



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

SỐ 01/2025



1. Tổng kết thực trạng báo cáo phản ứng
có hại của thuốc ADR tại bệnh viện
Sân Nhi tỉnh Quảng Ninh năm 2024 - 2025

3

2. Cập nhật về kháng sinh điều trị
trong viêm tai giữa cấp tính (AOM)
và viêm tai giữa cấp tính tái phát (RAOM)
ở trẻ em: Sự đồng thuận giữa các
hiệp hội Y khoa tại Ý năm 2025

6

3. Tổng quan về cách tính
mức lọc cầu thận ở trẻ em

7

4. Sử dụng thuốc
an toàn trong thai kỳ

10

MỤC LỤC

BAN BIÊN TẬP

Tổ Dược lâm sàng- khoa Dược Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ninh.

ĐƠN VỊ XUẤT BẢN

Tổ Dược lâm sàng - Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ninh.

Địa chỉ: Khu Minh Khai - phường Tuần Châu - tỉnh Quảng Ninh.

Email: duocsannhi@gmail.com.

Bản tin được đăng tải trên trang tin trực tuyến <http://thongtinthuoc.sannhiquangninh.vn>.

1. TỔNG KẾT THỰC TRẠNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC ADR TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI TỈNH QUẢNG NINH NĂM 2024-2025

Phản ứng có hại của thuốc (ADR) là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện, giảm tuân thủ điều trị và tăng chi phí điều trị cho người bệnh. Vì vậy, việc giám sát phản ứng có hại của thuốc đóng vai trò quan trọng nhằm giảm thiểu những nguy cơ liên quan đến thuốc, đảm bảo an toàn trong quá trình sử dụng thuốc của người bệnh.

Việc giám sát phản ứng có hại của thuốc bao gồm: phát hiện, xử trí, báo cáo, đánh giá và dự phòng các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc.

Phản ứng có hại của thuốc là một vấn đề an toàn quan trọng, đặc biệt tại các cơ sở y tế chuyên khoa như Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ninh, nơi đối tượng bệnh nhân nhi và sản phụ là nhóm đối tượng có nguy cơ cao xảy ra ADR. Hoạt động cảnh giác dược, thông qua việc theo dõi và báo cáo ADR, đóng vai trò thiết yếu trong việc đảm bảo an toàn cho người bệnh. Do đó hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc luôn được Bệnh viện quan tâm và thường xuyên có các biện pháp nâng cao nhận thức và sự hợp tác của cán bộ y tế với hoạt động báo cáo ADR tại đơn vị, coi đó như là nhiệm vụ chuyên môn trong

thực hành lâm sàng và là một phần trách nhiệm, đạo đức nghề nghiệp.

Bệnh viện cũng đã ban hành quy trình nhằm phát hiện sớm các vấn đề an toàn thuốc, kịp thời xử trí và chủ động thực hiện các biện pháp dự phòng các biến cố bất lợi xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc trên người bệnh, tăng cường việc sử dụng thuốc hợp lý, giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan đến thuốc trong thực hành lâm sàng.

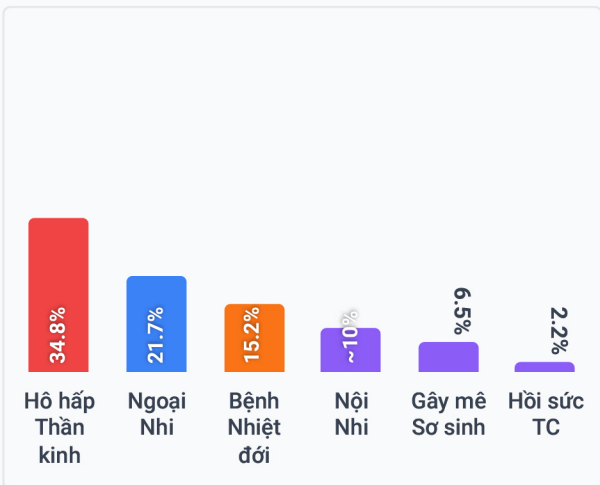
Tổ dược lâm sàng Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ninh đã tổng kết các báo cáo ADR được lưu trữ trên phần mềm Quản lý Bệnh viện từ 01/01/2024 đến 31/10/2025, kết quả báo cáo như sau:

Trong giai đoạn 2024-2025, Bệnh viện ghi nhận 46 báo cáo ADR với xu hướng tăng từ 12 báo cáo năm 2024 lên 34 báo cáo năm 2025. Tất cả các báo cáo đều có chất lượng tốt (có điểm hoàn thành từ 0,8-1) theo thang điểm Vigigrade- WHO (Trung tâm WHO-UMC).

Theo báo cáo ADR, các lý do dùng thuốc được phân loại theo ICD-10 chủ yếu ghi nhận là bệnh hệ hô hấp (47,83%) và bệnh nhiễm trùng ký sinh trùng (21,74%) với các thuốc đều được dùng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch.

1. Cơ cấu về đối tượng và khoa/phòng báo cáo của Bệnh viện

Hình 1: Phân bố số lượng báo cáo ADR theo khoa phòng



Nhận xét: Khoa phòng có tỷ lệ báo cáo ADR nhiều nhất là khoa Hô hấp- tim mạch- tiêu hóa- thần kinh (34.78%), tiếp đến là khoa Ngoại Nhi (21,74%), khoa Các bệnh Nhiệt đới (15,22%), khoa Nội Nhi, các khoa có tỷ lệ báo cáo ADR trung bình và thấp là khoa Gây mê hồi tỉnh (6,52%), khoa Sơ sinh (6,52%), khoa Hồi sức tích cực (2,17%). Các khoa khối Sản Phụ chưa có báo cáo ADR trong giai đoạn 2 năm 2024-2025.

