLACINE 400 mg, solution injectable IV en perfusion", Retrieved 20/8/2023, from <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224007.htm>.
9. Bayer plc, "Ciproxin 250 mg/5 mL granules and solvent for oral suspension", Retrieved 20/8/2023, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/885/smpc>.
10. Bộ Y tế (2023), *Dược thư Quốc gia Việt Nam 3*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
11. Chow A. W., Benninger M. S., *et al.* (2012), "IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults", *Clin Infect Dis*, 54(8), pp. e72-e112.
12. Wald E. R., Applegate K. E., *et al.* (2013), "Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years", *Pediatrics*, 132(1), pp. e262-80.
13. Lieberthal A. S., Carroll A. E., *et al.* (2013), "The diagnosis and management of acute otitis media", *Pediatrics*, 131(3), pp. e964-99.

(Xem tiếp trang 27)

TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC 6 THÁNG CUỐI NĂM 2023

Thạch Phận

STT	TÊN THUỐC	HOẠT CHẤT	ĐƯỜNG DÙNG	KHOA XẢY RA ADR	NGÀY	BIỂU HIỆN ADR
1	Ciprobay 400mg/200ml	<i>Ciprofloxacin</i>	Tiêm truyền	Cấp cứu	25/07/2023	Mề đay đùi phải 3 đến 4 mảng, kích thước 1-2cm, ngứa
2	Bactamox 1.5g	<i>Amoxicillin + Sulbactam</i>	Tiêm	Sản	05/08/2023	Nôn ói, lạnh run, nổi mẩn dưới cằm
3	Bofalgan 1g/100ml	<i>Paracetamol</i>	Tiêm truyền	Sản	22/09/2023	Tức ngực, khó thở, vã mồ hôi, nôn ói, tăng huyết áp
4	Paracetamol 1g/100ml	<i>Paracetamol</i>	Tiêm truyền	Sản	14/11/2023	Bệnh nhân nổi mẩn ngứa, sau đó lan ra vùng ngực bụng.
5	Omnipaque 300mg/ml	<i>Iohexol</i>	Tiêm	CDHA	24/11/2023	Bệnh nhân mệt mỏi vã mồ hôi, đau bụng nhiều.
6	Nexium 40mg INJ	<i>Esomeprazole</i>	Tiêm	Cấp cứu	06/12/2023	Ngứa rải toàn thân, tê môi.
7	Misoprotol 200mg	<i>Misoprotol</i>	Uống	Sản	08/12/2023	Lạnh run, sốt 41 ⁰ C.

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Phạm Thị Mỹ Linh, Nguyễn Mạnh Hà

Nguyễn Thị Hồng Loan, Phạm Thị Ngọc Cẩm, Thạch Phận

Tránh sử dụng topiramát ở phụ nữ có thai do nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh sau khi trẻ phơi nhiễm với thuốc từ giai đoạn phát triển trong tử cung: Khuyến cáo từ một số Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA)

Ngày 01/09/2023, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc EMA đã đưa ra khuyến cáo về việc áp dụng các biện pháp mới nhằm tránh việc sử dụng topiramát ở phụ nữ có thai do thuốc này có thể làm tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh sau khi trẻ phơi nhiễm với thuốc từ giai đoạn phát triển trong tử cung. Trước đó, topiramát đã được chứng minh gây ra

những dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Khuyến cáo trên được đưa ra sau khi PRAC rà soát toàn bộ bằng chứng y văn hiện có, trong đó có ba nghiên cứu quan sát mới được công bố gần đây. Hai trong ba nghiên cứu này sử dụng phần lớn trên cùng một bộ dữ liệu, đã cho thấy, trẻ sinh ra từ mẹ mắc động kinh và có sử dụng topiramát trong thời kỳ mang thai có nguy cơ mắc các rối loạn thần kinh cao gấp 2-3 lần, đặc biệt là rối loạn phổ tự kỷ, thiếu năng trí tuệ hoặc rối loạn tăng động giảm chú ý so với trẻ sinh ra từ mẹ không sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ. Nghiên cứu thứ ba không cho thấy sự tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố trên ở trẻ sinh ra từ mẹ có sử dụng

