

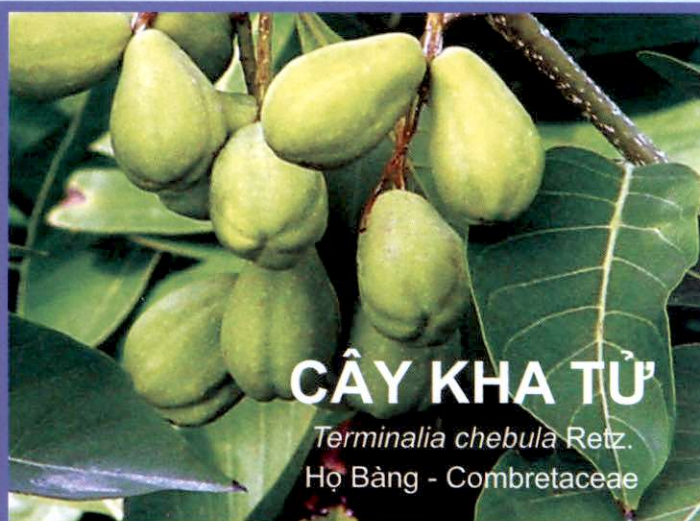
6

2017

*tạp chí*

# DƯỢC HỌC

SỐ 494 \* NĂM THỨ 57 \* THÁNG RA 1 KỲ \* ISSN 0866 - 7861



**CÂY KHA TỬ**

*Terminalia chebula* Retz.  
Họ Bàng - Combretaceae



**BỘ Y TẾ XUẤT BẢN**

Địa chỉ Tòa soạn: 138A Giảng Võ - Quận Ba Đình - Hà Nội

Tel: 043.8461430 - 043.7368367



**MỤC LỤC**

**NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT**

- MAI NGUYỄN NGỌC TRÁC, NGUYỄN PHƯƠNG DUNG, ĐỖ THỊ HỒNG TƯỜNG: Khuyến cáo về nghiên cứu tương tác thuốc *in vitro* và *in vivo* trong quá trình phát triển thuốc mới 2
- NGUYỄN KHẮC DŨNG, TRẦN THU THỦY, ĐÀO THU TRANG, NGUYỄN VĂN ĐOÀN, BÙI VĂN DÂN, NGUYỄN HOÀNG ANH: So sánh 3 phương pháp quy kết hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc gây ra bởi thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Việt Nam 6
- PHẠM VĂN TẮT, VĂN THỊ MỸ HUỆ: Thiết kế và dự đoán hoạt tính gây độc tế bào ung thư biểu mô của dẫn chất 2-arylquinazolin-4-on sử dụng mô hình QSAR 11
- NGUYỄN THỊ CẨM VI, TRẦN QUỲNH DIỆU, TRẦN PHI HOÀNG YẾN, THÁI KHẮC MINH, TRẦN THÀNH ĐẠO: Khảo sát khả năng chống oxy hóa và cải thiện trí nhớ ngắn hạn của dẫn chất benzylaminochalcon trên chuột nhắt 17
- LÊ KHẮC TUẤN, PHẠM ĐÌNH DUY: Điều chế giá mang lipid cấu trúc nano chứa miconazol nitrat bằng phương pháp vi nhũ tương 21
- NGUYỄN THỊ KIM THU, MẠC ĐÌNH HÙNG: Tổng hợp p-methane-3,8-diol và thử nghiệm hoạt tính xua muỗi 26
- VŨ BÌNH DƯƠNG, NGUYỄN XUÂN TRUNG, NGÔ XUÂN TRÌNH, PHẠM VĂN HIẾN, NGÔ THỊ TUYẾT MAI: Nghiên cứu định lượng mangiferin trong tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*) bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao 29
- TRẦN HỮU GIÁP, HÀ THỊ THOA, CAO THỊ HUỆ, NGUYỄN THỊ TÚ OANH, VŨ THỊ KIM OANH, NGUYỄN THỊ MINH HẰNG, NGUYỄN VĂN HÙNG, NATALIA S. MISHCHENKO, SERGEI A. FEDOREEV, LÊ NGUYỄN THÀNH: Hợp chất flavan và acid béo phân lập từ vỏ thân cây mẫu chó trái dày (*Knema pachycarpa* de Wilde) 33
- NGUYỄN THỊ LẬP, PHẠM THỊ NGUYỆT HẰNG: Nghiên cứu tác dụng ức chế sự tích tụ lipid gây bởi acid oleic của cao chiết cồn từ *Ganoderma* sp<sup>1</sup>, tang ký sinh và đại hoa tế tân trên tế bào HepG2 36
- TRẦN LỆ HẰNG, NGUYỄN NHẬT LAM, LÝ MINH HUY, LÊ NGUYỄN BẢO KHÁNH, TRƯƠNG NGỌC TUYẾN: Tổng hợp dẫn chất halogen của acid anthranilic bằng phương pháp sử dụng Oxone® 40
- LÊ TUẤN, NGÔ HỒNG THÁI, NGUYỄN ĐÌNH NGA, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG: Tổng hợp và thử hoạt tính kháng nấm của một số dẫn chất ((2-benzoylhydrazono) methyl) pyridinium và ((2-phenylhydrazono) methyl) pyridinium 43
- VŨ THỊ KIM THU, NGUYỄN THỊ THẢO TRẦN, ĐOÀN NGỌC NHUẬN, LÊ NGỌC THẠCH: Thành phần hóa học và một số hoạt tính sinh học của tinh dầu lá ôi Đài Loan 48
- NGUYỄN THỊ THU TRANG, ĐỖ THỊ THÚY, PHẠM NGỌC TUẤN ANH: Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất mới 2-salicyloylbenzofuran 51
- NGUYỄN VĂN RU: Tạo chế phẩm insulin pegyl hóa và đánh giá một số đặc tính của chế phẩm để dùng trong y dược 55
- NGUYỄN THỊ KIM THU, BÙI THANH TÙNG: Đánh giá khả năng ức chế enzym acetylcholinesterase của các phân đoạn dịch chiết bìm bìm trắng (*Convolvulus pluricaulis* Choisy) 59
- TRẦN ANH VŨ, DƯƠNG THỊ MỘNG NGỌC, NGUYỄN THỊ THU HẰNG: Xây dựng tiêu chuẩn cho dược liệu khô qua loại quả nhỏ (*Momordica charantia* L. var. *abbreviata* Ser.) 63
- NGUYỄN THỊ MAI: Adenosin và hai hợp chất lignan phân lập từ phần trên mặt đất của cây gấc - *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng 67
- NGUYỄN THỊ THANH DUYẾN, ĐÀM THANH XUÂN: Nghiên cứu bao màng kháng dịch vị cho pellet pantoprazol 71
- NGUYỄN VĂN LĨNH, DƯƠNG THỊ HẢI YẾN, HOÀNG LÊ TUẤN ANH, VŨ MẠNH HÙNG, PHẠM THANH KỶ: Hai hợp chất phenolic glycosid phân lập từ phần trên mặt đất cây tiền hạc thảo (*Agrimonia pilosa* Ledeb. var. *pilosa*) 76
- TRẦN TRINH CÔNG, ĐÀM THU HIỀN: Nghiên cứu hệ vi nấm trên vị thuốc kha tử (*Fructus Terminaliae*) đang lưu hành ở một số hiệu thuốc Đông dược trên địa bàn Hà Nội 78

