DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

Rối loạn thần kinh - tâm thần liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon: Ghi nhận từ Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam

Neuropsychological disorders related to fluoroquinolones in the National Spontaneous ADR Reporting Database

Kim Thị Khánh Huyền, Trần Ngân Hà, Nguyễn Hoàng Anh và Cao Thị Thu Huyền*

Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm và phân tích khả năng phòng tránh được của các phản ứng có hại thần kinh - tâm thần liên quan đến kháng sinh nhóm fluoroquinolon trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả thông qua hồi cứu dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện lưu trữ tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn 2017-2021. *Kết quả:* Trong tổng số 5149 báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh nhóm fluoroquinolon, có 404 (7,8%) báo cáo ADR về các rối loạn thần kinh - tâm thần. Các thuốc nghi ngờ gây phản ứng được ghi nhận phổ biến nhất là levofloxacin (41,8%), ciprofloxacin (36,9%) và moxifloxacin (18,4%). Tỷ lệ báo cáo ADR về rối loạn thần kinh - tâm thần liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon được đánh giá có khả năng phòng tránh được (pADR) là 6,2%. Trong đó, nguyên nhân dẫn tới pADR bao gồm: Liều dùng chưa phù hợp (15 báo cáo), dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân (7 báo cáo), chỉ định chưa phù hợp (5 báo cáo) và tự ý dùng kháng sinh (1 báo cáo). *Kết luận:* Để giảm thiểu nguy cơ về rối loạn thần kinh - tâm thần liên quan đến kháng sinh nhóm fluoroquinolon, cần triển khai các hoạt động chuyên môn để giám sát việc sử dụng nhóm thuốc này trong thực hành lâm sàng, đặc biệt chú trọng vào các yếu tố có thể phòng tránh được.

Từ khóa: Fluoroquinolon, rối loạn thần kinh-tâm thần, phản ứng có hại của thuốc, khả năng phòng tránh được, báo cáo tự nguyện.

Summary

Objective: To evaluate the characteristics and the preventability of neuropsychiatric adverse reactions related to fluoroquinolones in the National Spontaneous ADR Reporting Database. *Subject and method:* A retrospective descriptive study of spontaneous ADR reports registered at the National DI&ADR Centre from 2017 to 2021. *Result:* Out of 5149 reports related to fluoroquinolones, 404 reports were on neuropsychiatric disorders. The most reported drugs were levofloxacin (41.8%), ciprofloxacin (36.9%), and moxifloxacin (18.4%). After evaluation, 6.2% of reports were assessed as preventable ADRs (pADR) with associated factors including inappropriate dosage (15 cases), inappropriate prescription for patient's underlying medical condition (7 cases), inappropriate indications (5 cases), and self-medication with antibiotics (1 case). *Conclusion:* To minimize the risks associated with neuropsychiatric disorders, it

Ngày nhận bài: 30/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 6/9/2024

**Người liên hệ: huyencaott@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội*

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

is necessary to implement interventions on managing fluoroquinolone use in clinical practice, focusing on preventable factors.

Keywords: Fluoroquinolones, neuropsychiatric disorders, adverse drug reactions, preventability, spontaneous reporting.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Fluoroquinolon là nhóm kháng sinh được sử dụng phổ biến trên toàn thế giới do có phổ kháng khuẩn rộng, sinh khả dụng cao và hiệu quả trong điều trị nhiều bệnh lý nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, việc sử dụng ngày càng rộng rãi cũng đi kèm với sự gia tăng của các báo cáo về phản ứng có hại (ADR) liên quan đến nhóm kháng sinh này[1]. Trong đó, rối loạn thần kinh-tâm thần là một trong những loại ADR có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, thậm chí không hồi phục, được cảnh báo bởi các cơ quan quản lý dược phẩm trên thế giới như Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA), dẫn tới việc giới hạn chỉ định của fluoroquinolon[1-2]. Tại Việt Nam, theo "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện" ban hành năm 2020, kháng sinh fluoroquinolon nằm trong danh mục các kháng sinh cần theo dõi, giám sát sử dụng[3]. Một số nghiên cứu được thực hiện trên dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện Quốc gia để phân tích các vấn đề liên quan đến việc sử dụng kháng sinh nói chung, có chú trọng tới các kháng sinh cần ưu tiên quản lý như vancomycin, linezolid, colistin và carbapenem[4-5]. Với mong muốn tiếp tục cung cấp các thông tin hữu ích về an toàn thuốc nói chung và thúc đẩy giám sát các phản ứng có hại trên thần kinh-tâm thần liên quan đến fluoroquinolon nói riêng, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Phân tích đặc điểm và khả năng phòng tránh được của các phản ứng rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến kháng sinh nhóm fluoroquinolon trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017-2021.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả báo cáo ADR được cán bộ y tế từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên cả nước gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ngày 01/01/2017 đến 31/12/2021.

