

Phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod: Phân tích tín hiệu từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR Quốc gia trong giai đoạn 2015 - 2019

Anaphylaxis to iodinated media contrast: A signal analysis from the National Pharmacovigilance database (2015 - 2019)

Cao Thị Thu Huyền, Trần Hoàng Hưng,
Nguyễn Thị Thanh Hương, Vũ Đình Hòa,
Nguyễn Hoàng Anh

Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm và phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod trong giai đoạn 2015 - 2019. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả, cắt ngang thông qua hồi cứu dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ năm 2015 đến năm 2019. *Kết quả:* Đã ghi nhận 468 (35,9%) trường hợp phản vệ trong tổng số 1305 báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang chứa iod. Các thuốc được ghi nhận nhiều nhất bao gồm: Iobitridol (50,1%), Iohexol (21,7%) và Iobromid (20,5%). Đa số phản ứng (88,2%) xuất hiện sau tiêm thuốc từ vài phút đến 1 giờ. Biểu hiện của phản vệ thường gặp là các rối loạn tim mạch, hô hấp, da/niêm mạc và tiêu hóa với > 70% trường hợp biểu hiện trên tim mạch và hô hấp. 241 (51,5%) trường hợp phản vệ được phân loại từ độ III trở lên trong đó có 9 (1,9%) ca tử vong. Tín hiệu phản vệ của thuốc cản quang chứa iod hình thành trong giai đoạn khảo sát với Iopamidol (ROR = 2,61 [1,05 - 6,51] năm 2015), Iohexol (ROR = 2,21 [1,30 - 3,75] năm 2016) và Iobitridol (ROR = 1,39 [1,04 - 1,85] năm 2018, ROR = 1,43 [1,13 - 1,80] năm 2019). *Kết luận:* Nguy cơ phản vệ của thuốc cản quang chứa iod được thể hiện rõ thông qua việc phân tích cơ sở dữ liệu ADR. Các đánh giá định kỳ phân tích nguy cơ từ đó thúc đẩy tăng cường nhận thức cho nhân viên y tế đóng vai trò quan trọng trong quản lý nguy cơ và giảm thiểu hậu quả do phản vệ gây ra bởi nhóm thuốc nguy cơ cao này.

Từ khóa: Thuốc cản quang chứa iod, phản vệ, phản ứng có hại của thuốc, báo cáo tự nguyện.

Summary

Objective: To investigate the clinical characteristics and to identify the signals of anaphylaxis related to iodinated contrast media (ICM) in the period from 2015 to 2019.

Ngày nhận bài: 13/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 17/8/2021

Người phản hồi: Nguyễn Hoàng Anh, Email: anh90tkvn@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

Subject and method: A cross-sectional retrospective study of spontaneous ADR reports registered at the National DI & ADR Center from 2015 to 2019. *Result:* Out of 1305 ADR reports with iodine-based contrast media as suspected drugs, 468 (35.9%) reports were selected as anaphylactic cases. Iobitridol was the most reported (50.1%), followed by iohexol (21.7%), and iobromid (20.5%). The majority of the cases (88.2%) occurred within minutes to 1 hour after exposure. Symptoms of anaphylaxis were observed in cardiovascular, respiratory, dermatologic and gastrointestinal systems, both of cardiovascular and respiratory reactions were the most common (> 70.0%). 241 (51.5%) cases were classified at severity level 3 and above, and 9 (1.9%) cases led to fatal outcome. Anaphylactic signals were detected including iopamidol (ROR = 2.61 [1.05 - 6.51] in 2015), iohexol (ROR = 2.21 [1.30 - 3.75] in 2016), and iobitridol (ROR = 1.39 [1.04 - 1.85] in 2018, ROR = 1.43 [1.13 - 1.80] in 2019). *Conclusion:* The risk of anaphylaxis attributed to ICM was demonstrated by this analysis of the Pharmacovigilance database. Routine evaluation so as to raise awareness among healthcare professionals is crucial for detecting signals and preventing the consequences of ICM-induced anaphylaxis.

Keywords: Iodinated contrast media, anaphylaxis, adverse drug reactions, spontaneous reporting.