**CONTENTS**

**RESEARCH - TECHNIQUES**

- MAI NGUYỄN NGỌC TRÁC, NGUYỄN PHƯƠNG DUNG, ĐỖ THỊ HỒNG TƯỜNG: Recommendations on the *in vitro* and *in vivo* research of drug interaction in development of novel drugs 2
- NGUYỄN KHẮC DŨNG, TRẦN THU THỦY, ĐÀO THU TRANG, NGUYỄN VĂN ĐOÀN, BÙI VĂN DÂN, NGUYỄN HOÀNG ANH: Comparison of 3 imputation methods for identifying drugs-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis by retrospective analysis of the relevant data from the national pharmacovigilance database in Vietnam 6
- PHẠM VĂN TẮT, VĂN THỊ MỸ HUỆ: Structural design and cytotoxic prediction of new 2-aryl-quinazolin-4-one derivatives against the KB cell line using QSAR model 11
- NGUYỄN THỊ CẨM VI, TRẦN QUỲNH DIỆU, TRẦN PHI HOÀNG YẾN, THÁI KHẮC MINH, TRẦN THÀNH ĐẠO: Experimental antioxidant and memory-improving property of benzylaminochalcon in mice 17
- LÊ KHẮC TUẤN, PHẠM ĐÌNH DUY: Preparation of miconazole nitrate loaded nanostructured lipid carriers by microemulsion 21
- NGUYỄN THỊ KIM THU, MẠC ĐÌNH HÙNG: Synthesis and culicifuging activity of p-methane-3,8-diol 26
- VŨ BÌNH DƯƠNG, NGUYỄN XUÂN TRUNG, NGÔ XUÂN TRÌNH, PHẠM VĂN HIẾN, NGÔ THỊ TUYẾT MAI: An HPLC procedure for quantitative analysis of mangiferin in *Rhizoma Anemarrhenae* 29
- TRẦN HỮU GIÁP, HÀ THỊ THOA, CAO THỊ HUỆ, NGUYỄN THỊ TÚ OANH, VŨ THỊ KIM OANH, NGUYỄN THỊ MINH HẰNG, NGUYỄN VĂN HÙNG, NATALIA S. MISHCHENKO, SERGEI A. FEDOREEV, LÊ NGUYỄN THÀNH: Flavans and fatty acids isolated from the stem barks of *Knema pachycarpa* (de Wilde) 33
- NGUYỄN THỊ LẬP, PHẠM THỊ NGUYỆT HẰNG: Inhibitory activity of the ethanol extracts from *Ganoderma* sp<sup>1</sup>, *Scurrula parasitica* (L. Merr.) and *Asarum maximum* (Hemsl.) on the lipid accumulation in the HepG2 cell line 36
- TRẦN LỆ HẰNG, NGUYỄN NHẬT LAM, LÝ MINH HUY, LÊ NGUYỄN BẢO KHÁNH, TRƯƠNG NGỌC TUYẾN: Synthesis of some halogen derivatives from anthranilic acid and Oxone® 40
- LÊ TUẤN, NGÔ HỒNG THÁI, NGUYỄN ĐÌNH NGA, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG: Synthesis and evaluation of antifungal activity of some derivatives of ((2-benzoylhydrazono) methyl) pyridinium and ((2-phenylhydrazono) methyl) pyridinium 43
- VŨ THỊ KIM THU, NGUYỄN THỊ THẢO TRẦN, ĐOÀN NGỌC NHUẬN, LÊ NGỌC THẠCH: Phytochemical composition and some bioactivities of the leaf oils of the plant Taiwan guava (*Psidium guajava* L.) 48
- NGUYỄN THỊ THU TRANG, ĐỖ THỊ THÚY, PHẠM NGỌC TUẤN ANH: Synthesis and antibacterial activities of novel 2-salicyloylbenzofuran derivatives 51
- NGUYỄN VĂN RU: Preparation and characterization of PEGyl insulin by covalent conjugation with methoxy polyethylene glycol aldehyd (mPEG-CHO) 55
- NGUYỄN THỊ KIM THU, BÙI THANH TÙNG: Acetylcholinesterase inhibitory activity of various fractions of extracts from *Convolvulus pluricaulis* Choisy 59
- TRẦN ANH VŨ, DƯƠNG THỊ MỘNG NGỌC, NGUYỄN THỊ THU HẰNG: Establishment of the quality control standards for the fruits of *Momordica charantia* L. var. *abbreviata* Ser. 63
- NGUYỄN THỊ MAI: Isolation of adenosine and two lignan compounds from the aerial parts of *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng 67
- NGUYỄN THỊ THANH DUYẾN, ĐÀM THANH XUÂN: Formulation of film coated pellets for enteric delayed release capsules of pantoprazole 71
- NGUYỄN VĂN LĨNH, DƯƠNG THỊ HẢI YẾN, HOÀNG LÊ TUẤN ANH, VŨ MẠNH HÙNG, PHẠM THANH KỶ: Isolation and identification of two phenolic glycosides from the aerial parts of *Agrimonia pilosa* Ledeb. var. *pilosa* 76
- TRẦN TRINH CÔNG, ĐÀM THU HIỀN: Fungal contamination of the herbal item *Fructus Terminaliae* currently circulated in traditional oriental drug stores in Hanoi 78