topiramát trong thai kỳ, so với trẻ sinh ra từ mẹ không sử dụng thuốc chống động kinh. Từ các kết quả rà soát y văn, PRAC đã xác nhận có sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và suy giảm phát triển ở trẻ trong bụng mẹ khi người mẹ sử dụng topiramát trong thai kỳ. Dị tật bẩm sinh xảy ra với tần suất 4 - 9 trẻ/100 trẻ được sinh ra từ mẹ có sử dụng topiramát trong thai kỳ, so với chỉ 1 - 3 trẻ/100 trẻ được sinh ra từ mẹ không sử dụng thuốc này. Hơn nữa, khoảng 18 trẻ/100 trẻ nhỏ hơn và có cân nặng nhẹ hơn ước đoán vào lúc sinh khi mẹ sử dụng topiramát trong thai kỳ, so với chỉ 5 trẻ/100 trẻ sinh ra từ mẹ không mắc động kinh và không sử dụng thuốc chống động kinh.

Từ các bằng chứng về nguy cơ trên, PRAC khuyến cáo, với bệnh nhân đang sử dụng topiramát để điều trị động kinh, PRAC khuyến cáo tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai ngoại trừ trường hợp không có thuốc khác thay thế. PRAC cũng khuyến cáo tăng cường các biện pháp nhằm tránh cho trẻ phơi nhiễm với topiramát từ giai đoạn phát triển trong tử cung. Theo đó, tất cả bệnh nhân nữ có khả năng mang thai đều được cảnh báo về nguy cơ của topiramát khi sử dụng trong thai kỳ và các biện pháp tránh thai cần tuân thủ để tránh mang thai trong thời gian sử dụng thuốc.

PRAC cũng khuyến cáo, cán bộ y tế cần đảm bảo tất cả bệnh nhân điều trị bằng topiramát đều hiểu rõ về nguy cơ của thuốc khi sử dụng trong thai kỳ. Cán bộ y tế nên cân nhắc các thuốc khác thay thế và đánh giá lại nhu cầu sử dụng topiramát tối thiểu hàng năm. Thông tin sản phẩm của các thuốc chứa topiramát sẽ được cập nhật để

nhấn mạnh nguy cơ trên và các biện pháp cần thực hiện.

Bộ Y tế Canada

Bản tin InfoWatch tháng 8/2023 của Bộ Y tế Canada cũng đề cập đến việc thông tin sản phẩm của thuốc chứa topiramát ở nước này đang được cập nhật các nội dung chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng do nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh.

Dữ liệu từ hệ thống đăng ký thông tin ca bệnh đã cho thấy có sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh (ví dụ: rối loạn phổ tự kỷ, thiếu năng trí tuệ) ở trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với topiramát từ trong bào thai. Trước đó, các nguy cơ dị tật bẩm sinh (ví dụ: sứt môi và/hoặc hở hàm ếch) của topiramát cũng đã được chứng minh.

Bộ Y tế Canada khuyến cáo, trước khi bắt đầu kê đơn topiramát cho các bệnh nhân nữ có khả năng mang thai, cần tiến hành thử thai và đề nghị bệnh nhân sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao. Bệnh nhân nên được nhắc nhở đầy đủ về nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramát trong thai kỳ. Phụ nữ có kế hoạch mang thai nên khám tiền sản để đánh giá nguy cơ động kinh và cân nhắc các thuốc khác thay thế. Trong trường hợp đang sử dụng thuốc ở ba tháng đầu thai kỳ, cần theo dõi thai kỳ cẩn thận.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Singapore (HSA)

Trước đó, ngày 03/03/2023, HSA cũng gửi thư đến cán bộ y tế cảnh báo về sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm topiramát từ giai đoạn phát triển trong tử cung cũng như nhắc nhở lại về các nguy cơ khác đã biết liên quan đến

thuốc này khi sử dụng trong thai kỳ. Thông tin sản phẩm của topiramate ở Singapore sẽ được cập nhật, bổ sung nguy cơ trên, trong đó, khuyến cáo bệnh nhân nữ có khả năng mang thai nên tiến hành các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trước khi bắt đầu điều trị, đồng thời, nhắc nhở bệnh nhân về các nguy cơ của thuốc này khi sử dụng trong thai kỳ.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Nguy cơ dị tật bẩm sinh và suy giảm phát triển ở trẻ trong giai đoạn phát triển trong tử cung có phơi nhiễm với topiramate đã được chứng minh. Một số bằng chứng y văn gần đây cho thấy sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ có mẹ sử dụng topiramate trong thai kỳ.