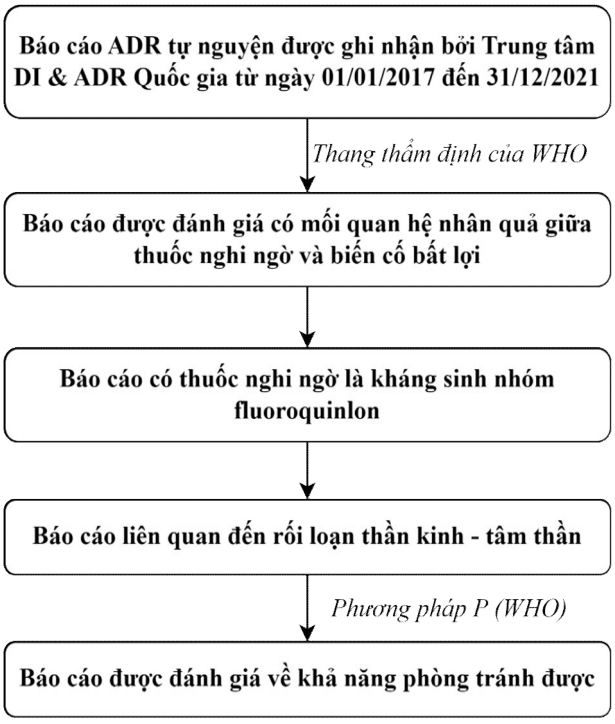
Tiêu chuẩn loại trừ: Báo cáo về ngộ độc, chất lượng thuốc, báo cáo thiếu thông tin về thuốc hoặc ADR, báo cáo được đánh giá không có mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

Quy trình nghiên cứu: Quy trình thực hiện nghiên cứu được trình bày trong Hình 1.

Bước 1: Lựa chọn báo cáo ADR theo các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi được đánh giá thông qua thang thẩm định của WHO, theo đó, các báo cáo có mức quy kết "chắc chắn", "có khả năng" hoặc "có thể" được xem là có mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi.



Hình 1. Quy trình thực hiện nghiên cứu

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

Bước 2: Lựa chọn các báo cáo có thuốc nghi ngờ chứa ít nhất một kháng sinh nhóm fluoroquinolon dựa trên phân loại mã ATC (mã J01M).

Bước 3: Lựa chọn các báo cáo về rối loạn thần kinh-tâm thần dựa trên mã Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC) theo phân loại của MedDRA (rối loạn thần kinh: 10029205, rối loạn tâm thần: 10037175)[6].

Bước 4: Mô tả đặc điểm của các báo cáo trong mẫu nghiên cứu, bao gồm đặc điểm về bệnh nhân, ADR và thuốc nghi ngờ.

Bước 5: Đánh giá khả năng phòng tránh được theo phương pháp P của WHO bao gồm 20 tiêu chí giúp xác định các yếu tố có khả năng phòng tránh được[7]. Các tiêu chí được đánh giá theo 4 lựa chọn "có", "có thể", "không" và "không đánh giá được".