interaction studies: Regulatory guidance and an industry Perspective", *The AAPS Journal*, 15(3), 629-645.

11. U.S. Department of Health and Human Services (2012), "Food and drug administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)", *Guidance for industry, drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing,*

*and labeling recommendations*, February.

12. Võ Phùng Nguyễn và CS. (2017), "Giải pháp công nghệ thông tin hỗ trợ kê đơn và giám sát đơn", Báo cáo Hội nghị Khoa học Kỹ thuật Dược lần thứ 34, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.

(Ngày nhận bài: 09/12/2016 - Ngày phản biện: 08/03/2017 - Ngày duyệt đăng: 02/06/2017)

# So sánh 3 phương pháp quy kết hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc gây ra bởi thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Việt Nam

Nguyễn Khắc Dũng<sup>1,2</sup>, Trần Thu Thủy<sup>1</sup>, Đào Thu Trang<sup>1</sup>

Nguyễn Văn Đoàn<sup>3</sup>, Bùi Văn Dân<sup>3</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Cảnh giác Dược khu vực Midi-Pyrénées, Toulouse, Pháp

<sup>3</sup>Trung tâm Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai

\*E-mail: anh90tk@yahoo.com

## Summary

In view that though Stevens-Johnson's syndrome and Toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are serious ADR with high mortality rate is high (up to 25%), the imputability methods for these reactions seemed not so reliable, and occasionally, the clinical expert judgements in some specific cases were quite different; and from 174 reports on 2 severe muco-cutaneous reactions SJS/TEN in national database of pharmacovigilance in the period 2006-2013, 355 ADR-drug pairs were identified, a new imputability method (ADLEN) specified for SJS/TEN (ALDEN) was investigated in comparison with the former WHO and Naranjo's methods, to estimate the corresponding causality relationship and calculate the correlation. A low correlation was revealed between ADLEN method and WHO and Naranjo's methods for the 174 cases in question (0.38 and 0.23, respectively). For estimating SJS/TEN reactions, in comparison with ALDEN method, the specificity of WHO method was low ( $Sp=36\%$ ) and Naranjo's method was even absolutely nonspecific ( $Sp=0\%$ ). This suggested the ALDEN method should serve as a powerful tool for assessment of the causalities of drug-induced SJS/TEN not only in pharmacovigilance imputation but also in clinical practice.

**Keywords:** ALDEN, Pharmacovigilance database, SJS/TEN, Naranjo, WHO method.

## Đặt vấn đề

Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN) là những phản ứng trên da nghiêm trọng, được đặc trưng bởi tỉ lệ tử vong cao và thuốc được cho là nguyên nhân chính gây ra hội chứng này [1-3]. Những năm gần đây, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI&ADR Quốc gia) nhận được nhiều báo cáo tự nguyện liên quan tới loại phản ứng này (năm 2013 ghi nhận 46 báo cáo). Việc quy kết chính xác mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và SJS/TEN còn gặp nhiều trở ngại do bệnh nhân trong nhiều báo cáo có xu hướng sử dụng nhiều thuốc đồng thời (đặc biệt là các bệnh nhân cao tuổi) và bản chất của SJS/TEN là phản ứng quá mẫn muộn (thời gian tiềm tàng từ lúc bắt đầu sử dụng thuốc tới lúc xuất hiện phản ứng đặc trưng dao động trong một khoảng thời gian dài từ vài ngày tới vài tuần) [4]. SJS/TEN cần phải nhận được sự quan tâm đặc biệt khi đánh giá lợi ích/nguy cơ của thuốc do tỉ lệ

tử vong trung bình của loại phản ứng này lên tới 20-25% [2, 3]. Việc chỉ rõ chính xác nguyên nhân SJS/TEN giúp bác sĩ điều trị ra quyết định kịp thời về việc ngưng sử dụng thuốc nghi ngờ là nguyên nhân trong khi đó vẫn duy trì tiếp tục những thuốc điều trị cần thiết khác, đặc biệt là trong giai đoạn khởi phát của phản ứng. Tuy nhiên, việc chẩn đoán nguyên nhân SJS/TEN trong thực hành còn gặp nhiều khó khăn khi nhân viên y tế sử dụng phương pháp chung cho tất cả các loại phản ứng như phương pháp quy kết nhân quả của Tổ chức Y tế thế giới (thang WHO) hay thang của Naranjo để đánh giá loại phản ứng này. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: so sánh mức độ tương đồng giữa phương pháp ALDEN (*Algorithm for Assessment of Drug Causality in Epidermal Necrolysis* - thang chuyên biệt đánh giá hội chứng SJS/TEN) với phương pháp của WHO và của Naranjo trong quy kết mối quan hệ nhân quả phản ứng trên da nghiêm trọng gây ra bởi thuốc.



## Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ báo cáo về phản ứng trên da nghiêm trọng trong Cơ sở dữ liệu (CSDL) báo cáo tự nguyện lưu trữ tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia trong giai đoạn từ 01/2006 tới 12/2013.