- Trong điều trị động kinh, chống chỉ định topiramate cho phụ nữ có thai trừ trường hợp không có thuốc khác thay thế, đồng thời, chống chỉ định cho phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

- Topiramate chỉ được kê đơn cho phụ nữ có khả năng mang thai khi đáp ứng đầy đủ điều kiện tránh thai dưới đây:

+ Thử thai trước khi bắt đầu điều trị

+ Được cảnh báo về nguy cơ khi sử dụng topiramate và sự cần thiết sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong quá trình điều trị

+ Đảm bảo đã nắm được thông tin về nguy cơ và biện pháp phòng tránh khi sử dụng topiramate.

- Cần cân nhắc các thuốc khác thay thế và đánh giá lại nhu cầu sử dụng topiramate tối thiểu hàng năm.

Nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng NSAIDs dài ngày sau 20 tuần thai kỳ: Thông tin từ Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA)

Một nghiên cứu tại Châu Âu năm 2022 đã phát hiện ra rằng việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) dài ngày sau tuần thứ 20 của thai kỳ có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ thiếu ối và co thắt ống động mạch. Thiếu ối và co thắt ống động mạch có thể là những tình trạng nghiêm trọng có thể hạn chế sự phát triển của thai nhi và rối loạn chức năng tim. Cụ thể, trong nghiên cứu quan sát này, dữ liệu được thu thập từ năm 2008 đến 2017 cho thấy, thiếu ối có khả năng do rối loạn chức năng thận, có liên quan đến việc sử dụng NSAIDs từ tuần từ 20 của thai kỳ. Trong tổng số 1092 phụ nữ mang thai có sử dụng NSAIDs trong ba tháng giữa và/hoặc cuối thai kỳ, ghi nhận 41 trường hợp (3,8%) thiếu ối, so với 29 trường hợp (2,5%) trong số 1154 phụ nữ mang thai sử dụng NSAIDs trong ba tháng đầu thai kỳ. Cũng theo nghiên cứu này, một số trường hợp đóng ống động mạch sớm cũng đã được ghi nhận sau khi người mẹ sử dụng NSAIDs trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối thai kỳ. Không có báo cáo nào liên quan đến tình trạng trên khi dùng NSAIDs trong ba tháng đầu.

Nhóm chuyên gia tư vấn về thuốc sử dụng cho nhi khoa và phụ nữ thuộc Ủy ban về thuốc sử dụng trên người (CHM) của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) cũng đồng thuận với các khuyến cáo từ nghiên cứu trên. CHM nhận thấy nguy cơ co thắt ống động mạch khi dùng NSAIDs kéo dài là nghiêm trọng và cần cập nhật cảnh báo

này trong thông tin sản phẩm. Mặc dù vậy, bằng chứng về nguy cơ khi sử dụng NSAIDs ngăn ngày (dưới vài ngày) trong giai đoạn cuối của 3 tháng giữa thai kỳ còn hạn chế. Trong trường hợp cần thiết sử dụng NSAIDs, nên theo dõi nguy cơ thiếu ối và co thắt ống động mạch từ sau tuần thứ 20 của thai kỳ. Thông tin sản phẩm cho NSAIDs tại Anh đang được sửa đổi để cảnh báo nguy cơ thiếu ối, đóng sớm ống động mạch khi sử dụng trong 3 tháng giữa thai kỳ và khuyến cáo tránh sử dụng từ tuần 20 của thai kỳ trở đi trừ khi thực sự cần thiết.

Nghiên cứu trên không đánh giá các NSAIDs tác dụng tại chỗ (gel và kem bôi có chứa NSAIDs). Các nhân viên y

tế nên tuân thủ các chống chỉ định và cảnh báo liên quan đến thai kỳ trong thông tin sản phẩm của các thuốc này. Đánh giá gần đây cũng không xem xét các NSAIDs có tác dụng chọn lọc trên COX-2 (coxibs). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tất cả các coxib đều bị chống chỉ định trong 3 tháng cuối của thai kỳ và một số coxib bị chống chỉ định trong suốt thai kỳ. Coxib ức chế tổng hợp prostaglandin tương tự như các NSAIDs khác và có liên quan đến thiếu ối, đờ tử cung và đóng sớm ống động mạch. Các nhân viên y tế nên tuân thủ theo các chống chỉ định và cảnh báo liên quan đến thai kỳ trong thông tin sản phẩm đối với thuốc ức chế COX-2.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Chống chỉ định NSAIDs đường toàn thân (uống và tiêm truyền) trong ba tháng cuối (sau 28 tuần) của thai kỳ do nguy cơ đóng sớm ống động mạch và rối loạn chức năng thận ở thai nhi, kéo dài thời gian chảy máu ở mẹ và ức chế co thắt tử cung trong quá trình chuyển dạ.