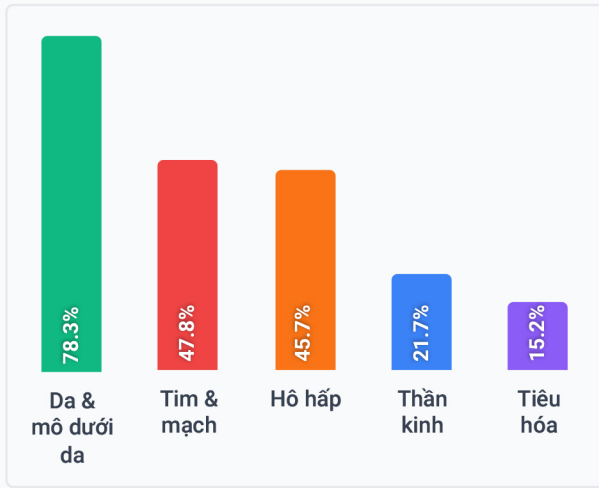
2. Cơ cấu về đối tượng bệnh nhân có xuất hiện ADR

STT	Phân loại đối tượng	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
I. Theo Độ tuổi (N=46)			
1	Trẻ sơ sinh (< 1 tháng)	3	6.52%
2	Trẻ em (< 16 tuổi)	40	86.96%
3	Người lớn (>= 16 tuổi)	3	6.52%
II. Theo Giới tính (N=46)			
4	Nam (M)	29	63.04%
5	Nữ (F)	17	36.96%

Nhận xét: Chiếm tỷ lệ vượt trội là nhóm kháng khuẩn cephalosporin với 86,96% được ghi nhận. Trong 07 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất có đến 06 thuốc thuộc nhóm kháng sinh. Ceftriaxon là thuốc bị nghi ngờ gây ADR nhiều nhất (25 ca), tiếp theo là Cefotaxim (14 ca) và Vancomycin là 3 ca báo cáo.

4. Phân loại báo cáo ADR theo các tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng

Hình 2: Phân loại theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng



Nhận xét:

- Rối loạn da và mô dưới da là nhóm bị ảnh hưởng nhiều nhất, xuất hiện trong khoảng 78.26% tổng số báo cáo (36 lần xuất hiện). Các biểu hiện thường gặp là nổi ban, mẩn đỏ, mề đay, sẩn ngứa, và phù mạch (nề mí mắt, môi sưng nhẹ). Rối loạn tim và mạch máu (47.83%) và rối loạn hô hấp (45.65%) là hai nhóm biểu hiện nghiêm trọng. Các biểu hiện tim mạch bao gồm mạch nhanh (như 170 lần/phút, 180 lần/phút, 198 lần/phút, 220 lần/phút), suy tuần hoàn, và tụt huyết áp. Các biểu hiện hô hấp bao gồm khó thở, thở rít, ran ẩm, tím môi, tím tái và giảm SpO2 đáng kể (70-80%). Rối loạn toàn thân và hệ thần kinh (21.74%) bao gồm các triệu chứng như kích thích, quấy khóc, lạnh run người, sốt và đau đầu. Rối loạn tiêu hóa (15.22%) là nhóm ít bị ảnh hưởng nhất, chủ yếu là buồn nôn, nôn và đau bụng hoặc bụng chướng (ghi nhận ở trẻ sơ sinh). Sự phân bố này cho thấy các phản ứng ADR tại bệnh viện chủ yếu là các phản

ứng quá mẫn và phản vệ, tác động chủ yếu đến da và đồng thời cũng gây ra các biến đổi nguy hiểm trên hệ hô hấp và tuần hoàn.

Trong tổng số các báo cáo ADR, phản ứng nghiêm trọng chiếm 28.26%. Trong đó, 10 báo cáo đánh giá mức độ nghiêm trọng là đe dọa tính mạng. Các trường hợp này thường mô tả các biểu hiện phản vệ nặng như: suy tuần hoàn đột ngột, ngừng tuần hoàn, tím môi, đầu chi, SpO2 tụt sâu (70-80%), mạch nhanh nhỏ (180-200 lần/phút), và khó thở, thở rít, có 03 báo cáo được mô tả bệnh nhân phải kéo dài thời gian nằm viện.

5. Khó khăn, nhược điểm khảo sát, hạn chế cần khắc phục

- Tất cả các báo cáo ADR đều do các cán bộ y tế ghi nhận và gửi về khoa Dược, trong trường hợp các khoa quên gửi báo cáo về hoặc không ghi nhận báo cáo ADR thì khoa Dược chưa có công cụ để rà soát trên bệnh án điện tử.

- Khảo sát về chất lượng báo cáo được chấm điểm theo phương pháp Vigigrade, đây là một trong số nhiều phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo được sử dụng trên thế giới, trong phương pháp này còn một số hạn chế như: điểm đánh giá chung chung, chưa được tính cụ thể theo từng trường thông tin trong báo cáo.

6. Đề xuất các khuyến cáo, giải pháp cải tiến chất lượng

- Xây dựng phương pháp rà soát bệnh án thông qua bộ công cụ phát hiện tín hiệu biến cố bất lợi của thuốc (trigger tool) sử dụng kỹ

thuật lấy mẫu đủ hiệu lực để xác định các biến cố bất lợi tiềm tàng.