### Tiêu chuẩn lựa chọn

Báo cáo với thuật ngữ được mô tả về SJS/TEN được sàng lọc trong CSDL với các thuật ngữ mô tả bao gồm: “hội chứng Stevens-Johnson”, “hội chứng Lyell” hay “hoại tử thượng bì nhiễm độc”, hoặc trong báo cáo mô tả tổn thương da kiểu trợt loét /tuột da từng mảng trên 30% diện tích cơ thể hoặc loét 2 hốc tự nhiên kèm tổn thương ngoài da kiểu trợt loét trên da/mụn bọc nước.

### Tiêu chuẩn loại trừ

Báo cáo thiếu thông tin về mô tả phản ứng, không ghi/không xác định được thuốc nghi ngờ, thiếu thông tin ngày bắt đầu điều trị hoặc ngày xuất hiện phản ứng.

## Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ dựa trên hồi cứu CSDL báo cáo ADR tự nguyện. Danh sách các thuốc nghi ngờ và kết quả thẩm định cuối cùng của chuyên gia theo thang WHO được trích xuất ra dựa trên báo cáo gốc lưu trữ tại Trung tâm. Báo cáo ADR gốc liên quan được tiếp tục đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và SJS/TEN theo phương pháp ALDEN và Naranjo. Việc đánh giá được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu trong đó có 2 bác sĩ lâm sàng chuyên ngành Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng. Thang ALDEN được định nghĩa là thuật toán chuyên để đánh giá các phản ứng trên da nghiêm trọng như SJS/TEN dựa trên bộ 6 tiêu chí: thời gian tiềm tàng, sự có mặt của thuốc trong cơ thể vào ngày xuất hiện phản ứng, sự ngừng dùng thuốc, tiền sử xảy ra phản ứng với thuốc hoặc phản ứng tái diễn khi tái sử dụng thuốc, mức nguy cơ của thuốc và yếu tố bệnh nguyên khác (bảng 1)<sup>[3,5]</sup>. Tổng điểm thu được từ kết quả sau khi đánh giá 6 tiêu chí này sẽ được quy đổi tương ứng với một mức quy kết thuốc-ADR (bảng 2).

**Bảng 1. Thang đánh giá ALDEN đánh giá phản ứng SJS/TEN<sup>[5]</sup>**

Tiêu chí	Cho điểm	Quy tắc áp dụng
Thời gian tiềm tàng:	Rất có khả năng:	+3 Từ 5 đến 28 ngày
	Có khả năng:	+2 Từ 29 đến 56 ngày
	Có thể:	+1 Từ 1 đến 4 ngày
	Không chắc chắn:	-1 Trên 56 ngày
	Loại trừ:	-3 Thuốc được bắt đầu sử dụng vào ngày hoặc sau ngày xuất hiện phản ứng
	Nếu trước đây bệnh nhân đã từng có phản ứng với thuốc này:	
Thời gian từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng	Rất có khả năng:	+3 Từ 1 đến 4 ngày
	Có thể:	+1 Từ 5 đến 56 ngày
	Loại trừ:	-3
Sự có mặt của thuốc trong cơ thể vào ngày xuất hiện phản ứng	Chắc chắn:	+0 Thuốc được tiếp tục sử dụng cho đến ngày xuất hiện phản ứng hoặc đã được ngừng trước ngày xuất hiện phản ứng ít hơn năm lần thời gian bán thải
	Nghi ngờ:	-1 Thuốc đã được ngừng trước ngày xuất hiện phản ứng nhiều hơn năm lần thời gian bán thải. Nghi ngờ xảy ra tương tác thuốc hoặc thay đổi chức năng gan thận làm ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc trong cơ thể
	Loại trừ:	-3 Thuốc đã được ngừng trước ngày xuất hiện phản ứng nhiều hơn năm lần thời gian bán thải. Không nghi ngờ xảy ra tương tác thuốc, chức năng gan thận không thay đổi.
Sự ngừng sử dụng thuốc	Trung tính:	+0 Ngừng dùng thuốc hoặc không rõ
	Âm tính:	-2 Thuốc tiếp tục được dùng mà phản ứng cải thiện hoặc không xảy ra phản ứng
Đã từng xảy ra phản ứng với thuốc hoặc phản ứng tái diễn khi tái sử dụng thuốc	Dương tính đặc hiệu đối với bệnh và thuốc:	+4 SJS/TEN xảy ra khi dùng chính thuốc này
	Dương tính đặc hiệu đối với bệnh hoặc thuốc:	+2 SJS/TEN xảy ra khi dùng thuốc tương tự hoặc phản ứng khác tương tự xảy ra khi dùng chính thuốc này
	Dương tính không đặc hiệu:	+1 Phản ứng khác tương tự xảy ra sau khi dùng thuốc tương tự
	Không làm/ Không rõ:	+0 Không biết tiền sử dùng thuốc này/ Không dùng lại thuốc
	Âm tính:	-2 Đã dùng thuốc này mà không xảy ra phản ứng/ Dùng lại thuốc mà không xảy ra phản ứng
	Rất liên quan:	+3 Thuốc thuộc danh sách “ <b>nguy cơ cao</b> ”
Xếp hạng của thuốc theo nguy cơ xảy ra phản ứng	Liên quan:	+2 Thuốc thuộc danh sách “ <b>nguy cơ có ý nghĩa</b> ”
	Nghi ngờ:	+1 Thuốc thuộc danh sách “ <b>chưa đánh giá được nguy cơ</b> ” hoặc đã có ghi nhận xảy ra phản ứng với thuốc theo kết quả một vài bài báo, báo cáo dịch tễ
	Không nghi ngờ:	-1 Thuốc thuộc danh sách “ <b>không có nguy cơ</b> ”
	Không rõ:	+0 Các thuốc khác (bao gồm cả những thuốc mới lưu hành và thuốc gây nhiễu)
Điểm trung gian = Tổng điểm tất cả các tiêu chí trên		
Nguyên nhân khác	Có thể:	-1 Trong một ca báo cáo, nếu có ít nhất một thuốc có điểm trung gian > 3 thì trừ một điểm từ điểm trung gian của các thuốc có điểm trung gian ≤ 3
Tổng điểm : -12 đến 10		



## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

**Bảng 2.** Bảng quy đổi điểm- mức đánh giá của thang ALDEN

Tổng điểm	Mức đánh giá	Quy ước mức đánh giá
≥ 6	Rất có khả năng	1
4 – 5	Có khả năng	2
2 – 3	Có thể	3
0 – 1	Không chắc chắn	4
< 0	Rất không chắc chắn	5

Kết quả thẩm định được phân loại thành 4 mức với sự tương đồng thuật ngữ quy kết giữa 3 thang ALDEN, WHO và Naranjo (bảng 3).