- Một nghiên cứu năm 2022 đã chỉ ra việc sử dụng NSAIDs kéo dài sau tuần 20 của thai kỳ có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ:

+ Thiếu ối do rối loạn chức năng thận của thai nhi: tình trạng này có thể khởi phát sớm sau khi sử dụng thuốc và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc

+ Co thắt ống động mạch: thường hồi phục sau khi ngừng thuốc

- Tránh kê đơn NSAIDs đường toàn thân từ tuần 20 của thai kỳ trừ khi lâm sàng thực sự cần thiết và kê đơn liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

- Cân nhắc theo dõi tiền sản để phát hiện sớm thiếu ối nếu người mẹ đã dùng NSAIDs dài ngày sau tuần thứ 20 của thai kỳ; nên ngừng NSAIDs nếu có hiện tượng thiếu ối hoặc lâm sàng không cần thiết sử dụng NSAIDs nữa.

- Tư vấn cho bệnh nhân đang mang thai tránh sử dụng NSAIDs sau tuần thứ 20 của thai kỳ nếu không có ý kiến của nhân viên y tế.

Nguy cơ sử dụng thiếu liều calci gluconat trên bệnh nhân tăng kali máu nghiêm trọng: Thông tin từ MHRA

Vai trò của muối calci trong điều trị tăng kali máu nghiêm trọng

Tăng kali máu nghiêm trọng (nồng độ kali huyết thanh $\geq 6,5$ mmol/l) là tình trạng y tế khẩn cấp và phải điều trị kịp thời. Calci gluconat được sử dụng để ổn định cơ tim và ngăn ngừa rối loạn nhịp tim và ngừng tim. Trước đây, muối calci chỉ được sử dụng off-label để điều trị tình trạng cơ tim bị kích thích trên các bệnh nhân bị tăng kali máu nghiêm trọng. Gần đây, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã cấp phép sử dụng calci gluconat trong trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng cấp tính và hồi sức tim do tăng kali máu nghiêm trọng. Calci gluconat chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng đã được ghi nhận, không nên sử dụng thường xuyên trong khi ngừng tim.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị tăng kali máu cấp tính ở người lớn cập nhật năm 2020 của Hội Thận học Anh đã chỉ rõ muối calci không làm giảm lượng kali huyết thanh nhưng giúp bảo vệ tim. Hướng dẫn khuyến cáo sử dụng calci clorid hoặc calci gluconat, tuy nhiên các muối này không tương đương về lượng calci. Để đạt được liều lượng calci khuyến cáo là 6,8 mmol, phải dùng 30ml calci gluconat 10% hoặc 10ml calci clorid 10%. Cả hai chế phẩm calci gluconat và calci clorid đều ở dạng lọ 10ml ở nồng độ 10% (w/v), do đó cần 3 lọ calci gluconat để đạt được liều lượng thích hợp trong khi chỉ cần 1 lọ calci clorid. Đường dùng thuốc nên là tiêm tĩnh mạch chậm, có

thể phải tiêm nhắc lại.

Những thay đổi trên điện tâm đồ (ECG) cho thấy bằng chứng về ngộ độc kali nhưng những dấu hiệu này có thể không xuất hiện từ đầu. Nên theo dõi điện tâm đồ khi nồng độ kali máu trên 6,0 mmol/L. Calci gluconat biểu hiện tác dụng trên điện tâm đồ trong vòng 3 phút sau khi dùng và kéo dài 30-60 phút. Nên tiêm tĩnh mạch 1 liều 30ml calci gluconat 10% trong 10 phút. Tác dụng của muối calci ngắn nên cần nhắc dùng liều nhắc lại nếu vẫn ghi nhận bất thường trên điện tâm đồ trong vòng 5 đến 10 phút sau liều đầu tiên. Muối calci không làm giảm nồng độ kali máu. Nguy cơ rối loạn nhịp tim và ngừng tim tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của tăng kali máu. Do đó, các biện pháp làm hạ kali máu và giải quyết nguyên nhân cơ bản gây tăng kali máu cần được thực hiện ngay lập tức.