1. Đặt vấn đề

Chẩn đoán hình ảnh đã và đang tiếp tục đóng vai trò quan trọng trong thực hành lâm sàng nhờ khả năng giúp phát hiện sớm các bệnh trong giai đoạn có thể điều trị được, xác định chính xác hơn tình trạng bệnh để có tác động trực tiếp và tích cực đến kế hoạch điều trị cũng như liệu trình điều trị cụ thể của bệnh nhân. Do vậy, khi tỷ lệ mắc các bệnh lý mạn tính ngày càng tăng lên, nhu cầu về các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có sử dụng thuốc cản quang cũng liên tục gia tăng với thị trường toàn cầu vào năm 2025 ước đạt khoảng 5,3 tỷ đô la Mỹ [6]. Tương tự các loại thuốc khác, thuốc cản quang cũng tiềm ẩn nguy cơ về phản ứng có hại (ADR) từ những rối loạn sinh lý ở mức độ nhẹ tới các phản ứng có thể gây đe dọa tính mạng như phản vệ, mặc dù đây là loại phản ứng có tần suất hiếm gặp nhưng diễn biến nhanh và mức độ nghiêm trọng của nó có thể dẫn đến tử vong cho người bệnh nếu

không được phát hiện và xử trí kịp thời [5]. Trong khi vấn đề đảm bảo an toàn trong sử dụng thuốc cản quang chưa được quan tâm đúng mức với ít dữ liệu nghiên cứu, việc phân tích dữ liệu trong hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của các quốc gia là một nguồn tham khảo hữu ích giúp dự đoán các nguy cơ có liên quan đến loại thuốc này [1]. Trong những năm gần đây, Trung tâm DI & ADR Quốc gia tiếp tục nhận được nhiều báo cáo về thuốc cản quang chứa iod, bao gồm một số trường hợp tử vong do phản vệ nghi ngờ có liên quan đến nhóm thuốc này [4]. Nhận thấy đây là một nhóm thuốc có nguy cơ cao, cần được theo dõi, đánh giá định kỳ về độ an toàn, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm phản ứng có hại và sự hình thành tín hiệu về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2015 - 2019.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tất cả báo cáo tự nguyện (báo cáo ADR) được tiếp nhận, thẩm định và lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ ngày 01/1/2015 đến ngày 31/12/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Có thuốc nghi ngờ là thuốc cản quang chứa iod.

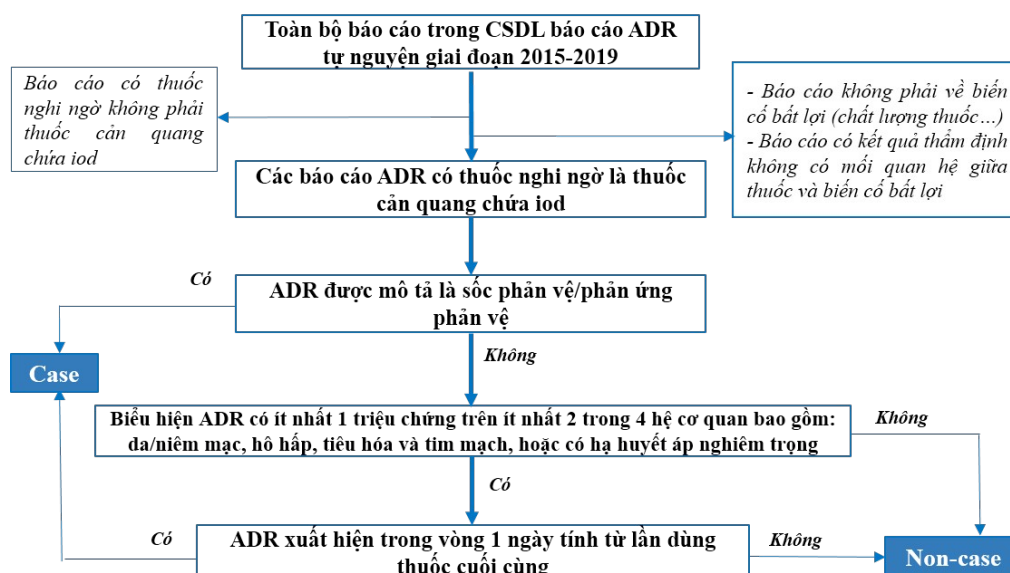
Tiêu chuẩn loại trừ: Báo cáo không ghi nhận về biến cố bất lợi (báo cáo về chất lượng thuốc...); báo cáo được thẩm định là không có mối quan hệ giữa thuốc và biến cố bất lợi.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang thông qua hồi cứu dữ liệu từ các báo cáo ADR.

Đánh giá và lựa chọn báo cáo phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod:

Quy trình phân loại để xác định các báo cáo phản vệ (case) và các báo cáo còn lại (non-case) liên quan đến thuốc cản quang chứa iod được trình bày ở Hình 1. Trong đó, các tiêu chuẩn để xác định phản vệ (case) và đánh giá mức độ nặng được dựa trên biểu hiện triệu chứng được căn cứ theo hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ của Bộ Y tế ban hành năm 2017 [2].