- Thiết lập công cụ trên hệ thống kê đơn bệnh viện để có thể xuất được dữ liệu chứa các thông tin về phản ứng có hại của thuốc.

- Thận trọng khi kê đơn và theo dõi chặt chẽ trong quá trình sử dụng những thuốc được biết đến là có nguy cơ cao gây phản ứng có hại và tương tác thuốc, giám sát chặt chẽ những người bệnh đã có biểu hiện ADR khi dùng thuốc.

2. CẬP NHẬT VỀ KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ TRONG VIÊM TAI GIỮA CẤP TÍNH (AOM) VÀ VIÊM TAI GIỮA CẤP TÍNH TÁI PHÁT (RAOM) Ở TRẺ EM

Các khuyến cáo dưới đây được xây dựng dựa trên đánh giá có hệ thống các bằng chứng hiện có và quy trình đồng thuận Delphi của hội đồng chuyên gia.

1- Độ tuổi của trẻ ảnh hưởng đến chiến lược điều trị bệnh viêm tai giữa cấp tính (AOM):

- a. Với trẻ em < 6 tháng tuổi, khuyến cáo chỉ định sớm kháng sinh.
- b. Với trẻ em từ 6 - 24 tháng tuổi bị AOM cả hai bên, khuyến cáo chỉ định sớm kháng sinh.
- c. Với trẻ em > 6 tháng đến 24 tháng tuổi bị AOM một bên nhẹ, nên áp dụng chiến lược “theo dõi thận trọng”.
- d. Với trẻ em > 24 tháng tuổi và thanh thiếu

niên bị AOM: Khuyến cáo nên áp dụng chiến lược “theo dõi thận trọng” trong mọi trường hợp không có bệnh mắc kèm, yếu tố nguy cơ hoặc tình trạng nghiêm trọng khác.

e. Với trẻ em > 6 tháng tuổi được chỉ định chiến lược “theo dõi thận trọng”, chỉ khuyến cáo thực hiện nếu có thể theo dõi trong vòng 72 giờ và không có bệnh mắc kèm.

2- Mức độ nghiêm trọng của đợt AOM ảnh hưởng đến thời điểm điều trị kháng sinh:

a. Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị AOM, chỉ định sớm kháng sinh được khuyến cáo trong các trường hợp sau:

- AOM kèm chảy dịch tai.
- AOM hai bên nghiêm trọng.
- AOM với triệu chứng toàn thân hoặc suy giảm tình trạng chung.
- b. Ở trẻ em > 24 tháng tuổi và thanh thiếu niên, chiến lược “theo dõi thận trọng” được khuyến cáo trong các trường hợp:
 - AOM một bên nghiêm trọng nhưng không kèm triệu chứng toàn thân, hoặc suy giảm tình trạng chung, hoặc chảy dịch tai.
 - AOM một bên hoặc hai bên không có dấu hiệu nghiêm trọng.

3- Chỉ định kháng sinh là cần thiết, thì:

Amoxicillin được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên, kê liều 80–90 mg/kg/ngày chia ba lần (trong trường hợp AOM không biến chứng, không có yếu tố nguy cơ kháng kháng sinh hoặc tiền sử tái phát).

4- Thời gian điều trị AOM ở trẻ em và thanh thiếu niên:

- a. Amoxicillin (hoặc amoxi-clav) nên được chỉ định trong 7–10 ngày khi có yếu tố nguy cơ cao hoặc tình trạng nghiêm trọng.
- b. Một đợt điều trị ngắn hơn 5 ngày có thể được khuyến cáo ở trẻ em không có yếu tố

nguy cơ (trên 2 tuổi, không chảy dịch tai, không tái phát, không bị viêm hai bên tai, không có triệu chứng nghiêm trọng,...).

5- Kháng sinh được khuyến cáo chỉ định trong trường hợp trẻ không khỏi hoặc bị tái phát trong thời gian ngắn (trong vòng 30 ngày), hoặc có triệu chứng xấu đi sau ít nhất 2–3 ngày điều trị bằng amoxicillin.

6- Phối hợp amoxicillin-clavulanate 40 mg/kg/ngày amoxicillin cộng với amoxicillin đơn thuần 50 mg/kg/ngày chia 3 lần để đạt được liều tối ưu.

7- Kháng sinh được lựa chọn đầu tiên cho đợt cấp ở trẻ em bị AOM tái phát:
Amoxicillin-clavulanate trong 7-10 ngày được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên.

8- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng trong trường hợp AOM tái phát ở trẻ em và thanh thiếu niên.
Có thể khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng như một phương án thay thế trong một số trường hợp tái phát thường xuyên, khi mà các can thiệp xâm lấn khác đang được cân nhắc (ví dụ, đặt ống thông tai giữa)

9- Kháng sinh được lựa chọn thay thế để điều trị AOM/RAOM ở bệnh nhân dị ứng với penicillin:
a. Việc lựa chọn kháng sinh thay thế (như cephalosporin thế hệ 2 hoặc 3: cefuroxime hoặc cefpodoxime proxetil) nên được hướng dẫn bằng cách phân tầng nguy cơ.
b. Việc sử dụng macrolides hoặc clindamycin nên được chỉ định cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bị phản ứng dị ứng.

10- Kháng sinh dùng đường tiêm không cho hiệu quả hơn so với amoxicillin/ acid

clavulanic đường uống trong điều trị AOM (không có sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả) nên không được khuyến cáo.

11- Kháng sinh điều trị tại chỗ không có hiệu quả trong điều trị viêm tai giữa cấp tính có thủng màng nhĩ.

12- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh điều trị tại chỗ khi không có bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn.

13- Khuyến cáo phối hợp amoxicillin-acid clavulanic trong các trường hợp viêm tai giữa cấp tính nặng kèm theo chảy dịch tai do thủng màng nhĩ tự phát (ngghi ngờ vi khuẩn sinh β -lactamase).
Amoxicillin-acid clavulanic liều 40 mg/kg/ngày amoxi, bổ sung amoxicillin đơn thuần để đảm bảo amoxicillin (80–90 mg/kg/ngày chia 3 lần) và acid clavulanic (< 10 mg/kg/ngày).

Tài liệu tham khảo: Guido Castelli Gattinara, Marcello Bergamini, Giovanni Simeone, Lamberto Reggiani, Mattia Doria, Daniele G. Ghiglioni, Alberto Terminiello, Federica Cosentino, Laura Cursi, Daniele Don, Elena Chiappini, Luisa Galli, Andrea Lo Vecchio, Alfredo Guarino, Alberto Villani, Giuseppe Di Mauro, Nicola Principi, Susanna M. R. Esposito & Maria Carmen Verga; Antibiotic treatment of acute and recurrent otitis media in children: an Italian intersociety Consensus, *Italian Journal of Pediatrics* 2025.

3. TỔNG QUAN VỀ CÁCH TÍNH MỨC LỘC CẦU THẬN Ở TRẺ EM

I. Lời mở đầu

Mức lọc cầu thận (GFR) là một thông số phổ biến để đánh giá chức năng thận. Hiện nay, GFR chủ yếu được ước tính (eGFR) bằng các biomarker như nồng độ creatinine huyết tương (SCr) và nồng độ cystatin C huyết tương (cysC), Trong đó, ước tính eGFR bằng nồng độ creatinin huyết tương là phương pháp phổ biến hơn cả. Đã có nhiều công thức được phát triển dành cho người trưởng thành (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) tuy nhiên lại không chính xác khi áp dụng cho trẻ em hoặc chưa được thẩm định lại trên quần thể bệnh nhân dưới 18 tuổi. Do đó cần thiết phải áp dụng các công thức eGFR dành riêng cho bệnh nhân nhi được phát triển và thẩm định bằng dữ liệu trên chính đối tượng đặc biệt này.

II. Các công thức tính eGFR

1, Giới thiệu về chỉ số Creatinin huyết tương (SCr)

Chỉ số Creatinin huyết tương
Creatinin là một sản phẩm chuyển hóa năng lượng ở cơ bắp, được thận lọc và thải trừ ra ngoài cơ thể.

Do đặc tính được thận lọc thụ động và tái hấp thu ít (5-10%), nên SCr được chọn làm một biomarker trong việc đánh giá chức năng lọc của thận.

Ưu, nhược điểm của chỉ số SCr trong đánh giá chức năng thận

Ưu điểm:

- + Nhanh, dễ thực hiện
- + Chi phí thấp.
- + Không cần máy móc quá đắt tiền, hiện đại.

Nhược điểm:

- + Mức độ chính xác không cao hơn so với các phương pháp ước tính khác (phương

pháp đánh giá mức lọc cầu thận bằng inulin, cystatin C, ...)

+ Bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố: Khối lượng cơ, tình trạng thiếu hụt protein do ăn uống, nhiễm trùng huyết, một số loại thuốc, ...

2, Các công thức tính ước tính mức lọc cầu thận cho trẻ em dựa trên chỉ số SCr

- Công thức Schwartz "bedside" dựa trên hệ số k phụ thuộc vào độ tuổi^{1,4,5}

eGRF = k × $\frac{L}{SCr}$

Trong đó: L: chiều cao (cm)
SCr: nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl)
(1mg/dl = 88,4 μmol/L)

Hệ số k	Độ tuổi
0,33	Trẻ sơ sinh thiếu tháng
0,45	Trẻ sơ sinh đủ tháng
0,55	Trẻ trên 1 tuổi đến 13 tuổi và trẻ vị thành niên nữ > 13 tuổi
0,70	Trẻ vị thành niên nam > 13 tuổi

+ Công thức trên được xây dựng và công bố năm 1976, áp dụng cho trẻ em có mức lọc cầu thận bình thường.

+ Đối tượng áp dụng: Trẻ bình thường có chức năng thận bình thường.

+ Không áp dụng công thức này cho trẻ em bị bệnh thận mạn và chậm phát triển.

- Công thức Schwartz IDMS cho trẻ 1 – 16 tuổi^{1,4,5}

eGRF = 0,413 × $\frac{L}{SCr}$

Trong đó: L: chiều cao (cm)
SCr: nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl)
(1mg/dl = 88,4 μmol/L)

- + Công thức Schwartz IDMS được nghiên cứu ở đối tượng trẻ em bị bệnh thận mạn.
- + Đối tượng áp dụng: Trẻ em bị chậm phát triển hoặc có bệnh thận mạn.
- + Không áp dụng ở đối tượng trẻ không bị chậm phát triển hay có chức năng thận bình thường hoặc gần bình thường. Ngoài ra, do có hệ số k cố định nên không thể áp dụng cho trẻ sơ sinh cũng như trẻ vị thành niên > 16 tuổi.

