

(40,2%) Hình thái rách phổ biến là rách dọc (chiếm 33,3%) và rách chéo (chiếm 36,7%). Theo thang điểm Lysholm rất tốt là 70%, tốt 23,3%, trung bình 3,3% và xấu 3,3%. Theo thang điểm Tegner có 80% BN trở lại mức độ hoạt động như trước khi phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Phương Nam** (2020), Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt tạo hình sụn chêm rách do chấn thương tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức, Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. **Francis O.O., Kelechukwu M.O., Shopekhai I.** (2020) Evaluation of the Early Functional Outcome Following Arthroscopic Partial Meniscectomy for Meniscal Tears Journal of Biosciences and Medicines 8:32-42.
3. **Nguyễn Quốc Dũng** (2012), Nghiên cứu hình thái tổn thương sụn chêm khớp gối và đánh giá

- kết quả điều trị bằng phẫu thuật nội soi, Luận án tiến sỹ y học Học viện Quân Y, Hà Nội.
4. **Bullough P.G.** (1970) The strength of the menisci of the knee as it relates to their fine structure, The Journal of bone. 52(3),564-70.
 5. **Tegner Y., Lysholm J.** (1985) Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Clin orthop 198: 43-49.
 6. **Thomas S., Andreas P.M., Frederic W., et al** (2010) Long- Term out come after arthroscopic meniscal Repair versus arthroscopic partial meniscectomy for traumatic meniscal. The american Journal of sports medicine 38(8): 1542-48.
 7. **Lysholm J., Gillquist J.** (1982) Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale, The American journal of sports medicine. 10(3),150-4.
 8. **Majewski M.** (2006) Midterm and long-term results after arthroscopic suture repair of isolated, longitudinal, vertical meniscal tears in stable knees, The American journal of sports msedicine. 34(7),1072-6.

PHÂN TÍCH SỰ HÌNH THÀNH TÍN HIỆU CỦA MỘT SỐ PHẢN ỨNG CÓ HẠI ĐÁNG CHÚ Ý LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID, VANCOMYCIN, COLISTIN VÀ CARBAPENEM TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Lý¹, Lê Hiếu², Cao Thị Thu Huyền³,
Trần Ngân Hà³, Nguyễn Hoàng Anh (B)³, Vũ Đình Hoà³, Nguyễn Hoàng Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích sự hình thành tín hiệu của các phản ứng có hại đáng chú ý liên quan đến một số kháng sinh cần ưu tiên quản lý bao gồm linezolid, vancomycin, colistin và nhóm carbapenem từ Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017 - 2021. **Đôi tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả thông qua hồi cứu dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn 2017 - 2021. **Kết quả:** Trong giai đoạn 2017 - 2021, Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện đã ghi nhận được 2740 báo cáo ADR liên quan đến linezolid, vancomycin, colistin và nhóm carbapenem. Trong đó, nghiên cứu đã chọn lọc được 429 báo cáo có ADR đáng lưu ý (tương ứng với 436 cặp kháng sinh - ADR đáng lưu ý). Kết quả phân tích trong cả giai đoạn cho thấy có sự hình thành tín hiệu giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid (ROR=627,92 [493,59 - 798,81]), giảm bạch cầu liên quan đến vancomycin (ROR=6,26 [5,07 - 7,72]), tổn thương thận cấp liên quan đến colistin (ROR=440,92 [288,05 - 674,93]) và vancomycin

(ROR=4,61 [3,40 - 6,24]) và rối loạn thần kinh - tâm thần liên quan đến imipenem (ROR=19,27 [13,0 - 28,57]) và ertapenem (ROR=38,04 [16,25 - 89,07]). **Kết luận:** Thông qua việc phân tích sự hình thành tín hiệu an toàn thuốc từ dữ liệu Cảnh giác Dược đã ghi nhận nguy cơ gặp các ADR đáng chú ý của một số kháng sinh quan trọng cần ưu tiên quản lý tại các cơ sở khám, chữa bệnh. Đây là tiền đề thúc đẩy triển khai các hoạt động giám sát biến cố bất lợi liên quan đến kháng sinh trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Việt Nam.

Từ khóa: kháng sinh, phản ứng có hại, báo cáo tự nguyện, tín hiệu an toàn thuốc.