**Bảng 3.** Quy kết mức đánh giá và giá trị chẩn đoán của các phương pháp

Mức quy kết	ALDEN	NARANJO	WHO	Giá trị chẩn đoán
1	Rất có khả năng	Chắc chắn	Chắc chắn	Dương tính (ADR)
2	Có khả năng	Có khả năng	Có khả năng	
3	Có thể	Có thể	Có thể	
4	Không chắc chắn	Không chắc	Không chắc chắn	Âm tính (Không ADR)
	Rất không chắc chắn		Chưa phân loại	
			Không thể phân loại	

Kết quả thu được được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê R (phiên bản 3.3.1). Mỗi tương quan giữa 3 phương pháp được tính toán theo phương pháp Spearman thông qua giá trị  $\rho$  và giá trị  $p$  tương ứng của các cặp phương pháp. Hệ số tương quan  $\rho$  này thể hiện sự tương đồng của các phương pháp đánh giá đối với phản ứng trên da nghiêm trọng như SJS/TEN. Giá trị chẩn đoán của thang WHO, thang Naranjo và thang ALDEN được xác định thông qua các chỉ số độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính tương ứng.

### Kết quả nghiên cứu

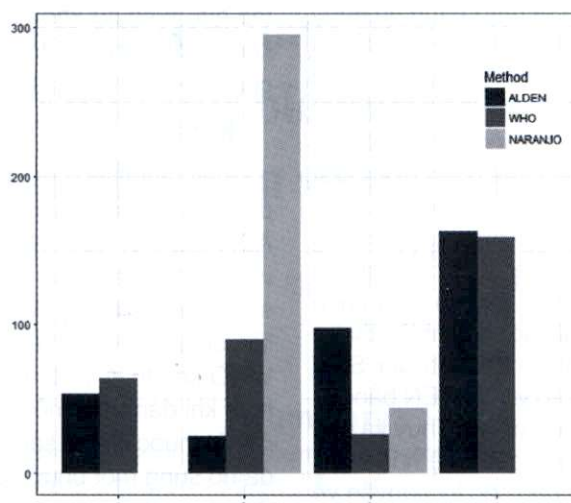
Trong CSDL báo cáo ADR tự nguyện giai trong đoạn 2006-2013, có 174 báo cáo ADR về SJS/TEN thỏa mãn tiêu chí lựa chọn và loại trừ, tương ứng với 355 cặp quy kết thuốc nghi ngờ-ADR. Trong 355 cặp thuốc-ADR này, thuốc kháng sinh xuất hiện nhiều nhất với 75 trường hợp (22,1%), tiếp đó là thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm với 55 trường hợp (16,2%), thuốc hướng tâm thần 45 trường hợp (13,3%), thuốc chống lao 41 trường hợp (12,1%), thuốc trị gút 20 trường hợp (5,9%), thuốc có nguồn gốc dược liệu/thuốc y học cổ truyền 14 trường hợp (4,1%) và các nhóm thuốc còn lại xuất hiện với tỉ lệ nhỏ (0,3-3,2%). Paracetamol là thuốc được ghi nhận nhiều nhất với 38 báo cáo, tiếp đó là carbamazepin (26 báo cáo), cotrimoxazol (15 báo cáo) và allopurinol (12 báo cáo) (bảng 4). Trong 355 cặp quy kết thuốc-ADR, kết quả đánh giá mối quan hệ nhân quả có sự khác biệt đáng kể giữa 3 phương pháp (hình 1). Số cặp quy kết thuốc-ADR sử dụng thang ALDEN có quy kết mức 1 và 2 thấp hơn so với thang WHO, trong khi đó mức 2 và 4 lại thấp hơn so với thang WHO. Khi sử dụng thang Naranjo, không có cặp quy kết thuốc-ADR ở mức 1 và mức 4 trong khi đó mức quy kết phần lớn là mức 2 (87%). Về mối tương quan của giữa kết quả thẩm định báo cáo SJS/TEN theo thang ALDEN so với WHO và Naranjo khá thấp với giá trị  $\rho$  bằng 0,38 và 0,23 tương ứng (hình 2). Độ nhạy của thang Naranjo

tương đương với ALDEN tuy nhiên hoàn toàn không đặc hiệu khi đánh giá loại phản ứng này. Độ nhạy của WHO so với ALDEN ở mức tương đối tuy nhiên độ đặc hiệu vẫn còn thấp ( $Sp = 36\%$ ) (bảng 5).