Đánh giá việc dùng thiếu liều của calci gluconat

MHRA đã rà soát các nguồn dữ liệu hiện có tại Anh liên quan đến việc sử dụng calci gluconat không phù hợp và phát hiện một số trường hợp đặc biệt xảy ra sai sót y khoa bao gồm: một trường hợp tử vong khi sử dụng 10ml calci gluconat trong quá trình hồi sức tim phổi. Ngoài ra, có 6 biến cố được ghi nhận liên quan đến việc sử dụng và giám sát calci gluconat không chính xác trong tình trạng tăng kali máu nghiêm trọng và ngừng tim (5 trường hợp tử vong, 1 trường hợp không rõ kết quả). Lo ngại an toàn ở đây liên quan đến việc dùng thiếu liều calci gluconat; thiếu liều lặp lại khi được chỉ định; thiếu điều trị hạ kali và thiếu hoặc theo dõi điện tâm đồ không phù hợp.

MHRA đã xem xét và xin tư vấn từ Ủy ban sử dụng Thuốc cho Người (CHM). Theo đó, thông tin sản phẩm của những loại thuốc này sẽ được cập nhật nhằm đảm bảo sử dụng calci gluconat an toàn và hiệu quả hơn trong điều trị tăng kali máu nghiêm trọng và để cảnh báo về khả năng dùng thiếu liều.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Muối calci (calci clorid hoặc calci gluconat) được sử dụng để ổn định cơ tim và ngăn ngừa ngừng tim. Hai chế phẩm này không tương đương nhau về liều lượng calci.

- Thận trọng với nguy cơ thiếu liều khi sử dụng calci gluconat thay vì calci clorid và kiểm tra chính xác lượng muối calci trước khi dùng: 30ml calci gluconat 10% cung cấp 6,8mmol calci (tương đương với 10ml calci clorid 10%).

- Tiêm tĩnh mạch chậm toàn bộ liều trong 10 phút

- Cần thiết sử dụng liều lặp lại do tác dụng của calci ngắn, kéo dài 30 đến 60 phút.

- Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan.

Nguy cơ hội chứng thực bào máu liên quan đến co-trimoxazol (sulfamethoxazol/ trimethoprim): Thông tin từ Bộ Y tế Canada (Health Canada)

Hội chứng thực bào máu xảy ra khi một số lượng lớn tế bào bạch cầu tập trung lại, phá hủy cơ quan và các tế bào máu khác. Đây là tình trạng hiếm

gặp nhưng nguy hiểm và có thể đe dọa tính mạng. Sau khi EMA cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc chứa co-trimoxazol, Health Canada cũng đã đánh giá thông tin và tìm ra mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc này với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.

Kết quả đánh giá an toàn của Health Canada:

- Vào thời điểm đánh giá, Health Canada chưa ghi nhận báo cáo nào tại Canada về hội chứng thực bào máu liên quan đến việc sử dụng co-trimoxazol tại Canada.

- Health Canada đã xem xét 10 trường hợp xảy ra hội chứng thực bào máu ở những bệnh nhân dùng co-trimoxazol trên thế giới từ cơ sở dữ liệu Cảnh giác Canada và các tài liệu y văn. Trong đó, 1 ca được đánh giá có nhiều khả năng liên quan đến thuốc, 8 ca có thể liên quan và 1 ca ít có khả năng liên quan. Trong 8 trường hợp có thể liên quan, bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân (hầu hết là các nhiễm trùng thông thường) cũng có thể làm tăng nguy cơ của hội chứng thực bào máu. Với 2 trong số 10 trường hợp tử vong, có 1 trường hợp được phát hiện có thể liên quan đến co-trimoxazol, trường hợp còn lại ít có khả năng liên quan.

- Health Canada cũng đánh giá 2 bài báo được công bố trong y văn về hội chứng thực bào máu ở bệnh nhân dùng co-trimoxazol. Kết quả, mối liên hệ giữa việc sử dụng co-trimoxazol và hội chứng thực bào máu chưa thực sự rõ ràng do những hạn chế trong thiết kế nghiên cứu và các yếu tố nguy cơ khác trên bệnh nhân.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Có thể có sự liên quan giữa việc sử dụng co-trimoxazol với nguy cơ mắc hội chứng thực bào máu.
- Health Canada đang làm việc với các nhà sản xuất để cập nhật thông tin sản phẩm nhằm cảnh báo nguy cơ này.
- Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng co-trimoxazol và các sản phẩm y tế khác.