Các tài liệu tham chiếu được sử dụng để đánh giá bao gồm: Tờ Hướng dẫn sử dụng được phê duyệt tại Việt Nam, Tờ Tóm tắt thông tin sản phẩm (SPC) tại Anh, SPC tại Hoa Kỳ, Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2018, các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế Việt Nam và các hiệp hội chuyên môn trên thế giới.

Mỗi báo cáo được đánh giá độc lập bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Báo cáo được phân loại theo 3 mức "phòng tránh được", "không phòng tránh được" và "không đánh giá được". Trong đó, một ADR được xác định là "phòng tránh được" nếu có ít nhất 1 câu trả lời "có" hoặc "có thể". Hai nghiên cứu viên đối chiếu và thống nhất kết quả về pADR, nếu chưa đồng thuận thì sẽ thảo luận với thành viên thứ ba trong nhóm nghiên cứu để đưa ra kết luận cuối cùng.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm chính về rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến các kháng sinh nhóm fluoroquinolon: Đặc điểm về bệnh nhân (tuổi, giới, tiền sử), thuốc nghi ngờ và đặc điểm về ADR (ADR nghiêm trọng, biểu hiện rối loạn thần kinh và tâm thần).

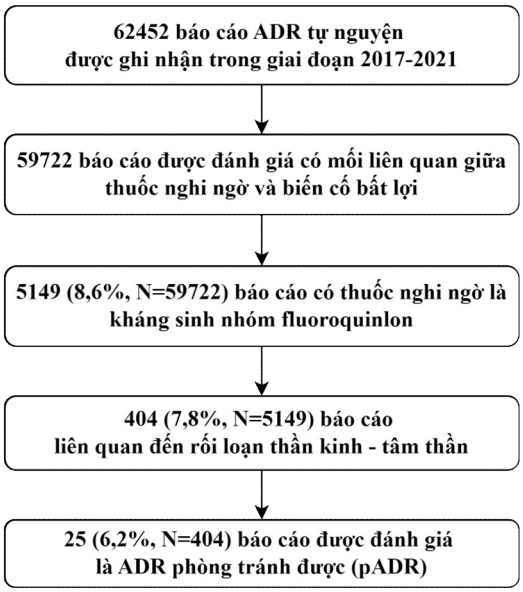
Đặc điểm về các báo cáo được đánh giá là "phòng tránh được" về rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến fluoroquinolon.

Xử lý số liệu

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

III. KẾT QUẢ

Kết quả về quá trình lựa chọn và phân tích trong nghiên cứu đã được tóm tắt trong Hình 2. Trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017-2021, tổng số 5149 báo cáo về phản ứng có hại liên quan đến các kháng sinh nhóm fluoroquinolon đã được ghi nhận. Trong đó, 404 (7,8%) báo cáo mô tả biểu hiện phản ứng về rối loạn thần kinh-tâm thần, bao gồm 302 báo cáo về rối loạn thần kinh và 131 báo cáo về rối loạn tâm thần. Sau khi đánh giá về khả năng phòng tránh được, 25 (6,2%) trường hợp được xác định là các ADR phòng tránh được.



Hình 2. Tóm tắt kết quả nghiên cứu

Các đặc điểm chính của bệnh nhân gặp rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến kháng sinh nhóm fluoroquinolon được trình bày trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 54,4 ± 21,0, nhóm bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) chiếm tỷ lệ tương đối cao (34,9%). Tỷ lệ bệnh nhân nữ và nam lần lượt là 58,2% và 40,6%. Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về thận và thần kinh lần lượt chiếm tỷ lệ là 4,0% và 2,2%. Về các phản ứng ở mức độ nghiêm trọng, các trường hợp "đe dọa tính mạng" chiếm 6,9% và "nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện" chiếm 27,0%. Trong số 6 kháng sinh nhóm fluoroquinolon nghi ngờ gây rối loạn thần kinh - tâm thần, các thuốc được ghi nhận nhiều nhất là levofloxacin (41,8%), ciprofloxacin (26,9%) và moxifloxacin (18,4%).