- Công thức FAS năm 2016^{1,7}

(4) eGFR = $\frac{107.3}{SCr/Q}$ với 2 – 40 tuổi;

eGFR = $\frac{107.3}{SCr/Q}$ × 0.988^(tuổi-40) với > 40 tuổi

Q: trung bình hoặc trung vị SCr theo độ tuổi/giới tính trong quần thể khỏe mạnh (mg/dL)
SCr: nồng độ creatinin huyết tương (mg/dL)

- Công thức EKFC năm 2021 được cải tiến từ công thức FAS 2016:^{1,8}

Tuổi	SCr/Q	Công thức
2–40	<1	107,3 × (SCr/Q) ^{-0,322}
	≥1	107,3 × (SCr/Q) ^{-1,132}
>40	<1	107,3 × (SCr/Q) ^{-0,322} × 0.990 ^{[Tuổi]-40}
	≥1	107,3 × (SCr/Q) ^{-1,132} × 0.990 ^{[Tuổi]-40}
SCr và Q (μmol/L); giá trị Q: Nam: ln(Q) = 3,200 + 0,259×ln(T) - 0,543×ln(T) ² + 0,00763×ln(T) ³ + 0,0000790×T ³ Nữ: ln(Q) = 3,080 + 0,177×ln(T) - 0,223×ln(T) ² - 0,00596×ln(T) ³ + 0,0000686×T ³ (T = Tuổi. >25 tuổi: Q nam=80, nữ=62)		

- Công thức eGFR CKiD U25:^{1,4,9}

eGRF = k × $\frac{L}{SCr}$

Trong đó: L: chiều cao
SCr: nồng độ Creatinin (mg/dL)
k: Hệ số

Hệ số k	Độ tuổi
33,1	Nữ 1-18
35,7	Nam 1-18
41,4	Nữ ≥18
50,8	Nam ≥18

Nguồn tài liệu tham khảo:

1. <https://benhviennhitrunguong.gov.vn/tong-quan-cac-cong-thuc-tinh-muc-loc-cau-than-o-tre-em.html>
2. Journal of Laboratory and precision medicine (2018). Serum creatinine: advantages and pitfalls. Truy cập ngày 28/11/2025, từ <https://jlpn.amegroups.org/article/view/4469/html>
3. Adv Pharm Bull. Challenges of Serum Creatinine Level in GFR Assessment and Drug Dosing Decisions

in Kidney Injury. 2024 Dec 8; 14(4):745–758. doi: 10.34172/apb.42345

- Pottel H, Schwartz GJ. Measuring and estimating the GFR in children: state of the art in 2025. *Pediatr Nephrol*. Mar 11 2025;doi:10.1007/s00467-025-06724-2
- Jancic SG, Mocnik M, Marcun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children (Basel)*. Dec 19 2022;9(12):doi:10.3390/children9121995
- Lindvig TO, Simonsen JA, Gerke O, Thieson HC. Comparison of cystatin C-based estimated glomerular filtration rate with measured glomerular filtration rate in a pediatric cohort of patients with chronic kidney disease. *Pediatr Transplant*. Jun 2024;28(4):e14776. doi:10.1111/petr.14776
- Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. May 2016;31(5):798-806. doi:10.1093/ndt/gfv454
- Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. Feb 2021;174(2):183-191. doi:10.7326/M20-4366
- Pierce CB, Munoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*. Apr 2021;99(4):948-956. doi:10.1016/j.kint.2020.10.047

4. SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN TRONG THAI KỲ

Tổng quan

Vào những năm 1960, hơn 10.000 trẻ em trên toàn thế giới được sinh ra với các dị tật nghiêm trọng, sau khi người mẹ sử dụng thalidomid để điều trị chứng buồn nôn và nôn, xảy ra phổ biến trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Vào thời điểm xảy ra thảm họa này,

Úc chưa có hệ thống đánh giá an toàn thuốc trước khi đưa ra lưu hành trên thị trường. Sau đó, Úc (và các quốc gia khác) đã tiến hành thay đổi quy định và triển khai các chiến lược giám sát Cảnh giác Dược để ngăn chặn thảm họa tương tự xảy ra. Thảm họa thalidomid đã ảnh hưởng đến nhận thức của cộng đồng về nguy cơ của thuốc khi sử dụng trong thai kỳ. Các bác sĩ có tâm lý e ngại hơn khi kê đơn thuốc cho phụ nữ mang thai. Một số phụ nữ có thai không sử dụng các thuốc cần thiết, gây ra nguy cơ điều trị không đầy đủ một số tình trạng bệnh lý nghiêm trọng như trầm cảm. Thậm chí, một số phụ nữ còn chủ động đề xuất đình chỉ thai kỳ do lo ngại về khả năng gây dị tật thai nhi. Thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi theo nhiều cách khác nhau, trong đó thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc trong tử cung là yếu tố quan trọng quyết định sự ảnh hưởng của thuốc đến quá trình phát triển của thai nhi. Dữ liệu về độ an toàn của thuốc đối với thai nhi và người mẹ trong thai kỳ còn hạn chế do phụ nữ trong độ tuổi sinh sản thường bị loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn nghiên cứu phát triển thuốc trong khi việc tiến hành các nghiên cứu dịch tễ dược học quy mô lớn lại gặp nhiều khó khăn. Ở một số bệnh nhân, lợi ích của việc dùng thuốc có thể vượt trội hơn so với các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Điều quan trọng là các bác sĩ kê đơn cần đánh giá và cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ đối với từng bệnh nhân cụ thể. Bản tin này tóm tắt các thông tin về ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi và cách đánh giá an toàn của thuốc trong thai kỳ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN THAI NHI

Thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi đang phát triển theo nhiều cách khác nhau. Một số thuốc tác động vào quá trình phát triển của thai nhi và có thể gây dị tật bẩm sinh (dạng cấu trúc) khi được dùng trong thời kỳ mang thai. Những thuốc này cũng có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng sản khoa như sảy thai, sinh non và thai chết lưu.