Hình 1. Quy trình phân loại báo cáo case, non-case trong nghiên cứu

Mối liên quan giữa thuốc và biến cố bất lợi được đánh giá dựa trên thang quy kết mối quan hệ nhân quả của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Nội dung nghiên cứu

Thông tin về báo cáo liên quan tới thuốc cản quang chứa iod: Số lượng và tỷ lệ phản vệ theo thời gian, số lượng và tỷ lệ phản vệ của từng hoạt chất.

Thông tin chung về bệnh nhân gặp phản vệ: Tuổi, giới, tiền sử dị ứng.

Thông tin về ADR: Biểu hiện phản vệ theo hệ cơ quan, thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ, mức độ nghiêm trọng, độ nặng, biện pháp xử trí.

Đánh giá hình thành tín hiệu phản ứng phản vệ của các thuốc cản quang chứa iod theo từng giai đoạn từ 2015 đến 2019.

Xử lý dữ liệu

Dữ liệu được nhập liệu và xử lý bằng phần mềm Microsoft Office Excel 2013. Thống kê mô tả bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) hoặc tỷ lệ %.

Tín hiệu về một thuốc cần quang chứa iod - phản vệ: Sử dụng tỷ suất chênh báo cáo ROR (Reporting Odd Ratio) thông qua phần mềm SPSS 22. ROR được xác định theo công thức:

$$ROR = (a/c) : (b/d)$$

với a, b, c, d được định nghĩa như sau [10]:

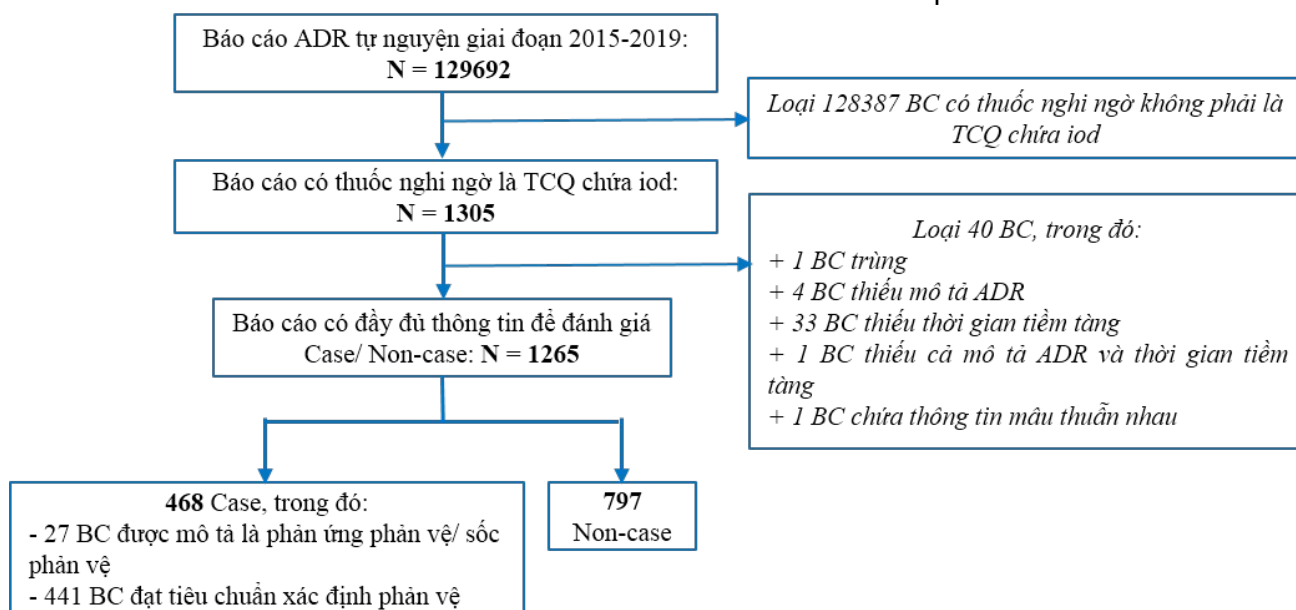
	Case	Non-case
Số báo cáo liên quan đến thuốc cần quang chứa iod A	a	b
Số báo cáo không liên quan đến thuốc A	c	d

Tín hiệu phản vệ của một thuốc được hình thành khi: Có ít nhất 2 báo cáo liên quan tới thuốc đó trong khoảng thời gian

đánh giá; cận dưới khoảng tin cậy 95% của ROR > 1 [10].