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

Bảng 1. Một số đặc điểm chính của báo cáo ADR về rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến kháng sinh fluoroquinlon

Đặc điểm		Số lượng báo cáo (%, N=404)
Tuổi	Trung bình ± SD (năm)	54,4 ± 21,0
	< 18 tuổi	10 (2,5)
	18 – 64 tuổi	251 (62,1)
	≥ 65 tuổi	141 (34,9)
	Không có thông tin	2 (0,5)
Giới tính	Nam	164 (40,6)
	Nữ	235 (58,2)
	Không có thông tin	5 (1,2)
Tiền sử	Bệnh thận (suy thận mạn, hoại tử ống thận…)	16 (4,0)
	Bệnh thần kinh - tâm thần (động kinh, loạn thần…)	9 (2,2)
ADR nghiêm trọng	Đe dọa tính mạng	28 (6,9)
	Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện	109 (27,0)
Thuốc nghi ngờ	Levofloxacin	169 (41,8)
	Ciprofloxacin	149 (36,9)
	Moxifloxacin	74 (18,4)
	Ofloxacin	10 (2,5)
	Pefloxacin	1 (0,2)
	Lomefloxacin	1 (0,2)

Các biểu hiện rối loạn thần kinh và rối loạn tâm thần liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon được tổng hợp trong Bảng 2. Mỗi báo cáo có thể ghi nhận một hoặc nhiều biểu hiện khác nhau về rối loạn thần kinh-tâm thần. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm chóng mặt (26,0%), đau đầu (24,5%), dị cảm (19,1%) và kích thích, lo lắng, bồn chồn (18,1%). Nghiên cứu cũng ghi nhận được một số phản ứng đáng chú ý như loạn thần (30 báo cáo), co giật (12 báo cáo), mất ý thức/bất tỉnh (8 báo cáo), hoang tưởng/ảo giác (5 báo cáo), trầm cảm (1 báo cáo) và có ý định tự sát (1 báo cáo).

Bảng 2. Các biểu hiện rối loạn thần kinh-tâm thần

Biểu hiện ADR		Số lượng báo cáo (%, N=404)
Rối loạn thần kinh	Chóng mặt	105 (26,0)
	Đau đầu	99 (24,5)
	Dị cảm (cảm giác châm chích, tê bì, nóng rát)	77 (19,1)
	Run cơ	27 (6,7)
	Co giật	12 (3,0)
	Lơ mơ, buồn ngủ	10 (2,5)
	Mất ý thức, bất tỉnh	8 (2,0)
	Tiếp xúc chậm	2 (0,5)
	Hội chứng ngoại tháp	1 (0,2)
	Rối loạn trí nhớ	1 (0,2)
Rối loạn tâm thần	Kích thích, lo lắng, bồn chồn	73 (18,1)
	Nói nhảm	37 (9,2)
	Loạn thần	30 (7,4)
	Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ	23 (5,7)
	Hoang tưởng, ảo giác	5 (1,2)
	Thay đổi hành vi	4 (1,0)
	Lú lẫn	3 (0,7)
	Trầm cảm	1 (0,2)
	Có ý định tự sát	1 (0,2)

Các ADR phòng tránh được phân loại theo vấn đề về sử dụng kháng sinh fluoroquinolon được trình bày trong Bảng 3.

Trong số 25 báo cáo được đánh giá là ADR phòng tránh được, có 3 (12,0%) trường hợp ghi nhận đồng thời 2 vấn đề trên cùng 1 báo cáo, bao gồm 2 trường hợp liên quan đến levofloxacin có liều dùng chưa phù hợp và dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng, 1 trường hợp liên quan đến ciprofloxacin với chỉ định chưa phù hợp và dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng.

Các yếu tố liên quan đến pADR bao gồm liều dùng chưa phù hợp (60,0%; 15/25 báo cáo), dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân (28,0%; 7/25 báo cáo), chỉ định không phù hợp (20,0%; 5/25 báo cáo) và tự ý dùng thuốc kê đơn (4,0%; 1/25 báo cáo).