Việc người mẹ sử dụng một số thuốc như thuốc chống động kinh (ví dụ: natri valproat) có liên quan đến các rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ nhỏ (ví dụ: tự kỷ, chậm phát triển trí tuệ). Các tác dụng không mong muốn khác đối với thai nhi có thể liên quan đến việc sử dụng thuốc trong thai kỳ được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Ảnh hưởng của một số thuốc lên thai nhi

Ảnh hưởng đến thai nhi	Thuốc
Gây dị tật bẩm sinh	Isotretinoin, lithium, natri valproat, warfarin
Hội chứng kém thích nghi ở trẻ sơ sinh (thường nhẹ và tự thoái lui) ¹	Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng
Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh ²	Các dẫn chất benzodiazepin, opioid
Liên quan đến cơ chế dược lý của thuốc	- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (gây suy thận ở thai nhi khi phơi nhiễm với thuốc sau 3 tháng đầu thai kỳ) - Azathioprin (ức chế tủy xương thoát qua ở trẻ sơ sinh) - Thuốc chẹn beta (gây ngưng thở và nhịp tim chậm) - Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (gây đóng sớm ống động mạch³, suy thận ở thai nhi khi phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn cuối của thai kỳ) - Warfarin (gây xuất huyết ở thai nhi)

¹ Hội chứng kém thích nghi xảy ra ở khoảng 1/3 trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với các SSRI trong tử cung. Các triệu chứng có thể bao gồm giảm trương lực cơ, run, tăng kích thích, rối loạn giấc ngủ và dễ cáu gắt. Tuy nhiên, các triệu chứng này thường nhẹ, thoáng qua và thường tự thoái lui mà không cần can thiệp y tế.

² Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh xảy ra do sự phơi nhiễm của thai nhi với thuốc đã được người mẹ sử dụng trong thai kỳ bị ngừng đột ngột sau khi sinh.

³ Ống động mạch là một mạch máu nối động mạch phổi thai nhi với động mạch chủ, giúp máu không đi qua phổi trong thời kỳ bào thai. Sau sinh, ống động mạch này sẽ đóng lại trong vòng vài giờ đến vài ngày.

Ngoài thuốc, các vi sinh vật (ví dụ: cytomegalovirus, virus Rubella, xoắn khuẩn giang mai, toxoplasmosis), hóa chất, kim loại nặng (ví dụ: chì, thủy ngân dạng methyl hóa), bức xạ, một số yếu tố từ môi trường (ví dụ: tăng thân nhiệt) và rượu cũng có thể là nguyên nhân gây ra dị tật thai nhi.

Thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc là yếu tố quan trọng nhất trong việc quyết định thuốc có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, cũng như, đánh giá bản chất của ảnh hưởng đó. Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tác động của thuốc lên thai nhi bao gồm:

- Liều lượng (các loại thuốc đều có mức liều không ghi nhận tác dụng bất lợi).
- Đường dùng (các chế phẩm bôi ngoài da thường có mức độ phơi nhiễm toàn thân của mẹ và thai nhi thấp hơn so với các chế phẩm uống hoặc tiêm).
- Di truyền từ mẹ sang thai nhi.
- Lượng thuốc đi qua hàng rào nhau thai (bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như khối lượng phân tử và mức độ ion hóa của thuốc).

Trong lĩnh vực phôi thai học, thời gian mang thai thường được tính từ thời điểm thụ thai, trong khi thực hành lâm sàng tính tuổi thai từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối (KKC). Sự khác biệt này có thể gây nhầm lẫn. Việc chia thai kỳ thành ba giai đoạn trong thực hành lâm sàng không phản ánh đầy đủ các mốc sinh học quan trọng, dẫn đến những khuyến cáo về phơi nhiễm của thai nhi với thuốc có thể không chính xác. Do đó, tác động của thuốc lên thai nhi được phân tích rõ nhất khi xem xét đến các giai đoạn phát triển của thai

nhi: giai đoạn “tất cả hoặc không”, giai đoạn phôi thai và giai đoạn bào thai.

Giai đoạn “tất cả hoặc không có gì”

Hai tuần đầu sau thụ tinh (tương đương từ 2 đến 4 tuần sau KKC) thường được gọi là giai đoạn “tất cả hoặc không có gì” (all-or-none period), do phơi nhiễm thuốc trong giai đoạn này hoặc gây sảy thai, hoặc không để lại hậu quả gì. Thông thường, trong thời gian này, việc phơi nhiễm với thuốc trong tử cung không gây dị tật bẩm sinh, do phôi chỉ là một khối tế bào gốc đang phân chia, có tiếp xúc tối thiểu với tuần hoàn mẹ và chưa biệt hóa thành các cấu trúc hay cơ quan.

Giai đoạn phôi thai

Giai đoạn phôi hay giai đoạn hình thành cơ quan diễn ra từ 4 đến 11 tuần sau KKC và là giai đoạn phát triển quan trọng nhất của thai nhi. Phơi nhiễm thuốc trong giai đoạn này có nguy cơ cao nhất gây ra dị tật bẩm sinh, bao gồm: dị tật ống thần kinh, dị tật tim bẩm sinh, hở hàm ếch và sảy thai. Hầu hết các thuốc gây dị tật bẩm sinh đều tác động vào một khoảng thời gian nhất định trong giai đoạn này. Ví dụ, thalidomid gây dị tật chỉ khi phôi thai phơi nhiễm với thuốc từ 34 đến 49 ngày sau KKC.