3. Kết quả

Dựa trên quy trình lựa chọn báo cáo case và non-case như đã trình bày trong Hình 1, kết quả chọn lọc báo cáo phản vệ được trình bày trong Hình 2. Như vậy, trong tổng số 129692 báo cáo ADR được ghi nhận trong giai đoạn 2015 - 2019, 1305 báo cáo có thuốc nghi ngờ là thuốc cần quang chứa iod. Sau khi loại trừ 40 báo cáo không đạt tiêu chuẩn và đánh giá theo tiêu chuẩn xác định phản vệ, chúng tôi đã thu được 468 case (bao gồm 27 báo cáo được cán bộ y tế mô tả là phản ứng phản vệ/sốc phản vệ và 441 báo cáo có các biểu hiện mô tả đạt tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ) và 797 non-case để đưa vào phân tích.



Hình 2. Sơ đồ lựa chọn báo cáo phản vệ liên quan đến thuốc cần quang chứa iod trong CSDL báo cáo ADR (giai đoạn 2015-2019)

Trong giai đoạn 5 năm (2015 - 2019), có khoảng 1/3 số báo cáo liên quan đến nhóm thuốc cần quang chứa iod là các trường hợp phản vệ. Số lượng báo cáo phản vệ theo thời gian liên quan đến

các thuốc cụ thể trong nhóm được trình bày tại Bảng 1 cũng cho thấy có sự tăng dần kể từ năm 2018. Tỷ lệ case phản vệ trên tổng số báo cáo case và non-case

theo từng năm dao động trong khoảng 23,7% đến 47,2%.

Trong 6 thuốc cản quang chứa iod được ghi nhận, báo cáo phản vệ liên quan đến iobitridol chiếm số lượng nhiều nhất (235 báo cáo), tiếp đến là iohexol (102 báo cáo) và iopromid (96 báo cáo).

Các thuốc khác có số lượng báo cáo phản vệ tương đối thấp là iopamidol, acid ioxaglic và iodixanol. Số lượng ca phản vệ của iobitridol và iopromid cũng tăng dần qua từng năm, ngược với xu hướng ghi nhận với acid ioxaglic (không còn ghi nhận trường hợp nào với hoạt chất này từ năm 2017).

Bảng 1. Số lượng báo cáo phản vệ của các thuốc cản quang chứa iod (giai đoạn 2015 - 2019)

Hoạt chất	2015	2016	2017	2018	2019	Số lượng (%) (n = 469*)
Iobitridol	21	23	25	74	92	235 (50,1)
Iohexol	11	23	7	19	42	102 (21,7)
Iopromid	8	9	11	25	43	96 (20,5)
Iopamidol	10	1	1	7	9	28 (6,0)
Acid ioxaglic	4	2	0	0	0	6 (1,3)
Iodixanol	0	0	1	0	1	2 (0,4)
Số case theo năm (% trên tổng số case và non-case)	54 (26,1)	57* (35,0)	45 (23,7)	125 (40,5)	187 (47,2)	

*1 báo cáo case bệnh nhân được chỉ định cả iobitridol và iohexol

Về đặc điểm của bệnh nhân trong báo cáo phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, tuổi trung bình của bệnh nhân là $51,4 \pm 18,5$ (năm) và nữ giới chiếm 54,1%. Trong số 468 báo cáo, có 41 (8,8%) trường hợp có ghi nhận tiền sử dị ứng do thuốc và/hoặc các dị nguyên khác. Trong đó, 9 bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thuốc cản quang, nhưng chỉ có 1 trường hợp khai thác được thông tin cụ thể về hoạt chất (iobitridol).

Phản vệ được ghi nhận chủ yếu với các biểu hiện tim mạch (75,0%), trong đó, có 138 (29,5%) trường hợp có biểu hiện hạ huyết áp nghiêm trọng. Bên

cạnh đó, biểu hiện trên hô hấp cũng chiếm tỷ lệ cao (70,7%). Triệu chứng trên da/nhiêm mạc và tiêu hóa chiếm tỷ lệ thấp hơn với tỷ lệ lần lượt là 43,4% và 36,1%. Ngoài các biểu hiện đặc trưng của phản vệ, có 47,2% trường hợp có xuất hiện các biểu hiện rối loạn toàn thân như rét run, vã mồ hôi, sốt cao, co cứng cơ... Về thời gian tiềm tàng (được xác định là khoảng thời gian tính từ khi tiêm thuốc cản quang đến khi bệnh nhân xuất hiện phản ứng), kết quả cho thấy phản vệ thường xảy ra rất nhanh sau khi dùng thuốc với 63,6% số trường hợp có thời gian xuất hiện dưới 10 phút và 24,6% trường hợp khác cũng diễn biến trong vòng khoảng 1 giờ sau tiêm.