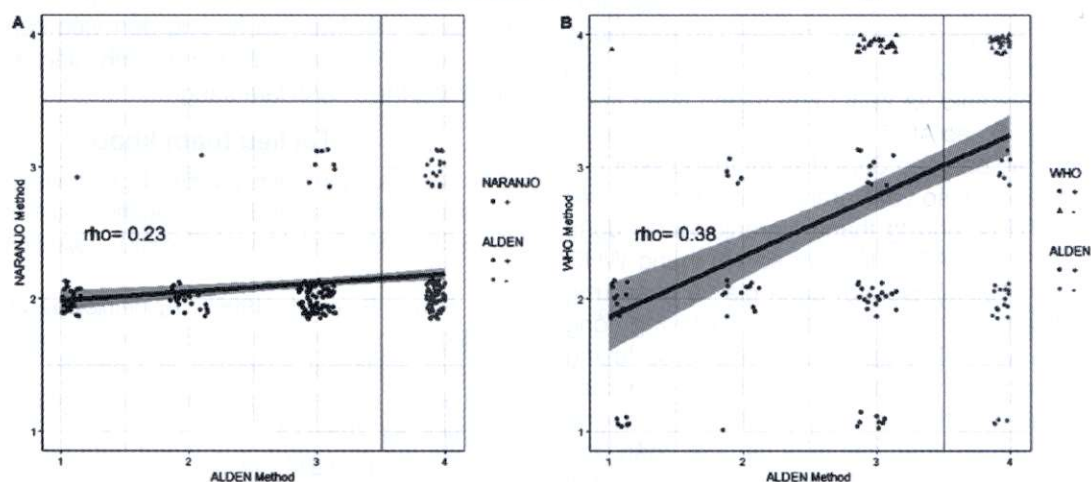
**Bảng 4.** Các thuốc nghi ngờ trong các báo cáo SJS/TEN (tần suất >1)

Hoạt chất	Số báo cáo (%) N = 174	Hoạt chất	Số báo cáo (%) N = 174
Paracetamol	38 (21,8%)	Levomepromazin	3 (1,7%)
Carbamazepin	26 (14,9%)	Piracetam	3 (1,7%)
Cotrimoxazol	16 (9,2%)	Serratopeptidase	3 (1,7%)
Thuốc nguồn gốc dược liệu	14 (8%)	Chymotrypsin	2 (1,1%)
Allopurinol	12 (6,9%)	Azithromycin	2 (1,1%)
Isoniazid	9 (5,2%)	Cefadroxil	2 (1,1%)
Colchicin	8 (4,6%)	Chlorpheniramin	2 (1,1%)
Pyrazinamid	8 (4,6%)	Doxycyclin	2 (1,1%)
Rifampicin	8 (4,6%)	Erythromycin	2 (1,1%)
Amoxicillin	7 (4%)	Gabapentin	2 (1,1%)
Ethambutol	7 (4%)	Glucosamin	2 (1,1%)
Streptomycin	7 (4%)	Multivitamin	2 (1,1%)
Ciprofloxacin	6 (3,4%)	Nevirapin	2 (1,1%)
Cefuroxim	5 (2,9%)	Nifedipin	2 (1,1%)
Meloxicam	5 (2,9%)	Penicillin	2 (1,1%)
Acid clavulanic	4 (2,3%)	Phenobarbital	2 (1,1%)
Ampicillin	4 (2,3%)	Piroxicam	2 (1,1%)
Ofloxacin	4 (2,3%)	Prednisolon	2 (1,1%)
Vitamin 3B	4 (2,3%)	Promethazin	2 (1,1%)
Cefixim	3 (1,7%)	Roxythromycin	2 (1,1%)
Cefotaxim	3 (1,7%)	Spiramycin	2 (1,1%)
Cephalexin	3 (1,7%)	Sulbactam	2 (1,1%)
Chloramphenicol	3 (1,7%)	Vitamin C	2 (1,1%)
Chlorpromazin	3 (1,7%)	Vitamin PP	2 (1,1%)





Hình 1. Tỷ lệ mức quy kết thuốc-ADR thẩm định theo 3 thang



Hình 2. A - Mức độ tương quan giữa phương pháp Naranjo so với phương pháp ALDEN; B - Mức độ tương quan giữa phương pháp WHO so với phương pháp ALDEN

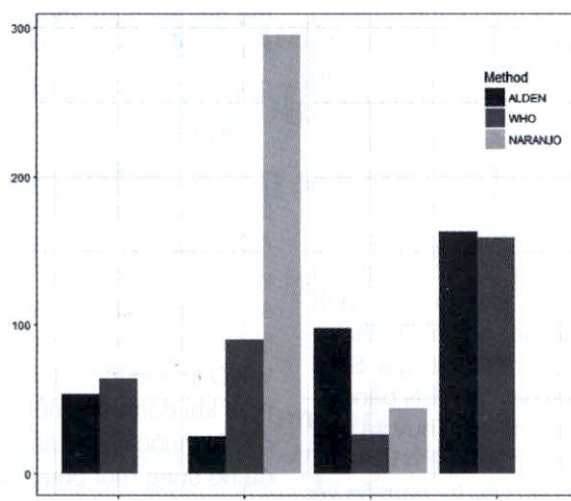
Bảng 5. Mức độ tương quan và giá trị chẩn đoán của thang WHO và Naranjo so với ALDEN

Giá trị chẩn đoán của cặp phương pháp	WHO-ALDEN	Naranjo-ALDEN
Độ nhạy Se	85,8%	100%
Độ đặc hiệu Sp	36,2%	0,0%
Giá trị dự đoán dương tính	59,2 %	51,6 %
Giá trị dự đoán âm tính	70,2 %	100 %
Hệ số tương quan Spearman ( $\rho$ )	0,38	0,23
Giá trị $p$	< 0,0001	< 0,0001