Nguy cơ phản ứng trên da nghiêm trọng liên quan đến lamotrigin: Thông tin từ Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM)

Lamotrigin là thuốc được chỉ định trong điều trị bệnh động kinh và rối loạn lưỡng cực. Phản ứng trên da nghiêm trọng là một trong số các tác dụng không mong muốn hiếm gặp của

lamotrigin, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell (hoại tử thượng bì nhiễm độc) và hội chứng DRESS (phản ứng quá mẫn với thuốc gây tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân). Những phản ứng này có thể dẫn đến tử vong và thường được ghi nhận trong vòng hai tháng đầu điều trị.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Khi sử dụng lamotrigin đơn trị liệu cho bệnh nhân, cần tuân thủ phác đồ khuyến cáo trong 4 tuần đầu để làm giảm nguy cơ phản ứng trên da nghiêm trọng liên quan đến lamotrigin.
- Lamotrigin có tương tác dược động học với acid valproic và các dẫn chất (valpromid, divalproat), làm tăng nguy cơ phát ban khi kết hợp thuốc. Không khuyến cáo dùng đồng thời với các thuốc này.
- Đối với bệnh nhân người lớn, khuyến cáo chế độ liều tăng dần trong 6 đến 10 tuần theo phác đồ sau:
 - + Liều khởi đầu: 12,5mg/ngày (tương đương 1 viên 25mg dùng cách ngày) trong 2 tuần đầu tiên.
 - + Liều 25mg/ngày trong 2 tuần tiếp theo.
 - + Đánh giá lại đáp ứng lâm sàng sau mỗi 2 tuần và tăng liều thêm 25mg/ngày cho đến khi đạt mục tiêu liều duy trì
- Đối với bệnh nhi, khuyến cáo thận trọng khi hiệu chỉnh liều: nên lựa chọn mức liều khởi đầu giảm một nửa (0,15 mg/kg/ngày trong 2 tuần) và sau đó tham khảo thông tin chi tiết trong tờ thông tin sản phẩm để hiệu chỉnh liều phù hợp.
- Cần kịp thời đánh giá bệnh nhân (cả người lớn và trẻ em) gặp phản ứng trên da khi đang sử dụng lamotrigin. Ngừng lamotrigin ngay lập tức nếu nghi ngờ thuốc này là nguyên nhân gây ra phản ứng.
- Khuyến cáo đối với những bệnh nhân cần ngừng điều trị do phản ứng trên da liên quan đến lamotrigin:

- + Thăm khám chuyên khoa da liễu và dị ứng.
- + Không tái sử dụng lamotrigin khi đã xác định được mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng trên da.
- Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ do thuốc.

Khuyến cáo bệnh nhân phòng tránh phản ứng nhạy cảm với ánh sáng khi sử dụng methotrexat: Thông tin từ MHRA

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã nhận được báo cáo về một trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng ở bệnh nhân sử dụng methotrexat. Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng là tác dụng không mong muốn đã biết khi sử dụng methotrexat. Các nhân viên y tế nên khuyến cáo bệnh nhân có các biện pháp bảo vệ da dưới ánh nắng mặt trời.

Đặc điểm của phản ứng nhạy cảm với ánh sáng

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng thường tương tự phản ứng cháy nắng. Phản ứng này có thể khiến vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời bị phát ban, mẩn đỏ, sưng tấy, phỏng rộp, nổi mẩn đỏ hoặc tổn thương rỉ dịch. Trường hợp nghiêm trọng có thể gây nhiễm trùng da thứ phát. Phản ứng nhạy cảm ánh sáng bao gồm hai loại: phản ứng độc với ánh sáng và phản ứng dị ứng với ánh sáng.

Trong các **phản ứng độc với ánh sáng**, thuốc được kích hoạt khi tiếp xúc với tia UV và gây ra những tổn thương trên da gần tương tự phản ứng cháy nắng hoặc phát ban. Những phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài phút hoặc sau nhiều giờ tiếp xúc và thường chỉ giới hạn ở vùng da đã tiếp xúc với ánh nắng.

