

## THÔNG TIN THUỐC

Kính gửi: Các khoa, phòng

**Phản vệ 2 pha** tái phát sau khi hết triệu chứng ban đầu mà không tiếp xúc lại với dị nguyên, thường xảy ra sau khi sốc pha đầu 1 – 8 giờ, kéo dài thời gian sốc lên đến 72 giờ và nguy hiểm, có thể gây tử vong. Tổ Thông tin thuốc xin cung cấp thông tin như sau:

### PHẢN VỆ 2 PHA: MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý TRONG THỰC HÀNH

Tháng 5/2020, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được báo cáo ADR về một trường hợp sốc phản vệ xảy ra trên bệnh nhân nữ, 43 tuổi, được nghi ngờ là phản ứng 2 pha.

Theo thông tin trong báo cáo, lúc 7 giờ 50 phút sáng ngày 13/5/2020, bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch chậm cefotaxim 1 g để điều trị bứu bã lưng bội nhiễm. Sau tiêm 10 phút, bệnh nhân mệt, da nổi mẩn đỏ, ngứa, vã mồ hôi, mạch nhẹ, huyết áp 60/40 mmHg. Sau khi xử trí bằng phác đồ chống sốc phản vệ, phản ứng được cải thiện và bệnh nhân tỉnh táo, ổn định lúc 9 giờ cùng ngày. Tuy nhiên, một giờ sau, tình trạng bệnh nhân bắt đầu xấu dần với các triệu chứng mệt, vã mồ hôi, chân tay lạnh, huyết áp 60/40 mmHg, sau đó hôn mê, mạch và huyết áp không đo được, tiên lượng nặng.

Mặc dù phản vệ là phản ứng dị ứng đã được ghi nhận nhiều trong y văn và thực hành lâm sàng, nhưng trường hợp phản vệ 2 pha tương tự trường hợp nêu trên ít được ghi nhận. Do đó, chúng tôi đã tiến hành tra cứu một số tài liệu để tìm hiểu rõ hơn về loại phản ứng này. Theo Uptodate [1], có 3 loại phản vệ đã được ghi nhận, bao gồm phản vệ một pha (uniphasic), phản vệ 2 pha (biphasic) và phản vệ trơ (protracted). Trong đó:

- **Phản vệ một pha** là dạng phản vệ phổ biến nhất, chiếm khoảng 80%-90% các trường hợp phản vệ. Phản vệ một pha thường đạt đỉnh trong một vài giờ sau khi xuất hiện triệu chứng. Sau đó, một số trường hợp có thể tự hồi phục hoặc hồi phục sau khi xử trí, thường trong vòng vài giờ.

- **Phản vệ trơ** kém đáp ứng với xử trí có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày mà không có biểu hiện hồi phục hoàn toàn và rõ ràng. Phản vệ trơ tỏ ra hiếm gặp, mặc dù tỷ lệ chính xác chưa được xác định rõ.

- **Phản vệ 2 pha** được đặc trưng bởi một phản ứng ban đầu, sau đó là giai đoạn không triệu chứng kéo dài từ 1 giờ hoặc lâu hơn, tiếp đó các triệu chứng tiếp tục xuất hiện mà không có phơi nhiễm với kháng nguyên. Phản ứng 2 pha đã được ghi nhận liên quan đến

hiều tác nhân, bao gồm cả thuốc được dùng qua đường uống, đường tiêm, hoặc trường hợp phản vệ không rõ nguyên nhân.