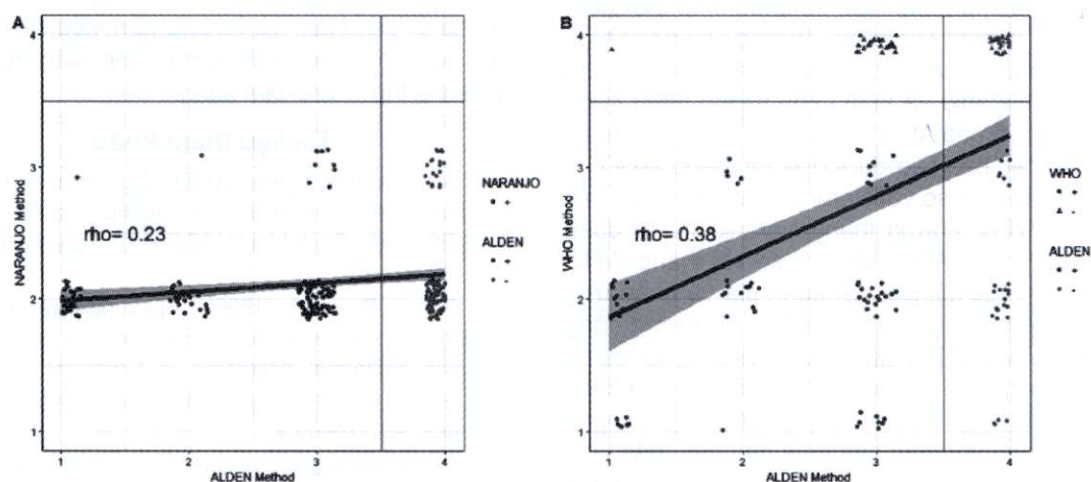
### Bàn luận

Từ năm 1976, trên thế giới đã có nhiều hướng tiếp cận trong quy kết mối quan hệ nhân quả thuốc-ADR, chủ yếu được chia thành 3 nhóm lớn: ý kiến của chuyên gia dựa theo tiêu chí lâm sàng, tiếp cận theo xác suất và thuật toán [6-9]. Quyết định của chuyên gia hoặc nhân viên y tế dựa trên tiêu chí lâm sàng thường

được áp dụng trong thực hành thường quy. Tuy nhiên, ý kiến của chuyên gia ở một góc độ nào đó tiềm ẩn nhiều khiếm khuyết như mang đậm tính chủ quan và thiếu sự chuẩn hoá [9]. Điều này có xu hướng dẫn tới độ lặp lại thấp trong đánh giá mối liên quan thuốc-ADR. Hơn nữa, tiến trình đưa ra quyết định của chuyên gia thường không được diễn giải rõ ràng, vì thế thiếu “minh bạch” và không “bắt buộc” được [9]. Bên cạnh đó, hướng tiếp cận xác suất là hiện còn gặp nhiều khó khăn trong việc áp dụng trong thực hành thường quy do cần phải dựa theo phân phối mẫu về xác suất. Vì vậy, phương pháp sử dụng thuật toán dường như là một phương án dễ dàng áp dụng nhất trong thực hành với việc cho điểm các tiêu chí và đánh giá dựa vào kết quả tổng điểm thu được. Khi sử dụng thuật toán kiểu như ALDEN hay Naranjo, sự đồng thuận của các lần đánh giá khác nhau của cùng một người đánh giá hoặc giữa các người đánh giá khác nhau tương đối cao, tuy nhiên kết quả phụ thuộc chủ yếu vào trọng số được gán cho mỗi tiêu chí, đây chính là yếu tố dựa trên kinh nghiệm



Hình 1. Tỷ lệ mức quy kết thuốc-ADR thẩm định theo 3 thang



Hình 2. A - Mức độ tương quan giữa phương pháp Naranjo so với phương pháp ALDEN; B - Mức độ tương quan giữa phương pháp WHO so với phương pháp ALDEN

**Bảng 5.** Mức độ tương quan và giá trị chẩn đoán của thang WHO và Naranjo so với ALDEN

Giá trị chẩn đoán của cặp phương pháp	WHO-ALDEN	Naranjo-ALDEN
Độ nhạy Se	85,8%	100%
Độ đặc hiệu Sp	36,2%	0,0%
Giá trị dự đoán dương tính	59,2 %	51,6 %
Giá trị dự đoán âm tính	70,2 %	100 %
Hệ số tương quan Spearman ( $\rho$ )	0,38	0,23
Giá trị $p$	< 0,0001	< 0,0001

## Bàn luận

Từ năm 1976, trên thế giới đã có nhiều hướng tiếp cận trong quy kết mối quan hệ nhân quả thuốc-ADR, chủ yếu được chia thành 3 nhóm lớn: ý kiến của chuyên gia dựa theo tiêu chí lâm sàng, tiếp cận theo xác suất và thuật toán [6-9]. Quyết định của chuyên gia hoặc nhân viên y tế dựa trên tiêu chí lâm sàng thường

được áp dụng trong thực hành thường quy. Tuy nhiên, ý kiến của chuyên gia ở một góc độ nào đó tiềm ẩn nhiều khiếm khuyết như mang đậm tính chủ quan và thiếu sự chuẩn hoá [9]. Điều này có xu hướng dẫn tới độ lặp lại thấp trong đánh giá mối liên quan thuốc-ADR. Hơn nữa, tiến trình đưa ra quyết định của chuyên gia thường không được diễn giải rõ ràng, vì thế thiếu “minh bạch” và không “bất chước” được [9]. Bên cạnh đó, hướng tiếp cận xác suất là hiện còn gặp nhiều khó khăn trong việc áp dụng trong thực hành thường quy do cần phải dựa theo phân phối mẫu về xác suất. Vì vậy, phương pháp sử dụng thuật toán đường như là một phương án dễ dàng áp dụng nhất trong thực hành với việc cho điểm các tiêu chí và đánh giá dựa vào kết quả tổng điểm thu được. Khi sử dụng thuật toán kiểu như ALDEN hay Naranjo, sự đồng thuận của các lần đánh giá khác nhau của cùng một người đánh giá hoặc giữa các người đánh giá khác nhau tương đối cao, tuy nhiên kết quả phụ thuộc chủ yếu vào trọng số được gán cho mỗi tiêu chí, đây chính là yếu tố dựa trên kinh nghiệm



chuyên môn. Các phương pháp loại này có thể áp dụng rộng rãi (mục đích để đánh giá tất cả các ADR và tất cả các thuốc) hoặc cụ thể trong từng trường hợp (tức là áp dụng cho ADR cụ thể và thuốc liên quan tương ứng).