SUMMARY

IDENTIFY THE SIGNALS OF SOME TARGETED ADVERSE DRUG REACTIONS RELATED TO LINEZOLID, VANCOMMYCIN, COLISTIN AND CARBAPENEM FROM SPONTANEOUS ADR REPORTS IN VIETNAM

Objective: To identify the signals of some targeted adverse drug reactions related to linezolid, vancomycin, colistin and carbapenem from 2017 to 2021. **Subject and method:** A retrospective study of spontaneous ADR reports registered at National DI&ADR Centre from 2017 to 2021. **Result:** Out of 2740 ADR reports with linezolid, vancomycin, colistin or carbapenem as suspected drugs, 429 reports were selected (436 drug-ADR pairs). Safety signals were detected including linezolid - thrombocytopenia

¹Bệnh viện Thể Thao Việt Nam

²Bộ Y tế

³Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Cao Thị Thu Huyền

Email: huyencaott@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.7.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.8.2023

Ngày duyệt bài: 11.9.2023

(ROR=627,92 [493,59 - 798,81]), vancomycin - leukopenia (ROR=6,26 [5,07 - 7,72]) and acute kidney injury (ROR=4,61 [3,40 - 6,24]), colistin - acute kidney injury (ROR=440,92 [288,05 - 674,93]), and neurological disorder induced by imipenem (ROR=19,27 [13,0 - 28,57]) and ertapenem (ROR=38,04 [16,25 - 89,07]). **Conclusion:** The targeted, relevant risks of some high-priority, clinically important antibiotics were demonstrated by this analysis. The results would help contribute to promote drug safety monitoring in antimicrobial stewardships in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhằm ngăn chặn đề kháng kháng sinh, hạn chế chi phí nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả và an toàn khi điều trị, Quyết định 5631/QĐ-BYT ban hành năm 2020 về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện đã nhấn mạnh vai trò quan trọng của các kháng sinh dự trữ, là những lựa chọn ưu tiên hàng đầu khi thực hiện chương trình quản lý sử dụng kháng sinh [1]. Hiện nay, các kháng sinh cần ưu tiên quản lý đang được sử dụng nhiều trong các cơ sở khám, chữa bệnh là linezolid, vancomycin, colistin và nhóm carbapenem [2], [3]. Một trong những mục tiêu của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh là giảm thiểu biến cố bất lợi liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Ở quy mô quốc gia, Cơ sở dữ liệu báo cáo phản ứng có hại (ADR) là một nguồn dữ liệu then chốt để phát hiện, đánh giá các tín hiệu an toàn thuốc dựa trên các đặc điểm sử dụng thuốc tại Việt Nam. Trong những năm gần đây, số lượng báo cáo ADR tự nguyện không ngừng gia tăng, với nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất là các kháng sinh. Tuy nhiên, phản ứng có hại ghi nhận được chủ yếu vẫn là những loại dễ nhận biết như phản ứng trên da và phản vệ, trong khi các ADR đáng chú ý, điển hình của từng kháng sinh ít được ghi nhận hơn và chưa có nghiên cứu nào tập trung phân tích các ADR này. Với mong muốn cung cấp thêm những thông tin hữu ích về an toàn thuốc và góp phần thúc đẩy hoạt động giám sát các biến cố bất lợi liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý trên lâm sàng, đồng thời đưa ra một số hướng đề xuất cho các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Việt Nam, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Phân tích sự hình thành tín hiệu của các phản ứng có hại đáng chú ý liên quan đến một số kháng sinh cần ưu tiên quản lý từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017 - 2021.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả các báo cáo ADR do nhân viên y tế trên phạm vi cả nước gửi về và lưu trữ tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ngày 01/01/2017 đến ngày 31/12/2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Báo cáo ADR được đánh giá có mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi.

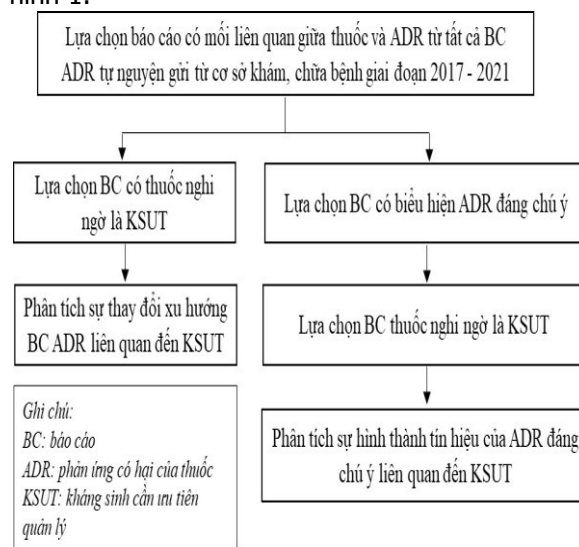
+ Các kháng sinh được lựa chọn đưa vào phân tích trong nghiên cứu này bao gồm colistin, vancomycin tiêm truyền tĩnh mạch, linezolid và kháng sinh nhóm carbapenem, gọi chung là "kháng sinh cần ưu tiên quản lý".