Bảng 2. Một số đặc điểm chính về phản vệ liên quan đến các thuốc cản quang chứa iod

Đặc điểm	Số lượng (%) (n = 468)
Biểu hiện phản vệ theo hệ cơ quan*	
Hệ tuần hoàn (hạ huyết áp, mạch nhanh, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, mạch chậm không bắt được, đại tiểu tiện không tự chủ, ngất)	351 (75,0)
Hệ hô hấp (suy hô hấp, khó thở, co thắt phế quản, thở khè, thở rít, thanh quản sưng, phù đường hô hấp, ho khan kéo dài, khàn giọng)	331 (70,7)
Da/niêm mạc (ban đỏ, mề đay, phù mạch, ngứa da, đỏ mắt, ngứa mắt)	203 (43,4)
Hệ tiêu hóa (đau thượng vị, tiêu chảy, nôn liên tục, đau bụng dữ dội)	169 (36,1)
Biểu hiện khác (rét run, sốt cao, vã mồ hôi, co cứng cơ, đau đầu, chóng mặt)	221 (47,2)
Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ	
≤ 10 phút	298 (63,6)
> 10 phút và ≤ 60 phút	115 (24,6)
> 60 phút	14 (3,0)
Xảy ra trong vòng 24 giờ, nhưng không ghi nhận được thời gian chính xác	41 (8,8)
Mức độ nghiêm trọng	
Tử vong	9 (1,9)
Đe dọa tính mạng	233 (49,8)
Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện	94 (20,1)
Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề	2 (0,4)
Không nghiêm trọng	101 (21,6)
Không rõ/Không được báo cáo	29 (6,2)
Mức độ nặng của phản vệ	
Độ II (nặng)	227 (48,5)
Độ III (nguy kịch)	230 (49,1)
Độ IV (ngừng tuần hoàn)	11 (2,4)

Bảng 2. Một số đặc điểm chính về phản vệ liên quan đến các thuốc cản quang chứa iod (Tiếp theo)

Đặc điểm	Số lượng (%) (n = 468)
Biện pháp xử trí**	
Corticosteroid	299 (63,9)
Adrenalin	280 (59,8)
Kháng histamin H1	177 (37,8)
Truyền dịch	150 (32,0)
Hồi sức cơ bản (thở oxy...)	132 (28,1)
<i>*Thường ghi nhận biểu hiện trên ≥ 2 hệ cơ quan khác nhau; **Phản ứng được xử trí bằng nhiều biện pháp khác nhau</i>	

Trong tổng số 468 báo cáo về phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, có khoảng 80% số trường hợp được ghi nhận ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau từ nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện trở lên, trong đó có 233 (49,8%) trường hợp đe dọa tính mạng, 2 trường hợp để lại di chứng/hậu quả trên bệnh nhân và 9 trường hợp có hậu quả gây tử vong. Theo phân loại mức độ nặng của phản vệ trong

Hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2017, 100% trường hợp là phản vệ độ II trở lên (48,5% độ II, 49,1% độ III và 2,4% độ IV). Về xử trí phản ứng, corticosteroid được sử dụng phổ biến nhất (63,9%), tiếp sau là adrenalin (59,8%). Những biện pháp khác cũng được sử dụng phối hợp bao gồm kháng histamin H1 (37,8%), truyền dịch (32,0%) và một số biện pháp hồi sức cơ bản khác (28,1%).

Bảng 3. Tín hiệu về phản vệ của thuốc cản quang chứa iod qua các giai đoạn từ 2015 đến 2019