Bảng 3. Các vấn đề về sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong các trường hợp ADR phòng tránh được (pADR)

Yếu tố liên quan đến pADR	levo-floxacin	cipro-floxacin	moxi-floxacin	Số lượng (%, N=25*)
Liều dùng chưa phù hợp	11	4	0	15 (60,0)
Dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng	3	3	1	7 (28,0)
Chỉ định chưa phù hợp	1	4	0	5 (20,0)
Tự ý dùng kháng sinh	0	1	0	1 (4,0)

**3 trường hợp ghi nhận 2 vấn đề về sử dụng thuốc trong cùng một báo cáo*

Về liều dùng chưa phù hợp (vượt quá mức khuyến cáo hoặc chưa hiệu chỉnh phù hợp với chức năng thận), có 11 trường hợp liên quan đến levofloxacin và 4 trường hợp liên quan đến ciprofloxacin. Tất cả 7 trường hợp sử dụng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng của người bệnh đều là những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý thần kinh (động kinh, loạn thần, tai biến mạch máu não, teo não tuổi già) gồm 3 trường hợp liên quan đến levofloxacin, 3 trường hợp liên quan đến ciprofloxacin và 1 trường hợp liên quan đến moxifloxacin. Trong 5 trường hợp chỉ định fluoroquinolon không phù hợp cho điều trị hoặc dự phòng, có 4 trường hợp liên quan đến ciprofloxacin và 1 trường hợp liên quan đến levofloxacin. Ngoài ra, có 1 trường hợp bệnh nhân tự ý sử dụng ciprofloxacin.

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

IV. BÀN LUẬN

Một trong những mục tiêu của quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện là đảm bảo an toàn, giảm thiểu các biến cố bất lợi cho người bệnh[3]. Trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện Quốc gia, bên cạnh các ADR liên quan đến kháng sinh nói chung, một số loại kháng sinh cần ưu tiên quản lý hiện nay tại Việt Nam và trên thế giới như vancomycin, colistin, linezolid, nhóm carbapenem đã được chú ý phân tích, đặc biệt là các loại ADR điển hình của các thuốc này như độc tính trên thận, giảm tiểu cầu…[5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục hướng đến một nhóm kháng sinh đóng vai trò quan trọng và được sử dụng phổ biến với mức độ lớn trong thực hành lâm sàng là fluoroquinolon, tập trung đánh giá ADR điển hình của nhóm thuốc này là rối loạn thần kinh-tâm thần.

Nghiên cứu đã ghi nhận 7,8% báo cáo ADR liên quan đến kháng sinh fluoroquinolon là các rối loạn thần kinh-tâm thần, cao hơn tỷ lệ trong y văn (1%-4,4%)[1]. Các biểu hiện của rối loạn thần kinh-tâm thần khá đa dạng từ đau đầu, chóng mặt, kích thích, bồn chồn, mất ngủ đến những phản ứng nặng hơn như co giật, loạn thần, trầm cảm… Các thuốc được báo cáo nhiều nhất là levofloxacin (41,8%) và ciprofloxacin (36,9%). Ciprofloxacin và norfloxacin được cho là có nguy cơ độc tính cao nhất trên thần kinh trung ương, tuy nhiên, phản ứng có hại trên thần kinh-tâm thần vẫn được ghi nhận liên quan đến các fluoroquinolon khác[8]. Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm tương đồng với một tổng quan hệ thống về ADR trên thần kinh trung ương của fluoroquinolon như thuốc nghi ngờ được ghi nhận nhiều nhất là levofloxacin (27 trường hợp) và ciprofloxacin (30 trường hợp), trong khi các phản ứng thường gặp nhất là ảo giác (45 trường hợp), kích thích, bồn chồn (33 trường hợp)[1]. Một phân tích trên báo cáo ADR ghi nhận bởi Trung tâm Cảnh giác Dược vùng Campania (Italia) trong giai đoạn 2001-2019 tập trung vào các phản ứng rối loạn thần kinh, tâm thần và cơ xương khớp cũng cho kết quả levofloxacin và ciprofloxacin là các thuốc được báo cáo nhiều nhất (tỷ lệ tương ứng là 46,6% và 40,5%; n = 87). Trong số 63 lượt phản ứng rối loạn thần kinh trung ương và 24 lượt rối loạn tâm thần, các phản ứng rối loạn thần kinh trung ương phổ biến nhất là run (25,4%), dị cảm (11,1%) và đau đầu (11,1%), còn rối loạn tâm thần được ghi nhận nhiều nhất với mất ngủ (12,5%) và ảo giác (12,5%)[9].