+ Các ADR đáng chú ý liên quan đến từng kháng sinh được đưa vào phân tích bao gồm: giảm tiểu cầu (liên quan đến linezolid), giảm bạch cầu (liên quan đến vancomycin), tổn thương thận cấp (liên quan đến colistin và vancomycin), rối loạn thần kinh - tâm thần (liên quan đến nhóm carbapenem).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu.

- Quy trình nghiên cứu được trình bày ở hình 1.



Hình 1. Quy trình nghiên cứu

- Phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý

Nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý theo các bước:

Bước 1: Lựa chọn các báo cáo có thuốc nghi ngờ chứa ít nhất 1 trong số các kháng sinh cần ưu tiên quản lý dựa trên phân loại mã ATC: colistin (J01XB01), vancomycin (J01XA01), linezolid (J01XX08), kháng sinh nhóm carbapenem (J01DH).

Bước 2: Phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý theo phương pháp phân tích chuỗi thời gian gián đoạn.

- Phân tích sự hình thành tín hiệu của phản ứng có hại đáng chú ý liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý

Tín hiệu là thông tin ghi nhận được từ một hoặc nhiều nguồn khác nhau, gợi ý đến những phản ứng có hại mới liên quan đến thuốc, hoặc

những khía cạnh mới của một phản ứng có hại liên quan đến thuốc đã biết trước đó [4]. Để phân tích sự hình thành tín hiệu của ADR đáng chú ý liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý, nhóm nghiên cứu tiến hành các bước như sau:

Bước 1: Lựa chọn báo cáo có biểu hiện ADR đáng chú ý

Tiêu chí lựa chọn một số cặp kháng sinh - ADR đáng chú ý như Bảng 1.

Bảng 1. Tiêu chí lựa chọn cặp thuốc - ADR đáng chú ý

Kháng sinh	ADR đáng chú ý	TLTK
Colistin, vancomycin	Tổn thương thận cấp nếu thỏa mãn 1 trong các tiêu chí sau: - Ít nhất 2 triệu chứng lâm sàng: Tiểu ít/vô niệu, phù hoặc các triệu chứng tổn thương thận khác; - Kết quả xét nghiệm urê, nồng độ creatinin huyết thanh tăng so với trước khi điều trị với thuốc nghi ngờ hoặc mức lọc cầu thận < 50 ml/ phút; - Nhân viên y tế nhận định là "tổn thương thận", hoặc "độc tính trên thận", hoặc "suy giảm chức năng thận" hoặc "tổn thương thận cấp".	[5], [6]
Vancomycin	Giảm bạch cầu nếu số lượng bạch cầu < 4 G/L hoặc bạch cầu trung tính < 1,5 G/L, hoặc được nhân viên y tế nhận định là "giảm bạch cầu".	[5], [6]
Linezolid	Giảm tiểu cầu nếu số lượng tiểu cầu < 150 × 10 ³ /μL, hoặc giảm ≥ 50% so với giá trị ban đầu, hoặc được nhân viên y tế nhận định là "giảm tiểu cầu".	[5]
Carbapenem	Rối loạn thần kinh, tâm thần nếu biến cố được mô tả là co giật, động kinh, hoang tưởng, ảo giác, loạn thần, nói nhảm, lú lẫn, ngủ gà, lơ mơ, mất ý thức hoặc được nhân viên y tế nhận định là "rối loạn thần kinh", "rối loạn tâm thần".	[6]

Bước 2: Lựa chọn báo cáo có ADR đáng chú ý liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý

- Lựa chọn báo cáo có ADR đáng chú ý có thuốc nghi ngờ ít nhất 1 trong số các kháng sinh cần ưu tiên quản lý dựa trên phân loại mã ATC.

- Phân loại mức độ nặng của ADR:

+ Tổn thương thận cấp: phân loại theo thang RIFLE [7].

+ Các ADR đáng chú ý khác: phân loại theo thang CTCAE của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ [8].