### **Tỷ lệ phản ứng 2 pha**

Tỷ lệ phản ứng 2 pha trong các nghiên cứu tiền cứu và hồi cứu dao động trong khoảng 0,4%-23% tất cả các trường hợp phản vệ. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở khoa cấp cứu. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp đưa ra kết quả ước tính với tỷ lệ phản ứng khoảng 5% và thời gian trung bình từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng là 11 giờ. Tổng quan này ghi nhận các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ban đầu là hạ huyết áp, hoặc bệnh nhân gặp phản ứng với một tác nhân chưa xác định, có nguy cơ gặp phản ứng 2 pha tăng lên. Một số ca tử vong cũng đã được ghi nhận. Một tổng quan y văn sau đó phân tích các trường hợp xảy ra tại khoa cấp cứu phát hiện tỷ lệ phản ứng thấp hơn so với các báo cáo trước đó, và nhiều phản ứng 2 pha không có ý nghĩa lâm sàng.

### **Độ nặng của các triệu chứng tái phát**

Trong phản ứng 2 pha, không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát, và các triệu chứng ở pha thứ 2 không nhất thiết giống như pha đầu tiên. Đa số các nghiên cứu phát hiện rằng các triệu chứng tái phát thường ít nghiêm trọng như triệu chứng ban đầu. Mày đay tỏ ra đặc biệt phổ biến ở pha thứ 2 và thường là triệu chứng duy nhất. Tuy nhiên, pha thứ 2 của một trường hợp phản vệ có thể có mức độ nặng hơn, thậm chí gây tử vong.

### **Thời gian xuất hiện triệu chứng tái phát**

Có sự dao động lớn về khoảng thời gian giữa thời điểm hồi phục các triệu chứng ban đầu và thời điểm xuất hiện các triệu chứng tái phát. Trong một nghiên cứu trên 103 bệnh nhân được liên lạc trong vòng 72 giờ sau khi nhập viện khoa cấp cứu do phản vệ, thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng tái phát là 10 giờ. Tuy nhiên, 40% bệnh nhân trong các trường hợp này có các triệu chứng tái phát xuất hiện hơn 10 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu. Một số nghiên cứu khác cũng phát hiện khoảng giờ gian không triệu chứng kéo dài từ 1-30 giờ. Có một nghiên cứu mô tả một ca phản ứng 2 pha xuất hiện 72 giờ sau khi hồi phục các triệu chứng ban đầu và đây được coi là một trường hợp ngoại lệ.

### **Nguyên nhân**

Nguyên nhân của phản vệ 2 pha còn chưa được biết rõ, mặc dù có một số cơ chế đã được gợi ý, bao gồm:

- Sự tập trung của các tế bào viêm;
- Đợt thoát bọng thứ 2 của tế bào mast;
- Tổng hợp muone yếu tố hoạt hóa bạch cầu;
- Tác dụng của các biện pháp xử trí “biến mất dần”;
- Hấp thu kháng nguyên không đồng đều.

Phản vệ 2 pha có thể xuất hiện với nhiều tác nhân khác nhau, bao gồm thuốc cản quang, thuốc chống viêm không steroid, kháng sinh, thức ăn, côn trùng cắn hoặc nọc độc... Phản ứng này có thể xuất hiện trên cả đối tượng trẻ em và người lớn.

### **Yếu tố nguy cơ**

Dựa trên dữ liệu hiện có, không thể dự đoán chắc chắn các bệnh nhân nào sẽ xuất hiện phản ứng 2 pha. Một tổng quan hệ thống tạo nền tảng cho bản cập nhật chỉ số thực hành năm 2020 về phản vệ tại Hoa Kỳ đã xác định được 32 nghiên cứu, hầu hết là nghiên cứu quan sát hoặc hồi cứu, đánh giá các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha. Kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ của phản vệ 2 pha bao gồm:

- Các triệu chứng ban đầu nặng: tổng quan trên phát hiện nhu cầu sử dụng >1 liều adrenalin (OR 4,82; 95% CI 2,70-8,58) và các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp) (OR 2,11; 95% CI 1,23-3,61) là các yếu tố nguy cơ của phản ứng 2 pha.

- Sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ: sử dụng adrenalin muộn hoặc không đầy đủ có liên quan đến các biến cố 2 pha.

- + Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 430 lần thăm khám tại khoa cấp cứu do phản vệ, khoảng 5% bệnh nhân có phản ứng 2 pha có ý nghĩa lâm sàng. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện phản vệ đến thời điểm lần đầu sử dụng adrenalin ở bệnh nhân gặp phản vệ 2 pha dài hơn so với ở bệnh nhân gặp phản ứng một pha (78 phút so với 45 phút).

- + Trong tổng quan hệ thống năm 2020 nêu trên, khoảng thời gian >60 phút tính đến liều adrenalin đầu tiên được sử dụng cũng được phát hiện có liên quan đến phản vệ 2 pha. Kết quả này được rút ra từ 8 nghiên cứu hồi cứu (mức độ bằng chứng rất thấp).

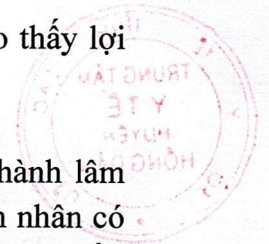
### **Dự phòng**

Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được coi là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư số 51/2017/ TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế.

Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, không cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát.

### **Theo dõi và nhập viện [1]**

Các nguy cơ không rõ ràng của phản vệ 2 pha dẫn đến khó khăn trong thực hành lâm sàng. Bản cập nhật năm 2020 của các chỉ số thực hành Hoa Kỳ gợi ý rằng bệnh nhân có các triệu chứng ban đầu nặng (như hạ huyết áp), hoặc cần sử dụng nhiều hơn một liều adrenalin để xử trí các triệu chứng ban đầu, nên được theo dõi lâu hơn do có thể tăng nguy cơ gặp phản ứng 2 pha. Tuy nhiên, độ dài khoảng thời gian theo dõi chưa được nêu cụ thể. Nên cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi và bệnh nhân thường được **nhập viện ít nhất 24 giờ**, mặc dù thời gian theo dõi có thể thay đổi dựa trên các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân và khoảng cách đến khoa cấp cứu



## Kết luận

- Không thể dự đoán trước độ nặng của các triệu chứng tái phát trong phản vệ 2 pha. Ở một số ít bệnh nhân, triệu chứng tái phát có mức độ nặng, thậm chí gây tử vong.
- Bằng chứng hiện có gợi ý rằng các triệu chứng ban đầu ở mức độ nặng (như hạ huyết áp), và sự cần thiết phải dùng >1 liều adrenalin để xử trí, có thể là các yếu tố nguyên nhân gây phản ứng 2 pha. **Nên cân nhắc cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi.**
- Xử trí nhanh chóng với adrenalin dẫn đến hồi phục hoàn toàn các triệu chứng được cho là biện pháp hiệu quả nhất ngăn ngừa phản vệ 2 pha. Tại Việt Nam, biện pháp xử trí phản vệ đã được hướng dẫn chi tiết trong Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế. Các liệu pháp bổ sung, như thuốc kháng histamin và glucocorticoid, chưa cho thấy lợi ích rõ rệt trong ngăn ngừa các triệu chứng tái phát.
- Với bệnh nhân được xuất viện sau khi gặp phản vệ, bệnh nhân cần được tư vấn rằng các triệu chứng có thể xuất hiện lại trong vòng 3 ngày sau khi xuất viện các triệu chứng ban đầu.


## Tài liệu tham khảo

1. Phillip L Lieberman (2020). Biphasic and protracted anaphylaxis. Uptodate. Retrieved 13 August 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis>.
2. Cảnh giác được: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/238>
3. Bộ Y tế (2017). Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 về việc hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

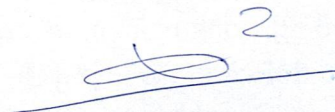
**DUYỆT LÃNH ĐẠO**

**P.KHNV**

**TỔ THÔNG TIN**

  
  
BS CKII Ngô Thanh Hằng

  
BS CKII Lâm Hoàng Thông

  
BS Võ Thanh Huyền