Giai đoạn bào thai

Giai đoạn bào thai kéo dài từ 11 tuần sau KKC đến khi sinh. Trong giai đoạn này, phơi nhiễm thuốc không gây dị tật bẩm sinh nhưng có thể làm tổn thương các cơ quan đã hình thành bình thường thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm: thiếu oxy mô, co mạch, hạ huyết áp, thiếu ối. Những tác động này chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc (tham khảo Bảng 1).

ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ

Việc xác định chắc chắn một thuốc có gây dị tật bẩm sinh hay không là một thách thức lớn, do không có phương pháp đơn lẻ nào có thể chứng minh chắc chắn độ an toàn hay tác hại của thuốc trên thai kỳ. Sau thảm họa thalidomid, nghiên cứu tiền lâm sàng cần tiến hành trên ít nhất 2 loài động vật khác nhau, trong đó có một loài linh trưởng. Mặc dù dữ liệu từ động vật không phải lúc nào cũng áp dụng ngoại suy được cho người, nhưng nếu một thuốc gây dị tật trên nhiều loài động vật thì nguy cơ gây dị tật bẩm sinh trên người của thuốc đó sẽ cao hơn bình thường.

Dưới tác động của thảm họa thalidomid, FDA đã ban hành hướng dẫn vào năm 1977, theo đó phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (ngoại trừ những trường hợp bệnh đe dọa tính mạng) bị loại trừ khỏi các giai đoạn đầu của phần lớn thử nghiệm lâm sàng, nhằm giảm thiểu nguy cơ ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy nhiên, điều này lại gây ra sự thiếu hụt nghiêm trọng trong dữ liệu về độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ mang thai và cho con bú. Hầu hết thông tin hiện nay chỉ thu thập được sau khi thuốc đã được đưa ra thị trường.

Đa số các thuốc gây dị tật bẩm sinh được xác định thông qua các báo cáo ca bệnh đơn lẻ hoặc chuỗi ca bệnh nhỏ, báo cáo tự nguyện, hệ thống đăng ký ca bệnh hoặc giám sát hậu mãi của công ty dược phẩm. Tuy nhiên, các phương pháp theo dõi Cảnh giác Dược này có thể còn nhiều sai lệch, báo cáo không đầy đủ hoặc thiếu theo dõi. Nghiên cứu đánh giá mối liên kết giữa dị tật bẩm

sinh và hồ sơ kê đơn của bệnh nhân có thể được áp dụng để phát hiện các tín hiệu tiềm năng nhưng phương pháp này cũng gặp nhiều vấn đề về phương pháp luận.

Phương pháp tối ưu nhất để đánh giá độ an toàn của thuốc trong thai kỳ là các nghiên cứu cứu dịch tễ hậu mãi quy mô lớn. Nghiên cứu thuần tập tiến cứu so sánh kết cục thai kỳ của phụ nữ có phơi nhiễm với thuốc và nhóm đối chứng không phơi nhiễm với thuốc. Lý tưởng nhất, nghiên cứu này nên bao gồm nhóm đối chứng có bệnh lý tương đương để phân biệt tác động của bệnh nền và thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có chi phí cao và mất nhiều thời gian để thu thập đủ số ca bệnh nên rất khó thực hiện. Nghiên cứu hồi cứu bệnh-chứng giúp đánh giá các dị tật hiếm gặp và tiết kiệm chi phí hơn, nhưng có thể bị sai lệch do hồi tưởng và thường không đánh giá được các hậu quả khác ngoài dị tật bẩm sinh.

HỆ THỐNG PHÂN LOẠI NGUY CƠ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ

Tại Úc, từ thảm họa thalidomid, hệ thống phân loại thuốc sử dụng trong thai kỳ đã được áp dụng (A, B1, B2, B3, C, D, X) và vẫn được sử dụng cho đến nay. Hệ thống này đóng vai trò quan trọng đến việc kê đơn và đánh giá nguy cơ của thuốc trong thai kỳ. Mặc dù hỗ trợ các bác sĩ kê đơn thuận tiện, hệ thống phân loại nguy cơ từ A đến X có phần đơn giản hóa quá mức và có thể gây hiểu lầm khi ngụ ý rằng có một "thang bậc nguy cơ" nhất định. Ví dụ, một thuốc được phân loại nhóm B chưa chắc an toàn hơn thuốc được phân loại nhóm C. Điều này có thể gây nhầm lẫn cho cả bác sĩ và bệnh

nhân. Trong trường hợp không có hoặc thiếu dữ liệu nghiên cứu trên người, việc xếp loại dựa chủ yếu trên các nghiên cứu trên động vật và không được cập nhật thường xuyên ngay cả khi có dữ liệu mới trên người (có thể mang lại kết quả an toàn hơn). Ngoài ra, các thuốc thuộc cùng một nhóm không phải lúc nào cũng có mức độ nguy cơ tương đồng, và hệ thống phân loại này cũng không tính đến thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc. Hơn nữa, hệ thống này không áp dụng cho việc sử dụng thuốc trong giai đoạn cho con bú.

Do những hạn chế này, năm 2015, FDA Hoa Kỳ đã loại bỏ hệ thống phân loại A đến X và thay thế bằng quy định ghi nhãn đối với phụ nữ có thai và cho con bú. Trong đó, quy định này yêu cầu trình bày thông tin liên quan đến an toàn sinh sản nhất quán hơn, giúp bác sĩ lâm sàng hiểu rõ và truyền đạt tốt hơn về lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc trong thai kỳ cho bệnh nhân.