Bước 3: Phân tích sự hình thành tín hiệu của

biểu hiện ADR đáng chú ý liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Cặp kháng sinh cần ưu tiên quản lý và ADR đáng chú ý tương ứng được đánh giá là "case", tất cả các cặp thuốc - ADR còn lại được đánh giá là "noncase". Báo cáo case là báo cáo có cặp kháng sinh - ADR đáng chú ý được đánh giá là case. Toàn bộ báo cáo sau khi phân loại "case", "noncase" được đưa vào phát hiện tín hiệu thông qua tỷ suất chênh ROR theo công thức: $ROR = (a/c):(b/d)$, với a, b, c, d được định nghĩa như sau:

	Có ADR đáng chú ý A	Không có ADR đáng chú ý A
Số báo cáo liên quan đến kháng sinh X	a	b
Số báo cáo không liên quan đến kháng sinh X	c	d

Tín hiệu được coi là hình thành khi có ít nhất 1 cặp thuốc - ADR được đánh giá là "case" và cận dưới khoảng tin cậy 95% của ROR lớn hơn 1.

2.3. Xử lý số liệu

- Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và phần mềm Rstudio.

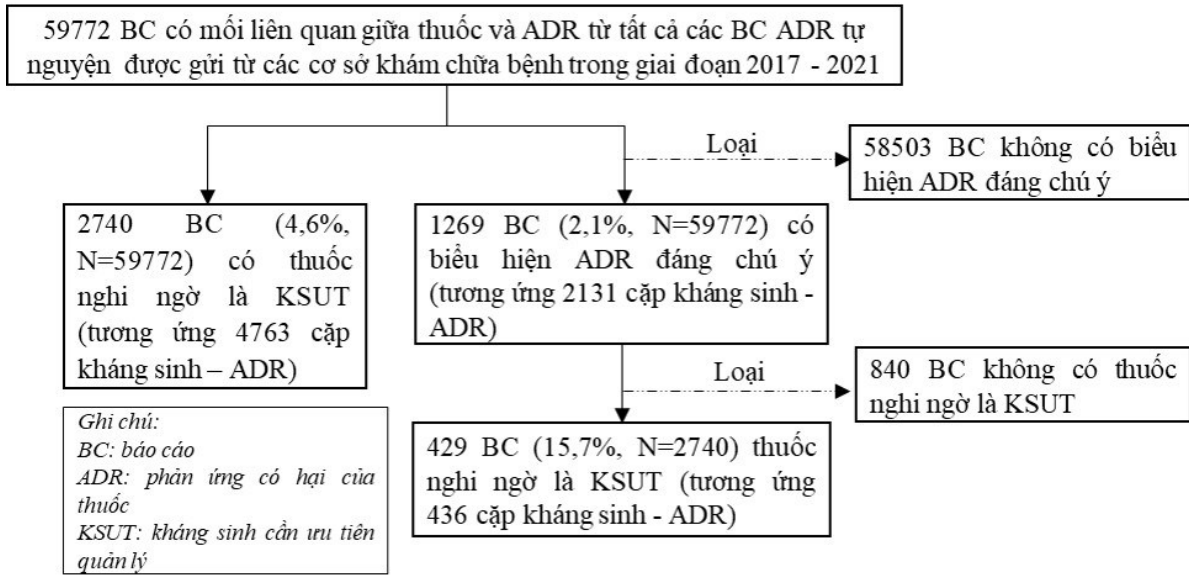
- Phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo ADR theo phương pháp phân tích chuỗi thời gian gián đoạn thông qua Rstudio.

- Tín hiệu an toàn thuốc được tính toán theo tỷ suất chênh báo cáo ROR (Reporting Odd

Ratio) thông qua package "PhViD".

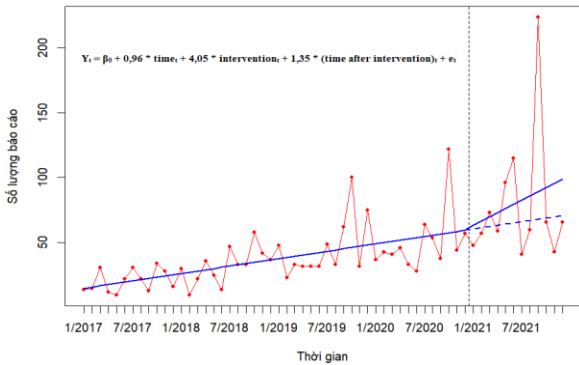
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số có 59772 báo cáo ADR tự nguyện được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên phạm vi cả nước trong giai đoạn 2017-2021 có mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi. Kết quả sàng lọc báo cáo có thuốc nghi ngờ là kháng sinh cần ưu tiên quản lý và báo cáo về một số ADR đáng chú ý liên quan đến các kháng sinh này được trình bày trong Hình 2.