Hoạt chất	ROR [CI 95%]				
	2015	2015 - 2016	2015 - 2017	2015 - 2018	2015 - 2019
lobitridol	1,13 (0,60 - 2,17)	1,12 (0,70 - 1,80)	1,23 (0,84 - 1,80)	1,39 (1,04 - 1,85)	1,43 (1,13 - 1,80)
lohexol	1,29 (0,58 - 2,85)	2,21 (1,30 - 3,75)	1,55 (0,99 - 2,42)	1,11 (0,78 - 1,59)	0,98 (0,74 - 1,29)
lopromid	0,63 (0,27 - 1,49)	0,45 (0,25 - 0,81)	0,52 (0,33 - 0,83)	0,67 (0,47 - 0,95)	0,73 (0,56 - 0,97)
lopamidol	2,61 (1,05 - 6,51)	1,86 (0,81 - 4,27)	1,76 (0,83 - 3,75)	1,43 (0,79 - 2,62)	1,36 (0,82 - 2,27)
Acid ioxaglic	0,40 (0,13 - 1,21)	0,42 (0,17 - 1,05)	0,48 (0,19 - 1,16)	0,39 (0,16 - 0,94)	0,76 (0,32 - 1,31)
Iodixanol	+++	+++	+++	+++	0,27 (0,06 - 1,23)

+++ : Có < 2 báo cáo trong giai đoạn phân tích.

Kết quả phân tích ROR hiệu chỉnh theo tuổi, giới và năm báo cáo tích lũy qua các năm cho thấy có 3 thuốc cản quang chứa iod có hình thành tín hiệu về phản vệ. Cụ thể, iopamidol có ROR = 2,61 (1,05 - 6,51) năm 2015; iohexol có ROR = 2,21 (1,30 - 3,75) năm 2016; trong khi đó, đến năm 2018 iobitridol mới hình thành tín hiệu với ROR = 1,39 (1,04 - 1,85) và duy trì sang năm 2019 với ROR = 1,43 (1,13 - 1,80).

4. Bàn luận

Thông qua việc rà soát và đánh giá trên 129692 báo cáo ADR được ghi nhận trong giai đoạn 2015 - 2019, có 1305 báo cáo về phản ứng có hại với thuốc nghi ngờ là các thuốc cản quang chứa iod. Sau quá trình thẩm định và đánh giá theo các tiêu chí về phản vệ, nhóm nghiên cứu đã xác định được 468 (35,9%) trường hợp phản ứng phản vệ/sốc phản vệ liên quan đến 6 hoạt chất khác nhau bao gồm iobitridol, iohexol, iopromid, iopamidol, acid ioxaglic và iodixanol. Có thể thấy, tỷ lệ phản vệ được báo cáo tại Việt Nam là khá cao, đặc biệt là khi so sánh hệ thống báo

cáo tự nguyện từ một số quốc gia có hệ thống Cảnh giác Dược phát triển như Hàn Quốc với 4,1% trường hợp phản vệ trên tổng số 43623 báo cáo liên quan đến thuốc cản quang chứa iod trong khoảng thời gian 2014 - 2016 [9]. Điều này có thể phần nào được giải thích bởi sự tập trung trong giám sát phản ứng có hại của thuốc ở các cơ sở khám, chữa bệnh tại Việt Nam vẫn chủ yếu hướng tới các loại phản ứng typ B, dẫn đến có sự chênh lệch trong dữ liệu báo cáo tự nguyện. Ngoài ra, các tiêu chí xác định phản vệ khác nhau trong từng nghiên cứu cũng có thể dẫn đến sự không tương đồng về tỷ lệ ghi nhận phản vệ.

Số lượng báo cáo phản vệ trong giai đoạn gần đây đã tăng lên đáng kể so với một tổng kết được thực hiện trên nhóm thuốc cản quang chứa iod với tổng số 58 báo cáo về phản vệ trong giai đoạn 2006 - 2012 [3] và 189 trường hợp phản vệ trong giai đoạn 2010 - 2016 [7]. Một điều đáng chú ý là, acid ioxitalamic là thuốc cản quang ion hóa và có áp lực thẩm thấu cao được báo cáo phổ biến nhất trong giai đoạn trước đó (2006 - 2012), đã không còn được ghi nhận trong giai đoạn 2015 - 2019, có thể do hoạt chất này không còn được sử dụng phổ biến tại Việt Nam. Các thuốc cản quang được ghi nhận trong khuôn khổ của nghiên cứu này đều là các thuốc không ion hóa và có áp lực thẩm thấu thấp. Điều này cũng phản ánh đúng xu hướng sử dụng thuốc cản quang hiện tại trên thế giới, trong đó, các thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu cao rất hiếm (thậm chí không còn) được dùng bởi nguy cơ xảy ra ADR cao hơn so với nhóm có áp lực thẩm thấu thấp [5].