Thông qua việc sử dụng thang P của WHO, nhóm nghiên cứu đã xác định được 25 (6,2%) báo cáo là có khả năng phòng tránh được. Trong đó, 24/25 trường hợp có liên quan đến thực hành của nhân viên y tế với các tiêu chí về liều dùng, chỉ định và dùng thuốc theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Yếu tố được ghi nhận nhiều nhất (15 trường hợp) là liều dùng chưa phù hợp, bao gồm các trường hợp có liều dùng cao hơn khuyến cáo và chưa hiệu chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân. Trong khi đó, liều dùng là một yếu tố có khả năng ảnh hưởng lớn đến sự xuất hiện của các ADR trên thần kinh-tâm thần[1]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận khoảng 1/3 (34,9%) bệnh nhân nằm trong nhóm người cao tuổi và 4,0% bệnh nhân có tiền sử bệnh thận. Bệnh nhân cao tuổi là nhóm bệnh nhân đặc biệt bởi sự suy giảm chức năng thận dẫn đến nguy cơ làm tăng nồng độ của các fluoroquinolon thải trừ chủ yếu qua thận[10]. Trong một nghiên cứu thuần tập tiến hành trên hệ thống dữ liệu y tế liên kết tại Canada trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn được kê đơn fluoroquinolon, nhóm bệnh nhân dùng liều cao hơn so với liều khuyến cáo cũng được xác định có nguy cơ nhập viện do các biến cố bất lợi (bao gồm rối loạn thần kinh-tâm thần) cao hơn so với nhóm được dùng liều thấp hơn[11]. Do đó, ngoài việc đánh giá tình trạng lâm sàng để lựa chọn chế độ liều phù hợp với chỉ định, việc hiệu chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân cũng rất quan trọng để có thể giảm thiểu được nguy cơ gặp các phản ứng này.

Việc dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân là yếu tố đứng thứ hai (7 trường hợp), gồm các trường hợp được chỉ định fluoroquinolon trên bệnh nhân có tiền sử bệnh lý về thần kinh (động kinh, loạn thần) hoặc các tình trạng làm suy giảm chức năng hệ thần kinh trung ương

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

(tai biến mạch máu não, teo não tuổi già). Trong khi đó, đây được coi là yếu tố nguy cơ làm tăng nguy cơ các ADR trên thần kinh khi sử dụng fluoroquinolon[12]. Mặc dù không phải là những tình trạng lâm sàng chống chỉ định của kháng sinh nhóm fluoroquinolon, việc sử dụng thuốc trên những đối tượng này cần phải được giám sát chặt chẽ để kịp thời phát hiện và xử trí ADR, giảm thiểu tối đa những hậu quả nghiêm trọng trên người bệnh.