Hình 2: Sơ đồ lựa chọn báo cáo có ADR đáng chú ý liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý trong nghiên cứu

Sự thay đổi xu hướng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Trong giai đoạn 5 năm (từ ngày 01/01/2017 đến ngày 31/12/2021), có 2740 báo cáo ADR có mối liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý (linezolid, vancomycin, colistin và nhóm carbapenem). Sự thay đổi xu hướng của các báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý trước và sau khi Quyết định số 5631/QĐ - BYT về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện do Bộ Y tế ban hành và có hiệu lực ngày 31/12/2020 được thể hiện trong Hình 3.



Bảng 2. Phân loại các ADR đáng chú ý theo mức độ nặng

Phân loại mức độ nặng theo thang CTCAE						
Biểu hiện ADR	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Đe dọa tính mạng	Không rõ	Tổng
Giảm tiểu cầu (% , n)	107 (54,9)	30 (15,4)	29 (14,9)	22 (11,3)	7 (3,6)	195
Giảm bạch cầu (% , n)	4 (3,9)	17 (16,5)	35 (34,0)	39 (37,9)	8 (7,9)	103
Rối loạn Co giật	-	-	-	-	22 (59,5)	37

Hình 3. Xu hướng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý ở giai đoạn trước và sau khi có Quyết định 5631/QĐ - BYT (N=2740)

Kết quả phân tích cho thấy trước khi có Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, số lượng báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý tăng trung bình 1 báo cáo/tháng và xu hướng tăng này có ý nghĩa thống kê (0,96; p<0,05). Ngay sau khi có Quyết định này, vào tháng 1/2021, số lượng báo cáo tăng lên 4 báo cáo (4,05; p>0,05) và duy trì xu hướng tăng với trung bình 2 báo cáo/tháng trong giai đoạn sau đó (2,31; p>0,05). Tuy nhiên, xu hướng tăng này chưa có ý nghĩa thống kê.

Đặc điểm các ADR đáng chú ý liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Sau khi đánh giá theo quy trình nghiên cứu, ghi nhận được 429 báo cáo ADR, tương ứng với 436 cặp kháng sinh - ADR đáng chú ý được phân loại là "case". Các biểu hiện ADR đáng chú ý cùng với phân loại mức độ nặng được trình bày trong Bảng 2.

thần kinh - tâm thần (% , n)	Loạn thần	-	-	-	-	5 (13,5)	
	Lú lẫn	-	-	-	-	3 (8,1)	
	Nói nhảm	-	-	-	-	3 (8,1)	
	Ngủ gà, lơ mơ	-	-	-	-	1 (2,7)	
	Áo giác	-	-	-	-	1 (2,7)	
	Rối loạn tâm thần*	-	-	-	-	2 (5,4)	
Phân loại mức độ nặng theo RIFLE							
Tổn thương thận cấp (% , n)	Nguy cơ	Tổn thương	Suy thận	Không phân loại được**	Không rõ	Tổng	101
Giảm mức lọc cầu thận	14 (13,9)	28 (27,7)	15 (14,9)	15 (14,9)	41 (40,6)		
Tăng ure huyết thanh	-	-	-	-	23 (22,8)		
Tiểu ít/ bí tiểu, phù	-	-	-	-	6 (5,9)		
Tổn thương thận cấp	-	-	-	-	2 (2,0)		

Ghi chú: *Trong báo cáo chỉ ghi "rối loạn tâm thần" mà không mô tả gì thêm; **Không phân loại được khi độ giảm mức lọc cầu thận ở dưới mức "nguy cơ" theo thang phân loại RIFLE; "-": Không đủ thông tin để phân loại.

Về mức độ nặng, các biểu hiện giảm tiểu cầu ở mức độ đe dọa tính mạng chiếm 11,3%, trong khi tỷ lệ này với giảm bạch cầu lên đến 37,9%. Các biểu hiện tổn thương thận cấp ghi nhận được là giảm mức lọc cầu thận, tăng ure huyết thanh, tiểu ít/ bí tiểu, phù... Đáng chú ý, có 27,7% báo cáo ghi nhận ở mức độ tổn thương thận và 14,9% báo cáo ghi nhận ở mức độ suy thận. Các rối loạn thần kinh - tâm thần ghi nhận được là co giật, loạn thần, lú lẫn, ảo giác..., trong đó co giật chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 59,5%). Tuy nhiên, thông tin về loại ADR này trong báo cáo không đủ chi tiết để phân loại mức độ nặng theo thang CTCAE.