Trong số 41 báo cáo về phản vệ có ghi nhận được về tiền sử dị ứng của bệnh nhân do các loại dị nguyên khác nhau, có 9 (22%) trường hợp từng gặp dị ứng khi sử dụng thuốc cản quang. Đặc biệt, 1 trường hợp bệnh nhân có tiền sử dị ứng với iobitridol vẫn tiếp tục được tái sử dụng

thuốc này và sau đó đã gặp phản vệ. Đây là một trong những ví dụ điển hình để cho thấy tầm quan trọng của công tác thăm khám ban đầu và khai thác tiền sử bệnh nhân, từ đó, giúp sàng lọc những bệnh nhân có nguy cơ cao nhằm giảm thiểu tối đa những ảnh hưởng từ việc sử dụng thuốc cản quang chứa iod có thể gây ra.

Đa số các trường hợp phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod xảy ra rất nhanh với khoảng 2/3 số trường hợp xuất hiện trong vòng 10 phút sau khi tiêm thuốc. Điều này cho thấy việc giám sát bệnh nhân trong suốt thời gian chụp để phát hiện và xử trí kịp thời phản ứng là rất quan trọng. Tuy vậy, vẫn còn một tỷ lệ nhất định phản ứng xuất hiện muộn hơn, do đó, không loại trừ nguy cơ xuất hiện phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod khi bệnh nhân đã được chuyển ra ngoài phòng chụp.

Biểu hiện của phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod xuất hiện chủ yếu trên hệ tim mạch (75,0%) và hô hấp (70,7%), trong khi biểu hiện trên da/nhiêm mạc không phải lúc nào cũng xuất hiện (chỉ chiếm 43,4%). Kết quả này có điểm tương đồng với một nghiên cứu tại Hàn Quốc, theo đó, trong số 104 trường hợp phản vệ, các triệu chứng trên tim mạch chiếm tỷ lệ phổ biến nhất (84,6%). Tuy vậy, biểu hiện trên da cũng chiếm tỷ lệ cao hơn (66,3%), sau đó mới đến các biểu hiện hô hấp (48,1%) [8]. Có thể thấy, việc theo dõi mọi diễn biến lâm sàng trong và sau quá trình sử dụng thuốc cản quang chứa iod là rất cần thiết để kịp thời phát hiện các trường hợp phản vệ liên quan đến nhóm thuốc này.

Báo cáo phản vệ đều được xác định căn cứ vào biểu hiện trên các hệ cơ quan (da/nhiêm mạc, tiêu hoá, hô hấp, tim mạch) và tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng của bệnh nhân (nếu có), do đó, 100% trường hợp được lựa chọn trong nghiên cứu này là phản vệ độ II trở lên. Đặc biệt, các phản ứng ở mức độ nguy kịch và ngừng tuần hoàn (độ

III - IV) đã chiếm đến một nửa số trường hợp (51,5%). Tuy vậy, theo ghi nhận từ báo cáo, tỷ lệ xử trí bằng adrenalin vẫn còn chưa cao (59,8%) và chưa tương xứng với mức độ nặng của phản ứng khi đối chiếu với Hướng dẫn đã ban hành của Bộ Y tế năm 2017, theo đó khuyến cáo adrenalin là lựa chọn đầu tay để xử trí các trường hợp phản vệ từ độ II trở lên [2]. Điều này có khả năng liên quan đến việc đánh giá chưa đúng mức về độ nặng của phản vệ, cũng như sự trì hoãn trong việc sử dụng adrenalin ở các trường hợp phản vệ độ II khi biểu hiện triệu chứng trên tim mạch đang ở giai đoạn tăng huyết áp đột ngột, chưa có xuất hiện hạ huyết áp. Phản vệ của thuốc cản quang chứa iod, nếu được phát hiện sớm và xử trí đúng cách thì có tiên lượng tốt và tỷ lệ hồi phục cao. Do vậy, việc đào tạo liên tục và định kỳ sẽ giúp nhân viên y tế tại các cơ sở khám, chữa bệnh có đủ kiến thức và kỹ năng cần thiết để theo dõi, phát hiện và xử trí phản vệ kịp thời, giảm thiểu tối đa những hậu quả do phản vệ gây ra.