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã bước đầu áp dụng thang ALDEN để đánh giá phản ứng SJS/TEN trong CSDL báo cáo ADR nhằm với mục đích so sánh mức độ tương đồng với các phương pháp chung khác. Naranjo mặc dù là phương pháp được kỳ vọng là một công cụ nhạy bén để phát hiện các tín hiệu cảnh giác được (khách quan, độ lặp lại cao), tuy nhiên thang này lại hoàn toàn không phù hợp để đánh giá SJS/TEN do độ đặc hiệu của Naranjo so với ALDEN bằng 0. Trước đó, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy và CS. năm 2011 ("So sánh thẩm định mối quan hệ nhân quả phản ứng có hại của thuốc trong báo cáo tự nguyện về Trung tâm DI&ADR Quốc gia bằng phương pháp của Naranjo và phương pháp của Tổ chức Y tế thế giới", *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội*) trên báo cáo ADR của Việt Nam ( $n = 100$ ) cho rằng 2 thang Naranjo và WHO khá tương đồng trong đánh giá các báo cáo ADR ( $\kappa = 0,52$ ). Tuy nhiên khi áp dụng đối với các báo cáo SJS/TEN thì thang WHO có độ đặc hiệu cao hơn so với Naranjo trong đánh giá các báo cáo SJS/TEN, nhưng thang Naranjo lại dự đoán các báo cáo "không ADR" tốt hơn so với thang WHO (độ nhạy Se = 100%). Đối với đánh giá về phản ứng ngoài da nghiêm trọng, rõ ràng là ít có sự tương đồng giữa WHO và ALDEN và gần như không có sự tương đồng giữa thang Naranjo và thang ALDEN. Do sự khác nhau trong cấu trúc, tiêu chuẩn quy kết và cách lượng giá tiêu chuẩn có sự khác biệt giữa các loại phản ứng có hại, việc áp dụng 1 thang chuyên biệt như ALDEN sẽ có ý nghĩa rất lớn trong thực hành lâm sàng vì thang này được công nhận là có thể xác định chính xác thuốc gây ra SJS/TEN và không cần ngừng điều trị với các thuốc điều trị khác [5].

Sự khác biệt lớn nhất của 2 thang WHO với ALDEN tập trung ở mối liên hệ về mặt thời gian (thời gian tiềm tàng của SJS/TEN thường từ 4 tới 28 ngày), điều này gây nhiễu đối và gây ảnh hưởng tới ý kiến đánh giá chủ quan của chuyên gia [4]. Bên cạnh đó, yếu tố tái sử dụng thuốc không được phép áp dụng do mức độ nghiêm trọng của ADR dẫn tới ít mức quy kết mức "chắc chắn" đối với các báo cáo này khi dùng thang WHO. Sự khác biệt lớn nhất giữa thang Naranjo so với ALDEN là không loại trừ được các yếu tố gây nhiễu như bệnh mắc kèm, thuốc sử dụng đồng thời, ngừng thuốc cùng lúc với tất cả các điều trị đồng thời hoặc ngừng thuốc mà không có tiến triển. Do bản chất đặc thù của SJS/TEN bao gồm tập hợp của nhiều triệu chứng đặc hiệu và không đặc hiệu, việc phát hiện và phân biệt với các ADR khác cũng đặt ra thách thức đối với người báo cáo cũng như chuyên gia thẩm định. Điều này có

thể giải thích sự không đặc hiệu khi áp dụng các thang không chuyên biệt trong đánh giá quan hệ nhân quả của các báo cáo SJS/TEN.

## Kết luận

Đây là nghiên cứu đầu tiên vận dụng thang ALDEN để đánh giá các báo cáo SJS/TEN trong CSDL báo cáo ADR của Việt Nam. Nghiên cứu cũng chỉ ra thang WHO và thang Naranjo có mức độ tương đồng khá thấp khi so sánh với thang ALDEN khi đánh giá các báo cáo liên quan tới loại phản ứng này. Độ đặc hiệu của thang WHO khá thấp và thang Naranjo hoàn toàn không đặc hiệu khi đánh giá mối quan hệ nhân quả SJS/TEN gây ra bởi thuốc khi so sánh với thang ALDEN. Nghiên cứu đã bổ sung một phương pháp mới chuyên biệt hơn để đánh giá các phản ứng trên da nghiêm trọng như SJS/TEN trong hệ thống các phương pháp thẩm định ADR hiện tại ở Việt Nam và hướng đến việc cân nhắc áp dụng ALDEN trong thực hành cảnh giác được cũng như trong thực hành lâm sàng.

## Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Văn Đoàn (2005), "Nghiên cứu hội chứng Stevens-Johnsson và Lyell do dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng-MDLS Bệnh viện Bạch Mai (1997-2002)", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 33, 57-63.
2. Rzany B. et al. (1996), "Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry", *J. Clin. Epidemiol.*, 49, 769-773.
3. Mockenhaupt, M. et al. (2008), "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study", *J. Invest. Dermatol.*, 128, 35-44.
4. Marotti M. (2012), "Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) syndromes", *Rev. Assoc. Médica Bras. Engl. Ed.*, 58, 276-278.
5. Sassolas B. et al. (2010), "ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-Control analysis", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88, 60-68.
6. Irey N. S. (1976), "Diagnostic problems in drug-induced diseases", *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 6, 272-277.
7. Edwards I. R., Lindquist M., Wiholm B. E. & Napke E. (1990), "Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions" *Lancet*, 336, 156-158.
8. Clark J. A., Klinecicz S. L. & Stang P. E. (2001), "Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with health care treatment products", *Epidemiol. Rev.*, 23, 191-210.
9. Arimone Y. et al. (2006), "A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment", *J. Clin. Epidemiol.*, 59, 308-314.

(Ngày nhận bài: 28/12/2016 - Ngày phản biện: 22/03/2017 - Ngày duyệt đăng: 02/06/2017)