Linezolid - giảm tiểu cầu là cặp kháng sinh - ADR đáng chú ý được ghi nhận nhiều nhất (195 cặp, chiếm 70,8% trong tổng số các báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh này), tiếp theo là vancomycin - giảm bạch cầu (103 cặp, chiếm 5,4%), colistin - tổn thương thận cấp (54 cặp, chiếm 68,8%) và vancomycin - tổn thương thận cấp (47 cặp, chiếm 2,5%). Các biểu hiện rối loạn tâm thần liên quan đến kháng sinh carbapenem được ghi nhận ít hơn, trong đó 28 trường hợp

liên quan đến imipenem/cilastin (chiếm 8,9% trong tổng số các báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh này), 6 trường hợp liên quan đến ertapenem (chiếm 12,8%) và 3 trường hợp liên quan đến meropenem (chiếm 1,2%). Các biểu hiện ADR đáng chú ý tương ứng với từng kháng sinh cần ưu tiên quản lý được trình bày chi tiết hơn ở Bảng 3.

Sự hình thành tín hiệu của các phản ứng có hại đáng chú ý liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Kết quả phân tích tín hiệu an toàn thuốc giữa kháng sinh cần ưu tiên quản lý và các ADR đáng chú ý được trình bày trong Bảng 3. Ngoại trừ meropenem, tín hiệu giữa các kháng sinh cần ưu tiên quản lý và ADR đáng chú ý được hình thành khi so sánh với các kháng sinh khác và với tất cả thuốc khác trong Cơ sở dữ liệu. Cụ thể, khi phân tích Cơ sở dữ liệu, các tín hiệu an toàn thuốc được hình thành bao gồm giảm tiểu cầu với linezolid (ROR = 627,92 [95%CI: 493,59 - 798,81]), giảm bạch cầu với vancomycin (ROR=6,26 [95%CI: 5,07 - 7,72]), tổn thương thận cấp với colistin (ROR=440,92 [95%CI: 288,05 - 674,93]) và vancomycin (ROR = 4,61 [95%CI: 3,40 - 6,24]), rối loạn thần kinh - tâm thần với imipenem (ROR = 19,27 [95%CI: 13,0 - 28,57]) và ertapenem (ROR = 38,04 [95%CI: 16,25 - 89,07]).

Bảng 3. Giá trị ROR của các kháng sinh cần ưu tiên quản lý trong giai đoạn 2017 - 2021

Kháng sinh	Biểu hiện ADR đáng chú ý	Tổng số báo cáo (N1)	Số lượng báo cáo case (%), N1	Số lượng case	ROR (95%CI) giai đoạn 2017 - 2021	
					So với các kháng sinh khác	So với tất cả thuốc khác trong CSDL
Linezolid	Giảm tiểu cầu	274	194 (70,8)	195	912,80 (673,36 - 1237,39)	627,92 (493,59 - 798,81)
Vancomycin	Giảm bạch cầu	1874	102 (5,4)	103	36,81 (26,53 - 51,07)	6,26 (5,07 - 7,72)
	Tổn thương thận cấp	1874	46 (2,5)	47	5,83 (4,20 - 8,09)	4,61 (3,40 - 6,24)
Colistin	Tổn thương	77	53 (68,8)	54	590,04	440,92

	thận cấp				(378,24 - 920,44)	(288,05 - 674,93)
Imipenem/ cilastin	Rối loạn thần kinh, tâm thần	39	5 (12,8)	28	22,27 (14,75 - 33,62)	19,27 (13,0 - 28,57)
Meropenem		313	28 (8,9)	3	2,55 (0,81 - 8,02)	2,41 (0,77 - 7,52)
Ertapenem		246	3 (1,2)	6	40,88 (17,33 - 96,39)	38,04 (16,25 - 89,07)
Doripenem		4	0 (0,0)	0	-	-

Ghi chú: "-": không tính được ROR do số case trong giai đoạn bằng 0; KSUT: kháng sinh cần ưu tiên quản lý; CSDL: cơ sở dữ liệu.

IV. BÀN LUẬN

Sau khi rà soát và đánh giá trên tất cả các báo cáo ADR ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017 - 2021, thu được 2740 báo cáo có mối liên quan giữa kháng sinh cần ưu tiên quản lý và ADR. Có thể thấy, số lượng báo cáo liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý có xu hướng tăng dần theo thời gian. Đặc biệt kể từ khi Quyết định 5631/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện có hiệu lực ngày 31/12/2020 [1], số lượng báo cáo ADR liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý trong năm 2021 đã tăng (2 báo cáo/tháng) so với giai đoạn trước đó (1 báo cáo/tháng). Sự tăng lên này có thể xuất phát từ việc gia tăng mức độ tiêu thụ các kháng sinh dự trữ trong các bệnh viện và/hoặc có thể do tác động của Quyết định quản lý. Cụ thể, khi các kháng sinh cần ưu tiên quản lý được chú trọng và quan tâm hơn thì số lượng báo cáo ADR liên quan đến các thuốc này cũng gia tăng.