Phản ứng dị ứng ánh sáng xảy ra khi tia UV tương tác với các thành phần trong thuốc hoặc các sản phẩm khác được bôi trực tiếp lên da. Hệ thống miễn dịch của cơ thể nhận thấy những

thay đổi do tiếp xúc với ánh nắng mặt trời là mối đe dọa từ bên ngoài nên sản sinh ra kháng thể và tấn công, từ đó gây ra phản ứng dị ứng.

Những phản ứng này khác với các phản ứng “tái phát”, khi viêm da và phản ứng cháy nắng do bức xạ có thể tái diễn khi da tiếp xúc lại với bức xạ và ánh nắng mặt trời trong quá trình sử dụng methotrexat.

Đánh giá phản ứng nhạy cảm ánh sáng khi dùng methotrexat

Gần đây, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã nhận được báo cáo về một trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng ở bệnh nhân sử dụng methotrexat. Phản ứng này được nhận định có thể góp phần dẫn đến tử vong do nhiễm trùng thứ phát. Trên cơ sở đó, MHRA đã xem xét thông tin hiện có về phản ứng này và tham khảo ý kiến từ nhóm các chuyên gia Tư vấn Cảnh giác Dược (PEAG) của Ủy ban Thuốc sử dụng trên người. Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng là tác dụng không mong muốn đã biết khi điều trị bằng methotrexat và đã được liệt kê trong tờ thông tin sản phẩm. Tuy nhiên, PEAG lo ngại rằng nhiều bệnh nhân không biết đến tác dụng không mong muốn này và không nhận thức được nguy cơ khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời trong quá trình điều trị bằng methotrexat.

- Khuyến cáo cho nhân viên y tế:**
- Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng là những tác dụng không mong muốn đã biết khi điều trị bằng methotrexat và có thể xảy ra ở cả chế độ liều thấp và liều cao của methotrexat.

- Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng bao gồm phản ứng nhiễm độc do ánh sáng và phản ứng dị ứng với ánh sáng.

- Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng có các biểu hiện tương tự phản ứng cháy nắng nghiêm trọng (phát ban có mụn sần hoặc phỏng rộp, một số bệnh nhân bị sưng tấy...). Mặc dù hiếm gặp, phản ứng nhạy cảm ánh sáng có thể góp phần gây tử vong do nhiễm trùng thứ phát.

- Các nhân viên y tế nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ phản ứng nhạy cảm với ánh sáng và khuyến cáo bệnh nhân sử dụng sản phẩm có chỉ số SPF cao và mặc quần áo che kín da khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Sai sót liên quan đến một số chế phẩm bổ sung khoáng chất: Khuyến cáo từ Bộ Y tế Canada

Ở Canada, một số trường hợp sai sót liên quan đến nhầm lẫn giữa hàm lượng nguyên tố và hàm lượng dạng muối của khoáng chất ghi trên nhãn sản phẩm đã được báo cáo. Bộ Y tế Canada đã tiến hành phân tích các báo cáo sai sót khi sử dụng chế phẩm bổ sung khoáng chất (đặc biệt là các chế phẩm đơn thành phần có calci, sắt, magie và kẽm) được gửi từ nhân viên y tế. Những sai sót này dẫn đến quá liều, trong một số trường hợp, còn gây thương tổn nghiêm trọng cho bệnh nhân. Nguyên nhân một phần xuất phát từ nội dung trên nhãn các sản phẩm gây ra sự nhầm lẫn về hàm lượng giữa dạng nguyên tố và dạng muối, gây ra quá liều hoặc thiếu liều. Dưới đây là tóm tắt một trường hợp người Canada có nhầm lẫn về hàm lượng ghi trên nhãn của một sản phẩm bổ sung khoáng chất (calci).

Trong trường hợp này, bệnh nhân

được kê đơn sử dụng sản phẩm có nhãn "calci carbonat 500 mg" (hình 1). Trong khi chuẩn bị đơn cho bệnh nhân, nhà thuốc đã hiểu sai là mỗi viên sản phẩm này có chứa 500 mg calci cacbonat trong khi thực tế mỗi viên chứa 500 mg calci nguyên tố. Hậu quả là bệnh nhân đã dùng liều cao gấp 2,5 lần so với liều được kê đơn, dẫn đến phải nhập viện. Sau khi nắm được lỗi này, Bộ Y tế Canada đã làm việc với nhà sản xuất để sửa đổi nhãn sản phẩm (hình 2) nhằm hạn chế nhầm lẫn và ngăn ngừa những sự cố tương tự xảy ra trong tương lai.