Khi phân tích trong nhóm thuốc cản quang chứa iod, tín hiệu phản vệ đã xuất hiện trên 3 thuốc iobitridol, iohexol và iopamidol, cụ thể, tín hiệu của iopamidol được hình thành ngay từ năm 2015 với khoảng tin cậy 95% khá rộng (ROR = 2,61 [1,05 - 6,51]); tín hiệu phản vệ của iohexol được hình thành từ giai đoạn 2015-2016 (ROR = 2,21 [1,30 - 3,75]); còn tín hiệu phản vệ của iobitridol bắt đầu xuất hiện ở năm 2018 (ROR = 1,39 [1,04 - 1,85]) và năm 2019 (ROR = 1,43 [1,13 - 1,80]). Phân tích về phản vệ trong cơ sở dữ liệu ADR Quốc gia trước đó trong giai đoạn 2010-2016 đã xác định nhóm thuốc cản quang chứa iod có nguy cơ cao về phản vệ so với các nhóm thuốc khác (ROR = 2,43 [2,04 - 2,88]) [7]. Xét với từng hoạt chất, bên cạnh iobitridol, iopromid, iohexol và iopamidol, tín hiệu phản vệ cũng được hình thành với acid ioxitalamic (ROR = 2,65 [1,35 - 4,86]), trong khi ở nghiên cứu này, không còn ghi

nhận phản vệ liên quan đến acid ioxitalamic nữa.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế nhất định bởi đặc thù của việc khai thác trên một cơ sở dữ liệu về báo cáo ADR tự nguyện là thông tin không đầy đủ, khó khăn trong việc xác định các yếu tố nguy cơ và tiền sử bệnh nhân. Thêm vào đó, mặc dù nhận thức của nhân viên y tế với công tác báo cáo đang dần cải thiện, thể hiện ở số lượng báo cáo ADR phản vệ tăng dần theo thời gian, nhưng vẫn chưa phản ánh được tình hình sử dụng thuốc trên thực tế lâm sàng. Tuy nhiên, nghiên cứu này đã tiếp nối được với dữ liệu từ các phân tích trước đó với xu hướng sử dụng thuốc cản quang chứa iod ngày càng gia tăng để nhằm thể hiện được hình ảnh ngày càng rõ rệt của phản vệ - một loại phản ứng có hại nghiêm trọng và đáng lưu ý của nhóm thuốc này.

5. Kết luận

Việc phân tích cơ sở dữ liệu của báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2015-2019 đã cho thấy hình ảnh cập nhật và chi tiết hơn về phản vệ liên quan đến thuốc cản quang chứa iod từ số lượng ghi nhận tới các đặc điểm lâm sàng, thời gian tiềm tàng, hậu quả của phản vệ và biện pháp xử trí tại các cơ sở điều trị, cũng như phát hiện sự hình thành một số tín hiệu phản vệ trong nhóm thuốc cản quang chứa iod. Kết quả nghiên cứu một lần nữa giúp khẳng định hệ thống báo cáo tự nguyện vẫn luôn là một trong những phương pháp hữu hiệu và cần thiết cho hoạt động giám sát an toàn thuốc kể từ lúc thuốc bắt đầu được lưu hành trên thị trường, giúp phát hiện những tín hiệu mới trên một quần thể rộng, cũng như bổ sung những thông tin hữu ích cho dữ liệu về an toàn của các thuốc nói chung và nhóm thuốc cản quang chứa iod nói riêng.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2021) *Quyết định số 122/QĐ-BYT về việc Ban hành Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược.* *adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11(1): 3-10.
2. Bộ Y tế (2017) *Thông tư 51/2017/TT-BYT về việc Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.*
3. Nguyễn Phương Thúy, Trần Thị Thu Hằng, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Quốc Bình, Nguyễn Văn Đoàn (2014) *Khảo sát phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang chứa iod ghi nhận trong cơ sở báo cáo tự nguyện từ cán bộ y tế giai đoạn 2006-2012.* Tạp chí Dược học, 2, tr. 45-51.
4. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2020) *Công văn số 10/TTT ngày 13/02/2020 về việc tổng kết công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) năm 2019.*
5. ACR Committee on Drugs and Contrast Media (2021) *ACR manual on contrast media.* DOI.
6. BusinessWire (2020) *Global contrast media industry report 2020 - 2027.* www.ResearchAndMarkets.com.
7. K.D. Nguyen et al (2018) *Drug-induced anaphylaxis in a vietnamese pharmacovigilance database: trends and specific signals from a disproportionality analysis.* Drug Safety, DOI: 0.1007/s40264-018-0758-8.
8. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW et al (2014) *Anaphylaxis to iodinated contrast media: Clinical characteristics related with development of anaphylactic shock.* PLoS ONE 9(6): 100154.
9. Tae-Bum Kim et al (2019) *Differences in adverse reactions among iodinated contrast media: Analysis of the kaers database.* J Allergy Clin Immunol Pract: 1-7.
10. Puijenbroek EP, Bate A et al (2002) *A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for*