NGUỒN THÔNG TIN VỀ AN TOÀN THUỐC TRONG THAI KỲ

Tại Úc và trên thế giới, có nhiều nguồn thông tin về an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú cho cán bộ y tế (Bảng 2).

Bảng 2: Một số nguồn thông tin dành cho cán bộ y tế về an toàn thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú

Nguồn thông tin	Ví dụ	Chi phí
Hệ thống thông tin về tác nhân gây dị tật bẩm sinh	European Network of Teratology Information Services (ENTIS)	Miễn phí
	UK Teratology Information Services (UKTiS)	Miễn phí
	Teratogen Information System (TERIS)	Trả phí
Cơ sở dữ liệu trực tuyến	Reprotox	Trả phí
	Reprotext	Trả phí
	Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents	Trả phí/ Đặt mua
	Lactmed	Miễn phí
Sách tham khảo	The Women’s Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide	Trả phí
	Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation	Trả phí/ Đặt mua

TIẾP CẬN SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI BỆNH MANG THAI

Khi quyết định kê đơn, duy trì hoặc ngừng một thuốc ở phụ nữ mang thai, cần thực hiện đánh giá cá thể hóa dựa trên lợi ích và nguy cơ đối với cả mẹ và thai nhi. Các yếu tố cần xem xét bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh lý của mẹ, nguy cơ khi tình trạng bệnh ở người mẹ khi không được kiểm soát hoặc điều trị không đầy đủ, nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của tác dụng bất lợi lên thai nhi, thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc và mong muốn của bệnh nhân. Ví dụ, đối với phụ nữ đang sử dụng thuốc chống trầm cảm (như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, SSRI), lợi ích của việc kiểm soát trầm cảm thường vượt trội hơn nguy cơ xảy ra hội chứng thích nghi kém ở trẻ sơ sinh. Trầm cảm không được kiểm soát có liên quan đến các kết cục sản khoa bất lợi như sinh non, nhẹ cân và ảnh hưởng tiềm tàng đến sự phát triển thần kinh của trẻ. Ngoài ra, phụ nữ bị trầm cảm nặng có nguy cơ tái phát cao hơn nếu ngừng thuốc trong thai kỳ. Các bệnh lý khác cần tiếp tục điều trị trong thai kỳ bao gồm động kinh, đái tháo đường và các bệnh tự miễn như viêm ruột mạn tính. Trong các trường hợp này, việc tư vấn bệnh nhân và tham khảo ý kiến từ bác sĩ chuyên khoa Sản có thể giúp giải quyết lo lắng của bệnh nhân và cung cấp thông tin phù hợp trong từng trường hợp cụ thể.

KẾT LUẬN

Việc sử dụng thuốc trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến thai nhi theo nhiều cách khác nhau, tùy thuộc vào thời điểm thai nhi phơi

nh nhiễm với thuốc trong tử cung. Việc thu thập bằng chứng về độ an toàn của thuốc trong thai kỳ vẫn là một thách thức, do phụ nữ trong độ tuổi sinh sản thường ít được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng. Điều quan trọng là cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị bằng thuốc, bao gồm cả những nguy cơ khi bệnh lý của mẹ không được kiểm soát, cũng như các nguy cơ tiềm tàng đối với thai kỳ và thai nhi. Mặc dù hệ thống phân loại thuốc trong thai kỳ của Úc có thể hữu ích, nhưng cũng tồn tại những hạn chế quan trọng. Các nguồn tài liệu y khoa dựa trên bằng chứng có thể hỗ trợ nhân viên y tế và cộng đồng trong việc đánh giá nguy cơ phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú: Why not consider an alternate antimicrobial? - Cân nhắc một kháng sinh thay thế?

Bên cạnh các lợi ích điều trị, đặc biệt cho bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân nhiễm trùng do tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), co-trimoxazol tiềm tàng nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, nên cân nhắc các khuyến cáo sau đây nhằm giảm nguy cơ khi kê đơn co-trimoxazol.

- Cân nhắc sử dụng kháng sinh thay thế, đặc biệt trên phụ nữ có thai trong ba tháng đầu, bệnh nhân có thiếu hụt G6PD di truyền hoặc bệnh nhân đang dùng methotrexat.

- Xét nghiệm điện giải đồ trong vòng vài ngày kể từ khi bắt đầu điều trị để xác định tình trạng tăng kali máu hoặc hạ natri máu ở nhóm bệnh nhân: suy thận, đái tháo đường, người cao tuổi và bệnh nhân AIDS. Bệnh nhân dùng co-trimoxazol liều cao, sử dụng đồng thời các thuốc ACEi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin hoặc spironolacton cũng cần

được theo dõi điện giải đồ.

- Theo dõi INR trong vòng 3-4 ngày sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân dùng warfarin.
- Theo dõi tình trạng hạ đường huyết trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu điều trị trên những bệnh nhân dùng thuốc điều trị đái

tháo đường đường uống (dẫn chất sulfonylurea và dẫn chất meglitinid).

Tham khảo: Bản tin Cảnh giác dược số 1 – Năm 2025 của Trung tâm DI & ADR quốc gia

BỆNH VIỆN SẢN NHI TỈNH QUẢNG NINH

Ban biên tập: Tổ Dược lâm sàng - Khoa Dược

Đơn vị xuất bản: Khoa Dược

Email: duocsannhi@gmail.com

Bản tin được đăng tải tại: <http://thongtinthuoc.sannhiquangninh.vn>