Một nguyên nhân khác dẫn tới pADR là chỉ định chưa phù hợp (5 trường hợp). Theo đó, lý do sử dụng thuốc trong 4 trường hợp không có bằng chứng về nhiễm khuẩn (sốt, cảm, ho, đau họng, nôn…). Ngoài ra, có một trường hợp chỉ định levofloxacin cho dự phòng trong phẫu thuật thay khớp háng, trong khi đây không phải là lựa chọn được khuyến cáo trong các hướng dẫn hiện hành tại Việt Nam và trên thế giới[13-14]. Trong một nghiên cứu đánh giá về khả năng phòng tránh được liên quan đến kháng sinh cũng thực hiện trên Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam (giai đoạn 2018-2019), nguyên nhân dẫn tới pADR được ghi nhận nhiều nhất liên quan đến kháng sinh trong cơ sở báo cáo ADR tự nguyện là chỉ định chưa phù hợp (65,5%), trong đó, chỉ định khi không có bằng chứng nhiễm khuẩn và chỉ định không phù hợp trong dự phòng chiếm tỷ lệ lần lượt là 50,7% và 9,1%[4]. Những kết quả này phần nào đã phản ánh thực trạng chỉ định kháng sinh không hợp lý, đặc biệt là kháng sinh phổ rộng tại Việt Nam. Việc thay đổi thói quen kê đơn và tăng cường nhận thức về sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn càng trở nên cấp thiết trong bối cảnh có sự gia tăng đáng quan ngại về tình trạng đề kháng của vi khuẩn Gram âm với nhiều nhóm kháng sinh quan trọng như fluoroquinolon[15].

Nghiên cứu cũng ghi nhận một trường hợp liên quan đến yếu tố về bệnh nhân là tự ý sử dụng kháng sinh. Đây cũng là một trong những nguyên nhân phòng tránh được của ADR liên quan đến các kháng sinh trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam và đã được chỉ ra trong nghiên cứu trước đó với tỷ lệ 9,3%[4]. Tại Việt Nam, việc bán kháng sinh không theo đơn vẫn phổ biến tại nhiều nhà thuốc. Một nghiên cứu tiến hành tại các tỉnh thành miền Bắc (Việt Nam) đã ghi nhận tình trạng hầu hết thuốc kháng sinh được bán mà không cần đơn thuốc (88% ở khu vực thành thị và 91% ở nông thôn)[16]. Do đó, việc tăng cường giám sát để đảm bảo thực hành tại cơ sở bán lẻ thuốc được tuân thủ triệt để theo quy định, kết hợp với giáo dục, tăng cường nhận thức cộng đồng về sử dụng kháng sinh vẫn luôn là các công tác ưu tiên của ngành y tế hiện nay.

Nghiên cứu còn tồn tại một số hạn chế, xuất phát từ hạn chế đặc thù của báo cáo ADR tự nguyện là số lượng báo cáo và chất lượng một số trường thông tin không được đầy đủ. Những dấu hiệu thông thường như đau đầu, run, kích thích, mất ngủ, lơ mơ… có thể bị bỏ qua hoặc nhầm lẫn với các tình trạng khác của bệnh nhân, đặc biệt là ở người cao tuổi, dẫn đến số lượng báo cáo ADR chưa phản ánh được thực tế về rối loạn thần kinh-tâm thần liên quan đến fluoroquinolon. Thiết kế mô tả hồi cứu, thu thập thông tin có sẵn trong cơ sở dữ liệu, vì thế, khả năng tiếp cận và bổ sung thông tin liên quan đến thuốc và bệnh nhân để đảm bảo tính đầy đủ và nhất quán cũng gặp khó khăn. Do vậy, khi tiến hành đánh giá khả năng phòng tránh được, có một tỷ lệ lớn báo cáo được phân loại "không thể đánh giá được". Tuy nhiên, nghiên cứu đã sử dụng tiếp cận từ báo cáo ADR liên quan đến fluoroquinolon để mô tả đặc điểm và phân tích khả năng phòng tránh được liên quan đến rối loạn thần kinh-tâm thần là loại ADR quan trọng và có ý nghĩa trên lâm sàng của nhóm kháng sinh này. Để giảm thiểu các phản ứng rối loạn thần kinh-tâm thần khi sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinlon, cán bộ y tế cần lưu ý khai thác tiền sử, đánh giá các đặc điểm của bệnh nhân để cân nhắc về lợi ích-nguy cơ trước khi quyết định kê đơn, cũng như tăng cường theo dõi, đánh giá tình trạng bệnh nhân trong quá trình điều trị. Dữ liệu từ nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về an toàn thuốc và thúc đẩy hoạt động giám sát các biến cố bất lợi liên quan đến các kháng sinh cần ưu tiên quản lý, lồng ghép trong các chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện và trong cộng đồng.