Hình 1. Sản phẩm ban đầu (chưa sửa đổi)



Hình 2. Sản phẩm sau sửa đổi

Sau khi rà soát các trường hợp sai sót được báo cáo, Bộ Y tế Canada đã cung cấp thêm hướng dẫn cho các nhà sản xuất nhằm khắc phục việc ghi nhãn các chế phẩm bổ sung khoáng chất (calci, sắt, magie và kẽm) giúp giảm thiểu sự nhầm lẫn hàm lượng giữa dạng nguyên tố và dạng muối. Nhân viên y tế nên biết được sai sót này để tránh sự nhầm lẫn tương tự, gây quá liều cho bệnh nhân.

(Tiếp theo trang 14)

14. Bradley J. S., Byington C. L., *et al.* (2011), "The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 53(7), pp. e25-76.
15. Bộ Y tế, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em*. 2015.
16. Bệnh viện Nhi Trung ương (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em*.
17. Bộ Y tế (2021), "Quyết định số 2760/QĐ-BYT ngày 03/06/2021 về việc Ban hành cập nhật hướng dẫn điều trị lao kháng thuốc", pp.
18. World Health Organization (2022), *WHO operational handbook on tuberculosis - Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*.
19. World Health Organization (2013), *Pocket book of Hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses*.
20. Jackson M. A., Schutze G. E. (2016), "The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones", *Pediatrics*, 138(5), pp.
21. Stein R., Tekgül S., *et al.* (2013), *Guidelines on Paediatric Urology*.
22. European Association of Urology (2023), "EAU Guidelines on Pediatric Urology", pp.
23. t Hoen L. A., Bogaert G., *et al.* (2021), "Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children", *J Pediatr Urol*, 17(2), pp. 200-207.
24. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 21/9/2015 về việc Về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về thận - tiết niệu", pp.
25. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02 tháng 03 năm 2015 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn sử dụng kháng sinh", pp.
26. Patel K., Goldman J. L. (2016), "Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children", *J Clin Pharmacol*, 56(9), pp. 1060-75.
27. Adefurin A., Sammons H., *et al.* (2011), "Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review", *Arch Dis Child*, 96(9), pp. 874-80.
28. Noel G. J., Bradley J. S., *et al.* (2007), "Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders", *Pediatr Infect Dis J*, 26(10), pp. 879-91.
29. Bradley J. S., Kauffman R. E., *et al.* (2014), "Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin", *Pediatrics*, 134(1), pp. e146-53.
30. Li S., Chen Z., *et al.* (2022), "Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Paediatr Drugs*, 24(5), pp. 447-464.
31. Ross R. K., Kinlaw A. C., *et al.* (2021), "Fluoroquinolone Antibiotics and Tendon Injury in Adolescents", *Pediatrics*, 147(6), pp.
32. Cuzzolin L., Fanos V. (2002), "Safety of fluoroquinolones in paediatrics", *Expert Opin Drug Saf*, 1(4), pp. 319-24.
33. Kong W., Mao W., *et al.* (2022), "Disproportionality analysis of quinolone safety in children using data from the FDA adverse event reporting system (FAERS)", *Front Pediatr*, 10, pp. 1069504.

D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ		
17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác:
19. Phân bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		
E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO		
20. Họ và tên:		Nghề nghiệp/Chức vụ:
Điện thoại liên lạc:		Email:
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo:/...../.....

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nurse hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**

Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 3933 5618



Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

Email: di.pvcenter@gmail.com

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại: (04) 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com.

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi	8. Gửi báo cáo cho UMC
	/...../.....	<input type="checkbox"/>
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn <input type="checkbox"/> Không chắc chắn <input type="checkbox"/> Có khả năng <input type="checkbox"/> Chưa phân loại <input type="checkbox"/> Có thể <input type="checkbox"/> Không thể phân loại		<input type="checkbox"/> Khác:	
10. Người quản lý báo cáo		11. Ngày:...../...../.....	12. Chữ ký
.....			

Phụ lục 5: Thông tư số 23/2011/TT-BYT: *Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*



**BỆNH VIỆN
AN SINH**

THÔNG TIN THUỐC

Bản tin số 2 - 2023



Lưu hành nội bộ