Trong số 436 cặp kháng sinh - ADR đáng chú ý được đánh giá là "case", cặp thuốc linezolid - giảm tiểu cầu được ghi nhận nhiều nhất (195 cặp, chiếm 70,8% số báo cáo liên quan đến kháng sinh này). Trong đó, đa số các biến cố giảm tiểu cầu được phân loại ở độ mức nhẹ (54,9%). Tại Việt Nam, một nghiên cứu công bố năm 2022 về tầm soát biến cố bất lợi thông qua kết quả xét nghiệm huyết học ở một bệnh viện tuyến cuối cũng ghi nhận 6,7% bệnh nhân giảm tiểu cầu sau khi sử dụng linezolid và 63,7% biến cố được phân loại ở mức độ nhẹ [9]. Kết quả phân tích trong cả Cơ sở dữ liệu và trong nhóm kháng sinh cho thấy có sự hình thành tín hiệu giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid với giá trị ROR tương ứng là 627,92 (95%CI: 493,59 - 798,81) và 912,80 (95%CI: 673,36 - 1237,39). Kết quả này tương đồng với công bố về phân tích tín hiệu giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

trước đó của Asai và cộng sự (2021) trên Cơ sở dữ liệu báo cáo biến cố bất lợi của Nhật Bản (JADER) với ROR = 5,29 (95%CI: 2,73 - 9,60).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 5,4% trường hợp giảm bạch cầu trên tổng số báo cáo liên quan đến vancomycin, chủ yếu xảy ra ở mức độ nặng (34,0%) và đe dọa tính mạng (37,9%). Theo khảo sát trước đó của Trần Lê Vương Đại, sau khi tầm soát kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại một bệnh viện, có 2,5% bệnh nhân giảm bạch cầu sau khi dùng vancomycin và chủ yếu xảy ra ở mức trung bình (42,6%) và đe dọa tính mạng (30,7%) [11]. Sự khác biệt về tỷ lệ ghi nhận và kết quả phân loại mức độ nặng có thể liên quan đến tiêu chuẩn lựa chọn biến cố và đối tượng của từng nghiên cứu, tuy nhiên, đều phản ánh rằng tại Việt Nam, những nghiên cứu được tiến hành trên các Cơ sở dữ liệu khác nhau đều ghi nhận biến cố giảm bạch cầu do vancomycin. Kết quả phân tích trong cả Cơ sở dữ liệu và trong nhóm kháng sinh đều cho thấy có sự hình thành tín hiệu giảm bạch cầu do vancomycin, với ROR lần lượt là 6,26 (95%CI: 5,07 - 7,72) và 36,81 (95%CI: 26,53 - 51,07). Nghiên cứu trước đó của Wei và cộng sự (2019) trên dữ liệu bệnh án điện tử cũng cho thấy có hình thành tín hiệu giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu hạt trên bệnh nhân dùng kháng sinh này, với ROR lần lượt là 1,89 (95%CI: 1,60 - 2,23) và 3,22 (95%CI: 2,05 - 5,03) [12].

Kể từ khi bắt đầu được sử dụng trên lâm sàng, colistin và vancomycin được biết đến là những thuốc có độc tính cao với thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 68,8% trường hợp tổn thương thận cấp (AKI) trên tổng số các báo cáo có thuốc nghi ngờ là colistin và tỷ lệ này với vancomycin là 2,5%. Tín hiệu tổn thương thận cấp liên quan đến colistin và vancomycin được hình thành khi phân tích trong cả Cơ sở dữ liệu và trong nhóm kháng sinh với giá trị ROR tương ứng lần lượt là 440,92 (288,05 - 674,93); 4,61 (95%CI: 3,40 - 6,24), và 590,04 (95%CI: 378,24 - 920,44); 5,83 (95%CI: 4,20 - 8,09). Nghiên cứu của Patek và cộng sự (2020) trên hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của FDA Hoa Kỳ (FAERS)

cũng cho kết quả tương tự, với 24,8% báo cáo có biểu hiện AKI trên tổng số báo cáo liên quan đến colistin và tỷ lệ này với vancomycin là 13,0%. Đồng thời, khi phân tích trong nhóm kháng sinh, nghiên cứu trên cũng ghi nhận tín hiệu tổn thương thận cấp liên quan đến hai kháng sinh này với giá trị ROR của colistin và vancomycin lần lượt là 33,10 (95%CI: 21,24 - 51,56 và 15,28 (95%CI: 13,82 - 16,90).

Trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu, việc sử dụng imipenem có liên quan đến gia tăng tần suất co giật và chột đến nay, độc tính trên thần kinh - tâm thần vẫn là mối quan tâm hàng đầu khi sử dụng carbapenem. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 12,8% báo cáo có thuốc nghi ngờ là ertapenem có biểu hiện rối loạn thần kinh - tâm thần và tỷ lệ này với imipenem/cilastin là 8,9%. Tín hiệu rối loạn thần kinh tâm thần liên quan đến ertapenem và imipenem/cilastin được hình thành khi phân tích trong cả Cơ sở dữ liệu và khi phân tích dưới nhóm kháng sinh, giá trị ROR tương ứng là 38,04 (16,25 - 89,07) và 40,88 (17,33 - 96,39) với ertapenem và 19,27 (13,0 - 28,57) và 22,27 (14,75 - 33,62) với imipenem/cilastin. Nghiên cứu của Teng và cộng sự khi phân tích cơ sở dữ liệu FAERS cũng ghi nhận sự hình thành tín hiệu mê sảng liên quan đến hai kháng sinh này với giá trị ROR lần lượt là 21,07 (16,38 - 27,10) và 9,68 (6,75 - 13,89).

Như vậy, tuy còn một số hạn chế liên quan đến đặc thù của Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện như báo cáo thiếu, các tín hiệu an toàn thuốc liên quan đến kháng sinh cần ưu tiên quản lý ghi nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với ghi nhận trong y văn. Qua đó, có thể thấy, hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam là nguồn dữ liệu lớn, phù hợp để theo dõi tất cả các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc nói chung và kháng sinh nói riêng. Đồng thời, để thực hiện mục tiêu đảm bảo an toàn và giảm thiểu biến cố bất lợi liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý, việc tăng cường giám sát các ADR đáng chú ý khi sử dụng các kháng sinh này trên lâm sàng là cần thiết, từ đó, có các biện pháp dự phòng và xử trí kịp thời có thể được xem là một trong những nhiệm vụ cần triển khai trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện.

V. KẾT LUẬN

Việc phân tích Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2017 - 2021

đã cho thấy một hình ảnh cập nhật và chi tiết về các phản ứng có hại đáng chú ý liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý (linezolid, vancomycin, colistin và nhóm carbapenem), bao gồm số lượng báo cáo ADR và tác động của Quyết định số 5631/QĐ - BYT đến số lượng báo cáo ghi nhận được, mức độ nặng của ADR cũng như sự hình thành một số tín hiệu an toàn thuốc liên quan đến nhóm kháng sinh này. Thông qua các kết quả trên, có thể thấy tầm quan trọng của việc theo dõi và xử trí các phản ứng có hại liên quan đến kháng sinh ưu tiên quản lý tại các cơ sở khám, chữa bệnh. Từ đó, thúc đẩy các hoạt động quản lý nguy cơ trong chương trình quản lý kháng sinh nhằm mục đích đảm bảo an toàn khi sử dụng các kháng sinh này trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- BỘ Y TẾ** (2020), "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện", ban hành kèm theo Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020.
- Nguyễn Hoàng Anh, Dương Văn Quang và cộng sự** (2020), "Phân tích tình hình tiêu thụ kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2019 bằng hệ thống phân loại AWaRe", Tạp chí Y dược học, 2, tr. 15-19.
- Hsia Y., Lee B. R., et al.** (2019), "Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries", *Lancet Glob Health*, 7(7), pp. e861-e871.
- BỘ Y TẾ** (2021), "Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược", ban hành kèm theo Quyết định số 122/QĐ-BYT ngày 11 tháng 01 năm 2021.
- Tisdale J. E.** (2010), Drug-induced diseases: prevention, detection, and management, ASHP.
- MedDRA** (2018), "Introductory guide for standardised MedDRA queries (SMQs) version 21.1".
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al.** (2004), "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group", *Crit Care*, 8(4), pp. R204-12.
- National Institutes of Health-National Cancer Institute** (2017), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0".
- Trần Lê Vương Đại và cộng sự** (2021), "Tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid thông qua kết quả xét nghiệm huyết học tại Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y Dược học*, 38, tr. 5-10.
- Asai Y., Yamamoto T., et al.** (2021), "Evaluation of the Expression Profile of Antibiotic-Induced Thrombocytopenia Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database", *Int J Toxicol*, 40(6), pp. 542-550.