V. KẾT LUẬN

Độc tính trên thần kinh trung ương của fluoroquinolon đã được ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017-2021, chiếm 7,8% (404/5149) báo cáo ADR liên quan

DOI: https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2304

đến các kháng sinh nhóm fluoroquinolon với hai thuốc nghi ngờ phổ biến nhất là levofloxacin (41,8%) và ciprofloxacin (36,9%). Trong 6,2% (25/404) trường hợp được đánh giá là ADR phòng tránh được, những vấn đề về sử dụng fluoroquinolon dẫn đến các rối loạn thần kinh-tâm thần chủ yếu liên quan đến thực hành chuyên môn như liều dùng chưa phù hợp, dùng thuốc chưa phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và chỉ định chưa phù hợp. Kết quả ghi nhận từ nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của việc tăng cường giám sát ADR khi sử dụng fluoroquinolon trên lâm sàng, nhằm quản lý sử dụng hiệu quả và giảm thiểu các ADR phòng tránh được của nhóm kháng sinh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wierzbiński P, Hubska J, Henzler M, Kucharski B, Bieś R, Krzystanek M (2023) *Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones*. Pharmaceuticals (Basel) 16(8):1105. doi: 10.3390/ph16081105.
2. Cục Quản lý Dược (2021) *Công văn số 5785/QLD-ĐK về việc cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm quinolon, fluoroquinolon.*
3. Bộ Y tế (2020) *Quyết định 5631/QĐ-BYT về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.*
4. Tran HN, Nguyen TNT, Tran NTK, Nguyen LT, Vu HD, Nguyen AH, Trinh NTH (2023) *Preventability of Adverse Drug Reactions Related to Antibiotics: An Assessment Based on Spontaneous Reporting System*. Ther Innov Regul Sci 57(5): 1104-1112.
5. Nguyễn Thị Lý, Lê Hiếu, Cao Thị Thu Huyền, Trần Ngân Hà, Nguyễn Hoàng Anh (B), Vũ Đình Hoà, Nguyễn Hoàng Anh (2023) *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 dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam.* Tạp chí Y học Việt Nam, 2(530), tr. 383-389.
6. The MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) *Medical Dictionary for Regulatory Activities.* Retrieved 2023, from https://tools.meddra.org/wbb/.
7. WHO (2014) *Reporting and learning systems for medication errors: The role of pharmacovigilance centres.*
8. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G (2017) *Neuropsychiatric Effects of Antimicrobial Agents*. Clin Drug Investig 37(5): 423-437.
9. Scavone C, Mascolo A, et al (2020) *Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System*. Front Pharmacol 11: 428.
10. Stahlmann R, Lode H (2010) *Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update.* Drugs Aging 27(3):193-209.
11. Muanda FT, Sood MM, et al (2022) *Association of Higher-Dose Fluoroquinolone Therapy With Serious Adverse Events in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease.* JAMA Netw Open 5(8): e2224892.
12. Stahlmann R, Lode HM (2013) *Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones.* Expert Opin Drug Saf 12(4): 497-505.
13. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh (Ban hành theo Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015).* Nhà xuất bản Y học.
14. Moja L, Zanichelli V, et al (2024) *WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections*. Clin Microbiol Infect, 30 Suppl 2: S1-s51.
15. Bộ Y tế (2023*) Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam 2020.*
16. Nga do TT, Chuc NT, Hoa NP, Hoa NQ, Nguyen NT, Loan HT, Toan TK, Phuc HD, Horby P, Van Yen N, Van Kinh N, Wertheim HF (2014) *Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: An observational study.* BMC Pharmacol Toxicol 15:6. doi: 10.1186/2050-6511-15-6.